

На правах рукописи



Пахтусов Николай Николаевич

**Изучение взаимосвязи провоспалительных маркеров и эндотелиальной
дисфункции у пациентов с необструктивным и обструктивным поражением
коронарных артерий**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
кандидат медицинских наук

Привалова Елена Витальевна
Юсупова Альфия Оскаровна

Официальные оппоненты:

Карпов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел ангиологии, руководитель отдела

Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель отдела

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «28» мая 2024 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной научной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>
Автореферат разослан « _____ » 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 21 веке остается широко распространенным заболеванием. В 2019 г. количество пациентов с ИБС увеличилось на 197,2 миллиона человек по сравнению с 1990 г. [Feigin V. L. et al., 2021]. По данным ВОЗ ИБС занимает лидирующую позицию среди десяти основных причин смертности (2019 г.) [ВОЗ, 2019], причем ежегодные потери населения от данного заболевания достигают 17,9 миллионов человек (2021). По оперативным данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации (РФ) на ноябрь 2020 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достигла 818 422 человек, что на 9,4% выше по сравнению с аналогичным периодом 2019 г.

Среди большого разнообразия пациентов, страдающих ИБС, самой малоизученной является группа больных с необструктивным поражением коронарных артерий (КА), к которой относятся пациенты с типичными ангинозными болями, доказанной инструментально ишемией миокарда (стресс-ЭХОКГ, сцинтиграфия миокарда на фоне пробы с физической нагрузкой и МРТ сердца) и отсутствием гемодинамически значимых стенозов КА (менее 50%). По данным одного из крупнейших регистров США CASS (The Coronary Artery Surgery Study) из 25 000 пациентов, перенесших коронароангиографию (КАГ), у 39% женщин и 11% мужчин выявлены интактные КА [Davis KB. et al., 1995]. По данным разных авторов частота необструктивного поражения КА может достигать 20% при остром и 50% при хронических коронарных синдромах. Хотя у этих больных отсутствует стенозирующий атеросклероз КА, тем не менее, у них также наблюдаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события. При отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА течение ИБС осложняется развитием инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА (ИМбоКА). Частота ИМбоКА при этой форме ИБС достигает, по данным разных авторов, от 2,2% до 21,8% [Jespersen L. et al., 2012]. Пациенты с диагнозом ИМбоКА, как правило, более молодого возраста, чаще женского пола, у них реже встречается сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия и дислипидемия, что свидетельствует о преобладающей роли в патогенезе не атеросклеротических факторов, таких как психосоциальные аспекты, инсулинорезистентность и воспаление [Safdar et al., 2018].

Степень ее разработанности

В настоящее время работы, в которых бы оценивались уровни провоспалительных маркеров и их взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией у больных с необструктивным поражением КА немногочисленны, что подтверждает актуальность данной работы, так как понимание патофизиологических механизмов ишемии без обструкции позволило бы в дальнейшем улучшить прогноз и качество жизни у пациентов с ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи провоспалительных маркеров и эндотелиальной дисфункции у пациентов с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Оценить уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и маркеров дисфункции эндотелия (Эндотелин - 1) у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий.
2. Оценить состояние функции эндотелия на разном уровне сосудистого русла с помощью компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) и фотоплетизмографии (ФПГ) у пациентов с ИБС и необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий.
3. Провести корреляционный анализ маркеров воспаления и ДЭ со структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий.
4. При наличии достоверных различий в уровне биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия оценить их возможную диагностическую значимость.

Научная новизна

Впервые получены данные о структурном и функциональном состоянии сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла у пациентов с ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий с применением пальцевой ФПГ и КВК. Проведена комплексная оценка нарушения функции эндотелия и активности неинфекционного воспаления у пациентов с различными вариантами поражения коронарного русла с использованием определения циркулирующих сывороточных маркеров (эндотелина-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-1 β). Выявлены различия в концентрации эндотелина-1 и активности воспаления у пациентов с различными вариантами поражения КА. Определены пороговые значения циркулирующих сывороточных маркеров для возможной верификации типа поражения коронарного русла (обструктивное или необструктивное) у пациентов с верифицированной ИБС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная комплексная оценка дисфункции эндотелия и активности воспаления с помощью определения уровней циркулирующих биомаркеров позволяет предположить вариант поражения коронарного русла у пациентов с ИБС. В ходе проведенного исследования выявлены достоверные различия в концентрации биомаркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления. Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Госпитальная терапия».

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках обсервационного сравнительного поперечного исследования. До начала исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие. В соответствии с критериями включения и исключения в научно-исследовательскую работу были отобраны 30 пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами КА (основная группа) и 30 пациентов с ИБС и обструкцией коронарного русла (группа сравнения). Согласно дизайну исследования, всем участникам исследования проводились стандартные клинико-лабораторное и инструментальное обследования в условиях кардиологического отделения; определялись уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β) и маркера дисфункции эндотелия (эндотелин-1); неинвазивная оценка морфофункционального состояния сосудистой стенки крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла с применением пальцевой ФПГ и КВК околоногтевого ложа. Далее оценивалось клинико-диагностическое значение уровней биомаркеров при различных вариантах ИБС. Методы статистической обработки данных соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Интерлейкин-6 и эндотелин-1 могут быть использованы для диагностики типа поражения коронарного русла у пациентов с верифицированной ИБС. Определены пороговые значения для сывороточных биомаркеров для диагностики необструктивного поражения КА: для ИЛ-6 пороговое значение составило 26,06 пг/мл, таким образом, обструктивная ИБС прогнозировалась при значении показателя данного биомаркера ниже этой величины; пороговый уровень эндотелина-1 прогнозировал наличие гемодинамически незначимых стенозов при уровне выше 40,28 пг/мл.
- 2) У пациентов с ИБС и различными вариантами поражения КА выявлены выраженные структурные и функциональные изменения сосудистой стенки, как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла.
- 3) Эндотелин-1 ассоциирован с увеличением жесткости мышечных артерий у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла. У пациентов с обструктивным типом ИБС было обнаружено, что эндотелин-1 взаимосвязан с дисфункцией эндотелия на уровне крупных сосудов и ремоделированием капилляров и артериол.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные научные положения и выводы диссертационной работы, соответствуют паспорту специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (пункт №1, 2, 3); специальности 3.1.20 – Кардиология (пункт №3, 6, 13).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточной мощностью исследования, полнотой анализа полученных данных и выбором адекватных методов статистического анализа.

Результаты исследования были представлены на конгрессе Европейского Общества Кардиологов «The Digital Experience 2021» (27 – 30 августа 2021г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 с международным участием (21 - 23 октября 2021, Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов 2022 с международным участием (29 сентября - 1 октября 2022, Казань).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Протокол №8 от 2.11.2023 года).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий Сеченовского Университета, а также индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 201 источник, среди них 11 отечественных и 190 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

По результатам обследования с помощью визуализирующих методик оценки коронарного русла в основную группу вошли 30 пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами (ноИБС), из которых у 26 больных были неизменные КА, у одного стеноз <30% и 3 пациента со стенозами 30–50%. В группе сравнения у 27 пациентов выявлены гемодинамически значимые стенозы более 70% и у троих стеноз 50–70%. Основными критериями невключения являлись острые формы ИБС (ОИМ, нестабильная ИБС, ОКС в течение 3 месяцев до начала исследования); наличие значимых нарушений ритма и проводимости; ОНМК в течение 3 месяцев до начала исследования; ТЭЛА, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации; тяжелые нарушения функции печени; острая почечная недостаточность, ХБП 4–5 ст.; сахарный диабет,

гипотиреоз или тиреотоксикоз в стадии декомпенсации; острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование, в том числе COVID-19, пациенты с перенесенным COVID-19 включались спустя 6 месяцев после полного выздоровления; хронические вирусные заболевания; аутоиммунные заболевания, алкоголизм, наркомания, токсикомания; психические заболевания и недееспособность; беременность, кормление грудью; участие в другом клиническом исследовании.

Обе группы были сопоставимы по ведущим клиническим и демографическим показателям: возрасту, индексу массы тела (ИМТ), площади поверхности тела, статусу курения. В основной группе преобладали женщины (n=23; 77,7%). Различия по полу обусловлены гендерными различиями в распространённости данных вариантов поражения коронарного русла у пациентов с ИБС: известно, что ноИБС чаще встречается у женщин (Таблица 1).

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	Группы		p
	ноИБС	ИБС	
Пол (мужчины, %)	7 (23,3)	19 (63,3)	0,002*
Возраст (год)	68 ± 6	66 ± 9	0,456
ИМТ (кг/м ²)	27.89 [26.25; 28.46]	28.31 [27.14; 31.51]	0,716
Курение (%)	4 (16,0)	5 (16,7)	0,434

ИМТ – индекс массы тела

Не выявлено значимых различий между обеими группами по частоте жалоб на боли в области сердца, инспираторную одышку, уровню артериального давления. У больных с необструктивным поражением КА ОИМ встречался в анамнезе значительно реже, однако, разница между группами не носила значимый характер (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	Группы		p
	ноИБС	ИБС	
Боли за грудиной, n и %	15 (50)	24 (80,0)	1,0
Одышка	12 (40)	16 (53,3)	0,456
Систолическое давление, мм рт.ст.	135±14	133±18	0,622
Диастолическое давление, мм рт.ст.	80 [80;90]	80 [72;89]	0,252
Инфаркт миокарда, n и %	4 (13,3)	11 (36,7)	0,072
Инсульт/ТИА, n и %	0 (0,0)	1 (3,4)	0,492
Атеросклероз периферических артерий, n и %	17 (56,7)	20 (66,7)	0,426
Гипотиреоз в анамнезе, n и %	2 (6,7)	2 (6,7)	1,000

Продолжение таблицы 2

ХОБЛ, n и %	1 (3,3)	5 (16,7)	0,195
Бронхиальная астма, n и %	2 (6,7)	4 (13,3)	0,671
Фибрилляция/трепетание предсердий, n и %	4 (13,3)	3 (10,0)	1,000
Другие нарушения ритма и проводимости*, n и %	12 (41,4)	18 (60,0)	0,153

* – Частая наджелудочковые/желудочковые экстрасистолия, замедление атриовентрикулярного проведения, внутрижелудочковые блокады

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование;

Проведена сравнительная оценка стандартных лабораторных параметров в обеих группах. У пациентов с ноИБС уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП был достоверно выше ($p < 0,001$), что можно объяснить назначением более высоких доз статинов и, следовательно, лучшим контролем показателей липидного спектра у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами. Уровень мочевой кислоты был выше в группе с обструктивной ИБС ($p = 0,013$). Других статистически значимых различий по клинико-лабораторным показателям выявлено не было (Таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторные показатели пациентов, участвовавших в исследовании

Показатели	Группы	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	p-value
Гемоглобин (г/л)	НоИБС	141	132 – 150	0,446
	ИБС	143	133 – 152	
Глюкоза (ммоль/л)	НоИБС	5,56 ± 0,70	5,30 – 5,82	0,121
	ИБС	5,33 ± 0,41	5,18 – 5,48	
Креатинин (мкмоль/л)	НоИБС	89	75 – 99	0,462
	ИБС	90	81 – 102	
Общий холестерин (ммоль/л)	НоИБС	5,24 ± 1,47	4,68 – 5,80	< 0,001*
	ИБС	3,90 ± 0,95	3,55 – 4,26	
ЛНП (ммоль/л)	НоИБС	2,99	2,31 – 3,61	0,005*
	ИБС	2,30	1,83 – 2,63	
ЛВП (ммоль/л)	НоИБС	1,33 ± 0,31	1,21 – 1,45	0,014*
	ИБС	1,14 ± 0,25	1,04 – 1,23	
Сывороточное железо (мкмоль/л)	НоИБС	15,51 ± 3,45	12,62 – 18,39	0,205
	ИБС	19,34 ± 7,93	15,40 – 23,29	

Продолжение таблицы 3

Калий (ммоль/л)	НоИБС	4,6 ± 0,5	4,4 – 4,8	0,785
	ИБС	4,7 ± 0,7	4,4 – 4,9	
Мочевая кислота (мкмоль/л)	НоИБС	303 ± 60	278 – 329	0,013*
	ИБС	348 ± 63	323 – 373	
Общий билирубин (мкмоль/л)	НоИБС	12,3	7,5 – 15,3	0,151
	ИБС	14,1	10,8 – 18,8	

ЛНП – липиды низкой плотности; ЛВП – липиды высокой плотности;

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

По данным эхокардиографии различий по уровню систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), толщине стенок миокарда, а также выраженности нарушений локальной сократимостью между группами выявлено не было. Статистически различались показатели фракции выброса (ФВ) ($p=0,025$) и конечного систолического объема (КСО) ($p=0,041$), однако оба этих значения находились в референсных интервалах и не влияли на клиническую картину.

Таблица 4 – Лекарственные препараты, принимаемые пациентами, участвующими в исследовании

Характеристика пациентов, (%)	Группы		p
	ноИБС	ИБС	
иАПФ	18 (60,0)	20 (66,7)	0,451
БРА II	12 (40,0)	10 (33,3)	0,567
Бета блокаторы	26 (86,7)	23 (76,7)	0,506
Блокаторы кальциевых каналов	16 (53,3)	14 (46,7)	0,606
Антиагреганты	24 (80,0)	29 (96,7)	0,103
Антиаритмические препараты	3 (10,3)	6 (20,0)	0,237
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	27 (90,0)	29 (100,0)	0,434
Нитраты	3 (10,0)	3 (10,0)	1,000
Ранолазин	3 (10,0)	1 (3,3)	0,612
Триметазидин	4 (13,3)	9 (30,0)	0,209
Антикоагулянты	4 (13,3)	4 (13,3)	1,000
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	3 (10,3)	1 (3,3)	0,353
Блокаторы if-каналов	4 (13,8)	0 (0,0)	0,112

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

Большинство больных получали рекомендуемую терапию в соответствии со стандартами лечения пациентов и клиническими рекомендациями. Частота применения кардиоваскулярных препаратов не имела статистической разницы в исследуемых группах (Таблица 4).

Всем больным проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, холтеровское мониторирование (medilogAR® Shiller, Швейцария), эхокардиография (Vivid 7, GE Healthcare, США), рентгеновское исследование органов грудной клетки (УнивеРС-МТ, Россия), КАГ (Siemens Artis Zee, производитель Siemens Healthineers GmbH, Германия), МСКТ КА (Canon One Aquilion, Canon Medical Systems, Япония), сцинтиграфия миокарда на фоне пробы с физической нагрузкой (General Electric NM/CT 850/860, General Electric HealthCare, США). Для верификации ишемии у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами использовались инструментальные методы: велоэргометрия (n=8) (ERG 911 S/L, Shiller, Швейцария), стресс-эхокардиография (n=9) (Vivid 7, GE Healthcare, США), сцинтиграфия миокарда на фоне пробы с физической нагрузкой (n=7) (General Electric NM/CT 850/860, General Electric HealthCare, США). Шести пациентам была проведена оценка миокардиальной перфузии с помощью стресс-МРТ (Toshiba ExcelArt Vantage 1.5T, Япония).

Для анализа структурно-функционального состояния капиллярного русла выполнялась компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) («Капилляроскан-1», Россия). Была проанализирована плотность капиллярной сети (ПКС) в покое (ПКСп, кап/мм²), проводились пробы с венозной окклюзией (ПКСво, кап/мм²) и с реактивной гиперемией (ПКСрг, кап/мм²). Оценивались проценты перфузируемых капилляров (ППК, %) и капиллярного восстановления (ПКВ, %). Вазомоторная функция и структурные изменения мелких и крупных артерий проанализированы с использованием фотоплетизмографии (ФПГ) («Ангиоскан01», Россия). С помощью ФПГ оценивали структурное (индекс жесткости (SI, м/с)) и функциональное (сдвиг фаз (PS, м/с)) состояние крупных сосудов. Структурное состояние и вазомоторную функцию эндотелия мелких артерий оценивали по индексу отражения (RI, %) и индексу окклюзии (IO, усл.ед.).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (Статтех, Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Показатели с ненормальным распределением подвергались логистической нормализации. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, если распределение

отличалось от нормального, то использовали U-критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ биологических маркеров у пациентов с ИБС и различной степенью стеноза коронарных артерий

При сравнении были обнаружены статистически значимые различия между группами ($p=0,006$): в группе с ноИБС уровень ИЛ-6 составил 25 пг/мл [25;31], а в группе с гемодинамически значимыми стенозами 31 пг/мл [27;33] (Рисунок 1).

Таким образом, у пациентов с различными вариантами ИБС, по-видимому, имеются различия в активности процессов воспаления артериальной стенки. Можно предположить, что более высокая активность воспалительных процессов приводит к развитию выраженного атеросклероза КА с формированием гемодинамически значимых стенозов.

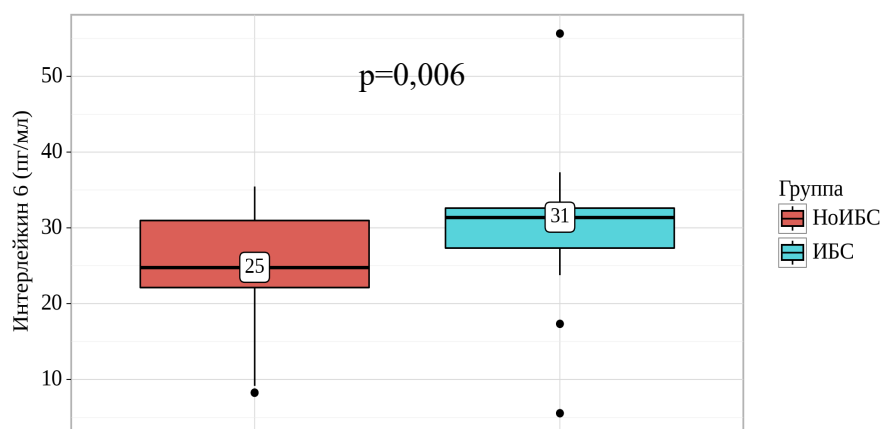


Рисунок 1 – Анализ ИЛ-6 в зависимости от групп

Вторым интерлейкином, который исследовался в данной работе, у больных ИБС, являлся ИЛ-1 β . При анализе показателя ИЛ-1 β в зависимости от группы, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,482$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Анализ ИЛ-1 β в зависимости от группы

Группы	Интерлейкин 1 β (пг/мл)			p
	М \pm SD	95% ДИ	N	
НоИБС	78 \pm 20	70 – 86	30	0,482
ИБС	74 \pm 15	69 – 80	30	

При анализе уровни ИЛ-1 β не отличались между группами ($p=0,482$), таким образом, можно предположить, что у пациентов как с обструктивным, так и с необструктивным поражением коронарного русла также присутствует активации компонентов воспаления.

Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции в исследовании проводился анализ сывороточного маркера дисфункции эндотелия — эндотелина-1. Выявлены статистически значимые различия уровня ЭТ-1 ($p=0,045$), причем в группе с ноИБС уровень маркера эндотелиальной дисфункции был выше (32 пг/мл [23;49]), чем в группе сравнения (27 пг/мл [21;32]), что может свидетельствовать о более выраженном нарушении функции эндотелия (Рисунок 3).

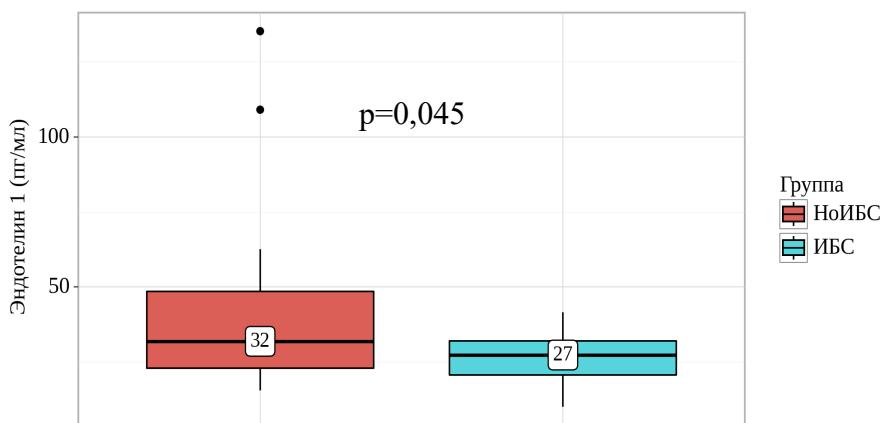


Рисунок 3 – Анализ уровня эндотелина-1 в зависимости от группы

Оценка структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами поражения КА с применением ФПГ и КВК

При оценке исходного структурно-функционального состояния сосудистого русла установлено, что у пациентов обеих групп имеются структурные и функциональные нарушения на уровне крупных и мелких сосудов: индекс жесткости (SI) 8,3 [7;8] м/с и 8 [6;8] м/с; индекс отражения (RI) 32 % [31;52] и 37% [32;55], индекс окклюзии (IO) $1,0 \pm 0,4$ в группе с обструктивной ИБС; сдвиг фаз (SF) 2 мс [6;0] и 6 мс [9;0]. Достоверных различия между группами пациентов в параметрах структурного нарушения сосудов микроциркуляторного русла и функционального состояния крупных сосудов выявлено не было (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели ФПГ в зависимости о группы

Показатели	Группа	Группа			Р
		М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	Нормальные значения	
RI	НоИБС	32	31 – 52	<30%	0,468
	ИБС	37	32 – 55		
SI	НоИБС	8	7 – 8	5–8 м/с	0,375
	ИБС	8	6 – 8		
A _{1p}	НоИБС	12 ± 13	4 – 20	≈10%	0,658
	ИБС	14 ± 16	7 – 22		

Продолжение таблицы 6

Ю	НоИБС	2 ± 0	1 – 2	>1,8	0,704
	ИБС	1 ± 1	1 – 2		
SF	НоИБС	-2	-6 – -0	<10	0,401
	ИБС	-6	-9 – -1		

RI – индекс отражения; SI – индекс жесткости; Ar – индекс аугментации; Ю – индекс окклюзии; SF – сдвиг фаз

Таким образом, при проведении пальцевой ФПГ выявлена вазомоторная дисфункция эндотелия на уровне сосудов крупного калибра и МЦР у пациентов с различными вариантами поражения коронарного русла. Отсутствие различий, вероятнее всего, обусловлено вкладом дисфункции эндотелия в развитие обеих типов обструкции КА.

У всех пациентов, включенных в исследование обнаружены изменения функционального состояния капиллярного русла – снижение процента капиллярного восстановления (ПКВ).

Таблица 7 – Анализ показателей компьютерной видеокапилляроскопии

Показатели	Группы	Категории			p
		М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	Нормальные значения	
ПКСп	НоИБС	70 ± 10	64 – 76	≈53 [49;57]	0,426
	ИБС	67 ± 11	62 – 72		
ПКСрг	НоИБС	70	56 – 77	≈59 [56;62]	0,808
	ИБС	68	58 – 74		
ПКСво	НоИБС	78	61 – 85	≈87 [82;105]	1,000
	ИБС	75	68 – 85		
ППК	НоИБС	93	89 – 99	92,5±5,3	0,609
	ИБС	93	89 – 99		
ПКВ	НоИБС	-1	-6 – 5	16,5 ±7,1	0,473
	ИБС	4	-3 – 10		

Группа с необструктивным поражением коронарных артерий

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи эндотелина-1 и показателей ФПГ и КВК в группе с необструктивным поражением КА. При оценке связи показателя индекса жесткости (SI) и эндотелина-1 была установлена положительная прямая связь средней силы (p=0,048; r=0,557), что может свидетельствовать о наличии возможной взаимосвязи между жесткостью артериальной стенки и уровнем эндотелина-1 у пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами КА (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционный анализ маркеров воспаления и эндотелиальной функции у пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами.

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Эндотелин 1 – Индекс отражения (RI) ρ	-0,011	Нет связи	0,972
Эндотелин 1 – Индекс жесткости (SI) ρ	0,557	Заметная	0,048*
Эндотелин 1 – Индекс аугментации (AI) ρ	-0,239	Слабая	0,431
Эндотелин 1 – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	0,159	Слабая	0,640
Эндотелин 1 – Сдвиг фаз (SF) ρ	0,391	Умеренная	0,235
Эндотелин 1 – ПКСп	-0,292	Слабая	0,311
Эндотелин 1 – ПКСрг	-0,156	Слабая	0,594
Эндотелин 1 – ПКСво	-0,187	Слабая	0,523
Эндотелин 1 – ППК	0,110	Слабая	0,721
Эндотелин 1 – ПКВ	0,302	Умеренная	0,316
Интерлейкин 6 – Индекс отражения (RI) ρ	-0,151	Слабая	0,622
Интерлейкин 6 – Индекс жесткости (SI) (r_{xy})	-0,230	Слабая	0,450
Интерлейкин 6 – Сдвиг фаз (SF) ρ	-0,300	Умеренная	0,370

Продолжение таблицы 8

Интерлейкин 6 – ПКСП (r_{xy})	-0,358	Умеренная	0,209
Интерлейкин 6 – ПКСргр	-0,169	Слабая	0,563
Интерлейкин 6 – ПКСвор	-0,305	Умеренная	0,288
Интерлейкин 6 – ППКр	0,022	Нет связи	0,943
Интерлейкин 6 – ПКВ (r_{xy})	-0,337	Умеренная	0,260
Интерлейкин 1 β – Индекс отражения (RI) ρ	-0,382	Умеренная	0,247
Интерлейкин 1 β – Индекс жесткости (SI) (r_{xy})	0,421	Умеренная	0,197
Интерлейкин 1 β – Индекс аугментации (AI ρ) ρ	0,005	Нет связи	0,989
Интерлейкин 1 β – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	0,005	Нет связи	0,988
Интерлейкин 1 β – Сдвиг фаз (SF) (r_{xy})	0,251	Слабая	0,485
Интерлейкин 1 β – ПКСП (r_{xy})	0,100	Слабая	0,757
Интерлейкин 1 β – ПКСрг (r_{xy})	-0,197	Слабая	0,539
Интерлейкин 1 β – ПКСво (r_{xy})	-0,098	Нет связи	0,762

Продолжение таблицы 8

Интерлейкин 1 β – ППКр	-0,287	Слабая	0,366
Интерлейкин 1 β – ПКВ (r_{xy})	-0,374	Умеренная	0,231

На основании полученных результатов у пациентов основной группы связи уровней интерлейкинов со структурно-функциональным состоянием сосудов обнаружить не удалось.

Группа с обструктивным поражением

При оценке связи показателя AIp (индекса аугментации) ($p=0,019$; $r=0,506$) и сдвига фаз (SF) ($p=0,011$; $r=0,570$) с уровнем эндотелина-1 была установлена положительная связь средней силы в группе с обструктивной ИБС. Из полученных данных можно предположить, что уровень ЭТ-1 связан с жесткостью и функциональным состоянием крупных сосудов у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами (Таблица 10).

Таблица 9 – Корреляционный анализ маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и гемодинамически значимыми стенозами.

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Эндотелин 1 – Интерлейкин 6	0,067	Нет связи	0,725
Эндотелин 1 – Интерлейкин 1 β	0,172	Слабая	0,363
Эндотелин 1 – Индекс отражения (RI) (r_{xy})	0,192	Слабая	0,405
Эндотелин 1 – Индекс жесткости (SI) ρ	-0,177	Слабая	0,443
Эндотелин 1 – Индекс аугментации (AIp) (r_{xy})	0,506	Заметная	0,019*
Эндотелин 1 – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	0,176	Слабая	0,471

Продолжение таблицы 9

Эндотелин 1 – Сдвиг фаз (SF) _p	0,570	Заметная	0,011*
Эндотелин 1 – ПКСП (r _{xy})	-0,109	Слабая	0,628
Эндотелин 1 – ПКСргр	-0,028	Нет связи	0,903
Эндотелин 1 – ПКСво (r _{xy})	0,044	Нет связи	0,845
Эндотелин 1 – ППКр	-0,219	Слабая	0,327
Эндотелин 1 – ПКВр	0,010	Нет связи	0,964
Интерлейкин 6 – Индекс отражения (RI)	-0,170	Слабая	0,462
Интерлейкин 6 – Индекс жесткости (SI)	0,031	Нет связи	0,895
Интерлейкин 6 – aSI	-0,265	Слабая	0,246
Интерлейкин 6 – Индекс аугментации (AIp)	0,156	Слабая	0,500
Интерлейкин 6 – Индекс окклюзии (IO)	-0,171	Слабая	0,484
Интерлейкин 6 – Сдвиг фаз (SF)	-0,255	Слабая	0,293
Интерлейкин 6 – ПКСП	0,022	Нет связи	0,924
Интерлейкин 6 – ПКСрг	-0,053	Нет связи	0,816

Продолжение таблицы 9

Интерлейкин 6 – ПКСво	-0,118	Слабая	0,600
Интерлейкин 6 – ППК	-0,159	Слабая	0,480
Интерлейкин 6 – ПКВ	-0,188	Слабая	0,402
Интерлейкин 1 β – Индекс отражения (RI) (r_{xy})	0,076	Нет связи	0,742
Интерлейкин 1 β – Индекс жесткости (SI) ρ	-0,403	Умеренная	0,070
Интерлейкин 1 β – Индекс аугментации (A ρ) (r_{xy})	0,316	Умеренная	0,163
Интерлейкин 1 β – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	-0,024	Нет связи	0,922
Интерлейкин 1 β – Сдвиг фаз (SF) ρ	-0,145	Слабая	0,554
Интерлейкин 1 β – ПКСп (r_{xy})	-0,350	Умеренная	0,111
Интерлейкин 1 β – ПКС ρ гр	-0,120	Слабая	0,595
Интерлейкин 1 β – ПКСво (r_{xy})	-0,279	Слабая	0,209
Интерлейкин 1 β – ППК ρ	0,105	Слабая	0,642
Интерлейкин 1 β – ПКВ ρ	0,197	Слабая	0,379

Для оценки возможной диагностической значимости уровня эндотелина-1 был выполнен ROC-анализ (Рисунок 6).

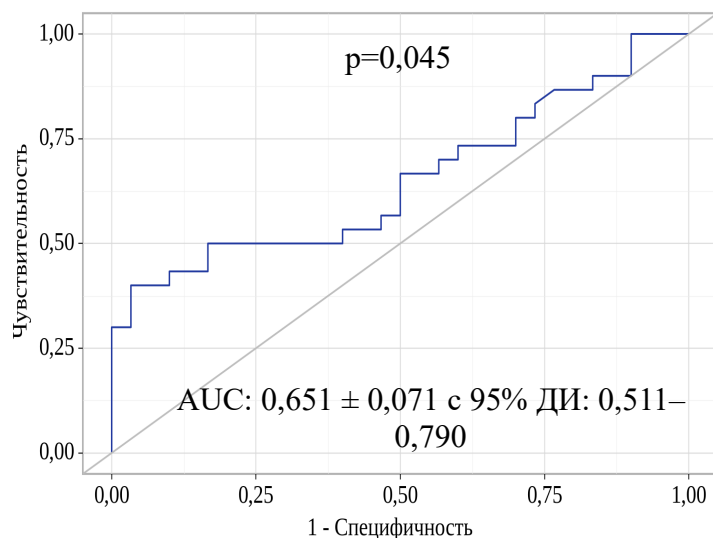


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности необструктивной ИБС от уровня эндотелина-1

Пороговое значение эндотелина-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 40,28 пг/мл. Таким образом, наличие необструктивного поражения возможно предполагать при значении эндотелина-1 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 40,0% и 96,7%, соответственно.

Для оценки вероятности обструктивной ИБС от уровня интерлейкина-6 также был проведен ROC-анализ (Рисунок 7). Пороговое значение показателя интерлейкина-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 26,06 пг/мл. Таким образом, предположить наличие обструктивной ИБС при значении показателя данного биомаркера ниже этой величины. Чувствительность и специфичность модели составили 86,7% и 60,0%, соответственно.

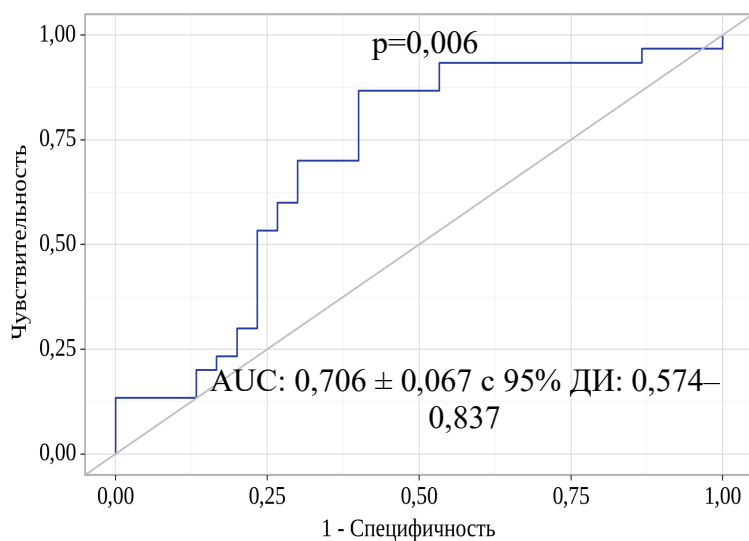


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обструктивной ИБС от уровня интерлейкина-6

ВЫВОДЫ

1. При оценке функционального состояния эндотелия на разном уровне сосудистого русла с помощью видеокапилляроскопии и фотоплетизмографии у пациентов с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий статистически значимых различий выявлено не было, однако, в обеих группах пациентов показатели инструментальной оценки дисфункции эндотелия отличались от нормальных значений.
2. При проведении оценки уровней интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий выявлены различия в уровне ИЛ-6 у пациентов ($p=0,006$), так в группе с ноИБС уровень ИЛ-6 составил 25 пг/мл [25;31], а в группе с гемодинамически значимыми стенозами 31 пг/мл [27;33]. Также обнаружены статистически значимые различия в уровне эндотелина-1. В группе с ноИБС уровень маркера эндотелина-1 был выше (32 пг/мл [23;49]), чем в группе сравнения (27 пг/мл [21;32]), что может свидетельствовать о более выраженной эндотелиальной дисфункции.
3. При проведении корреляционного анализа маркеров воспаления и дисфункции эндотелия с структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий выявлена связь между уровнем эндотелина-1 и индексом жесткости, что может свидетельствовать о вкладе эндотелиальной дисфункции в патогенез заболевания.
4. В ходе статистического анализа полученных данных были построены ROC-кривые для оценки возможности использования сывороточных биомаркеров для неинвазивной диагностики типа обструкции коронарного русла. Получены статистически значимые ROC-кривые для ИЛ-6 ($p=0,006$) и ЭТ-1 ($p=0,045$). Для ИЛ-6 пороговое значение составило 26,06 пг/мл. Таким образом, обструктивная ноИБС прогнозировалась при значении показателя данного биомаркера ниже этой величины. ROC-кривая эндотелина прогнозировала наличие гемодинамически незначимых стенозов при уровне ЭТ-1 выше 40,28 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пальцевая ФПГ является простым, неинвазивным и высокочувствительным методом определения структурно-функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, а именно жесткости крупных проводящих артерий и мелких резистивных сосудов, а также вазомоторной дисфункции эндотелия на уровне крупных сосудов и МЦР. По данным ФПГ у пациентов с обструктивным и с необструктивным поражением КА имеются выраженные структурно-функциональные нарушения в крупных артериях и микроциркуляторном русле.

2. Компьютерная видеокапилляроскопия ногтевого ложа позволяет в режиме реального времени просто и высокоинформативно оценить степень рарификации и ремоделирования капилляров и артериол у пациентов с различными вариантами обструкции коронарного русла. У пациентов с обеими типами ИБС происходит ремоделирование капилляров и артериол (снижается уровень ПКВ).
3. Эндотелин-1 достоверно ассоциирован с параметрами жесткости, вазомоторной дисфункции эндотелия МЦР и ремоделированием капилляров и артериол у пациентов с ИБС, что свидетельствует о значимом вкладе данного маркера в развитии дисфункции эндотелия. Уровень интерлейкина-6 достоверно повышен у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами, что может свидетельствовать об активности воспаления в стенке КА за счет атеросклероза. Эндотелин-1 статистически значимо выше у пациентов с необструктивной ИБС, что подтверждает значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе данного заболевания.
4. Определены пороговые значения для сывороточных биомаркеров для определения степени вероятности поражения КА: для ИЛ-6 пороговое значение составило 26,06 пг/мл, таким образом, обструктивная ИБС прогнозировалась при значении показателя данного биомаркера выше этой величины; пороговый уровень эндотелина-1 прогнозировал наличие гемодинамически незначимых стенозов при уровне выше 40,28 пг/мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / **Пахтусов Н.Н.**, Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н // **Кардиология**. 2021; 61 (1):52–58 DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1423.
2. Biological markers of endothelial dysfunction and fibrosis, macro- and microcirculation alterations in patients with obstructive and nonobstructive coronary artery disease and diabetes mellitus / A.O. Iusupova, **N.N. Pakhtusov**, M.V. Kozhevnikova, Y.U.N. Belenkov, E.V. Privalova // **European Heart Journal**. – 2021. - №42. P.3362. DOI:10.1093/eurheartj/ehab724.3362.
3. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции, фиброза и ремоделирование периферических артерий при обструктивном и необструктивном поражении коронарных артерий в зависимости от пола / А.О. Юсупова, **Н.Н. Пахтусов**, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов**. – 2021. С. 720.
4. Ремоделирование миокарда и маркеры фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от пола / А.О. Юсупова, **Н.Н. Пахтусов**, К.А. Жбанов, А.А. Щендрыгина, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов**. – 2022. С. 670.

5. Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца / **Пахтусов Н.Н.**, Юсупова А.О., Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. 2022;18(6):630-637. DOI:10.20996/1819-6446-2022-11-01
6. Оценка уровня активности воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / **Пахтусов Н.Н.**, Юсупова А.О., Лишута А.С., Слепова О.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. 2023;19(1):26-33 DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-09

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбоКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КВК – компьютерная видеокапилляроскопия

КМД – коронарная микрососудистая дисфункция

ЛЖ – левый желудочек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПКВ – процент капиллярного восстановления

ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией

ПКСп – плотность капиллярной сети в покое

ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией

ППК – процент перфузируемых капилляров

СД 2 тип – сахарный диабет 2 тип

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП -фибрилляция предсердий

ФПГ – пальцевая фотоплетизмография

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин -1

ЭХО-КГ – эхокардиография

Ю – индекс окклюзии по амплитуде

RI – индекс отражения

SF – индекс окклюзии по фазовому сдвигу

SI – индекс жесткости стенки крупных сосудов