

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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-го типа и без него**

14.01.05 - Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Привалова Елена Витальевна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа	14
1.2. Эндотелий и его функции. Эндотелиальная дисфункция	15
1.2.1. Фиброз сосудистой стенки у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него: клиническое и прогностическое значение	18
1.2.2. Е-селектин — молекула клеточной адгезии у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него: клиническое и прогностическое значение	25
1.2.3. Эндотелин-1 — маркер вазоконстрикции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него: клиническое и прогностическое значение	31
1.3. Заключение	33
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов	36
2.2. Клиническая характеристика больных	39
2.3. Протокол исследования	47
2.4. Методы исследования	48
2.4.1. Общеклиническое обследование	48
2.4.2. Лабораторное обследование	49
2.4.3. Инструментальные методы исследования	50
2.5. Статистическая обработка данных	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	64
3.1. Оценка уровней маркеров фиброза сосудистой стенки у пациентов с ИБС и ИБС в сочетании с СД 2-го типа	64

3.2. Оценка уровней маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС и ИБС в сочетании с СД 2-го типа	67
3.3. Показатели структурных и функциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	68
3.3.1. Показатели структурных и функциональных нарушений сосудов крупного калибра у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	68
3.3.2. Показатели структурных и функциональных нарушений артериол как сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	71
3.3.3. Показатели структурных и функциональных нарушений капилляров как сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	73
3.4. Показатели выраженности инсулинорезистентности, остаточной функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	75
3.5. Показатели степени выраженности диастолической дисфункции левого желудочка: отношение пиков Е к А и объема левого предсердия (мл), определенных при проведении трансторакальной эхокардиографии, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	79
3.6. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения, с показателями выраженности инсулинорезистентности, функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	81
3.6.1. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	81
3.6.2. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	83

3.6.3. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и показателей выраженности инсулинорезистентности, функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	87
3.6.4. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	88
3.6.5. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей выраженности инсулинорезистентности, функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	88
3.6.6. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции с показателями выраженности диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа	90
3.7. Клинический пример	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют позиции лидирующей причины убыли населения экономически развитых государств, и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, занимает особую позицию среди всех ССЗ. Так, среди всех случаев смерти лиц старше 35 лет доля ИБС составляет приблизительно треть [1–4]. Согласно определенным данным, в течение ближайших тридцати лет дальнейшее увеличение численности населения пожилого возраста и ожидаемой продолжительности жизни приведет к продолженному росту распространенности ИБС [1]. ИБС представляет важнейшее социально-значимое заболевание и в России, ее распространенность в 2017 г. составила 733,8 чел. на 100 тысяч населения [5].

ИБС является огромным бременем для социально-экономического и медицинского благосостояния страны, превосходя другие неинфекционные заболевания и по смертности, и по заболеваемости, особенно в экономически развитых странах. Именно в них наиболее очевидно важнейшее значение традиционных факторов риска в развитии заболевания: переедание, ожирение и избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена и сахарный диабет (СД), гиподинамия и др.

С возрастом наблюдается резкое увеличение распространенности ИБС: среди лиц старше 70 лет она выявляется у каждого третьего мужчины и каждой пятой женщины, что делает данную проблему актуальной в свете продолжающегося увеличения ожидаемой продолжительности жизни [6].

Схожий тренд наблюдается и в России. По данным Росстата, в 2017 г. в стране от ИБС умерло более 450 тыс. человек.

По мере роста продолжительности жизни населения, наряду с увеличением распространенности ИБС, наблюдается повышение заболеваемости СД 2-го типа. В частности, за прошедшие 40 лет количество пациентов с СД 2-го типа в мире увеличилось вчетверо [7]. В России число больных СД 2-го типа к началу 2017 г. достигло 4 млн, по данным федерального регистра больных СД [8].

СД 2-го типа является медленно прогрессирующим тяжелым заболеванием, распространенность которого неминуемо повышается не только с увеличением возраста, но и с улучшением качества жизни. Необходимо отметить, что ведущей причиной летальности пациентов с СД 2-го типа сохраняется ИБС (около $\frac{3}{4}$ смертей в данной когорте пациентов обусловлено ИБС) [9].

По данным 18-летнего наблюдательного проспективного исследования в Финляндии, было показано, что пациенты с СД 2-го типа имеют сопоставимый риск развития сердечно-сосудистых событий при сравнении с пациентами с уже верифицированным ИБС [10]. Примечательно, что аналогичные выводы были сделаны и по результатам других исследований [11, 12]. Данные наблюдения легли в основу современной оценки СД 2-го типа как важнейшего фактора риска для развития атеросклероза. При этом сохраняется необходимость оценки вклада нарушений углеводного обмена, и в том числе СД 2-го типа, в усиление прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ИБС. Одной из возможных гипотез является то, что ускорение ремоделирования сосудистого русла у пациентов с СД 2-го типа является пусковым механизмом для формирования дисфункции эндотелия.

Гиперинсулинизм, сопровождающий СД 2-го типа на определенных стадиях заболевания, способствует усилению атеросклероза и является дополнительным установленным фактором риска ИБС [13].

Нарушения углеводного обмена, таким образом, широко распространены у пациентов с ССЗ, и в том числе с ИБС, причем, по данным некоторых

исследований, распространенность впервые выявленных нарушений углеводного обмена составляла более 60 % среди пациентов с острым коронарным синдромом и некоторыми другими формами ИБС [14–17].

Особую актуальность данное сочетание патологий сердечно-сосудистой системы и СД 2-го типа приобретает в связи с постоянным ростом количества пациентов с СД 2-го типа при сравнении с предыдущими периодами [8]. В нашей стране на начало 2019 г. зарегистрировано 4 237 385 больных СД 2-го типа, что соответствует 2891,53 чел. на 100 тыс. населения.

По данным Международной федерации диабета, в 2015 г. число людей, живущих с сахарным диабетом, составило более 400 млн, а к 2040 г. прогнозируется дальнейший рост их числа до почти 650 млн [18].

Особого внимания заслуживают и экономические аспекты лечения пациентов с ИБС и СД 2-го типа. Данная коморбидность умножает объем прямых затрат на лечение, вторичную и третичную профилактику обоих заболеваний в мультипликативной форме для конкретного пациента, а также на популяционном страновом уровне [19].

Абсолютно необходимым является совершенствование представлений об общих звеньях патогенеза ИБС и СД 2-го типа с целью появления новых возможных терапевтических точек воздействия для замедления прогрессирования данных заболеваний и их осложнений.

Выявление данных заболеваний на ранних стадиях, оценка маркеров прогрессирования болезни и компенсация сопутствующей патологии в настоящее время являются приоритетными направлениями современной кардиологии и эндокринологии [20].

В то же время существенно недооценена значимость одновременного поражения сосудов микроциркуляторного русла и крупных сосудов. Существует множество методов, направленных на неинвазивную оценку функционального и структурного состояния сосудистой стенки. При этом данные методы позволяют изолированно определять конкретные параметры в рамках конкретного звена

сосудистого русла (сосуды микроциркуляторного русла, артериолы, капилляры, крупные сосуды). К таким исследованиям относят, в том числе, пальцевую фотоплетизмографию (ФПГ), компьютерную видеокапилляроскопию (КВК).

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

Изучение роли маркеров фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции, степень выраженности которой можно оценить при помощи уровня сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и таких вышеупомянутых неинвазивных методов оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла, как ФПГ и КВК, вероятно, сможет уточнить некоторые патогенетические аспекты ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.

Цель исследования

Изучить роль маркеров фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.

Задачи исследования

1. Оценить уровни маркеров фиброза сосудистой стенки ММП-9 и ТИМП-1, а также их молярного стехиометрического соотношения у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.
2. Оценить уровни маркеров эндотелиальной дисфункции Е-селектина и эндотелина-1 у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.
3. Изучить функцию эндотелия и структурные изменения крупных сосудов (аорта, плечевая артерия) и сосудов микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры) методом пальцевой ФПГ и КВК у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.
4. Установить наличие взаимосвязи уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции с показателями морфофункционального состояния сосудов крупного калибра и микроциркуляторного русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го 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-го типа и без него.

Научная новизна

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

Научно-практическая значимость

В настоящем исследовании впервые получены данные о влиянии выраженности фиброза сосудистой стенки не только на маркеры эндотелиальной дисфункции, но и морфо-функциональные изменения состояния сосудистой стенки у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го 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 и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и возможного аддитивного влияния сахарного диабета 2-го типа путем проведения длительных проспективных когортных исследований. На основании результатов данного исследования выявлено, что маркеры фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции имеют значимые корреляции с показателями фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии, из этого следует, что уровни данных маркеров имеют высокую предсказательную ценность в оценке состояния как крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла. Таким образом, определение маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции (ЭД) может иметь важное значение в ранней диагностике осложнений и оценке прогноза у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Особенно важно отметить, что повышение уровней маркеров фиброза сосудистой стенки 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 фиброза сосудистой стенки и ЭД и динамике показателей микро- и макроциркуляторного русла с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков в данных группах пациентов.

Внедрение в практику

Выявленная взаимосвязь между выраженностью фиброза сосудистой стенки с серологическими и структурно-функциональными показателями эндотелиальной

дисфункции позволяет более широко взглянуть на плеiotропные эффекты кардиоваскулярной терапии в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в данной группе пациентов. Созданы предпосылки для более детальной оценки эффектов кардиоваскулярной терапии на указанные маркеры в группах пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. Использование маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также проведение фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии пациентам с ИБС в сочетании с сахарным диабетом и без него с целью дополнительной ранней оценки неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов внедрено в лечебно-диагностическую работу отделения кардиологии № 1 УКБ 1 Сеченовского Университета.

Основные 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-го типа и без него.

2. Наличие СД 2-го 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-го типа.

3. Выявленная взаимосвязь между выраженностью фиброза сосудистой стенки с серологическими и структурно-функциональными показателями эндотелиальной дисфункции позволяет более широко взглянуть на оптимизацию

кардиоваскулярной терапии в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий с целью предотвращения развития осложнений.

Список опубликованных работ по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из которых 3 статьи — в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы осуществлена 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).

Объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа

В последние годы ССЗ сохраняют лидирующие позиции в перечне основных причин смертности в Российской Федерации и мире [21]. Распространенность ИБС также постепенно нарастает в последние годы и составила в России в 2017 г. 733,8 чел. на 100 тыс. населения [5]. Экспертами ВОЗ прогнозируется дальнейший рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, как в странах с развивающейся экономикой, так и в экономически развитых странах, обусловленный постепенным старением населения, улучшением диагностической базы, современными подходами к терапии ИБС, особенностями образа жизни населения и некоторыми другими причинами [21].

Важно отметить, что наличие СД у пациента значительно отягощает сердечно-сосудистый прогноз в связи с развитием микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инсульты, инфаркты и др.) [8]. В соответствии с данными Международной федерации диабета количество пациентов с СД в мире в 2011 г. составило более 360 млн человек; более того, дополнительно у более чем 40 млн человек наблюдались начальные признаки нарушения углеводного обмена. Министерство здравоохранения Российской Федерации сообщает, что в стране зарегистрировано более 8 млн человек, страдающих СД по состоянию на 2017 г. [8]. При этом на долю пациентов с СД 2-го типа приходится более 90–95 % случаев СД. Анализ эпидемиологических данных, опубликованных национальным медицинским исследовательским

центром эндокринологии за период с 2002 по 2010 г., продемонстрировал, что не менее 6 млн жителей России имеют неустановленный СД.

Учитывая высокую распространенность ИБС и СД 2 типа, а также их неполную выявляемость в популяции, важнейшими направлениями современной медицины являются ранний скрининг, профилактика развития и прогрессирования болезней сердечно-сосудистой системы наряду с профилактикой и своевременным грамотным лечением СД 2-го типа.

1.2. Эндотелий и его функции. Эндотелиальная дисфункция

Эндотелий формирует монослой эндотелиальных клеток, выстилающий сосудистое русло изнутри и имеют огромное значение в поддержании сосудистого гемостаза [22]. Эндотелий играет важную роль в моделировании тонуса сосудов путем синтеза и высвобождения ряда релаксирующих факторов эндотелия, включая простагландины, вазодилататор NO и фактор эндотелий-зависимой гиперполяризации. Эндотелий выполняет и ряд других функций, среди которых: гемостаз и фибринолиз, поддержание сосудистого тонуса и проницаемости, сосудистого роста — ангиогенеза, процессов воспаления и клеточной адгезии.

Эндотелиальная дисфункция представляет собой состояние, при котором истощается эндотелиальная ответная реакция с тенденцией к преобладанию избыточной активации вазоконстрикторных и проагрегантных систем, а также факторов пролиферации, факторов роста, повышению уровня провоспалительных цитокинов. ЭД главным образом обусловлена уменьшением выработки или активности эндотелий-релаксирующих факторов, что является одним из первым этапов сердечно-сосудистого континуума. Сердечно-сосудистый континуум

представляет собой непрерывный процесс, начинающийся с возникновения факторов риска сердечно-сосудистой патологии и заканчивающийся смертью пациента.

Множество факторов могут участвовать в повреждении эндотелиальных клеток, в том числе физические и биохимические факторы, иммуноопосредованное повреждение. Не менее важным является окислительный стресс, который вызывает ЭД посредством нескольких механизмов. В условиях окислительного стресса ферментативная продукция активных форм кислорода превышает возможности системы антиоксидантной защиты, приводя к повреждению эндотелия [23].

Процесс атеросклероза начинается в раннем возрасте, и наличие эндотелиальной дисфункции способствует атерогенезу на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума [24]. Наиболее ранние атеросклеротические изменения происходят в эндотелии до образования морфологически выявляемых бляшек, включая повышенную проницаемость эндотелия для липопротеинов и других компонентов плазмы, а также образование специфических молекул адгезии на поверхности эндотелия, которые отвечают за адгезию, миграцию, накопление моноцитов и Т-клеток [25].

В настоящий момент получена обширная доказательная база, свидетельствующая о том, что ЭД является первичным звеном сердечно-сосудистого континуума, а также следствием воздействия доказанных сердечно-сосудистых факторов риска (мужской пол, старение организма, наследственность, курение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), гиподинамия, повышение артериального давления (АД), нарушение углеводного и липидного обмена и др.) [26, 27].

Вышеописанное важнейшее значение эндотелия в поддержании сосудистого гомеостаза и роль нарушения эндотелиальной функции в процессе атерогенеза диктуют необходимость комплексной оценки состояния эндотелиальной функции.

Эндотелиальная функция может быть оценена как при помощи определения сывороточных уровней маркеров (Е-селектина, Р-селектина, молекул клеточной

адгезии и др.) путем исследования способности эндотелия к осуществлению ряда физиологически важных функций, включая регуляцию сосудистого тона, поддержание антитромботического состояния и экспрессию молекул адгезии при помощи инвазивных методов (например, при катетеризации коронарных артерий), так и при использовании неинвазивных методов исследования (КВК, пальцевая ФПГ).

В связи с непрерывно возрастающим интересом к вопросам структурных и функциональных изменений микроциркуляторного русла при ССЗ в настоящий момент широко применяются пальцевая ФПГ и микроскопический метод оценки состояния микрососудов — видеокапилляроскопия [28]. Так, некоторые работы убедительно продемонстрировали, что разрежение капилляров (их рарификация) является важнейшим звеном патогенеза ССЗ [29]. Уменьшение плотности капилляров выявляется у пациентов с ИБС [30–32], и у больных с СД [33, 34]. Функциональное разрежение также было зарегистрировано у лиц с микроваскулярной стенокардией [30], СД [34, 35]. Принимая во внимание то, что общее количество работающего капиллярного русла прямо пропорционально функциональному состоянию артериол, то данный показатель будет непрямым отображением состояния эндотелиальной функции резистивных микрососудов [36].

Индекс жесткости, определяемый при ФПГ, является доказанным прогностическим маркером при ИБС [37]. Также продемонстрировано, что такие показатели, как сдвиг фаз и индекс окклюзии прямо коррелировали с важнейшим методом оценки ЭД поток-зависимой вазодилатации ЭД [38].

1.2.1. Фиброз сосудистой стенки у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него: клиническое и прогностическое значение

Доказано, что ускорение ремоделирования сосудистого русла, одним из пусковых механизмов которого является дисфункция эндотелия, имеет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений ИБС и СД 2-го типа.

Матриксные металлопротеиназы — это большое семейство цинкзависимых протеолитических энзимов, главной задачей которых являются постоянное обновление и перестройка внеклеточного матрикса (семейство ММП включает такие подсемейства белков, как коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и др.) [39]. При различных нефизиологических состояниях ММП являются одной из составляющих неспецифической воспалительной ответной реакции [40]. Природными ингибиторами ММП в организме человека служат, главным образом, ТИМП и α_2 -макроглобулин.

Избыточная активность ММП выявляется на всех основных этапах сердечно-сосудистого континуума до момента развития сосудистых катастроф, в частности, инфаркта миокарда [41]. Продemonстрировано, что действие ММП на сосудистый тон обусловлено как латентными процессами ремоделирования сосудистой стенки, так быстрыми воздействиями, направленными на эндотелий и сосудистые миоциты. При этом последний механизм осуществляется и другими путями, а не только NO- или циклооксигеназным [40].

Важнейшим членом семейства ММП в рамках современных кардиологических представлений является ММП-9, которая участвует в перестройке различных внеклеточных белков матрикса, а также белков базальной мембраны [42]. Гистологические исследования атеросклеротически измененных артерий пациентов с ИБС выявляли, что избыточный уровень ММП-9 приводит к нестабильности бляшек и их разрывам [43], что вызывает тяжелейшие осложнения

атеросклероза. Сходные результаты получены также в 2013 г. в исследовании Cimmino и соавт., обнаруживших повышение ММП-9 и маркера воспаления — С-реактивного белка при разрыве атеросклеротических бляшек в артериях коронарного русла [44]. Основываясь на полученных данных, ряд авторов предполагает, что сывороточный уровень ММП-9 является чувствительным маркером неблагоприятных исходов ССЗ [45, 46].

Важно, что стехиометрическое соотношение ММП и их соответствующих тканевых ингибиторов играет важнейшую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии острых сердечно-сосудистых осложнений [41]. В исследовании Mirhafez и соавт. 42 пациентов (22 с подтвержденным диагнозом ИБС по данным коронароангиографии) было продемонстрировано, что уровень сывороточного ММП-9 у пациентов с ИБС был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами [47]. Однако уровень ТИМП-1 в сыворотке крови не определяли, в связи с чем репрезентативность полученных результатов исследования значительно ограничена. Следует отметить, что в данном исследовании уровень ММП-9 оказался единственным чувствительным сывороточным маркером наличия ИБС, в то время как уровни интерлейкинов (ИЛ-2 и ИЛ-6) не показали достоверных различий между группами. Результаты подобных исследований, в которых оценивался и сравнивался только уровень ММП-9 у пациентов с нестабильными, т.е. более предрасположенными к повреждению, бляшками и у пациентов с более стабильными бляшками [40, 48], нельзя трактовать полноценно в связи с тем, что не был определен уровень ТИМП-1. Таким образом, только определение уровня ММП-9 без сопутствующего одновременного определения уровня ТИМП-1 является важным лимитирующим фактором в интерпретации результатов большинства проведенных исследований.

В исследовании Kalela и соавт. при анализе трех групп пациентов было показано, что сывороточный уровень ММП-9 в группе пациентов с гемодинамически значимым стенозом (более 50 %) 3 артерий коронарного русла ($n = 34$) был достоверно выше при сравнении с пациентами, имеющими поражение

одной или двух коронарных артерий ($n = 27$), и в контрольной группе с интактными коронарными артериями ($n = 19$) [49]. С дополнительной поправкой на некоторые другие факторы (пол, возраст, СД) указанная взаимосвязь также сохраняла статистическую значимость. В этом исследовании авторы установили, что не было зафиксировано статистически значимой разницы уровней ММП-9 у пациентов, перенесших ранее острый инфаркт миокарда ($n = 21$), и у пациентов без данных за острый инфаркт миокарда в анамнезе ($n = 40$). На основании этих полученных результатов было сделано предположение о том, что ММП-9 является маркером воспаления и фиброза эндотелия и отражает состояние эндотелия в данный момент, но не может подтвердить острые сердечно-сосудистые осложнения, которые были у пациента ранее. К такому заключению пришли Kai и соавт., которые продемонстрировали в своей работе постепенное медленное снижение уровня ММП-9 после острого инфаркта миокарда до сходного с таковым у пациентов с ИБС без острого инфаркта миокарда [50].

Значительный вклад СД 2-го типа в ремоделирование сосудов показала работа, доказавшая, что у собак длительное, хроническое повышение уровня глюкозы крови препятствует развитию коронарных коллатералей в условиях ишемии, способствуя активации синтеза ангиостатина и усилению активности ММП-9 в крови. Выявленные изменения в формировании коллатерального кровотока, возможно, обуславливают худший прогноз для тех пациентов с ИБС, у которых также имеется коморбидный СД 2-го типа [51].

В то же время в настоящий момент остается неизвестной роль ММП-9 и ее ингибитора ТИМП-1 на ранних доклинических стадиях атеросклероза. Мало изучено и влияние хронической гипергликемии на уровни данных маркеров у пациентов с начальными бессимптомными стадиями атеросклероза.

В исследование Mahajan и соавт. [52] были включены 140 пациентов с ангиографически подтвержденным поражением коронарного русла и стабильной ИБС. В изучаемой группе были отмечены достоверно более высокие сывороточные уровни ММП-9 и ТИМП-1 при сравнении с таковыми у 45 здоровых добровольцев

(в качестве контрольной группы), но с факторами риска по развитию ИБС [52]. Важным оказалось то, повышение маркеров перестройки сосудистой стенки определялось у пациентов с ИБС несмотря на постоянный прием оптимальной кардиальной терапии.

Целесообразность определения уровня ММП-9 в оценке прогноза у пациентов со стабильной ИБС продемонстрировали Zouridakis и соавт. [53]. Авторы показали, что уровень ММП-9 прямо коррелировал со скоростью прогрессирования атеросклеротического поражения артерий коронарного русла у 34 пациентов по данным коронарографии, проведенной в начале исследования и в динамике. Всего в исследовании приняли участие 124 пациента со стабильной ИБС, время наблюдения за которыми составило 3–12 мес. Уровень ММП-9 был достоверно ниже в той группе пациентов ($n = 89$), у которой за время наблюдения не было выявлено клинически значимого прогрессирования атеросклероза артерий коронарного русла. Уровень ММП-9 коррелировал с уровнем С-реактивного белка, который в данной группе также был статистически значимо ниже. Аналогичные данные были получены в исследовании Noji и соавт., в котором продемонстрировано, что повышенные уровни ММП-9 и ТИМП-1 были связаны с ранним развитием выраженного атеросклероза (определяется авторами как стеноз артерии более 50 %) коронарных артерий в группе мужчин с ранним развитием ИБС ($n = 53$), в отличие от контрольной группы, в которую вошли 133 сопоставимых по возрасту и другим эпидемиологическим параметрам добровольца (без симптомов ИБС, с нормальной электрокардиограммой покоя и отрицательными результатами нагрузочных проб) [54]. Кроме того, уровень ММП-9 продемонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и обратную — с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) для пациентов основной группы. Выявленная взаимосвязь уровня ММП-9 с маркерами липидного состава крови может указывать на важную роль ММП-9 в процессе развития атеросклероза. В то же время в данной работе не исключались скрытые нарушения углеводного обмена,

не производился расчет ИМТ, что следует отнести к значимым недостаткам данного исследования.

В работе Fitzsimmons и соавт. продемонстрировано, что уровни ММП-9 и ТИМП-1 в моче были достоверно ниже в группе здоровых молодых добровольцев ($n = 15$) при сравнении уровнями данных маркеров у пациентов со стабильной ИБС ($n = 47$): 84 и 95 % соответственно [55]. Необходимо отметить, что у 20 % пациентов с ИБС был также СД 2-го типа, но влияние нарушения углеводного обмена на уровни показателей ремоделирования сосудистой стенки не производилось.

Tanindi и соавт. сравнивали сывороточные уровни ММП-9 и ТИМП-1 и у пациентов со стабильной ИБС ($n = 34$), и у добровольцев без ИБС ($n = 30$) [56]. Было выявлено, что уровень ММП-9 крови был значительно выше у пациентов со стабильной ИБС, однако уровень ТИМП-1 статистически значимо не отличался между группами, наблюдался лишь тренд к повышению его уровня у пациентов с ИБС. В то же время исследователями не был проведен анализ влияния СД 2-го типа и степени его компенсации на результаты работы, несмотря на то, что СД был диагностирован у 50 и 20 % пациентов в данных группах соответственно.

В то же время в некоторых проведенных исследованиях были выявлены другие результаты. Например, в работе Arsenault и соавт. не было выявлено достоверной разницы уровней ММП-9 у пациентов с ИБС в зависимости от нарушений углеводного обмена. При этом уровень ТИМП-1 не определялся, также в исследовании отсутствовала группа контроля пациентов без ИБС и без СД 2-го типа [57]. Seron и соавт. выявили, что уровень ММП-9 повышается в сыворотке при сравнении с уровнем, определяемым в плазме, в связи с тем, что фибрин-тромбиновый каскад сыворотки способствует повышению уровня ММП-9 [58].

В экспериментах на культурах клеток аорты человека было показано, что в условиях длительной гипергликемии отмечается повышенное взаимодействие между гладкомышечными миоцитами и макрофагами с повышением синтеза ММП-9 [59]. Наиболее важным является такое взаимодействие в шейечной области

атеросклеротической бляшки. Высокий уровень ММП-9, вероятно, ответствен за возникновение нестабильности покрышки бляшки, ее разрыв с последующим возникновением сердечно-сосудистых катастроф [60]. В настоящий момент именно ММП-9 рассматривается как важнейшая молекула фиброза, ответственная за дестабилизацию фиброзной покрышки, и повышенные концентрации именно этого вида металлопротеиназы обнаруживаются (вместе с ММП-1 и ММП-3) при гистологических исследованиях образцов атеросклеротических бляшек крупных сосудов у человека [61]. У пациентов, страдающих также СД, в образцах атеросклеротических бляшек выявляются большая выраженность инфильтрации моноцитами и Т-лимфоцитами, кальцификация бляшки и большой объем ядра некроза [48].

О большом дополнительном вкладе СД 2-го типа в повышение экспрессии ММП-9 у пациентов с ИБС можно судить по результатам работы Магх и соавт. Исследователи показали, что в когорте пациентов с установленным при коронароангиографии стенозом более 50 % хотя бы одной артерии коронарного русла уровень ММП-9 был статистически значимо выше у пациентов, страдающих СД 2-го типа, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [62]. В то же время отличий по уровням С-реактивного белка и Е-селектина между исследованными группами не было. Таким образом, результаты данной работы демонстрируют, что СД 2-го типа вносит дополнительный вклад в формирование выраженного ремоделирования сосудистой стенки с последующим развитием ее фиброза у пациентов, страдающих ИБС, и при приеме адекватной сахароснижающей терапии у пациентов отмечается клинически значимое снижение уровня указанного маркера фиброза. Возможность нормализации уровня ММП-9 у пациентов с ИБС и СД 2-го типа при помощи медикаментозной терапии требует дальнейшего изучения, проведения длительных проспективных исследований, в том числе с применением эугликемических препаратов других классов.

Уровни маркеров фиброза сосудистой стенки представляют собой крайне переменные, и их концентрация зависит от ряда факторов. Отсюда анализ уровней данных показателей должен проводиться аккуратно и с поправками на пол, возраст, статус курения, ожирение, показатели липидного обмена, хроническую болезнь почек, метаболический синдром. Аналогичную роль в оценке данных может играть сопутствующая кардиоваскулярная и сахароснижающая терапия. В исследованиях было показано, что некоторые классы препаратов, часто используемых у пациентов с ИБС и СД 2-го типа, достоверно могут снижать уровни маркеров фиброза сосудистой стенки [62, 63].

Тщательная оценка взаимосвязи указанных факторов и уровней маркеров фиброза сосудистой стенки необходима для правильной интерпретации полученных результатов и вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у данных групп пациентов. Необходимо учитывать также возможный вклад генетического полиморфизма генов ММП, а также других маркеров фиброза сосудистой стенки в риск развития и варианты течения ИБС, в том числе у пациентов, страдающих СД 2-го типа [64]. В настоящее время проводятся работы по разработке лекарственных препаратов, воздействующих напрямую на маркеры фиброза сосудистой стенки, но данные исследуемые лекарственные молекулы в большинстве своем проходят доклинические испытания. Уже известно, что для части препаратов показана высокая эффективность в работах на животных моделях: так, в исследованиях на мышах, страдающих ССЗ, и у мышей с острым инфарктом миокарда, обусловленным перевязкой артерий коронарного русла, использование ацетилированного тетрапептида, N-ацетилсериласпартиллизилпролина показало предварительные положительные результаты по снижению летальности [65].

1.2.2. Е-селектин — молекула клеточной адгезии у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него: клиническое и прогностическое значение

Молекулы адгезии (семейство селектинов) являются гликопротеинами и играют одну из ключевых ролей в процессе роллинга и прикрепления полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелию с последующей миграцией их в межклеточный матрикс [66, 67].

Е-селектин вырабатывается клетками эндотелия при его повреждении, например, при низкоактивном неспецифическом длительном воспалении, способствуя тем самым привлечению лейкоцитов (так называемый хемотаксис) [68, 69]. Повышение концентрации Е-селектина способствует дальнейшему повреждению эндотелия, что приводит к прогрессированию атеросклероза и развитию ССЗ.

В исследовании Tretjakovs и соавт. было выявлено статистически значимое повышение уровня Е-селектина крови в группе пациентов со стабильной ИБС ($n = 22$) в отличие от группы здоровых добровольцев ($n = 22$). Также в указанной группе пациентов отмечались повышенные уровни ММП-9 и индекса инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [70]. Выявленная статистически значимая разница уровней маркеров фиброза, инсулинорезистентности и адгезии указывает на взаимосвязь между повышенной инсулинорезистентностью и процессом атеросклероза. Подобные результаты продемонстрированы в работе Senen и соавт. Уровень сывороточного Е-селектина был значимо выше у пациентов со стабильной ИБС ($n = 20$) и имеющих гемодинамически значимые стенотические изменения в коронарных артериях (КА) по сравнению с уровнем Е-селектина у здоровых лиц ($n = 21$). Все участники исследования были сопоставимы по возрасту и полу [71].

В исследовании Semaan и соавт. было обнаружено достоверное повышение уровня Е-селектина в группе 40 пациентов с ИБС стабильного течения и доказанным ангиографически значимым поражением коронарного русла по сравнению с группой 20 пациентов, которые имели боли в области грудной клетки и непораженные КА, и группой 14 здоровых человек в качестве контроля [72]. Однако в данном исследовании не оценивалась зависимость уровня Е-селектина от наличия СД, несмотря на то что доля пациентов с СД 2-го типа составила 15 %, 10 % и 5 % в данных группах соответственно.

В то же время в некоторых исследованиях не было продемонстрировано значимого повышения уровня Е-селектина у пациентов, страдающих ИБС. По данным Stanojevic и соавт., различия в уровне Е-селектина у 37 пациентов с ангиографически доказанной ИБС и 52 здоровых волонтеров в качестве контроля отсутствовали [73]. Авторы работы выдвинули гипотезу о том, что ЛПВП, обладающие противовоспалительным действием, снижают цитокин-индуцированную экспрессию молекул клеточной адгезии и тем самым уменьшают уровень Е-селектина. Однако в исследовании взаимосвязи уровней ЛПВП и Е-селектина найдено не было. В исследовании Najilooi и соавт. происходило сравнение пациентов со стабильной ИБС с гемодинамически значимым поражением КА ($n = 75$) с контрольной группой ($n = 81$), без гемодинамически значимого стенозирования КА [74]. Достоверной разницы между пациентами данных групп в уровне Е-селектина не было выявлено. К отрицательным сторонам данной работы относится то, что не определялся вклад такого важного фактора риска прогрессирования ИБС, как нарушения углеводного обмена (в основной группе частота СД 2-го типа была в 4 раза больше, чем в контрольной). Сходные результаты были получены и в другом исследовании, где не удалось доказать достоверную разницу уровней Е-селектина в группе из 60 пациентов с ИБС и гемодинамически значимым поражением КА в сравнении с контрольной группой из 60 пациентов с интактными КА [75]. Оценить вклад нарушений углеводного

обмена оценить в данном исследовании невозможно в связи с тем, что их наличие было критерием невключения в исследование.

Обращает на себя внимание также небольшое количество участников исследований, включенных в вышеуказанные работы, что может обуславливать отсутствие достоверных различий уровней Е-селектина в группах пациентов. Более того, необходимо провести детальный анализ полученных результатов со стратификацией по возрасту и полу пациентов. Так, в исследовании Stanojevic и соавт. достоверных различий по уровню Е-селектина при сравнении пациентов с верифицированным по данным коронароангиографии ИБС ($n = 100$) и контрольной группой здоровых доноров крови ($n = 100$), сопоставимых по полу и возрасту, выявлено не было. Однако при анализе полученных результатов в зависимости от пола выяснилось, что уровни Е-селектина и трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) у женщин были статистически значимо выше в группе больных ИБС, чем у мужчин [76].

Затруднения в установлении взаимосвязи между уровнем Е-селектина и выраженностью атеросклероза коронарных артерий связаны с возможной дополнительной продукцией Е-селектина в периферическом сосудистом русле, а также невозможностью отдельного определения его в периферических артериях и КА. Nasuno и соавт. продемонстрировали, что уровень Е-селектина отражает в большей степени системный, но не коронарный атеросклероз [77]. В своей работе авторы отдельно исследовали уровни Е-селектина в образцах крови, взятых из аорты и коронарных синусов у 26 пациентов со стабильной ИБС и гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением КА. Группу сравнения составляли 14 пациентов без обструктивного поражения артерий коронарного русла. Статистически значимых различий в уровне определяемого маркера в коронарном русле и аорте найдено не было. Более того, авторы работы выявили, что уровень Е-селектина не имел корреляции с выраженностью атеросклеротического поражения КА. Также в исследовании Galvani и соавт. впервые выявлена обратная корреляция сывороточного уровня Е-селектина крови

у пациентов с ИБС с увеличением выраженности атеросклероза КА [78]. Исходя из этого, авторы исследования сформулировали вывод о том, что Е-селектин в большей мере отображает процесс системного, а не исключительно коронарного атеросклероза. Необходимо подчеркнуть, что была выявлена корреляционная взаимосвязь уровня Е-селектина с такими важнейшими факторами риска развития атеросклероза, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение и гиперхолестеринемия. Недостатком исследования, помимо небольшой выборки, явилась неоднородность распределения пациентов с СД 2-го типа в изучаемых группах.

Отсутствие статистически значимых различий в уровне Е-селектина у пациентов со стабильной ИБС по сравнению со здоровыми лицами в некоторых проведенных исследованиях также может быть обусловлено тем, что Е-селектин имеет более значимую роль на ранних стадиях формирования коронарного атеросклероза, в то время как уже на поздних стадиях ключевую роль играют другие представители семейства маркеров молекул адгезии, такие как молекула сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [78]. В работе Oishi и соавт. было обнаружено, что максимальный уровень Е-селектина был выявлен у пациентов со стабильной ИБС и гемодинамически незначимым, умеренным атеросклерозом КА (до 20 баллов в соответствии со шкалой Генсена, $n = 36$) при сравнении с контрольной группой с неизмененными коронарными артериями ($n = 12$) и с группой пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением (более 20 баллов в соответствии со шкалой Генсена, $n = 33$). Уровень Е-селектина крови в группе пациентов с выраженным атеросклерозом КА был статистически значимо выше, чем в группе контроля, но ниже, чем в группе пациентов с умеренно выраженным атеросклерозом [79]. Полученные результаты являются сходными и с результатами работы Jang и соавт., согласно которой Е-селектин имеет большее значение на ранних этапах развития атеросклероза [80].

Вероятно, что на уровень Е-селектина в плазме крови оказывает воздействие кардиальная терапия, получаемая пациентом. Препараты группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы обладают плеiotропным воздействием, в том числе улучшают функцию эндотелия за счет атеропротективного и противовоспалительного эффектов. Однако Аторвастатин в дозе 20 мг не показал достоверного снижения уровня Е-селектина на протяжении 3 мес. применения в группе мужчин, страдающих стабильной ИБС и гемодинамически значимым атеросклерозом КА ($n = 15$) при сравнении со сходной группой пациентов, которые получали плацебо ($n = 15$) [81]. Важно отметить, что использование Аторвастатина в данной группе пациентов приводило не только к нормализации липидного профиля, но и к значимому снижению уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка) и молекул адгезии (растворимой внутриклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1)). К отрицательным моментам относительно методологии проведенного исследования можно отнести микровыборку пациентов, недостаточную дозу препарата (не были достигнуты целевые показатели ЛПНП на фоне лечения), включение в исследование только мужчин, а также короткое время наблюдения. Более того, учитывая то, что уровень sICAM-1 достоверно снизился у пациентов, принимавших препарат, то, возможно, что при устранении вышеперечисленных недостатков работы будет выявлен соответствующий эффект воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на уровень Е-селектина.

Небольшое количество исследований посвящено оценке уровня Е-селектина у пациентов, имеющих СД 2-го типа, в т.ч. в сочетании с ИБС и без нее. В работе Albertini и соавт. исследовался уровень Е-селектина у 45 пациентов с СД 2-го типа. Пациенты были разделены на четыре группы: группа 1 со стабильной ИБС и верифицированным атеросклерозом артерий коронарного русла ($n = 11$), группа 2 с «немой» ишемией миокарда и со значимым стенозом КА ($n = 11$), группа 3 с «немой» ишемией миокарда и без гемодинамически значимого поражения КА ($n = 10$) и группа 4 без признаков «немой» ишемии миокарда и отсутствием атеросклеротического поражения КА ($n = 13$) [82]. В рамках исследования

осуществлялось обследование 22 здоровых добровольцев. По результатам проведенного анализа статистически значимых отличий в уровнях Е-селектина в исследованных группах получено не было. Отсутствие значимых различий в уровне данного маркера между основными группами, а также группой добровольцев, возможно, объясняется сопоставлением различных по возрасту групп (группы пациентов были в среднем на 10–15 лет старше группы добровольцев) и небольшим количеством лиц, принявших участие в исследовании. По данным другого исследования Albertini и соавт., выявилось, что в группе пациентов с декомпенсированным (без достижения целевых показателей гликемии) СД 2-го типа ($n = 16$, средний уровень HbA1c — 9,6 %) Е-селектин был статистически значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев [83]. Затем пациентам была инициирована инсулинотерапия в течение 2 нед. для достижения индивидуальных целевых показателей гликемии. На 15-й день в контрольном анализе крови уровень Е-селектина в группе пациентов с СД 2-го типа значительно снизился и уже не отличался статистически значимо от такового в группе здоровых добровольцев. Уровень Е-селектина снижался одновременно с уровнями ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), демонстрируя сильную отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнями ЛПНП и Е-селектина. Таким образом, исследование продемонстрировало, что снижение выраженности глюкозотоксичности даже в течение короткого периода значительно снижает степень эндотелиальной дисфункции. Исследование Kruszelnicka и соавт. группы 70 пациентов с СД 2-го типа с полной и частичной компенсацией углеводного обмена (HbA1c 6,9 и 7,3 % соответственно) выявило, что уровень Е-селектина статистически не различался между пациентами в группе, принимавшими Метформин, по сравнению с пациентами группы, получающими другие пероральные эугликемические препараты [84]. Вероятно, на снижение уровня Е-селектина в большей мере влияет степень компенсации сахарного диабета, а не применение сахароснижающего препарата конкретного класса.

Kumratla и соавт. исследовали пациентов с типичными или атипичными болями в области грудной клетки ($n = 180$), подозрительными в отношении наличия ИБС. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от присутствия гемодинамически значимого поражения КА и/или СД 2-го типа [85]. Полученные данные показали, что наибольший уровень Е-селектина был выявлен в группе больных с СД 2-го типа и стабильной ИБС ($n = 45$). Наиболее низкий уровень сывороточного Е-селектина был выявлен в группе пациентов без СД 2-го типа и без гемодинамически значимого поражения КА. При этом в группе пациентов, имевших СД 2-го типа и без гемодинамически значимого атеросклеротического поражения КА ($n = 40$), показатель Е-селектина статистически значимо не отличался от уровня у пациентов без СД 2-го типа и без стенозов КА ($n = 55$). Тем самым было показано, что оба заболевания (и ИБС, и СД 2-го типа) сопровождаются повышением уровня молекулы Е-селектина в крови, ускоряя атеросклеротическое поражение сосудов в обеих группах пациентов.

Данные наблюдения носят чрезвычайно важный практический характер, в том числе в рамках профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы в группах риска. Так, результаты исследования Natarajan и соавт. показали, что повышенная активность Е-селектина у пациентов с СД 2-го типа почти в 3 раза повышает вероятность развития ИБС [86].

1.2.3. Эндотелин-1 — маркер вазоконстрикции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него: клиническое и прогностическое значение

Одним из мощнейших вазоконстрикторов у человека является эндотелин-1, наиболее важным источником продукции которого служит эндотелий [87]. В

значительно меньших объемах он вырабатывается в фибробластах, эпителиоцитах, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и др. [88].

Эндотелин-1 можно рассматривать как возможный предиктор заболеваемости и смертности у здоровых женщин от ИБС, имеющих факторы риска ее развития [89]. Дака и соавт. было проведено большое длительное проспективное исследование, в которое исследователи включили 2745 здоровых лиц с факторами риска развития ИБС. Всем пациентам в начале исследования определялся базальный уровень эндотелина-1. Всего за период наблюдения в исследовании (около 8 лет) было выявлено 72 (2,62 %) случая развития ИБС. При анализе полученных данных было установлено, что уровень эндотелина-1 в группе женщин имел достоверную прямую взаимосвязь с частотой новых случаев ИБС, но не у мужчин. Эндотелин-1 сохранял свою статистически достоверную значимость в прогнозе возникновения ИБС у женщин даже после коррекции на такие важные факторы риска ИБС, как НОМА-IR, возраст и курение.

Известно, что наличие развитой системы коллатерального кровоснабжения во многом отвечает за кровоснабжение участков миокарда, находящихся в условиях ишемии, при длительной субокклюзии и окклюзии основных КА. При этом у пациентов с ИБС, имеющих также СД 2-го типа, значительно нарушается развитие новых коллатералей в миокарде. Важнейшим механизмом, ухудшающим образование коллатерального кровотока (КК), является повышение экспрессии ангиостатина и эндостатина у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Дополнительным, не менее важным механизмом служит длительный хронический спазм сосудов, возникающий у пациентов с СД 2-го типа. В настоящий момент отсутствуют надежные данные о роли эндотелина-1 как маркера длительного спазма и вазоконстриктора артерий у пациентов с СД 2-го типа. В исследовании Ying и соавт. в группе из 663 пациентов с ИБС и плохим КК миокарда (Rentop) эндотелин-1 крови был статистически значимо выше, чем в группе 375 пациентов с ИБС и удовлетворительно развитым КК [90]. Единственным значимым фактором риска прогрессирования ИБС, с которым у эндотелина-1 имела прямая

корреляционная взаимосвязь, явилось наличие у пациентов СД 2-го типа. СД 2-го типа был достоверно чаще представлен в группе пациентов с плохим КК, что косвенно подтверждает роль эндотелина-1 в ухудшении формирования КК. Повышенный уровень Е-селектина крови также наблюдался у пациентов с коморбидной патологией (ИБС + СД 2-го типа), по данным проведенного исследования Ји и соавт. [91]. Исследователям удалось установить, что эндотелин-1 был наибольшим в группе пациентов с СД 2-го типа и стабильной ИБС ($n = 43$) при сравнении с пациентами, имеющими только СД 2-го типа ($n = 50$) или ИБС ($n = 47$). Наименьшим показателем эндотелина-1 был у здоровых волонтеров ($n = 50$). Уровень эндотелина-1 в данном исследовании положительно коррелировал с уровнями ММП-9 и предсердного натрийуретического пептида (BNP). Авторы работы дополнительно далее разделили группу пациентов с коморбидной патологией (ИБС + СД 2-го типа) на 3 подгруппы в зависимости от числа КА с гемодинамически значимыми стенозами и сравнили уровни эндотелина-1 в каждой из подгрупп по отдельности. Статистически наиболее высокий уровень данного маркера вазоконстрикции был выявлен в группе со стенотическим поражением 3 артерий ($n = 14$), а наименьший регистрировался при поражении 1 коронарной артерии ($n = 14$). Концентрация BNP и ММП-9 показала также положительную корреляцию с уровнем эндотелина-1.

1.3. Заключение

В настоящее время в связи со все большим распространением ИБС и СД 2-го типа, а также их сочетания становится необходимым снижение летальности от данных заболеваний. В связи с этим особую актуальность имеет уточнение механизмов развития поражений коронарного сосудистого русла, приводящих

впоследствии к ишемической болезни сердца, начиная с ранних стадий сосудистого континуума — дисфункции эндотелия, а также оценка вклада сахарного диабета 2-го типа и других нарушений углеводного обмена в прогрессирование ишемической болезни сердца с целью дальнейшего снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности от указанных заболеваний. В настоящее время определение выраженности фиброза сосудистой стенки является перспективным направлением кардиологии, так как во многих исследованиях показана связь степени фиброза сосудистой стенки и вероятности развития неблагоприятных исходов ишемической болезни сердца. В то же время, по данным некоторых исследований, указанная связь не столь очевидна. Таким образом, необходимы более тщательный анализ данных и проведение новых исследований для установления истинных причинно-следственных механизмов между фиброзом сосудистой стенки и ишемической болезнью сердца. Не менее противоречивые данные получены при оценке маркеров фиброза сосудистой стенки в группах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. До сих пор не удалось установить, вносит ли сахарный диабет 2-го типа дополнительный вклад в развитие фиброза за счет указанных маркеров либо же их повышение является следствием иных механизмов.

Установление точного механизма воздействия лекарственных препаратов на уровни маркеров дисфункции эндотелия представляет сложную проблему, так как неизвестно, обусловлено ли снижение уровня маркеров прямым влиянием препарата вследствие класс-эффекта или же возникает в результате достижения целевого значения первичной точки, например, уровня гликемии при приеме сахароснижающих препаратов.

Также необходима дальнейшая оценка воздействия лекарственных препаратов, которые часто принимаются в рамках кардиоваскулярной терапии, на формирование фиброза сосудистой стенки.

Обращает на себя внимание наличие некоторых общих патогенетических механизмов в развитии ИБС и СД 2-го типа: формирование выраженной

эндотелиальной дисфункции и фиброза сосудистой стенки. Наличие СД 2-го типа и отсутствие его компенсации влияют на выраженность эндотелиальной дисфункции, повышая уровень Е-селектина и эндотелина-1. Подобные изменения выявляются также и у пациентов с ИБС. Все это указывает на схожесть некоторых патогенетических процессов в развитии ИБС и СД 2-го типа. Однако до сих пор не проведено достаточного количества исследований, не вполне изучены причинно-следственные связи и механизмы развития дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС, страдающих также СД 2-го типа. Таким образом, исследователям лишь предстоит установить, какое дополнительное влияние хроническая гипергликемия при СД 2-го типа оказывает на усугубление течения ИБС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов

В исследование были включены 60 пациентов с ишемической болезнью сердца, из них 31 пациент имел также сахарный диабет 2-го 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 г. по декабрь 2019 г. Средний возраст группы пациентов с ИБС составил $65,28 \pm 7,20$ года, среди которых было 14 мужчин (48,3 %) и 15 женщин (51,7 %); группы пациентов с ИБС + СД 2-го типа — $65,84 \pm 9,34$ года, среди которых 15 (48,4 %) мужчин и 16 (51,6 %) женщин.

Критерии включения пациентов в исследование

- Наличие подписанного пациентом письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
- Лица обоих полов старше 18 лет с подтвержденной ИБС.
- Лица обоих полов старше 18 лет с подтвержденной ИБС и СД 2-го типа.

Диагноз ИБС у всех пациентов был подтвержден проведенным ранее «золотым стандартом» ИБС — коронароангиографией и сформулирован в

соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации как «стабильная ишемическая болезнь сердца» (2016 г.).

Диагноз «сахарный диабет 2-го типа» выставлялся в соответствии с данными клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2017 г.).

Критерии невключения пациентов в исследование

- Мужчины и женщины, чей возраст менее 18 и более 85 лет.
- Острые формы ИБС (инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 мес. до включения в исследование, острый коронарный синдром нестабильная стенокардия).
- Наличие нарушений ритма и проводимости, требующих имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертера — дефибриллятора.
- Хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association) Нью-Йоркской классификации ХСН.
- Острые нарушения мозгового кровообращения в течение 3 мес. до момента начала проведения исследования.
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) III–IV ст., тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, выраженная легочная гипертензия, хроническое «легочное сердце» в стадии декомпенсации.
- Выраженные гепатобилиарные нарушения (повышение маркеров цитолиза: АЛТ, АСТ, ГГТ и/или маркеров холестаза: билирубина общего, щелочной фосфатазы в 3 раза и более по сравнению с лабораторной нормой), цирроз печени нарушением синтетической функции печени в стадии декомпенсации.
- Острая почечная недостаточность (ОПН), острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек (ХБП) IV–V ст., выраженное

нарушение азотовыделительной функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), выраженная протеинурия - более 3 г/сут.

- Снижение (гипотиреоз) или повышение (тиреотоксикоз) функции щитовидной железы в стадии декомпенсации.
- Острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование.
- Хронические сексуально-трансмиссивные вирусные инфекции (в том числе, вирусные гепатиты В и С, носительство ВИЧ и больные СПИДом), а также бактериальные и грибковые инфекции, в том числе в стадии обострения.
- Аутореактивные и аутоиммунные системные заболевания.
- Алкоголизм, наркомания, токсикомания.
- Психические заболевания и недееспособность.
- Беременность, кормление грудью.
- Участие в другом клиническом исследовании.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Верифицированные онкологические заболевания на момент исследования или в анамнезе.
- Отсутствие подписанного пациентом информированного добровольного согласия пациента на участие в данном исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования

- Развитие состояний, описанных в критериях невключения в период проведения исследования.
- Нежелание пациента продолжать исследование.

2.2. Клиническая характеристика больных

В соответствии 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, имевшие сочетанную патологию ИБС + СД 2-го типа, составили группу сравнения. Также все вошедшие в исследование пациенты подписывали информированное добровольное согласие, согласованное 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 полностью сравними по ведущим клиническим и демографическим показателям: полу, возрасту, 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 инфаркта миокарда в анамнезе, который значительно чаще встречался в группе пациентов ИБС + СД 2-го типа ($p = 0,024$).

Таблица 2.1 – Демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании *

Демографические характеристики

Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p
Число пациентов	29	31	—
Возраст, лет	$65,28 \pm 7,20$	$65,84 \pm 9,34$	0,871
Половой состав (мужчины; женщины)	14 (48,3 %); 15 (51,7 %)	15 (48,4 %); 16 (51,6 %)	0,414
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$28,99 \pm 5,08$	$31,49 \pm 5,06$	0,076
Статус курения на момент исследования, курильщики	11 (37,93)	12 (38,71)	0,234

*Здесь и далее данные для возраста и ИМТ представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, для остальных показателей (Таблицы 2.3–2.6) — как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) или как абсолютные и относительные значения; p — статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия χ^2 .

Таблица 2.2 – Клинические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Клинические характеристики

Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p
Одышка	18 (62,07)	16 (51,61)	0,642
Боли в области сердца (боли при типичной стенокардии)	15 (51,72)	16 (51,61)	0,544
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (27,59)	14* (45,16)	0,024
ОНМК в анамнезе	3 (10,34)	3 (9,67)	0,805
ХСН	4 (13,79)	6 (19,35)	0,102
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе	7 (24,14)	5 (16,13)	0,504
Стенозирующий атеросклероз БЦА	8 (27,59)	10 (32,26)	0,186
Гипертоническая болезнь	22 (75,86)	24 (77,42)	0,452
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	5 (17,24)	6 (19,35)	0,222
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	3 (10,34)	1 (3,22)	0,279

По данным лабораторного обследования, у больных в группе сравнения уровень ТГ был значимо выше ($p = 0,038$). Также в этой же группе уровни глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина были, естественно, выше ($p < 0,01$ для обоих показателей). Остальные измеренные и расчетные биохимические

параметры крови, в том числе показатели липидограммы, не имели достоверных различий между группами, однако уровень ЛПНП был несколько ниже в группе сравнения.

Таблица 2.3 – Лабораторные показатели пациентов, участвовавших в исследовании

Лабораторные показатели			
Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	73,01 (68,07; 86,97)	75,0 (66,0; 92,0)	0,929
Общий холестерин, ммоль/л	4,61 (3,78; 6,03)	4,77 (3,86; 5,47)	0,955
ЛПНП, ммоль/л	3,03 (2,11; 3,77)	2,94 (1,93; 3,48)	0,544
ТГ, ммоль/л	1,40 (0,91; 2,24)	1,92* (1,35; 2,7)	0,038
ЛПВП, ммоль/л	1,33 (0,76; 1,76)	1,29 (0,85; 1,52)	0,644
Мочевая кислота, ммоль/л	314,0 (290,5; 391,0)	342,0 (303,4; 444,0)	0,249
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,8; 5,55)	6,3* (5,56; 7,00)	< 0,001
HbA1c, %	5,5 (5,0; 5,9)	6,8* (6,15; 7,35)	< 0,001

По данным эхокардиографии, отличий по уровню систолической функции левого желудочка (ЛЖ), его диастолической дисфункции и толщине стенок, а также выраженности нарушений локальной сократимостью между группами выявлено не было. Однако размеры предсердий (и правого, и левого) были выше в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа ($p = 0,027$ и $0,038$ соответственно).

Таблица 2.4 – Эхокардиографические показатели пациентов, участвовавших в исследовании

Эхокардиография			
Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	1,10 (1,00; 1,20)	1,20 (1,10; 1,20)	0,255
Толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ, мм	1,10 (0,95; 1,25)	1,20 (1,00; 1,20)	0,664
Нарушение локальной сократимости, чел. (%)	4 (13,8)	6 (21,4)	0,449
ФВ, %	58,0 (55,0; 62,0)	58,0 (51,75; 62,5)	0,621
Диастолическая дисфункция левого желудочка Е/А	0,71 (0,60; 1,14)	0,69 (0,58; 0,96)	0,326
Объем левого предсердия, мл	55,0 (42,0; 62,75)	60,0* (51,5; 75,5)	0,038
Объем правого предсердия, мл	45,0 (34,5; 54,5)	52,0* (41,25; 63,75)	0,027

Частота сердечных сокращений, как в течение суток, так и пересчитанная отдельно в дневное и ночное время, была сопоставима в обеих группах пациентов. По результатам проведенного суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, клинически значимых нарушений ритма у пациентов выявлено не было, однако все пациенты с диагностированной ранее фибрилляцией предсердий продолжали

назначенное антиаритмическое лечение и антикоагулянтную терапию по показаниям.

Таблица 2.5 – Данные пациентов, участвовавших в исследовании, полученные при расшифровке суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру			
Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p
ЧСС ср.дневная	68,0 (61,0; 74,5)	68,00 (61,5; 76,0)	0,578
ЧСС ср.ночная	60,0 (50,5; 63,0)	59,00 (54,5; 71,5)	0,362
ЧСС ср.сут	62,5 (58,25; 70,5)	64,33 (59,5; 71,5)	0,358

По данным суточного мониторирования артериального давления в обеих группах пациентов регистрировались целевые показатели систолического и диастолического АД, не имевшие статистической разницы между группами пациентов.

Таблица 2.6 – Данные пациентов, участвовавших в исследовании, полученные при расшифровке суточного мониторирования АД

Суточное мониторирование АД			
Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p
САД ср.сут	123,0 (114,5; 131,75)	122,5 (112,08; 131,25)	0,114
ДАД ср.сут	77 (71,5; 81,25)	70,66 (63,91; 73,42)	0,066

Все пациенты получали кардиоваскулярную терапию в рамках рекомендованных препаратов на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца (2013 г.).

Большинство больных (более 70 %) получали бета-блокаторы, более 60 % пациентов получали иАПФ, более 80 % — статины; фиксировалась также высокая частота приема других лекарственных средств в соответствии со стандартами лечения пациентов и клиническими рекомендациями. Статистически значимые различия среди групп в отношении принимаемых препаратов были зафиксированы для диуретических средств, частота применения которых была выше в группе сравнения ($p = 0,002$), цитопротекторных препаратов, которые чаще применялись в основной группе ($p = 0,034$), а также для приема пероральных сахароснижающих препаратов, частота применения которых была, естественно, выше в группе сравнения ($p < 0,001$). Частота применения других кардиоваскулярных препаратов не имела статистической разницы в исследуемых группах (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Лекарственные препараты, принимаемые пациентами, участвовавшими в исследовании

Медикаментозная терапия			
Характеристика пациента	Основная группа (ИБС), N (%)	Группа сравнения (ИБС+ СД 2-го типа), N (%)	Статистическая значимость, p

Бета-адреноблокаторы, %	72,4	87,1	0,155
Блокаторы (Ca) кальциевых каналов, %	55,2	51,6	0,782
Ингибиторы АПФ, %	65,4	64,5	0,935
Блокаторы рецепторов 1 типа ангиотензина II, %	17,2	12,7	0,638
Статины, %	93,1	83,9	0,266
Пероральная сахароснижающая терапия, %	0	71,0*	< 0,01
Диуретики, %	24,1	64,5*	0,002
Антикоагулянты, %	8,7	4,9	0,419
Антиагреганты, %	72,4	83,9	0,282
Нитраты, %	17,2	22,6	0,605
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	3,4	12,9	0,185
Антиаритмические препараты, %	3,44	3,22	0,324
Цитопротекторы, %	44,8	39,4	0,634
Блокаторы if-каналов, %	13,8	6,5	0,344
Сердечные гликозиды	0	9,7	0,086

2.3. Протокол исследования

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 всем пациентам были проведены стандартные клинические исследования (общий врачебный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение уровня гликированного гемоглобина, проведение электрокардиографии (ЭКГ), трансторакальной Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД (СМАД), цифровое рентгеновское исследование органов грудной клетки в одной (прямой) проекции и стационарное лечение в рамках кардиологического отделения № 1, УКБ № 1. Далее был проведен скрининг пациентов ($n = 176$) с целью оценки соответствия критериям исследования. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось определение уровней сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки (ММП-9 и ТИМП-1), маркеров эндотелиальной дисфункции (уровня молекулы адгезии, Е-селектина, и маркера вазоконстрикции (эндотелина-1), а также для оценки морфофункционального состояния сосудистого русла крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла дополнительно проводились неинвазивные исследования: лазерная пальцевая ФПГ и КВК области околоногтевого ложа (Рисунок 2.1).

Пациенты с ИБС		
Скрининг	Стационарное обследование и лечение в отделении кардиологии №1 УКБ 1	Проведение стандартного физикального и лабораторно-инструментального обследования
Отбор пациентов в исследование		
Проведение дополнительного обследования в рамках исследования	Группа 1: ИБС, N=29 Группа 2: ИБС + СД 2 типа, N=31	1. Маркеры ФСС: ММП-9, ТИМП-1 2. Маркеры ЭД: Е-селектин, эндотелин-1 3. Фотоплетизмография 4. Видеокапилляроскопия
Статистическая обработка данных		
Сравнение показателей между группами	Корреляционный анализ	Получение результатов
Обсуждение и выводы		

Рисунок 2.1 – Дизайн одномоментного поперечного исследования в параллельных группах

2.4. Методы исследования

2.4.1. Общеклиническое обследование

Все пациенты, включенные в данное исследование дали письменное согласие на проведение следующих рутинных клинических манипуляций: тщательный сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, осмотр с определением главных антропометрических данных, показателей АД, ЧСС, состояния кожных покровов, опорно-двигательной, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, а также – почек и органов пищеварения при помощи стандартных методов физикального обследования: пальпации, перкуссии, а также аускультации.

2.4.2. Лабораторное обследование

Всем участникам исследования производились следующие лабораторные исследования:

1) Общеклиническое исследование крови — с целью скрингового исключения анемии, различных гематологических патологий, синдрома острого системного воспалительного ответа.

2) Биохимическое исследование крови, в которое входило определение активности АСТ, АЛТ, содержания общего и свободного билирубина, креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD (modification of diet in renal disease study), мочевой кислоты, мочевины, уровня электролитов: K^+ , Na^+ , общего белка, альбумина, липидного спектра (уровень общего холестерина, холестерин высокой и низкой плотностей, ТГ).

3) Определение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина с целью исключения нарушений углеводного обмена в группе пациентов с ИБС, оценки степени компенсации углеводного обмена на фоне продолжающегося приема эугликемической терапии в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа.

4) Определение уровня инсулина (наряду с глюкозой) с целью расчета индекса инсулинорезистентности НОМА в обеих группах пациентов.

5) Определение концентрации С-пептида для оценки степени сохранности функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы в обеих группах пациентов.

6) Исследование уровня биомаркеров фиброза сосудистой стенки в сыворотке крови:

- определение ММП-9 производилось посредством количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора BMS 2014 Bender Medsystems Матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9), 96;

- определение ТИМП-1 проводилось на основе количественного твердофазного ИФА с использованием набора BMS 2018 Bender Medsystems Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), 96.

7) Исследование уровня биомаркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови:

- определение уровня Е-селектина (Н 0,5–1,5 нг/мл) было произведено с помощью ИФА посредством коммерческих наборов Technoclon (Technozym E-selectin: AgEIISE) (Австрия);
- определение уровня эндотелина-1 (Н 1–3 пг/мл) проводилось с помощью ИФА посредством коммерческих наборов EnzoLife Scientific (США).

2.4.3. Инструментальные методы исследования

1) Электрокардиография (ЭКГ) покоя — определение и запись биоэлектрических потенциалов работы миокарда в покое. Регистрация ЭКГ производилась аппаратов SHILLER AT-5, Швейцария, в 12 грудных отведениях. Проводилось исследование источника ритма сердца в покое, ЧСС (ЧЖС в случае фибрилляции предсердий), амплитуда зубцов R, определением интервалов PQ, QRS, QT, QTc, оценка нарушений ритма и проводимости сердца, динамики сегмента ST.

2) Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру — оценка и запись биоэлектрических потенциалов работы миокарда в покое и при нагрузке в течение суток. Регистрация проводилась двухканальным аппаратом SHILLER MT-100, Швейцария. Проводилось исследование источника ритма сердца, ЧСС или частота желудочковых сокращений (ЧЖС) отдельно днем и ночью, а также в течение

суток, эпизодических нарушений ритма и проводимости сердца, динамики сегмента ST, симптомных и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда в покое и при физической нагрузке.

3) Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) производилась аппаратом Acuson Sequoia, Siemens, Германия, с применением УЗИ-датчика, налаженного на частоту 3,5 МГц в М- и В-режимах по стандартному протоколу исследования (в горизонтальном расположении исследуемого пациента на спине лежа, в случае проблем с визуальным доступом сердца и его структур — в положении лежа на левом боку). С целью интерпретации интракардиальной гемодинамики производилось доплерографическое исследование в доплеровском режиме. Все измерения выполнялись как минимум в трех сердечных циклах, а в случае разных результатов определялись средние величины. Исследовались такие стандартные морфометрические показатели, как конечно-диастолический и конечно-систолический размеры полости левого желудочка, толщина миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, максимальный переднезадний размер левого и правого предсердий, визуальная оценка наличия областей нарушения локальной сократимости различных участков ЛЖ. На основании полученных морфологических показателей работы сердца были произведены расчеты следующих параметров: конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, фракция выброса ЛЖ. Также при помощи доплерэхокардиографии в импульсном режиме была выполнена оценка диастолической функции ЛЖ на основании кривой трансмитрального кровотока — отношение пиков E/A. У всех пациентов во время проведения Эхо-КГ фиксировался правильный синусовый ритм, в связи с чем всем участникам исследования было рассчитано отношение пиков E/A.

4) Суточное мониторирование АД (СМАД) — определение суточных колебаний САД и ДАД с целью определения профиля АД в течение суток в покое и при физиологической нагрузке, эффективности проводимого лекарственного лечения и исключения развития гипотензивных событий на фоне

антигипертензивной терапии. Запись исследования проводилась аппаратом Meditech АВРМ-02/0, Венгрия. Оценивались показатели САД и ДАД отдельно днем и ночью, а также - в течение суток, максимальные и минимальные колебания их значений в состоянии покоя и при физической и эмоциональной нагрузке. На основании полученных данных строился суточный профиль и оценивалась вариабельность САД и ДАД. Данное инструментальное исследование было проведено только исследуемым пациентам с синусовым ритмом.

5) Цифровое рентгеновское исследование легких и органов грудной полости в одной (прямой) плоскости — оценивались наличие косвенных признаков недостаточности ЛЖ (венозный застой в малом круге кровообращения) и степени его выраженности, кроме того, определялось отношение длины поперечного размера сердца к длине поперечного размера грудной клетки - сердечногрудной индекс в качестве скринингового признака кардиомегалии), легочной гипертензии, исключались признаки острых туберкулезных изменений легких, наличия объемных образований легких.

С целью уточнения структурного и функционального состояния сосудистой стенки на разных уровнях всем обследованным были проведены ФПГ и КВК [112].

Согласно протоколам для подготовки к данным исследованиям состояния сосудистой стенки всем пациентам за 24 часа до проведения исследования было строго рекомендовано отказаться от приема алкогольных напитков, кофе и курения, вазоактивных препаратов (антагонисты медленных кальциевых каналов, коротко- и длительнодействующих нитратов). Манипуляция проводилась в утреннее время, до приема средств медикаментозной терапии и пищи, в спокойной обстановке после получасового отдыха в комфортном для пациента положении тела и температуры помещения пребывания (21–23 °C). До момента проведения манипуляции пациенту выполняли АД на левой руке три раза с использованием тонометра OMRON M10-IT, OMRON Healthcare Co., Ltd, Япония.

6) Фотоплетизмография представляет собой исследование структуры и функции сосудистой стенки крупных артерий (аорты, плечевой и лучевой артерий),

а также микроциркуляторного русла (артериолы), основанное на регистрации пульсовой волны с ее дальнейшим контурным анализе. Фотоплетизмография производилась при помощи аппарата «Ангиоскан-01» («Ангиоскан», Россия) (Рисунок 2.2).

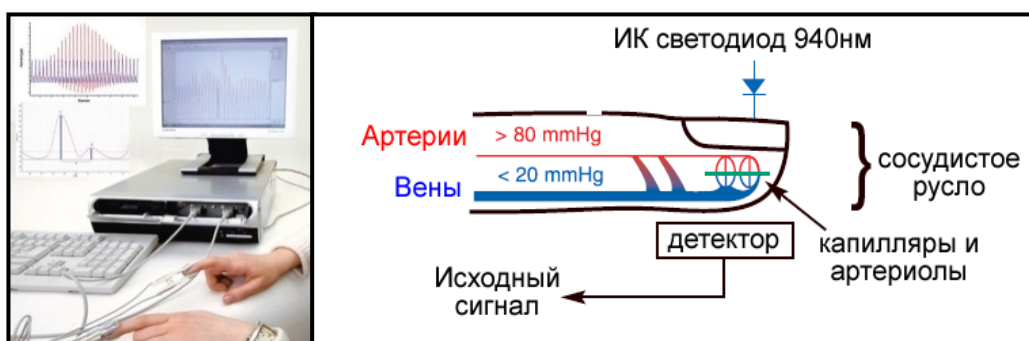


Рисунок 2.2 – Фотоплетизмография: а — фотоплетизмограф; б — условное изображение оптического сенсора, помещенного на концевую фалангу второго пальца*

(*Инфракрасные лучи проходят сквозь всю толщу указательного пальца и записываются при помощи фотодетектора, конвертирующего свет либо в частоту (преобразователь свет/частота), либо в напряжение (преобразователь свет/напряжение) [99].)

Методика выполнения ФПГ. На дистальную фалангу указательного пальца правой кисти исследуемого пациента помещался «активный» оптический датчик (канал № 1), осуществлявших анализ импульса с пальца кисти, где происходила проба с реактивной гиперемией (окклюзионный тест). На дистальной фаланге 2-ого пальца левой кисти располагался «неактивный» датчик (канал № 2), проводящий анализ сигнала с кисти пациента, находящейся в состоянии покоя. После помещения датчиков в течение 60 секунд определялся сигнал фотоплетизмографа, по результатам работы которого проводилось контурное

обследование пульсовой волны, определялись маркеры ремоделирования стенки сосудов — индекс жесткости (SI) и индекс отражения (RI).

Индекс жесткости (stiffness index, SI) — показатель, оценивающий эластичность сосудов крупного калибра (аорты) по мере прохождения пульсовой волны до места отражения от начальной части аорты. SI (м/с) считается по формуле:

$$SI = \frac{L}{T} \quad (1)$$

где L (м) — путь пульсовой волны до места отражения волны от сердца (определяется по показателю роста пациента в см); T (с) — время между максимальными значениями ранней (прямой) и поздней (отраженной) систолических волн (Рисунок 2.3).

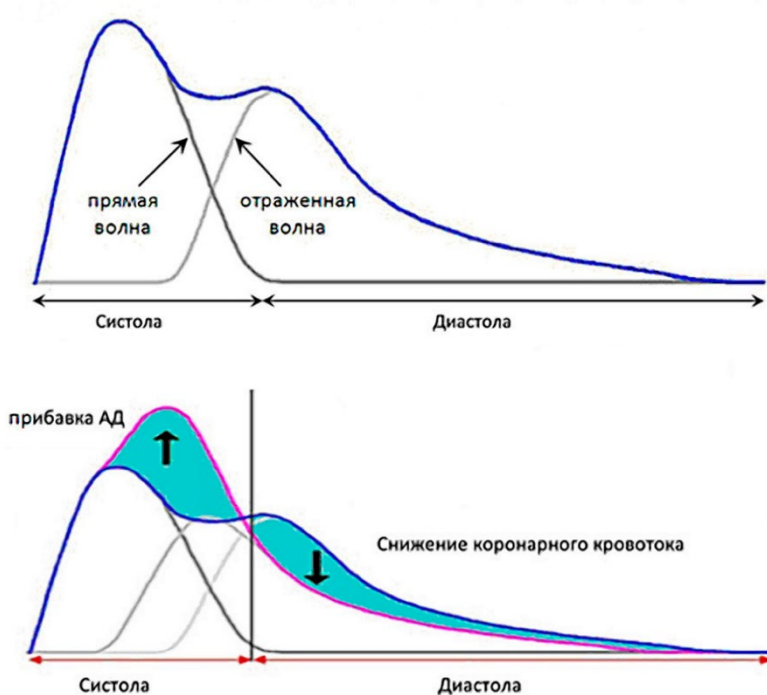


Рисунок 2.3 – Схема формирования пульсовой волны [113]

SI у здоровых людей при нормальном уровне эластичности аорты в среднем составляет 5–8 м/с.

Индекс отражения (reflection index, RI) — параметр, позволяющий оценить морфологическое состояние мелких резистивных артерий. RI (%) вычисляется по формуле:

$$RI = \frac{b}{a} \quad (2)$$

где b — амплитуда ранней систолической волны; a — амплитуда поздней систолической волны.

Величина RI измеряется в процентах в норме составляет до 30 %.

Индекс окклюзии по амплитуде оценивает функциональное состояние эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (артериол и мелких резистивных артерий). ИО рассчитывается по формуле:

$$ИО = \frac{A_{рг}}{A} \quad (3)$$

где $A_{рг}$ — значение амплитуды пульсовой волны в пробе с реактивной гиперемией; A — значение амплитуды в состоянии покоя.

У здоровых людей и хорошей функции эндотелия значение ИО обычно выше 1,8.

7) КВК околоногтевого ложа и кожи позволяет определить морфо-функциональное состояние капилляров кожного покрова пальца и ложа ногтя.

Исследование было проведено с помощью капилляроскопа общемедицинского назначения «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008. (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Внешний вид капилляроскопа «Капилляроскан-1»

В основе работы аппарата «Капилляроскан-1» находится метод оценки биообъектов при помощи лучей, отраженных от самого объекта. Свет проникает через оптический аппарат на прибор, возникающее изображение транслируется на экран компьютерного устройства и происходит количественная оценка показателей, оценивающих показания морфо-функционального состояния капилляров кожи.

Устройство дает поле зрения размером $0,62 \times 0,47$ мм с разрешающей способностью до 1,3 мкм, оцениваемые скорости находятся в пределах 0–3,5 мм/с. Кадры могут быть со скоростью до — 100 кадров/с.

Методика проведения КВК. Исследовалась дорсальная поверхность среднего пальца правой кисти при температуре кожи не ниже 30,0 °С (определенной с помощью устройства YSI Precision 4000A digital thermometer (Dayton, OH, USA)). Для обследования подбиралась область в центре ложа ногтя, производилась запись 5 капилляров ложа при увеличении в 400 раз и оценивались структурные показатели капилляров: размеры определенных его отделов (артериальный отдел, венозный отдел, переходный отдел), показатель коэффициента перестройки капиллярной петли (Рисунок 2.5).

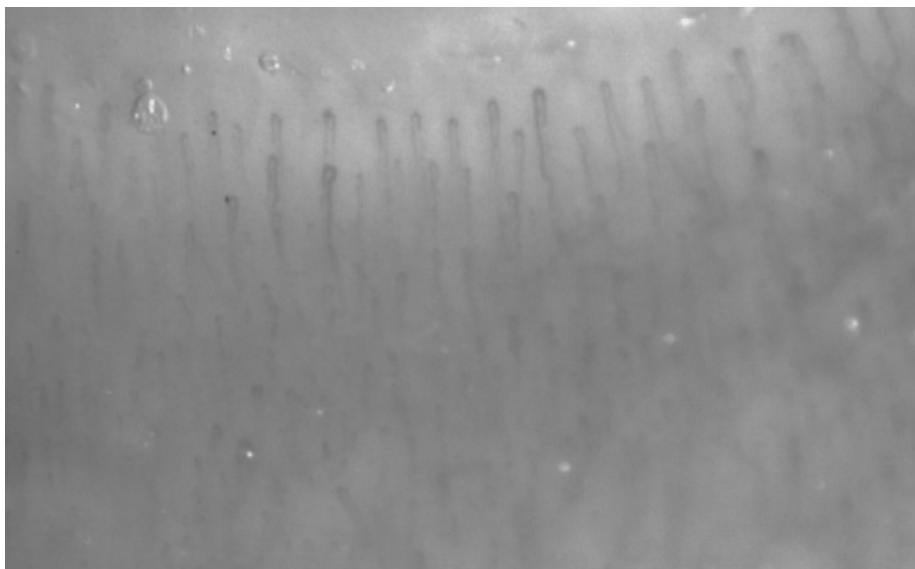


Рисунок 2.5 – Капиллярные петли (околоногтевое ложе, ×200) [100]

Коэффициент ремоделирования капиллярной петли ($K_{во/ао}$) характеризует морфологическое состояние капиллярного русла. Рассчитывается данный показатель при помощи отношения размера диаметра артериального отдела ($ао$) капилляра к размеру диаметра венозного отдела ($во$) капилляра:

$$K = \frac{D_{во}}{D_{ао}} \quad (4)$$

где $D_{во}$ — диаметр венозного отдела капилляра; $D_{ар}$ — диаметр артериального отдела капилляра.

$K_{во/ар}$ у здоровых лиц составляет $1,33 \pm 0,1$ [100].

Также оценивалось морфо-функциональное состояние капиллярного русла кожного покрова тыльной поверхности третьего пальца кисти. Фиксировались по три различных участка кожного покрова пальца (увеличение в 200 раз) в состоянии покоя пациента, а также в пробе с РГ и теста с венозной окклюзией. Проводилось определение ПКС — подсчет числа капилляров кожного покрова на единицу площади ($\text{Ед}/\text{мм}^2$) на каждом из трех записанных видеороликов с последующим расчетом средних значений параметров ПКС в покое, в пробе с венозной окклюзией и РГ (Рисунок 2.6).

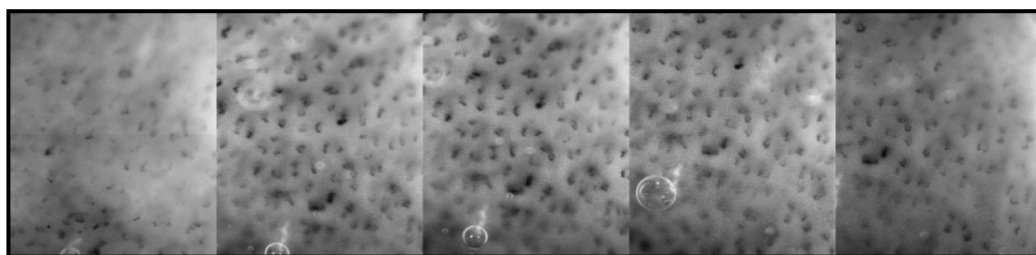


Рисунок 2.6 – Компьютерная видеокапилляроскопия кожи пальца (увеличено в 200): плотность капилляров кожи: *а* — состояние покоя; *б, в* — после проведения пробы с венозной окклюзией; *г* — после проведения пробы с реактивной гиперемией

Определение физиологического состояния сосудов капиллярного русла осуществлялось на основе показателей: процент капиллярного восстановления (ПКВ); процент перфузируемых капилляров (ППК).

ПКВ — вычисляемый показатель, определяется по формуле:

$$\text{ПКВ} = \frac{\text{ПКС}_{\text{рг}} - \text{ПКС}_{\text{п}}}{\text{ПКС}_{\text{во}}} \times 100\% \quad (5)$$

где ПКС_{рг} — плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии; ПКС_п — плотность капиллярной сети в покое; ПКС_{во} — плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией.

ПКВ показывает, какая часть капилляров от наибольшего их числа мобилизуется для функционирования дополнительно после осуществления пробы с РГ, и у здоровых людей находится в диапазоне: 16,5 % ± 7,1.

ППК — также вычисляемый параметр, который определяется по формуле:

$$\text{ППК} = \frac{\text{ПКС}_{\text{рг}}}{\text{ПКС}_{\text{во}}} \times 100\% \quad (6)$$

где ПКС_{рг} — плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии; ПКС_{во} — плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией.

ППК показывает, какая доля капилляров от наибольшего их количества участвует в функционировании после пробы с РГ, и у здоровых людей ППК колеблется в пределах: 92,5 % ± 5,3.

Исследуемые в данном исследовании показатели состояния структуры и функции сосудов представлены в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки различных уровней, измеренные с помощью методов ФПГ и КВК [112]

	Крупные сосуды	Сосуды микроциркуляторного русла	
		артериолы	капилляры
Функциональное состояние	Сдвиг фаз, РН (мс)	Индекс окклюзии (ИО)	ПКВ, ППК (%)
Структурное состояние	Индекс жесткости, aSI (м/с)	Индекс отражения (RI), %	ПКСп, ПКСво, (кап/мм ²) Кво/ао

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка 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 (Q_{25} ; Q_{75}).

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.

С целью определения достоверности статистических различий между определяемыми группами в случае отсутствия нормального распределения производилось сопоставление групп по непараметрическому критерию Манна—Уитни.

Достоверность отличий порядковых и качественных значений в группах пациентов в исследовании проводили при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При планируемой частоте распространенности признака 5 и менее в таблицах « 2×2 » применялся точный критерий Фишера.

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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка уровней маркеров фиброза сосудистой стенки у пациентов с ИБС и ИБС в сочетании с СД 2-го типа

В исследовании проводилась оценка степени фиброза сосудистой стенки с помощью определения уровней сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки— ММП-9 и ТИМП-1 в обеих исследованных группах пациентов.

Было выявлено, что уровень ММП-9 был достоверно значимо выше в группе пациентов с ИБС (260,0 нг/мл (229,75; 292,25)) по сравнению с группой ИБС + СД 2-го типа (195,0 нг/мл (137,0; 275,5)), $p = 0,011$ (Рисунок 3.1), в то время как уровень ТИМП-1 был достоверно выше в группе ИБС + СД 2-го типа (538,5 нг/мл (449,25; 620,25)) по сравнению группой ИБС (432,0 нг/мл (365,5; 521,75)), $p = 0,03$ (Рисунок 3.2).

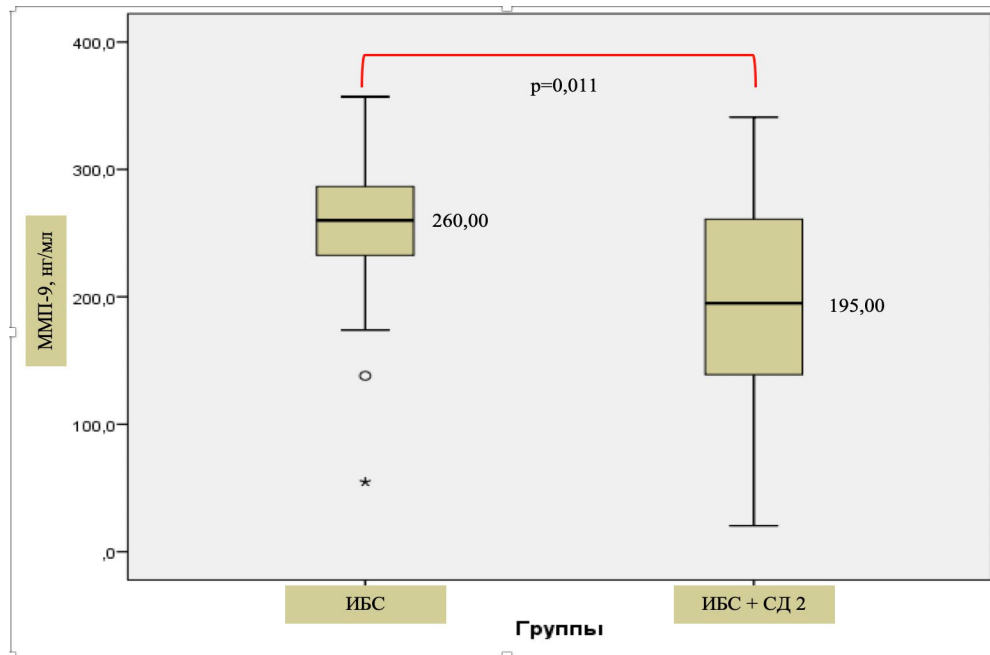


Рисунок 3.1 – Уровни ММП-9 (нг/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

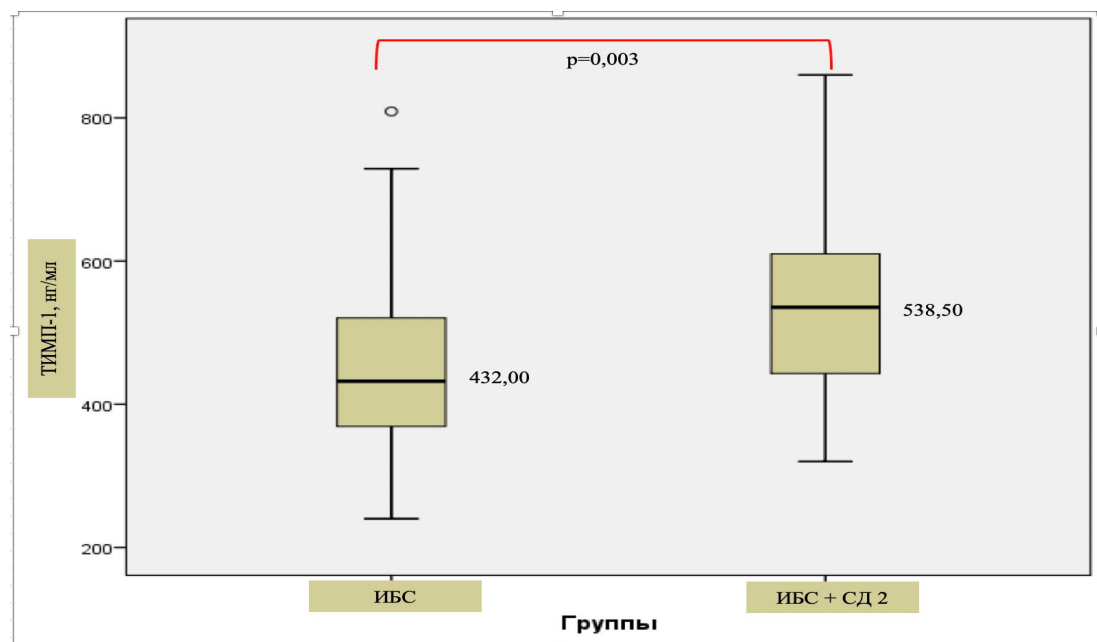


Рисунок 3.2 – Уровни ТИМП-1 (нг/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

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-го типа (0,43 (0,19; 0,48)), $p < 0,001$ (Рисунок 3.3).

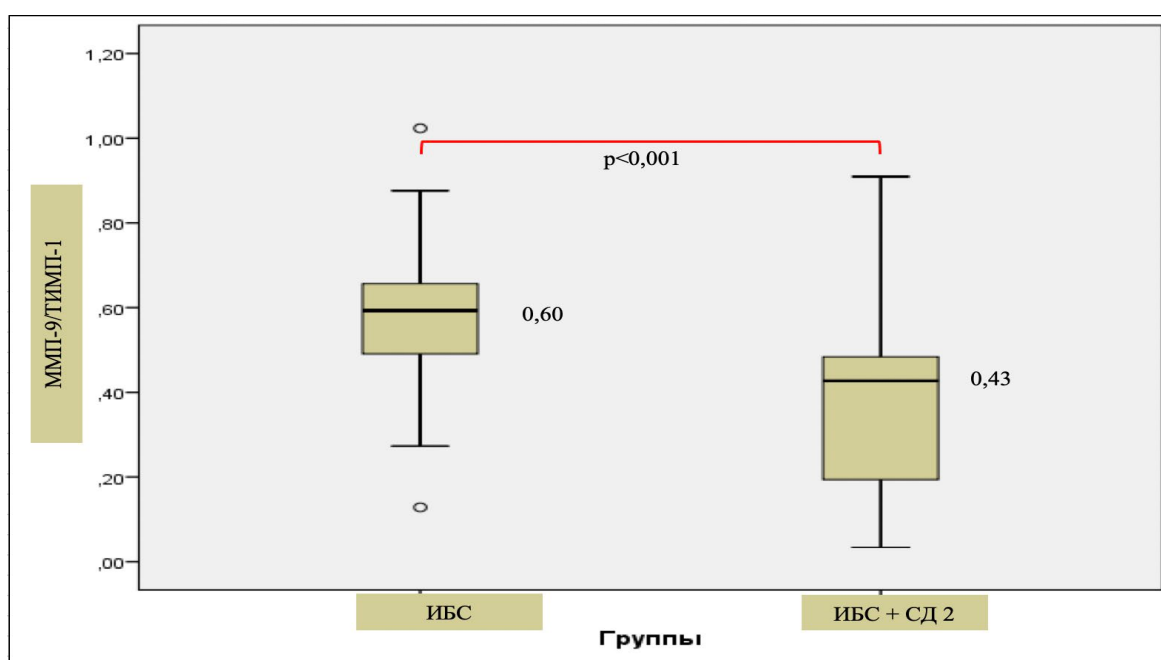


Рисунок 3.3 – Уровни ММП-9/ТИМП-1, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

Полученные данные могут свидетельствовать о гиперэкспрессии ТИМП-1 у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа, что приводит к относительному снижению ММП-9 и, соответственно, к снижению соотношения ММП-9/ТИМП-1.

3.2. Оценка уровней маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС и ИБС в сочетании с СД 2-го типа

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-го типа (35,2 нг/мл (29,0; 47,35)) по сравнению с группой ИБС (31,7 нг/мл (20,85; 36,68)), $p = 0,028$ (Рисунок 3.4).

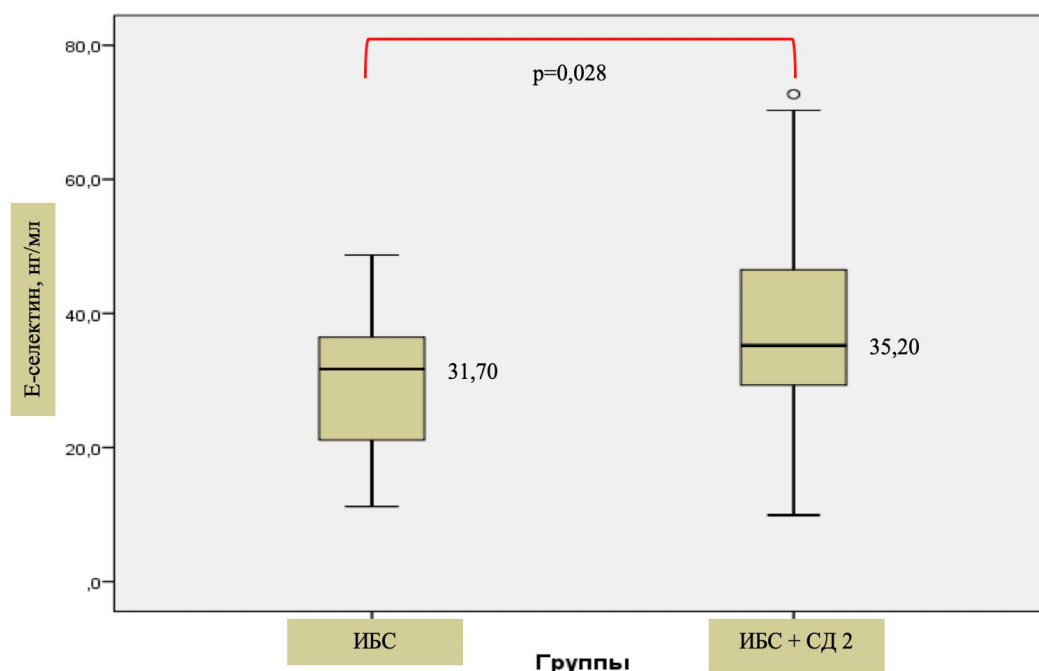


Рисунок 3.4 – Уровни Е-селектина (нг/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

Таким образом, продемонстрирована большая выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов в группе ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

3.3. Показатели структурных и функциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

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 показаны достоверные различия между группами пациентов в параметрах структурного нарушения сосудов микроциркуляторного русла и функционального состояния крупных сосудов.

3.3.1. Показатели структурных и функциональных нарушений сосудов крупного калибра у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

Обнаружено выраженное снижение уровня маркера функционального состояния сосудов крупного калибра (крупных сосудов) — уровня показателя PS, определенного при проведении ФПГ, в обеих группах пациентов по сравнению со

среднепопуляционными значениями (≥ 10 мс), установленных по данным других работ [92]. 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-го типа ($-4,4$ мс ($-8,7; -2,45$)) по сравнению с группой ИБС ($-1,9$ мс ($-3,95; -0,38$)) (Рисунок 3.5).

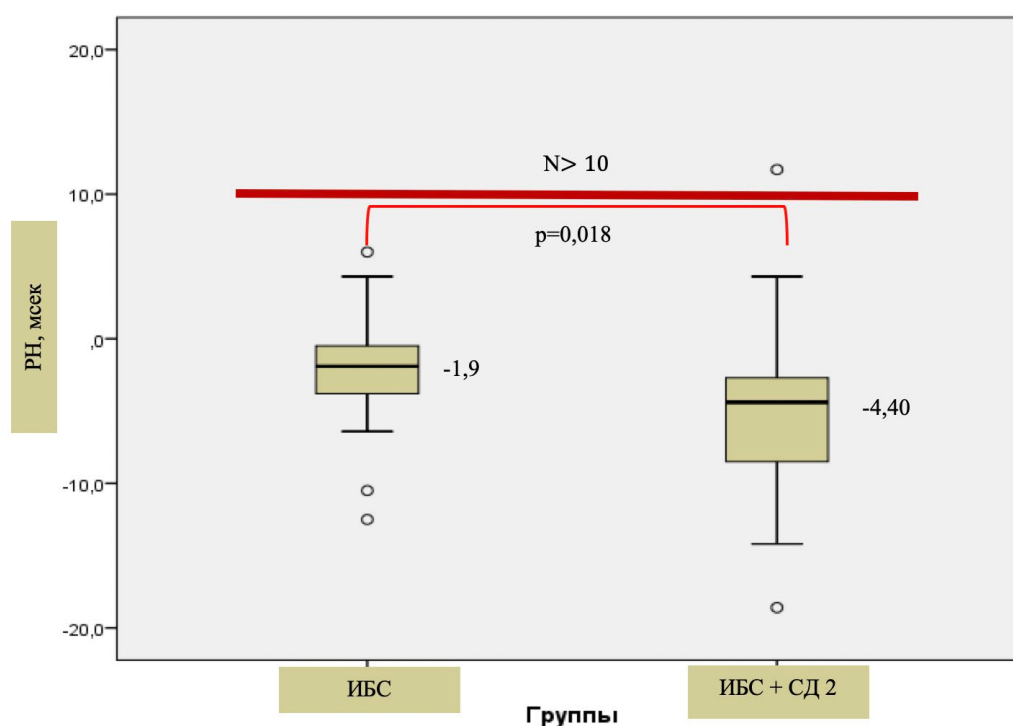


Рисунок 3.5 – Уровни сдвига фаз, PS (мс), по данным ФПГ, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

Уровень индекса жесткости aSI, определенного по данным ФПГ как маркер структурных нарушений сосудов крупного калибра, был выше нормы (5–8 м/с [93, 94]) в группе пациентов с ИБС + СД 2-го 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-го типа, однако достоверной разницы между группами не было ($p = 0,532$) (Рисунок 3.6).

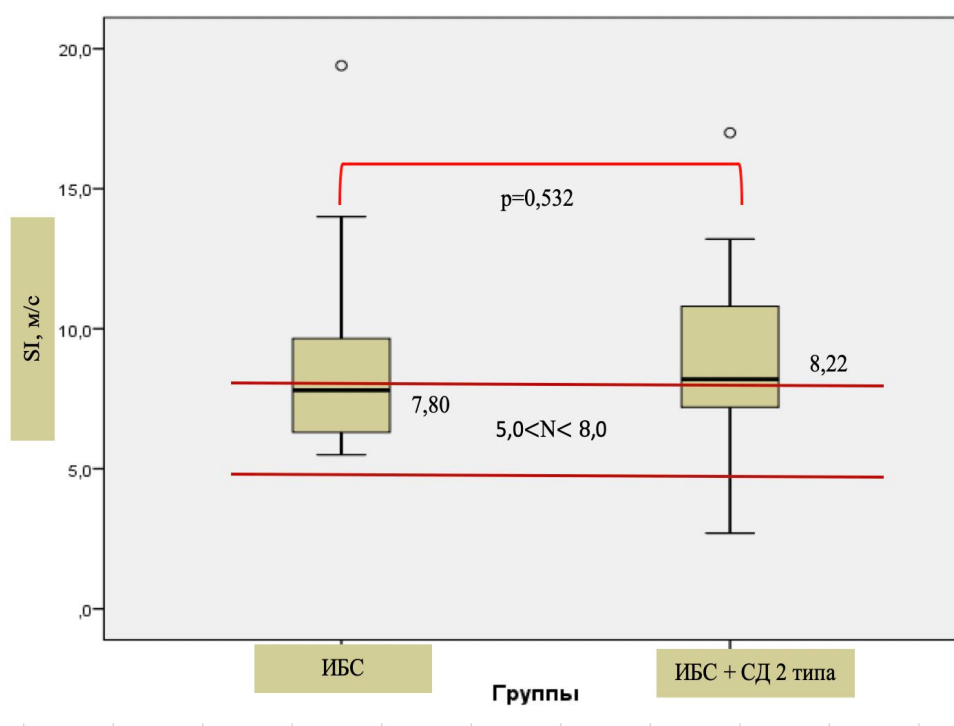


Рисунок 3.6 – Уровни aSI (м/с) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

3.3.2. Показатели структурных и функциональных нарушений артериол как сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

В исследовании проведена оценка показателей структурных и функциональных нарушений артериол как сосудов микроциркуляторного русла при помощи определения индекса отражения (RI) и индекса окклюзии (ИО) соответственно, по данным фотоплетизмографии.

В обеих исследованных группах пациентов также были выявлены выраженные признаки структурных нарушений мелких резистивных сосудов — артериол, заключающихся в повышении RI выше нормальных популяционных значений (до 30 %) [95]. Уровень RI был выше, в свою очередь, в группе пациентов с ИБС + СД 2-го 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 ($p = 0,92$) (Рисунок 3.7).

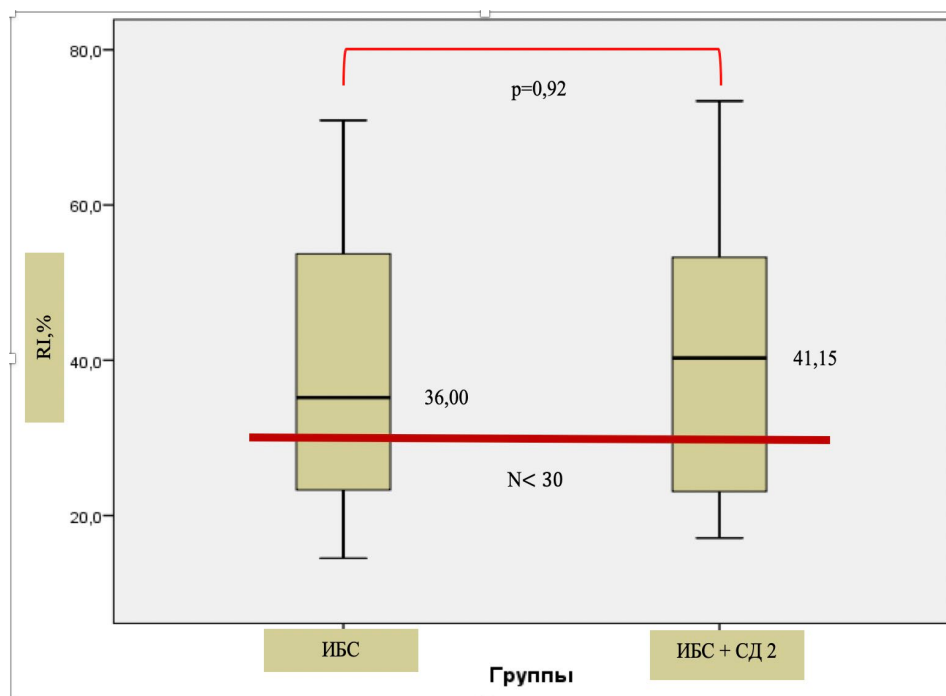


Рисунок 3.7 – Уровни RI (%) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

В обеих группах пациентов ИО был ниже нормальных значений ($N \geq 1,8$), определенных по данным других работ [96], причем в группе ИБС + СД 2-го типа ИО 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 ($p = 0,78$) (Рисунок 3.8).

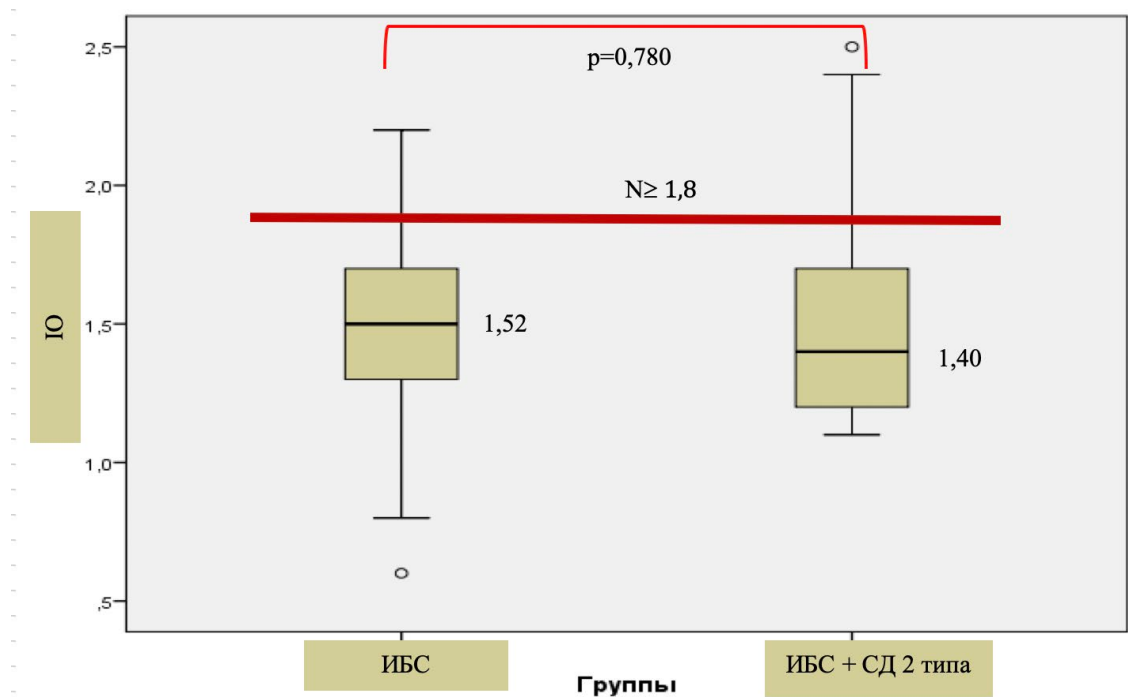


Рисунок 3.8 – Уровни ИО у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

3.3.3. Показатели структурных и функциональных нарушений капилляров как сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

В ходе исследования в обеих группах пациентам была проведена КВК 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, редификации капилляров в обеих группах пациентов в пробе с венозной окклюзией.

Уровень ПКСп в обеих группах оказался на уровне среднепопуляционных показателей, определенных по данным литературных источников [97–103], 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-го типа (67,70 (57,83; 80,69)) по сравнению с группой ИБС (80,80 (69,05; 99,08), $p = 0,016$ (Рисунок 3.9).

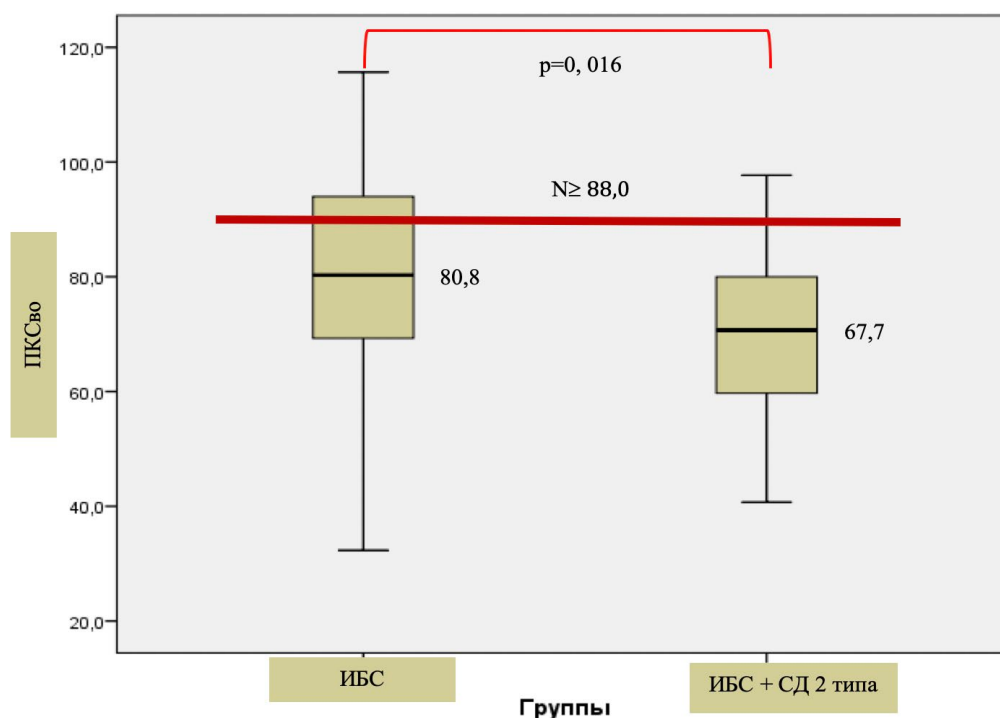


Рисунок 3.9 – Уровни ПКСво у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

В рамках определения функциональных нарушений капилляров в исследовании 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-го 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 ($p = 0,867$).

3.4. Показатели выраженности инсулинорезистентности, остаточной функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

В данном исследовании пациентам обеих групп определялся показатель инсулинорезистентности — индекс НОМА (расчетный показатель степени инсулинорезистентности). Выявлено, что уровень НОМА в группе пациентов с ИБС (2,23 (1,16; 2,72)) был в пределах среднепопуляционных значений, определенных по данным многочисленных популяционных исследований [104–108], однако являлся высоконормальным и стремился к верхней границе установленного референса. В группе же пациентов с ИБС + СД 2-го типа (на фоне отмены эугликемической терапии) уровень НОМА (4,42 (2,85; 6,28)) был выше как установленных общепопуляционных показателей, так и статистически достоверно выше такового в группе пациентов с ИБС, $p < 0,0001$ (Рисунок 3.10).

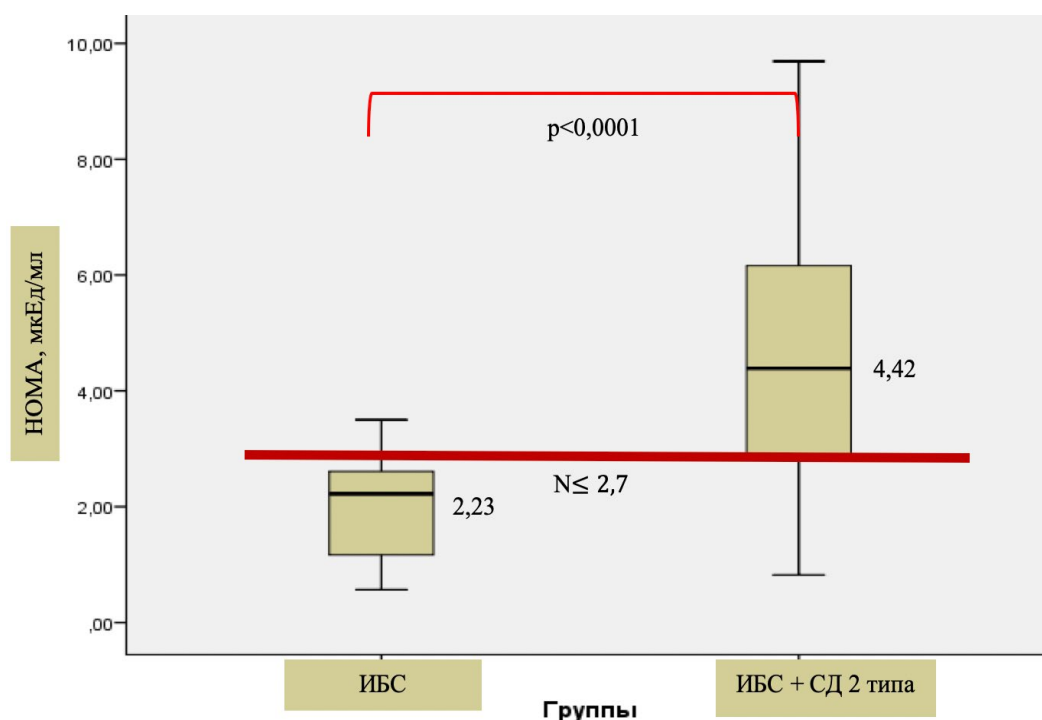


Рисунок 3.10 – Уровни НОМА (мкЕД/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

Проводилась также оценка остаточной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы путем определения уровня С-пептида крови — косвенного маркера «сохранности» синтеза инсулина. В обеих группах пациентов уровень С-пептида был в пределах установленных по данным исследований [109–112] общепопуляционных норм, однако в группе пациентов с ИБС + СД 2-го 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)), $p = 0,009$ (Рисунок 3.11).

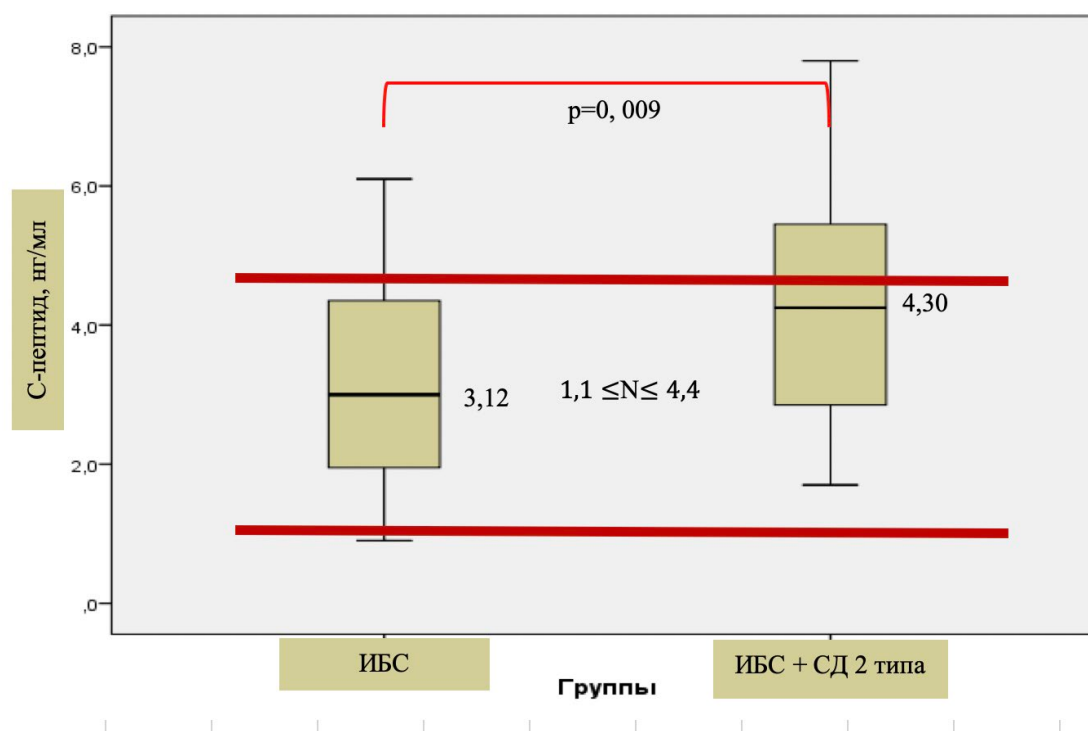


Рисунок 3.11 – Уровни С-пептида (нг/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

В рамках исследования показателей углеводного обмена у пациентов обеих групп определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c в группе пациентов с ИБС (5,5 (5,0; 5,9) %) был в пределах нормальных значений, в то время как уровень HbA1c в группе пациентов с ИБС + СД 2-го 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-го типа достигли индивидуальных целевых значений уровня HbA1c на фоне приема эугликемической терапии (Рисунок 3.12).

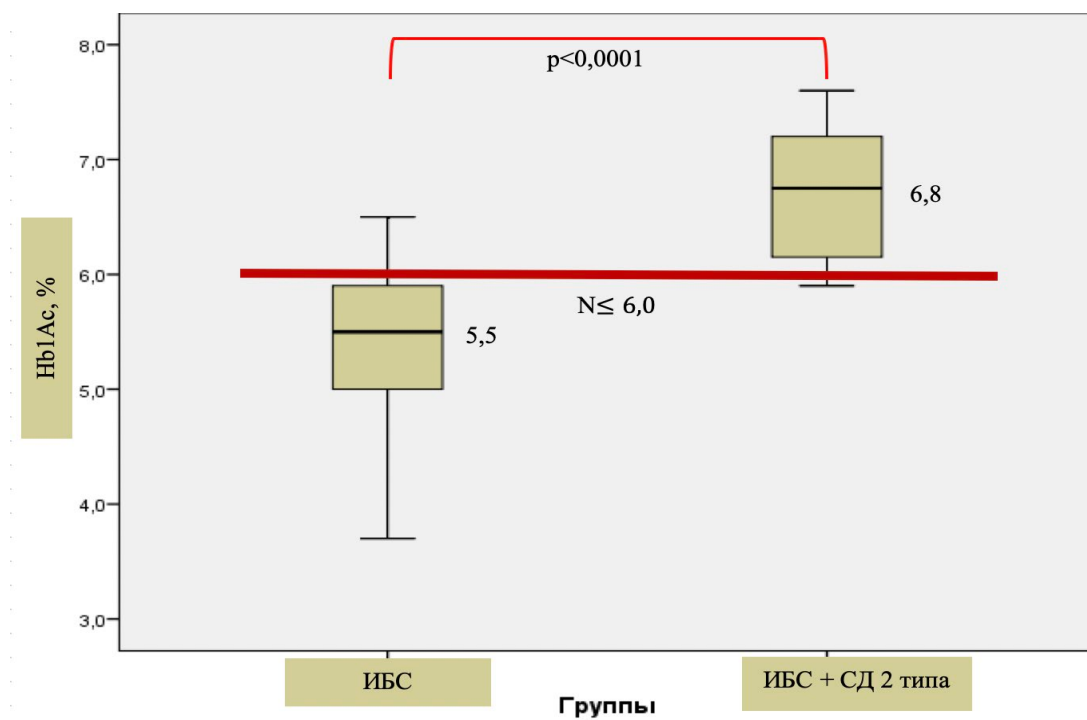


Рисунок 3.12 – Уровни HbA1c (%) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая достоверность их различий, p

При интерпретации данных пациентов группы ИБС + СД 2-го типа и проведения корреляции с показателями группы без СД 2-го типа — ИБС необходимо учитывать, что абсолютное большинство пациентов с СД 2-го типа имели целевые уровни компенсации углеводного обмена (см. гл. 4 «Обсуждение результатов») (Рисунок 3.13).



Рисунок 3.13 – Частота достижения индивидуальных целевых показателей компенсации углеводного обмена пациентами группы ИБС + СД 2-го типа, %

3.5. Показатели выраженности степени диастолической дисфункции левого желудочка: отношение пиков Е к А и объема левого предсердия (мл), определенных при проведении трансторакальной эхокардиографии, у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го 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 Эхо-КГ. Отношение пиков Е к А было ниже в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа, тем самым демонстрируя большую выраженность диастолической дисфункции в этой группе пациентов,

однако не достигнув статистической значимости ($p = 0,326$). Схожие показатели получены при оценке объемов левого предсердия: его объем был статистически достоверно больше в группе пациентов ИБС + СД 2-го типа (60,10 (51,50; 75,50)) по сравнению с пациентами группы ИБС (55,20 (42,00; 62,75)), $p = 0,038$ (Рисунок 3.14).

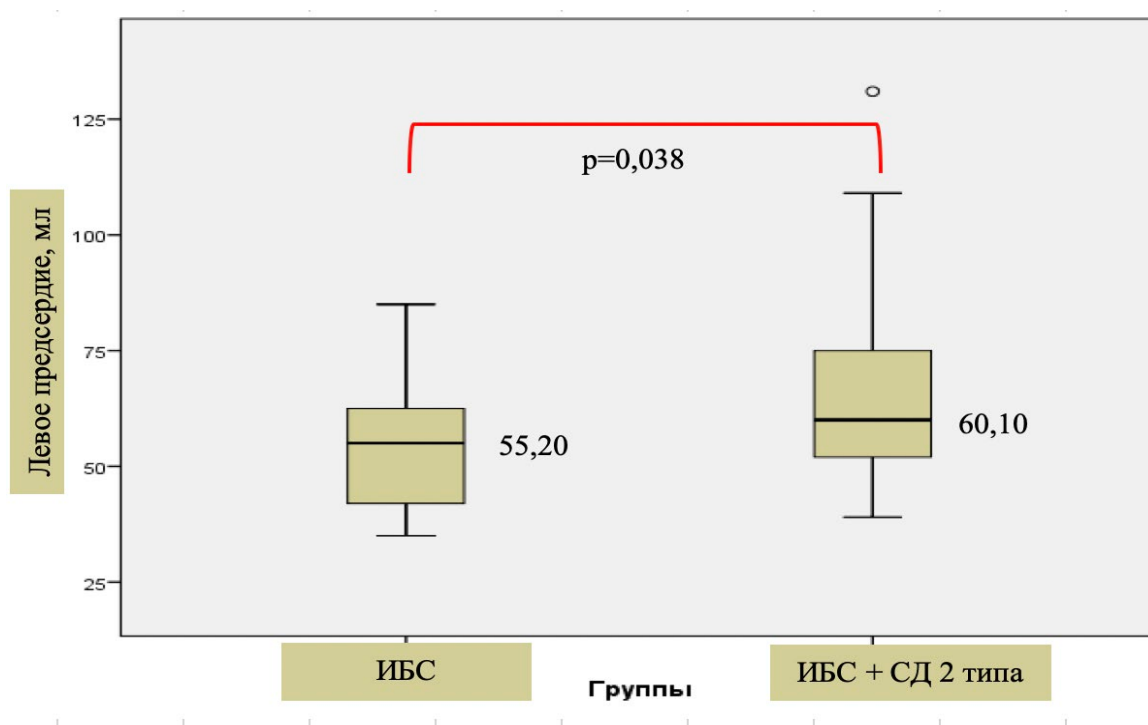


Рисунок 3.14 – Размеры левого предсердия (мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и их статистическая достоверность их различий, p

3.6. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения, с показателями выраженности инсулинорезистентности, функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

3.6.1. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

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 (Рисунок 3.15), 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.

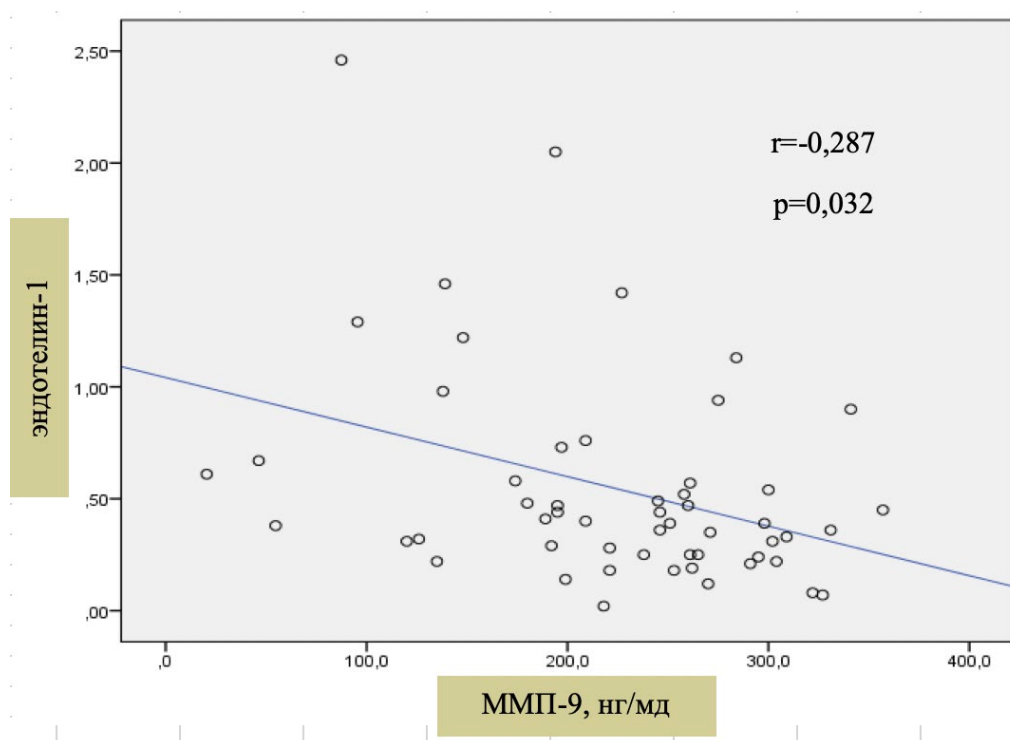


Рисунок 3.15 – Взаимосвязь уровней ММП-9 (нг/мл) и эндотелина-1 у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, p

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-го типа. Была также зафиксирована и достоверная ($p = 0,031$) слабая положительная взаимосвязь Е-селектина с ММП-9/ТИМП-1 (0,289) при общегрупповом анализе (Рисунок 3.16), которая, однако, не сохранялась при погрупповом анализе. Достоверной корреляции уровней ММП-9 и Е-селектина выявлено не было.

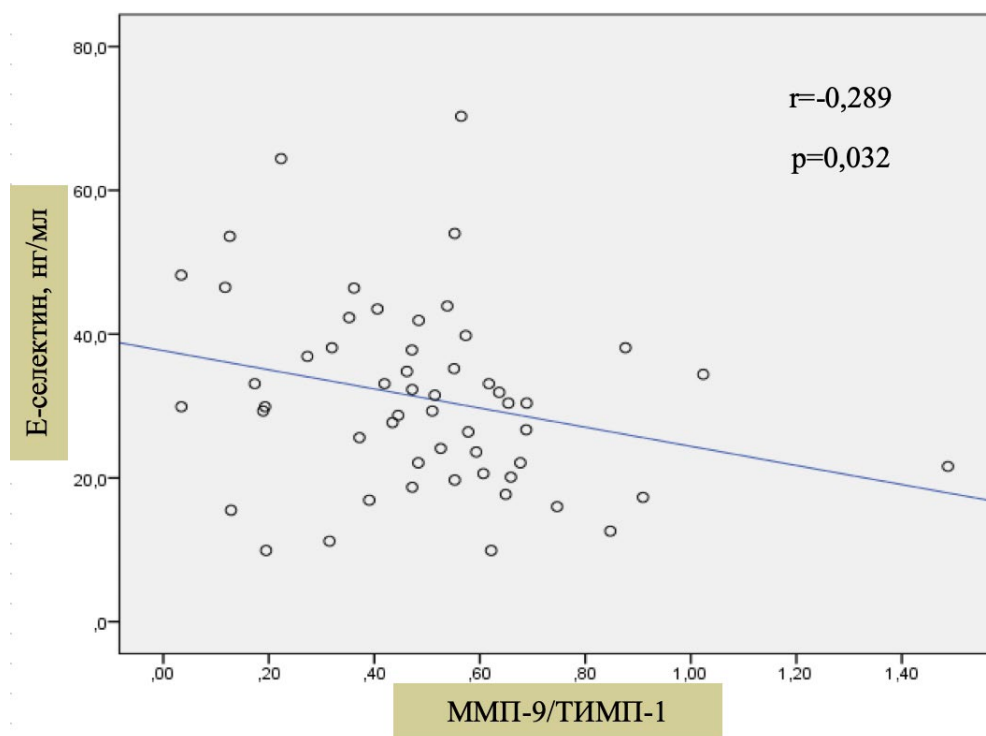


Рисунок 3.16 – Взаимосвязь уровней ММП-9/ТИМП-1 и Е-селектина (нг/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, р

3.6.2. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

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 ($r = 0,357$; $p = 0,016$) (Рисунок 3.17) при общегрупповом анализе показателей, однако не сохранял статистической достоверности при анализе в группах по отдельности.

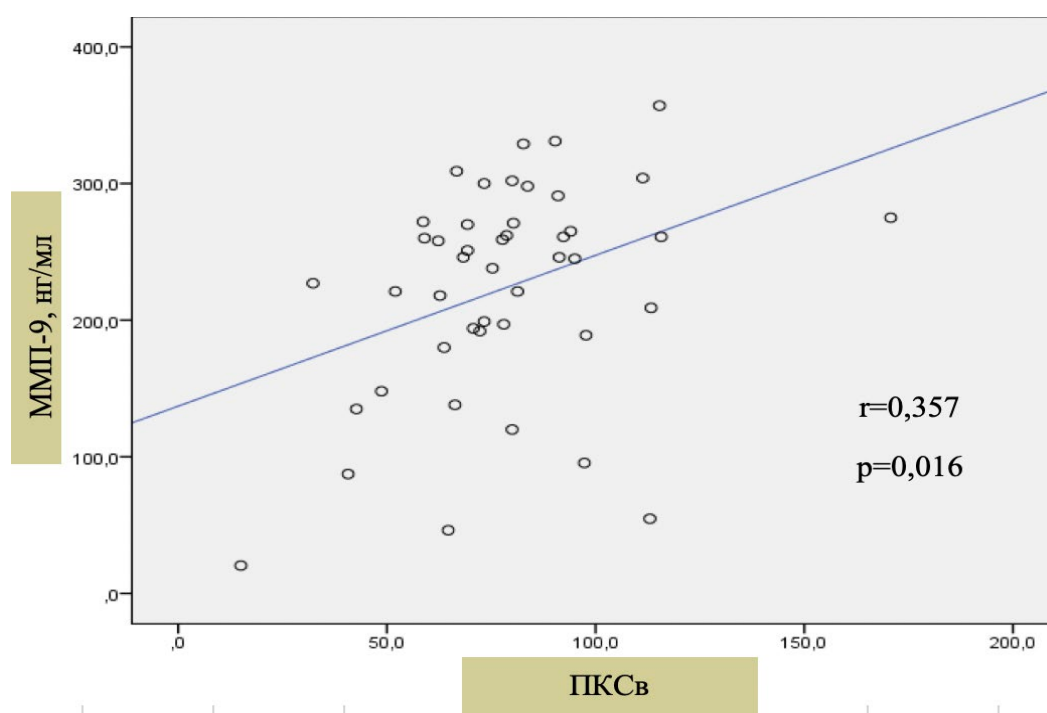


Рисунок 3.17 – Взаимосвязь уровней ММП-9 (нг/мл) и ПКСво у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, p

Анализ уровня ТИМП-1 и уровня ПКСво также показал наличие достоверной ($p = 0,015$) корреляционной отрицательной взаимосвязи средней степени силы ($r = -0,364$) (Рисунок 3.18). Отмечается наличие аналогичного тренда в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа, но не достигшего статистической значимости ($p = 0,062$) в группе ИБС + СД 2-го типа.

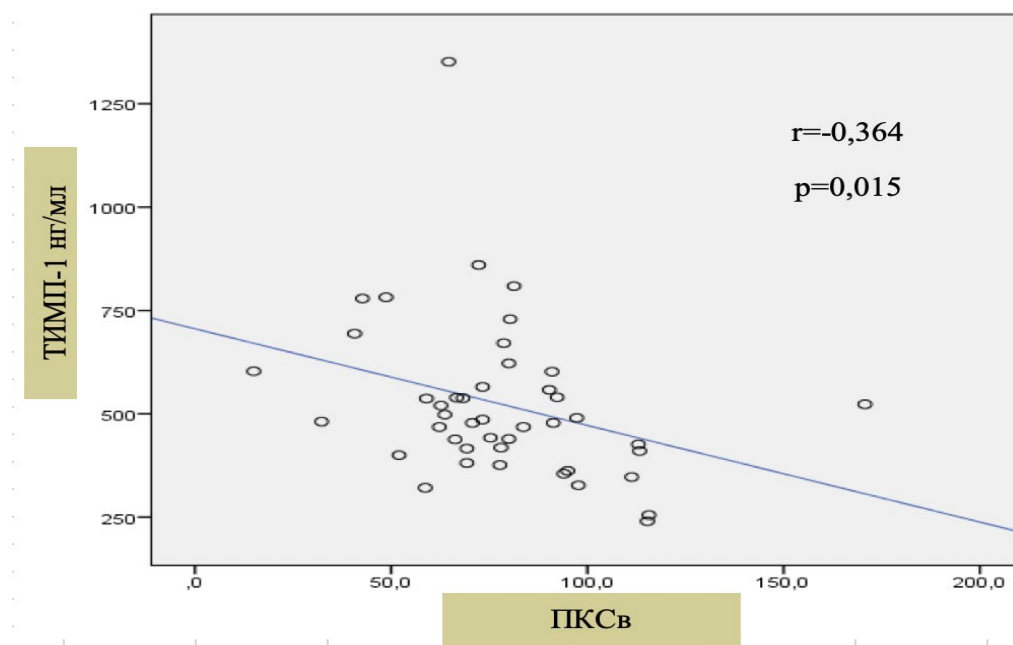


Рисунок 3.18 – Взаимосвязь уровней ТИМП-1 (нг/мл) и ПКСво у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, p

Не менее важным оказалось, что с ПКСво имел достоверные положительные корреляции с ММР-9/ТИМП-1 ($p = 0,010$ и $0,028$) и при общегрупповом анализе ($r = 0,384$) (Рисунок 3.19), и также в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа ($r = 0,503$) соответственно. При этом сила корреляционной взаимосвязи в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа была выше.

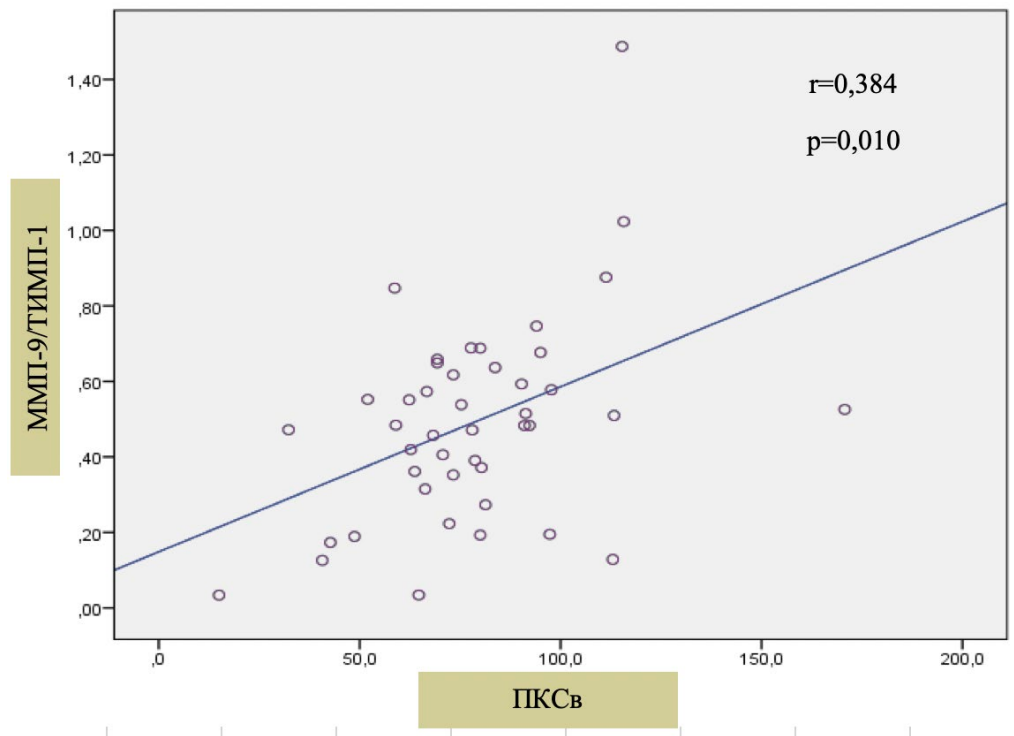


Рисунок 3.19 – Взаимосвязь уровней ММП-9/ТИМП-1 и ПКСво у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, p

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.

3.6.3. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и показателей выраженности инсулинорезистентности, функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

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 HbA1c и уровнем С-пептида также выявлено не было.

В то же время уровень ТИМП-1 имел статистически значимую ($p = 0,008$; $0,047$ соответственно) положительную взаимосвязь средней степени выраженности с НОМА ($0,352$) и уровнем HbA1c ($0,369$) при совместном анализе результатов пациентов обеих групп. Также имелась тенденция к увеличению степени взаимосвязи с HbA1c до $0,594$ при увеличении степени достоверности ($p = 0,042$) в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа. В объединенном 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 показало статистически значимую ($p = 0,002$; $0,008$) взаимосвязь отрицательного характера средней степени выраженности с НОМА ($-0,414$) и HbA1c ($-0,447$). Также соотношение ММП-9/ТИМП-1 имело статистически значимую взаимосвязь ($p = 0,030$) отрицательного характера низкой степени с уровнем С-пептида ($-0,290$).

3.6.4. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

Эндотелин-1 и Е-селектин и при общегрупповом, и при статистическом анализе по группам не продемонстрировали значимой корреляции с показателями функционально-структурных нарушений сосудов.

3.6.5. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей выраженности инсулинорезистентности, функции β -клеток поджелудочной железы и степени нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

Эндотелин-1 не имел достоверной взаимосвязи с уровнями НОМА, С-пептида и HbA1c как при обработке суммарных данных двух групп, так и определении корреляции по группам.

Е-селектин при общегрупповом корреляционном анализе имел достоверную ($p = 0,001$) положительную взаимосвязь средней силы с индексом НОМА (0,413) (Рисунок 3.20), которая, однако, утрачивалась при анализе отдельно по группам пациентов.

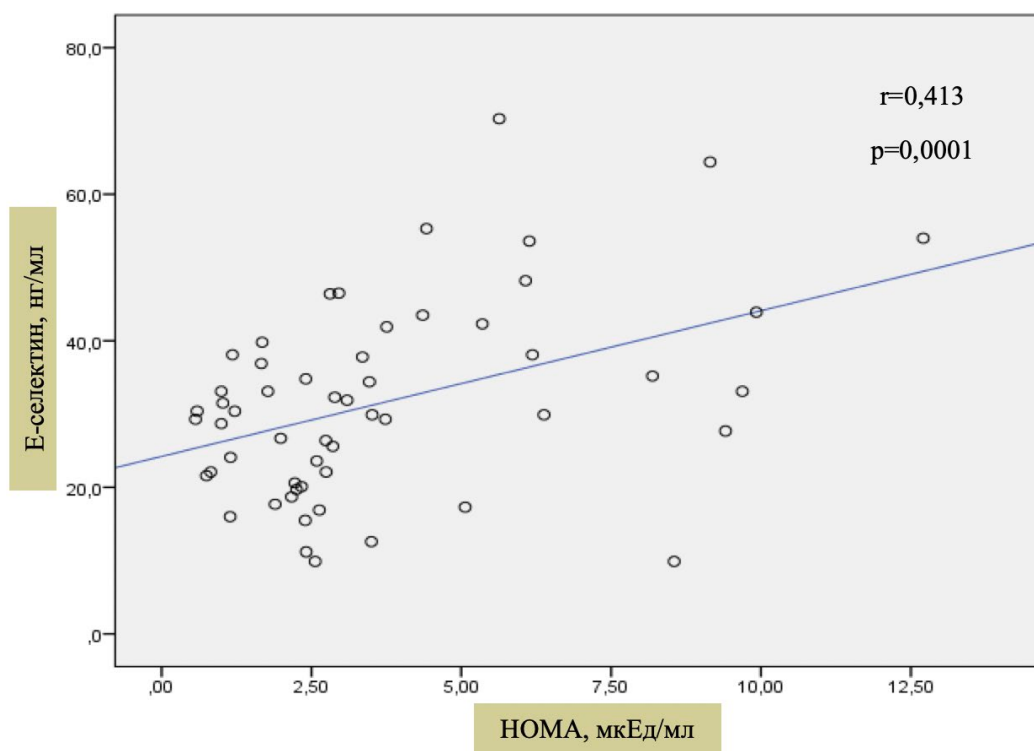


Рисунок 3.20 – Взаимосвязь уровней Е-селектина (нг/мл) и НОМА (мкЕД/мл) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, p

Е-селектин также имел средней степени положительную (0,347) статистически достоверную ($p = 0,044$) корреляцию с HbA1c при суммарном анализе двух групп (Рисунок 3.21), при этом с уровнем С-пептида Е-селектин не имел статистически достоверной корреляции.

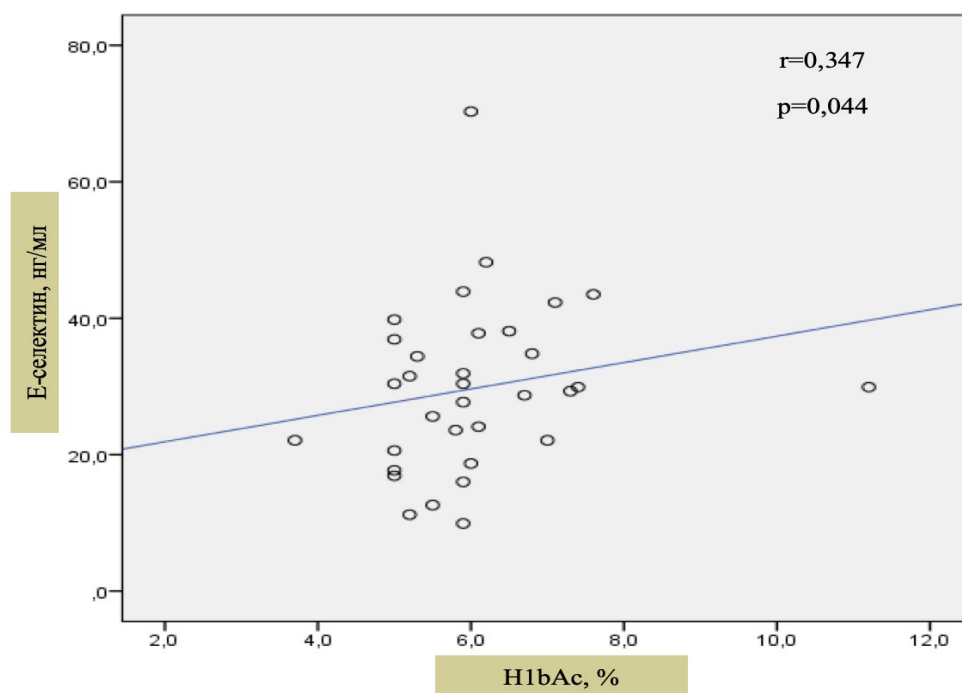


Рисунок 3.21 – Взаимосвязь уровней Е-селектина (нг/мл) и HbA1c (%) у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа и статистическая значимость корреляции, p

3.6.6. Оценка взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции с показателями выраженности диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ИБС и ИБС + СД 2-го типа

В исследовании не было показано статистически достоверных корреляционных взаимосвязей маркеров фиброза сосудистой стенки и ЭД с показателями диастолической дисфункции левого желудочка: отношением пиков Е/А и объема левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии.

3.7. Клинический пример

Пациенту А.В. проводилось стационарное лечение в отделении кардиологии № 1 университетской клинической больницы № 1 с основным диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия ФК 2. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: тандемные 70–80 % стенозы ПМЖА, диффузный стеноз интермедиарной артерии, 50–60 % стенозы огибающей артерии в дистальном отделе, 80 % стеноз артерии тупого края, 80 % стеноз в проксимальном отделе и тандемные 80–90 % стенозы в среднем отделе ПКА. Нарушения ритма и проводимости: АВ блокада I ст., переходящая АВ блокада II ст., наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия. Дислипидемия 4-го типа, леченная статинами. Гипертоническая болезнь 3-й степени, III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Атеросклероз аорты с вовлечением аортального клапана. Стенозирующий атеросклероз церебральных артерий: стеноз правой общей сонной артерии — 40 %, стеноз левой общей сонной артерии в области бифуркации — 45 %, стеноз левой внутренней сонной артерии — 50 %. Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: стеноз правой подколенной артерии — 35 %, окклюзия поверхностной бедренной артерии с двух сторон. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Сахарный диабет 2-го типа. Индивидуальный целевой уровень HbA1c менее 7 %. Ожирение II ст. Жировой гепатоз. Дисформия желчного пузыря. Распространенный остеохондроз позвоночника. Каскадный желудок. ГЭРБ: аксиальная кардиальная скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс. Дуодено-гастральный рефлюкс. Хронический гастрит. Хронический бескаменный холецистит вне обострения. Хроническая пигментная пурпура. Папилломы. Пупочная грыжа.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на давящие боли за грудиной и одышку при подъеме в гору или на 2-й этаж, проходящие в покое или при приеме нитратов через 2–3 минуты; эпизоды учащенного сердцебиения, колебания АД от 110/70 до 170/100 мм рт. ст, головные боли, головокружение, боли в ногах при ходьбе.

С 25 лет страдает артериальной гипертонией. Максимальное АД — 190/110 мм рт. ст. Адаптирован к АД 140-145/90-95 мм рт. ст. Около 8 лет постоянно принимал локрен. В 2007 г. появились боли за грудиной, по поводу чего находился на лечении в ГКБ № 71 с диагнозом «ИБС, впервые возникшая стенокардия». При обследовании выявлено повышение уровня холестерина до 5,4 ммоль/л, ТГ — до 2,0 ммоль/л. По данным Эхо-КГ: КДР ЛЖ — 5,3 см; ФВ — 54 %; ПЖ — 2,6 см. При мониторингировании ЭКГ депрессия сегмента ST не зарегистрирована. Проба с физической нагрузкой не проводилась. После выписки в течение последних 2 лет находился на постоянной терапии эгилоком 25 мг/сут, элтопом. В 2010 г. обследовался в кардиологическом отделении № 1 УКБ № 1. При обследовании: по результатам Эхо-КГ: гипертрофия стенок левого желудочка, ЛП — 101 мл, ПП — 69 мл; при ЭКГ-мониторировании: короткие пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, выраженная синусовая аритмия в ночные часы, ЖЭ — 3780. Предполагался вклад экстракардиальной патологии в развитие нарушений ритма сердца (рефлюкс-эзофагит). Был рекомендован постоянный прием: Конкор (коронал) 5 мг, Тромбо-АСС 100 мг, Торвакард 20 мг, Нолипрел-форте, мотилиум в течение 1 мес. На фоне проводимой терапии состояние больного значительно улучшилось, боли в грудной клетке стали беспокоить значительно намного реже, перебои и нарушения в работе сердца практически более не беспокоят. В связи с появлением регулярных скачков АД до 165-170/95-100 мм рт. ст. больной был вновь госпитализирован в УКБ № 1. При мониторингировании ЭКГ были зарегистрированы 19 эпизодов неустойчивой предсердной тахикардии (триплеты), 3 эпизода ускоренного предсердного ритма с ЧСС ср. 109 в мин. длительностью от 2 до 5 с, 733 экстрасистолы с широким комплексом QRS, динамики конечной части

желудочкового комплекса нет. Была выполнена томосцинтиграфия миокарда на фоне ВЭМ-пробы (макс. 125 Вт, 133 уд/мин), при которой признаков ишемии миокарда не выявлено. ЭГДС: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, очаговый гастрит. В отделение проводилась терапия: конкор 5 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, фелодип 10 мг/сут, нолипрел-форте 10+2,5 мг/сут. На фоне рекомендованной медикаментозной терапии общее состояние пациента значительно улучшилось, АД продемонстрировало тенденцию к нормализации, боли за грудиной не беспокоят. Учитывая связь желудочковой экстрасистолии с гастро-эзофагеальными рефлюксами, к терапии были добавлены прокинетики и блокаторы протонной помпы. Весной 2012 г. у больного появились головокружение, пошатывание при ходьбе. Обратился в поликлинику по месту жительства к неврологу, проводилась РЭГ с функциональными пробами, была назначена терапия актовегином в/в и мексидолом в/м с хорошим эффектом. Повторная консультация невролога в октябре 2012 г., проводилась терапия винпоцетином, церебролизином в/в. С сентября 2012 г. стал отмечать появление боли за грудиной и одышки при подъеме в гору (ходит каждый день на даче), купирующиеся приемом валидола. Нужно отметить, что больной занимается плаванием в бассейне, катается на лыжах и при этом боли за грудиной не возникают. В январе 2013 г. находился на лечении в УКБ № 1. При СМАД на фоне терапии в дневные часы была зарегистрирована гипертония. При мониторингировании ЭКГ выявлены А-V блокада 1-й ст., эпизоды блокады 2-й ст., 574 НЖЭ и 832 ЖЭ. При томосцинтиграфии миокарда на фоне ВЭМ-пробы (125 Вт) ишемии или рубцовых изменений не отмечено. Больной амбулаторно принимал назначенную терапию, похудел на 5 кг. В декабре 2013 г. в связи с сохраняющейся гипертонией был назначен нолипрел-бифорте. В течение последнего месяца отметил учатившиеся перепады АД, появились боли в ногах при ходьбе, сохраняется одышка и загрудинные боли при ходьбе. В марте 2014 г. при госпитализации в УКБ № 1 проведена сцинтиграфия миокарда. Впервые у больного выявлен дефект перфузии задней локализации при нагрузке 100 Вт (ранее при нагрузке 125 Вт

дефектов гипоаккумуляции препарата зафиксировано не было, т.е. проба была отрицательная). 16.04.2014 г. выполнена коронарография, при которой выявлены выраженный кальциноз коронарных артерий. Передняя межжелудочковая артерия в среднем отделе имеет тандемные 70–80 % стенозы. Интермедиарная артерия диффузно стенозирована. Огибающая артерия в дистальном отделе имеет стеноз 50–60 %, бифуркационный стеноз с крупной артерией тупого края. Артерия тупого края имеет в проксимальном отделе стеноз 80 %. Правая коронарная артерия обызвествлена, в проксимальном отделе имеет стеноз 80 %, в среднем отделе имеет тандемные стенозы 80–90 %. После выписки пациент принимает конкор 5, нолипрел-бифорте, тромбо, нифекард ХЛ, торвакард 10 (нерегулярно), галвус 50 мг × 2 раза. На фоне проводимой терапии отмечает ухудшение состояния с января 2016 г., когда чаще стали возникать боли в проекции апекса сердца, стали фиксироваться более частые подъемы АД до 160-170/95-100 мм рт. ст. По данным регулярного самоконтроля гликемии по глюкометру, глюкоза — 8,0 ммоль/л. В связи с нарастанием вышеизложенных жалоб, неэффективностью проводимой медикаментозной терапии пациент госпитализирован для стационарного лечения в кардиологическое отделение № 1 УКБ № 1.

При обследовании была вновь выявлена гипергликемия натощак до 7,1 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — 6,5 %, верхне-нормальный уровень мочевой кислоты — 412 ммоль/л, нецелевые уровни ТГ — до 2,71 ммоль/л, в остальном — без особенностей.

На ЭКГ был выявлен: синусовый, правильный ритм, ЧСС 60–61 в мин. Желудочковая экстрасистолия (мономорфная, по типу блокады левой НПП) в виде бигеминии. На длинной ЭКГ экстрасистолы не зарегистрированы. Полугоризонтальное положение ЭОС. Эхо-КГ: незначительное ухудшение сократительной способности миокарда левого желудочка, умеренная гипертрофия миокарда стенок левого желудочка с нарушением его диастолической функции, умеренное расширение обоих предсердий, гипертрофия свободной стенки правого

желудочка, атеросклеротические изменения стенок аорты, фиброзных колец аортального и митрального клапанов и створок аортального клапана.

При мониторингировании ЭКГ по Холтеру фиксировался синусовый ритм, Достоверной динамики конечной части желудочкового комплекса не зарегистрировано. Проведена проба с физической нагрузкой (ВЭМ-проба): результаты пробы соответствуют II ФК. Выявлена высокая толерантность к физическим нагрузкам. Нормотонический тип реакции АД. На нагрузке частая желудочковая экстрасистолия в виде коротких эпизодов бигеминии.

Пациенту также дополнительно исследовались уровни ММП-9 — 329 нг/мл, ТИМП-1 — 610 нг/мл, соотношение ММП-9/ТИМП-1: 0,539. Эндотелин-1 — 0,47 нг/мл, Е-селектин — 55,3 нг/мл, инсулин — 14,2 мкЕД/мл, индекс НОМА: 4,2 мкЕД/л, С-пептид — 1,9 нг/мл.

При проведении ФПГ: aSI — 9,8 м/с, RI — 42 %, RH — 4,3 м/с, ИО — 1,5.

По данным ВК: ПКСп — 53,07 кап/мм², ПКСрг — 53,0 кап/мм², ПКСво — 82,7 кап/мм², ПКВ — 1,59 %, ППК — 61,75 %.

Таким образом, у пациента наблюдалось значительное увеличение маркеров фиброза сосудистой стенки — ММП-9 и ТИМП-1, сопровождаемое максимально выраженной эндотелиальной дисфункцией, подтверждаемой как сывороточными маркерами, так и при проведении ФПГ. Выявленные изменения говорят об относительно неблагоприятном прогнозе данного пациента и необходимости более активного терапевтического вмешательства с целью улучшения данного прогноза.

В отделении проводилась терапия: конкор 5 мг/сут, тромбо АСС 100 мг, нифекард XL 30 мг/сут, нолипрел-бифорте, торвакард 20 мг/сут, предуктал МВ, магнерот. галвусмет. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, АД стабилизировано на уровне 120–130/80–85 мм рт. ст., боли за грудиной, одышка при привычных физических нагрузках не беспокоят, реже возникают перебои в работе сердца, отмечается снижение гликемии натощак до 6,3 ммоль/л. Пациент был выписан для продолжения амбулаторного лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют позиции главной причиной смертности населения в экономически развитых странах мира. Особое место среди них занимает ишемическая болезнь сердца, распространенность которой демонстрирует прогрессивный рост в течение последних десятилетий и становится «эпидемией» среди населения, особенно пожилого возраста. Современные условия развития человечества (увеличение продолжительности жизни населения, распространенность основных рисков ИБС, распространение таких модифицируемых факторов риска, как ожирение, курение) дают основания для дальнейшего увеличения числа пациентов, страдающих ИБС [1, 2]. Вместе с ростом числа пациентов с ИБС бюджеты систем здравоохранения экономически развитых государств и бюджеты смежных государственных секторов неминуемо будут нести большие потери, связанные с преждевременной, временной и стойкой нетрудоспособностью, вторичной и третичной профилактикой и лечением пациентов с ИБС. В случае неадекватного финансирования вышеуказанных статей бюджета систем здравоохранения государства, в частности Российская Федерация, могут столкнуться с еще большими экономическими потерями, связанными с лечением прямых и косвенных недиагностированных и адекватно не профилактированных вовремя осложнений ИБС.

Другой важной проблемой современного здравоохранения является постоянный и прогрессирующий рост числа пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Важно понимать, что СД 2-го типа делит с ИБС многие сходные факторы риска, соответственно, по прогнозам, распространенность СД 2-го типа будет нарастать стремительно и далее.

Немаловажно и то, что СД 2-го типа вносит значительный вклад в прогрессирование ИБС, усугубляя течение ИБС. Наличие данной формы полиморбидности накладывает некоторые ограничения и на медикаментозную терапию, ограничивая возможные медикаментозные методы улучшения прогноза пациентов. Уровень качества жизни пациентов с ИБС и СД 2-го типа значительно снижается, в том числе за счет необходимости соблюдения определенных медикаментозных режимов, для которых характерны те или иные побочные эффекты. Затраты государства на лечение пациента с данными коморбидными патологиями увеличиваются по механизму мультипликативности. Более того, у пациентов с данными сочетанными патологиями чаще развиваются осложнения, временная нетрудоспособность и стойко утраченная трудоспособность, что требует, в свою очередь, дополнительных финансовых расходов для государства и пациентов.

Общими патофизиологическими механизмами обоих заболеваний являются эндотелиальная дисфункция и фиброз сосудистой стенки, которые отмечаются значительно чаще и при ИБС, и при СД 2-го типа.

Все вышесказанное обуславливает необходимость дальнейшего изучения маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции в обеих группах пациентов, их взаимосвязь и роль в развитии структурно-функциональных нарушений сосудистого русла — одного из основных элементов развития ИБС и СД 2-го типа. Особый акцент необходим в уточнении влияния нарушений углеводного обмена на уровни маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции.

Важнейшими маркерами фиброза сосудистой стенки с доказанной ассоциацией со скоростью прогрессирования ИБС являются ММП-9 и ТИМП-1 [47–49]. Одними из наиболее значимых показателей нарушения работы эндотелия являются такие маркеры, как эндотелин-1 и Е-селектин. Наличие нескольких опубликованных исследований, доказавших значимость вышеупомянутых

маркеров [72, 74, 75], предопределило включение определения концентраций именно этих показателей в исследование.

В качестве способов оценки структурно-функционального состояния сосудов на разных уровнях были использованы ФПГ и КВК — методы исследования, результаты которых отличаются высокой ценностью в отношении определения структуры и функции сосудов по данным многочисленных исследований [92–98].

Важнейшей частью исследования явилось также определение показателей инсулинорезистентности, степени компенсации углеводного обмена и степени сохранности β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

Отличительной особенностью проведенного исследования явился комплексный подход благодаря сопоставлению сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки не только с сывороточными маркерами эндотелиальной дисфункции, но и с полученными в ходе проведения инструментальных методов исследования показателями и структурных, и функциональных нарушений различных компонентов сосудистого русла на всех уровнях поражения. Выраженность инсулинорезистентности, определяемая по уровню индекса НОМА, имеет взаимосвязь не только с вероятностью развития сахарного диабета, но и приводит к повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [105–108]. Отсюда особенно актуальным представляется то, что в исследовании была проведена оценка взаимосвязи всех вышеуказанных показателей с маркерами компенсации углеводного обмена, выраженностью степени инсулинорезистентности и сохранности β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Не менее важным явилось и определение стехиометрического соотношения ММП-9/ТИМП-1 с последующим корреляционным анализом. По данным литературных источников, до настоящего момента не проводились исследования с подобным мультизадачным подходом в изучении роли маркеров фиброза сосудистой стенки в формировании

эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него.

Неоспоримыми преимуществами данного исследования явились также сопоставимость групп исследования по основным демографическим и клиническим характеристикам, что в значительной мере способствовало исключению нежелательных эффектов случайных вмешивающихся факторов.

В работе было выявлено статистически значимое повышение уровня ММП-9 в группе пациентов с ИБС, в то время как уровень ТИМП-1 был также статистически значимо выше в группе пациентов с ИБС + СД 2-го типа. Необходимо отметить, что проведенный в исследовании расчет молярного соотношения ММП-9 и ТИМП-1 показал, что данный показатель был статистически достоверно выше в группе пациентов с ИБС. На основании данных показателей можно предположить, что у пациентов с наличием СД 2-го типа увеличивается синтез ТИМП-1, что и приводит к снижению молярного соотношения ММП-9/ТИМП-1. Вероятным является также предположение о том, что при состоянии длительной гипергликемии происходит увеличение образования ММП-9, в последующем вторично активизирующемся компенсаторно синтезом одного из основных своих ингибиторов — ТИМП-1. В подтверждение данного предположения можно рассматривать выявленную статистически значимую положительную корреляцию ТИМП-1 и уровня HbA1c с уровнем С-пептида и показателем НОМА, а также статистически значимую корреляцию ММП-9 и НОМА. Требуются дальнейшие обсуждения для доказательства данной теории компенсаторной гиперэкспрессии ТИМП-1 у пациентов с нарушениями углеводного обмена, в том числе с сахарным диабетом 2-го типа. Остаются невыясненными взаимоотношения ММП-9 и ТИМП-1 в когорте пациентов с СД 2-го типа с плохо компенсированным уровнем гликемии, где, вероятно, можно будет наблюдать еще больший уровень ТИМП-1.

В исследовании была выявлена взаимосвязь уровней маркеров фиброза сосудистой стенки с морфофункциональным состоянием микроциркуляторного

русла (статистически достоверные корреляции уровней ММП-9 с ПКСп, ПКСрг, ПКСво, уровней ТИМП-1 с ПКСво в общегрупповом анализе и уровней ММП-9/ТИМП-1 как в общегрупповом анализе, так и в группе ИБС + СД 2-го типа), однако не было обнаружено взаимосвязи с показателями состояния сосудов крупного калибра. Наличие данных корреляций подтверждает цепочку событий сердечно-сосудистого континуума и взаимосвязь его разных этапов у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. С целью выявления взаимосвязи уровней маркеров фиброза сосудистой стенки со структурно-функциональным состоянием сосудистого русла необходимо проведение исследований с большим количеством пациентов, в которых, вероятно, будет достигнута статистическая значимость показателей.

Не менее значимым оказалось выявленное в исследовании статистически достоверное повышение уровня молекулы адгезии — Е-селектина в группе пациентов ИБС + СД 2-го типа. Повышение Е-селектина может быть связано с низкоактивным воспалением, которое сопутствует состоянию хронической гипергликемии, наблюдаемой при сахарном диабете 2-го типа. Длительное повышение Е-селектина способствует притоку полиморфноядерных лейкоцитов, ускоряя процесс атерогенеза. Повышение Е-селектина представляет само по себе признак эндотелиальной дисфункции, что коррелировало в исследовании с результатами инструментальных данных. Так, в данном исследовании уровень Е-селектина коррелировал с показателем PS (который отражает функциональное состояние сосудов крупного калибра), рассчитанным по результатам фотоплетизмографии. Таким образом, выявлена ассоциация сывороточного маркера эндотелиальной дисфункции и инструментального исследования при суммарном анализе пациентов обеих групп. Отсутствие статистически достоверной корреляции данных показателей при отдельном подсчете в группах пациентов, вероятно, имеет лишь математическую причину, выражаемую в виде небольшого количества пациентов. Необходимо отметить, что достоверной корреляции Е-селектина с показателями структурно-функциональных нарушений

сосудов микроциркуляторного русла выявлено не было, что также может указывать на большую роль данного маркера ДЭ в формировании нарушений сосудов крупного калибра, а не сосудов микроциркуляторного русла.

Уровень другого маркера эндотелиальной дисфункции, эндотелина-1, анализируемого в данном исследовании, не продемонстрировал статистически значимых отличий среди групп пациентов. Также эндотелин-1 не имел статистически значимой корреляции с исследованными показателями структурно-функциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях поражения. Важно отметить также отсутствие влияния нарушений углеводного обмена и повышения индекса НОМА на уровень данного маркера. Однако выявленная достоверная отрицательная взаимосвязь с уровнем ММП-9 может говорить о том, что в исследованиях на большей выборке пациентов эндотелин-1 может продемонстрировать корреляции со структурно-функциональными нарушениями сосудистого русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. Нельзя исключить, что у пациентов с худшим контролем гликемии уровень эндотелина-1 был бы значимо выше.

Совершенно очевидным до начала исследования фактом явилось то, что пациенты группы ИСБ + СД 2-го типа будут иметь более высокие уровни HbA1c и показателя НОМА. Однако настоящее исследование смогло провести сравнение уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также структурно-функционального состояния сосудов у пациентов с ИБС и у пациентов с СД 2-го типа с персонифицированными целевыми показателями контроля углеводного обмена. По данным проведенного исследования 93,5 % пациентов с СД 2-го типа достигли индивидуальных целевых значений гликемии, что, возможно, могло оказать воздействие на уровни исследованных маркеров за счет снижения глюкозотоксичности с предотвращением или снижением степени выраженности последующего каскада эндотелиальной дисфункции в рамках сердечно-сосудистого континуума. Выявление того факта, что даже в условиях компенсации углеводного обмена и достижения целевых уровней HbA1c среди

вышеуказанных групп выявлялись статистически достоверные различия уровней маркеров фиброза сосудистой стенки, Е-селектина и некоторых показателей структурно-функциональных нарушений, указывает на то, что даже незначительные и компенсированные нарушения углеводного обмена оказывают неблагоприятное воздействие на разные этапы сердечно-сосудистого континуума.

Нельзя исключить и влияние плеiotропных эффектов различных групп препаратов (статинов, ингибиторов РААС, диуретиков, самих сахароснижающих препаратов и других) на уровни маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. При этом влияние может быть как прямым (возможно наличие специфического воздействия препаратов как класс-эффект на те или иные вышеуказанные сывороточные маркеры), так и косвенным, опосредованным за счет снижения выраженности других процессов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Так, например, препараты группы статинов достоверно снижают степень системного воспаления, тем самым, вероятно, способствуя снижению уровня маркеров сердечно-сосудистого континуума на всех следующих основных его этапах. Несмотря на то что частота приема большинства кардиоваскулярных препаратов различных классов среди обеих групп пациентов была одинакова (кроме диуретиков и цитопротекторных препаратов, частота применения которых была достоверно выше в группе пациентов ИБС + СД 2-го типа и ИБС соответственно), не проводилась оценка доз препаратов, что может также влиять на уровни показателей, определенных в исследовании. Не исключено также влияние препаратов, нормализующих уровень гликемии не только в рамках снижения прямого глюкозотоксичного действия и опосредованной акселерации этапов сердечно-сосудистого континуума у пациентов с ИБС + СД 2-го типа, но и в связи с возможным прямым снижением уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и дисфункции эндотелия в качестве одного из плеiotропных эффектов. В то же время необходимо понимать, что отмена препаратов с высокой доказательной базой по снижению основных ССЗ для исключения их влияния как вмешивающихся конфаундеров на показатели

эндотелиальной функции и фиброза сосудистой стенки в данном и других подобных исследованиях у пациентов с ИБС и с ИБС + СД 2-го типа невозможна в силу этических и гуманитарных причин.

Не менее интересным является оценка влияния новых сахароснижающих препаратов групп агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида и ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы. Пациенты, участвовавшие в данном исследовании, не принимали указанных препаратов, отсюда оценка влияния этих препаратов на показатели маркеров фиброза сосудистой стенки и дисфункции эндотелия, а также на структурно-функциональное состояние сосудов остается неизученной. В большом количестве исследований уже показаны положительные кардиоваскулярные эффекты данных групп новых сахароснижающих препаратов [109–111], однако значение влияния дисфункции эндотелия и фиброза сосудистой стенки на наблюдаемые положительные сердечно-сосудистые изменения остается не до конца выясненным.

Не менее значимым оказалось и влияние количества участников в исследовании. Возможно, при увеличении количества исследуемых пациентов некоторые исследованные показатели окажутся значимыми в связи с более репрезентативной выборкой и приобретут статистическую значимость. Возможной причиной отсутствия значимой статистической разницы между уровнями эндотелина-1 в группах пациентов, наряду с другими причинами, явилась малая выборка пациентов в обеих группах; в случае же проведения исследования в более репрезентативной выборке пациентов трендовые различия приобретут статистическую значимость.

Однако для определения клинической и прогностической значимости выявленных взаимосвязей маркеров фиброза сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции, морфо-функционального состояния сосудистой стенки и показателей углеводного обмена потребуются дальнейшие продолжительные проспективные исследования с включением большего числа пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца служит одной из главных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются главной причиной смертности населения в целом [2, 3]. Наличие тенденции к постоянному росту числа больных с ИБС делает данное заболевание еще более социально значимым.

Отдельную все более и более нарастающую проблему современного здравоохранения представляет собой сахарный диабет 2-го типа. Данное заболевание, несмотря на то, что само по себе не является одной из ведущих причин смертности населения, в значительной степени усугубляет течение других важнейших патологий — сердечно-сосудистой, патологии почек и печени, онкологических заболеваний.

Все возрастающая частота обоих заболеваний по отдельности и все более частое наличие данной формы коморбидности вносят огромный вклад во взаимоотяжеление патологии и представляют собой большую проблему для систем здравоохранения экономически развитых стран мира.

Целью проведения данного исследования явилось определить роль маркеров фиброза сосудистой стенки (ММП-9 и ТИМП-1) в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него, оцениваемой путем определения уровней Е-селектина, эндотелина-1 и структурно-функционального состояния сосудов микро- и макроциркуляторного уровней и оценки их корреляционной взаимосвязи.

Выявленные ранее по данным многочисленных работ признаки фиброза сосудистой стенки и последующая эндотелиальная дисфункция являются одними из важнейших патогенетических звеньев прогрессирования атеросклероза и ССЗ в рамках сердечно-сосудистого континуума [26, 27]. Важнейшая роль в

формировании и прогрессировании фиброза сосудистой стенки принадлежит группе матриксных металлопротеиназ, особую роль среди которых имеет ММП-9, что доказано в ряде работ [50, 54, 56]. Также большую важность имеет определение основного ингибитора ММП-9 — ТИМП-1, который имеет тенденцию к повышению у пациентов с ИБС [54, 55]. Вероятно, совместное определение ММП-9 и ТИМП-1 с определением их соотношения имеет дополнительную предсказательную ценность для данной категории пациентов, как было показано [57, 58]. В настоящем исследовании удалось установить, что признаки повышения маркеров фиброза сосудистой стенки присутствовали в обеих группах, у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа отмечалось значимое повышение уровня ТИМП-1, которое приводило к повышению соотношения ММП-9/ТИМП-1 в данной группе пациентов. Возможно, гиперэкспрессия ТИМП-1 является значимым фактором в прогрессировании фиброза сосудистой стенки у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

Изменения структуры сосудистой стенки могут быть вызваны на начальных этапах сердечно-сосудистого континуума нарушением функция эндотелия, а впоследствии иметь и двунаправленное влияние, самостоятельно усиливая выраженность эндотелиальной дисфункции, ускоряя тем самым прогрессирование осложнений у пациентов с ИБС [23].

Эндотелиальная дисфункция сопровождается повышением в сыворотке молекул адгезии, в том числе Е-селектина, что было доказано в ряде исследований [82–84]. Одним из клинических последствий повышения уровня молекул адгезии является так называемое протромботическое состояние сосудистого русла, что может приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым последствиям [86, 87]. В то же время до сих пор не изучено, вносят ли нарушения углеводного обмена, и СД 2-го типа в частности, вклад в прогрессирование эндотелиальной дисфункции и в повышение уровня молекул адгезии. По результатам настоящего исследования подтверждено повышение уровня Е-селектина в обеих группах пациентов с ИБС,

однако наличие СД 2-го типа достоверно дополнительно усиливало выраженность эндотелиальной дисфункции, определяемой по данным уровня Е-селектина.

Данные маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции коррелировали и с тем, что в обеих группах пациентов имелись структурно-функциональные нарушения сосудистого русла на разных уровнях поражения. При этом часть выявленных изменений сосудистого русла была статистически достоверно более выражена в группе пациентов ИБС + СД 2-го типа (РН, ПКСво).

Особенно важным представляется наличие достоверной корреляционной взаимосвязи показателей морфофункционального состояния сосудов с маркерами фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, что подтверждает взаимосвязь разных этапов сердечно-сосудистого континуума у пациентов, включенных в исследование.

В настоящей работе была также выявлена корреляция показателей выраженности инсулинорезистентности, остаточной секреции β -клеток поджелудочной железы и уровня компенсации углеводного обмена с исследованными вышеуказанными показателями. Необходимо отметить, что выявленные корреляции с показателями углеводного обмена были значимыми, даже несмотря на то, что 93,5 % пациентов с СД 2-го типа имели целевые уровни компенсации углеводного обмена. Отсюда можно предположить, что даже незначительные нарушения углеводного обмена могут сопровождаться дальнейшим ухудшением эндотелиальной функции, усугублением фиброза сосудистой стенки и более выраженными структурно-функциональными нарушениями сосудов на разных уровнях поражения.

Таким образом, ММП-9 и ТИМП-1, а также Е-селектин могут рассматриваться как маркеры большей выраженности фиброза сосудистой стенки и дисфункции эндотелия, которые имеют особую значимость у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа для прогноза выраженности структурно-функциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях.

При этом для определения значимости в отношении первичных точек (сердечно-сосудистые заболевания, летальность, значимые осложнения сахарного диабета 2-го типа и другие) выявленных взаимосвязей маркеров фиброза сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции, морфо-функционального состояния стенки сосудов и показателей углеводного обмена потребуются дальнейшие исследования с включением большего числа 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-го типа. Таким образом подтверждено достоверное повышение уровня ТИМП-1 у пациентов с СД 2-го 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-го типа, демонстрируя более выраженную дисфункцию эндотелия в группе пациентов с сочетанной патологией, однако уровень эндотелина-1 не продемонстрировал 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 (ИО) 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-го 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-го 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. Таким образом, очевидна необходимость проведения дальнейших исследований с целью оценки целесообразности внедрения данных серологических маркеров и методов инструментальной диагностики — фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии — в рутинную клиническую практику с целью дополнительной оценки кардиометаболических рисков, их стратификации и решения вопроса о дальнейшем усилении медикаментозного воздействия.

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 ММР-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 // Матер. XXII Науч.-практ. конф. «Российская наука в современном мире» (Москва, 29 мая 2019 г.) – М.: НИЦ «Актуальность РФ», 2019. – С. 102–104.
3. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-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. Е-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
ао	артериальный отдел капилляра
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
ВК	видеокапилляроскопия
во	венозный отдел капилляра
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ИО	индекс окклюзии по амплитуде
ИФА	иммуноферментный анализ
КА	коронарные артерии
Кво/ао	коэффициент ремоделирования капиллярной петли
КВК	компьютерная видеокапилляроскопия
КК	коллатеральный кровоток
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ММП	матриксные металлопротеиназы
ПКА	правая коронарная артерия
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
ПМЖА	передняя межжелудочковая артерия
ППК	процент перфузируемых капилляров
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	реактивная гиперемия
РФ	Российская Федерация (Россия)
СД	сахарный диабет
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистые события
ТГ	триглицериды
ТИМП	тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФПГ	фотолетизмография
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
Эхо-КГ	эхокардиография
НОМА	индекс инсулинорезистентности

NO	оксид азота
PS	сдвиг фаз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2018. – Vol. 137(12). – P. e67–e492.
2. Rosamond W., Flegal K., Furie K., et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2008. – Vol. 117. – P. e25.
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // *Eur Heart J*. 2014. – Vol. 35. – P. 2950–9.
4. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. – Vol. 123(8). – P. 933–44.
5. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: Статистические материалы. Ч. I / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. — М., 2018.
6. WHO: Russian Federation, population statistics. URL: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
7. Global report on diabetes. WHO, 2016. URL: www.who.int/diabetes/global-report [Глобальный доклад по диабету. ВОЗ, 2016. Режим доступа: www.who.int/diabetes/global-report]
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., et al. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes

registry. Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia // *Diabetes mellitus*. 2017. – Vol. 20(1). – P. 13–41.

[Дедов, И.И., Шестакова, М.В., Викулова, О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. 2017. – Vol. 20(1). – P. 13–41. (In Russ)]

9. Haffner S.M. Cardiovascular risk factors and the prediabetic syndrome // *Ann Med*. 1996. – Vol. 28. – P. 363–70. PMID: 8862692.
10. Juutilainen A., Lehto S., Rönkämaa T., et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // *Diabetes Care*. 2005. – Vol. 28(12). – P. 2901–7. PMID: 16306552.
11. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease // *Heart*. 2004. – Vol. 90(12). – P. 1398–1403. DOI: 10.1136/hrt.2003.026104.
12. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // *BMJ*. 2006. – Vol. 332(7533). P. 73–78. DOI: 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
13. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., et al. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I // *Eur Heart J*. 2013. – Vol. 34. – P. 2436–2443.
14. Norhammar A., Tenerz Å., Nilsson G., et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study // *Lancet*. 2002. – Vol. 359. – P. 2140–2144.
15. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R., et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur Heart J*. 2004. – Vol. 25. – P. 1880–1890.

- 16.Hage C., Lundman P., Ryden L., et al. Fasting glucose, HbA1c, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes // *Eur J Prev Cardiol*. 2013. – Vol. 20. – P. 549–554.
- 17.Bjarnason T.A., Kristinsdottir L.B., Oskarsdottir E.S., et al. Editor's Choice-Diagnosis of type 2 diabetes and prediabetes among patients with acute coronary syndromes // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017. – Vol. 6(8). – P. 744–749.
- 18.International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2015.
- 19.Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review / Thomas R. Einarson, Annabel Acs, Craig Ludwig // *Value Health*. 2018. – Vol. 21(7). – P. 881–890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.019>
- 20.Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Павлов Н.А., Железных Е.А., Данилогорская Ю.А. Связь дисфункции эндотелия со степенью когнитивных нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью: Сб. статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» (Москва, 4–5 декабря 2012 г.)
- 21.ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень № 317 // Сердечно-сосудистые заболевания. 2009. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
- 22.Lockhart C.J., Hamilton P.K., Quinn C.E., et al. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: The role of the microcirculation // *Clin Sci (Lond)*. 2009. – Vol. 116(3). – P. 175–190.
- 23.Munzel T., Gori T., Bruno R.M., Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? // *Eur Heart J*. 2010. – Vol. 31. – P. 2741–2748.
- 24.Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study // *Circulation*. 2004. – Vol. 110. – P. 2918–2923.

25. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N Engl J Med*. 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
26. Chong A.Y., Freestone B., Patel J., et al. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes // *Am J Cardiol*. 2006. – Vol. 97. – P. 671–675.
27. Greig D., Castro P., Gabrielli L., et al. [Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure] // *Rev Med Chil*. 2008. – Vol. 136. – P. 687–693.
28. Бритов А.Н. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / А.Н. Бритов, Ю.М. Поздняков, Э.Г. Волкова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. – Т. 10(6). – С. 1–64.
29. Polonsky K.S., Rubenstein A.H. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin // *Diabetes*. 1984. – Vol. 33. – P. 486–494.
30. Antonios T.F.T., Singer D.R., Markandu N.D., et al. Structural Skin Capillary Rarefaction in Essential Hypertension // *Hypertension*. 1999. – Vol. 33. – P. 998–1001.
31. Cannon R.O., Epstein S.E. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries // *Am J Cardiol*. 1988. – Vol. 61. – P. 1338–1343.
32. Oliver J.J., Webb D.J., Newby D.E. Stimulated tissue plasminogen activator-release as a marker of endothelial function in humans // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. – Vol. 25. – P. 2470–2479.
33. Tibiriçá E., Rodrigues E., Cobas R.A., et al. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment // *Microvasc Res*. 2007. – Vol. 73(2). – P. 107–112.
34. Tibiriçá E., Rodrigues E., Cobas R., et al. Increased functional and structural skin capillary density in type 1 diabetes patients with vascular complications // *Diabetol Metab Syndr*. 2009. – Vol. 1(24). – P. 1–4.

- 35.Koscielny J., Latza R., Wolf S., et al. Early rheological and microcirculatory changes in children with type 1 diabetes mellitus // Clin. Hemorheol. Microcirc. 1998. – Vol. 19. – P. 139–150.
- 36.Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects // Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008. – Vol. 2(2). – P. 79–88.
- 37.Bonarjee V.V.S. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application // Front Cardiovasc Med. 2018. – Vol. 5. – P. 64.
- 38.Ковалев Д.Ю. Клиническое значение определения вазомоторной функции эндотелия и эластичности сосудов у больных артериальной гипертонией: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Ковалев Дмитрий Юрьевич. – Смоленск, 2010. – 185 с.
- 39.Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry // Circ Res. 2003. – Vol. 92. – P. 827–39.
- 40.Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I., et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease // Med Hypotheses. 2018. – Vol. 115. – P. 72–76. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.001. Epub 2018 Apr 10.
- 41.Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A., et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence // Cardiovasc Transl Res. 2018. – Vol. 11(3). – P. 210–220.
- 42.Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // Physiol Rev. 2005. – Vol. 85(1). – P. 1–31. DOI:10.1152/physrev.00048.2003.
- 43.Brown D.L., Hibbs M.S., Kearney M., et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina // Circulation. 1995. – Vol. 91. – P. 2125–2131. PMID: 7697840.

- 44.Cimmino G., Ragni M. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: A possible link between inflammation and plaque rupture. 2012 Published by Elsevier Ireland Ltd. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.040> DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.040.
- 45.Ferroni P., Basili S., Martini F., et al. Serum metalloproteinase-9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation // *J Investig Med*. 2003. – Vol. 51. – P. 295–300. DOI: 10.2310/6650.2003.3563.
- 46.Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // *Circulation*. 2003. – Vol. 107. – P. 1579–1585. DOI:10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12.
- 47.Mirhafez R., Avan A., Tajfard M., et al. Relationship between serum cytokines receptors and matrix metalloproteinase 9 levels and coronary artery disease // *J Clin Lab Anal*. 2017. – Vol. 31(5). – P. e22100. DOI: 10.1002/jcla.22100. Epub 2016 Dec 2.
- 48.Bae J.-H., Kwon T.-G., Lerman A., et al. The Impact of Glucose Control on Coronary Plaque Composition in Patients With Diabetes Mellitus // *J Invasive Cardiol*. 2013. – Vol. 25(3). – P. 137–41. PMID: 23468443.
- 49.Kalela A., Koivu T.A., Sisto T., et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease // *Scand J Clin Lab Invest*. 2002. – Vol. 2. – P. 337–342. DOI: 10.1080/00365510260296483.
- 50.Kai H., Ikeda H., Yasukawa H., et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // *J Am Coll Cardiol*. 1998. – Vol. 32(2). – P. 368–72. PMID: 9708462.
- 51.Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B., et al. Chronic Hyperglycemia Attenuates Coronary Collateral Development and Impairs Proliferative Properties of Myocardial Interstitial Fluid by Production of Angiostatin // *Circulation*. 2004. – Vol. 109(19). – P. 2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F.

52. Mahajan N., Malik N., Bahl A., et al. Correlation among soluble markers and severity of disease in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease // *Mol Cell Biochem.* 2009. – Vol. 330(1–2). – P. 201–9. DOI: 10.1007/s11010-009-0134-1.
53. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., et al. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris // *Circulation.* 2004. – Vol. 110. – P. 1747–1753. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92.
54. Noji Y., Kajinami K., Kawashiri M., et al. Circulating Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Premature Coronary Atherosclerosis // *Clin Chem Lab Med.* 2001. – Vol. 39(5). – P. 380–384. DOI: 10.1515/CCLM.2001.060.
55. Fitzsimmons P.J., Forough R., Lawrence M.E., et al. Urinary levels of matrix metalloproteinase 9 and 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2007. – Vol. 194(1). – P. :196–203. Epub 2006 Aug 30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.027.
56. Tanindi A., Sahinarslana A., Elbeg S., et al. Association of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and interleukin-6 with epicardial and myocardial perfusion // *Coron Artery Dis.* 2011. – Vol. 22(4). – P. 253–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328343fc18.
57. Arsenault B.J., Kohli R., Lambert G., et al. Emerging Cardiovascular Disease Biomarkers and Incident Diabetes Mellitus Risk in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease (From the Treating to New Targets [TNT] Study) // *Am J Cardiol.* 2016. – Vol. 118(4). – P. 494–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.044. Epub 2016 May 29.
58. Ceron C.S., Luizon M.R. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients // *Eur J Clin Invest.* 2016. – Vol. 46(1). – P. 104–5. DOI: 10.1111/eci.12537. Epub 2015 Sep 30.

59. Macarie R.D., Vadana M., Ciortan L., et al. The expression of MMP-1 and MMP-9 is up-regulated by smooth muscle cells after their cross-talk with macrophages in high glucose conditions // *J Cell Mol Med*. 2018. – Vol. 22(9). – P. 4366–4376. DOI: 10.1111/jcmm.13728. Epub 2018 Jul 10.
60. Amin M., Pushpakumar S., Muradashvili N. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases // *Front Biosci (Landmark Ed.)*. 2016. – Vol. 21. – P. 89–118.
61. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // *Physiol Rev*. 2005. – Vol. 85. – P. 1–31. DOI: 10.1152/physrev.00048.2003.
62. Marx N., Froehlich J., Siam L., et al. Antidiabetic PPAR-Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003. – Vol. 23(2). – P. 283–8.
63. Yamamoto D., Takai S. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors // *Curr Med Chem*. 2009. – Vol. 16(11). – P. 1349–54. PMID: 19355890.
64. Beton O., Arslan S., Acar B., et al. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease // *Biomed Rep*. 2016. – Vol. 5(6). – P. 709–714. DOI: 10.3892/br.2016.782.
65. Nakagawa P., Romero C.A., Jiang X., et al. Ac-SDKP decreases mortality and cardiac rupture after acute myocardial infarction // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13(1). – P. e0190300. DOI: 10.1371/journal.pone.0190300.
66. Murohara T., Buerke M., Lefer A. Polymorphonuclear leucocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins // *Arterioscler Thromb*. 1994. – Vol. 14. – P. 1509–19.
67. De Mayer G., Herman A. Vascular endothelial dysfunction // *Prog Cardiovasc Dis*. 1997. – Vol. 49. – P. 325–342. DOI: 10.1016/s0033-0620(97)80031-x.

68. Calder P.C., Ahluwalia N., Albers R., et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies // *Br J Nutr.* 2013. – Vol. 109(Suppl 1). – P. S1e34. DOI: 10.1017/ S0007114512005119.
69. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2003. – Vol. 170. – P. 191–203. DOI:10.1016/s0021-9150(03)00097-2.
70. Tretjakovs P., Jurka A., Bormane I., et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activatorinhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina // *Clin Chim Acta.* 2012. – Vol. 413(1–2). – P. 25–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011. 10.009.
71. Senen K., Ileri M., Alper A., et al. Increased Levels of Soluble Adhesion molecules E-Selectin and P-Selectin in patients with Cardiac Syndrome X // *Angiology.* 2005. – Vol. 56. — P. 273–7. DOI: 10.1177/000331970505600306.
72. Semaan H.B., Gurbel P.A., Anderson J.L., et al. Soluble VCAM-1 and E-Selectin, but not ICAM-1 Discriminate Endothelial Injury in Patients with Documented Coronary Artery Disease // *Cardiology.* 2000. – Vol. 93. – P. 7–10. DOI: 10.1159/000006995.
73. Stanojevic N., Ivanovic Z., Djurovic S., et al. Lack of Association Between Low HDL-cholesterol and Elevated Circulating Cellular Adhesion Molecules in normolipidemic CAD Patients and Healthy Subjects // *Int Heart J.* 2005. – Vol. 46(4). – P. 593–600. DOI: 10.1536/ihj.46.593.
74. Hajilooi M., Sanati A., Ahmadih A., et al. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, P-Selectin, and TNFRII in Patients with Coronary Artery Disease // *Immunol Invest.* 2004. – Vol. 33(3). – P. 263–75. DOI: 10.1081/IMM-120037275.
75. Porsch-Oezçueruemez M., Kunz D., Kloer H.U., Luley C. Evaluation of Serum Levels of solubilized Adhesion Molecules and Cytokine Receptors in Coronary Heart Disease // *J Am Coll Cardiol.* 1999. – Vol. 34(7). – P. 1995–2001. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00473-8.

- 76.Stanojevic N., Djurovic S., Jelic-Ivanovic Z., et al. Circulating Transforming Growth Factor-1, Lipoprotein(a) and Cellular Adhesion Molecules in Angiographically Assessed Coronary Artery Disease // Clin Chem Lab Med. 2003. – Vol. 41(7). – P. 893–8. DOI: 10.1515/CCLM.2003.135.
- 77.Nasuno A., Matsubara T., Hori T., et al. Levels of Soluble E-selectin and ICAM-1 in the Coronary Circulation of Patients with Stable Coronary Artery Disease Association with the Severity of Coronary Atherosclerosis // Jpn Heart J. 2002. – Vol. 43(2). – P. 93–101. DOI: 10.1536/jhj.43.93.
- 78.Galvani M., Ferrini D., Ottani F., et al. Soluble E-selectin is not a marker of unstable coronary plaque in serum of patients with ischemic heart disease // J Thromb Thrombolysis. 2000. – Vol. 9. – P. 53–60.
- 79.Oishi Y., Wakatsuki T., Nishikado A., et al. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis // Coron Artery Dis. 2000. – Vol. 11. – P. 77–81.
- 80.Jang Y., Lincoff A.M., Plow E.F., Topol E.J. Cell adhesion molecules in coronary artery disease // J Am Coll Cardiol. 1994. – Vol. 24. – P. 1591–601. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90162-7.
- 81.Alber H.F., Frick M., Süßenbacher A., et al. Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease // Wien med Wochenschr. 2007. – Vol. 157, № 3–4. – P. 73–8. DOI:10.1007/s10354-007-0377-y.
- 82.Albertini J.P., Valensi P., Lormeau B., et al. Soluble L-Selectin Level Is a Marker for Coronary artery Disease in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. 1999. – Vol. 22(12). – P. 2044–8. DOI: 10.2337/diacare.22.12.2044.
- 83.Albertini J.P., Valensi P., Lormeau B., et al. Elevated Concentrations of Soluble E-Selectin and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in NIDDM // Diabetes Care. 1998. – Vol. 21(6). – P. 1008–13. DOI: 10.2337/diacare.21.6.1008.
- 84.Kruszelnicka O., Chyrchel B., Golay A., et al. Differential associations of circulating asymmetric dimethylarginine and cell adhesion molecules with

- metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease // *Amino Acids*. 2015. – Vol. 47(9). – P. 1951–9. DOI: 10.1007/s00726-015-1976-3.
- 85.Kumpatla S., Karuppiiah K., Immaneni S., et al. Comparison of plasma adiponectin & certain inflammatory markers in angiographically proven coronary artery disease patients with &without diabetes – A study from India // *Indian J Med Res*. 2014. – Vol. 139. – P. 841–50.
- 86.Natarajan A., Marshall S.M., Kesteven P.J., et al. Impact of biomarkers for endothelial dysfunction and procoagulant state on 10-year cardiovascular risk in Type 2 diabetes // *Diabet Med*. 2011. – Vol. 28(10). – P. 1201–5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03311.
- 87.Meyers K.E., Sethna C. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease // *Pediat Nephrol*. 2013. – Vol. 28. – P. 711–20. DOI: 10.1007/s00467-012-2316-4.
- 88.Rodríguez-Pascual F., Busnadiego O., Lagares D., Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system // *Pharmacol. Res*. 2011. – Vol. 63. – P. 463–72. DOI: 10.3317/jraas.2002.001.
- 89.Daka B., Olausson J., Larsson C., et al. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skövde Cohort // *BMC Cardiovasc Disord*. 2015. – Vol. 15. – P. 146. DOI: 10.1186/s12872-015-0141-y.
- 90.Ying F., Li S., Li X-L., et al. Plasma endothelin-1 level as a predictor for poor collaterals in patients with ≥ 95 % coronary chronic occlusion // *Thromb Res*. 2016. – Vol. 142. – P. 21–25. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.007.
- 91.Ju C., Ye M., Li F. Plasma Brain Natriuretic Peptide, Endothelin-1, and Matrix Metalloproteinase Expression and Significance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ischemic Heart Disease // *Med Sci Monit*. 2015. – Vol. 21. – P. 2094–9. DOI: 10.12659/MSM.893375.

92. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of symptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // *J Am Coll Cardiol*. 1994. – Vol. 24(6). – P. 1468–74.
93. Ковалев Д.Ю. Клиническое значение определения вазомоторной функции эндотелия и эластичности сосудов у больных артериальной гипертонией: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Ковалев Дмитрий Юрьевич.- Смоленск; 2010. – 150 с.
94. Salvi P., Magnani E., Valbusa F., et al. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation // *Hum Hypertens*. 2008. – Vol. 22(10). – P. 669–77. DOI: 10.1038/jhh.2008.42.
95. Couceiro R., Carvalho P., Paiva R.P., et al. Assessment of cardiovascular function from multi-Gaussian fitting of a finger photoplethysmogram // *Physiol Meas*. 2015. – Vol. 36(9). – P. 1801–25. DOI: 10.1088/0967-3334/36/9/1801.
96. Zahedi E., Jaafar R., Ali M.A., et al. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation // *Physiol Meas*. 2008. – Vol. 29(5). – P. 625–37. DOI: 10.1088/0967-3334/29/5/008.
97. Antonios T.F.T., Singer D.R., Markandu N.D., et al. Structural Skin Capillary Rarefaction in Essential Hypertension // *Hypertension*. 1999. – Vol. 33. – P. 998–1001.
98. Antonios T.F.T., Kaski J.C., Hasan K.M., et al. Rarefaction of skin capillaries in patients with angina chest pain and normal coronary arteriograms // *Eur Heart J*. 2001. – Vol. 22. – P. 1144–8.
99. Christensen K.L., Mulvany M.J. Location of resistance arteries // *J Vasc Res*. 2001. – Vol. 38. – P. 1–12.
100. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2001. – Vol. 104. – P. 2673–8.
101. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J., et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with

- hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL // *Circulation*. 1996. – Vol. 93. – P. 1346–53.
102. Penna G.L.A., Garbero I.R.F., Neves M.F., et al. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction // *Clinics (Sao Paulo)*. 2008. – Vol. 6(5). – P. 613–8.
 103. Saksela O., Rifkin D.B. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions // *Annu Rev Cell Biol*. 1988. – Vol. 4. – P. 93–126.
 104. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links // *Cell*. 2012. – Vol. 148(5). – P. 852–71.
 105. Gutch M., Kumar S., Razi S.M., et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance // *Indian J Endocrinol Metab*. 2015. – Vol. 19(1). – P. 160–4.
 106. Lebovitz H.E. Insulin resistance: definition and consequence // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001. – Vol. 109(Suppl 2). – S135–48.
 107. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012. – Vol. 32(8). – P. 1754–9.
 108. Laakso M., Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development // *Nat Rev Endocrinol*. 2014. – Vol. 10(5). – P. 293–302.
 109. Waldhausl W., Bratusch-Marrain P., Gasic S., et al. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man // *Diabetologia*. 1979. – Vol. 17. – P. 221–27.
 110. Eaton R.P., Allen R.C., Schade D.S., et al. Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior // *J Clin Endocrinol Metab*. 1980. – Vol. 51. – P. 520–28.
 111. Polonsky K.S., Licinio-Paixao J., Given B.D., et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients // *J Clin Invest*. 1986. – Vol. 77. – P. 98–105.

112. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: пат. 2508900 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/00 / Ю.Н. Беленков, А.А. Щендрыгина, Е.В. Привалова, А.П. Кузнецов, М.И. Кузнецов; патентообладатель ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ООО «НЭТ». – № 2012156011/14; заявл. 24.12.12; – опубл. 10.03.14, Бюл. № 7. – 16 с.
113. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография // под. ред. Б.З. Сиротина, К.В. Жмеренецкого. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2008. – 150 с.