

Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты

Гончарова И. А.¹, Панфилов Д. С.², Беляева С. А.¹, Козлов Б. Н.², Назаренко М. С.¹

Цель. Анализ структуры коморбидности у пациентов с аневризмой восходящей аорты (АВА) в Сибирском федеральном округе (СФО).

Материал и методы. В исследование включены 163 пациента (114 мужчин (56,8±12,1 лет) и 49 женщин (59,4±10,4 лет)) с АВА, которым было проведено открытое хирургическое лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Заключение о наличии сопутствующих патологий ставили на основании анамнеза и инструментальных исследований. Сравнение частот сопутствующих заболеваний в группе больных АВА между мужчинами и женщинами, а также между больными с АВА СФО, другими группами больных с данной патологией, популяционными выборками и больными другими сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнено с использованием критерия χ^2 или точного теста Фишера в программе Statistica v. 12.

Результаты. У пациентов с АВА наиболее часто встречается артериальная гипертензия (67,5%), бicuspidальный аортальный клапан (44,2%), ишемическая болезнь сердца (38,6%), аритмия (31,3%) и хроническая сердечная недостаточность (27,6%). Атеросклероз аорты, коронарных и сонных артерий встречается с частотой 12,9%, 16,6% и 5,5%, соответственно. Среди других форм патологий наиболее частыми являются дисплазия соединительной ткани (65,6%), ожирение (12,3%), хронический обструктивный бронхит (9,8%). У мужчин с АВА чаще по сравнению с женщинами выявляется инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий (11,4% и 20,2% vs 2% и 6,1%; $p<0,05$), а у женщин — атеросклероз сонных артерий и нарушение мозгового кровообращения (12,2% и 18,4% vs 2,6% и 5,3%, $p<0,05$). Средняя "нагруженность" сопутствующими заболеваниями при АВА составляет 5,1±2,5 на человека и не различается между мужчинами и женщинами. У пациентов с АВА СФО по сравнению с другими сравниваемыми группами реже регистрируется атеросклероз аорты, коронарных и сонных артерий, инфаркт миокарда, инсульт, а также сахарный диабет 2 типа.

Заключение. Больные с АВА СФО характеризуются сложной структурой коморбидности, включающей как патологии сердечно-сосудистой системы и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и другие формы патологий, в т.ч. заболевания легких, почек, желудочно-кишечного тракта, инфекционные и онкологические заболевания. Для подтверждения наличия феномена обратной коморбидности между АВА, атеросклерозом сосудов других бассейнов и сахарным диабетом 2 типа необходимо проведение крупномасштабных унифицированных по дизайну эпидемиологических, морфологических и молекулярно-генетических исследований, позволяющих выявить фундаментальные механизмы, лежащие в его основе.

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела аорты, сопутствующие заболевания, дистрофия.

Отношения и деятельность. Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

¹НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Гончарова И. А.* — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-9527-7015, Панфилов Д. С. — д.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Беляева С. А. — аспирант НИИ медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-0037-2205, Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Назаренко М. С. — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
irina.goncharova@medgenetics.ru

АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, РФ — Российская Федерация, СА — сонные артерии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СФО — Сибирский федеральный округ, ФП — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.06.2022

Рецензия получена 30.06.2022

Принята к публикации 08.07.2022



Для цитирования: Гончарова И. А., Панфилов Д. С., Беляева С. А., Козлов Б. Н., Назаренко М. С. Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5102. doi:10.15829/1560-4071-2022-5102. EDN OKNGZA

Structure of comorbidity in ascending aortic aneurysm

Goncharova I. A.¹, Panfilov D. S.², Belyaeva S. A.¹, Kozlov B. N.², Nazarenko M. S.¹

Aim. To analyze the comorbidity structure in patients with ascending thoracic aortic aneurysm (TAA) in the Siberian Federal District (SFD).

Material and methods. The study included 163 patients (114 men (56,8±12,1 years) and 49 women (59,4±10,4 years)) with ascending TAA, who underwent open surgical treatment at the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. Concomitant pathologies were assessed on the basis of anamnesis and paraclinical investigations. Comparison of the prevalence of concomitant diseases in the group of patients with ascending TAA between men and women, as well as between patients ascending TAA in the SFD, other groups of patients with this pathology, population samples and patients with other cardiovascular diseases was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test in the Statistica 12 program.

Results. In patients with ascending TAA, hypertension (67,5%), bicuspid aortic valve (44,2%), coronary artery disease (38,6%), arrhythmia (31,3%), and heart

failure (27,6%). Atherosclerosis of the aorta, coronary and carotid arteries occur with a prevalence of 12,9%, 16,6% and 5,5%, respectively. Among other forms of pathologies, the most common are connective tissue dysplasia (65,6%), obesity (12,3%), and chronic obstructive bronchitis (9,8%). In men with ascending TAA, myocardial infarction and atrial fibrillation are detected more often than women (11,4% and 20,2% vs 2% and 6,1%; $p<0,05$), and in women — carotid atherosclerosis and impaired cerebral circulation (12,2% and 18,4% vs 2,6% and 5,3%, $p<0,05$). Compared to other compared groups, aortic, coronary and carotid atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and type 2 diabetes were less frequently recorded in patients with ascending TAA in the SFD.

Conclusion. Patients with ascending TAA in the SFD are characterized by a complex structure of comorbidity, including both cardiovascular pathologies and related risk factors, and other pathologies, including diseases of the lungs, kidneys,

gastrointestinal tract, infectious and cancer diseases. To confirm the presence of inverse comorbidity between ascending TAA, atherosclerosis of other location, and type 2 diabetes, large-scale epidemiological, morphological, and molecular genetic studies are needed, which will reveal the fundamental mechanisms underlying it.

Keywords: ascending aortic aneurysm, concomitant diseases, dystrophy.

Relationships and Activities. The collection and analysis of information was carried out with the financial support of the RGNF grant № 22-25-00701.

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Goncharova I.A.* ORCID: 0000-0002-9527-7015, Panfilov D.S. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Belyaeva S.A. ORCID: 0000-0002-0037-2205, Kozlov B.N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Nazarenko M.S. ORCID: 0000-0002-0673-4094.

*Corresponding author:
irina.goncharova@medgenetics.ru

Received: 08.06.2022 **Revision Received:** 30.06.2022 **Accepted:** 08.07.2022

For citation: Goncharova I.A., Panfilov D.S., Belyaeva S.A., Kozlov B.N., Nazarenko M.S. Structure of comorbidity in ascending aortic aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5102. doi:10.15829/1560-4071-2022-5102. EDN OKNGZA

Ключевые моменты

- Больные с аневризмой восходящей аорты имеют сложную структуру коморбидности, включающую различные формы патологий.
- При аневризме восходящей аорты реже, чем в других группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и популяционных выборках регистрируется атеросклероз аорты, коронарных и сонных артерий, инфаркт миокарда, инсульт и сахарный диабет типа 2, что может служить косвенным подтверждением наличия обратной коморбидности между данными патологиями.

Key messages

- Patients with ascending aortic aneurysm have a complex structure of comorbidity, including various types of pathologies.
- Compared to other groups of patients with cardiovascular diseases and population samples, aortic, coronary and carotid atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and type 2 diabetes were less frequently recorded in patients with ascending TAA, which can serve as an indirect confirmation of inverse comorbidity between these pathologies.

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приводят, с одной стороны, к снижению смертности, а с другой — к увеличению в популяции доли лиц с сочетанием нескольких хронических заболеваний [1]. Сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного индивида определяется как коморбидность или мультиморбидность и наблюдается примерно у 75% пожилых людей независимо от их этнической принадлежности [2].

Понятие коморбидности включает в себя не только одновременно встречающиеся у одного индивида заболевания, но и альтернативные взаимоотношения, представляющие собой редкое сочетание или взаимоисключение болезней, определяемое как обратная коморбидность (дистропия) [3]. Согласно ряду исследований, к ССЗ, которые находятся в антагонистических взаимоотношениях друг с другом и могут служить примером дистропии, относятся аневризма восходящей аорты (АВА) и атеросклероз сонных (СА)/коронарных артерий (КА), а также сахарный диабет 2 типа (СД2) [4, 5].

Грудная аорта — это сложная, неоднородная структура с точки зрения эмбрионального развития, где корень аорты и нисходящая часть развиваются из мезодермы, а восходящая часть и дуга аорты — из клеток нервного гребня [6]. Каждый сегмент аорты

развивается и дифференцируется под воздействием своего специфического генетического паттерна [7]. Это, в свою очередь, может приводить к различной частоте атеросклероза и аневризм разных отделов аорты и их связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее клиническими проявлениями. Об этом говорят и факты, свидетельствующие о дифференциальной этиологической основе аневризмы разных отделов грудной аорты, где аневризма восходящего отдела является генетически опосредованной, а нисходящего — более тесно связанной с приобретенными патологиями (дислипидемия, атеросклероз, СД2) [8].

Вместе с тем данные о связи АВА и атеросклероза аорты и сосудов других бассейнов противоречивы. С одной стороны, атеросклероз, который является системным многофакторным заболеванием, рассматривают как фактор риска (ФР) развития аневризмы аорты. С другой стороны, есть некоторые свидетельства в пользу гипотезы о существовании обратной коморбидности между АВА и атеросклерозом сосудов других бассейнов. Эта гипотеза основывается на тех фактах, что пациенты с АВА имеют более низкие общие показатели толщины комплекса интима-медиа СА [9], характеризуются более низкими значениями кальцификации КА [10] и меньшую частоту встречаемости инфаркта миокарда (ИМ) [4] по сравнению с лицами без аневризмы.

Другим известным фактором сердечно-сосудистого риска является СД2, однако подавляющее большинство эпидемиологических исследований выявили обратную связь между распространенностью, заболеваемостью сахарным диабетом и аневризмой аорты, причем как грудного, так и брюшного отделов [5].

Следует отметить, что зачастую экспериментальные работы объединяют разные типы сахарного диабета и аневризмы аорты, включая сахарный диабет 1 и 2 типов, аневризму различных отделов грудной аорты и брюшную аорту, которые различаются как по патофизиологическим механизмам формирования, так и по эмбриональному происхождению [6].

Анализ спектра сопутствующих патологий при АВА проведен в единичных работах [4, 11-14]. При этом спектр сопутствующих заболеваний ограничен фенотипами, которые представляют собой ФР для АВА. Вместе с тем, как известно, "нагруженность" сопутствующими патологиями может быть одним из факторов изменения темпов прогрессирования, особенностей течения и исходов основного заболевания.

Таким образом, целью настоящего исследования является анализ структуры коморбидности у пациентов с АВА Сибирского федерального округа (СФО).

Материал и методы

В анализ включены 163 пациента (средний возраст $57,6 \pm 11,7$ лет) с АВА/дилатацией, проживающих на территории СФО, в основном Томска и Томской области (37,4%), Алтайского края (30,0%) и Хакасии (8,5%). Группа включала 114 мужчин ($56,8 \pm 12,1$ лет) и 49 женщин ($59,4 \pm 10,4$ лет). По этнической принадлежности — 95% пациентов — славяне.

Всем пациентам проведено открытое хирургическое лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период 2013-2020 гг. Критерии включения в исследование: (i) расширение восходящей аорты $>5,5$ см без сочетанного поражения аортального клапана, (ii) расширение восходящей аорты $>4,5$ см при выраженном наличии стеноза аортального клапана или его недостаточности (2+ степень). Из исследования исключены пациенты с расслоением/разрывом аорты, с ложными аневризмами аорты, а также пациенты, требующие повторных вмешательств на проксимальных отделах грудной аорты. Размеры аорты определяли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии перпендикулярно продольной оси с захватом стенки на нескольких уровнях в соответствии с национальными рекомендациями [15]. Анализ и оценку изображений выполняли

Таблица 1

Спектр сопутствующих заболеваний у пациентов с АВА

Патология		Все пациенты, n=163	Мужчины, n=114 (69,9%)	Женщины, n=49 (30,1%)	p
		n/% от общего числа пациентов			
Ишемическая болезнь сердца		63/38,6	48/42,1	15/30,6	0,393
Инфаркт миокарда		14/8,6	13/11,4	1/2,0	0,040*
Хроническая сердечная недостаточность		45/27,6	34/29,8	11/22,4	0,438
Атеросклероз	Всего	61/37,4	41/36,0	20/40,8	0,681
	Аорты	21/12,9	15/13,2	6/12,2	0,924
	Коронарных артерий	27/16,6	22/19,3	5/10,2	0,229
	Сонных артерий	9/5,5	3/2,6	6/12,2	0,022*
	Висцеральных артерий	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Почечных артерий	1/0,6	0/0	1/2,0	–
	Бедренных артерий	2/1,2	0/0	2/4,1	–
Патологии сердца и сосудов	Всего	21/12,9	16/14,0	5/10,2	0,678
	Гипертрофия левого желудочка	8/4,9	6/5,3	2/4,1	0,137
	Аневризма левого желудочка	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Врожденные пороки сердца	10/6,1	8/7,0	2/4,1	0,718
	Аневризма коронарной артерии	1/0,6	0/0	1/2,0	–
	Мышечный мостик ПНА	1/0,6	1/0,9	0/0	–
Патология клапанов	Все	127/77,8	89/78,1	38/75,5	0,975
	Бикуспидальный АоК (БАК)	72/44,2	52/45,6	20/40,8	0,693
	Стеноз АоК	31/19,0	20/17,5	11/22,4	0,607
	Недостаточность АоК	17/10,4	11/9,6	6/12,2	0,346
	Стеноз МК	2/1,2	2/1,7	0/0	–
	Недостаточность МК	2/1,2	1/0,9	1/2,0	0,512*
	Недостаточность ТК	3/1,8	3/2,6	0/0	–

Таблица 1. Продолжение

Патология		Все пациенты, n=163	Мужчины, n=114 (69,9%)	Женщины, n=49 (30,1%)	p
		n/% от общего числа пациентов			
Наследственные заболевания	Всего	110/67,5	81/71,0	29/59,2	0,193
	Дисплазия соединительной ткани	107/65,6	78/68,4	29/59,2	0,338
	Синдром Марфана	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Марфаноподобный синдром	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Синдром Вильямса-Бойрена	1/0,6	1/0,9	0/0	–
Нарушение ритма	Всего	51/31,3	38/33,3	13/26,5	0,500
	Фибрилляция предсердий	26/15,9	23/20,2	3/6,1	0,017*
	Экстрасистолия	14/8,6	8/7,0	6/12,2	0,431
	Тахикардия	11/6,7	7/6,1	4/8,2	0,432*
Нарушение проводимости	Всего	8/4,9	7/6,1	1/2,0	0,247
	Атриовентрикулярная блокада	5/3,0	4/3,5	1/2,0	0,526
	Блокада левой ножки пучка Гиса	3/1,8	3/2,6	0/0	–
НМК	Всего	15/9,2	6/5,3	9/18,4	0,018
	Острое	4/2,4	1/0,9	3/6,1	0,082*
	Хроническое	11/6,7	5/4,4	6/12,2	0,135
Патология легких	Всего	27/16,6	22/19,3	5/10,2	0,229
	ХОБЛ	16/9,8	12/10,5	4/8,2	0,799
	Легочная гипертензия	6/3,8	6/5,3	0/0	–
	Бронхиальная астма	2/1,2	2/1,7	0/0	–
	Пневмофиброз	2/1,2	1/0,9	1/2,0	0,875*
	Тромбоэмболия легочной артерии	1/0,6	1/0,9	0/0	–
Патология почек	Всего	13/8,0	9/7,9	4/8,2	0,587*
	Мочекаменная болезнь	5/3,0	3/2,6	2/4,1	0,474*
	ХПН	5/3,0	4/3,5	1/2,0	0,651*
	Кисты	3/2,4	2/1,7	1/2,0	0,660*
Сахарный диабет 2 типа		9/5,5	6/5,3	3/6,1	0,542*
Патологии ЖКТ ¹		6/3,7	4/3,5	2/4,1	0,584*
Остеоартроз		2/1,2	1/0,9	1/2,0	0,875*
Ожирение		20/12,3	32/28,1	18/36,7	0,360
Дислипидемия		7/4,3	4/3,5	3/6,1	0,353*
Артериальная гипертензия		110/67,5	78/68,4	32/65,3	0,836
Варикозная болезнь вен нижних конечностей		7/4,3	4/3,5	3/6,1	0,353*
Паховая грыжа		4/2,4	3/2,6	1/2,0	0,651*
Инфекционные заболевания ²		3/1,8	1/0,9	2/4,1	0,215*
Онкологические заболевания ³		8/4,9	6/5,3	2/4,1	0,549*

Примечание: * — уровень значимости получен точным критерием Фишера; ¹ — панкреатит, желчекаменная болезнь, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит; ² — хронический гепатит В, инфекционный эндокардит; ³ — легких, мочевого пузыря, почек, позвоночника, простаты, поперечно-ободочной кишки.

Сокращения: Аок — аортальный клапан, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МК — митральный клапан, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТК — трикуспидальный клапан, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, p — уровень значимости, полученный методом χ^2 с поправкой Йетса при сравнении частот патологий между мужчинами и женщинами.

независимо друг от друга 2 опытных исследователя. Заключение о наличии сопутствующих патологий ставили на основании анамнеза и инструментальных исследований, включающих дуплексное ультразвуковое исследование магистральных артерий (СА, подключичных, позвоночных и бедренных), эхокардиографию, коронароангиографию.

В группе больных АВА проведено сравнение частот сопутствующих заболеваний между мужчинами

и женщинами, а также между больными АВА СФО, другими группами больных с АВА, больными ССЗ и популяционными выборками.

Анализ различий частот сопутствующих заболеваний проводился с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса или точного теста Фишера в программе Statistica v. 12. Статистические гипотезы при сравнительном анализе данных проверяли на 5%-ом уровне значимости. Исследование было выполнено

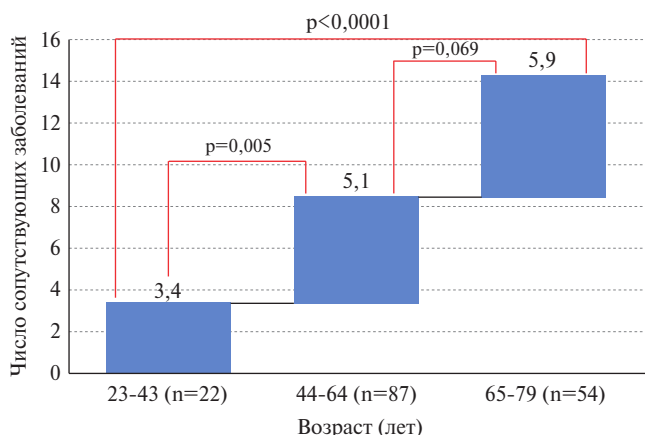


Рис. 1. Число сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах больных с АВА.

в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

Результаты

Для анализа структуры коморбидности у пациентов с АВА оценена частота широкого спектра ССЗ, их ФР, патологий других органов и систем (табл. 1). Показано, что в данной группе больных из ССЗ и их ФР с максимальной частотой встречается артериальная гипертензия (АГ, 67,5%), бикуспидальный аортальный клапан (БАК, 44,2%), ИБС (38,6%), аритмия (31,3%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН, 27,6%). Атеросклероз аорты, КА и СА встречается с частотой 12,9%, 16,6% и 5,5%, соответственно. Среди других форм патологий наиболее частыми являются дисплазия соединительной ткани (65,6%), ожирение (12,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (9,8%).

У мужчин с АВА чаще регистрировались ИМ (мужчины — 11,4%, женщины — 2%, $p=0,040$) и фибрилляция предсердий (мужчины — 20,2%, женщины — 6,1%, $p=0,017$), а у женщин — атеросклероз СА (мужчины — 2,6%, женщины — 12,2%, $p=0,022$) и нарушение мозгового кровообращения (мужчины — 5,3%, женщины — 18,4%, $p=0,018$) (табл. 1). По частотам других сопутствующих заболеваний у пациентов с АВА гендерных особенностей не выявлено.

"Нагруженность" сопутствующими заболеваниями при АВА варьировала в общей группе от 1 до 15 на индивида (в среднем $5,1 \pm 2,5$) и не различалась между мужчинами и женщинами ($5,2 \pm 2,6$ и $4,9 \pm 2,3$, соответственно, $p=0,48$). Число сопутствующих за-

болеваний увеличивалось с возрастом и значительно различалось между разными возрастными группами (рис. 1).

Сравнительный анализ частот сопутствующих заболеваний показал, что частота АГ в разных группах больных АВА колеблется от 58,2% до 80,9%, а у больных АВА СФО составляет 67,5%, что находится в пределах указанного диапазона, но значительно отличается от его крайних значений (рис. 2 А). Частота АГ в популяционных группах варьирует от 45,2% до 74,5% (рис. 2 А). Минимальная частота показана для Российской Федерации (РФ) (по данным ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [16]. Однако в возрастной группе 55-64 года, к которой относятся и больные АВА СФО, частота АГ в РФ составляет 74,5% [17], что не отличается от частоты, показанной для изученной в данном исследовании группы больных. У больных ИБС в РФ частота АГ составила 79,8% (Москва) и 83,1% (Кемерово) [18], что выше, чем у больных АВА СФО (рис. 2 А).

Частота СД2 в исследованной группе составила 5,5%, что сравнимо с частотой, полученной для больных АВА США, кроме данных, представленных в работе Mori M, et al. (20,7%) (рис. 2 Б). При сравнении с популяционными выборками частота СД2 в изученной группе сравнима с частотой распространенности СД2 в Томской области и группой Германии (7,5%), но ниже, чем в других популяционных выборках, в т.ч. и РФ (16,7%) [19] (рис. 2 Б).

Частота БАК в исследованной группе составила 44,2%, что выше, чем в других группах больных с АВА и у лиц без патологии аорты (рис. 2 В). Причем в работе Mori M, et al. указаны патологии аортального клапана без разделения на типы [14].

Распространенность ИБС у больных АВА СФО (38,6%) выше, чем в группах больных АВА США, а также популяционных групп случайно выбранных жителей г. Нью-Хейвен (США) без аневризмы аорты [4] и Германии [20]. Частота ИБС в исследованной группе сравнима с выявленной у мужчин возрастной группы 55-64 года, проживающих в г. Тюмени (33,2%) [21] (рис. 2 Г).

Частота ХСН в исследованной группе больных АВА (27,6%) выше по сравнению с другими группами (больные АВА США (17,0%; $p<0,0000$) [14]; контрольная группа США (11%; $p<0,0001$) [14]; выборка из жителей девяти регионов РФ (8,2%; $p<0,0001$) [22]), но ниже, чем у больных ИБС Словении (39,2%, $p=0,011$) [23].

Частота атеросклероза восходящего отдела аорты (12,9%) у больных СФО сравнима с таковой у больных АВА штата Массачусетс США (17,2%) и Италии (18,8%), и значительно ниже частот, полученных для различных популяционных выборок, в т.ч. у лиц без

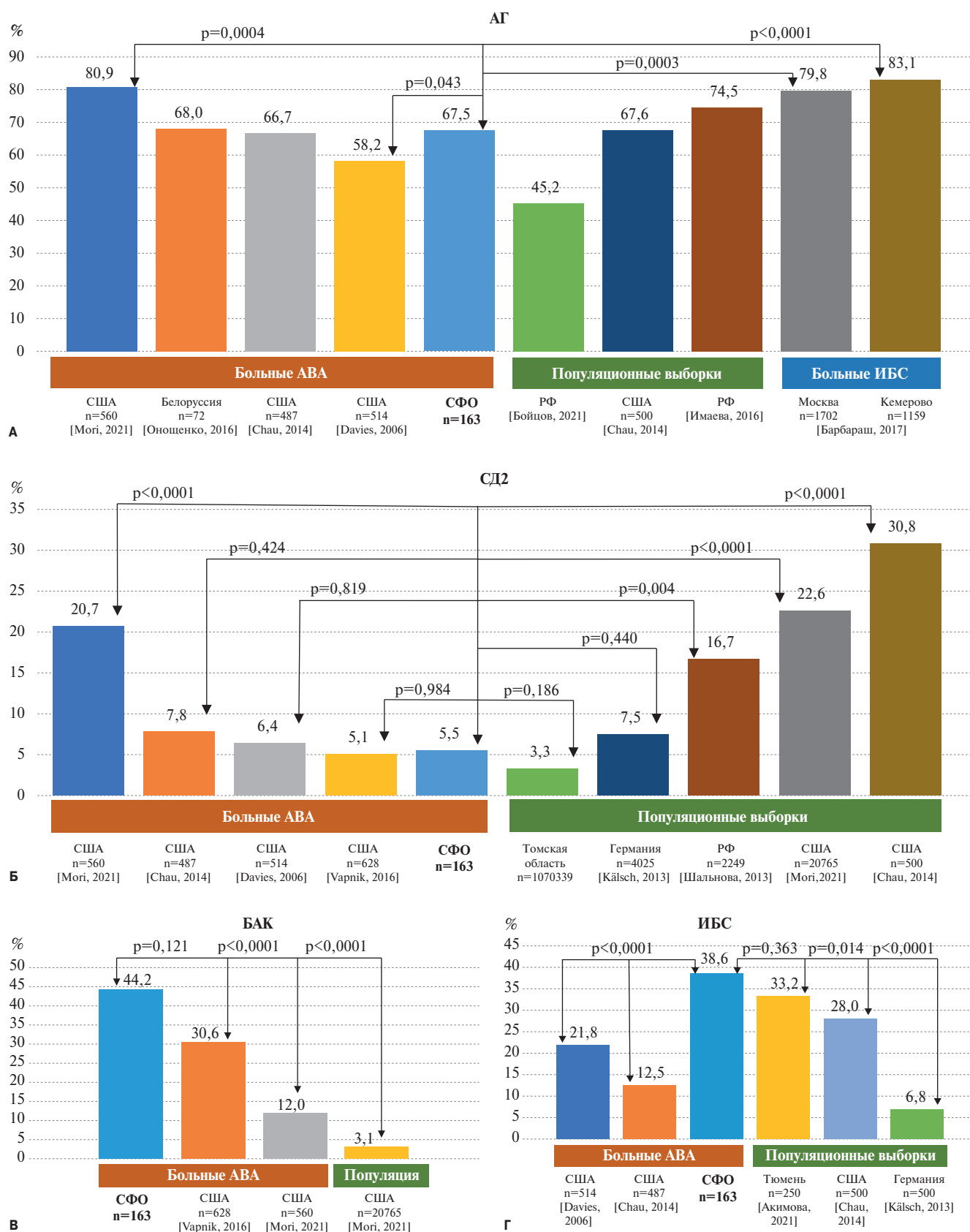


Рис. 2. Частоты наиболее часто встречающихся патологий у больных АВА СФО, других группах с АВА, больных ССЗ и популяционных выборках.

Сокращения: АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, БАК — бикуспидальный аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СФО — Сибирский федеральный округ.

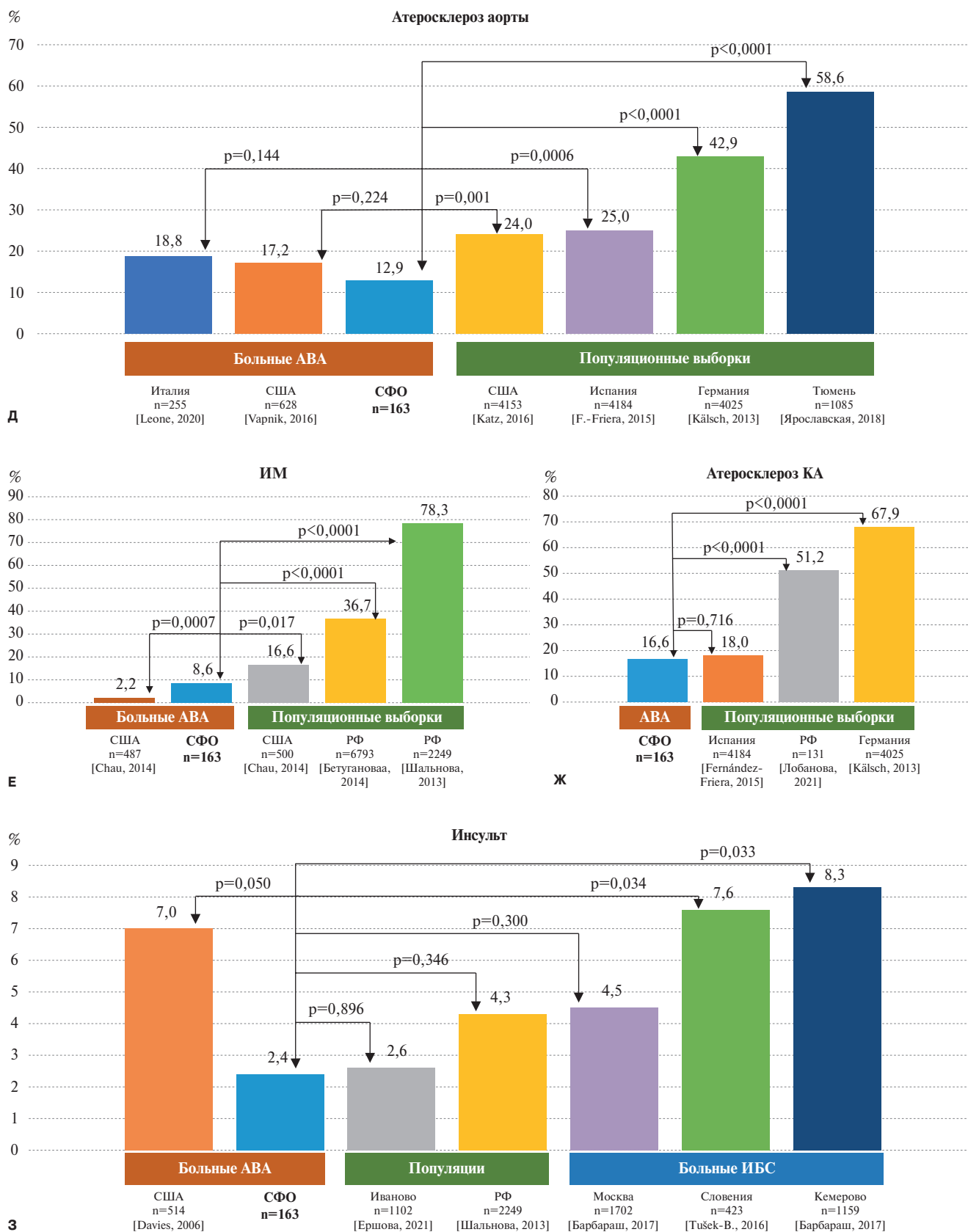


Рис. 2. Продолжение. Частоты наиболее часто встречающихся патологий у больных АВА СФО, других группах с АВА, больных ССЗ и популяционных выборках.
Сокращения: АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, БАК — бикуспидальный аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СФО — Сибирский федеральный округ.

коронарного атеросклероза (58,6%), обследованных на базе Тюменского кардиологического центра [24] (рис. 2 Д).

Данные о частотах атеросклероза КА и СА у больных АВА в анализируемых источниках литературы не приводятся и о наличии атеросклероза данных артерий можно судить по частотам ИМ и инсульта. В связи с этим сравнительный анализ распространенности данных патологий проводился с привлечением других групп больных АВА, тогда как для сравнения частот атеросклероза КА и СА привлечены только популяционные выборки и группы больных другими ССЗ. Так, частота ИМ у больных АВА СФО находится на уровне 8,6%, что значимо выше, чем в группе больных АВА США (2,2%) и ниже, чем в контрольной группе из США без аневризмы аорты (16,6%), популяционных выборках, в т.ч. из регионов РФ (36,7%) [25] и 78,3% [19] (рис. 2 Е), а также больных ИБС Словении (58,4%; $p < 0,0001$) [23].

Распространенность атеросклероза КА у больных АВА исследуемой группы (16,6%) сравнима с частотой, наблюдаемой в группе лиц без симптомов атеросклероза в Испании (18%) и значимо ниже, чем у лиц без ИБС РФ (51,2%) и Германии (67,9%) (рис. 2 Ж).

Частота инсульта в исследуемой группе составляет 2,4%, что ниже, чем у больных АВА США (7%), больных ИБС Кемерово (8,3%) и Словении (7,6%) и сравнима с популяционными выборками РФ (рис. 2 З). Распространенность атеросклероза СА в исследуемой группе (5,5%) ниже чем у лиц без симптомов атеросклероза в Испании (31%; $p < 0,001$) [26] и Ивановской области РФ (32,2%; $p < 0,0001$) [27].

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что больные АВА СФО характеризуются сложной структурой коморбидности, включающей как патологии сердечно-сосудистой системы и ФР развития ССЗ, так и другие формы патологий, в т.ч. заболевания легких, почек, желудочно-кишечного тракта, инфекционные и онкологические заболевания. Среди основных ФР развития АВА выделяют пожилой возраст, мужской пол, высокий рост, большую площадь поверхности тела, аритмию, пороки аортального клапана, АГ, семейный анамнез аневризмы аорты [14, 28, 29]. Как показывают результаты настоящего исследования, АГ, аритмия, ХСН и патология аортального клапана также являются наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с АВА СФО. Среди других форм патологий с наибольшей частотой встречаются дисплазия соединительной ткани, ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Известно, что наследственные патологии соединительной ткани, связанные с моногенными синдромами, являются ФР развития АВА [30]. Вместе с тем, несиндромальная

дисплазия соединительной ткани как ФР не учитывается в исследованиях АВА за исключением единичных работ [31]. Заболевания легких и ожирение не рассматриваются как ФР развития АВА и в основном не учитываются. Вместе с тем у больных с АВА США частота хронических заболеваний легких (без классификации) составляет 26% [14].

Ранее были показаны различия между мужчинами и женщинами в скорости прогрессирования размеров аневризмы грудной аорты и риска развития аортальных событий [32]. В настоящем исследовании выявлены гендерные различия в структуре коморбидности у больных с АВА — ИМ и фибрилляция предсердий чаще регистрировались у мужчин, а атеросклероз СА и нарушение мозгового кровообращения — у женщин, что ранее не обсуждалось в доступной научной литературе. Был невозможен учет гендерных различий при сравнении частот данных патологий в различных группах больных и популяционных выборках. Увеличение частоты коморбидной патологии с возрастом, выявленное у обследованных в настоящей работе больных АВА, наблюдается и у больных с другими ССЗ [1].

При проведении сравнительного анализа частот сопутствующих заболеваний в разных группах больных с АВА был выявлен ряд проблем, а именно: практически отсутствуют исследования, фокусирующиеся на широком спектре коморбидной патологии у больных АВА и не уделяется внимание атеросклерозу аорты и сосудов других бассейнов; исследования объединяют гетерогенные группы больных разного этнического происхождения с аневризмами различных отделов аорты или не указывается точная локализация аневризмы грудного отдела аорты; неоднозначно определяются границы размеров аорты, характеризующие аневризму и в исследуемые группы включаются пациенты с диаметром аорты начиная от 3,5-4,0 см.

Вместе с тем сравнительный анализ показал, что частота АГ у больных АВА СФО находится в среднем диапазоне величин, характерных для больных АВА США [4, 13], Белоруссии [12], и приближена к частотам в различных популяционных группах, в т.ч. РФ [14, 17, 32]. Частота БАК в исследованной группе выше, чем в других группах больных с АВА и у лиц без патологии аорты [13, 14]. Частоты ИБС и ХСН выше, чем в группах больных АВА и в контрольных группах США [4, 11, 14], но ниже, чем у больных ССЗ [23].

Предполагается, что АВА ассоциирована с меньшей частотой атеросклероза сосудов других бассейнов, в частности КА и СА [4, 9, 10]. Вышеприведенные исследования опираются на данные по измерению степени кальцификации артерий, общего содержания кальция в организме и толщины интима-медиа СА. Однако в данных работах не приведены частоты атеросклероза сосудов различных

бассейнов. В настоящем исследовании при рассмотрении частот атеросклероза в различных сосудах отдельно можно отметить, что частота атеросклероза аорты, КА и СА, в основном ниже частот, полученных для различных популяций и больных ССЗ. В целом при учете атеросклероза аорты, КА, СА, висцеральных, бедренных и почечных артерий атеросклеротическое поражение наблюдается в 37,4%, а атеросклероз СА только в 5,5%, что значительно ниже, чем в популяционных группах и может служить косвенным подтверждением наличия обратной коморбидности между атеросклерозом и АВА.

Патологические фенотипы ИБС, острые сосудистые катастрофы — ИМ и ишемический инсульт, отражают клинически значимый процесс атеросклероза КА и СА. Особенностью пациентов с АВА СФО является относительно высокая частота ИБС, что может быть связано не столько с основным заболеванием, а с другими факторами, поскольку она сравнима с таковой у мужчин возрастной группы 55-64 года, проживающих в г. Тюмени. Однако частота ИМ и атеросклероза КА у пациентов с АВА СФО в целом ниже, чем для популяции в РФ. Частота инсульта и атеросклероза СА в исследуемой группе сравнима или ниже частот для популяционных выборок РФ.

Обратная коморбидность СД2 и аневризмы аорты показана в группах, включающих аневризму различных отделов аорты [33]. Данные же о связи СД2 и АВА противоречивы. Так, в исследовании Mori M, et al. частота СД2 не отличалась между группой больных с АВА и лицами без данной патологии и составила 20,75 и 22,6%, соответственно [14]. Тогда как в исследовании Chau K, et al. частоты СД2 значительно различались и составили 7,8% в группе больных АВА и 30,8% у лиц без нее ($p=0,001$) [4]. По данным

настоящего исследования распространенность СД2 у больных с АВА СФО сопоставима с частотами данной патологии в других группах больных АВА [4, 11, 13, 14] и в разных популяционных выборках, включая популяцию Томской области¹ [4, 14, 20, 32], но ниже, чем у больных ССЗ [1].

Заключение

В заключение следует отметить, что из-за значительной гетерогенности групп пациентов АВА и популяционных выборок, описанных в научной литературе, невозможно сделать однозначного вывода о наличии обратной коморбидности между АВА и атеросклероза сосудов других бассейнов на основании сравнения частот данных патологий и их клинических осложнений. СД2 не является ФР развития АВА, как для других ССЗ, возможно, находится в антагонистических взаимоотношениях с АВА и представляет собой пример обратной коморбидности. В целом для подтверждения наличия феномена обратной коморбидности между АВА, системным атеросклерозом и СД2 необходимо проведение крупномасштабных унифицированных по дизайну эпидемиологических, морфологических и молекулярно-генетических исследований, позволяющих выявить фундаментальные механизмы, лежащие в его основе.

Отношения и деятельность. Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

¹ Federal Register of Diabetes Mellitus of the Russian Federation. (In Russ.) Федеральный Регистр сахарного диабета РФ, <http://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html>.

Литература/References

- Buddeke J, Bots M, van Dis I, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. *Br J Gen Pract*. 2019;69:e398-e406. doi:10.3399/bjgp19X702725.
- Currie G, Delles C. Vascular biomedicine in an era of chronic disease and multimorbidity. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133:1137-43. doi:10.1042/CS20180764.
- Puzyrev VP. Genetic bases of human comorbidity. *Russian Journal of Genetics*. 2015;51:491. (In Russ.) Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51:491. doi:10.7868/S0016675815040098.
- Chau K, Elefteriades J. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions. *Int J Angiol*. 2014;23:177-82. doi:10.1055/s-0034-1382288.
- Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1702-13. doi:10.1093/cvr/cvy174.
- Sawada H, Rateri D, Moorleghen J, et al. Smooth Muscle Cells Derived From Second Heart Field and Cardiac Neural Crest Reside in Spatially Distinct Domains in the Media of the Ascending Aorta-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1722-6. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309599.
- Sherif H. Heterogeneity in the Segmental Development of the Aortic Tree: Impact on Management of Genetically Triggered Aortic Aneurysms. *Aorta (Stamford)*. 2014;2:186-95. doi:10.12945/j.aorta.2014.14-032.
- Ahmad M, Kiani I, Ammar K, et al. Ascending Aortic Aneurysm Is an Inherited Disease: A Contemporary Literature Review Based on Hill's Criteria of Specificity, Strength of Association, and Biological Coherence. *Cardiol Rev*. 2017;25:268-78. doi:10.1097/CRD.0000000000000146.
- Hung A, Zafar M, Mukherjee S, et al. Carotid intima-media thickness provides evidence that ascending aortic aneurysm protects against systemic atherosclerosis. *Cardiology*. 2012;123:71-7. doi:10.1159/000341234.
- Achneck H, Modi B, Shaw C, et al. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest*. 2005;128:1580-6. doi:10.1378/chest.128.3.1580.
- Davies R, Kaple R, Mandapati D, et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1338-44. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.10.074.
- Anoshchanka A, Yanushka A, Talmachevets V, et al. On the question of the causes of the thoracic aortic aneurysms. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;1:33-5. (In Russ.) Онощенко А., Янушко А., Толмачевец В. и др. К вопросу о причинах формирования аневризмы грудного отдела аорты. *Журнал гродненского государственного медицинского университета*. 2016;1:33-5.
- Vapnik J, Kim J, Isselbacher E, et al. Characteristics and outcomes of ascending versus descending thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol*. 2016;117:1683-90. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.048.
- Mori M, Gan G, Deng Y, et al. Development and Validation of a Predictive Model to Identify Patients With an Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022102. doi:10.1161/JAHA.121.022102.
- Hiratzka L, Bakris G, Beckman J, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine*. *Circulation*. 2014;35:2873-926. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.

16. Boytsov S, Drapkina O, Shlyakhto E, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of russian federation (esse-rf) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С., Дранкина О., Шлякто Е. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
17. Imaeva A, Tuayeva E, Shalnova S, Kiseleva N. Coronary heart disease and risk factors in elderly population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):93-9. (In Russ.) Имаева А., Туяева Е., Шальнова С., Киселева Н. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.
18. Barbarash N, Semjonov V, Samorodskaya I, et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):6-13. (In Russ.) Барбараш О., Семенов В., Самородская И., Евсеева М. В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):6-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-6-13.
19. Shalnova S, Oganov R, Steg P, Ford I. Coronary artery disease in Russia: today's reality evidenced by the international clarify registry. *Kardiologiia*. 2013;53:28-33. (In Russ.) Шальнова С., Оганов Р., Стэг Ф. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013;53:28-33.
20. Kälisch N, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Prevalence of thoracic aortic calcification and its relationship to cardiovascular risk factors and coronary calcification in an unselected population-based cohort — the Heinz Nixdorf Recall Study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:207-16. doi:10.1007/s10554-012-0051-3.
21. Akimova E, Akimov M, Kayumova M, Gafarov V. Prevalence of ischemic heart disease depending on factors of psychoemotional stress among men of mature age (epidemiological study). *Terapevticheski Arkhiv*. 2021;93:25-9. (In Russ.) Акимова Е., Акимов М., Каюмова М., Гафаров В. Распространенность ишемической болезни сердца в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения среди мужчин зрелого возраста (эпидемиологическое исследование). *Терапевтический архив*. 2021;93:25-9. doi:10.26442/00403660.2021.01.200589.
22. Polyakov D, Fomin I, Belenkov Y, et al. Chronic heart failure in the russian federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the epoch-chf study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д., Фомин И., Беленков Ю. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
23. Tušek-Bunc K, Petek D. Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: their impact on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:159. doi:10.1186/s12955-016-0560-1.
24. Yaroslavskaya E, Kuznetsov V, Gorbatenko E. Diagnosis of non-obstructive coronary atherosclerosis in men with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;14:56-66. (In Russ.) Ярославская Е., Кузнецов В., Горбатенко Е. Диагностика неструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца. *Атеросклероз*. 2018;14:56-66. doi:10.15372/ATER20180406.
25. Betuganova L, Elgarov A, Baysultanova M, et al. Myocardial infarction — frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. *CardioSomatics*. 2014;2:10-4. (In Russ.) Бетуганова Л. В., Эльгаров А. А., Байсултанова М. Б. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *КардиоСоматика*. 2014;2:10-4.
26. Fernández-Friera L, Peñalvo J, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131:2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
27. Ershova A, Balakhonova T, Meshkov A, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А., Балахонова Т., Мешков А. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
28. Lenitceva I, Panfilov D, Kopanitsa G, Kozlov B. Aortic Risks Prediction Models after Cardiac Surgeries Using Integrated Data. *J. Pers. Med*. 2022;12:637. doi:10.3390/jpm12040637.
29. van Andel M, de Waard V, Timmermans J, et al. Aortic distensibility in Marfan syndrome: a potential predictor of aortic events? *Open Heart*. 2021;8(2):e001775. doi:10.1136/openhrt-2021-001775.
30. Luneva E, Uspenskiy V, Mitrofanova L, et al. Causal factors in the development of thoracic aortic aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1):19-22. (In Russ.) Лунева Е., Успенский В., Митрофанова Л. и др. Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1):19-22. doi:10.15829/1560-4071-2013-1-19-22.
31. Boczar K, Cheung K, Boodhwani M, et al. Sex Differences in Thoracic Aortic Aneurysm Growth. *Hypertension*. 2019;73:190-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11851.
32. van der Toorn J, van der Willik K, Ruiter R, et al. Aortic Arch Calcification and the Risk of Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Front Oncol*. 2020;10:1700. doi:10.3389/fonc.2020.01700.
33. Jiménez-Trujillo A, Smith T, Ziganshin B, et al. Ascending Aortic Proaneurysmal Genetic Mutations with Antiatherogenic Effects. *Int J Angiol*. 2015;24:189-97. doi:10.1055/s-0035-1556075.