

Перспективная оценка маркеров сосудистой воспалительной реакции и параметров липидного профиля у больных ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа, перенесших ангиопластику со стентированием коронарных артерий

*Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон, Е.А. Горбатенко,
И.В. Еменева, Ю.А. Шароян, Е.В. Зуева*

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

Цель — провести сравнительный анализ маркеров сосудистой воспалительной реакции и параметров липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией, без и в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в выделенных подгруппах со значимым стенозом коронарных артерий и проследить динамику лабораторных параметров проспективно после ангиопластики со стентированием. **Методы.** Обследованы 97 пациентов (средний возраст — $60,3 \pm 8,1$ года) с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. 1-я группа — больные ИБС ($n = 64$), 2-я группа — ИБС с СД 2-го типа ($n = 33$). Согласно данным проведенной коронарной ангиографии (КАГ), в обеих группах выделены подгруппы пациентов с обструктивным значимым стенозом (ЗКС, степень стеноза $\geq 75\%$ просвета сосуда). Пациентам с ЗКС выполнена коронарная ангиопластика стентами с лекарственным покрытием. Исследование параметров крови проводили исходно до проведения КАГ и в период контрольных точек: через 3, 6, 12 месяцев после ангиопластики. Срок наблюдения пациентов составил $12 \pm 1,2$ года. **Результаты.** В выделенных подгруппах пациентов со ЗКС выявлено превышение референсных значений атерогенных фракций липидов (общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ)) и достоверное превышение уровня маркеров сосудистого воспаления (вч-СРП, TNF α , гомоцистеин, IL-1 β), более выраженное у пациентов с ИБС и СД 2-го типа. При проспективном наблюдении пациентов зарегистрировано максимальное повышение уровня маркеров воспаления в контрольной точке «3 месяца» и отсутствие достижения к конечной точке наблюдения целевых уровней атерогенных фракций липидов и маркеров воспаления (вч-СРП, ММР-9, эндотелин-1), что может свидетельствовать о наличии системного пролонгированного сосудистого воспалительного ответа в обеих группах пациентов. **Заключение.** Системный характер воспалительного ответа более выражен у пациентов с ИБС и СД 2-го типа. Максимальный уровень активации параметров сосудистого воспаления в точке «3 месяца» после ангиопластики и сохранение системного сосудистого воспалительного ответа до конечной точки наблюдения в обеих подгруппах свидетельствует о наличии равноценного потенциала в развитии как ранних, так и поздних нежелательных коронарных событий. (Цитокины и воспаление. 2019. Т. 18. № 1. С. 27–35.)

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, значимый коронарный стеноз, липидный профиль, маркеры воспаления.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции напрямую оп-

Петелина Татьяна Ивановна, e-mail: petelina@cardio.tmn.ru

ределена частотой встречаемости основных факторов риска ССЗ. Одним из важнейших факторов риска ИБС является сахарный диабет (СД), распространенность которого неуклонно возрастает. Так, по данным Международной диабетической

федерации (IDF), в 2014 году на земном шаре насчитывалось 387 миллионов больных СД [5]. Прогнозируется, что к 2035 году численность больных СД во всем мире возрастет до 592 миллионов. Эпидемический характер роста численности больных СД не мог не привлечь внимание мирового медицинского сообщества и международных организаций. В связи с этим 2015 год ознаменовался обновлением ряда международных алгоритмов диагностики и лечения СД [4, 24]. СД является мощным фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Развитие СД повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин, что определяет этих пациентов как категорию высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [9].

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с инсулинорезистентностью — процесс прогрессирующий, он характеризуется ранней дисфункцией эндотелия и сосудистым воспалением, ведущим к вовлечению в процесс моноцитов с трансформацией их в пенистые клетки и формированию атеросклеротических бляшек, что при наличии системного воспалительного фона выражается в нестабильности и разрыве бляшки с окклюзирующим тромбозом. В соответствии с патоморфологическими и ангиографическими данными, для больных СД характерно более распространенное (многососудистое), диффузное (многоsegmentарное поражение в одной артерии) и дистальное поражение коронарных артерий, кроме того, атеросклероз при СД 2-го типа чаще имеет мультифокальный характер и наряду с коронарными артериями распространяется и на другие артериальные бассейны [4, 14].

Несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с СД, механизмы тесной взаимосвязи между диабетом и ИБС пока полностью не обозначены, вследствие этого интенсивно продолжается поиск причин, ускоряющих и усугубляющих развитие атеросклеротического поражения сосудов и их осложнений при сочетании клинических состояний [4, 22]. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений при атеросклерозе важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты, активно обсуждается роль хронического воспалительного процесса [2, 6, 10, 15, 16, 22].

Основными принципами консервативного ведения пациентов с СД и сердечно-сосудистой патологией является комплексный подход, направленный на коррекцию факторов риска и прогрессирование коронарного атеросклероза: целевой контроль гликемии и артериального давления, обязательная гиполипидемическая терапия в адекватных дозах и антиагреганты. В настоящее время невозможно представить оказание современной

медицинской помощи больным СД и ИБС без интервенционных вмешательств. Четверть всех процедур реваскуляризации миокарда проводится у больных с СД [17]. Выявление особенностей динамики маркеров сосудистого воспаления у больных ИБС с СД после ангиопластики со стентированием определяет новизну представленной нами работы.

Цель — проведение сравнительного анализа маркеров сосудистой воспалительной реакции и параметров липидного спектра у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией, без и в сочетании с СД 2-го типа в выделенных подгруппах со значимым стенозом коронарных артерий и изучение динамики лабораторных параметров проспективно после ангиопластики со стентированием.

Материалы и методы

Обследованы 97 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте $60,3 \pm 8,1$ года с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Пациенты распределены в 2 группы. 1-я ($n=64$) без наличия СД 2-го типа, 2-я группа ($n=33$) пациенты с наличием СД 2-го типа. Согласно данным проведенной селективной коронарной ангиографии, из обеих групп пациентов были выделены подгруппы ($n=32$ и $n=22$ пациента, соответственно), где был выявлен обструктивный значимый стеноз (ЗКС) одной из коронарных артерий (степень стеноза $\geq 75\%$ просвета сосуда). Пациентам с ЗКС в обеих подгруппах проведена коронарная ангиопластика. Исследование лабораторных параметров сыворотки крови проводили в группах пациентов исходно при поступлении в стационар до проведения КАГ и в период контрольных точек (3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев после проведенной ангиопластики со стентированием). Срок наблюдения пациентов после ангиопластики составил $12 \pm 1,2$ года.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов исследования в научных целях.

Исследование проводили на базе отделения неотложной кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.

Включенные в исследование пациенты 1-й и 2-й групп не имели достоверных различий ($p > 0,05$): по возрасту ($60,15 \pm 8,57$ и $60,39 \pm 9,51$ года), гендерному признаку, по длительности ИБС, перенесенному инфаркту миокарда в анамнезе, по наличию и длительности сопутствующей патологии в виде артериальной гипертензии, дислипидемии, факту курения. Основное количество пациентов в обеих группах имели II ФК стенокардии напряжения и I степень ожирения. Группы значимо различались по наличию многососудистых поражений, с достоверным превышением в группе с СД 2-го типа ($6,3$ и $21,2\%$, соответственно, $p=0,029$).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по принимаемой лекарственной терапии на амбулаторном этапе: бета-бло-

каторы (63,6 и 86,4%), диуретики (72,7 и 59,1%), статины, представленные в основном аторвастатином и симвастатином (27,3 и 31,8%), дезагреганты (45,5 и 72,7%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (62,45 и 54,5%; 36,4 и 22,7%, соответственно), антагонисты кальция (45,5 и 27,3%; $p < 0,05$), соответственно, в 1-й и 2-й группах. Таблетированные сахароснижающие препараты (97,9%) в группе пациентов с СД 2-го типа в основном были представлены производными сульфанилмочевины II и III поколения и бигуанидами, инсулинотерапию принимали пациенты в 2,1% случаев.

Критериями исключения явились: острый коронарный синдром давностью менее 30 дней, острое нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, СД 1-го типа, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функционального класса (ФК) IV (по NYHA), наличие онкологических и психических заболеваний.

Диагностику форм ИБС и подбор терапии в стационаре (липидснижающая и двойная антиагрегационная) проводили 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), эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда — транслюминальную баллонную ангиопластику (ТБКА) со стентированием. В обеих подгруппах были имплантированы однотипные стенты с лекарственным покрытием («Taxus», «Promus Element», «Nobori»).

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

Натошак производили забор венозной крови в одноразовые пробирки системы «Vacurette» (Япония), кровь центрифугировали 15 мин при 2500 об/мин на центрифуге «Sigma» (Германия). Сыворотку крови пациентов алиquotировали для дальнейшего замораживания (при -70°C).

На биохимическом автоматическом анализаторе «Cobas Integra 400 plus» (Швейцария) исследовали параметры липидного обмена. Определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) проводили прямым энзиматическим колориметрическим методом; концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо-В), липопротеинов а (Лп (а)) проводили методом иммунотурбидиметрии при использовании аналитических наборов и контрольных материалов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия).

В качестве биохимических маркеров воспаления определяли: С-реактивный белок (вч-CRP, референсные значения — 0–3,0 мг/л) — иммунотурбидиметрическим методом высокочувствительным аналитическим набором «C-reactive protein hs» («BioSystem», Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания); интерлейкин 1 β (IL-1 β , референсные значения — 0–5,0 пг/мл), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF α , референсные значения 0–8,11 пг/мл) и гомоци-

стеин (HYS, референсные значения — 5,0–15,0 мкмоль/л) — «сэндвич» и конкурентным методами (твердофазного хемилюминисцентного и иммуноферментного анализа) на анализаторе «IMMULITE 1000» («Siemens Diagnostics», США); растворимый CD40-лиганд (sCD40L) — методом «иммуноферментного сэндвича», с использованием наборов «Human sCD40L Elisa» на анализаторе «Bender MedSystems» (Австрия); рецептор CD40 и матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9, референсные значения — 20,3–77,2 нг/мл) — «Bender MedSystems» (Австрия); тканевой ингибитор-1 металлопротеиназ (TIMP-1, референсные значения — 92–116 нг/мл) — «Human TIMP-1 Elisa Kit Invitrogen» (США) на анализаторе «Personal Lab» (Италия).

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

Показатели функциональной активности эндотелия в сыворотке крови: уровень нитритов (референсное значение — $3,77 \pm 0,87$ нмоль/л) определяли на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000 Human» (Германия, 1995) и эндотелина-1-21 (референсные значения — 0,2–0,7 фмоль/л) — на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе «Dy-patech» (Германия, 1989).

Забор крови осуществляли из периферической вены исходно при поступлении (перед КАГ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (SPSS Inc, ver. 11.5). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Колмогорова — Смирнова. Между группами использовали 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 $M \pm SD$ — «среднее значение \pm среднее квадратичное отклонение», $p < 0,05$. Оценку взаимосвязи признаков, подчиняющихся нормальному и ненормальному распределениям, проводили с использованием коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, соответственно.

Результаты и обсуждение

В работе была поставлена задача сравнить уровень изучаемых биохимических параметров в подгруппах со значимым коронарным стенозом у пациентов с ИБС при наличии и отсутствии СД 2-го типа и проследить динамику биохимических параметров в контрольных точках (через 3, 6, 12 месяцев после ангиопластики).

Пациенты, которым была выполнена ангиопластика со стентированием, составили в группе ИБС без СД 2-го типа — 32 пациента (50% от общего количества пациентов в группе), в группе паци-

ентов ИБС с СД 2-го типа — 22 пациента (66,7%, соответственно).

Сравнительная характеристика основных биохимических параметров между подгруппами пациентов с ЗКС у пациентов с ИБС с наличием и отсутствием СД 2-го типа исходно и в динамике через год после ангиопластики представлена в таблице.

Сравнительная характеристика биохимических параметров в подгруппах с ЗКС на исходной точке исследования свидетельствует о наличии превышения референсного значения всех атерогенных фракций липидного профиля (ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛПОНП, Апо-В) у пациентов в обеих подгруппах как с наличием, так и отсутствием СД 2-го типа. Уровень ЛПВП ($p=0,057$) имеет явную тенденцию к более низкому значению в подгруппе пациентов с СД, а уровень Лп (а) исходно достоверно выше у пациентов без наличия СД.

По мнению Laakso М.и др., снижение ЛПВП имеет важное прогностическое значение в отношении заболеваемости и смертности от ИБС и ее осложнений у пациентов с СД 2-го типа, показатель менее 0,9 ммоль/л сопровождается 4-кратным увеличением риска смерти от сердечной патологии [21].

В настоящее время не вызывает сомнения, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома инсулиновой резистентности, а цитокины служат предикторами сосудистых осложнений СД 2-го типа [6, 7, 13, 18, 20].

Исходная сравнительная характеристика параметров воспалительной реакции зарегистрировала превышение нормативных значений вч-CRP, TNF α , гомоцистеина, IL-1 β , IL-6 и IL-8 в обеих подгруппах пациентов, со значимо повышенной гиперактивацией маркеров вч-CRP ($p=0,044$) и TNF α ($p=0,048$), IL-1 β ($p=0,044$) в подгруппе с СД.

Существует мнение, что инициация вялотекущего воспаления, связанная с повышением базового уровня вч-CRP, ведет к инсулинрезистентности, а индукторами воспаления являются провоспалительные цитокины, особенно интерлейкины IL-6 и IL-1 β . При этом IL-1 β является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [1, 7, 11].

В настоящее время повышение уровня гомоцистеина в плазме крови рассматривается как существенный фактор риска атеросклеротического поражения сосудов. Полагают, что гомоцистеин подвергается аутоокислению с образованием сво-

Таблица

Характеристика биохимических показателей в подгруппах пациентов с ишемической болезнью сердца и значимым стенозом коронарных артерий при отсутствии и наличии сахарного диабета 2-го типа на исходном этапе исследования и через год после ангиопластики (M \pm SD)

Показатели		Пациенты с ИБС с ЗКС (n=32)	Пациенты с ИБС и СД с ЗКС (n=22)	p
Липидный спектр:				
ОХС (ммоль/л)	исходно	5,26 \pm 1,31	5,44 \pm 1,00	0,549
	через год	4,62 \pm 0,99	4,92 \pm 1,07	0,393
	p	0,016	0,014	
ЛПВП (ммоль/л)	исходно	1,09 \pm 0,26	0,97 \pm 0,16	0,057
	через год	1,21 \pm 0,28	1,16 \pm 0,17	0,797
	p	>0,05	0,001	
ЛПНП (ммоль/л)	исходно	3,09 \pm 1,05	3,18 \pm 0,75	0,526
	через год	2,42 \pm 0,87	2,56 \pm 0,95	0,560
	p	0,001	0,001	
ТГ (ммоль/л)	исходно	2,29 \pm 1,03	2,23 \pm 1,12	0,586
	через год	1,70 \pm 0,36	1,91 \pm 0,64	0,640
	p	0,006	>0,05	
ЛПОНП (ммоль/л)	исходно	0,87 \pm 0,36	0,84 \pm 0,32	0,819
	через год	0,59 \pm 0,246	0,73 \pm 0,30	0,066
	p	0,001	>0,05	
Лп-(а) (мг/дл)	исходно	37,38 \pm 34,30	19,86 \pm 22,20	0,027
	через год	27,10 \pm 27,33	24,82 \pm 31,06	0,515
	p	>0,05	>0,05	
Апо-В (мг/дл)	исходно	91,88 \pm 21,60	92,25 \pm 2,32	0,853
	через год	90,00 \pm 21,82	109,12 \pm 28,58	0,007
	p	>0,05	0,014	

Маркеры воспаления:				
вч-CRP (мг/л)	исходно	2,87 ± 1,25	3,58 ± 1,23	0,044
	через год	2,80 ± 0,97	2,86 ± 0,82	0,660
	p	>0,05	0,008	
TNFα (пг/мл)	исходно	9,44 ± 2,50	11,24 ± 4,02	0,048
	через год	5,86 ± 3,18	7,39 ± 2,84	0,042
	p	0,001	0,01	
Гомоцистеин (мкмоль/л)	исходно	11,08 ± 5,42	17,04 ± 7,52	0,09
	через год	9,77 ± 5,88	12,20 ± 4,10	0,016
	p	>0,05	>0,05	
IL-1β (пг/мл)	исходно	4,24 ± 1,06	5,57 ± 2,01	0,044
	через год	4,00 ± 1,30	4,49 ± 1,94	0,459
	p	>0,05	0,002	
ММП-9 (нг/мл)	исходно	86,45 ± 31,01	83,50 ± 26,45	0,860
	через год	87,77 ± 29,86	82,68 ± 33,83	0,622
	p	>0,05	>0,05	
TIMP-1 (нг/мл)	исходно	91,00 ± 17,22	86,38 ± 12,26	0,365
	через год	105,70 ± 29,15	112,65 ± 26,32	0,342
	p	>0,05	0,002	
Маркеры эндотелиальной дисфункции:				
Эндотелин-1 (фмоль/л)	исходно	1,07 ± 0,48	0,96 ± 0,51	0,423
	через год	0,97 ± 0,47	0,93 ± 0,39	0,895
	p	>0,05	>0,05	
Нитриты (нмоль/л)	исходно	3,34 ± 1,23	2,63 ± 1,38	0,050
	через год	3,45 ± 0,97	3,20 ± 0,91	0,132
	p	>0,05	>0,05	

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЗКС — обструктивный значимый стеноз; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; Лп-(а) — липопротеины а; Апо-В — аполипопротеины В; вч-CRP — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9; TIMP-1 — тканевой ингибитор-1 металлопротеиназ; n — количество пациентов, p — значимость различий.

бодных радикалов, повреждающих эндотелий сосудов, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, которая запускает сложный каскад ферментативных реакций, приводящих к индукции синтеза ОХС и окислению ЛПНП, что стимулирует процессы атерогенеза [8, 12]. Проведено свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований, которые подтвердили, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего и быстрого прогрессирования атеросклероза и тромбоза артерий [23].

В 1-й и 2-й подгруппах нами выявлено повышенное, но достоверно не различимое между подгруппами значение показателя локальной воспалительной реакции — ММП-9. Уровень TIMP-1 в обоих случаях был в пределах нормативных значений. Полученные данные совпадают с результатами других экспериментальных и клинических исследований, где при СД 2-го типа отмечается тенденция к нарастанию уровня провоспалитель-

ных цитокинов и протеиназ при снижении активности противовоспалительных медиаторов [19].

Среди сигнальных молекул, участвующих в развитии иммунных реакций и воспаления, важное значение принадлежит системе «рецептор CD40 -лиганд CD40». Было показано, что сигналы, реализуемые через рецептор CD40, вовлечены в развитие атеросклероза и диабетической нефропатии, что позволило рассматривать эту систему как универсальное звено патогенеза, объединяющего воспалительные нарушения, гипергликемию и сосудистые осложнения СД [16].

В нашем исследовании не зарегистрировано достоверных различий CD40 и sCD40L, что, возможно, связано с недостаточным количеством пациентов.

Данные литературных источников свидетельствуют о том, что при СД 2-го типа ГГЦ может усугублять эндотелиальную дисфункцию, ускорять развитие атеросклеротических процессов, вызывать оксидативный стресс, снижать тромборези-

стенность, повышать агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C, что может вызывать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и АПФ, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность [8].

В нашей работе на исходной точке обследования зарегистрировано превышение нормативных значений уровня эндотелина-1 в обеих подгруппах, но без достоверной разницы между ними. Уровень нитритов был снижен в обеих подгруппах, при этом более значимо у пациентов с ИБС и СД ($p < 0,05$).

Методом корреляционного анализа в исследуемых подгруппах выявлены прямые связи средней силы ($r = 0,4-0,5$) у пациентов с ИБС и СД 2-го типа: вч-CRP и ОХС ($p = 0,004$), Апо-В ($p = 0,02$); IL-1 β и атерогенных фракций: ОХС ($p = 0,01$), ТГ ($p = 0,04$) и индекса атерогенности ($p = 0,01$); эндотелина-1 с маркерами системного и местного воспаления: эндотелина-1 с вч-CRP ($p = 0,02$), TNF α ($p = 0,01$), MMP-9 ($p = 0,05$); CD40 с ТГ ($p = 0,03$), что согласуется с теорией об атеросклерозе как о процессе, сочетающем воспаление и тромбообразование. Отмечены связи между длительностью СД 2-го типа с индексом массы тела ($p = 0,002$) и уровнем гомоцистеина ($p = 0,02$). В 1-й подгруппе выявлены прямые взаимосвязи средней силы ($r = 0,4$) стажа курения с атерогенными параметрами липидного спектра: ТГ ($p = 0,03$) и ЛПНП ($p = 0,03$); вч-CRP с гомоцистеином ($p = 0,028$), IL-6 ($p = 0,031$).

Согласно данным **таблицы**, сравнительный анализ уровней параметров между 1-й и 2-й подгруппами в конечной точке исследования (через год) показал достоверные различия параметров Апо-В ($p = 0,007$), TNF α ($p = 0,042$), гомоцистеина ($p = 0,016$), с превышением уровня показателей во 2-й подгруппе больных с наличием СД.

Сравнительный анализ уровней параметров между 1-й и 2-й подгруппами в исходной и конечной точках исследования также показал, что среди параметров липидного профиля в обеих подгруппах достоверно снизились уровни ОХС и ЛПНП, в 1-й подгруппе снизились уровни ТГ и ЛПОНП, а во 2-й подгруппе было зарегистрировано повышение уровней ЛПВП и Апо-В. В обеих подгруппах все атерогенные фракции липидов на конечном этапе наблюдения остались на уровне, превышающем целевые уровни показателей.

При оценке маркеров воспаления выявлено, что в обеих подгруппах достоверно снизился уровень TNF α ($p = 0,001$, $p = 0,01$, соответственно). Во 2-й подгруппе значимо снизился уровень вч-CRP и IL-1 β , при повышении уровня TIMP-1. Концентрации маркеров функциональной активности эн-

дотелия и уровень MMP-9 значимо не изменились в обеих подгруппах, оставаясь на уровне, превышающем референсные значения.

В целом, надо отметить, что в обеих подгруппах пациентов до конечной точки наблюдения зарегистрированы уровни маркеров сосудистого воспаления, превышающие нормативные значения (вч-CRP, MMP-9, эндотелин-1), что свидетельствует о наличии пролонгированного воспалительного потенциала для развития поздних атеротромботических осложнений.

Параметры углеводного обмена к конечной точке наблюдения в группе ИБС с СД достоверно не изменились, имея тенденцию к снижению параметров глюкозы крови и гликированного гемоглобина ($p > 0,05$), что требует повышения внимания врачей к оптимизации сахароснижающей терапии и приверженности пациентов к ее применению.

Динамика основных исследуемых параметров исследования представлена на **рисунке (а-з)**.

Согласно представленным данным видно, что максимальное повышение уровня исследуемых параметров, в частности, вч-CRP, TNF α , гомоцистеина, IL-1 β , CD40, MMP-9 было зарегистрировано в точке «3 месяца» после ангиопластики в обеих подгруппах больных с ЗКС. Уровень TIMP-1 повышался в обеих подгруппах и достиг максимально высоких значений на конечной точке, без значимой разницы между группами.

Параллельный односторонний рост уровня параметров сосудистой воспалительной реакции к точке «3 месяца» после ангиопластики со стентированием определяет пациентов обеих подгрупп с ЗКС как пациентов, имеющих повышенный риск развития ранних рестенозов и атеротромботических осложнений, обусловленных многофакторным характером повреждения сосудистой стенки, который усугубляет локальный и поддерживает пролонгированный системный процесс сосудистого воспалительного ответа.

Согласно данным литературы, в последние годы, по мере увеличения частоты чрескожных коронарных вмешательств со стентированием, все больше внимания вызывают проблемы, связанные с тромбозом и рестенозом внутри стентов, которые выявляются приблизительно у 10–40% и 0,87–2,2% случаев в течение первого года после постановки стента, соответственно. Основными патогенетическими механизмами развития рестенозов являются эластическое спадание просвета сосуда, пристеночное тромбообразование и гиперплазия неоинтимы, приводящие к патологическому ремоделированию стенки сосудов. В качестве пускового момента рассматривается механическое повреждение интимы и меди артерий, а также гиперчувствительность к материалам стента.

Кроме того, травма сосудистой стенки во время вмешательства приводит к развитию местной вос-

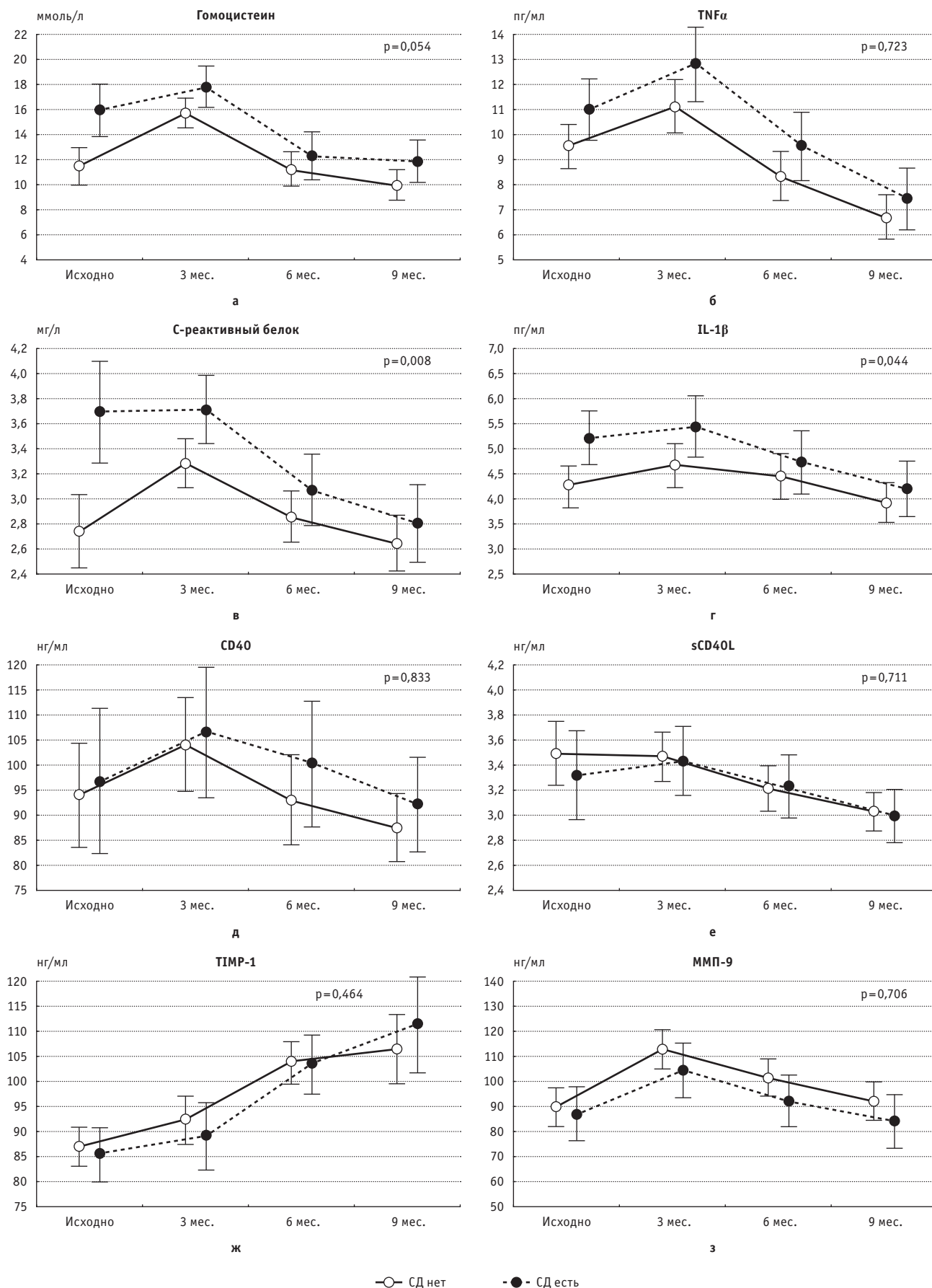


Рисунок. Динамика показателей маркеров воспаления в обследуемых группах больных за период наблюдения
TIMP-1 — тканевой ингибитор-1 металлопротеиназ; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9; СД — сахарный диабет.

палительной реакции, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и реэндотелизации. Все эти процессы, являясь физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки, в ряде случаев приобретают патологический характер и приводят к возникновению гиперплазии неоинтимы и хронической вазоконстрикции. Кроме того, развившийся воспалительный сосудистый ответ может способствовать формированию тромбоза в стенке [3].

В нашем исследовании, в целом, процент пост-ревазуляризационных осложнений в обеих подгруппах пациентов к концу исследования составил 5%.

Таким образом, для больных с ИБС и СД 2-го типа со значимым коронарным стенозом характерно наличие дислипидемии с повышенным уровнем ОХС, атерогенных фракций липидов и сниженным уровнем ЛПВП, а также гиперактивация маркеров сосудистого воспалительного ответа с достоверно более высоким уровнем вч-CRP, TNF α , IL-1 β по сравнению с пациентами ИБС без СД 2-го типа.

Проспективное наблюдение пациентов после ангиопластики выявило максимальный уровень активации параметров сосудистого воспаления в точке «3 месяца», что свидетельствует о наличии риска развития ранних рестенозов, как реакцию на комбинированный характер повреждения сосудистой стенки, в обеих подгруппах. В целом, на фоне положительной динамики исследуемых параметров, в конечной точке наблюдения отмечено отсутствие достижения целевых уровней холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, аполипопротеинов В и маркеров воспаления (вч-CRP, MMP-9, эндотелин-1), что может свидетельствовать о сохранении повышенного воспалительного потенциала для развития поздних атеротромботических осложнений у пациентов обеих групп.

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

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарьина О.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010. № 1 (33). С. 3–8.
2. Babayeva A.R., Tarasov A.A., Bezborodova T.A., Zakhar'ina O.A. [The concept of systemic inflammation in the pathogenesis of diabetic angiopathy] // Journal of Volgograd State Medical University. 2010. № 1 (33). P. 3–8. Russian.
3. Безбородова Т.А., Тарасов А.А., Резникова Е.А., Лекарева И.В., Захарьина О.А., Бабаева А.Р. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13. № 1. С. 28–33.
4. Bezborodova T.A., Tarasov A.A., Reznikova E.A., Lekareva I.V., Zakhar'ina O.A., Babaeva A.R. [Diagnostic use of new pathogenic markers of vascular lesions in diabetic patients] // Cytokines and inflammation (St.Petersburg). 2014. Vol. 13. № 1. P. 28–33. Russian.
5. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 17. № 6. С. 91–95.
6. Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. [Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers] // Russian Journal of Cardiology 2012. Vol. 17. № 6. P. 91–95. Russian.
7. Волков В.И., Серик С.А. Сахарный диабет и коронарный атеросклероз // Атеросклероз. 2011. Т. 7. № 2. С. 5–22.
8. Volkov V.I., Serik S.A. [Diabetes mellitus and coronary atherosclerosis] // Ateroskleroz. 2011. Vol. 7. № 2. P. 5–22. Russian.
9. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: обзор современных технологий // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 5. С. 406–413. doi: 10.14341/DM803.
10. Golukhova E.Z., Kuznetsova E.V. [Myocardial revascularization in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes mellitus: a review of modern technologies] // Diabetes mellitus. 2016. Vol. 19. № 5. P. 406–413. doi: 10.14341/DM8031. Russian.
11. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Дылева Ю.А., Кашталал В.В., Учасова Е.Г., Печерина Т.В., Сионова Е.В., Силонова А.А. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11. № 2. С. 44–50.
12. Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbashaeva O.E., Palicheva E.I., Dyleva Y.A., Kashatalap V.V., Uchasova E.G., Pecherina T.B., Sionina E.V., Silonova A.A. [Markers of insulin resistance and inflammation in acute myocardial infarction] // Cytokines and Inflammation (St.Petersburg). 2012. Vol. 11. № 2. P. 44–50. Russian.
13. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевич Н.А., Сыркин А.Л. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. Т. 5. № 4. С. 4–8.
14. Gusev D.E., Potievskii B.G., Raichevich N., Syrkin A.L. [Inflammation markers in various forms of coronary heart disease] // Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery). 2012. Vol. 5. № 4. P. 4–8. Russian.
15. 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 (49). С. 9–13.
16. Davydychuk E.V., Snezhitskiy V.A., Nikonova L.V. [Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and Diabetes mellitus] // Journal of the Grodno State Medical University. 2015. № 1 (49). P. 9–13. Russian.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Калашников В.Ю., Кураева Т.Л., Липатов Д.В., Майоров А.Ю., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 15. С. 1–112. doi: 10.14341/DM2015151-112.
18. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Kalashnikov V.Y., Kuraeva T.L., Lipatov D.N., Mayorov A.Y., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.Sh., Jarek-Martynova I.R. [Standards of specialized diabetes care. Eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova et al. (7th edition)] // Diabetes mellitus. 2015. Vol. 18. № 15. P. 1–112. doi: 10.14341/DM2015151-112. Russian.
19. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 11. С. 1561–1566.
20. Janashia P.Kh., Mirina E.Yu. [Violation of lipid metabolism in type 2 diabetes and its correction options] // Russian Medical Journal. 2008. Vol. 16. № 11. P. 1561–1566. Russian.
21. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., Мякина Н.Е., Лыков А.П., Коненков В.И. Клинические и метаболические факторы ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 4. С. 295–302. doi: 10.14341/DM7928.
22. Klimontov V.V., Tian N.V., Fazullina O.N., Myakina N.E., Lykov A.P., Konenkov V.I. [Clinical and metabolic factors associated with chronic inflammation of

- low intensity in patients with diabetes mellitus type 2] // *Diabetes Mellitus*. 2016. Vol. 19. № 4. P. 295–302. doi: 10.14341/DM7928. Russian.
12. Кравчук Н.А. Гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа // *Здоров'я України*. 2012. № 4. С. 52–56. Kravchuk N.A. [Hyperhomocysteinemia, cardiovascular diseases and type 2 diabetes] // *Zdorov'ia Ukrainy (Health of Ukraine)*. 2012. № 4. P. 52–56. Russian.
 13. Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Еменева И.В., Горбатенко Е.А. Сравнительная характеристика параметров липидного профиля и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 3. С. 194–200. doi:10.14341/7959. Petelina T.I., Musikhina N.A., Gapon L.I., Emeneva I.V., Gorbatenko E.A. [Comparative characteristics of lipid profile parameters and markers of vascular inflammation in groups of patients with stable angina in the presence and absence of type 2 diabetes] // *Diabetes mellitus*. 2017. Vol. 20. № 3. P. 194–200. doi:10.14341/7959. Russian.
 14. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние сахарного диабета второго типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2012. Т. 52. № 11. С.33–41. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. [Effect of type 2 diabetes mellitus on extent of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease] // *Kardiologiya*. 2012. Vol. 52. № 11. P. 33–41. Russian.
 15. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Клин. лаб. диагн.* 2000. № 4. С. 3–10. Titov V.N. [Common features of atherosclerosis and inflammation: specificity of atherosclerosis as an inflammatory process (a hypothesis)] // *Klin. Lab. Diagn.* 2000. № 4. P. 3–10. Russian.
 16. Шевченко О.Т., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. Т. 5. № 7. С. 101–111. Shevchenko O.T., Prirodova O.F., Shevchenko A.O. [Clinical value of soluble CD40 ligand in coronary heart disease patients] // *Kardiovaskuliarniia Terapiia i Profilaktika (Cardiovascular Therapy and Prevention)*. 2006. Vol. 5. № 7. P. 101–111. Russian.
 17. American Diabetes Association. Position Statement: Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. Suppl. 1. P. S83–S86.
 18. Dehghan A., Kardys I., de Maat M.P., Uitterlinden A.G., Sijbrands E.J., Bootsma A.H., Stijnen T., Hofman A., Schram M.T., Witteman J.C. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. № 3. P. 872–878.
 19. Garvin P., Nilsson L., Carstensen J., Jonasson L., Kristenson M. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in middle-aged normal population // *Oxford J. Med.* 2008. Vol. 101. № 10. P. 785–791.
 20. Hartmann M., von Birgelen C., Mintz G.S., Stoel M.G., Eggebrecht H., Wieneke H., Fahy M., Neumann T., van der Palen J., Louwerenburg H.W., Verhorst P.M., Erbel R. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 3. P. 446–452.
 21. Laakso M., Pyörälä K. Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes // *Metabolism*. 1988. Vol. 39. № 2. C. 117–122.
 22. Muir R.L. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention // *J. Vasc. Nurs.* 2009. Vol. 27. № 2. P. 26–30.
 23. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. № 1. P. 27–30.
 24. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010–2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 4–14.

Prospective assessment of vascular inflammatory reaction markers and parameters of lipid profile in patients with coronary heart disease in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus who underwent angioplasty with coronary arteries stenting

T.I. Petelina, N.A. Musikhina, L.I. Gapon, E.A. Gorbatenko, I.V. Emeneva, Y. A. Sharoyan, E.V. Zueva

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

Aim: To perform comparative analysis of vascular inflammatory reaction markers and lipid profile in patients with coronary atherosclerotic disease (CAD) and stable angina in general groups and in subgroups with significant coronary artery stenosis without and with type 2 diabetes mellitus (DM). To estimate biochemical parameters of blood serum prospectively after angioplasty in subgroups of patients with significant coronary artery stenosis. **Materials and methods:** 97 patients (males and females) aged 60.3±8.1 years with CAD and stable effort angina were studied. Patients were divided into two groups: group 1 (n = 64) with CAD, group 2 (n = 33) CAD patients with type 2 DM. According to selective coronary angiography patients in both groups had significant stenosis of one of the coronary arteries with the degree ≥ 75% of the vessel lumen. Patients with significant coronary artery stenosis in both subgroups underwent coronary angioplasty with drug coated stents. Study of blood plasma laboratory parameters was conducted in the groups of patients initially before coronary angiography and at the control points — 3, 6 and 12 months after angioplasty and stenting. Follow-up duration was 12±1.2 years after angioplasty. **Results:** In both groups of patients, lipid profile atherogenic parameters (TC, LDL, VLDL, TG) were increased. Significant increase of vascular inflammation markers (hs-CRP, TNFα, homocysteine, IL-1β) was registered along with the excess of MMP-9 and endothelin-1 in the group of patients with CAD with DM that could indicate more pronounced vascular inflammation in this group. Prospective follow-up showed the maximum increased level of inflammatory markers at the control point "3 months" after angioplasty in both subgroups. In general, within the positive dynamics of the studied parameters, no attainments in target lipid levels (TC, HDL, TG) and markers of inflammation (hs-CRP, MMP-9) were found at the endpoint of follow-up "12 months" that could indicate the persistence of a systemic slow vascular inflammatory response. **Conclusions:** Systemic inflammatory response is more pronounced in CAD plus DM patients both in the general group and in a subgroup with significant coronary stenosis. Maximum level of vascular inflammation parameters activation at the point "3 months" after angioplasty and persistence of a systemic slow vascular inflammatory response to the endpoint of follow-up in patients of both subgroups suggest that they have an equivalent potential in the development of both early restenosis and late atherothrombotic complications. (Cytokines and Inflammation. 2019. Vol. 18. № 1. P. 27–35.)

Key words: diabetes mellitus, coronary disease, significant coronary stenosis, lipids, inflammation.