

Петелина Т.И., Мусихина Н.А.

Гапон Л.И., Шароян Ю.А., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В.

## Ср внительный н лиз д нных проспективного исследования биохимических параметров сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца с н личием и отсутствием с х рного ди бет 2 тип

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Petelina TI., Musikhina NA., Gapon LI., Sharoyan YA., Gorbatenko EA., Zueva EV.

### Comparative analysis of prospective study data of biochemical parameters of blood serum in patients with ischemic heart disease with the presence and absence of type 2 diabetes

#### Резюме

Цель: провести ср внительный н лиз л бор торных параметров липидного профиля, маркеров воспалительной реакции и функциональной активности эндотелия в группах больных ИБС и ИБС в сочетании с СД при условии отсутствия значимого поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Выделить комплекс лабораторных параметров, определяющих вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Материалы: Согласно данным селективной коронарной ангиографии выделены пациенты без значимого коронарного стеноза. 1-я группа - больные ИБС (n=29), 2-я группа - ИБС с сочетанным диабетом тип 2 (СД), (n=39). Исследование лабораторных параметров сыворотки крови проводилось на фоне стандартной терапии до и через 12±2,4 месяцев наблюдения. Результаты: В обеих группах выявлено превышение референсных значений параметров липидного профиля и маркеров сосудистого воспаления. Во 2-ой группе достоверно выше уровни общего холестерина, ЛПНП, Апо-В, высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, интерлейкина 1 по сравнению с 1-ой группой. Проспективное наблюдение на фоне стандартной терапии продемонстрировало наличие негетивной динамики липидного спектра, сохранение пролонгированного ответивности воспалительной реакции, индикатором которой явились интерлейкин 1, гомоцистеин, м триксан мет ллопротеин 3 9 и сохранение дезорганизации эндотелиновой системы в обеих группах больных. Заключение: Результаты исследования свидетельствуют о сохранении риска в 1-ой, так и во 2-ой группе пациентов пролонгированного воспалительного ответа в эндотелии, что может стать провоцирующим фактором для деструкции атеросклеротического процесса. Повышенный риск развития тромбозов в обеих группах пациентов требует жесткого контроля эффективности проводимой терапии в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, незначимый коронарный стеноз, сочетанный диабет тип 2, липидный профиль, маркеры воспаления

#### Summary

Purpose: to conduct a prospective comparative analysis of laboratory parameters of the lipid profile, markers of the inflammatory response and functional activity of the endothelium in groups of patients with ischemic heart disease and coronary heart disease in combination with diabetes under condition of absence of significant lesion of coronary arteries. Determine a set of laboratory parameters that determine the likelihood of developing cardiovascular complications. Materials. According to the data of selective coronary angiography, patients without significant coronary stenosis were identified. Group 1 - patients with IHD (n = 29), 2nd group - CHD with type 2 diabetes mellitus (DM), (n = 39). The study of laboratory parameters of blood serum was performed against the background of standard therapy before and after 12 ± 2.4 months of follow-up. Results. In both groups, the excess of the reference values of the parameters of the lipid profile and the markers of vascular inflammation was revealed. In the 2nd group the levels of total cholesterol, LDL, Apo-B, high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine, interleukin 1

beta are significantly higher than in the 1st group. Prospective observation with standard therapy demonstrated the presence of negative dynamics of the lipid spectrum, the preservation of a prolonged response to the activation of the inflammatory reaction, which was indicated by interleukin 1, homocysteine, matrix metalloproteinase 9 and the persistence of disorganization of the endothelin system in both groups of patients. Conclusion: The results of the study indicate the preservation of a prolonged inflammatory response in the endothelium in both the 1st and 2nd group of patients, which can become a provoking factor for the destabilization of the atherosclerotic process. The increased risk of atherothrombosis in both groups of patients requires a strict control of the effectiveness of the therapy in the conditions of real clinical practice.

**Key words:** coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, lipid profile, inflammatory markers, non-significant coronary artery stenosis

## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) растет во всем мире и в настоящее время достигает масштабов эпидемии во многих развивающихся и большинстве развитых стран [1,2]. В Российской Федерации в 2015 году СД страдали 12,1 млн жителей в возрасте 20-79 лет. Данные исследования NATION показали, что среди взрослого населения 5,9 млн человек больны СД 2 типа и 20,7 млн человек имеют предиабет [3]. Частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД выше, чем в среднем в популяции, а прогноз жизни у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД хуже по сравнению с прогнозом у пациентов без диабета. Учитывая большую распространенность СД среди населения и высокую смертность больных диабетом, связанную с сердечно-сосудистой патологией, изучение механизмов развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД остается одной из наиболее актуальных задач кардиологии и диабетологии. В последние десятилетия активно обсуждается роль хронического воспалительного процесса (хронического воспаления низкой интенсивности (англ. low-grade inflammation) в развитии СД 2 типа и его сердечно-сосудистых осложнений [4]. Проспективные исследования показывают, что увеличение количества лейкоцитов и содержания маркеров воспаления в сыворотке крови ассоциировано с повышением гликемии уже на ранних стадиях развития СД 2 типа [5, 6]. Кроме того, как и другие хронические воспалительные заболевания, атеросклероз имеет фазовое течение, и, если период клинического обострения характеризуются появлением нестабильных бляшек, то в период без выраженного обострения клинической картины сохраняется процесс вялотекущего воспаления, подготавливающий основу для будущего «взрыва».

Наличие СД ассоциировано с повышением уровня маркеров субклинического системного воспаления, в частности, обнаружено, что уровень с-реактивного белка (СРБ) положительно коррелирует с уровнем гликозилированного гемоглобина [7]. У больных ИБС с СД содержание маркеров воспаления, таких как СРБ, фибриноген, лейкоциты периферической крови, цитокины, матриксные протеиназы более высокое, чем у больных ИБС без СД [8,9,10]. На протяжении последних десятилетий инсулинорезистентность (ИР) не только рассматривают как фактор риска атеросклероза, но описывается сходство в патогенезе этих двух состояний. Предполагают, что атеросклероз и инсулинорезистентность имеют схожие па-

тофизиологические механизмы, главным образом за счет действия двух главных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей -  $\alpha$  и ИЛ-6 [8].

Повышение уровня маркеров воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции является фактором повышенного риска развития острых атеротромботических событий как у больных ИБС, так и при сочетании ИБС с СД. Степень активности системного воспаления у пациентов можно рассматривать как наиболее важную характеристику процессов, приводящих к развитию деструктивных изменений атеросклеротической бляшки. Однако связь биохимических лабораторных параметров с отдаленным сердечно-сосудистым прогнозом у больных изучена пока недостаточно.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ лабораторных параметров липидного профиля, маркеров воспалительной реакции и функциональной активности эндотелия в группах больных ИБС и ИБС в сочетании с СД при условии отсутствия значимого поражения коронарных артерий. По результатам проспективного наблюдения на фоне стандартной терапии выделить комплекс лабораторных параметров, определяющих высокую вероятность развития коронарных осложнений.

## Материалы и методы

В исследование было включено 68 пациентов, в возрасте  $60,3 \pm 7,8$  лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения, без значимого коронарного стеноза по данным коронарной ангиографии. 1-я группа - больные ИБС ( $n=29$ ), 2-я группа - ИБС с сахарным диабетом типа 2 (СД2), ( $n=39$ ). Исследование лабораторных параметров сыворотки крови проводилось в условиях реальной клинической практики на фоне стандартной терапии до и через  $12 \pm 2,4$  месяцев наблюдения.

Диагностика форм ИБС и сопутствующей патологии проводилась в соответствии с действующими рекомендациями РКО, ESC и EASD. Объем диагностических мероприятий включал: клиническое обследование, лабораторные и инструментальные методы оценки состояния коронарного кровообращения (селективную КАГ). Группы пациентов равноценно представлены стабильной стенокардией напряжения в рамках II и III функционального класса (ФК). Во 2-ой группе пациенты имели СД в состоянии компенсации (уровень гликированного гемоглобина 7-8%). Достоверных различий среди пациентов обеих групп по возрасту, полу, индексу массы тела, стажу ИБС,

степени выраженности артериальной гипертензии, факту табакокурения выявлено не было.

Критерии исключения: наличие в анамнезе перенесенного в течение последних 6 месяцев острого коронарного синдрома (ОКС) или острого нарушения мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функционального класса (ФК) III-IV (по NYHA); декомпенсация сахарного диабета; наличие онкологических заболеваний.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования, в том числе, забранных биологических образцов крови, в научных целях. Все пациенты подписали форму информированного согласия для участия в исследовании.

Коронарную ангиографию (КАГ) выполняли из феморального доступа по стандартной методике M. Judkins (1967 г.) с помощью ангиографических комплексов «Diagnost ARC A», «Poly diagnost C», «Integris Allura»-Phillips-Голландия. Оценивали максимальный процент стенозирования пораженных коронарных артерий (КА).

Лабораторный биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой, низкой плотностей (ЛПВП, ЛПНП) - энзиматическим колориметрическим методом; концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо В), липопротеинов а (Лп (а)) - методом иммунотурбидиметрии с помощью аналитических наборов и контрольных материалов «Roche Diagnostics Gmb» (Германия).

В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) - иммунотурбидиметрическим методом, с использованием аналитических наборов «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания); интерлейкин-1  $\beta$  (ИЛ-1  $\beta$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли -  $\alpha$  (ФНО-  $\alpha$ ) - на аналитических наборах: ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , гомоцистеин на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США); растворимый лиганд CD40L методом «иммуноферментного сэндвича» - с использованием наборов Human sCD40L Elisa на анализаторе Bender MedSystems, Австрия; рецептор CD40 и матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9) - Bender MedSystems an eBioscience company (Австрия); тканевой ингибитор металлопротеиназы -1 (TIMP-1) - Human TIMP-1 Elisa K.t Invitrogen, США на анализаторе Stat Fax, США.

С целью оценки показателей функциональной активности эндотелия в сыворотке крови определяли уровень нитритов на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000 Human» (Германия) и эндотелина-1 на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе

«Stat Fax» (США).

Расчетным путем были вычислены: холестерин липопротеинов очень низкой плотности: ЛПОНП=ТГ/2,2; коэффициент атерогенности (КА) = АпоВ/АпоА-I.

Углеводный обмен оценивали по содержанию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c). Концентрацию глюкозы крови определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе CobasIntegra 400 plus. Гликированный гемоглобин определяли хроматографическим методом с помощью анализатора Bio-Rad D10, США.

Забор крови осуществляли из периферической вены локтевого сгиба - исходно и через 12  $\pm$  2,4 месяцев на фоне консервативной терапии.

Пациенты обеих групп находились на стандартной терапии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, дезагреганты, статины, нитраты пролонгированного действия (по необходимости). Пациенты с СД 2 типа получали сахароснижающую таблетированную терапию (ССТТ), которая обеспечивала состояние компенсации заболевания.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова - Смирнова. Между группами использовался t-критерий Стьюдента для обнаружения различий в количественных переменных нормального распределения, непараметрический критерий Манна - Уитни - для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными. Сравнение групп между собой проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Достоверность различий выявляли при  $p < 0,05$ . Оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена. Использован метод бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов.

## Результаты и обсуждение

Характеристика биохимических показателей в группах пациентов с ИБС с отсутствием и наличием СД2 на исходном этапе исследования представлена в табл. 1.

Сравнительный анализ лабораторных параметров липидного профиля на исходном этапе выявил превышение референсных значения атерогенных фракций в обеих группах пациентов. Причем, во 2-ой группе пациентов с СД2 зарегистрировано достоверное превышение уровня ОХ ( $p=0,008$ ), ЛПНП ( $p=0,03$ ), Апо-В ( $p=0,04$ ), АпоВ/АпоА-1 ( $p=0,01$ ) по сравнению с 1-ой группой.

Клиническая оценка биохимических параметров липидного профиля свидетельствует об исходном отсутствии коррекции липидного профиля в группах исследуемых пациентов.

Оценка параметров воспалительной реакции зарегистрировала также превышение референсных значе-

Таблица 1. Характеристика биохимических показателей в группах больных ИБС с отсутствием и наличием СД2 на исходном этапе исследования (M±SD)

Показатели (СИ)	Пациенты с ИБС (n=29)	Пациенты с ИБС и СД2 (n=39)	p
<i>Липидный спектр</i>			
ОХС, ммоль/л	4,80±1,11	5,61±1,132	0,008
ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,26	1,10±0,22	0,170
ЛПНП, ммоль/л	2,58±1,25	3,21±0,92	0,030
ТГ, ммоль/л	1,80±1,23	2,13±1,25	0,549
ЛПОНП, ммоль/л	0,80±0,64	1,03±0,71	0,215
ЛП(а), мг/дл	27,61±11,80	22,81±11,21	0,08
Апо-А1, мг/дл	149,01±24,85	153,42±27,16	0,322
Апо-В, мг/дл	82,41±22,42	95,93±26,71	0,040
АпоВ/АпоА-1	0,59±0,14	0,62±0,17	0,01
<i>Маркеры воспаления</i>			
vc-СРБ, мг/л	3,90±2,90	5,06±1,33	0,05
ФНО-α, пг/мл	9,18±3,21	10,43±3,16	0,056
Гомоцистеин, ммоль/л	10,83±5,16	17,35±5,60	0,001
ИЛ-1 β, пг/мл	4,20±1,15	5,24±1,85	0,01
ИЛ-6, пг/мл	3,73±2,58	4,34±3,37	0,357
ИЛ-8, пг/мл	16,22±12,96	19,84±16,37	0,166
CD 40, пг/мл	88,11±52,40	42,50±31,12	0,001
sCD40L, пг/мл	4,26±2,12	2,50±1,54	0,001
ТМР-1, пг/мл	81,70±17,00	84,71±20,09	0,967
ММР-9, пг/мл	139,30±77,12	132,40±83,70	0,878
<i>Маркеры эндотелиальной дисфункции</i>			
Эндотелин-1, фмоль/л	1,02±0,414	0,90±0,477	0,114
Нитриты, ммоль/л	3,02±1,24	2,94±1,30	0,599
<i>Углеводный обмен</i>			
Глюкоза крови, ммоль/л	5,40±0,79	7,62±1,98	0,000
HbA1c, %	5,51±0,50	7,12±1,00	0,000

Примечание: n – количество пациентов, p – достоверность различий.

ний основных параметров при достоверно более высоком уровне ИЛ1 β (p=0,01), гомоцистеина (p=0,001) и устойчивой тенденцию к превышению hs - СРБ (p=0,05) и ФНО - α (p=0,056) во 2-ой группе пациентов. Повышение уровня провоспалительных цитокинов и hs-CRP у пациентов ИБС без и с наличием СД2 описаны в литературных источниках [12,13]. Показано, что повышенный уровень hs-CRP является независимым сердечно-сосудистым фактором риска, показателем скорости прогрессирования атеросклероза, который коррелирует с ростом первичного атеротромбоза и риском рестеноза у больных, перенесших ангиопластику коронарных сосудов [14].

Повышенный уровень гомоцистеина во 2-ой группе пациентов согласуется с результатами клинических и экспериментальных исследований, которые показали, что гипергомоцистеинемия ускоряет развитие атеросклероза в основном из-за токсического воздействия на эндотелий сосудов, усиления адгезии тромбоцитов, неблагоприятно

го воздействия на факторы свертывающей системы крови [17]. Зарегистрированные корреляционные взаимосвязи повышенного уровня гомоцистеина с АпоВ/А-1 (p=0,038, r=0,30), ОХС (p=0,048, r=0,3) и с ЛПНП (p=0,001, r=0,4) подтверждают приведенные данные о взаимосвязи маркера с процессом атеросклероза. Кроме того, в нашем исследовании методом бинарной логистической регрессии обнаружено, что во 2-ой группе больных при повышении уровня гомоцистеина на 1 ммоль/л риск прогрессирования СД 2 возрастает на 20% (отношение шансов 0,2; 95% доверительный интервал 1,0-1,5 и p = 0,02).

Согласно данным литературы, именно пациенты с СД обладают более выраженной степенью эндотелиальной дисфункции и повышенным риском прогрессирования стеноза коронарных артерий и развития рестеноза у пациентов, перенесших ЧКВ [14]. Уровень эндотелина-1 (1,8±0,7 и 1,6±0,9 фмоль/л) имели тенденцию к превышению в 1-ой группе пациентов. По данным нашего ис-

Таблица 2. Характеристика биохимических показателей в группах больных ИБС с отсутствием и наличием СД2 по данным проспективного наблюдения (M±SD)

Параметры (СИ)	Пациенты с ИБС (n=29)		p	Пациенты с ИБС и СД 2 (n=39)		p
	исходно	спустя 12 мес		исходно	спустя 12 мес	
<i>Липидный спектр</i>						
Лп (а)	28,91±26,31	32,12±24,58	0,14	25,15±22,83	26,63±22,78	0,28
ЛПНП (ммоль/л)	2,58±1,25	3,41±1,2	0,001	3,21±0,92	3,90±1,1	0,034
АпоВ/АпоА-1	0,59±0,14	2,22±0,52	0,001	0,62±0,17	1,91±0,7	0,001
<i>Маркеры воспаления</i>						
ИЛ1 β (нг/мл)	4,20±1,15	3,43±0,83	0,035	5,24±1,85	3,09±0,901	0,05
Гомоцистеин (мкмоль/мл)	10,83±5,16	12,46±3,59	0,023	17,35±5,60	14,00±4,66	0,006
ММР-9 (нг/мл)	139,30±77,15	174,80±38,94	0,006	132,55±85,99	174,31±47,3	0,002
ФНО-α (нг/мл)	9,31±3,22	8,75±5,44	0,18	10,31±3,11	8,84±3,12	0,05
Ia - СРБ (мг/дл)	3,90±2,90	3,47±1,54	0,31	5,06±4,33	4,23±1,31	0,27
Эндогалин-1(фмоль/л)	1,62±0,85	1,70±1,04	0,99	1,62±0,61	1,82±0,14	0,44

Примечание: n- количество пациентов, p – достоверность различий.

следования выявлены корреляции между параметрами дисфункции эндотелия, тромбогенными и воспалительными маркерами - эндотелина-1 с sCD 40 (p=0,01, r=0,5) и эндотелина-1 с ФНО- α (p=0,04, r=0,4), что подтверждает тесную взаимосвязь параметров воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в группе пациентов ИБС с СД.

Значения параметров ММР-9 (139,3±77,1 и 132,4±83,7 нг/мл), ЛП (а) (27,6±11,8 и 22,8±11,2 мг/дл) имели тенденцию к превышению в 1-ой группе пациентов. Уровень ТИМР-1 (81,7±17,0 и 84,7±20,0 нг/мл) был исходно ниже референсных значений в обеих группах. Уровень нитритов в группах соответствовал нормативным значениям.

Оценка корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами во 2-ой группе пациентов выявила наличие прямых корреляций между достоверно высокими показателями атерогенных липидов и повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c и Лп (а), r=0,4 при p=0,01, HbA1c и АпоВ/А-1, r=0,3 при p=0,03; HbA1c и АпоВ, r=0,3 при p=0,03), что свидетельствует о важном значении нарушения углеводного обмена в патогенезе коронарного атеросклероза. Взаимосвязь между HbA1c и ИЛ 1b (r=0,4, p=0,02) и HbA1c и ИЛ 8 (r=0,3, p=0,02) подтверждает данные о ключевой роли интерлейкинов в прогрессировании функционального повреждения не только эндотелия сосудистой стенки, но и деструкции β - клеток поджелудочной железы при СД2, которые, секретирруя ИЛ 1 β в ответ на повышение глюкозы, вызывают дальнейшее повреждение клеток путем аутокринного воздействия, нарушая чувствительность к инсулину.

Кроме того, зарегистрирована прямая корреляционная взаимосвязь: между воспалительными маркерами ИЛ-6 и hs-CRP (p=0,008 и r=0,5), ФНО- α и ИЛ-6 (p=0,030 и r=0,3); воспалительными маркерами и параметрами липидного спектра - ИЛ-1 β и ОХС (p=0,047 и r=0,3), hs-CRP

и АпоВ/А-1 (p=0,01 и r=0,35).

Во 1-ой группе пациентов прослеживается положительная взаимосвязь Лп(а) и sCD 40L (r=0,5, p=0,001), Лп(а) и sCD 40/ sCD 40L (r=0,7, p=0,01), которые, согласуясь с повышенным уровнем sCD40, sCD40L, ММР-9 и сниженным уровнем ТИМР-1, является отражением наличия пролонгированного вялотекущего воспалительного и тромбогенного процесса у пациентов ИБС, при котором, наличие «провоцирующего фактора» способно запустить реакцию нестабильности атеросклеротической бляшки с развитием первичного атеротромбоза [9].

Во 2-ой группе зарегистрированы отрицательные корреляции между уровнями HbA1c и sCD 40 (r=-0,5, p=0,001); HbA1c и sCD40L (r=-0,4, p=0,001), что служит подтверждением наличия противоречивых данных о прямой зависимости степени повышения уровня растворимого лиганда и процесса гликозилирования [Varo N. et al., 2003, De Lemos J.A., 2005].

Проведенный анализ лабораторных показателей в группах пациентов при проспективном наблюдении на фоне стандартной терапии (спустя 12±2,4 месяца от исходной точки наблюдения) продемонстрировал следующую динамику изучаемых параметров, таблица 2. Представлены данные по достоверно измененным параметрам на исходном этапе исследования.

Надо отметить, что всем пациентам, поступившим в стационар, за период обследования, и лечения была подобрана оптимальная терапия, согласно действующим рекомендациям по ведению пациентов в соответствии с выявленной патологией, в том числе, включающая и гипополипидемическую терапию.

Исследование показало, что на фоне проводимой терапии зарегистрирована следующая динамика процесса: в 1-ой группе достоверно снизился только уровень ИЛ 1 β (p=0,035), однако отмечено повышение уровня гомоцистеина (p=0,023), ММР-9 (p=0,006), Апо В/Апо А-1 (p=0,001), ЛПНП (p=0,001). Во 2-ой группе снизился

уровень ИЛ1  $\beta$  ( $p=0,05$ ), гомоцистеина ( $p=0,006$ ), ФНО-а ( $p=0,05$ ), однако вырос уровень ЛПНП ( $p=0,034$ ), АпоВ/АпоА-1 ( $p=0,001$ ) и ММР-9 ( $p=0,002$ ).

В 1-ой группе пациентов отмечена тенденция к снижению уровня ФНО-а, ИЛ-6, во 2-ой группе – к снижению ЛПОНП. Уровень hs-CRP имел тенденцию к снижению в обеих группах, дезорганизация эндотелиновой системы, подтверждалась сохраняющимся высоким значением эндотелина-1 ( $1,70\pm 1,0$  и  $1,82\pm 0,1$  фмоль/л) в обеих группах. В целом, надо отметить, что все ключевые медиаторы сохраняли уровень выше референсного значения.

### 3 ключение

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о наличии у пациентов, как ИБС, так и ИБС в сочетании с СД2 повышенного уровня атерогенных параметров липидного профиля, активности маркеров сосудистого воспалительного ответа и дезорганизации эндотелиновой системы, более выраженных во второй группе больных, даже при условии отсутствия значимого поражения коронарных артерий, стабильной клинической картины заболевания и наличия компенсации гипергликемии.

Перспективное наблюдение на фоне стандартной терапии продемонстрировало отсутствие значимой позитивной динамики липидного спектра, сохранение пролонгированного ответа активации воспалительной реакции, индикатором которой явились интерлейкин 1  $\beta$ , высокочувствительный С-реактивный белок, гомоцистеин, матриксные металлопротеиназы и наличие дезорганизации эндотелиновой системы в обеих группах больных. Степень и характер изменения биохимических параметров в обеих группах пациентов, несмотря на проводимую терапию, может свидетельствовать о сохранении повышенного потенциала в риске дестабилизации имеющихся атеросклеротических бляшек с развитием

острых коронарных событий, в частности, атеротромбоза.

Исходя из представленных данных проспективного наблюдения, возникает вопрос об эффективности проводимой терапии. Пациенты, включенные в исследование, имели параметры липидного профиля, в частности, выше рекомендуемых значений, согласно как Национальным, так и Европейским рекомендациям по дислипидемии. В период лечения в стационаре пациентам была подобрана оптимальная терапия, однако говорить о полученном позитивном результате не приходится. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий по осуществлению динамического планового наблюдения за лабораторными параметрами липидного и воспалительного профиля сыворотки крови с целью контроля эффективности медикаментозной терапии и принятию мер по своевременной ее коррекции. Только ответственное отношение врача к назначению и приверженность пациента к лечению может обеспечить успех вторичной профилактики сердечно-сосудистых нежелательных событий в условиях реальной клинической практики в группах пациентов с исследуемой клинической патологией. ■

Источник финансирования

В рамках научно-исследовательской программы Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия.

**Петелина Т.И.д.м.н., Мусихина Н.А. к.м.н., Гапон Л.И. д.м.н., Шароян Ю.А., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В.** Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия. Автор, ответственный за переписку - Петелина Татьяна Ивановна, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Тел. сот. 8-922-263-33-62 e-mail: [petelina@cardio.tmn.ru](mailto:petelina@cardio.tmn.ru)

### Литер тур :

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011-2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(3):311-321. doi:10.1016/j.diabetes.2011.10.029
2. IDF atlas (7\*edition update). Brussel, Belgium. International Diabetes Federation; 2015. available:<http://www.diabetesatlas.org/>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2015; 18(1S):1-112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetologia.* 2015;18(1S):1-112. (InRuss)] doi: 10.14341/DM20151S1-112.
4. Hameed I, Massodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes.* 2015; 6(4):598-612. doi:10.4239/wjcd.v6.i4.598.
5. Kluppelholz B, Thorand B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4 study. *Diabetologia.* 2015; 58(10):2269-2277. doi:10.1007/s00125-015-3679-4.
6. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(7):1356-1364. doi:10.2337/dc14-3008.
7. Kengne AP, Batty GD, Hamer M, et al. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies.

- Diabetes Care.* 2012;35(2):3960-403. doi:10.2337/dc11-1588.
8. Безбородова Т.А., Тарасов А.А., Резникова Е.А., и др. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом. Цитокины и воспаление. 2014;13(1):28-33. [Bezborodova TA, Tarasov AA, Reznikov, EA, et al. Diagnostic use of new pathogenic markers of vascular lesions in diabetic patients. *Cytokines and inflammation.* 2014;13 (1):28-33. (in Russ).]
  9. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Kuznetsov VA, Gorbatenko LA, Emeneva IV. Specific parameters of lipid spectrum and markers of vascular inflammation in patients with stable angina and significant coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus type 2. A prospective follow-up after angioplasty// *Integrative Obesity and Diabetes*, 2017. Volume 3(2): 1-8 doi: 10.15761/IOD.1000175.
  10. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, Stijnen T, Hofman A, Schram MT, Witteman JC. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes.* 2007; 56(3):872-878.
  11. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции. //Русский медицинский журнал. -2008.-№11: статья 1561. [Janashia PH, Mirina EY Violation of lipid metabolism in type 2 diabetes and its correction options. *Russian Medical Journal.* 2008;11: статья 1561. (in Russ).]
  12. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Клинические и метаболические факторы ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2016;(19)4: 295-302. [Klimontov VV, Tian NV, Fazullin O., et al. Clinical and metabolic factors associated with chronic inflammation of low intensity in patients with diabetes mellitus type 2. *Diabetes mellitus.* 2016; 19 (4): 295-302. (in Russ).] doi: 10.14341/DM7928
  13. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевин Н.А., и др. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология.- 2012.- №4 – С.4-8. [Gusev D.E., Potievsky B.G., Raychevin N.A., et al. Markers of inflammation in different forms of coronary heart disease. *Cardiology.* 2012;4:4-8. (in Russ).]
  14. Berezovskaya GA, Ganyukov VI, Karpenko MA. Restenosis and thrombosis within the stent: pathogenetic mechanisms of development. *Russian Cardiology Journal* 2012;6: 91-96.
  15. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашиева О.Е. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда. «Цитокины и воспаление». 2012;(2):44-50. [Gruzdeva OV Barbarash OL, Akbasheva O.E. / markers of insulin resistance and inflammation in acute myocardial infarction. *Cytokines and Inflammation.* 2012;2: 44-50. (in Russ).]
  16. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Система CD40-лиганд CD40 в развитии сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2011;(3):21-26. [Bondar IA, Klimontov VV System CD40-ligand CD40 in the development of diabetes mellitus and its complications. *Diabetes mellitus in 2011;* (3): 21-26. (in Russ).]
  17. Давыдчик Э.В., Снежитский В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2015;1:9-13. [Davidchik E.V., Snezhitskiy V.A., Niconova L.V. Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and Diabetes mellitus. *Education Establishment Grodno State Medical University.* 2015; 1: 9-13. (in Russ).] complications of diabetes mellitus. *Pathological physiology and therapy.* 2015; 2: 80-84. (in Russ).]