

На правах рукописи

Жито Алексей Владимирович

**МАРКЕРЫ ФИБРОЗА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ФОРМИРОВАНИИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Привалова Елена Витальевна**

Официальные оппоненты:

Карпов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, отдел ангиологии, руководитель отдела;

Потешкина Наталия Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра общей терапии ФДПО, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Защита диссертации состоится 08 декабря 2020 г. в «12.00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, в XXI веке остаются одной из лидирующих причин убыли населения экономически развитых стран. ИБС остается причиной смерти примерно трети всех лиц старше 35 лет [Benjamin E.J. et al., 2018; Rosamond W. et al., 2008; Nichols M. et al., 2014; Heidenreich P.A., et al., 2011]. Согласно некоторым прогнозам, в течение ближайших 30 лет увеличение численности населения пенсионного возраста и продолжительности жизни приведут к дальнейшему росту распространенности ИБС [Benjamin E.J. et al., 2018;], которая в России в 2017 г составила 733,8 человек на 100 тыс. населения [Заболеваемость всего населения России в 2017 году: Статистические материалы. Ч. I, 2018].

Ишемическая болезнь сердца представляет собой огромное социально-экономическое и медицинское бремя среди неинфекционных заболеваний как по заболеваемости, так и по смертности во всех странах, особенно в экономически развитых, где особое значение в развитии заболевания имеют такие традиционные факторы риска, как переизбыток, избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет (СД), малоподвижный образ жизни и др. Особенно актуальной эта проблема является в связи с постоянным увеличением продолжительности жизни, так как с возрастом резко увеличивается распространенность ИБС: среди лиц старше 70 лет данная патология выявляется у 30,6% мужчин и 21,7% женщин [WHO: Russian Federation, population statistics, 2018]. Аналогичная тенденция прослеживается и в Российской Федерации. По данным Росстата, в 2017 г. в стране от ИБС умерли 456 617 человек. Следует отметить, что в связи с ростом продолжительности жизни населения наблюдается увеличение распространенности не только ИБС, но и заболеваемости СД 2-го типа. Если в 1980 г. СД 2-го типа в мире страдали 108 млн больных, то в 2014 г. — 422 млн [Global report on diabetes. WHO, 2016]. В нашей стране число больных СД 2-го типа к концу 2016 г. достигло 4 млн по данным федерального регистра СД [Dedov I.I. et al, 2016].

СД 2-го типа представляет собой тяжелое медленно прогрессирующее заболевание, распространенность которого увеличивается не только с возрастом, но и с повышением качества жизни. Необходимо подчеркнуть, что основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа является ИБС (около 75%) [Haffner S.M., 2016]. При проведении проспективного 18-летнего исследования в Финляндии, в котором изучались причины смерти 1373 пациентов с ИБС и 1059 пациентов с СД 2-го типа, было установлено, что наличие СД 2-го типа приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, частота которых сопоставима с таковой у пациентов, страдающих ИБС [Juutilainen A. et al., 2010]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [Wannamethee S.G. et al., 2004; Huxley R. et al., 2006]. В настоящее время СД 2-го типа рассматривается как заболевание, приводящее к раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза. В то же время высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2-го типа не может быть полностью объяснена лишь наличием традиционных факторов риска. Показано, что важнейшую роль в развитии осложнений ИБС и СД 2-го типа играет ускорение ремоделирования сосудистого русла, пусковым звеном которого является дисфункция эндотелия. СД 2 типа является доказанным фактором риска развития атеросклероза, одного из ведущего звена патогенеза ИБС, и связан с ускоренным образованием атеросклеротических бляшек за счет инсулинорезистентности и гиперинсулинизма [Paneni F. et al., 2013].

Нарушения углеводного обмена (НУО), таким образом, широко распространены среди пациентов с ИБС, причем по данным некоторых исследований распространенность впервые выявленных НУО составляла более 60% среди пациентов с острым коронарным синдромом [Norhammar A. et al., 2002; Bartnik M. et al., 2004; Hage C. et al., 2013; Bjarnason T.A., 2017]. Данные статистики демонстрируют постоянный неуклонный рост количества больных СД 2 при сравнении с предыдущими отчетными периодами [Dedov I.I. et al., 2016]. Так, в нашей стране на начало 2019 зарегистрировано 4 237 385 больных СД 2 типа, что соответствует 2891,53 на 100 тыс. населения.

По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2015 году число людей, страдающих диабетом, составило 415 миллионов, а к 2040 году прогнозируется дальнейшее увеличение их числа до 642 миллионов. Учитывая сведения о продолжающемся росте числа лиц, страдающих ИБС, и СД 2 типа, актуальными становятся экономические аспекты, связанные с лечением таких пациентов. Коморбидность увеличивает объем прямых затрат на лечение обоих заболеваний в мультипликативной форме как на популяционном уровне, так и на уровне конкретного пациента [International Diabetes Federation, 2015]. В настоящее время существенно недооценена значимость сочетанного поражения крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Существует множество методов неинвазивной оценки функционального и структурного состояния сосудистой стенки, каждый из которых позволяет изолированно определять тот или иной параметр изменений в рамках одного звена сосудистого русла (крупные сосуды, сосуды микроциркуляторного русла, артериолы, капилляры). К таким методам относят, в том числе, фотоплетизмографию, компьютерную видеокапилляроскопию.

Не менее значимыми в отношении понимания патогенеза и профилактики каскада сердечно-сосудистой патологии при ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него являются маркеры фиброза сосудистой стенки, такие как металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД): эндотелин-1, Е-селектин.

Степень разработанности

В настоящий момент очевиден вклад различных НУО в прогрессирование кардиальной патологии, в частности, ИБС (Bae J.H. et al., 2016; Mahajan N. et al., 2009; Fitzsimmons P.J. et al., 2006; Kruszelnicka O. et al., 2016;). Однако до сих пор не уточнена роль маркеров фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции как важнейшего этапа сердечно-сосудистого континуума в данной когорте пациентов. В международной литературе представлено большое количество работ, посвященных отдельной оценке

маркеров фиброза сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него. Однако не происходило совместной их оценки, а также не проводился их корреляционный анализ с показателями структурно-функционального состояния сосудов микро- и макроциркуляторного русла. Более того, подобных данных не представлено в отечественной литературе.

Цель исследования

Изучить роль маркеров фиброза сосудистой стенки (ММП-9 и ТИМП-1) в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него, оцениваемой путем определения уровней Е-селектина, эндотелина-1 и структурно-функционального состояния сосудов микро- и макроциркуляторного уровней.

Задачи исследования

1. Оценить уровни маркеров фиброза сосудистой стенки металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1), а также их молярного стехиометрического соотношения у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него.
2. Оценить уровни маркеров эндотелиальной дисфункции Е-селектин и эндотелин-1 у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него.
3. Изучить функцию эндотелия и структурные изменения крупных сосудов (аорта, плечевая артерия) и сосудов микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры) методом фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него.
4. Установить наличие взаимосвязи морфофункционального состояния сосудов крупного калибра и микроциркуляторного русла и уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции между собой у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него.
5. Выявить взаимосвязь показателей фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции с показателями выраженности инсулинорезистентности, остаточной секреции β -клеток и степенью

компенсации углеводного обмена у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые проведен анализ взаимосвязи степени выраженности фиброза сосудистой стенки и ЭД путем оценки сывороточных уровней соответствующих маркеров, а также при помощи проведения фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии в качестве неизнвазивной диагностики состояния микро- и макроциркуляторного русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него. Впервые получены данные о влиянии фиброза сосудистой стенки не только на маркеры эндотелиальной дисфункции, но и структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, а также о степени корреляции данных показателей с выраженностью инсулинорезистентности остаточной секреции β -клеток и степенью компенсации углеводного обмена.

Практическая значимость

В настоящем исследовании получены данные о влиянии фиброза сосудистой стенки не только на маркеры эндотелиальной дисфункции, но и структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него. При помощи полученной информации удалось установить дополнительные патогенетические связи в генезе указанных патологии и их осложнений. Тем самым сформированы предпосылки для дальнейшего изучения взаимосвязи выраженности фиброза сосудистой стенки (ФСС) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с ИБС и возможного аддитивного влияния сахарного диабета 2 типа путем проведения длительных проспективных когортных исследований. На основании результатов данного исследования выявлено, что маркеры ФСС и ЭД имеют значимые корреляции с показателями фотоплетизмографии (ФПГ) и видеокапилляроскопии (ВКК), тем самым, вероятно, что уровни данных маркеров имеют высокую предсказательную ценность в оценке состояния крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла. Таким образом, определение маркеров ФСС и ЭД может иметь важное значение в ранней диагностике осложнений и оценке

прогноза у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него. Особенно важно отметить, что повышение уровней маркеров ФСС и ЭД может свидетельствовать о начальных этапах повреждения сосудистого русла, когда еще не наблюдается клинически значимого поражения органов. Практическая значимость может быть обусловлена, в том числе, возможностью оценки эффективности подобранной для конкретного пациента кардиоваскулярной терапии по уровням динамики маркеров ФСС и ЭД и динамике показателей микро- и макроциркуляторного русла с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков в данных группах пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Фиброз сосудистой стенки вносит значительный вклад в прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него.

2. Наличие СД 2 типа вносит дополнительный вклад в ускорение развития дисфункции эндотелия, способствует формированию структурно-функциональных изменений сосудов микро- и макроциркуляторного уровня у пациентов с ИБС. Все это приводит к более быстрому прогрессированию осложнений у пациентов с ИБС, имеющих также СД 2 типа.

3. Выявленная взаимосвязь между выраженностью фиброза сосудистой стенки с серологическими и структурно-функциональными показателями ЭД позволяет более широко взглянуть на оптимизацию кардиоваскулярной терапии в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий с целью предотвращения развития осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертации диссертационной работы проведена 23 марта 2020 г. на заседании кафедры госпитальной терапии № 1 института Клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Основные результаты работы доложены на XXII научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 29

мая 2019 г.), на конгрессе европейского общества кардиологов - ESC Congress 2020 (Барселона, 26 января 2020 г).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и предложенных практических рекомендаций.

Внедрение в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в клинической практике в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология. Выполнена работа в соответствии со следующим пунктом паспорта специальности ВАК: 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 113 источников, содержит 27 рисунков, 9 таблиц и 1 клинический случай. Список литературы содержит 113 источника, среди них 15 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 60 пациентов с ишемической болезнью сердца, из них - 31 пациент с сахарным диабетом 2 типа. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия в период с ноября 2017 по декабрь 2019 гг. Средний возраст группы пациентов с ИБС составил $65,28 \pm 7,20$ лет, среди которых было 14 мужчин (48,3%) и 15 женщин (51,7%), группы пациентов с ИБС + СД 2 типа - $65,84 \pm 9,34$ лет, среди которых 15 (48,4%) мужчин и 16 (51,6%) женщин. Дизайн исследования: работа проведена в рамках дизайна одномоментного поперечного клинико-лабораторного исследования. Базы проведения исследования: отделение кардиологии №1 УКБ №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Описание исследования: Перед включением в исследование все пациенты проходили стандартное клиническое обследование (общий физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определением уровня гликированного

гемоглобина, ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД (СМАД), цифровое рентгенологическое исследование органов грудной клетки в одной (прямой) проекции и стационарное лечение в рамках кардиологического отделения № 1, УКБ №1. Далее был проведен скрининг пациентов с целью оценки соответствия критериям исследования. Всем пациентам проводилось определение уровней сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки (ММП-9 и ТИМП-1), маркеров эндотелиальной дисфункции (уровня молекулы адгезии, E-селектина, и маркера вазоконстрикции (эндотелина-1), также дополнительно проводились неинвазивные исследования: лазерная пальцевая фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КК) области околоногтевого ложа.

Статистическая анализ полученных данных выполнялась при помощи программы IBM SPSS, версия 22.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных величин в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). В случаях отсутствия нормального распределения признаков в описательной статистике использовались медиана (Me) и квартили (Q25; Q75). Оценка нормальности распределения количественных переменных в исследованных группах осуществлялась с использованием критериев Шапиро—Уилкса и Колмогорова—Смирнова. В случае подтверждения выявления нормального распределения признаков в исследуемых группах пациентов оценка статистической значимости различий производилась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимыми статистически считались различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости). С целью изучения корреляционной связи между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных) и коэффициент корреляции Спирмена (в случаях, если распределение переменных не являлось нормальным).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствие с критериями включения в исследование были отобраны 60 человек, из которых 29 пациентов, имевших ИБС без сахарного диабета, вошли в основную группу и 31 пациент, имевших сочетанную патологию ИБС + СД 2 типа, составили группу сравнения. Также все включенные в исследование больные подписывали добровольное информированное согласие, одобренное Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета. Участники исследования были детально проинформированы о всех целях и задачах исследования и методах его проведения. Обе группы пациентов были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям: полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), статусу курения, однако пациенты группы сравнения имели несколько большую массу тела. Пациенты обеих групп также были сопоставимы по таким клиническим характеристикам, как частота жалоб на одышку, боли в области сердца и по наличию другой (кроме ИБС) кардиологической патологии и сопутствующих заболеваний, за исключением ИМ в анамнезе, который достоверно чаще встречался в группе пациентов ИБС + СД 2 типа ($p=0,024$). Было выявлено, что уровень ММП- 9 был достоверно выше в основной (260,0 нг/мл (229,75; 292,25)) по сравнению с контрольной группой (195,0 нг/мл (137,0; 275,5)), $p=0,011$ (рис. 1.), в то время как уровень ТИМП-1 был достоверно выше в группе сравнения (538,5 нг/мл (449,25;620,25)) по сравнению контрольной группой (432,0 нг/мл (365,5; 521,75)), $p=0,03$ (рис. 2.).

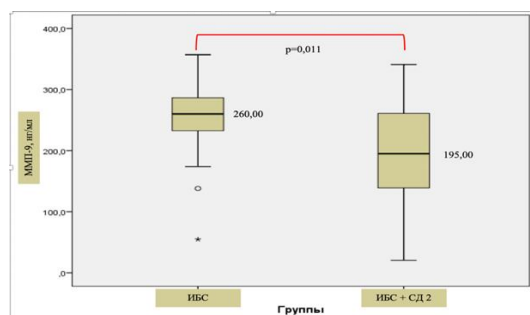


Рисунок 1 – Уровни ММП-9, нг/мл, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

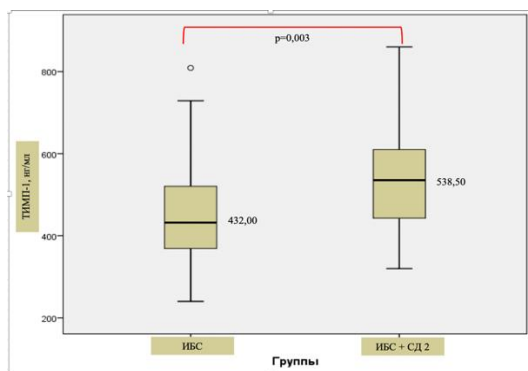


Рисунок 2 – Уровни ТИМП-1, нг/мл, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

Одним из преимуществ проведенного исследования явилось также определение стехиометрического соотношения маркера фиброза и его ингибитора: ММП-9/ТИМП-1. Уровень ММП-9/ТИМП-1 также был выше в группе пациентов с ИБС (0,6 (0,48; 0,67)) по сравнению с группой ИБС + СД 2 типа (0,43 (0,19; 0,48)), $p < 0,001$ (рис. 3). Полученные данные могут свидетельствовать о гиперэкспрессии ТИМП-1 у пациентов с ИБС в сочетании с СД2 типа, что приводит к относительному снижению ММП-9 и, соответственно, к снижению соотношения ММП-9/ТИМП-1.

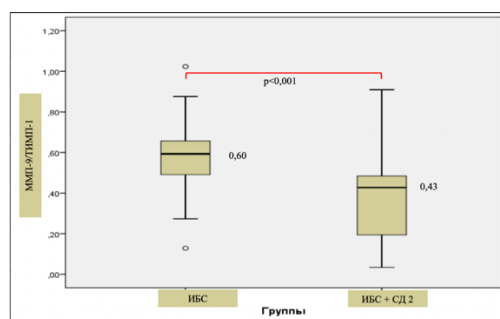


Рисунок 3 – Уровни ММП-9/ТИМП-1, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

В исследовании проводилась оценка степени выраженности эндотелиальной дисфункции с помощью определения уровней сывороточных маркеров дисфункции эндотелия – Е-селектина и эндотелина-1 в обеих группах пациентов. Статистически значимых различий между исследованными группами пациентов по уровню такого маркера эндотелиальной дисфункции как молекулы вазоконстрикции – эндотелина-1 выявлено не было. Однако имелось статистически значимое повышение уровня Е-селектина в группе пациентов с

ИБС + СД 2 типа (35,2 нг/мл (29,0; 47,35)) по сравнению с группой ИБС (31,7 нг/мл (20,85; 36,68)), $p=0,028$ (рис 4.). Таким образом, продемонстрирована большая выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов в группе ИБС в сочетании с СД 2 типа.

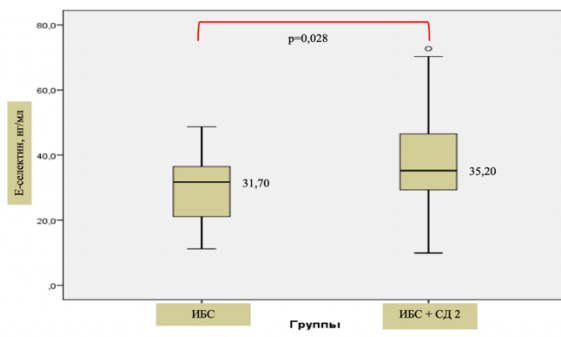


Рисунок 4 – Уровни Е-селектина, нг/мл у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

У пациентов обеих групп были выявлены нарушения и структурного, и функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла, а также функционального состояния крупных сосудов. В том числе, были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов в параметрах структурного нарушения сосудов микроциркуляторного русла и функционального состояния крупных сосудов. Обнаружено выраженное снижение уровня маркера функционального состояния сосудов крупного калибра (крупных сосудов) – уровня показателя сдвига фаз (PS), определенного при проведении ФПГ, в обеих группах пациентов по сравнению со среднепопуляционными значениями (≥ 10 мсек), установленных по данным других работ. Причем, более выраженная дисфункция сосудов крупного калибра, выражаемая в статистически значимом ($p=0,018$) более низком значении PS отмечалась в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа (-4,4 мсек (-8,7; -2,45)) по сравнению с группой ИБС (-1,9 мсек (-3,95; -0,38)), рис 5.

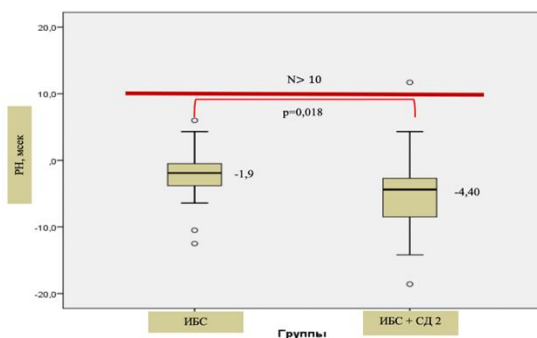


Рисунок 5 – Уровни сдвига фаз, PS, мс, по данным ФПГ у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

Уровень индекса жесткости aSI, определенного по данным ФПГ, как маркера структурных нарушения сосудов крупного калибра был выше нормы (5-8 м/с) в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа (8,22 м/с (7,15; 10,80)). В группе пациентов с ИБС значение aSI (7,80 м/с (6,25; 9,78)) было в пределах нормальных значений, ниже такового показателя в группе ИБС + СД 2 типа, однако, статистически значимой разницы между группами не было ($p=0,532$). В исследовании проведена оценка показателей структурных и функциональных нарушений артериол как сосудов микроциркуляторного русла при помощи определения индекса отражения (RI) и индекса окклюзии (IO), соответственно, по данным фотоплетизмографии. Уровень RI был выше, в свою очередь, в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа (41,15% (22,55; 54,38)) по сравнению с группой пациентов с ИБС (36,00% (23,20; 58,50)), однако статистической значимости данные структурные изменения артериол получить не смогли ($p=0,92$), рис 6.

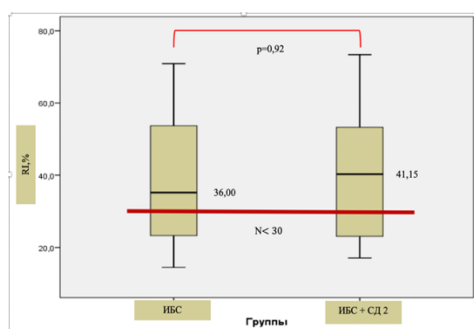


Рисунок 6 – Уровни RI, % у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

В обеих группах пациентов IO был ниже нормальных значений ($N \geq 1,8$), определенных по данным других работ, причем в группе ИБС + СД 2 типа IO

был ниже (1,40 (1,20; 1,70)) по сравнению с группой пациентов с ИБС (1,52 (1,32; 1,70)), однако статистически значимых различий по уровню данного показателя между группами выявлено не было ($p=0,78$). В ходе исследования в обеих группах пациентам была проведена КК с целью оценки структурных и функциональных нарушений капилляров. В работе определены уровни ПКСп и ПКСво в качестве оценки структурного состояния капилляров. По результатам обработки полученных данных были выявлены признаки структурных нарушений, главным образом, рарификации капилляров в обеих группах пациентов в пробе с венозной окклюзией. Уровень ПКСп в обеих группах оказался на уровне среднепопуляционных показателей, определённых по данным литературных источников и статистически не различался между исследованными группами ($p=0,103$). Однако, при проведении пробы с венозной окклюзией было установлено, что в обеих группах отмечалось снижение плотности сосудов капиллярного уровня по сравнению со среднепопуляционными значениями. При этом отмечались статистически значимые различия между группами пациентов ИБС + СД 2 типа (67,70 (57,83; 80,69)) по сравнению с группой ИБС (80,80 (69,05; 99,08), $p=0,016$, рис. 7.

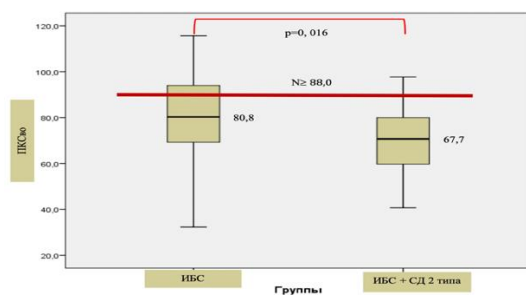


Рисунок 7 – Уровни ПКСво у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

Пациентам обеих групп были проведены оценка ПКС в пробе с реактивной гиперемией, расчет процента перфузируемых капилляров (ППК) и процента капиллярного восстановления (ПКВ). В ходе проведения пробы с реактивной гиперемией данных за снижение уровня ПКСрг в обеих группах не выявлено, как не выявлено и статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,131$). Уровень ППК в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа (88,56 (79,56; 98,41)) был

ниже среднепопуляционного ($\geq 92,00$) и ниже уровня ППК в группе пациентов ИБС (93,64 (79,87; 105,67)), однако статистически незначимо ($p=0,296$). Уровни ПКВ в обеих исследованных группах были ниже среднепопуляционных ($\geq 16,5$), при этом статистически достоверной разницы в уровнях ПКВ между исследованными группами выявлено не было ($p=0,867$). В данном исследовании пациентам обеих групп определялся показатель инсулинорезистентности - индекс НОМА (расчётный показатель степени инсулинорезистентности). Выявлено, что уровень НОМА в группе пациентов с ИБС был в пределах среднепопуляционных значений однако являлся высоконормальным и стремился к верхней границе установленного референса. В группе же пациентов с ИБС + СД 2 типа (на фоне отмены эугликемической терапии) уровень НОМА (4,42 (2,85; 6,28)) был и выше установленных общепопуляционных показателей, так и статистически достоверно выше такового в группе пациентов с ИБС, $p < 0,0001$, рис. 8.

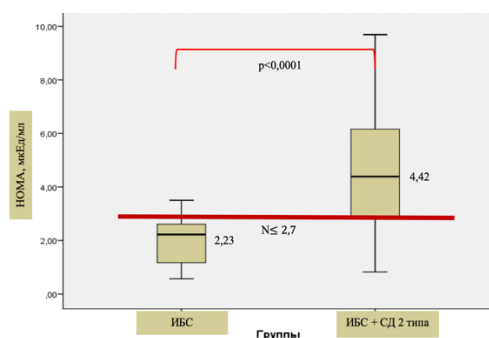


Рисунок 8 – Уровни НОМА у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

Проводилась также оценка остаточной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы путем определения уровня С-пептида крови. В обеих группах пациентов уровень С-пептида был в пределах общепопуляционных норм, однако в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа уровень С-пептида (4,30 нг/мл (2,85; 5,90)), наряду с показателями НОМА, был статистически значимо выше такового в группе пациентов с ИБС (3,12 нг/мл (1,92; 4,38)), $p=0,009$, рис. 9.

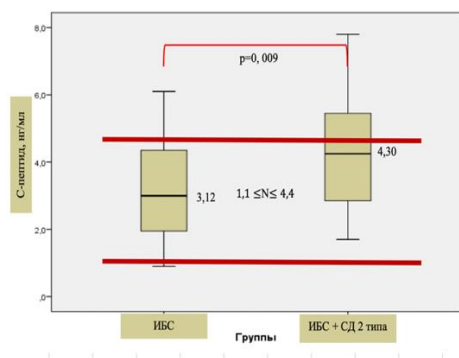


Рис. 9 - Уровни С-пептида, нг/мл у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и их статистическая достоверность их различий.

В рамках исследования показателей углеводного обмена у пациентов обеих групп определялся уровень гликированного гемоглобина (Hb1Ac). Уровень Hb1Ac в группе пациентов с ИБС (5,5 (5,0; 5,9)%) был в пределах нормальных значений, в то время как уровень Hb1Ac в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа (6,8 (6,15; 7,35) %) был выше нормальных значений, а также статистически значимо выше такового показателя в группе пациентов с ИБС, $p < 0,0001$. Необходимо отметить, что 93,5% пациентов с СД 2 типа достигли индивидуальных целевых значений уровня Hb1Ac на фоне приема эугликемической терапии. При интерпретации данных пациентов группы ИБС + СД 2 типа и проведения корреляции с показателями группы без СД 2 типа – ИБС необходимо учитывать, что абсолютное большинство пациентов с СД 2 типа имели целевые уровни компенсации углеводного обмена (см. раздел глава 4. Обсуждение результатов.), рис 10.



Рисунок 10 – Частота достижения индивидуальных целевых показателей компенсации углеводного обмена пациентами группы ИБС + СД 2 типа, %.

В рамках данного исследования также была проведена оценка степени выраженности диастолической дисфункции: отношение пиков Е к А и объема левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии. Отношение пиков Е к А была ниже в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа, тем самым, демонстрируя большую выраженность диастолической дисфункции в этой группе пациентов, однако, не достигнув статистической значимости ($p=0,326$). Схожие данные были получены при сравнении объемов левого предсердия: его объем был статистически достоверно больше в группе пациентов ИБС + СД 2 типа (60,10 (51,50; 75,50) по сравнению с пациентами группы ИБС (55,20 (42,00; 62,75), $p=0,038$). Уровень ММП-9 при суммарном общегрупповом анализе пациентов обеих групп показал статистически достоверную ($p=0,032$) отрицательную взаимосвязь слабой силы ($r=-0,287$) с уровнем эндотелина-1, рис. 11., которая, однако, не сохраняла статистической достоверности при анализе в обеих группах отдельно. Статистически значимой корреляции с эндотелином-1 у ТИМП-1 и соотношения ММП-9/ТИМП-1 не было.

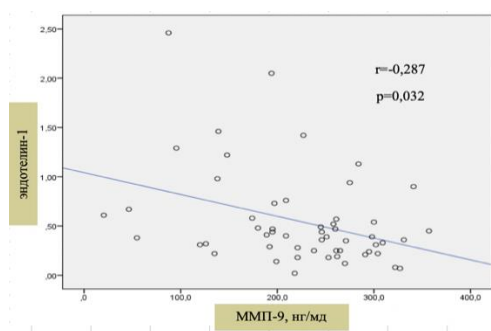


Рисунок 11 – Взаимосвязь уровней ММП-9 и эндотелина-1 у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и статистическая значимость корреляции.

При кумулятивном общегрупповом анализе пациентов обеих групп была выявлена достоверная корреляция показателей фиброза сосудистой стенки с уровнем Е-селектина: так ТИМП-1 имел достоверную ($p=0,001$) положительную корреляцию средней степени (0,421) силы с Е-селектином и, что является важным, сохранялась и сила (0,390), и достоверность ($p=0,040$) корреляции в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа. Была также зафиксирована и достоверная ($p=0,031$) слабая положительная взаимосвязь Е-селектина с ММП-9/ТИМП-1

(0,289) при общегрупповом анализе, которая, однако не сохранялась при погрупповом анализе. Достоверной корреляции уровней ММП-9 и Е-селектина выявлено не было. При общегрупповом анализе была выявлена достоверная корреляция показателей фиброза сосудистой стенки и показателей структурно-функциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях поражения. Так, ММП-9 достоверно коррелировал с ПКСп ($r=-0,357$; $p=0,018$), ПКСрг ($r=-0,297$; $p=0,041$), ПКСво ($r=0,357$; $p=0,016$), при общегрупповой анализе показателей, однако не сохранял статистической достоверности при анализе в группах по отдельности. Анализ уровня ТИМП-1 и уровня ПКСво также показал наличие достоверной ($p=0,015$) корреляционной отрицательной взаимосвязи средней степени силы ($r=-0,364$), рис 12. Отмечается наличие аналогичного тренда в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа, но не достигшего статистической значимости ($p=0,062$) в группе ИБС + СД 2 типа.

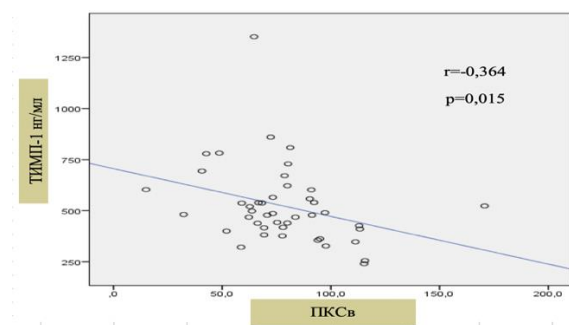


Рисунок 12 – Взаимосвязь уровней ТИМП-1, нг/мл и ПКСво у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2 типа и статистическая значимость корреляции.

Не менее важным оказалось, что с ПКСво имел достоверные положительные корреляции с ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,010$ и $0,028$) и при общегрупповой анализе ($r=0,384$), и также в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа ($r=0,503$), соответственно. При этом сила корреляционной взаимосвязи в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа была выше. При оценке взаимоотношении маркеров фиброза сосудистой стенки и данных ФПГ, выявлено, что достоверной корреляции уровня ММП-9, ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 и данных оценки структурно-функционального состояния сосудов не было. Уровень ММП-9 при суммарном общегрупповом анализе имел статистически достоверную ($p=0,024$)

слабую отрицательную взаимосвязь с уровнем НОМА (-0,299), взаимосвязь уровней ММП-9 и НОМА в каждой из групп была статистически недостоверна. Статистически значимой корреляции с Hb1Ac и уровнем С-пептида также выявлено не было.

В тоже время уровень ТИМП-1 имел статистически значимую ($p=0,008$; $0,047$, соответственно) положительную взаимосвязь средней степени выраженности с НОМА ($0,352$) и уровнем Hb1Ac ($0,369$) при совместном анализе результатов пациентов обеих групп. Также имелась тенденция к увеличению степени взаимосвязи с Hb1Ac до $0,594$ при увеличении степени достоверности ($p=0,042$) в группе пациентов с ИБС + СД 2 типа. В объединённом анализе групп ТИМП-1 имел статистически достоверную ($p=0,044$) положительную взаимосвязь слабой степени с уровнем С-пептида ($0,271$). Молярное соотношение ММП-9/ТИМП-1 при суммарном анализе обеих групп показал статистически значимую ($p=0,002$; $0,008$) взаимосвязь отрицательного характера средней степени выраженности с НОМА ($-0,414$) и Hb1Ac ($-0,447$). Также ММП-9/ТИМП-1 имел статистически значимую взаимосвязь ($p=0,030$) отрицательного характера низкой степени с уровнем С-пептида ($-0,290$). Эндотелин-1 и Е-селектин и при общегрупповом, и при статистическом анализе по группам не продемонстрировали значимой корреляции с показателями функционально-структурных нарушений сосудов. Эндотелин-1 не имел достоверной взаимосвязи с уровнями НОМА, С-пептида и Hb1Ac как при обработке суммарных данных двух групп, так и определении корреляции по группам. Е-селектин при общегрупповой корреляционном анализе имел достоверную ($p=0,001$) положительную взаимосвязь средней силы с индексом НОМА ($0,413$), рис. 3.18, которая, однако, утрачивалась при анализе отдельно по группам пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с ИБС было выявлено статистически значимое повышение уровня ММП-9 и соотношения ММП-9/ТИМП-1, в то время как ТИМП-1 был выше в группе пациентов с ИБС и СД 2 типа, таким образом

подтверждено достоверное повышение уровня ТИМП-1 у пациентов с СД 2 типа, что, вероятно, и приводит к относительному снижению соотношения ММП-9/ТИМП-1 у данной группы пациентов.

2. Уровень Е-селектина был достоверно выше в группе пациентов ИБС + СД 2 типа, демонстрируя более выраженную дисфункцию эндотелия в группе пациентов с сочетанной патологией, однако уровень эндотелина-1 не имел статистически достоверных различий между пациентами двух групп.

3. У больных ИБС выявлена дисфункция эндотелия и структурные изменения на уровне сосудов микроциркуляторного русла (артериолы: повышение индекса отражения (RI), снижение индекса окклюзии (IO) и капилляры: снижение плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией (ПКСво), процента перфузируемых капилляров (ППК), и процента капиллярного восстановления (ПКВ)) различной степени выраженности, а также структурные и функциональные нарушения сосудов крупного калибра (снижение уровня сдвига фаз (PS), повышение индекса жесткости (aSI)), часть из которых (снижение уровня PS, снижение ПКСво) была статистически достоверно еще более выражена в группе пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа.

4. В исследовании выявлена взаимосвязь уровней маркеров фиброза сосудистой стенки с морфофункциональным состоянием микроциркуляторного русла, однако не было обнаружено взаимосвязи с показателями состояния сосудов крупного калибра. Выявлена взаимосвязь показателей фиброза сосудистой стенки с сывороточными показателями эндотелиальной дисфункции (достоверные корреляции ММП-9 и эндотелина-1, Е-селектина с ММП-9/ТИМП-1 в общегрупповом анализе, Е-селектина и ТИМП-1 как в общегрупповом анализе, так и в группе пациентов ИБС + СД 2 типа). Эндотелин-1 и Е-селектин не продемонстрировали корреляции с показателями функционально-структурных нарушений сосудов.

5. Выявлены множественные достоверные корреляционные взаимосвязи маркеров фиброза сосудистой стенки и дисфункции эндотелия (Е-селектина) с показателями выраженности инсулинорезистентности, остаточной секреции β -клеток и степенью компенсации углеводного обмена, которые, однако, не были значимы при корреляционном анализе с уровнем эндотелина-1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие корреляции таких маркеров фиброза сосудистой стенки, как ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения, ММП-9/ТИМП-1, а также маркера эндотелиальной дисфункции, молекулы адгезии, Е-селектина с показателями морфофункциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях его поражения позволяет ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, Е-селектину быть также маркерами поражения сосудистого русла на разных уровнях. При этом их возможное предиктивное значение в отношении поражения сосудистого русла возрастает при совместном определении данных маркеров, что позволяет рекомендовать их определение для пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него.

2. Сахарный диабет 2-го типа даже при компенсации показателей углеводного обмена оказывает значимое воздействие на уровни Е-селектина, ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1. Предположительно данные маркеры и являются одними из тех промежуточных звеньев, которые усугубляют течение ИБС, осложненной наличием СД 2-го типа. Отсюда становится целесообразным определение указанных маркеров с целью прогнозирования более быстрого прогрессирования ИБС в данной группе пациентов с сопутствующим СД 2-го типа.

3. Пациентам с ИБС без СД 2-го типа необходимо совместное определение уровней глюкозы и инсулина крови с целью расчета индекса инсулинорезистентности НОМА. Пациенты, у которых отмечается повышение индекса НОМА, вероятно, получают дополнительные клинические преимущества от определения Е-селектина, ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, так как в случае повышения указанных маркеров будут обсуждаться более активные медикаментозные вмешательства в рамках вторичной кардиоваскулярной профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него / **А.В. Жито**, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 61–66.

2. Структурные нарушения микроциркуляции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него / **А.В. Жито**, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, А.А. Щендрыгина // XXII Научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 29 мая 2019 г.) – М.: НИЦ «Актуальность РФ», 2019. – С. 102–104.

3. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / **А.В. Жито**, А.О. Юсупова, Е.В. Привалова, Н.В. Хабарова, Ю.Н. Беленков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 892–899.

4. Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение) / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, **А.В. Жито** // **Кардиосоматика**. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 79–84.

5. Применение селективного ингибитора if-каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с высокой частотой сердечных сокращений / Ю.Н. Беленков, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, Е.В. Привалова, **А.В. Жито** // Кардиология. – 2019. – Т. 60, № 6. – С. 71–77.

6. E-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / **А.В. Жито**, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, А.А. Щендрыгина, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // **Кардиология**. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 24–30.

7. Маркеры фиброза сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / **А.В. Жито**, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. Научный журнал**. – 2020. – Т. №4 – С. 7-13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

ВК - видеокапилляроскопия

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ИО - индекс окклюзии по амплитуде

Кво/ао - коэффициент ремоделирования капиллярной петли

ПКВ - процент капиллярного восстановления

ПКСво - плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией

ПКСп - плотности капиллярной сети в покое

ПКСрг - плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии

ППК - процент перфузируемых капилляров

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РГ - реактивная гиперемия

СД - сахарный диабет

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС - сердечно-сосудистые события

ФПГ - фотоплетизмография

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭКГ - электрокардиография

НОМА - индекс инсулинорезистентности