

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

НАСРАШВИЛИ НАТАЛЬЯ ВСЕВОЛОДОВНА

**ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОДВЕРГШИХСЯ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ,
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.05 – кардиология

14.01.04 - внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки РФ

А. Т. Тепляков

Научный консультант:

кандидат медицинских наук,

старший научный сотрудник

А. В. Сваровская

Томск - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1 .Обзор литературы.....	15
1.1. Современные проблемы ИБС, ассоциированной СД 2 типа.....	15
1.2.Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска в развитии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.....	18
1.3. Особенности естественного течения ИБС, ассоциированной СД 2 типа в современных условиях.....	21
1.4. Ближайшая и отдаленная эффективность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования целевых КА у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.....	27
1.5. Потенциальные биомаркеры инсулинорезистентности и атеросклероза при СД 2 типа у пациентов ИБС.....	29
1.5.1. Влияния уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.....	29
1.5.2. Взаимосвязь уровня резистина с основными факторами сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.....	32
1.6. Опыт применения блокаторов АТ ₁ -рецепторов АРА валсартаном или телмисартаном в сравнении с иАПФ фозиноприлом у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа: возможности вторичной профилактики после имплантации коронарных стентов.....	35
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	38
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Статистическая обработка материала.....	51
Глава 3. Роль коморбидной патологии в патогенезе мультифокального атеросклероза и отдаленного прогноза после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.....	52

Глава 4. Прогностическое значение липопротеин – ассоциированной фосфолипазы A2 в стратификации риска развития стенозирующего коронарного атеросклероза после имплантации стентов у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа.....	61
Глава 5. Оценка прогностической значимости специфического провоспалительного маркера резистина в течении ИБС и стратификация риска коронарного рестеноза после реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа.....	75
Глава 6. Возможности вторичной профилактики ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ с использованием блокаторов AT₁-рецепторов АРА валсартаном или телмисартаном в сравнении с иАПФ фозиноприлом у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа после имплантации коронарных стентов	87
Обсуждение.....	121
Выводы.....	134
Практические рекомендации.....	136
Список сокращений.....	137
Список литературы.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В настоящее время в экономически развитых странах чрезвычайно актуальны две медико-социальные проблемы: сердечно-сосудистые заболевания, которые прочно удерживают лидирующие позиции среди прочих причин смертности, и сахарный диабет (СД), распространенность которого неуклонно растет, в первую очередь за счет сахарного диабета 2 типа. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных болезней, от ее осложнений ежегодно в мире умирает более 1 млн. человек. Распространенность ИБС в РФ также неуклонно растет и составляет 7,9 (7%) млн. человек. ХСН II–IV функционального класса (ФК) NYHA имеет место у 4,5% (5,1 млн. человек) населения, из них высокого ФК (III–IV) достигает 2,1% (2,4 млн. человек) случаев [50]. За один год в Российской Федерации умирают до 612 тыс. больных ИБС [17]. Актуальность изучения ИБС у больных СД 2 типа обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 типа ассоциируется с увеличением риска развития ИБС. Из года в год число этих больных увеличивается [82]. В 2011 г. на 71-м конгрессе Американской диабетологической ассоциации (ADA) было заявлено, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболеет СД [46]. В РФ на 01.01.2013 г. численность больных СД составила 3 млн. 778 тыс., из них 325 тыс. – пациенты с СД 1 и 3 млн. 452 тыс. – пациенты с СД 2 [27]. Стремительно растущая популяция больных СД 2 типа в скором времени изменит современные представления улучшения прогноза лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, СД 2 типа, также как и ИБС, приобретает статус эпидемии XXI в. и требует от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Учитывая экономический рост и достижения медицинской науки, увеличивается продолжительность жизни организованного населения, поэтому в клинической практике актуальным становится вопрос лечения больных с сочетанием нескольких нозологий, т.е. коморбидными состояниями. В связи с этим особенно актуальной представляется разработка новых методов ранней диагностики риска

развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

В настоящее время общепризнанной причиной развития хронической ИБС является коронарный атеросклероз. Эффективное лечение данного заболевания остается стратегически важным звеном в лечении ИБС. В случаях безуспешного медикаментозного лечения вследствие развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развившихся на фоне многососудистого поражения коронарного русла, реваскуляризация ишемизированного миокарда является альтернативным способом выбора лечения рефрактерной стенокардии, обеспечивающим для пациентов улучшение качества жизни и выживаемости, а также возраст трудоспособности [35, 64]. Основными методами реваскуляризации ишемизированного миокарда являются: аортокоронарное шунтирование (АКШ) с искусственным кровообращением и без, и эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование коронарных артерий (КА)). Выбор оптимального метода восстановления коронарного кровотока зависит от локализации и распространенности стенозирующего атеросклероза КА, возраста пациентов, наличие факторов риска, оценки риска развития осложнений [38, 123]. Пациенты с ИБС в сочетании с СД 2 типа относятся к категории повышенной сложности ведения. Консервативное лечение у этих пациентов зачастую малоэффективно, и хирургическая реваскуляризация миокарда является единственным методом лечения, улучшающим качество жизни и прогноз [55, 119]. В ряде исследований подтверждается, что коронарное шунтирование (КШ) является лучшим методом хирургической реваскуляризации для пациентов с СД [80, 91, 190]. Однако у такого рода пациентов наблюдается высокая частота периоперационных осложнений [132, 167, 168, 179]. В связи с этим все больше пациентов ИБС, ассоциированной СД 2 типа подвергаются эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования целевых КА стентами с лекарственным покрытием [12]. Но независимо от стратегии лечения в этой группе пациентов с большей вероятностью возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Рестеноз, по-прежнему, остается основной проблемой,

сопровожающей имплантацию коронарных стентов у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа, однако патогенез рестеноза до сих пор не вполне ясен.

В последние годы убедительно продемонстрировано, что сочетания факторов риска, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое аутоиммунное воспаление, являются патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза [165, 65]. Показано, что при метаболическом синдроме жировая ткань избыточно экспрессирует некоторые гормоны и цитокины, которые активно модулируют энергетический и жировой гомеостаз, обмен глюкозы [65].

В связи с этим имеется необходимость разработки надежных предикторов, которые позволили использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС и метаболического синдрома при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2 типа.

В начале 21 века был открыт резистин – адипоцит – специфический секретируемый фактор. У человека повышенная экспрессия резистина объяснялась патогенетической взаимосвязью ожирения и СД 2 типа с инсулинорезистентностью [185, 152, 141, 153]. Резистин участвует в патогенезе атеросклероза посредством эндотелиальной дисфункции, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, дифференцировку моноцитов в макрофаги и пенистые клетки. Ранее в международных исследованиях была высказана гипотеза о том, что гиперрезистинемия является значимым прогностическим маркером развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, ассоциированной СД 2 типа [153, 161]. Как бы то ни было, физиологическая роль резистина в развитии атеросклероза остается пока не изученной. Коронарный рестеноз является важнейшей проблемой сопровождающей имплантацию эндоваскулярных стентов у пациентов с СД, прогностическая значимость нового биомаркера воспаления в атеросклеротической бляшке резистина не вполне ясна.

Также в качестве потенциального предиктора нестабильности атеросклеротической бляшки рассматривается липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2), относящаяся к семейству фосфолипаз А2 [93, 154, 172, 120, 48]. Установлено, что повышение уровня Лп-ФЛА2 сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [93, 154, 172]. Так, в ряде клинических исследований показано, что дефицит Лп-ФЛА2 в крови может учитываться не только в качестве маркера внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности, в частности в общей популяции больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также у лиц, страдающих СД 2 типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, у пожилых людей [172, 120, 48, 92, 177]. Точное предикторное значение элевации сывороточного уровня Лп-ФЛА2, а также связь последней с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, не определены.

Наличие распространенного атеросклероза является фактором, ухудшающим прогноз у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [200, 188, 56, 9, 39]. Результаты международных исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии мультифокального атеросклероза на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы реализации атеросклероза как мультифокального процесса остаются мало изученными. Прежде всего, пристального изучения заслуживают факторы риска развития атеросклероза, одним из которых является СД 2 типа. В ряде исследований показано, что действительно при СД 2 типа атеросклероз чаще имеет мультифокальное распространение и наряду с коронарными артериями поражает некардиальные артериальные бассейны [157, 61]. В настоящее время представляется актуальным изучение взаимосвязи конвенционных и факторов риска у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, и оценить поражение

периферических артерий как независимого предиктора развития нежелательных сердечно-сосудистых осложнений у этой когорты пациентов.

Результаты различных Российских клинических исследований, включавших в целом около 150 000 больных, убедительно свидетельствовали о том, что применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) снижает смертность, а также риск развития ИМ, инсульта и утяжеления сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [61], дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [164, 136, 113], перенесенными сосудистыми заболеваниями [126, 114, 104] или СД 2 типа, при котором имеется высокий риск развития осложнений [127]. Ингибиторы АПФ не блокируют образование всего ангиотензина II в организме, поэтому можно было предполагать, что применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) может быть более эффективным. В то же время ингибиторы АПФ вызывают подавление деградации брадикинина, что приводит к увеличению вазодилатации, но также увеличивает риск развития ангионевротического отека и кашля. У больных с ХСН уровень ангиотензина II может повышаться, а выраженность симптомов ХСН увеличиваться, несмотря на прием ингибиторов АПФ [150]. Установлено, что применение АРА по сравнению с плацебо приводит к снижению смертности и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН у больных с низкой фракцией выброса ЛЖ и ХСН, которые либо не переносили ингибитор АПФ [121], либо уже принимали его [101, 151]. По сравнению с применением β -блокаторов использование АРА приводило к снижению риска возникновения сосудистых осложнений у больных с высоким риском их развития при наличии артериальной гипертензии (АГ) и гипертрофии ЛЖ [105]. Тем не менее, до последнего времени оставалась недостаточно изученной роль использования АРА для профилактики осложнений ССЗ у больных из группы высокого риска как в качестве терапии, альтернативной ингибиторам АПФ

Таким образом, учитывая высокую распространенность и значимость сердечно-сосудистой патологии, значительные успехи инвазивных технологий в лечении больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, в настоящее время остается

множество неоднозначных результатов, а также вопросов, касающихся повышения качества прогнозирования развития неблагоприятных коронарных событий, улучшение качества жизни пациентов, которые требуют дальнейшего детального изучения и анализа.

Цель исследования. Разработка системы ранней стратификации риска и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, после имплантации коронарных стентов с использованием новых биомаркеров внутрисосудистого воспаления: Лп-ФЛА2 и резистина крови.

Задачи:

1. Изучить прогностическую значимость повышенной экспрессии биомаркера Лп-ФЛА2 для стратификации риска развития стенозирующего коронарного атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в процессе 12-ти месячного проспективного клинически контролируемого, исследования у больных СД 2 типа, перенесших эндоваскулярное коронарное стентирование.
2. Оценить диагностическую значимость нового, малоизученного биомаркера внутрисосудистого воспаления – резистина в стратификации риска коронарного рестеноза после эндоваскулярной имплантации стентов у пациентов с СД 2 типа.
3. Оценить взаимосвязь классических конвенционных и неконвенционных малоизученных факторов риска (включая гиперинсулинемию, базальную и постпрандиальную гипергликемию, тканевую инсулинорезистентность и ожирение) с развитием мультифокального атеросклероза с уровнем суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации.
4. Оценить эффективность вторичной профилактики с использованием комбинированной курсовой патогенетической терапии, включавшей иАПФ фозиноприл или блокаторы АТ₁ рецепторов валсартан или телмисартан в

индивидуально подобранных дозах в процессе 12 – недельного проспективного наблюдения у больных ИБС с наличием АГ, подвергшихся коронарной реваскуляризации.

Научная новизна исследования. Впервые на основе длительного (12 – и 36 – месяцев) проспективного исследования рассмотрены инновационные аспекты ранней клинико-биохимической диагностики сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, после имплантации коронарных стентов.

Установлены новые научные данные, свидетельствующие о важной роли малоизученных ранее провоспалительных биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина в патогенезе внутрисосудистого воспаления атероматозной бляшки у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Доказано, что повышенный уровень в крови Лп-ФЛА2 не только свидетельствует о повышенном риске повреждения атероматозной бляшки, но и может прогнозировать высокую степень риска рестенозирования стентов после коронарной реваскуляризации, а также характеризовать степень прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности.

Получены новые данные, убедительно свидетельствующие о том, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого биомаркера рестеноза коронарных стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Это позволяет в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии, выделять особые когорты пациентов с повышенным риском для целевого более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения.

Предложены научно обоснованные рекомендации по эффективному клиническому прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и стратификации риска развития коронарной и СН с использованием новых малоизученных биомаркеров, отражающих состояние атероматозной бляшки в венечных артериях сердца - Лп-ФЛА2 и резистина, а также с оценкой их патогенетической значимости во взаимосвязи с гиперинсулинемией, тканевой инсулинорезистентностью и постпрандиальной гипергликемией как при

прогрессировании коронарной недостаточности, проявляющейся рецидивами стенокардии, так и в особенности рестенозированием имплантированных ранее стентов.

Впервые установлено, что у особой когорты больных с рецидивами стенокардии после имплантации стентов повышенные плазменные уровни Лп-ФЛА2 ассоциировались с повышенной тканевой инсулинорезистентностью, являясь наиболее значимым диагностическим предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД.

По данным ROC-анализа убедительно продемонстрировано, что Лп-ФЛА2 и резистин в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после успешно выполненной эндоваскулярной коронарной реваскуляризации (и в частности, рестенозов стентов) имеют явное преимущество перед таким конвенционным метаболическим показателем, как гликозилированный гемоглобин, а также и в отношении инсулина крови.

Получены новые данные о применении комбинированной патогенетической профилактической медикаментозной терапии, направленной на эффективную вторичную профилактику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при коморбидной патологии, представленной СД 2 типа с ИБС и манифестной АГ с использованием сравнительно нового класса лекарственных средств – блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II валсартана или телмисартана и иАПФ фозиноприла.

Проведена сравнительная оценка антиишемической и гемодинамической эффективности 12-ти недельной профилактической терапии, включавшей иАПФ фозиноприл, или АРА валсартан, или телмисартан. Получены данные об эффективности и безопасности профилактического применения комбинированной патогенетической медикаментозной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования АГ, улучшение метаболических показателей у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа на фоне развития умеренной ХСН.

Практическая значимость работы

Проведенный многофакторный анализ общепринятых конвенционных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и таких неконвенционных факторов риска, как инцидентности рестенозирования коронарных стентов, избыточной массы тела, постпрандиальной гипергликемии, тканевой инсулинорезистентности у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Определили у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа перспективы для разработки инновационных подходов к ранней диагностики и профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Доказано, что повышение уровня нового маркера воспаления Лп-ФЛА2 сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, что в свою очередь позволяет выявить особые селективные группы пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Раннее выявление данной когорты больных позволяет более эффективно осуществлять выбор оптимальных вариантов лечебной тактики и проведение эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Представлена патогенетическая значимость уровня резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов, что также позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения пациентов с СД 2 типа, перенесших коронарное стентирование.

Полученные данные демонстрируют важность оценки стенозов периферических артерий, даже при субклиническом течении атеросклероза, что должно свидетельствовать в пользу выбора оптимальной стратегии лечения и проведения в дальнейшем вторичной профилактики.

Обоснована возможность эффективной длительной и безопасной профилактической патогенетической терапии с использованием иАПФ фозиноприла в дозе 10 мг/сут, АРА валсартана в дозе 80 мг/сут или телмисартана в дозе 40 мг/сут у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа.

Положение, выносимые на защиту:

1. Предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, являются повышенный уровень новых биомаркеров внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2 и резистина. Установленные количественные значения этих метаболических биомаркеров представляются наиболее информативными в разрабатываемом алгоритме прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа.
2. Предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа, является выявление стенозов некоронарных сосудистых бассейнов от 30% и более перед проведением коронарной реваскуляризации миокарда посредством стентирования, позволяющее выделить группу пациентов в высоком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через год после эндоваскулярного вмешательства.
3. На фоне проведения 12-ти недельной комбинированной патогенетической профилактической терапии, включающей иАПФ фозиноприл, АРА валсартан или телмисартан, проведена оценка эффективности патогенетического лечения.

Внедрение результатов исследования в практику. На основании исследования разработаны основные положения, которые используются в клинической практике и научной деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии» г. Томск, на кафедре госпитальной терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы кардиологии»

(Томск, 2014 г), Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014 г), Межрегиональной научно – практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: междисциплинарный подход к диагностике и лечению» (Томск, 2014 г).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение РФ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Работа иллюстрирована 39 рисунками, содержит 23 таблиц. Указатель литературы включает 76 отечественных и 125 иностранных источника.

Личный вклад автора состоит в постановке цели и задач исследования, разработке методического подхода к их выполнению, сбор, обработка, анализ и интерпретация научных данных, апробации результатов исследования, подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по выполненной работе.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные проблемы ИБС, ассоциированной СД 2 типа

Сердечно-сосудистые заболевания, в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смерти больных СД [158]. Наличие СД сопряжено с повышенным риском возникновения всех форм ИБС, включая стенокардию, безболевою ишемию миокарда, инфаркт миокарда, а также внезапную сердечную смерть [169]. Одно из крупнейших европейских эпидемиологических исследований Euro Heart Failure survey показало, что СД встречается в 16% случаев в российской выборке и в 27% случаев в общеевропейской выборке как этиологическая причина ИБС [100]. Более того, отмечено увеличение из года в год больных ИБС, ассоциированных СД [82].

Международная Федерация Диабета (IDF) недавно опубликовала обновленные данные, показавшие, что во всем мире диабетом больны уже 382 миллионов человек (это втрое выше, чем в 1990 году!). Каждые 5 секунд в мире кто-то заболевает сахарным диабетом, а каждые 7 секунд кто-то умирает от этой болезни, которая получила статус неинфекционной эпидемии XXI века. Последние данные указывают на то, что основную тяжесть эпидемии несут на себе люди в странах с низким и средним уровнем дохода, и что эта болезнь затрагивает гораздо больше людей трудоспособного возраста, чем считалось ранее.

По доступным данным от 1985 года, тогда диабетом во всем мире страдали 30 миллионов человек [19]. Спустя 15 лет это число превысило 150 миллионов. Меньше чем за 15 лет, число заболевших диабетом приближается к 400 миллионам, половина из которых в возрасте между 20 и 60 годами.

До настоящего времени количество больных сахарным диабетом в мире увеличивалось вдвое каждые 12-15 лет. Процент больных диабетом 1 или 2 типа в целом по планете составляет порядка 4%, в России этот показатель, по разным подсчетам, составляет 3-6%, в Соединенных Штатах данный процент максимален (15-20% населения страны). По оценке международной диабетической ассоциации

в 2013 году число взрослых больных сахарным диабетом на планете достигло 382 миллионов человек, при этом, порядка 175 миллионов случаев диабета в мире остается не диагностированными [133]. Обследование населения, предпринятое в США в 2005 году, показало, что и там треть больных сахарным диабетом не выявляется [109].

В начале 2014 года в России такой диагноз был поставлен 3,96 млн. человек, при этом реальная цифра значительно выше – только по неофициальным оценкам, количество больных составляет более 11 млн.

Количество больных сахарным диабетом постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизации территории, увеличения распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни [48]. За один год (2011-2012) количество взрослых диабетиков в мире, средний возраст которых составляет 40-59 лет, выросло на 8,4 процента [133].

Россия находится на четвертом месте в мире по абсолютному числу зарегистрированных больных диабетом: в Индии в 2012 году насчитывалось свыше 65 миллионов случаев, в США почти 24,5 миллиона, в Бразилии почти 12 миллионов и в России почти 11 миллионов [133]. Однако истинная численность больных сахарным диабетом в нашей стране в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет около 5–6% от всего населения России [23].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом в два раза превышает таковую среди лиц без диабета [145]. Это объясняется тем, что сахарный диабет является системным заболеванием, поражающим микро- и макрососудистое русло органов и тканей и, следовательно, приводящим к патологии этих систем, и в первую очередь – к патологии сердечно-сосудистой системы [76]. Патология крупных сосудов - одна из главных причин смертности при диабете 2 типа [186]. Риск инфаркта миокарда возрастает в 5 раз при сочетании сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, при этом смертность после перенесенного инфаркта миокарда увеличивается в 6 раз [30]. В связи с чем, можно было бы ожидать сходства тенденций смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, однако

наблюдаемая динамика смертности от этих классов причин с начала тысячелетия различается.

Анализ эпидемиологической ситуации в отношении СД и его осложнений среди взрослого населения в разных странах мира позволяет говорить о высокой распространенности этого заболевания во всем мире и выделить ряд наиболее значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических осложнений. Ведение регистров СД и проведение ежегодных эпидемиологических исследований в группах риска способствует своевременному выявлению СД и позволяет уменьшить число больных с тяжелыми, угрожающими жизни и приводящими к инвалидизации осложнениями [48].

1.2 Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска в развитии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Общеизвестно, что наличие СД способствует поражению сердца и развитию ИБС, так и наличие ИБС может провоцировать развитие инсулинорезистентности, что в свою очередь ведет к возникновению новых случаев или утяжелению течения СД. Патогенетической основой ИБС является атеросклероз коронарных артерий [44], который при СД 2 типа развивается на 10–15 лет раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, и характеризуется быстрым прогрессированием, более тяжёлым поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла [43, 87]. До настоящего времени остаются неясными причины ускорения развития у больных СД 2 типа коронарного атеросклероза. СД 2 типа, как у мужчин, так и у женщин, представляет собой мощный и независимый фактор риска ИБС [4]. Наряду с этим по данным Фрамингемского исследования, традиционные факторы риска ИБС у больных СД 2 типа обнаруживают в 1,4–4,1 раза чаще, чем у населения, не имеющего этого заболевания [37]. Механизмы тесной взаимосвязи между диабетическим атеросклерозом и ИБС остаются не до конца изучены. У пациентов с СД 2 типа повышена активность факторов, типичных для недиабетического атеросклероза — адгезивные молекулы, цитокины, оксидативные субстанции, нарушение фибринолитического/прокоагулянтного баланса [19]. Но некоторые механизмы могут быть специфическими только для пациентов с диабетом [8, 21, 76].

В патогенезе развития атеросклероза выделяют факторы риска [30], среди которых различают не корригируемые (возраст, пол, наследственность), корригируемые (артериальная гипертензия, курение, несбалансированное питание, ожирение и гиподинамия) и частично корригируемые (дислипидемия, ИР, психоэмоциональное напряжение). СД 2 типа всегда сопровождается наличием ИР [47]. Исследование японских учёных у больных с ангиографически подтверждённым коронарным атеросклерозом выявило существование тесной взаимосвязи между степенью резистентности к инсулину и выраженностью коронарного атеросклероза [30]. ИР, как один из механизмов развития СД,

способствует развитию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, снижению секреции оксида азота, вазоконстрикции, тромбообразования, влияет на качественный и количественный состав липидов крови [42] (рисунок 1).



Рисунок 1 – Влияние ИР на развитие сердечно-сосудистых осложнений

ИР при СД 2 типа приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия путём резкого снижения синтеза оксида азота (NO), приводящего к нарушению эндотелий зависимой вазодилатации сосудов [4]. Имеет место склонность тромбоцитов и эритроцитов к агрегации, обусловленная недостатком NO [3], увеличение вязкости крови, гиперфибриногенемия [8], что увеличивает возможности тромбообразования [67]. Реакции воспаления также способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза [43]. У больных СД 2 типа повышен уровень маркёров воспаления [19].

Липидный спектр, сочетающийся с ИР при СД 2 типа, заключается в повышенном уровне ТГ, сниженном ЛПВП, нормальном или слегка повышенном ЛПНП [47]. ИР нарушает нормальное подавление выброса свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани после еды, что создает субстрат для повышенного синтеза ТГ — важный шаг в продукции ЛПОНП [25]. Гиперинсулинемия повышает продукцию и нарушает окисление ЛПОНП, приводя к повышенному уровню ТГ в плазме [8]. Снижение окисления ЛПОНП также снижает уровень ЛПВП плазмы [144]. Значение имеет и повышенное

окисление частиц ЛПНП, что приводит к нарушению сосудистой функции, вазоконстрикции и повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [19].

Наличие центрального ожирения также имеет значение в механизме развития ИР [21]. Из адипоцитов выходят в кровоток СЖК, которые, в свою очередь, блокируют ингибирующий эффект инсулина на процесс глюконеогенеза, замедляют метаболизм инсулина в печени [19], тормозят сигналы инсулина в мышечной ткани [40]. Во-вторых, адипоциты секретируют большое количество цитокинов ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{TNF-}\beta$, ИЛ-6), имеющих собственное влияние на чувствительность к инсулину [36]. Кроме того, жировая ткань, представляя собой эндокринный орган, продуцирует некоторые гормоны (лептин, резистин). Лептин оказывает в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы [144]. Резистин, в свою очередь, угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями и участвует в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что играет роль в процессах атерогенеза [94] (рисунок 2.)



Рисунок 2 – Синдром ИР при абдоминальном ожирении

Все перечисленные аспекты влияния ИР и гипергликемии при СД 2 типа являются составляющей частью атерогенеза [43], что в свою очередь способствует быстрому развитию ИБС и ее прогрессированию.

1.3 Особенности естественного течения ИБС, ассоциированной СД 2 типа в современных условиях.

Несмотря на постоянное увеличение расходов на лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов СД 2 типа смертность в популяции этих лиц продолжает расти во всем мире. В настоящее время известно, что у больных сахарным диабетом стенокардия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность и другие проявления коронарного атеросклероза встречаются значительно чаще, чем у лиц без сахарного диабета. СД оказывает многогранное влияние на состояние сердца (рисунок 3).

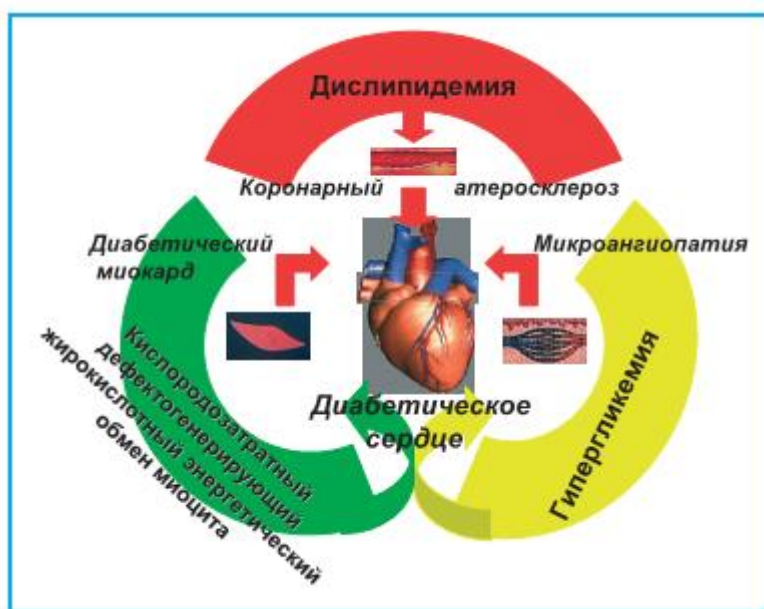


Рисунок 3 – Влияние СД на состояние сердечно – сосудистой системы

Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД в 2–5 раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. Необходимость ранней диагностики ИБС у пациентов СД 2 типа определяется в первую очередь исключительно тяжелым течением и стабильно высокой летальностью. Стремительное ухудшение течения ИБС у больных сахарным диабетом в скорое после клинической манифестации сердечно-сосудистых поражений позволяет говорить о длительном периоде бессимптомного

прогрессирования коронарного атеросклероза у основной массы больных сахарным диабетом. Однако при сахарном диабете существуют объективные трудности ранней диагностики ИБС.

Помимо стереотипных приступов стабильной стенокардии, при сахарном диабете широко распространены неклассические варианты течения коронарного атеросклероза — безболевые и атипичные формы ИБС (рисунок 4)[28].



Рисунок 4 – Алгоритм обследования пациентов с СД для выявления ИБС в соответствии с рекомендациями РАЭ (клинические рекомендации 7-й выпуск 2015г)

Результаты нескольких крупных исследований (Framingham, MRFIT, Paris Prospective Study) СД является независимым фактором риска развития ИБС, как у мужчин, так и у женщин [7]. Все это указывает на наличие специфических, ассоциированных с СД факторов риска, требующих углубленного изучения и адекватной коррекции [2, 13]. Крупное клиническое исследования UKPDS (U.K.Prospective Diabetes Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД 2 типа. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня ЛПНП; АГ;

курение; низкий уровень ЛПВП; повышение уровня гликозилированного гемоглобина [20].

Обследование больных диабетом с ИБС в целом аналогично диагностическим подходам у больных без диабета с соответствующими показаниями к тестам с физической нагрузкой, оценке миокардиальной перфузии и поведению коронарной ангиографии для решения вопроса о проведении реваскуляризации [2, 13]. Необходимо отметить, что у больных сахарным диабетом может отмечаться субклиническая дисфункция левого желудочка, которая негативно влияет на толерантность к физической нагрузке – важный показатель тестов с физической нагрузкой. У больных диабетом без явных симптомов ИБС для ранней диагностики и последующего наблюдения рекомендуется применять подход, основанный на оценке факторов риска [22, 183]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов у больных диабетом сердечно-сосудистые факторы риска должны оцениваться как минимум ежегодно [28]. Они включают дислипидемию, гипертензию, курение, семейный анамнез ранней ИБС, наличие микро- или макроальбуминурии. В последние годы наибольшее значение для диагностики ИБС при сахарном диабете придается стресс-визуализации миокардиальной перфузии, особенно с помощью фотонно-эмиссионной томографии. Выявление миокардиальной ишемии с помощью этого метода имеет не только высокую диагностическую, но и специфичную для больных диабетом прогностическую ценность. Что касается коронарографии, то ее рекомендуется применять в случае планирования интервенционных вмешательств. Рекомендованный Американской ассоциацией диабета подход к скринингу асимптомных больных диабетом не нашел подтверждения в исследовании DIAD, в котором немую ишемию миокарда выявляли с помощью фармакологической стресс-визуализации миокардиальной перфузии фотонно-электронной томографией (ишемия индуцировалась аденозином). Это исследование показало, что основанный на оценке факторов риска скрининг больных диабетом позволяет

выявить лишь 60% пациентов с немой ишемией, у остальных асимптомных больных традиционные факторы риска, такие как гипертензия, гиперлипидемия, курение, семейный анамнез ранней ИБС, микро/макроальбинурия и новые факторы риска – СРБ, ингибитор-1 активатора плазминогена, гомоцистеин не были предикторами стресс-индуцированной ишемии миокарда. Таким образом, вопрос о скрининге асимптомных пациентов с диабетом в настоящее время остается открытым.

Терапия ИБС у больных СД направлена на борьбу с прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов сердца, на достижение стабилизации склонных к разрывам, «взрывоопасных» сосудистых атеросклеротических бляшек, на предотвращение сосудистого тромбообразования, на сохранение и оптимизацию функции ишемизированного миокарда.

Изменения образа жизни, включающие модификацию диеты, повышение уровня физической активности, коррекцию избыточной массы тела и отказ от курения, являются необходимыми компонентами лечения СД 2 типа и всегда рекомендуются на первом этапе лечения [134].

Медикаментозная терапия ИБС при сахарном диабете включает два направления – коррекцию факторов риска (гипергликемии и инсулинорезистентности, гипертензии, дислипидемии) и непосредственное лечение ИБС [19]. Целевые значения показателей углеводного обмена у пациентов с ССЗ и СД должны быть индивидуализированы. Исследования в этой области убедительно представляют доказательства, что при тщательном контроле уровня гликемии снижаются осложнения при СД. Уровень постпрандиальной гликемии в большей степени является фактором риска ССЗ, чем гликемия натощак, и повышение уровня постпрандиальной гликемии также повышает риск развития ССЗ у лиц с нормальным уровнем гликемии натощак [181].

Однако до сих пор спорным остается вопрос о скорости снижения и целевых показателях уровня гликозилированного гемоглобина и артериального давления (АД) у пациентов с СД 2 типа. В этой связи важное значение приобретают результаты нескольких крупных международных

рандомизированных контролируемых исследований, в которых основным является вопрос возможного влияния уровня гликемического контроля на частоту развития и исходы ССЗ у больных СД 2 типа – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [171, 115, 111]. Мет-анализ сердечно-сосудистых исходов, основанный на протоколах VADT, ACCORD и ADVANCE, позволил предположить, что снижение HbA_{1c} на $\approx 1\%$ ассоциировано с относительным снижением риска на 15% в отношении нефатального ИМ, но без преимуществ в отношении инсульта и общей смертности [90]. Согласно рекомендациям ADA/EASD, а также IDF, при лечении СД 2 типа необходимо стремиться к снижению уровня HbA_{1c} менее 7% у большинства больных. Достижение более низких показателей HbA_{1c} (6,0–6,5%) может быть рекомендовано пациентам с небольшой длительностью заболевания, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, при отсутствии тяжелых ССЗ [181, 26] (рисунок 5).

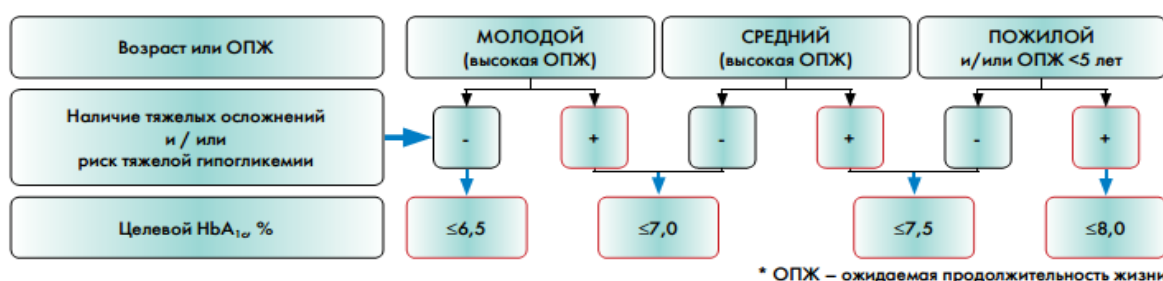


Рисунок 5- Индивидуальный выбор целевого показателя HbA_{1c} (Проект «Консенсус совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ)». 2011 г)

На сегодняшний день в арсенале у эндокринологов имеется широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии с убедительной доказательной базой их эффективности и безопасности. Влияния на качество жизни, нежелательные эффекты полипрагмазии и низкая приверженность

интенсивному сахароснижающему режиму должны быть тщательно рассмотрены для каждого пациента с СД.

При установленном диагнозе ИБС больные СД 2 типа должны получать ингибиторы АПФ, аспирин, β -блокаторы и статины в индивидуальных дозах используя индивидуальный подход [3, 17, 22, 37, 186]. При этом ингибиторы АПФ назначают независимо от наличия гипертензии для снижения сердечно-сосудистого риска. Следует отметить, что, наряду с β -блокаторами, эффективность которых доказана у больных СД, перенесших инфаркт миокарда, и у больных без инфаркта, препаратами первого ряда для лечения стенокардии остаются нитраты. При резистентных формах стенокардии рекомендуется использовать антагонисты кальция (предпочтительнее верапамил, дилтиазем), применяют также метаболическую терапию – триметазидин.

1.4 Ближайшая и отдаленная эффективность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования целевых коронарных артерий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

В случаях безуспешного медикаментозного лечения вследствие развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развившихся на фоне многососудистого поражения коронарного русла, реваскуляризация ишемизированного миокарда является альтернативным способом выбора лечения рефрактерной стенокардии, обеспечивающим для пациентов улучшение качества жизни и выживаемости, а также возраст трудоспособности [35, 64]. Основными методами реваскуляризации ишемизированного миокарда являются: аортокоронарное шунтирование (АКШ) с искусственным кровообращением и без, и эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование коронарных артерий (КА)). Выбор оптимального метода восстановления коронарного кровотока зависит от локализации и распространенности стенозирующего атеросклероза КА, возраста пациентов, наличие факторов риска, оценки риска развития осложнений [38, 123]. Пациенты с ИБС в сочетании с СД 2 типа относятся к категории повышенной сложности ведения. Консервативное лечение у этих пациентов зачастую малоэффективно, и хирургическая реваскуляризация миокарда является единственным методом лечения, улучшающим качество жизни и прогноз [55, 119]. В ряде исследований подтверждается, что коронарное шунтирование (КШ) является лучшим методом хирургической реваскуляризации для пациентов с СД [80, 91, 190]. Однако у такого рода пациентов наблюдается высокая частота периоперационных осложнений [132, 167, 168, 179]. В связи с этим все больше пациентов ИБС, ассоциированных СД 2 типа подвергаются эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования целевых КА стентами с лекарственным покрытием [12].

Однако основным недостатком и лимитирующим фактором рентгенэндоваскулярного лечения является процесс рестенозирования в отдаленные сроки после стентирования [3, 4]. В подавляющем большинстве

случаев рестеноз развивается в сроки 6–9 месяцев после ангиопластики [140, 128]. Это свидетельствует о том, что у большого процента больных с СД 2 типа даже после полноценной реваскуляризации миокарда восстановление коронарного резерва носит относительно кратковременный характер и у них сохраняется высокий риск развития ишемизации миокарда. При этом прогноз повторной реваскуляризации у больных с СД 2 типа достаточно сомнителен. Надо учитывать и то, что для больных СД 2 типа характерно исходное снижение перфузии микроциркуляторного русла, поэтому даже полноценное восстановление эпикардального кровотока зачастую не в силах нормализовать их коронарный резерв. Поэтому среди больных с СД, перенесших реваскуляризацию, особенно высок процент лиц с риском сохранения синдрома транзиторной ишемии/реперфузии. Наличие контролируемого сопутствующего СД 2 типа утяжеляет отдаленный прогноз у больных ИБС, подвергнувшихся эндоваскулярной терапии за счет прогрессирования многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий, приводящего к развитию нестабильной стенокардии и/или нарастанию функционального класса стабильной стенокардии напряжения [32]. В связи с этим имеется необходимость разработки надежных предикторов, которые позволили использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС и метаболического синдрома при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2 типа.

1.5 Потенциальные биомаркеры инсулинорезистентности и атеросклероза при СД 2 типа у пациентов ИБС

1.5.1 Влияния уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин, как показали результаты нескольких крупных исследований (Framingham, MRFIT, Paris Prospective Study) [7]. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД в 2–5 раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. Оценка степени сердечно-сосудистого риска до сих пор является несовершенной. Хотя традиционные факторы развития ИБС, ассоциированной с СД 2 типа хорошо известны, они недостаточно позволяют прогнозировать течение заболевания у данной категории пациентов [166, 2, 13]. Особенности патогенеза ИБС этих больных отражаются в клинической картине заболевания. Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД ведет к повышенному риску развития у них сердечно-сосудистых осложнений [20, 50] (рисунок 6). Многообещающим в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа является использование новых маркеров воспаления, играющих важную роль в патогенезе нестабильности атеросклеротической бляшки [177]. Один из таких белков – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза – Lp-PLA2, которая может являться потенциальным маркером нестабильности атеросклеротической бляшки [149].

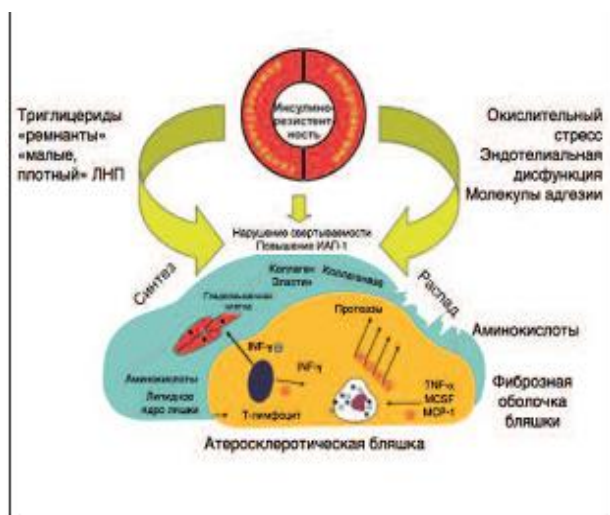


Рисунок 6 – Предполагаемая схема развития нестабильной атеросклеротической бляшки у больных СД

Хотя показано, что у пациентов с атеросклерозом уровень Лп-ФЛА2 выше, чем у здоровых лиц, отсутствуют работы, где была бы оценена связь Лп-ФЛА2 с выраженностью атеросклеротического поражения [97, 93]. Также остается неизученным, какой показатель, Лп-ФЛА2 измеренный по массе или по активности в большей степени связан с атеросклерозом.

Хотя появляется всё больше данных, что Лп-ФЛА2 принимает участие в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки, роль данного белка в формировании атеросклеротического поражения не до конца ясна. Так, имеются работы, в которых изучалась возможность использования массы и активности Лп-ФЛА2 как предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений [93, 120, 138, 195, 182, 198, 103, 143, 154, 172, 117]. Однако не ясно, какой из этих показателей имеет большую практическую значимость [193].

Лп-ФЛА2 относится к семейству фосфолипаз A2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами [81]. В плазме крови 80% Лп-ФЛА2 связано с ЛПНП, оставшиеся 20% связано с ЛПВП и липопротеином (а). Лп-ФЛА2 осуществляет гидролиз окислительных ЛПНП, что ведет к образованию лизофосфотидилхолина, который является медиатором воспаления и преатерогенным фактором [96, 176, 108, 170].

Связь Лп-ФЛА2 и атеросклероза изучалась в экспериментальных работах. Имеется ряд крупных эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь возникновения сердечно-сосудистых осложнений с уровнем Лп-ФЛА2. Результаты этих исследований не всегда однозначны. В зарубежных источниках встречается много публикаций, касающихся оценки концентрации Лп-ФЛА2 у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проведена оценка связи уровня Лп-ФЛА2 со смертностью у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), роли в стратификации риска. Повышенный уровень Лп-ФЛА2 ассоциировался с высоким риском смертности. Эта связь менялась в зависимости от возраста, особенно четко она прослеживалась у пациентов моложе 80 лет [118]. Raichlin E. с соавторами полагают, что зная концентрацию Лп-ФЛА2, можно судить об объёме атеросклеротической бляшки [172]. В исследовании A Multi-Marker Approach: The North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) наблюдали пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). При уровне Лп-ФЛА2 > 210 нг/мл были зарегистрированы большие неблагоприятные события у данной категории пациентов. В исследовании The Malmö Diet and Cancer Study наблюдали пациентов без сахарного диабета. За 10-ти летний период наблюдения был зафиксирован случаи развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий уровень Лп-ФЛА2 и наличие метаболического синдрома были дополнительными прогностическими факторами развития сердечно-сосудистых событий у этих пациентов. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют рекомендовать определение уровня Лп-ФЛА2 для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с метаболическим синдромом, относящихся к группе умеренного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [154].

В настоящее время нет однозначных результатов свидетельствующих о взаимосвязи уровня Лп-ФЛА2 с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

1.5.2 Взаимосвязь уровня резистина с основными факторами сердечно-сосудистого риска у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Относительно недавно исследователи обратили внимание на роль некоторых адипоцитокинов в развитии поражений сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Один из них, резистин, открытый в 2001 г., как было предположено, связывает между собой ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [185, 152, 153, 1]. Около 80–90% больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела или ожирение. Жировая ткань рассматривается сегодня как один из эндокринных органов, являющихся местом синтеза значительного количества гормонов и биологически активных пептидов, большинство из которых влияют на повышение ИР.

Резистин – гормон, продуцируемый жировой тканью и тесно связанный с регуляцией чувствительности тканей к инсулину [187]. Резистин относится к семейству цистеинсодержащих белков FIZZ (found in inflammatory zone – обнаруженные в зоне воспаления) или RELMs (resistin like molecules – резистиноподобные молекулы), циркулирует в плазме в виде пептида массой 12,5 кДа [141]. Он секретируется преимущественно преадипоцитами, в меньшей степени зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации и макрофагами [173, 184, 187]. В ряде исследований продемонстрировано, что рекомбинантный резистин способен нарушать процесс выработки инсулина у лабораторных мышей, а его нейтрализация приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину у мышей с алиментарным ожирением [187]. Резистин влияет на несколько типов клеток, способствуя воспалению, инсулинорезистентности и атеросклерозу путем активации ядерного фактора κB (NF- κB). Существуют также исследования, результаты которых свидетельствуют и о влиянии резистина на состояние сердечно-сосудистой системы. Показано, что резистин способен индуцировать гипертрофию миокарда еще в неонатальном периоде [156], а в зрелых кардиомиоцитах вызывает нарушения сократимости [146].

Резистин вносит свой вклад в патогенез атеросклероза путем разрушения сосудистого эндотелия, а также увеличения пролиферации гладкомышечных клеток и преобразования пенистых клеток. Особое внимание к резистину как к возможному маркеру сердечно-сосудистой патологии при СД 2 типа, было привлечено исследованием Gargano Heart Study (GHS), опубликованным в 2013 г. [13]. Исследование GHS включало 798 европейцев, проживающих в Италии, с диагнозом СД 2 типа. Эти больные с 2001 по 2008 г. наблюдались в Эндокринологическом центре IRCCS «Casa Sollievo della Sofferenza» в San Giovanni Rotondo (Gargano, Center East Coast of Italy) в рамках исследования по генетике сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи обнаружили, что смертность этих пациентов достоверно зависела от уровня резистина в крови (рисунок 7).

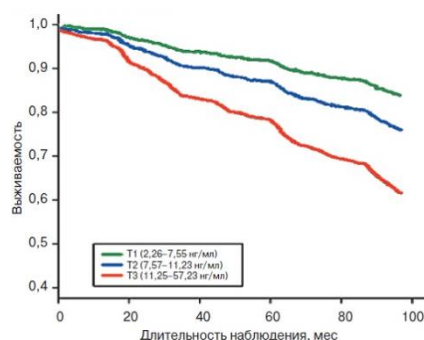


Рисунок 7 – Выживаемость больных СД 2 типа с разной концентрации резистина в крови (Александров А. А., 2014 г)

Эти данные позволили высказать гипотезу о том, что гиперрезистинемия, вероятно, является прогностически значимым маркером развития диабетической кардиомиопатии [116]. При оценке кардиальных эффектов резистина было обнаружено, что диабетическое сердце экспрессирует высокие уровни резистина [99] и что морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии.

В ряде других исследований было установлено, что резистин усиливает процессы ишемического повреждения миокарда при остром коронарном синдроме [175], способствует прогрессированию сердечной недостаточности (СН)

[189]. В дополнение к этому, были выявлены корреляции уровней резистина с выраженностью дисфункции эндотелия [148] и прогрессированием атеросклероза у пациентов, страдающих ИБС [94].

Таким образом, наличие у резистина способности оказывать непосредственное действие на сердечно-сосудистую систему является существенным аргументом в пользу целесообразности углублённого исследования роли рассматриваемого цитокина в патогенезе развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с СД 2 типа.

1.6 Опыт применения блокаторов АТ₁-рецепторов АРА валсартаном или телмисартаном в сравнении с иАПФ фозиноприлом у пациентов ИБС, ассоциированных с СД 2 типа: возможности вторичной профилактики после имплантации коронарных стентов

У больных СД 2 типа АГ формируется в 80% случаев [5, 196]. У 80% больных СД 2 типа причинами возникновения АГ являются метаболический синдром и диабетическая нефропатия. Пусковые факторы развития АГ при метаболическом синдроме - инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [58]. В условиях инсулинорезистентности происходит активация симпатической нервной системы и снижается активность натрий-калиевой АТФазы, что, в конечном счете, приводит к усилению тока ионов кальция внутрь гладкомышечных сосудистых клеток и их сокращению. Как симпатотония, так и сокращение гладкомышечных клеток сосудов ведут к повышению АД. Гиперинсулинемия стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, приводя к увеличению толщины сосудистой стенки, уменьшению просвета артерий и повышению АД. Помимо этого, гиперинсулинемия ассоциируется с усилением реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных извитых канальцах нефрона с последующим увеличением объема циркулирующей крови, что также способствует АГ. Главную роль в развитии АГ у больных с диабетической нефропатией играет усиление синтеза ангиотензина II в тканях за счет активации тканевых ренин-ангиотензиновых систем, а также в результате неренинового пути образования ангиотензина II в почках, сосудистой стенке, миокарде и других органах.

Исследования последних лет [1, 5] доказали ведущую роль активации ренин - ангиотензиновой системы (РААС) в развитии АГ и сосудистых осложнений при СД – диабетической нефропатии, ретинопатии, ИБС. Показано, что при СД 2 типа под воздействием гипергликемии происходит гиперактивация РААС тканей почек, сердца, эндотелия сосудов, проявляющаяся увеличением выработки ангиотензина - II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием с пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью [75]. Было установлено, что гиперактивация РААС ведет к усилению как

инсулинорезистентности, так и нарушению углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа [33, 86]. Поэтому для лечения АГ и сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа на первый план, по мнению [19, 75, 33, 70] выходят препараты, блокирующие РААС, а именно иАПФ и АРА. АРА - это новый класс антигипертензивных препаратов, являющихся селективными блокаторами (антагонистами) рецепторов к ангиотензину II и вызывающих ослабление АГ за счет уменьшения вазоконстрикции, синтеза и инкреции альдостерона и катехоламинов, реабсорбции натрия и воды (рисунок 8).



Рисунок 8 – Механизмы действия иАПФ и АРА

Одним из наиболее хорошо изученных и часто назначаемых АРА является неконкурентный антагонист ангиотензина II - валсартан. С валсартаном проведено более 150 клинических исследований и общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тыс., из них более 40 тыс. включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности. Влияние валсартана на выживаемость пациентов и выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, LIKEI HEART, KYOTO HEART STUDY.

Родоначалник второго поколения АРА — телмисартан второго поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Телмисартан — один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его для лечения больных с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Механизм действия препарата связан с избирательной блокадой АТ1-рецепторов. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу АТ1-рецепторов ангиотензина-II. По сравнению с другими АРА телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным временем полувыведения [71] .

Исследование ONTARGET на сегодняшний день является самым крупным исследованием по изучению эффективности препаратов, блокирующих РААС. Исследование показало, телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию или сахарный диабет с поражением органов-мишеней без признаков сердечной недостаточности [15].

Тем не менее, до последнего времени оставалась недостаточно ясной роль использования АРА для вторичной профилактики сердечно – сосудистых осложнений в особой группе больных высокого риска после перенесенного ИМ или коронарной реваскуляризации при коморбидной патологии и у пожилых пациентов в качестве терапии, альтернативной ингибиторам АПФ [201, 57].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.

Набор клинического материала проводился на базе отделения сердечной недостаточности (руководитель - д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, профессор Тепляков Александр Трофимович) «НИИ кардиологии», г. Томск (директор НИИ кардиологии, академик РАН, заслуженный деятель науки Попов Сергей Валентинович).

Проведено открытое рандомизированное клинически контролируемое 3-х летнее проспективное исследование.

Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, ангиографическую процедуру, эндоваскулярное стентирование, использование результатов и длительное проспективное наблюдение. Пациентам объясняли цель и задачи проспективного наблюдения, потенциальную клиническую пользу от профилактического приема лекарств и возможные побочные эффекты, связанные с несоблюдением врачебных рекомендаций.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подтвержденный диагноз ИБС с ангиографическими и клиническими показаниями к проведению чрескожного коронарного вмешательства;
- отсутствие возможности выполнения хирургической реваскуляризации при наличии показаний к ее проведению;
- наличие СД 2 типа, без тяжелых проявлений микроангиопатии и нейропатии.

Критерии исключения из исследования:

- острый коронарный синдром;
- Гипертоническая болезнь 3 степени, рефрактерная к лечению: САД >180 мм рт ст., ДАД >110 мм рт ст.;
- Артериальная гипотония <80/60 мм рт ст.;

- Бронхиальная астма, ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью;
- семейная гиперлипидемия;
- ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев;
- тяжелое нарушение функции почек и печени, онкологические заболевания;
- острые воспалительные заболевания;
- хронический алкоголизм, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения;
- противопоказания к адъювантной лекарственной терапии.
- нарушение протокола исследования и отказ пациентов от участия в исследовании.

Клинико – демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая и демографическая характеристика обследованных больных, включенных в наблюдение (Me[LQ;UQ])

Показатели	абс. n=162	%
Возраст, годы	60[56; 66]	
Мужчины/женщины	122/40	75,3/24,7
ИМТ, кг/м ²	30,0[27,0; 34,0]	
Ожирение	87	53,7
Курение	49	30,2
Стаж курения, лет	22±1,3	
Стенокардия напряжения:	162	100
II ФК стенокардии	101	63,3
III ФК стенокардии	61	36,7
Длительность ИБС, лет	7,9 [5,0;10,5,0]	
АГ	160	98,7
НТГ	20	12,4
СД 2 типа	142	87,6
Длительность СД, лет	4,0 [1,0; 6,5]	
ФКпо NYHA II	111	68,5
ФК по NYHAIII	51	31,5
Перенесенный первичный ИМ	144	88,9
ТФН, Вт	50,0 [25,0; 75,0]	
ФВ ЛЖ, %	62,5 [54,5; 64,0]	
Медикаментозная терапия		
иАПФ	108	66,7
Нитраты	13	21,7
Диуретики	16	26,7
β-адреноблокаторы	55	91,7
Антагонистыкальция	7	11,6
Аспирин	60	37
Клопидогрел	60	37
Статины	60	37
пероральные сахароснижающие препараты	55	33,9
ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; НТГ - нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет; ТФН – толерантность к физическим нагрузкам; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, иАПФ – ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента		

В исследование были включены 162 пациента, преобладали лица мужского пола – 75,3%. Возраст пациентов по медиане составил 60 [56; 66] лет. Курили 30,2% обследованных, средний стаж курения составил 22 лет. Среди обследованных преобладали пациенты со стенокардией напряжения II ФК – 101 (63,3%), III ФК у 20 (36,7%) обследованных. Стаж ИБС по медиане составил 7,9 лет. У подавляющего большинства пациентов ИБС сопутствовала АГ – 98,7%. 88,9% перенесли ИМ давностью более 6 месяцев. Нарушение толерантности к углеводам диагностирован у 12,4% обследованных, диагноз СД 2 типа установлен у 87,6% пациентов в соответствии с критериями классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Определяли уровень базальной и постпрандиальной гликемии, а также показателями гликированного гемоглобина (HbA1c) [27]. Ожирение I-III степени имели 53,7% обследованных. Для характеристики массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. Ожирение диагностировали при значении ИМТ более 30 кг/м².

Наличие ХСН определялось в соответствии с рекомендациями экспертного комитета Европейского общества кардиологов [112]. Оценку ФК по критериям New – York Heart Association (NYHA, 1964) и Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [53]. Оценка ФК стенокардии проводилась согласно Классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976).

Диагноз артериальной гипертензии выставлялся на основании предшествующей документации, либо в соответствии с рекомендациями ВОЗ (МОАГ, 1999 г.) – при уровне САД равным 140 и более мм рт. ст., ДАД – 90 и более мм рт. ст. у лиц, ранее не получавших гипотензивной терапии. При установленном диагнозе ГБ, степень артериальной гипертензии оценивали в соответствии с рекомендациями World Health Organization (WHO) International Society of Hypertension (2003) и Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению АГ (2004) [68, 199].

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) [52].

Все пациенты перенесли успешное (подтверждено результатами ангиографии, выполненной непосредственно после процедуры, с резидуальным стенозом целевой КА менее 20% и кровотоком 3-й степени по классификации исследовательской группы Thrombolysis In Myocardial Infarction) чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (стремились к максимально полной реваскуляризации миокарда), которое выполнялось в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения «НИИ Кардиологии» (г. Томск). Анализ ангиографических показателей показал, что у пациентов преобладало многососудистое стенозирующее поражение коронарного русла - 33 (55%) случаев. По данным селективной КГ у 27 (45%) больных диагностировано однососудистое поражение, у 22 (36,7%) двухсосудистое и у 11 (18,3%) трехсосудистое поражение коронарных артерий (рисунок 9).



Рисунок 9 - Ангиографическая характеристика пациентов

Во время эндоваскулярной реваскуляризации больным установлено 89 стентов. У 33 (55%) пациентов имплантировали по одному стенту; в 25 (41,7%) случаях имплантировали по 2 стента, в 2 (3,3%) случаях – по 3 стента.

Эндопротезирование коронарных артерий, сочетавшееся с баллонной дилатацией одной и более КА выполнено у 28 пациентов. У 50 (83,3%) пациентов имплантированы стенты с антипролиферативным покрытием (Cypher, Taxus, Xience), 10 (16,6%) пациентам установили ГМС.

Все пациенты перед проведением коронарной реваскуляризации миокарда принимали тиенопиридины в терапевтических дозировках (клопидогрел 75 мг/сутки) и аспирин 75 мг/сутки.

Пациентов наблюдали в течении 3-12-36 месяцев и в конце исследования давали оценку отдаленным результатам лечения. В соответствии с программой исследования ХСН отделения сердечной недостаточности «НИИ Кардиологии» под «первичной конечной точкой» понимали смерть от сердечно-сосудистых причин, под «вторичной конечной точкой» - нефатальные ИМ, возврат стенокардии, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, повторная коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или необходимость стентирования стенозированных нативных коронарных артерий, рецидивы стенокардии, а также комбинации конечных точек. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным течением и неблагоприятным течением (рисунок 10).

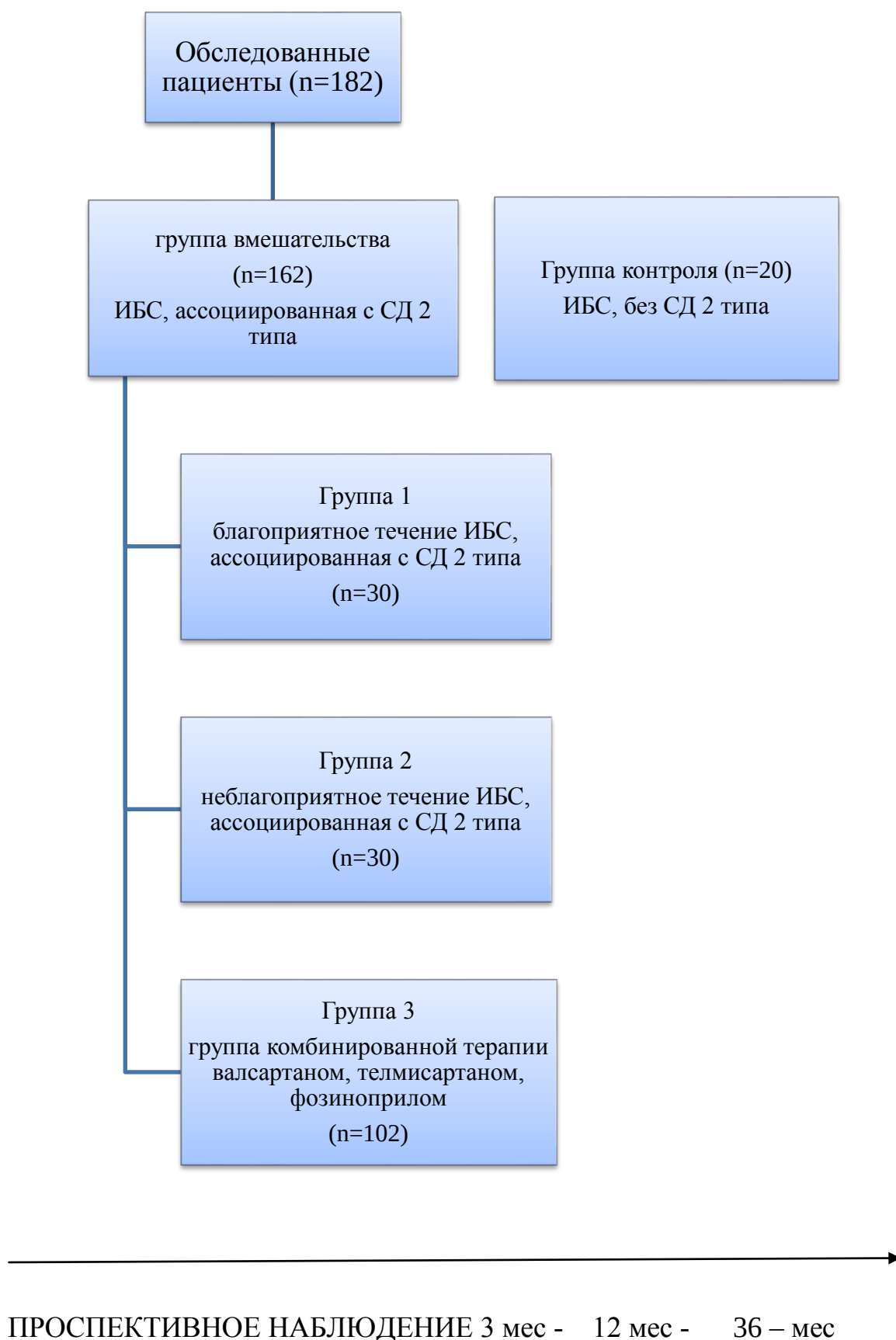


Рисунок 10 - Дизайн 3 – 12 – 36 месячного проспективного клинически контролируемого, рандомизированного исследования у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа, перенесших коронарное стентирование

2.2 Методы исследования

У всех больных исходно проводился сбор жалоб и анамнеза, кроме общеклинических, проводились специальные инструментальные и рентгенологические исследования.

1. Клиническая диагностика, тактика лечения и вторичная профилактика ХСН согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) [52] и с учетом Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр)[53].

2. Антропометрический данные, включавшие измерение роста и массы тела, окружности талии (ОТ), которую измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком; объем бедер (ОБ) [69]. Абдоминальное ожирение оценивали по величине ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 89 см и коэффициент ОТ/ОБ у женщин $> 0,85$ и у мужчин $> 0,9$ [16]. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Показатели считали физиологическими при $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, значения ИМТ в пределах $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ расценивали как повышение массы тела, повышение ИМТ от 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ расценивали как ожирение I степени, при показателях ИМТ от 35 до $39,9 \text{ кг/м}^2$ расценивали как ожирение II степени, а при $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ – ожирение III стадии (ВОЗ 1999 г).

3. Оценка тяжести течения ХСН производилась с использованием шкалы клинического состояния ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2000 г [11].

4. Контроль АД осуществляли согласно рекомендациям экспертов ВНОК: проводилось трехкратное измерение АД стандартным сфигмоманометром по методу Н. С. Короткова.

5. *Электрокардиография* (ЭКГ) регистрировалась у всех пациентов в начале и в конце исследования, проводилась по стандартной методике в 12 отведениях на аппарате CARDOFAX – М фирмы NihonKohden, Япония.

6. *Лабораторная диагностика:*

- Всем пациентам проводились стандартные исследования биохимических и лабораторных показателей в клинко – биохимической лаборатории НИИ Кардиологии СО РАМН (руководитель - к.м.н., с.н.с. Суслова Т. Е.) на полуавтоматическом анализаторе фирмы Labsystems FP – 900 (Финляндия).
- Определение содержания глюкозы в капиллярной крови
- Липидный спектр крови определяли на каждом этапе наблюдения. Содержание общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) определялся ферментативным методом с использованием наборов фирмы «Диакон ДС». Содержание холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли в супернатанте после полиионной преципитации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,2)$. В качестве контроля использовались сыворотки TruLab фирмы DiaSys (Германия). Полученные показатели липидного спектра крови оценивались как нормальные, пограничные или высокие, согласно критериям Национальной образовательной программы США по холестерину [131] и Российских рекомендаций
 - Уровень иммунореактивного инсулина крови
 - Уровень гликированного гемоглобина
 - Для определения тканевой чувствительности к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА–IR по формуле (1)

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5(1)$$

7. *Велоэргометрия.* Для оценки физической толерантности всем пациентам проводился функциональный тест дозированной физической нагрузки

по стандартной методике, принятой в отделении сердечной недостаточности «НИИ кардиологии» СО РАМН, непрерывно ступенеобразно возрастающей нагрузки с использованием велоэргометра «Ergometrics 900» фирмы Elema (Германия). Исследование выполнялось в положении сидя с учетом противопоказаний к данному исследованию и в соответствии с имеющимися методическими рекомендациями [4]. Велоэргометрия (ВЭМ) проводилась в утренние часы, через 2 часа после завтрака с отменой за 2 суток до исследования всех фармакологических препаратов, обладающих гемодинамической активностью, кроме нитратов короткого действия, используемых для купирования ангинозных приступов. ЭКГ регистрировалась в 3 стандартных (I, II, III), 3 усиленных (aVF, aVL, aVR) и 6 грудных (V₁₋₆) отведения в исходном состоянии, на 1-й минуте каждой ступени велоэргометрической нагрузки, а так же на 1, 5 и 10-й минутах восстановительного периода. При этом электроды с конечностей переносили на заднюю поверхность грудной клетки, а грудные располагали общепринято. Контроль уровня АД по методу Короткова осуществлялся в течение всего времени проведения ВЭМ теста. Нагрузку начинали с 25 Вт, длительность каждой ступени составляла 5 мин с последующим увеличением нагрузки на 25 Вт до достижения пороговой мощности. Критериями прекращения ВЭМ являлись: достижение пациентом субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), развитие типичного ангинозного приступа, угрожающих нарушений ритма сердца, возникновение нарушений проводимости, ишемическое смещение сегмента ST вверх или вниз изолинии на 1 мм и более, повышение САД более 200 мм рт. ст, ДАД – более 110 мм рт. ст. или его снижение на 20% от исходного уровня, отсутствие прироста АД на следующей ступени нагрузки, возникновение синдрома перемежающейся хромоты, появление выраженной одышки (частота дыхания > 30 в минуту), либо приступа удушья, появление резкой утомляемости, либо отказ пациента от дальнейшего исследования, как мера предосторожности по решению врача. ТФН соответствовала мощности нагрузки полностью выполненной ступени до появления критериев прекращения исследования с учетом продолжительности пробы.

8. **Тест шестиминутной ходьбы.** Применялся для оценки физической толерантности у пациентов с тяжелыми проявлениями ХСН, позволяющий определять ФК ХСН (адаптированный к Нью-Йоркской классификации). Пациенты, прошедшие за 6 минут от 426 до 550 метров, относятся к I ФК ХСН (по NYHA), при дистанции ходьбы от 300 до 425 метров – к II ФК ХСН, от 150 до 300 метров – к III ФК ХСН и менее 150 метров – к IV ФК ХСН.

9. **Эхокардиографические параметры сердца** оценивались по данным трансторакальной ЭхоКГ, проводимой на аппарате PhillipsHD 15 в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [174]. Исследование проводилось в лаборатории функциональных методов исследования (руководитель – д.м.н., профессор Соколов А. А.). Определяли следующие показатели:

- Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ);
- Размеры ЛЖ в систолу (КСР) и диастолу (КДР);
- Толщину межжелудочковой перегородки в систолу (МЖПс) и диастолу (МЖПд);
- Конечный – систолический (КСО) и конечный – диастолический (КДО) объемы ЛЖ;
- Ударный объем ЛЖ (УО);
- Фракция выброса ЛЖ (ФВ);

Структуры сердца визуализировались при В- и М – сканировании по общепринятой методике. Сохранный систолический объем ЛЖ считался при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$; к критериям гипертрофии ЛЖ относили ИММ ЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$ для мужчин $> 110 \text{ г/м}^2$ для женщин в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2008).

10. **Селективную коронарографию** выполняли на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron – 3NAC, Siemens (Германия) сотрудниками отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – к.м.н. Баев А. Е.). Гемодинамически значимым считался стеноз $\geq 70\%$ диаметра КА. Контрольную коронарографию на этапах

наблюдения проводили как в плановом порядке (учитывая, что рестеноз нередко протекает бессимптомно или клинически может проявляться атипично), при рецидиве стенокардии, снижении толерантности к физической нагрузке. При этом оценивали частоту рестенозов и прогрессирования ранее гемодинамически незначимых стенозов КА, а также стенозов *denovo*.

Стентирование расценивалось как успешное, если остаточный стеноз был менее 50% диаметра сосуда. За рестеноз стента считали степень сужения диаметра просвета 50% и более *in-segment* – в пределах 5 мм проксимальнее и дистальнее ранее имплантированного стента. Гемодинамически значимые сужения КА другой локализации, выявленные при контрольном сроке наблюдения, рассматривали как прогрессирование атеросклероза, не связанное с выполненным ранее стентированием КА.

11. *Суточное мониторирование АД*

Для измерения АД использовалась «не рабочая» рука пациента. Манжета фиксировалась нижним краем на 1,5-2 см выше локтевой ямки, исключая возможность сосальзывания. АД измерялось автоматически прибором «SpaceLabsHealthcare». В течение дневного времени (7⁰⁰-22⁰⁰) измерение АД проводилось через каждые 15 минут, а в ночное время (22⁰⁰-7⁰⁰) через каждые 30 минут. А время измерения всем пациентам выдавался дневник, в котором отражалась жизненная активность пациента: физическая и эмоциональная нагрузки, степень тяжести физической нагрузки, время приема пищи, время отхода ко сну, качество сна, указывались (при наличии) субъективные ощущения (головная боль, головокружения, сердцебиение и т.д.). При расшифровке данных монитора это позволило уточнить причины колебания АД. Оценивались следующие показатели: среднесуточное значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) - (САД₂₄, ДАД₂₄), за день (САД_д, ДАД_д), за ночь (САД_н, ДАД_н), индекс нагрузки САД и ДАД за сутки (ИНСАД₂₄, ИНДАД₂₄), за день (ИНСАД_д, ИНДАД_д), за ночь (ИНСАД_н, ИНДАД_н), пульсовое АД за сутки (ПАД₂₄), за день (ПАД_д), за ночь (ПАД_н), степень снижения САД и ДАД в ночное время – суточный индекс (СИСАД, СИДАД), вариабельность САД и ДАД

(VarCAd, VarDAd) за сутки (VarCAd24, VarDAd24), за день (VarCAdд, VarDAdд), за нoчъ (VarCAdн, VarDAdн).

2.3 Статистическая обработка материала

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ Statistica 10,0 (StatsoftIns., США).

Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерии нормальности Колмогорова – Смирнова, а также метод Шапиро – Уилкса. В условиях нормального распределения выборки достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых). При отсутствии нормального распределения для независимых наблюдений использовали U-критерии Манна-Уитни. При количестве независимых групп более двух, применялся критерий Краслера – Уоллиса, дальнейшее сравнение проводилось лишь при получении статистически значимого различия.

Для определения различий качественных переменных проводился анализ сопряженности таблиц с применением критерия χ^2 , либо точного теста Фишера. Характер зависимости между различными переменными вычисляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Количественные данные представляли в виде $M \pm m$, либо медианы верхнего и нижнего квартилей (Me[LQ]и[UQ]).

Анализировали качество моделей, использовали ROC-анализ.

Анализ времени наступления событий оценивали с помощью Каплана – Мейера.

Статистически значимыми считались различия величин при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РОЛЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С СД 2 ТИПА

В настоящее время в экономически развитых странах и в России актуальны две доминирующие медико – социальные проблемы – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и СД 2 типа, который удерживают лидирующие позиции среди всех причин смертности и сердечно-сосудистых осложнений. Ведущие эпидемиологи всего мира с тревогой указывают на неуклонный рост распространенности СД 2 типа. По данным ВОЗ, ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом, составляют почти половину всех причин смертности взрослого населения (15 млн. смертей во всем мире) [191]. В России смертность от ССЗ составляет более 1 млн. смертей в год [54]. Риск развития ИБС среди лиц, страдающих СД повышен в 3-5 раз [95]. По статистическим данным, в 2014 г. число больных СД в мире достигло 382 млн. чел., и наиболее частой причиной смерти этих больных является сердечно-сосудистая патология [180]. Следует констатировать значительный рост распространенности СД в РФ на 23 % за 5-ти летний период [29].

Согласно результатам крупного клинического Британского проспективного исследования по диабету UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), определены наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у пациентов с СД 2 типа: к ним относятся – повышение уровня ХС ЛПНП; повышение АД; курение; низкий уровень ХС ЛПВП; повышение уровня HbA1c. Так же особенностью течения заболевания у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, является более тяжелое атеросклеротическое окклюзирующее поражение коронарного русла и периферических артерий [45, 159, 83]. СД в регистре REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) встречался у 34,5% пациентов с МФА по

сравнению с 25,9% больных с поражением одного сосудистого бассейна [188]. Данные свидетельствуют о том, что атеросклероз при СД 2 типа чаще имеет мультифокальное распространение и наряду с КА поражает экстракардиальные артериальные бассейны [157]. Коморбидность соматических заболеваний — важный прогностический фактор, влияющий на исход основного заболевания. Больные с СД и ИБС представляют собой особую когорту исключительно высокого риска развития кардиоваскулярных катастроф.

Задачей данного исследования являлось проведение анализа взаимосвязи общепринятых конвенционных (АГ, ИМ, гиперхолестеринемия, СД, курение) и таких не конвенционных мало изученных факторов риска, как ожирение, инсулинорезистентность, внутрисосудистых факторов воспаления в атероматозной бляшке и др. в развитии мультифокального атеросклероза, и их патогенетическая взаимосвязь с уровнем суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации.

Материалом для настоящего анализа послужили данные открытого клинически и коронаро-ангиологически контролируемого рандомизированного 12 – месячного проспективного исследования с оценкой особенностей клинического течения коморбидной патологии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Учитывались следующие клинические события, идентифицированные как первичные и вторичные комбинированные конечные точки: смерть от сердечно – сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, потребность в хирургической или эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, в связи с рестенозированием первично имплантированного стента, стенозирование нативных коронарных артерий или рецидивы стенокардии, а также комбинация конечных точек.

Исходя из задачи исследования, было обследовано 60 пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Возраст пациентов варьировал от 48 до 78 лет, медиана, верхний и нижний квартилей составила 60 [56; 66] лет. Преобладали мужчины (78%) по сравнению с

женщинами (22%). Во время госпитализации всем 60 пациентам выполнена диагностическая коронарная ангиография с реваскуляризацией посредством стентирования соответствующих коронарных артерий. Проведено ультразвуковое исследование экстракоронарного сосудистого русла, включавшее дугу аорты, сонные артерии и магистральные артерии нижних конечностей, для оценки наличия, степени выраженности и распространенности периферического атеросклероза.

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия МФА, под которым в настоящем исследовании понималось поражение коронарного бассейна в сочетании со стенозами экстракардиальных артерий $\geq 30\%$ (артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий). Выбор в качестве прогностического фактора атеросклеротических стенозов артерий $\geq 30\%$ был обусловлен существенным риском возможной морфологической нестабильности даже небольших атеросклеротических бляшек с развитием вазоконстрикторных и прокоагулянтных эффектов, разрывом и тромбозом атером и возникновением других неблагоприятных сосудистых событий [74].

Одной из гипотез исследования являлось положение, согласно которому даже гемодинамически незначимые стенозы экстракардиальных артерий несут в себе высокий риск неблагоприятных событий, влияющих на частоту развития острого коронарного синдрома, нефатальных инфарктов миокарда, мозговых инсультов после успешных процедур эндоваскулярной коронарной реваскуляризации посредством стентирования.

В 1-ю группу вошли 35 пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и мультифокальным атеросклерозом, во 2-ю группу 25 аналогичных больных без мультифокального атеросклероза. По всем основным клинико-демографическим показателям, а также антиишемической и сахароснижающей медикаментозной терапии существенных различий между группами не было (таблица 2). Количество пациентов с абдоминальным ожирением было статистически значимо выше во 2-й группе (68,6% и 31,4% соответственно, $p=0,01$).

Таблица 2 - Клинико-демографическая характеристика больных, сформированных по группам в зависимости от наличия мультифокального атеросклероза, (Me[LQ;LQ])

Показатели	ИБС с СД 2 типа + МФА (группа 1, n=35)		ИБС с СД 2 типа без МФА (группа 2, n=25)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст, годы	63,0 [55,0; 66,0]		60,0 [55,0; 65,0]		Нд
Пол, м/ж	28/7	80/20	19/6	76/24	Нд
ИМТ, кг/м ²	29,0 [27,0; 34,0]		29,0 [27,0; 33,0]		Нд
Ожирение, n	11	31,4	17	68,6	0,0 1
Курение, n	4	11,4	7	28	Нд
I-II ФК стенокардии, n	21	60	19	76	Нд
III ФК стенокардии, n	14	40	6	24	
Перенесенный ИМ, n	24	68,5	18	72	Нд
Длительность ИБС, лет	6,0 [3,0; 10,0]		5,0 [5,0; 7,0]		
АГ, n	35	100	23	92	Нд
Длительность СД, лет	4,0 [1,0; 6,0]		5,0 [1,0; 7,0]		
ФК по NYHA II, n	20	57,1	18	72	Нд
ФК по NYHA III, n	15	42,8	7	28	0,0 5
ТФН, Вт	25,0 [25,0; 50,0]		50,0 [25,0; 75,0]		0,0 01
Медикаментозное лечение					
иАПФ, n	26	74,2	14	56	Нд
Нитраты, n	10	28,6	3	12	Нд
Диуретики, n	10	28,6	6	24	Нд
β-адреноблокаторы, n	34	97,1	21	84	Нд
Антагонисты кальция, n	4	11,4	3	12	Нд
Аспирин, n	35	100	25	100	Нд
Клопидогрел, n	35	100	25	100	0,0 2
Аторвастатин, n	35	100	25	100	нд
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТФН – толерантность к физической нагрузке; МФА-мультифокальный атеросклероз, иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента					

В 1-й группе преобладали мужчины – 28 (80%), средний возраст пациентов составил 63,0 года [55,0; 66,0]. Вместе с тем, в этой группе несколько чаще клинически диагностировали стенокардию напряжения ФК III (40%).

Артериальная гипертензия регистрировалась у всех 35 обследованных, ИМТ составил $29,0 \text{ кг/м}^2$ [27,0; 34,0]. Стаж СД 2 типа по медиане составил 4,0 года [1,0; 6,0].

Во 2-й группе также преобладали мужчины -19 (76%), по сравнению с женщинами - 6 (24%); средний возраст по медиане пациентов составил 60,0 лет [55,0; 65,0], ИМТ - $29,0 \text{ кг/м}^2$ [27,0; 33,0] и давность СД 2 типа – 5,0 лет [1,0; 7,0].

Все больные получали антиишемическую, гипотензивную и сахароснижающую терапию, статины в соответствии с национальными Рекомендациями Российского общества кардиологов.

Пациенты, включенные в исследование, получали также сахароснижающую терапию, назначенную эндокринологом. Подавляющее большинство (91,7% пациентов) в обеих группах получали пероральную сахароснижающую терапию, включавшую бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимеперид). В пяти случаях для достижения компенсации нарушений углеводного обмена требовалась инсулиноterapia (рисунок 11).

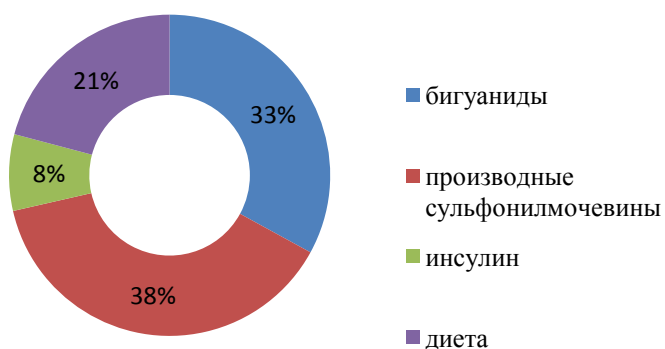


Рисунок 11 - Сахароснижающая терапия больных ИБС, включенных в исследование

Анализ предварительных данных лабораторного тестирования, выполненный в начале исследования, показал существенные межгрупповые

различия по показателям метаболического профиля обследованных (таблица 3). Выявилось достоверное различие по показателям, отражавшим выраженность нарушений углеводного обмена. В 1-й группе пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и мультифокальным атеросклерозом – медиана повышенного уровня гликированного гемоглобина была статистически значима 6,5[5,9; 7,3]% ($p=0,02$), и также ассоциировалась с повышенным показателем инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR 8,7[4,5; 13,1] у.е. ($p=0,007$).

Таблица 3 - Клиническая характеристика метаболического профиля после эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатели	Референсные значения	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	p
ИРИ, mEg, мл	2,6-24,9	19,6[15,6; 26,9]	18,1[14,3; 25,6]	Нд
НОМА-IR, у.е	<2,77	8,7[4,5; 13,1]	4,6[2,6; 7,4]	0,007
Глюкоза базальная, ммоль/л	$\leq 6,1$	6,2[5,3; 6,9]	6,0[5,3; 6,4]	Нд
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	$\leq 7,8$	9,5[8,1; 11,6]	9,7[8,5; 11,8]	Нд
HbA1c, %	<6,5	6,5[5,9; 7,3]	5,9[5,4; 6,9]	0,02
ОХС, ммоль/л	<4,0	5,4[4,7; 6,3]	5,1[4,1; 6,7]	Нд
ТГ, ммоль/л	<1,7	2,1[1,5; 2,9]	2,1[1,59; 2,6]	Нд
ХС - ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,9[2,1; 3,5]	3,6[2,5; 4,3]	Нд
ХС- ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,01[0,84; 1,15]	1,1[0,96; 1,2]	Нд
Резистин, нг/мл	5-9,0	5,49[3,24;12,35]	8,8[3,59;21,85]	Нд
Лп-ФЛА2, нг/мл	>210	1037,2 [591,0;1274,9]	747,9 [556,7;983,8]	Нд
Креатинин, мкмоль/л		85,0[79,0;108,0]	85,0[78,0; 95,0]	Нд
Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин; HbA1c - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulinresistance index; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2				

Анализ данных ЭхоКГ с оценкой объемов, размеров и фракции выброса левого желудочка показал их сопоставимость в обеих группах (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика показателей внутрисердечной гемодинамики в 1-й и 2-й группах больных по данным ЭхоКГ (Me[LQ;UQ])

Показатели	Референсные значения	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=25)	p
ФВ ЛЖ, %	55-78	62,0 [54,0; 64,0]	63,0 [60,0; 64,0]	Нд
КДР, мм	37-52	50,6[47,5; 55,0]	50,0[49,0,0; 53,0]	Нд
КСР, мм	21-35	34,0[31,0; 38,0]	33,0[32,0; 37,0]	Нд
КДО, мл	54-121	119,0[104,0; 134,0]	120,0[106,0;133,0]	Нд
КСО, мл	13-45	43,0[37,0; 62,0]	41,0[38,0; 58,0]	Нд
УО, мл	42-81	72,0[66,0; 76,0]	74,0[65,0; 83,0]	Нд
МЖП, мм	6,7-9,8	12,0[10,5; 12,0]	11,0[11,0; 12,0]	Нд
ЗСЛЖ, мм	6,7-9,8	10,5[10,0; 11,0]	10,5[10,0; 11,0]	Нд

ФВ – фракция выброса, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечно – систолический размер, КДО – конечно – диастолический объем, КСО – конечно – систолический объем, УО – ударный объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенки левого желудочка.

По данным первичной диагностической коронароангиографии у пациентов 1-й группы однососудистое поражение коронарного русла выявлено у 16 (46%) больных, двухсосудистое поражение - у 12 (34%) и трехсосудистое поражение - у 7(20%) пациентов. Во второй группе также диагностировался стенозирующий коронарный атеросклероз: у 11(44%) пациентов - однососудистое поражение, двухсосудистое - у 10 (40%), трехсосудистое поражение - у 4(16%) (рисунок 12).

Всем больным была успешно выполнена эндоваскулярная коронарная реваскуляризация посредством стентирования целевых коронарных артерий.

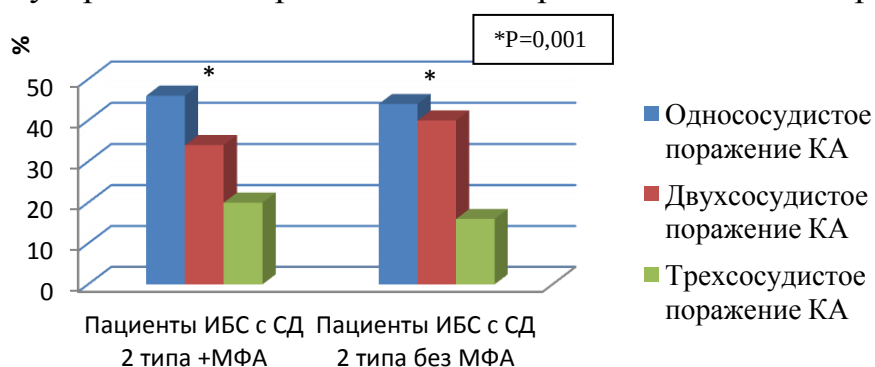


Рисунок 12 – Ангиографическая характеристика больных по группам

На протяжении 12 месяцев с момента проведения первичной коронароангиографии мы наблюдали особенности клинического течения ИБС, ассоциированной с СД 2 типа у обследованные больных.

При оценке прогноза через 12 месяцев проспективного наблюдения у пациентов 1-й группы выявлен больший процент развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами второй группы. В 1-й группе с мультифокальным атеросклерозом в 2 раза чаще регистрировалась стенокардия напряжения III ФК, на 10% чаще – ИМ, на 12% - АГ, в 2 раза ниже был уровень физической толерантности ($p=0,05$) и почти на одну треть (28%) чаще выявлялась более тяжелая ХСН – III ФК по NYHA. Наряду с этим по данным диагностической коронароангиографии выявлялся рестеноз ГМС – 2 (6%) случая, рестеноз стента с СЛП – 4 (11%) случая, прогрессирование атеросклероза – у 15 (43%) пациентов, рецидив стенокардии после имплантации стента – в 19 (54%) случаях, летальный исход – в 1(3%) случае.

Во 2-й группе у пациентов без мультифокального атеросклероза развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий регистрировали значительно реже (таблица 5).

Таблица 5 – Частота развитие фатальных и нефатальный сердечно-сосудистых событий через 12 месяцев проспективного наблюдения после проведения эндоваскулярная коронарная реваскуляризация посредством стентирования в зависимости от наличия мультифокального атеросклероза

Сердечно-сосудистые события	ИБС с СД 2 типа + МФА (группа 1, n=35)		ИБС с СД 2 типа без МФА (группа 2, n=25)		P
	Абс	%	Абс	%	
Рестеноз ГМС	2	6	0	0	
Рестеноз СЛП	4	11	0	0	
Прогрессирование атеросклероза	15	43	1	4	0,0008
Рецидив стенокардии	19	54	5	20	0,008
Повторное стентирование	14	40	1	4	0,02
Летальный исход	1	3	0	0	
ГМС-голометаллический стент, СЛП – стент с лекарственным покрытием, МФА – мультифокальный атеросклероз					

Результаты проведенной ангиографической оценки изменений коронарного русла у пациентов ИБС, коморбидной с СД 2 типа с мультифокальным атеросклерозом, с данными развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий представлены на рисунке 13.

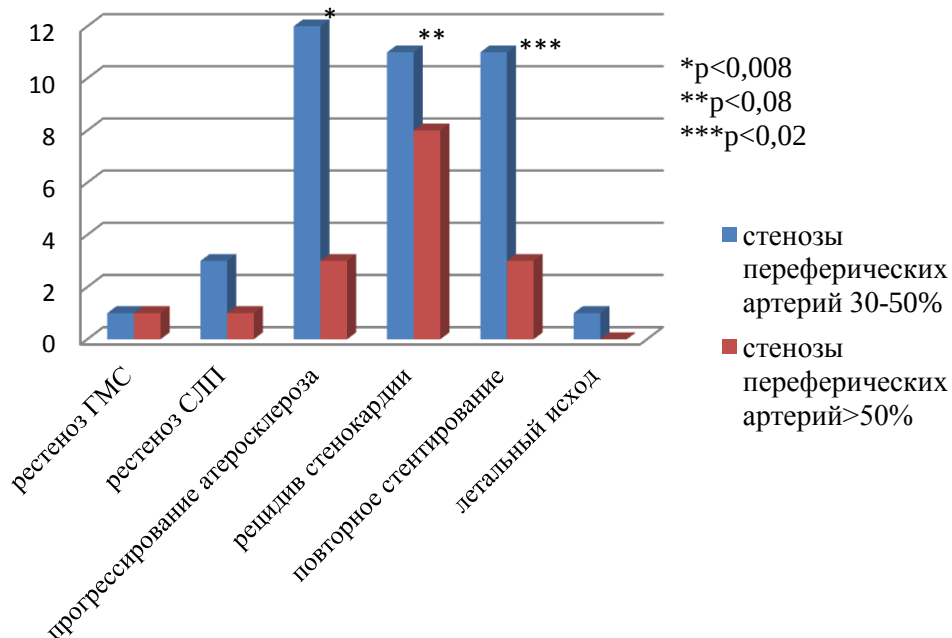


Рисунок 13 - Ангиографическая характеристика больных мультифокальным атеросклерозом по результатам 12-ти месячного проспективного наблюдения

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что большинство (68%) пациентов с СД 2 типа, коморбидным с ИБС на фоне мультифокального атеросклерозаотягощены более тяжелым стенозирующим экстракардиальным атеросклерозом с их гемодинамической значимостью в пределах 30-50%. Полученные нами данные свидетельствуют также о том, что ИБС, ассоциируемая с мультифокальным атеросклерозом, а также с манифестными клиническими проявлениями экстракраниальных поражений, в частности, артерий нижних конечностей, является важным патогенетическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде у пациентов, с данной коморбидной патологией, который может являться фактором риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, что согласуется с немногочисленными данными литературы [63, 79].

ГЛАВА 4

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИН – АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A2 В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАСВИТИЯ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТОВ У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 относится к семейству фосфолипаз A2 и рассматривается в качестве потенциального предиктора нестабильности атеросклеротической бляшки [93, 154, 172, 120, 48]. Известно, что Лп-ФЛА2, продуцируемая моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами, осуществляет гидролиз фосфолипидов окисленных липопротеидов низкой плотности с образованием лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот, являющихся медиаторами воспаления и играющих важную роль в развитии атеросклероза [96]. Поскольку роль воспаления (системного и, что более важно, внутрисосудистого) в механизмах развития и прогрессирования коронарной недостаточности не подвергаются сомнению [137, 107], факт ассоциации инкремента уровня Лп-ФЛА2 с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [93, 154, 172] не кажется парадоксальным.

Установлено, что повышение уровня Лп-ФЛА2 сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [93, 154, 172]. Так, в ряде клинических исследований показано, что профицит Лп-ФЛА2 в крови может учитываться не только в качестве маркера внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности, в частности, в общей популяции больных ИБС после перенесенного ИМ, а также у лиц, страдающих СД 2 типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, у пожилых людей [172, 120, 48, 92, 177]. Точное предикторное значение элевации сывороточного уровня Лп-ФЛА2, а также связь последней с риском неблагоприятных событий после

планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, не определены.

Задачей исследования, представленного в данном разделе работы, являлось изучение прогностической значимости сывороточного уровня Лп-ФЛА2 в стратификации риска развития стенозирующего коронарного атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в процессе 12-ти месячного проспективного клинически контролируемого, рандомизированного исследования у больных СД 2 типа, перенесших коронарное стентирование.

В исследование были включены 60 пациентов (78% мужчин и 22% женщин), возраст пациентов варьировал от 48 до 78 лет, медиана, верхний и нижний квартили составили 60 (56; 66) лет. Все пациенты перенесли успешно эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию посредством стентирования целевых коронарных артерий.

Пациентов наблюдали проспективно в течение 12-ти месяцев и в конце исследования давали оценку отдаленным результатам исследования. Учитывались следующие клинические события (первичные и вторичные комбинированные конечные точки): смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, хирургическая или эндоваскулярная коронарная реваскуляризация в связи с критическим рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных коронарных артерий или рецидивами стенокардии, а также комбинации конечных точек. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным течением (1-я группа, n=30) и неблагоприятным течением (2-я группа, n=30). Клинико-демографическая характеристика групп больных, сформированных в зависимости от характера течения заболевания, представлена в таблице 6. Существенных статистических различий между группами по основным демографическим и исходным клиническим показателям выявлено не было.

Таблица 6 - Клинико-демографическая характеристика больных, сформированных по группам в зависимости от характера течения заболевания, (Me[LQ;LQI])

Показатели	Благоприятное течение (группа 1, n=30)	Неблагоприятное течение (группа 2, n=30)
Возраст, годы	60,0 [56,0; 67,0]	60,0 [55,0; 65,0]
Пол, м/ж	24/6	23/7
ИМТ, кг/м ²	31,0 [27,0; 34,0]	29,0 [27,0; 33,0]
Ожирение, n (%)	18 (60%)	12 (40%)
Курение, n (%)	8 (27%)	3 (10%)
I-II ФК стенокардии, n (%)	22 (73%)	18 (60%)
III ФК стенокардии, n (%)	8 (27%)	12 (40%)
Перенесенный ИМ, n (%)	18 (60%)	24 (80%)
Длительность ИБС, лет	5,0 [3,0; 7,0]	6,0 [5,0; 10,0]
АГ, n (%)	28 (93%)	30 (100%)
Длительность СД, лет	4,5 [1,0; 7,0]	5,0 [1,0; 9,0]
ФК по НУНА I-II, n (%)	22 (73%)	18 (60%)
ФК по НУНАIII, n (%)	8 (27%)	12 (40%)
ТФН, Вт	50,0 [25,0; 75,0]	25,0 [25,0; 50,0]
Медикаментозное лечение		
иАПФ, n (%)	19 (63,3%)	21 (70%)
Нитраты, n (%)	3 (10%)	10 (33,3%)
Диуретики, n (%)	8 (26%)	8 (26%)
β-адреноблокаторы, n (%)	22 (73,3%)	28 (93,3%)
Антагонисты кальция, n (%)	3 (10%)	4 (13,3%)
Аспирин, n (%)	30 (100%)	30 (100%)
Клопидогрел, n (%)	30 (100%)	30 (100%)
Аторвастатин, n (%)	30 (100%)	30 (100%)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТФН – толерантность к физической нагрузке		

В первой группе отягощенный анамнез заболевания имели 22 (73%) пациента, 8 (27%) являлись курильщиками с длительным стажем (более 5-10 лет). АГ регистрировалась у 28 (93%) пациентов, абдоминальное ожирение у 18 (60%) больных. Во второй группе отягощенный анамнез заболевания определялся у подавляющего большинства, как и в предыдущей группе - у 25 (83%) пациентов, в трех случаях (10%) пациенты являлись курильщиками с длительным стажем (более 5-10 лет). АГ регистрировалась у всех 30 (100%) пациентов, абдоминальное ожирение в 12 (40%) случаях. ФК у пациентов оценивался на

этапе включения в исследование: в 1-й группе ФК I-II – 22(73%), III ФК – у 8 (27%); во 2-й группе ФК I-II регистрировался у 18 (60%) и ФК III у 12 (40%). Суточная потребность в нитроглицерине была выше в группе с неблагоприятным течением, составила 3 [1; 4] таб/сутки. Физическая толерантность по данным велоэргометрии во всех случаях оказалась сниженной. Крупноочаговый ИМ перенесли 18(60%) пациентов первой группы и 24 (80%) пациента во второй группе.

Всем пациентам назначался аспирин (75 – 325 мг/сутки), клопидогрел (75 мг/сутки) и аторвастатин (10-20 мг/сутки). Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию: β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антагонисты кальция, диуретики. Подавляющее большинство (91,7% пациентов) в обеих группах получали пероральную сахароснижающую терапию, включавшую бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимеперид). В пяти случаях для достижения компенсации нарушений углеводного обмена требовалась инсулиноterapia (рисунок 14). Профилактическая сахароснижающая терапия назначалась эндокринологом.

Сахароснижающая терапия

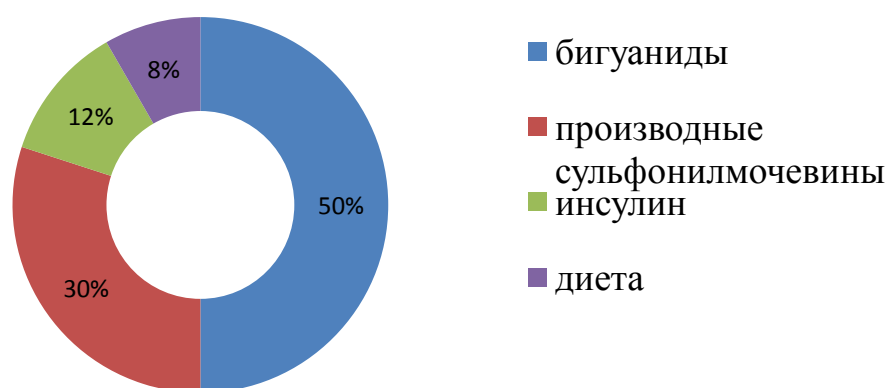


Рисунок 14 - Сахароснижающая терапия больных ИБС, включенных в исследование

В начале исследования, наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, проводился анализ состояния углеводного и липидного обмена, а также провоспалительного статуса, включавшего оценку уровня биомаркера сосудистого воспаления Лп-ФЛА2. Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню HbA1c и по содержанию иммунореактивного инсулина в крови. Для определения тканевой чувствительности к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR.

Таблица 7 - Метаболический профиль пациентов, включенных в проспективное наблюдение (Me[LQ;UQ])

Показатели	Референсные значения	1-я группа Благоприятное течение (n=30)	2-я группа Неблагоприятное течение (n=30)	<i>p</i>
ИРИ, мкЕг/мл	2,6-24,9	16,1[13,2; 18,9]	22,7[18,4; 28,7]	0,001
НОМА-IR, усл. ед	<2,77	4,2[2,7; 4,9]	10,3[8,1; 13,8]	0,005
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	5,6 [5,3; 6,1]	6,5[5,3; 7,2]	0,06
Глюкоза постприандиальная, ммоль/л	≤7,8	8,7 [7,8; 11,5]	9,6[8,3; 11,8]	0,03
HbA1c, %	<6,5	5,8[5,4; 6,3]	6,8[6,1; 7,6]	0,5
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,44 [4,0; 5,4]	6,1 [5,3; 6,7]	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,96 [1,12; 2,6]	2,4[1,85; 2,3]	0,06
ХС-ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,6 [2,3; 3,8]	3,25[2,44; 4,3]	0,03
ХС-ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,11[0,96; 1,21]	0,99[0,84; 1,03]	0,05
Лп ФЛА2, нг/мл	>210	641,5 [556,7; 745,8]	1191,3[1037,2;1349,9]	0,01
Примечание: ИРИ – иммунореактивный инсулин; HbA1c - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulinresistance index; ОХС – общий холестерин; ХС - ЛПНП– холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС - ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2. <i>p</i> –статистическая значимость межгрупповых различий.				

Анализ предварительных данных лабораторного тестирования, выполненный в начале исследования, показал существенные межгрупповые различия по показателям метаболического профиля обследованных (таблица 7). Было выявлено достоверное различие по показателям, отражающим

выраженность нарушений углеводного и липидного обмена, а также установлена явно повышенная ($p=0,01$) экспрессия показателей внутрисосудистого воспаления. Так, в 1-й группе базальная гликемия по медиане составила 5,6 [5,3; 6,1] ммоль/л. При уровне постпрандиальной гликемии - 8,7 [7,8;11,5] ммоль/л. Уровень HbA1c исходно определялся в пределах референсных значений и составлял 5,8%. Иммунореактивный инсулин исходно не превышал референсные значения, варьируя в пределах нормальных величин 16,1[13,2; 18,9] мкЕг/мл. Анализ липидного спектра крови выявил явное увеличение атерогенного ХС ЛПНП – 2,6 [2,3; 3,8] ммоль/л, в то время как антиатерогенный ХС ЛПВП равный 1,11[0,96; 1,21] ммоль/л, оказался в пределах нормальных значений. Показатель ОХ оказался незначительно повышенным - по медиане 4,44 [4,0; 5,4] ммоль/л, как и уровень ТГ превышавший на 15,3% референсные значения, составил 1,96 [1,12; 2,6] ммоль/л. При этом содержание в крови Лп-ФЛА2 в три раза превышало ($p=0,001$) референсные значения, достигнув 641,5[556,7; 745,8] нг/мл.

Во 2-й группе неблагоприятному клиническому течению ИБС соответствовало развитие гиперинсулинемии, достигавшей 22,7 [18,4; 28,7] мЕг/мл. В 3,7 раза ($p=0,001$) превышение индекса тканевой инсулинорезистентности - 10,3 [8,1; 13,8] усл.ед. при норме $<2,77$ и возрастание на 23% ($p=0,03$) постпрандиальной гликемии - 9,6 [8,3; 11,8] ммоль/л. Несколько повышенный уровень HbA1c соответствовал – 6,8% [6,1; 7,6]. Атерогенная дислипидемия оказалась в этой группе более выраженной по сравнению с 1-й группой. Выявлялась явная атерогенная дислипидемия: ОХ составлял 6,1 [5,3; 6,7] ммоль/л, на 45,2% превышая его референсные значения, а атерогенный ХС ЛПНП – 3,25 [2,44; 4,3] ммоль/л, на 80,5% превышая ($p=0,03$) его референсные значения. Этому сопутствовала тенденция к повышению уровня ТГ - 2,4 [1,85; 2,3] ммоль/л. Антиатерогенный ХС ЛПВП оказался умеренно сниженным ($p=0,05$) - 0,99 [0,84;1,03] ммоль/л. Во второй группе установлена наиболее высокая экспрессия Лп-ФЛА2, достигавшая 1157,6 [254,5 – 2012,5] нг/мл, и почти в 6 раз превышавшей ($p=0,005$) референсные значения.

Поскольку по данным литературы до настоящего времени не определено точное значение уровня Лп-ФЛА2 в качестве предиктора возникновения неблагоприятных сердечно – сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей Лп-ФЛА2 и показателями липидного спектра в исследуемых группах (таблица 8).

Таблица 8 – Корреляция Лп-ФЛА2с показателями липидного спектра у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатели	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	г	р	г	р
ОХ, ммоль/л	0,40	0,10	0,39	0,02
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,19	0,03	0,21	0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,70	0,30	- 0,50	0,01
ТГ, ммоль/л	0,20	0,10	0,13	0,40

Установлена максимальная корреляция Лп-ФЛА2 с ОХ ($r=0,40$; $p=0,02$) для 2-й группы на 45,2% превышая его референсные значения, а атерогенный ХС ЛПНП достигал уровня 3,25 [2,44; 4,3] ммоль/л, на 80,5% превышая ($p=0,001$) его референсные значения; этому сопутствовала тенденция к повышению уровня ТГ ($r=0,13$; $p=0,40$).

Показатели общей сократимости левого желудочка колебались в основном в пределах физиологической нормы. Вместе с тем, в обеих группах выявлялась определенная тенденция, характеризовавшаяся признаками развития гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Сравнительная характеристика показателей внутрисердечной гемодинамики в 1-й и 2-й группах больных (Me[LQ;UQ])

Показатели	Референсные значения	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
ФВ ЛЖ, %	55-78	62,5[58,0; 64,0]	62,5[54,0; 65,0]
КДР, мм	37-52	52,2[50,0; 55,0]	49,0[47,5; 53,0]
КСР, мм	21-35	33,6[32,0; 37,0]	33,0[31,0; 38,0]
КДО, мл	54-121	126,0[107,0; 134,0]	114,0[101,0; 133,0]
КСО, мл	13-45	46,0[39,0; 58,0]	41,0[35,0; 60,0]
УО, мл	42-81	77,0[66,0; 83,0]	72,0[63,0; 76,0]
МЖП, мм	6,7-9,8	12,0[11,0; 12,5]	11,5[10,5; 12,0]
ЗСЛЖ, мм	6,7-9,8	11[10,0; 11,0]	10,5[10,0; 11,0]
ФВ-фракция выброса, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечно – систолический размер, КДО – конечно – диастолический объем, КСО – конечно – систолический объем, УО – ударный объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенки левого желудочка.			

По данным селективной коронароангиографии в обеих группах диагностировался стенозирующий коронарный атеросклероз с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. Анализ показал, что у большинства пациентов преобладало многососудистое стенозирующее поражение коронарного русла - в 33 (55%) случаях. По данным селективной КГ у 27 (45%) больных диагностировано однососудистое поражение, у 22 (36,7%) двухсосудистое и у 11 (18,3%) трехсосудистое поражение коронарных артерий (рисунок 15).

Количество пораженных коронарных артерий

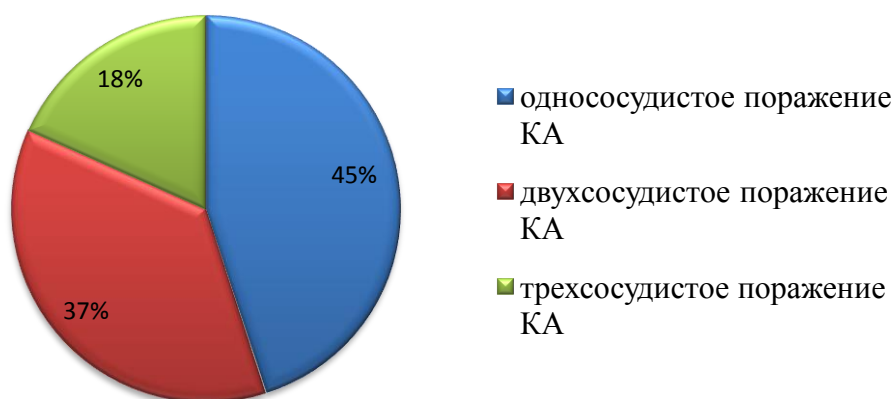


Рисунок 15 – Ангиографическая характеристика пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом

Анализ коронароангиографических данных наглядно продемонстрировал взаимосвязь повышенного уровня экспрессии Лп-ФЛА2 с развитием тяжелого стенозирующего коронарного атеросклероза. Установлено, что у пациентов даже с однососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий уровень Лп-ФЛА2 в крови был ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов с 2-х или 3-х сосудистым коронарным атеросклерозом (641,5[556,7; 745,8]нг/мл против 1191,3[1037,2;1349,9]нг/мл) (рисунок 16).

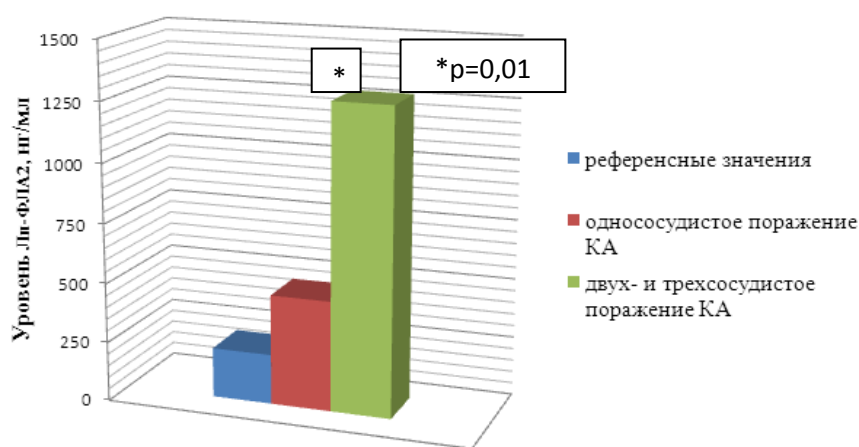


Рисунок 16 – Уровень Лп-ФЛА2 в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения субэпикардальных коронарных артерий

Эндопротезирование КА, сочетавшееся с баллонной дилатацией одной и более КА выполнено у 28 пациентов.

Все пациенты перед проведением коронарной реваскуляризации миокарда принимали тиенопиридины в терапевтических дозировках (клопидогрел 75 мг/сут.) и аспирин 100 мг/сут.

После имплантации стентов в КА пациенты продолжили прием клопидогрела 75 мг/сут и аспирина 100 мг/сутки в течение 12 месяцев. Через 12 месяцев наблюдения за пациентами и в конце исследования выявлены следующие события: рестеноз ГМС – 2 (3,3%) случая, рестеноз СЛП – 4 (6,7%) случая, прогрессирование атеросклероза – у 16 (26,7%) пациентов, летальный исход – 1(1,7%) случай; у остальных 30 (50%) больных наблюдалось благоприятное клиническое течение патологии (рисунок 17).

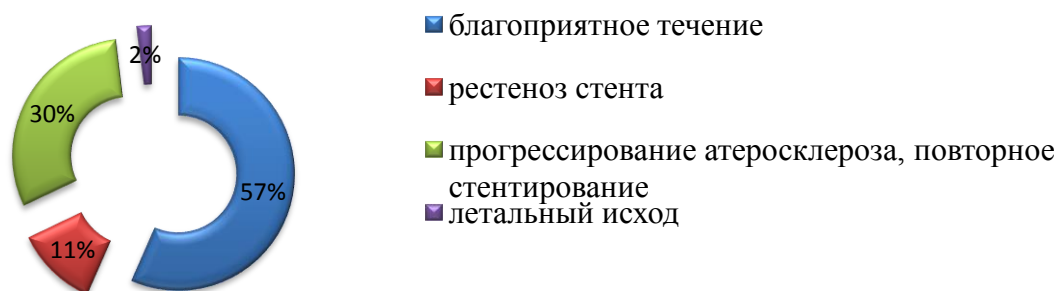


Рисунок 17 – Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за время 12-ти месячного наблюдения за пациентами

Анализ взаимосвязи уровня Лп-ФЛА2 с частотой развития стенозирующего коронарного атеросклероза между группами с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания показал, что уровень Лп-ФЛА2 достоверно был ниже ($p < 0,01$) у пациентов с благоприятным течением заболевания (рисунок 18).

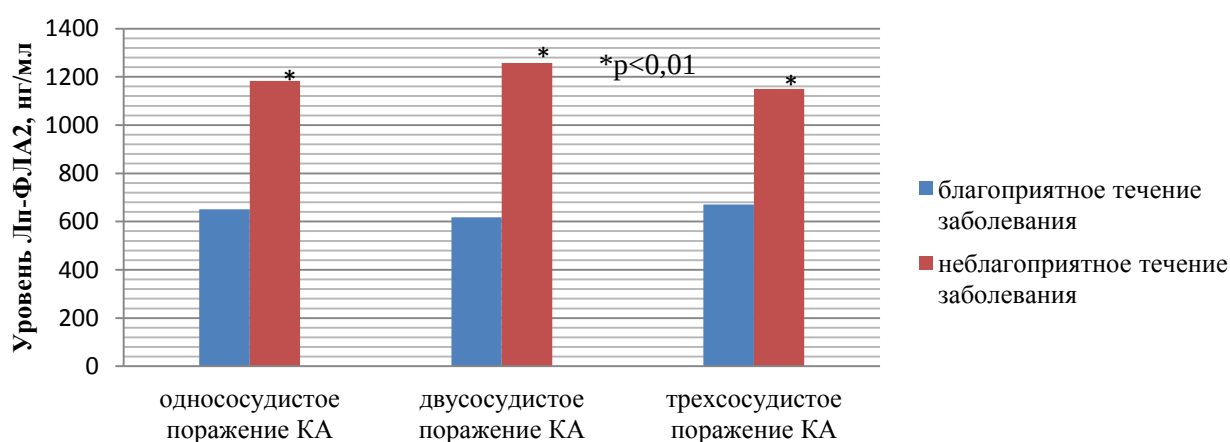


Рисунок 18 – Взаимосвязь особенностей клинических проявлений ИБС с повышенным уровнем в крови Лп-ФЛА2

С учетом этих данных на следующем этапе исследования была оценена прогностическая значимость повышенной экспрессии Лп-ФЛА2 в сыворотке крови для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Анализ диагностической значимости всех показателей клинического и параклинического обследования

при пошаговом включении в модель диагностического алгоритма были выделены шесть переменных, в наибольшей степени связанных с анализируемыми конечными точками ($\lambda=0,319$, $F=127,8$, $p=0,0003$), с помощью которых представлялось возможным способом отнести больного к группе с благоприятным или неблагоприятным течением коморбидной патологии: уровень биомаркера Лп-ФЛА2, возраст пациента, фракция выброса ЛЖ в %, HbA1c, уровень ХС-ЛПНП, уровень имунореактивного инсулина крови. При этом установленное для концентрации Лп-ФЛА2 значение частной лямбды (partiallambda), характеризующей парциальный вклад соответствующей переменной в разделительную силу классификационной модели, свидетельствовал о ее максимальном вкладе в общую дискриминацию. Анализ описательной статистики и результаты дискриминантного анализа подтвердили сопряженность неблагоприятных исходов заболевания с элевацией уровня Лп-ФЛА2 в крови пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Следующей задачей статистического анализа являлся поиск обоснования так называемого значения патогномоничной концентрации в крови Лп-ФЛА2, способной обеспечить максимально точную стратификацию рисков осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, в двух группах: с благоприятным или неблагоприятным прогнозом. Варьирование порога решающего правила на характеристической ROC-кривой позволило обосновать компромисс между чувствительностью и специфичностью при уровне Лп-ФЛА2, составляющем 983,83 нг/мл (рисунок 19). Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно – сосудистых событий) при принятии такой точки деления характеризовалась чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

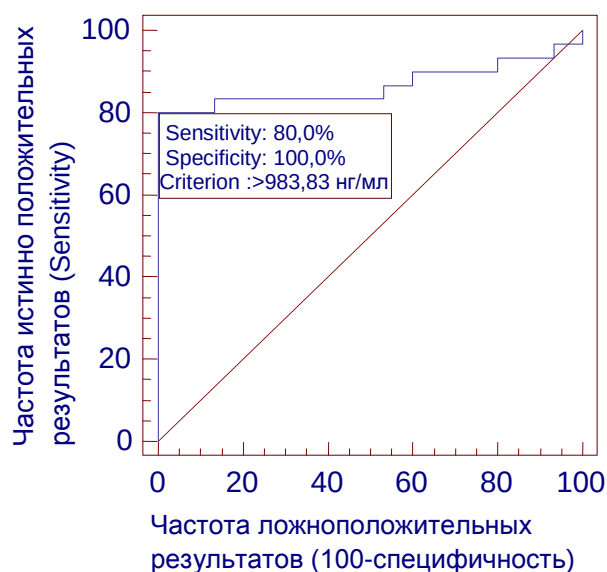


Рисунок19 - ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови Лп-ФЛА2 у пациентов с СД 2 типа. Точность определения концентрации Лп-ФЛА2 в крови больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания (характеристическая кривая). В прямоугольнике представлены оценки чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) для порога расширяющего правила, составляющего 983,83 нг/мл (Criterion).

Для оценки прогноза развития неблагоприятных клинических событий применялся дискриминантный анализ. Эмпирическая зависимость вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений при увеличении значений Лп-ФЛА2 представлена функцией Каплана-Мейера (рисунок 20).

За комбинированную конечную точку принимали все случаи неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: кардиальная смерть, рецидивы стенокардии, рестенозы стентов, прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях.

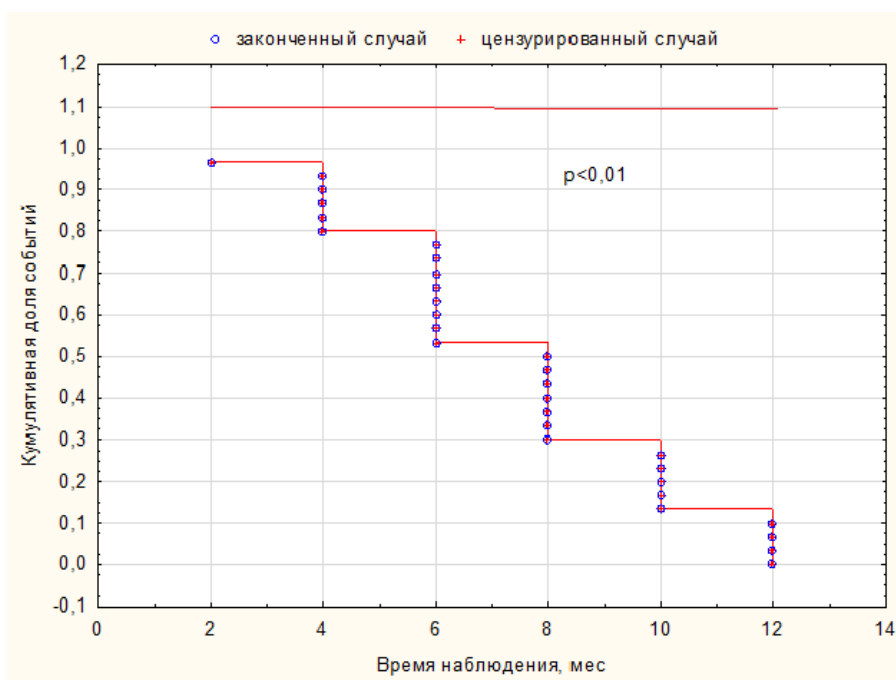


Рисунок 20 - Кривая Каплана-Мейера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня Лп-ФЛА2

В обеих группах не выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между уровнем Лп-ФЛА2 и показателями углеводного обмена (базальной гликемией, индексом тканевой инсулинорезистентности НОМА-IR, HbA1c).

В настоящем исследовании наглядно продемонстрирована патогенетическая значимость и прогностическая роль мало известного и недостаточно изученного нового биомаркера внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2. Показано, что скрининг уровня в крови Лп-ФЛА2 в качестве независимого маркера рестенозирования стентов после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации и прогрессирования коронарной недостаточности в дополнение к объективным клиническим критериям ИБС позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС, отягощенной СД у больных, подвергшихся коронарной реваскуляризации, и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском осложнений для более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованной стратегии патогенетической профилактической терапии. Более того, анализ современной литературы по обсуждаемой проблеме

продемонстрировал важный в практическом отношении факт, согласно которому повышенный уровень Лп-ФЛА2 является новой метаболической мишенью для терапии статинами, что представляется актуальным в отношении тактики ведения больных с СД с рецидивами стенокардии и рестенозированием стентов после коронарной реваскуляризации.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МАРКЕРА РЕЗИСТИНА В ТЕЧЕНИИ ИБС И СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА КОРОНАРНОГО РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Известно, что риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышенной смертности у пациентов с ИБС, ассоциированной с метаболическим синдромом или СД 2 типа регистрируется в 2-4 раза чаще, по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. По данным ВОЗ СД 2 типа — одно из наиболее распространенных (до 8,3% в популяции взрослого населения) неинфекционных заболеваний, продолжающего неуклонно расти, что позволяет специалистам говорить надвигающейся неинфекционной эпидемии СД [19].

Среди мужчин, больных ИБС с установленным СД риск развития стенозирующего коронарного атеросклероза выше в 3-4 раза, у женщин в 8-11 раз, чем у пациентов без СД [18, 73]. В связи с этим новые технологии эндоваскулярной коронарной реваскуляризации являются приоритетными, обеспечивая хорошее качество жизни и улучшение прогноза пациентов с метаболическим синдромом. Вместе с тем, у пациентов, перенесших эндоваскулярное коронарное стентирование возникает серьезная проблема возобновления стенокардии, вызываемая рестенозированием стентов [18, 73, 162, 155]. Частота рестенозирование стентов достаточно высокая (12-40%) [147]. В связи с этим имеется необходимость разработки надежных предикторов, которые позволили использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС и метаболического синдрома при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2 типа.

В последние годы убедительно продемонстрировано, что сочетания факторов риска, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия и хронического аутоиммунного воспаления, являются патогенетической основой

прогрессирования коронарного атеросклероза [165, 65]. Показано, что при метаболическом синдроме жировая ткань избыточно экспрессирует некоторые гормоны и цитокины, которые активно модулируют энергетический и жировой гомеостаз, обмен глюкозы [65]. В частности, такие адипоцитокينات, как ФНО- α , лептин и адипонектин влияют на промежуточный метаболизм и на энергетический баланс [125, 185].

В 2000 — 2001 гг. открыт новый адипоцит — специфический секретируемый фактор — резистин, относящегося к семейству цистеинсодержащих белков FIZ (found in inflammatory zone), обнаруженных в зоне воспаления [141]. У человека повышенная экспрессия резистина объясняется патогенетической взаимосвязью ожирения и СД 2 типа с инсулинорезистентностью [185, 152, 141, 153, 1]. Синтез резистина индуцируется разными стимулами, в том числе провоспалительными цитокинами, липополисахаридами, генетически детерминированными факторами. Резистин вырабатывается клетками костного мозга, кардиомиоцитами, кардиальными фибробластами, плацентарной тканью, клетками поджелудочной железы, легкими и др. Резистин участвует в патогенезе атеросклероза посредством эндотелиальной дисфункции, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, дифференцировку моноцитов в макрофаги и пенистые клетки.

Как бы то ни было, физиологическая роль резистина в развитии атеросклероза остается пока не изученной. Коронарный рестеноз является важнейшей проблемой сопровождающей имплантацию эндоваскулярных стентов у пациентов с СД, прогностическая значимость нового биомаркера воспаления в атеросклеротической бляшке резистина не вполне ясна.

Задачей исследования, представленного в данном разделе работы, являлась оценка прогностической значимости биомаркера внутрисосудистого воспаления резистина в стратификации риска рестеноза после имплантации коронарных стентов у пациентов с СД 2 типа.

Проведено открытое клинически и коронаро-ангиологически контролируемое рандомизированное 12-месячное проспективное исследование по

оценке риска развития рестеноза после имплантации коронарных стентов, по степени выраженности повышенной экспрессии нового маркера внутрисосудистого воспаления резистина у 60 пациентов с СД 2 типа. В зависимости от особенностей клинического течения коморбидной патологии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа обследованные больные были распределены в две группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с благоприятным течением патологии без клинических проявлений рестенозирования после имплантации коронарных стентов. Во 2-ю группу были включены 30 больных с неблагоприятным течением патологии и клинико-ангиологическими проявлениями рестеноза коронарных стентов. Клинико-демографическая характеристика больных ИБС с СД 2 типа в 2 группах представлены в таблице 10.

В первую группу вошли 24 мужчин и 6 женщин; в возрасте по медиане составившей 60,0 лет [56,0; 67,0]. Клинически диагностировалась стенокардия напряжения I-II ФК у 22 (73%) пациентов, III ФК - у 8(27%); у 28 (93%) обследованных регистрировалась сопутствующая АГ, ИМТ составил 31 кг/м^2 [27,0; 34,0]. Длительность СД 2 типа варьировала в пределах 4,5 года [1,0;7,0].

Во 2-й группе также преобладали мужчины - 23 (77%), по сравнению с женщинами - 7 (23%); средний возраст пациентов 60,3 лет [55,0; 65,0], ИМТ $29,0 \text{ кг/м}^2$ [27,0; 33,0] и давность СД 2 типа 5,0 лет [1,0; 9,0]. Пациенты включенные в исследование получали сахароснижающую терапию, назначенную эндокринологом. Пациенты с ожирением преобладали в первой группе – 18 (60%) пациентов; во второй группе ожирение выявлялось в 12 (40%) случаев.

Таблица 10 - Клинико-демографическая характеристика больных, сформированных по группам в зависимости от характера течения заболевания(Ме[LQ;LQ])

Показатели	Благоприятное течение (группа 1, n=30)		Неблагоприятное течение (группа 2, n=30)		Р
	Абс	%	Абс	%	
Возраст, годы	60,0 [56,0; 67,0]		60,0 [55,0; 65,0]		Нд
Пол, м/ж	24/6	80/20	23/7	77/23	Нд
ИМТ, кг/м ²	31,0 [27,0; 34,0]		29,0 [27,0; 33,0]		Нд
Ожирение, п	18	60	12	40	0,07
Курение, п	8	27	3	10	Нд
I-II ФК стенокардии, п	22	73	18	60	Нд
III ФК стенокардии, п	8	27	12	40	Нд
Перенесенный ИМ, п	18	60	24	80	Нд
Длительность ИБС, лет	5,0 [3,0; 7,0]		6,0 [5,0; 10,0]		Нд
АГ, п	28	93	30 (100%)	100	Нд
Длительность СД, лет	4,5 [1,0; 7,0]		5,0 [1,0; 9,0]		Нд
ФКпоNYHAII, п	22	73	18	60	Нд
ФК по NYHAIII, п	8	27	12	40	Нд
ТФН, Вт	50,0 [25,0; 75,0]		25,0 [25,0; 50,0]		0,02
Медикаментозное лечение					
иАПФ, п	19	63	21	70	Нд
Нитраты, п	3	10	10	33,3	0,02
Диуретики, п	8	26	8	26	Нд
β-адреноблокаторы, п	22	73	28	93,3	Нд
Антагонистыкальция,п	3	10	4	13	Нд
Аспирин, п	30	100	30	100	Нд
Клопидогрел, п	30	100	30	100	Нд
Аторвастатин, п	30	100	30	100	Нд
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТФН – толерантность к физической нагрузке					

По исходным клиническим, функциональным и коронароангиографическим данным пациенты 2-й группы имели более выраженный ФК тяжести клинических проявлений ИБС: в 1-й группе стенокардией напряжения ФК I-II регистрировалась у 22(73%) больных, III ФК – у 8 (27%); во 2-й группе стенокардия напряжения ФК I-II регистрировалась у 18 (60%) больных и ФК III

- 12 (40%). Перенесенные инфаркты миокарда в первой группе установлены в 60% случаев, во второй группе у 80%.

Все больные получали антиишемическую, гипотензивную терапию и статины. Обследованные обеих групп вели дневники самонаблюдения с периодической регистрацией артериального давления и суточной потребности в нитроглицерине. В группе с неблагоприятным течением заболевания среднесуточная потребность в нитроглицерине составила 3 таблетки/сутки.

Всем больным выполнена эндоваскулярная коронарная реваскуляризация посредством стентирования целевых коронарных артерий.

Клиническая характеристика метаболического профиля крови представлена в таблице 11.

У пациентов 1-й группы уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови колебался в пределах 16,1 [13,2; 18,9] мЕг/мл и соответствовал референсным значениям (2,6 – 24,9 мЕг/мл) такового. При этом в целом по группе этому выявлялась тканевая инсулинорезистентность по гомеостатическому индексу НОМА-IR составила 4,2 при ее референсных значениях < 2,77 у.е. Уровень базальной гликемии колебался в пределах нормальных значений составив 5,6 ммоль/л [5,3; 6,1], HbA1c- 5,8% [5,4; 6,3]. У пациентов 2-й группы диагностировались базальная гипергликемия – 6,5 ммоль/л [5,3; 7,2] и повышенный уровень HbA1c - 6,8% [6,1; 7,6].

У пациентов этой группы диагностировалась также атерогенная дислипидемия, проявившаяся гиперхолестеринемией, достигавшей 6,1 [5,3; 6,7] ммоль/л, атерогенного ХС-ЛПНП – 3,25 [2,44; 4,3] ммоль/л и гипертриглицеридемией - 2,4 [1,85; 2,3] ммоль/л. При этом уровень антиатерогенного ХС-ЛПВП в крови оказался явно сниженным - 0,99 [0,84; 1,03] ммоль/л. Анализ липидного спектра у больных 1-й группы выявил умеренную гиперхолестеринемия ХС-ЛПНП 2,6 [2,3; 3,8] ммоль/л при тенденции к снижению уровня антиатерогенного ХС-ЛПВП 1,11 [0,96; 1,21] ммоль/л, что в целом по группе нашло отражение в повышении индекса атерогенности на 25%

по сравнению с референсными значениями. Уровень ОХ в 1 группе составил 4,44 [4,0; 5,4] ммоль/л.

Таблица 11 - Клиническая характеристика метаболического профиля после эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с ИБС, ассоциированный с СД 2 типа, (Me[LQ;LQ])

Показатели	Референсные значения	Группа 1 Благоприятное течение (n=30)	Группа 2 Неблагоприятное течение (n=30)	<i>p</i>
ИРИ, mEg, мл	2,6-24,9	16,1 [13,2; 18,9]	22,7 [18,4; 28,7]	0,0004
НОМА-IR, у.е	<2,77	4,2 [2,7; 4,9]	10,3 [8,1; 13,8]	0,0001
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	5,6 [5,3; 6,1]	6,5 [5,3; 7,2]	0,007
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	≤7,8	8,7 [7,8; 11,5]	9,6 [8,3; 11,8]	Нд
НbA1c, %	<6,5	5,8 [5,4; 6,3]	6,8 [6,1; 7,6]	0,001
ОХ, ммоль/л	<4,2	4,44 [4,0; 5,4]	6,1 [5,3; 6,7]	0,001
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,96 [1,12; 2,6]	2,4 [1,85; 2,3]	0,02
ХС-ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,6 [2,3; 3,8]	3,25 [2,44; 4,3]	0,02
ХС-ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,11 [0,96; 1,21]	0,99 [0,84; 1,03]	0,03
Резистин, нг/мл	5-9,0	5,49 [3,24;12,35]	8,8 [3,59;21,85]	0,0001
Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин; НbA1c - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulinresistance index; ОХ – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды;				

Концентрация резистина в крови у пациентов с СД 2 типа 1-й группы колебалась в пределах физиологических значений, составив по своей медиане 5,49 [3,24;12,35] нг/мл. Во 2-й группе неблагоприятному течению ИБС,

коморбидной с СД 2 типа установлен уровень в крови резистина по верхней границе нормы — 8,8 нг/мл [3,59; 21,85], но превышал на 20% содержание такового в крови больных в 1-й группе. Следовательно, у пациентов 2-й группы неблагоприятному течению ИБС, ассоциированной с СД 2 типа сопутствовала тенденция к явной гиперрезистинемии.

Анализ патогенетической значимости резистина в качестве биологического маркера рестеноза стентов у пациентов с СД 2 типа показал, что у пациентов 1-й группы, у подавляющем большинстве случаев определялась норморезистинемия. При этом в группе клинически не регистрировались нестабильная стенокардия, повторные ИМ или прогрессирование ХСН (рисунок 21).

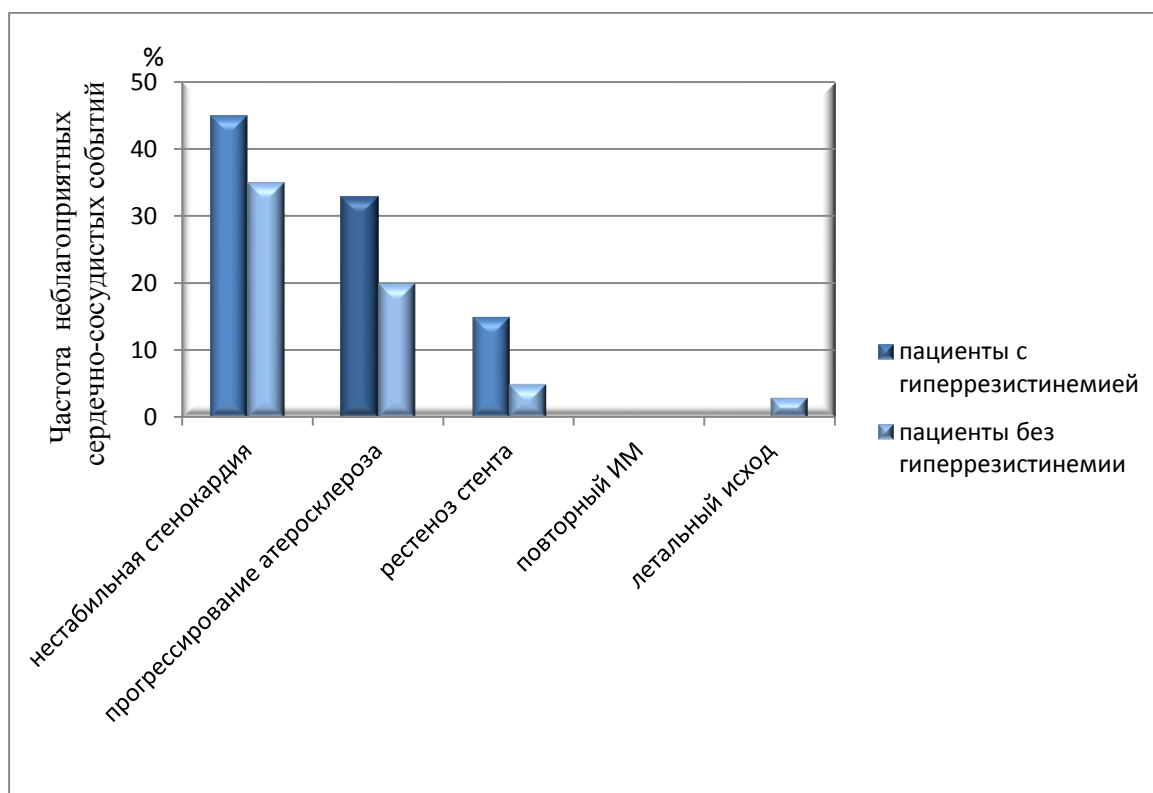


Рисунок 21 - Неблагоприятные кардиоваскулярные исходы у пациентов с СД, во взаимосвязи с относительным уровне гиперрезистинемии в течение 12-ти месячного проспективного наблюдения

Во 2-й группе у подавляющего большинства пациентов регистрировалась нестабильная стенокардия - 24 (80%), в одном случае летальный исход — 1 (3%) от ИМ, рестеноз стента диагностировался в 6 (20%) случаях, рецидив стенокардии

в 16 (53,3%) случаях. Следовательно, анализ полученных данных наглядно продемонстрировал тяжесть клинического течения ИБС явной гиперрезистентимией, диагностировавшейся во 2-й группе у больных ИБС, коморбидной с СД 2 типа, по сравнению с 1-й группой. Сравнительные данные корреляция между уровнем резистина и индексом HOMA-IR в 1-й и во 2-й группах представлены на рисунке 22, 23.

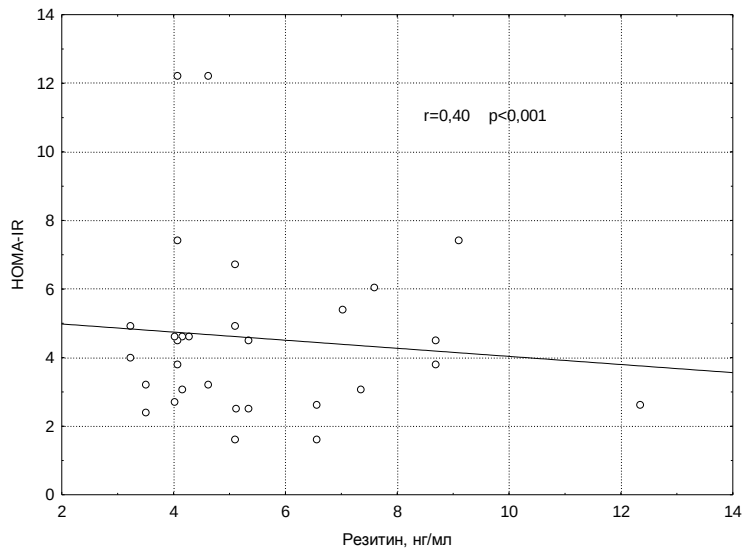


Рисунок 22 - Оценка корреляционной взаимосвязи концентрации резистина в крови с инсулинорезистентностью у больных СД 2 типа 1 группы

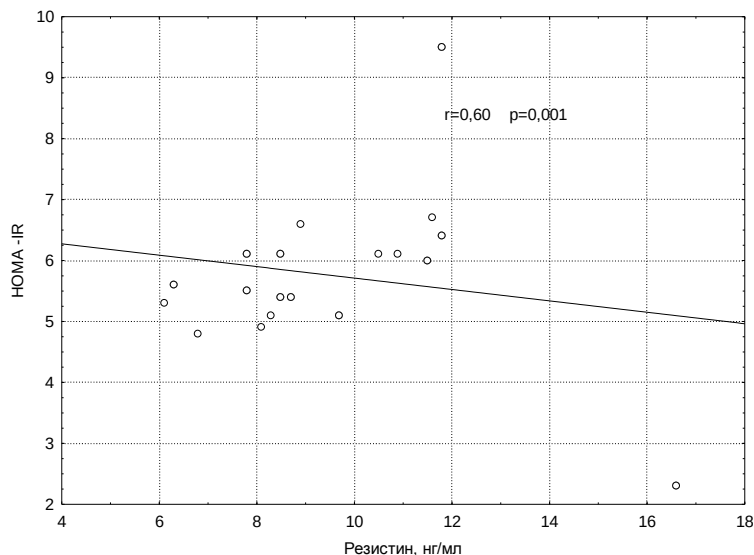


Рисунок 23 - Оценка корреляционной взаимосвязи концентрации резистина в крови с инсулинорезистентностью у больных СД 2 типа 2 группы

Так, у больных СД 2 типа во 2-й группе с неблагоприятным течением коморбидной патологии чаще регистрировались коронарные рестенозы стентов с возникавшей необходимостью повторной имплантации стентов в целевые коронарные артерии. Этому сопутствовало развитие тканевой инсулинорезистентности (по метаболическому индексу HOMA-IR) и гиперрезистенемии (рисунок 24).

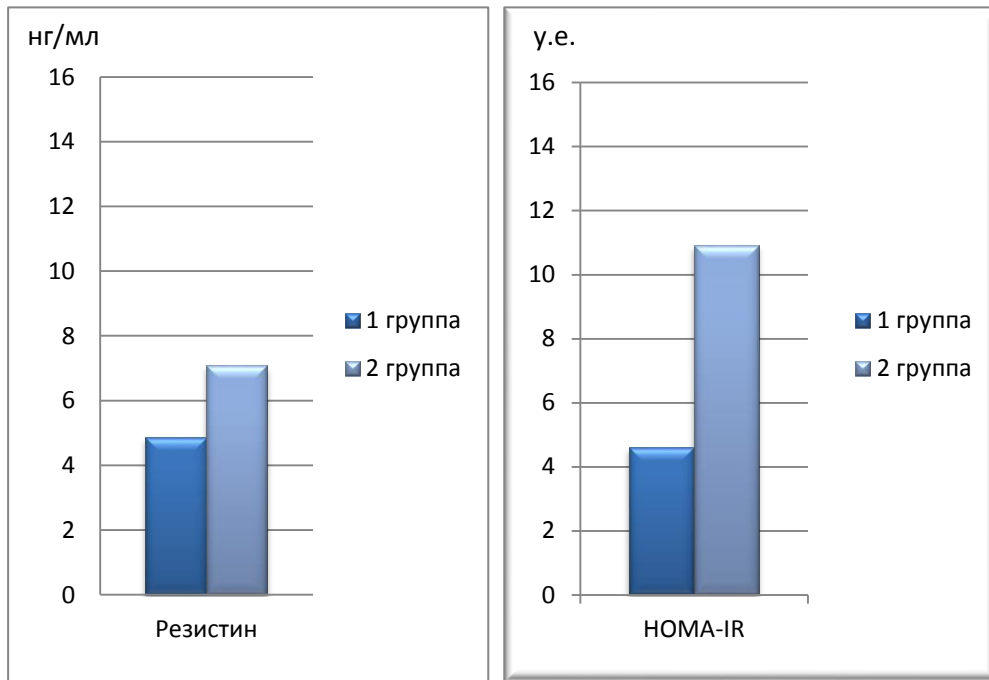


Рисунок 24 - Взаимосвязь инсулинорезистентности (по индексу HOMA-IR) с уровнем резистина в крови у пациентов с СД без рестенозов коронарных артерий и с рестенозами стентов

Следовательно, повышенная тканевая инсулинорезистентность имеет важное патогенетическое значение в прогрессировании течения коморбидной патологии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

ROC — анализ, представленный на рисунке 25, показал прогностическую значимость медиатора воспаления резистина. Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значений концентрации резистина, составляющее 5,35 нг/мл. Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 86,2% и специфичностью 70%. При этом,

площадь под кривой ($AUC \pm S.E$) для показателей резистина составила $0,793 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,7 – 0,9; $p < 0,0001$) (рисунок 25).

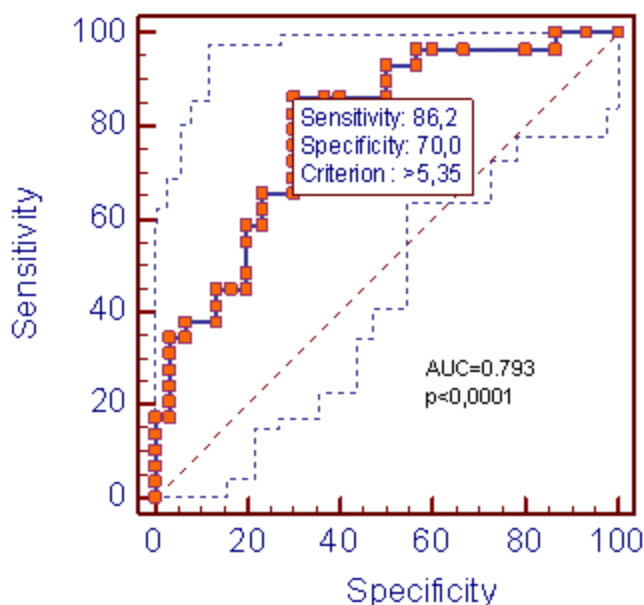


Рисунок 25 - ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови резистина у пациентов с СД 2 типа

Детальный анализ по Каплану — Майеру взаимосвязи частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с уровнем резистина в крови продемонстрировал возрастание степени риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и коронарного рестеноза у пациентов с СД 2 типа при уровне резистина в крови выше 7,8 мг/мл (рисунок 26). Следовательно, новый малоизученный провоспалительный биомаркер резистин является важным метаболическим фактором для стратификации риска коронарного рестенозирования после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа.

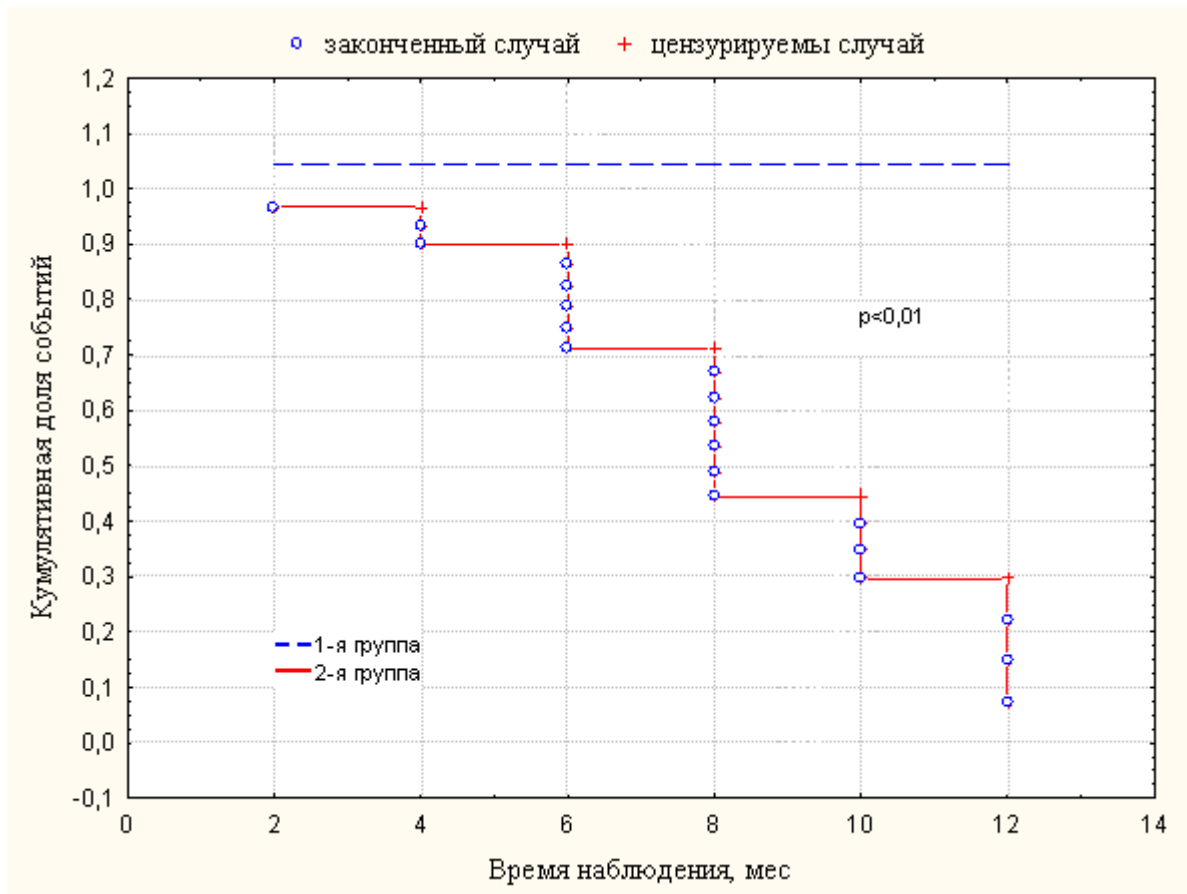


Рисунок 26- Анализ по Каплану – Майеру с оценкой влияния в крови резистина на прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и рестеноза коронарных артерий

В представленном исследовании новый биомаркер внутрисосудистого воспаления — резистин характеризуется как независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и рестеноза стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Резистин является важным метаболическим фактором в качестве дополнительного биомаркера для клинического прогнозирования исходов после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа.

Проведенное исследование показало, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов и особенностей течения ИБС, ассоциированной с СД 2 типа в дополнении к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии, позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения пациентов с СД 2

типа, перенесших коронарное стентирование и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском для целевого, более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения. Кроме того, результаты настоящего исследования продемонстрировали важный в практическом отношении фактор, согласно которому метаболические нарушения, проявляющиеся развитием тканевой инсулинорезистентности, следует рассматривать как потенциальную мишень для целевых терапевтических воздействий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Глава 6
ВОЗМОЖНОСТИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЖ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
БЛОКАТОРОВ АТ₁-РЕЦЕПТОРОВ АРА ВАЛСАРТАНОМ ИЛИ
ТЕЛМИСАРТАНОМ В СРАВНЕНИИ С иАПФ ФОЗИНОПРИЛОМ У
БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С СД 2 ТИПА ПОСЛЕ
ИМПЛАНТАЦИИ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

Результаты различных Российских клинических исследований, включавших в целом около 150 000 больных, убедительно свидетельствовали о том, что применение препаратов, относящихся к классу иАПФ снижают смертность, а также риск развития инфаркта миокарда в среднем на 32% [139], предотвращают инциденты мозговых инсультов, а также прогрессирование СН при ишемической дисфункции ЛЖ и диабетической кардиомиопатии [192, 164, 136, 113], перенесенными сосудистыми заболеваниями [126, 114, 104] или СД, при котором имеется высокий риск развития осложнений [127]. Установлено, что иАПФ блокируют метаболизм главным образом гомоциркуляторного ангиотензина II в организме, поэтому предполагают, что применение блокаторов тканевых рецепторов ангиотензина II может быть более эффективным. В то же время иАПФ подавляют деградации брадикинина, что сопровождается увеличением вазодилатации. У больных с СН возрастает в крови уровень ангиотензина II, способствуя прогрессированию симптомов СН часто, несмотря на прием иАПФ [150]. При этом, назначение АРА приводит к снижению смертности от сердечно – сосудистых причин и уменьшению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН [121, 101, 151]. Комбинированное применение β-блокаторов с АРА обеспечивало снижение риска сердечно - сосудистых осложнений у больных с низкой ФВ ЛЖ и при наличии артериальной гипертонии и гипертрофии ЛЖ [105]. Тем не менее, до последнего времени оставалась недостаточно ясной роль использования АРА для вторичной профилактики сердечно – сосудистых осложнений в особой группе больных высокого риска после перенесенного ИМ или коронарной реваскуляризации при коморбидной

патологии и у пожилых пациентов в качестве терапии, альтернативной ингибиторам АПФ [201, 57].

Задачей исследования, представленной в этой главе, явилась оценка динамики и прогностической значимости СД 2 типа и его факторов риска у больных ИБС, страдающих АГ, подвергшихся коронарной реваскуляризации на фоне терапии включавшей фозиноприл, или валсартан или телмисартан по результатам проспективного наблюдения.

В исследование были включены 102 больных ИБС, перенесших ранее ИМ, коморбидны с СД 2 типа и подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. После подписания пациентами информированного согласия на проспективное наблюдение с осуществлением соответствующей профилактической патогенетической терапии, обследуемые были рандомизированы (методом конвертов) в три группы. В первую группу вошли пациенты с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, перенесших ранее ИМ и подвергшихся коронарной реваскуляризации, которым профилактически назначался АРА валсартан в дозе 80 мг/сутки.

Во вторую группу вошли пациенты с коморбидной патологией, аналогичной в предыдущей группе, которым в качестве патогенетической профилактической терапии назначался другой АРА - телмисартан в дозе 40 мг/сутки.

В третью группу вошли пациенты, которым назначали иАПФ фозиноприл в средней суточной дозе 10 мг/сутки.

Пациенты обследованных групп были сопоставимы по возрасту, уровню АД и исходному состоянию метаболического профиля и сердечно-сосудистой системы (таблица 12). Клиническая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [52], Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [53], рекомендациями Европейского общества кардиологов [112], рекомендации по диагностике и лечению СД [27].

Показатели	группа 1, n=34		группа 2, n=34		группа 3, n=34	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Возраст, годы	66,4±7,2		66,4±7,1		66,5±7,3	
Пол, м/ж	24/10	70,6/29,4	26/8	76,4/23,6	25/9	73,5/26,5
ИМТ, кг/м ²	28,1±4,5		28,1±4,6		28,0±4,5	
Ожирение, п	24	70,5	26	77,5	23	67,6
Курение,(п):						
В настоящее время	4	12,4	4	12,4	5	12,9
Ранее курили	17	52,0	18	52,3	17	52,0
Стенокардия напряжения						
I-II ФК, п	28	82,3	27	79,4	28	82,3
III ФК, п	6	17,6	7	20,5	6	17,6
Перенесенный ИМ, п	34	100	34	100	34	100
Длительность ИБС, лет	10,5±3,5		9,5±3,9		9,1±1,3	
АГ, п	34	100	34	100	34	100
Длительность СД, лет	4,5±1,5		3,9±0,9		4,1±1,1	
ФК по NYHA II, п	29	85,2	30	88,2	30	88,2
ФК по NYHA III, п	5	14,7	4	11,7	4	11,7
ТФН, Вт	68,5±8,4		67,1±9,3		67,1±9,1	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТФН – толерантность к физической нагрузке

Динамика основных параметров артериального давления по данным СМАД у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа

Для оценки влияния на суточный профиль АД комбинированной терапии включавшей иАПФ фозиноприл, или АРА валсартан или телмисартан, всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) исходно и через 3 месяца. Анализ полученных данных показал, что исходно, показатели СМАД в группах обследованных не различались ($p>0,05$).

Оценка среднесуточных показателей АД проводили на основании Европейских рекомендаций по СМАД. Исходное среднесуточное систолическое АД (САД) у обследованных больных в группах оказалось умеренно повышенным: в 1-й группе $142,3 \pm 8,2$ мм рт. ст., во 2-й $143,4 \pm 7,2$ мм рт. ст., в 3-й группе - $141,2 \pm 6,0$ мм рт. ст. ($p>0,05$). Среднесуточное диастолическое АД (ДАД), также несколько превышало нормальные значения: $84,2 \pm 2,9$ мм рт. ст., $84,8 \pm 2,6$ мм рт. ст., $83,4 \pm 2,6$ мм рт. ст. соответственно ($p>0,05$). Среднедневные показатели АД оказались повышенными и составили для САД: в 1-й группе $174,6 \pm 9,1$ мм рт. ст., во 2-й $164,6 \pm 6,5$ мм рт. ст., в 3-й группе $149,1 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($p>0,05$); для ДАД: $84,9 \pm 3,4$ мм рт. ст., $85,9 \pm 2,4$ мм рт. ст., $84,5 \pm 4,6$ мм рт. ст. соответственно ($p>0,05$). Средние значения ночного САД равнялись: в 1-й группе $129,6 \pm 4,3$, во 2-й $130,1 \pm 3,6$ мм рт. ст., в 3-й группе $130,5 \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p>0,05$). Для ДАД: $75,1 \pm 2,6$ мм рт. ст., $77,2 \pm 3,1$ мм рт. ст., - $76,2 \pm 2,4$ мм рт. ст. соответственно ($p>0,05$), что также несколько превышало нормальные значения.

Индекс времени (ИВ) гипертензии, позволяющий оценить «нагрузку давлением», в 1-й группе составил для САД днем $52,7 \pm 7,8\%$, для ДАД - $57,5 \pm 7,5\%$ ($p>0,05$); во 2-й для САД - $55,7 \pm 7,8\%$, для ДАД - $57,9 \pm 7,5\%$ ($p>0,05$); в 3-й группе составил днем для САД - $54,7 \pm 4,8\%$, для ДАД - $58,3 \pm 5,5\%$ (при норме $< 15\%$). Ночной ИВ был так же явно повышен: для САД - $77,7 \pm 4,0\%$, для ДАД - $62,1 \pm 5,2\%$. Ночной ИВ был так же явно повышен: в 1-й группе для САД - $77,6 \pm 8,3\%$, для ДАД - $76,9 \pm 9,2\%$ ($p>0,05$); во 2-й группе для САД - $76,9 \pm 9,2\%$, для ДАД - $60,1 \pm 5,6\%$ ($p>0,05$); в 3-й группедляСАД - $77,7 \pm 4,0\%$, для ДАД -

62,1±5,2%. Таким образом, исходно ИВ по группам, у обследованных больных превышал на 50%, что свидетельствовало о наличии стабильной гипертензии в течение суток.

Вариабельность САД и ДАД (ВСАД, ВДАД) отражала колебания АД в течение суток. Были установлены высокие цифры ВСАД и ВДАД в дневное время с некоторым снижением ночью. Исходно показатель ВСАД днем составил: в 1-й группе 16,7±1,4 мм рт. ст., во 2-й 17,1±1,1 мм рт. ст., в 3-й группе составила 17,5±1,1 мм рт. ст. ($p>0,05$). ВДАД днем: в 1-й группе 15,8±1,1 мм рт. ст., во 2-й 16,2±1,7 мм рт. ст., в 3-й группе – 16,1±1,6 мм рт. ст. (при норме <15 мм рт. ст.) ($p>0,05$). Ночные показатели ВСАД оказались равными: в 1-й группе 17,1±1,3 мм рт. ст., во 2-й 17,8±1,6 мм рт. ст., в 3-й группе колебалась в пределах 16,8±1,5 мм рт. ст. (при норме <14 мм рт. ст.) ($p>0,05$). ВДАД ночью: в 1-й группе 13,1±2,1 мм рт. ст., во 2-й группе 13,6±1,6 мм рт. ст., в 3-й группе – 13,6±1,8 мм рт. ст. (при норме <12 мм рт. ст.) ($p>0,05$). Таким образом, в группах, как в ночные, так и в дневные часы установлено исходное увеличение вариабельности АД, что вероятно может ассоциироваться с поражением органов мишеней, в частности с гипертрофией миокарда ЛЖ.

Исходно средние значения СНС оказались сниженными и составили для САД: в 1-й группе 10,8±6,4%, во 2-й 11,2±1,4% ($p>0,05$), с преимущественным снижением показателя для ДАД: в 1-й группе 9,1±5,5%, во 2-й 9,4±6,1% ($p>0,05$). Таким образом, в группах обследованных по своим индивидуальным значениям СНС АД преобладал профиль «non-dipper» 52,9%, оптимальный суточный профиль АД «dipper» диагностирован у 29,4% обследованных, пациенты с ночной гипертензией «night-peaker» составили 17,6%. Избыточная СНС «over-dipper» среди обследованных не регистрировалась. В 3-й группе средние значения СНС оказались сниженными и составили для САД – 12,1±1,4%, с преимущественным снижением показателя СНС для ДАД в пределах 9,4±6,1% (при норме для СНС САД и ДАД 10–20%). Таким образом, все обследованные 3-й группы по своим индивидуальным значениям СНС АД были разделены следующим образом: 10

(29,4%) пациентов с оптимальным суточным профилем АД «dipper», недостаточное снижение АД «non-dipper» регистрировалось у 18 (53,1%) обследованных, 6 (17,6%) пациентов имели ночную гипертензию «night-reaker». Учитывая недостаточную СНС, большая часть обследованных, представляет собой группу неблагоприятного прогностического риска кардиоваскулярных событий в ночные часы.

Величина утреннего повышения (ВУП) АД, характеризуется непосредственно амплитудой повышения и скоростью утреннего подъема. Величину определяли с 4 до 10 часов по разнице между максимальными и минимальными значениями. Исходно ВУП САД и ДАД составила: в 1-й группе $60,4 \pm 7,1$ и $40,8 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), во 2-й $61,2 \pm 6,8$ и $42,4 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), в 3-й группе исходно ВУП САД и ДАД составила $61,6 \pm 3,1$ и $41,2 \pm 5,9$ мм рт. ст./ч соответственно (норма для САД < 56 мм рт. ст./ч, для ДАД < 36 мм рт. ст./ч), и явно превышала нормальные значения, что позволяет отнести обследованных к категории больных с высоким риском развития внезапной смерти, инсульта и инфаркта миокарда, событий, которые в большей степени приходятся на утренние часы.

Среднесуточный показатель пульсовое АД, как один из предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий также оказался повышенным и составил: в 1-й группе $58,1 \pm 7,8$ мм рт. ст., во 2-й $58,6 \pm 7,1$ мм рт. ст., 3-й группе $57,8 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Оценка антигипертензивной эффективности АРА валсартана по данным СМАД

На фоне терапии, включавшей в себя валсартан в дозе 80 мг/сут, показатели СМАД претерпели ряд существенных изменений. Так, регистрировалось уменьшение среднесуточных показателей для САД на 7,9% с $142,3 \pm 8,2$ до $131,1 \pm 8,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), для ДАД на 9% с $84,2 \pm 2,9$ до $76,6 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), таким образом, приближаясь к нормальным величинам. При сравнении

полученных результатов в группах, регистрировалось достоверное снижение среднесуточного ДАД на 2,7% по сравнению с таковым в 3-й группе ($p<0,001$). Среднедневные цифры САД отреагировали снижением на 22,3% с $174,6\pm9,1$ до $135,5\pm6,8$ мм рт. ст, для ДАД на 10,7% с $84,9\pm3,4$ до $75,8\pm2,9$ мм рт. ст. ($p<0,001$) соответственно, также приближаясь к нормальным значениям. При сравнении полученных показателей в группах, наблюдалось снижение САД на 6,3% ($p<0,01$), и ДАД, на 3,9% ($p<0,001$) по сравнению таковым в 3-й группе. Средноночные изменения характеризовались снижением САД на 5,9% с $129,6\pm4,3$ до $121,9\pm3,4$ мм рт. ст. ($p<0,001$), ДАД на 6,2% с $75,1\pm2,6$ до $70,4\pm1,4$ мм рт. ст. ($p<0,001$), приближаясь к нормальным значениям(рисунок 27).

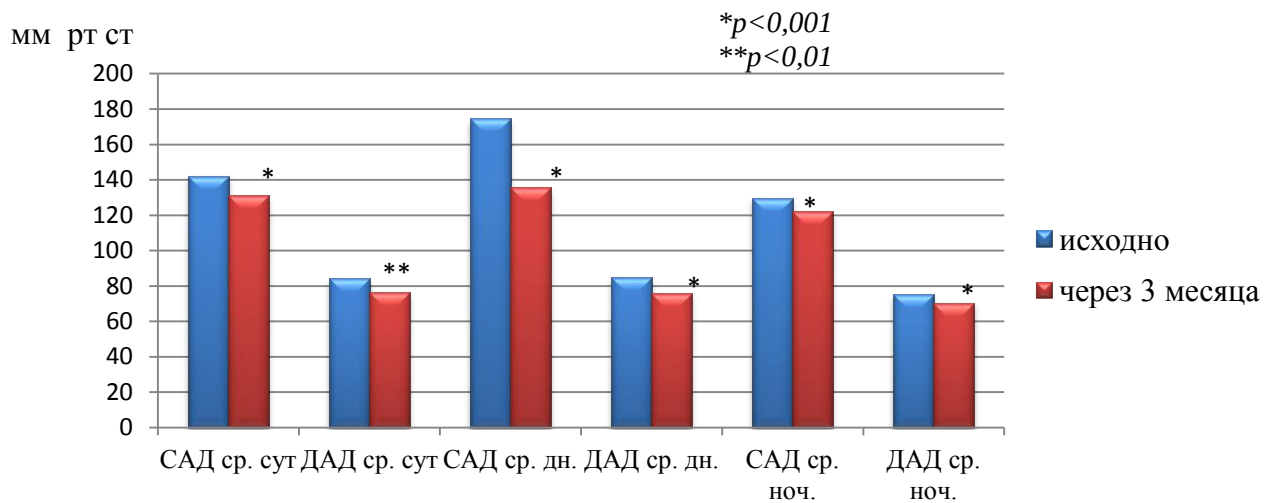


Рисунок 27 - Показатели СМАД при применении валсартана

Индекс времени гипертензии САД отреагировал снижением днем на 25,8%, ночью на 32,1% ($p<0,001$). Для ДАД уменьшение индекса времени составило днем 23,8%, ночью 31,1% ($p<0,001$). Ночные значения ИВ для САД и ДАД оказались достоверно ниже величин в 3-й группе на 11 и 12,7% соответственно ($p<0,05$, $p<0,01$).

Вариабельность САД днем снизилась на 8,7%, составив $14,9\pm1,1$ мм рт. ст. ($p<0,001$), ДАД на 9,8%, составив $14,2\pm1,4$ мм рт. ст. Ночная вариабельность для САД снизилась на 9,9%, составив $15,3\pm1,2$ мм рт. ст. ($p<0,001$), для ДАД на 9,3%, составив $12,1\pm1,8$ ($p<0,001$).

ВУП для САД снизилась на 14,1% составив $52,6 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ВУП для ДАД на 9,2% составив $36,2 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Наравне с вышеописанными изменениями, показатель ПАД отреагировал снижением на 6,4%, составив $54,3 \pm 4,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 - Характеристика показателей СМАД у обследованных лиц на фоне применения валсартана ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
ИБ САД день, %	$52,7 \pm 7,8$	$39,1 \pm 9,6^{***}$	-25,8
ИБ ДАД день, %	$57,5 \pm 7,5$	$43,8 \pm 8,6^{***}$	-23,8
ИБ САД ночь, %	$77,7 \pm 8,3$	$52,7 \pm 9,2^{***}$	-32,1
ИБ ДАД ночь, %	$76,9 \pm 7,6$	$40,1 \pm 8,5^{***}$	-31,1
ВСАД день, мм рт. ст.	$16,7 \pm 1,4$	$14,9 \pm 1,1^{***}$	-8,7
ВДАД день, мм рт. ст.	$15,8 \pm 1,1$	$14,2 \pm 1,4^{***}$	-9,8
ВСАД ночь, мм рт. ст.	$17,1 \pm 1,3$	$15,3 \pm 1,2^{***}$	-9,9
ВДАД ночь, мм рт. ст.	$13,1 \pm 2,1$	$12,1 \pm 1,8^{***}$	-9,3
ВУП САД мм рт. ст./ч	$60,4 \pm 7,1$	$52,6 \pm 8,8^{**}$	-14,1
ВУП ДАД мм рт. ст./ч	$40,8 \pm 6,3$	$36,2 \pm 6,3^{**}$	-9,2
СНС САД, %	$10,8 \pm 6,4$	$13,2 \pm 1,8^*$	18,9
СНС ДАД, %	$9,1 \pm 5,5$	$12,6 \pm 5,8^*$	32,6
ПАД, мм рт. ст.	$58,1 \pm 7,8$	$54,3 \pm 4,0^*$	-6,4

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями

Характер суточного профиля АД на фоне проводимой терапии, претерпел ряд изменений. Так, СНС для САД повысилась на 18,9% ($p < 0,05$), СНС для ДАД на 32,6% ($p < 0,05$). При сравнении указанных показателей в группах, установлено повышение СНС для САД и ДАД на 7,5 и 8,7% соответственно, по сравнению с величиной в 3-й группе ($p < 0,001$).

Количество пациентов с оптимальным суточным профилем АД «dipper», увеличилось на 38,2%. Недостаточное снижение АД «non-dipper», исходно регистрировавшееся у 18 (52,9%) пациентов, по окончании терапии диагностировано у 9 (26,4%) больных. Количество лиц с ночной гипертензией «night-peaker», уменьшилось на 11,7%. В целом, имевшее место улучшение суточного профиля АД, преимущественно происходило за счет уменьшения

количества больных «non-dipper». Динамика показателей суточного профиля при сравнении со 2-й и 3-й группой, носила подобный характер. Так, установлено увеличение количества больных «dipper» на 3 (8,8%) человека, за счет уменьшения больных «non-dipper» на 2 (5,8%) человека и количества больных «night-peaker» на 1 человека (2,9%) по сравнению с 3-й группой (рисунок 28).

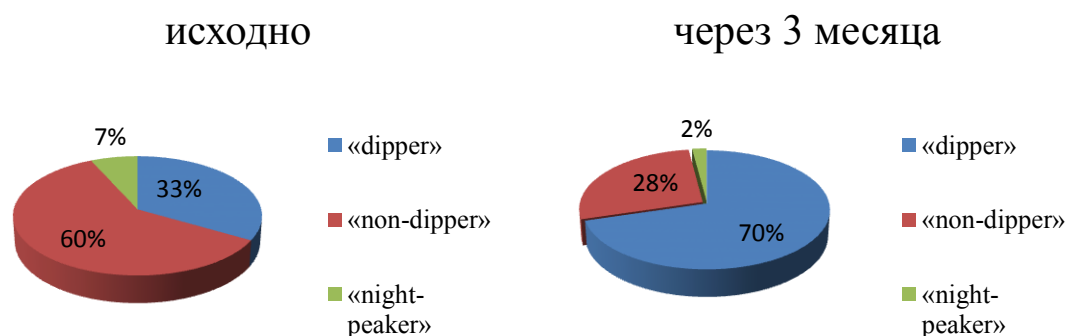


Рисунок 28 - Характеристика динамики типов суточного профиля по данным СМАД на фоне применения валсартана (%)

Оценка антигипертензивной эффективности курсовой 12-ти недельной патогенетической терапии АРА телмисартаном по данным СМАД

Комбинированная терапия с применением АРА телмисартана в дозе 40 мг/сут, сопровождалась существенными изменениями показателей СМАД. Так, показатель для САД уменьшился на 8,5% с $143,4 \pm 7,2$ до $131,1 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД редуцировало на 12,2% с $84,8 \pm 2,6$ до $74,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Таким образом, эти показатели АД под влиянием телмисартана приближались к нормальным величинам. Зарегистрировано существенное снижение среднесуточного показателя ДАД по сравнению с таковым в 1-й и 3-й группе ($p < 0,001$). Среднедневные цифры САД отреагировали снижением на 18,8% с $164,6 \pm 6,5$ до $133,6 \pm 4,8$ мм рт. ст., ДАД на 12,2% с $85,9 \pm 2,4$ до $75,4 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), варьируя в пределах нормальных значений. При сравнении полученных

показателей в группах зарегистрировано значимое снижение среднедневного САД и ДАД по сравнению с таковыми показателями в 3-й группе ($p<0,001$). Средноночные изменения АД под влиянием курсовой терапии телмисартаном характеризовались снижением САД на 7,1% с $130,1\pm 3,6$ до $120,8\pm 2,9$ мм рт. ст. ($p<0,001$), ДАД на 8,2% с $77,2\pm 3,1$ до $70,8\pm 3,2$ мм рт. ст. ($p<0,001$), приближаясь к нормальным значениям (рисунок 29).

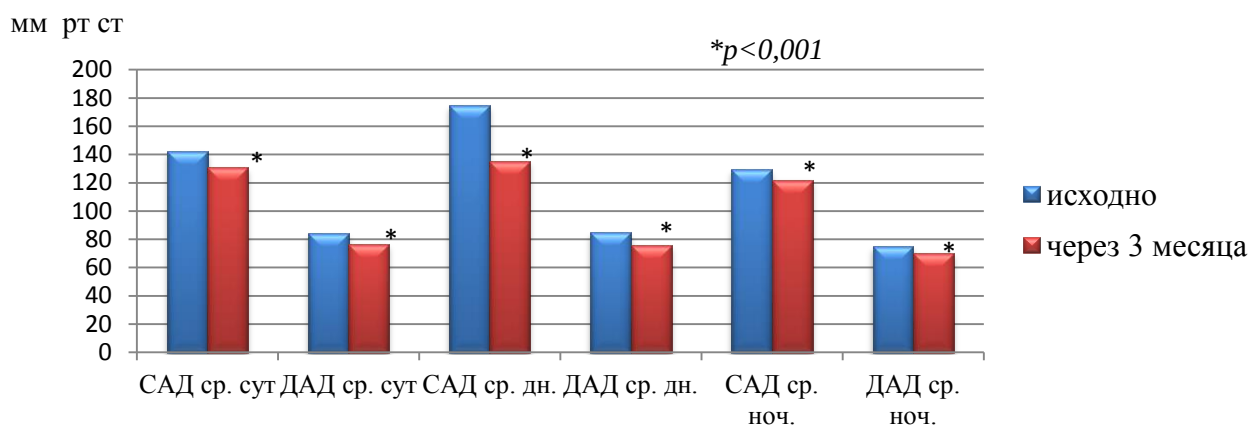


Рисунок 29 - Показатели СМАД при применении телмисартана

Индекс времени гипертензии САД отреагировал своим снижением днем на 28,3% с $55,7\pm 7,8$ до $39,9\pm 7,6\%$, ночью на 54,4% с $76,9\pm 9,2$ до $35,1\pm 9,2\%$ ($p<0,001$). Для ДАД индекс времени уменьшился днем на 39,4% с $57,9\pm 7,5$ до $35,1\pm 7,6\%$, ночью на 42,4% с $60,1\pm 5,6$ до $34,6\pm 5,6\%$ ($p<0,001$). При сравнении полученных показателей в группах зарегистрировано снижение ИВ САД и ДАД в дневные и ночные часы по сравнению с величинами в 3-й группе ($p<0,001$).

Вариабельность САД днем снизилась на 15,2% с $17,1\pm 1,1$ до $14,5\pm 1,1$ мм рт. ст., ночью на 14% с $17,8\pm 1,1$ до $15,3\pm 1,2$ мм рт. ст. ($p<0,001$). Вариабельность ДАД днем снизилась на 12,9% с $16,2\pm 1,7$ до $14,1\pm 1,8$ мм рт. ст., ночью на 12,5% с $13,6\pm 1,6$ до $11,9\pm 1,9$ мм рт. ст. ($p<0,001$).

Показатель ВУП для САД снизился на 15,1% с $61,2\pm 7,1$ до $51,9\pm 8,8$ мм рт. ст. ($p<0,001$), для ДАД на 15,5% с $42,4\pm 6,3$ до $35,8\pm 5,7$ мм рт. ст. ($p<0,001$).

Показатель ПАД отреагировал снижением на 5,3%, составив $55,5\pm 7,2$ мм рт. ст. ($p<0,05$).

Характер суточного профиля АД, на фоне проводимой курсовой терапии телмисартаном претерпел ряд изменений. Так, СНС для САД повысилась на 26,7% с $11,2 \pm 1,4$ до $14,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), СНС для ДАД на 39,4% с $9,4 \pm 6,1$ до $13,1 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 - Характеристика показателей СМАД у обследованных лиц на фоне применения телмисартана ($M \pm m$)

Показатель	2-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
ИБ САД день, %	$55,7 \pm 7,8$	$39,9 \pm 7,6^{***\#}$	-28,3
ИБ ДАД день, %	$57,9 \pm 7,5$	$35,1 \pm 7,6^{***\#\#}$	-39,4
ИБ САД ночь, %	$76,9 \pm 9,2$	$35,1 \pm 9,2^{***\#\#}$	-54,4
ИБ ДАД ночь, %	$60,1 \pm 5,6$	$34,6 \pm 5,6^{***\#\#}$	-42,4
ВСАД день, мм рт. ст.	$17,1 \pm 1,1$	$14,5 \pm 1,1^{***}$	-15,0
ВДАД день, мм рт. ст.	$16,2 \pm 1,7$	$14,1 \pm 1,8^{***}$	-12,9
ВСАД ночь, мм рт. ст.	$18,1 \pm 1,1$	$15,3 \pm 1,2^{***}$	-14,0
ВДАД ночь, мм рт. ст.	$13,6 \pm 1,6$	$11,9 \pm 1,9^{***}$	-12,5
ВУП САД мм рт. ст./ч	$61,4 \pm 7,1$	$51,9 \pm 8,8^{***}$	-15,1
ВУП ДАД мм рт. ст./ч	$42,8 \pm 6,3$	$35,8 \pm 5,7^{**}$	-15,5
СНС САД, %	$11,2 \pm 1,4$	$14,2 \pm 1,8^{\#\#}$	26,7
СНС ДАД, %	$9,4 \pm 6,1$	$13,1 \pm 5,8^{\#\#}$	39,4
ПАД, мм рт. ст.	$58,6 \pm 7,1$	$55,5 \pm 7,2^*$	-5,3

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями; $\#$ – $p < 0,01$; $\#\#$ – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с 1-й группой;

Количество пациентов с оптимальным суточным профилем АД «dipper» увеличилось на 7 (50%). Недостаточное снижение АД «non-dipper» исходно регистрировавшееся у 18 (52,9%) пациентов, по окончании терапии диагностировано у 6 (17,6%) больных. Количество лиц с ночной гипертензией «night-peaker», уменьшилось на 5 (14,7%) пациентов. В целом, имевшее место улучшение суточного профиля АД, в большей степени происходило за счет уменьшения количества больных «non-dipper» и «night-peaker». При сравнительной оценке динамики суточного профиля в группах, отмечено более

эффективное его улучшение в группе терапии включающей телмисартан. Динамика типов суточного профиля отражена на рисунке 30.

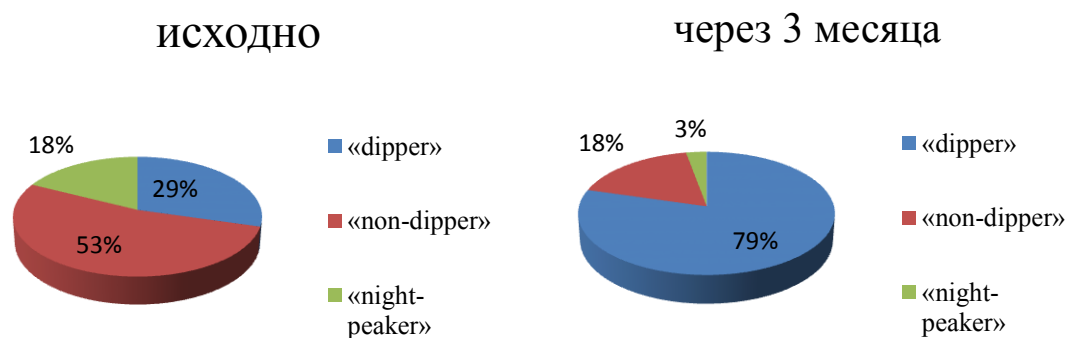


Рисунок 30 - Характеристика динамики типов суточного профиля по данным СМАД на фоне применения телмисартаном (%)

Оценка антигипертензивной эффективности 12-месячной курсовой терапии иАПФ фозиноприла по данным СМАД

Показатели СМАД на фоне комбинированной терапии, включающей иАПФ фозиноприл в дозе 10 мг/сут, претерпели ряд существенных изменений. Так, среднесуточные показатели САД уменьшились на 6,1% ($p < 0,01$), ДАД на 5,6% ($p < 0,001$) таким образом, приближаясь к нормальным величинам. Среднедневные цифры САД и ДАД также снизились на 3,3% и 6,6% соответственно ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Средноночные изменения характеризовались снижением САД на 4,5% и ДАД на 4,8% соответственно ($p < 0,001$), однако не достигали нормальных значений (рисунок 31).

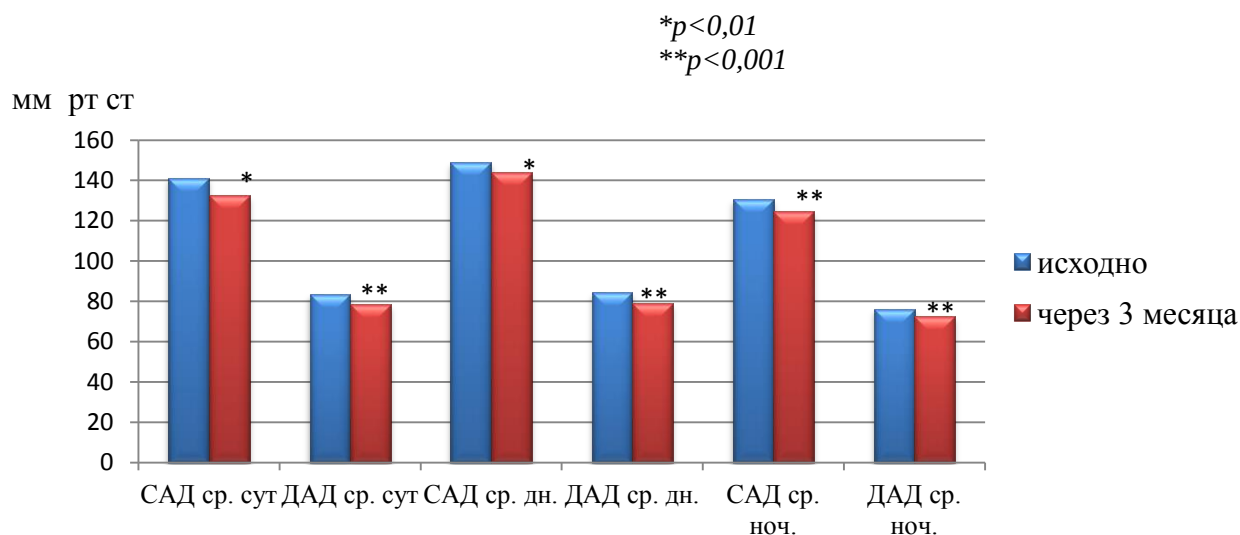


Рисунок 31 - Показатели СМАД при применении фозиноприла

Индекс времени гипертензии САД отреагировал снижением днем на 23% с $54,7 \pm 4,8$ до $42,1 \pm 5,2\%$, в ночное время на 24,7% с $77,7 \pm 4,0$ до $58,5 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$). Для ДАД уменьшение индекса времени составило днем на 21,1% с $58,3 \pm 5,5$ до $45,9 \pm 5,7\%$, ночью на 27,2% с $62,1 \pm 5,2$ до $45,2 \pm 5,7\%$ ($p < 0,001$), оставаясь недостаточным в связи со стабильно высокими исходными значениями.

Вариабельность САД днем снизилась на 16% с $17,5 \pm 1,1$ до $14,7 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ночью на 10,1% с $16,8 \pm 1,5$ до $15,1 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вариабельность ДАД днем снизилась на 10,5% с $16,1 \pm 0,6$ до $14,4 \pm 1,5$ мм рт. ст., ночью на 9,6% с $13,6 \pm 1,8$ до $12,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Показатель ВУП для САД снизился на 10,6% с $61,6 \pm 3,1$ до $55,1 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); для ДАД на 11,1% с $41,2 \pm 5,9$ до $36,6 \pm 6,0$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Характер суточного профиля АД претерпел ряд изменений. Так, СНС для САД повысилась на 12,9% с $12,1 \pm 1,4$ до $13,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), СНС ДАД на 26,3% с $9,4 \pm 6,1$ до $10,2 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 - Характеристика показателей СМАД у обследованных лиц на фоне применения фозиноприла ($M \pm m$)

Показатель	3-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
ИБ САД день, %	54,7 $\pm$ 4,8	42,1 $\pm$ 5,2***	-23,0
ИБ ДАД день, %	58,3 $\pm$ 5,5	45,9 $\pm$ 5,7***	-21,1
ИБ САД ночь, %	77,7 $\pm$ 4,0	58,5 $\pm$ 4,2***	-24,7
ИБ ДАД ночь, %	62,1 $\pm$ 5,2	45,2 $\pm$ 5,7***	-27,2
ВСАД день, мм рт. ст.	17,5 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 1,1***	-16
ВДАД день, мм рт. ст.	16,1 $\pm$ 1,6	14,4 $\pm$ 1,5***	-10,5
ВСАД ночь, мм рт. ст.	16,8 $\pm$ 1,5	15,1 $\pm$ 1,4***	-10,1
ВДАД ночь, мм рт. ст.	13,6 $\pm$ 1,8	12,3 $\pm$ 1,7**	-9,6
ВУП САД мм рт. ст./ч	61,6 $\pm$ 3,1	55,1 $\pm$ 3,8*	-10,6
ВУП ДАД мм рт. ст./ч	41,2 $\pm$ 5,9	36,6 $\pm$ 6,0**	-11,1
СНС САД, %	10,8 $\pm$ 1,4	12,2 $\pm$ 1,8*	12,9
СНС ДАД, %	9,1 $\pm$ 6,1	11,5 $\pm$ 5,8*	26,3
ПАД, мм рт. ст.	57,8 $\pm$ 6,4	54,1 $\pm$ 6,2	-6,6

Примечания: * $-p < 0,05$; ** $-p < 0,01$; *** $-p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями;

Количество пациентов с оптимальным суточным профилем АД «dipper» увеличилось на 29,4%. Недостаточное снижение АД «non-dipper» исходно регистрировалось у 18 (53,1%) человек по окончании терапии, диагностировано у 11 (32,3%) больных, увеличившись на 20,5%. Количество лиц с ночной гипертензией, превышающей дневную «night-peaker» уменьшилось на 8,8% с 6 до 3 пациентов. В целом, имевшее место улучшение суточного профиля АД происходило за счет уменьшения количества больных «non-dipper» (рисунок 32)

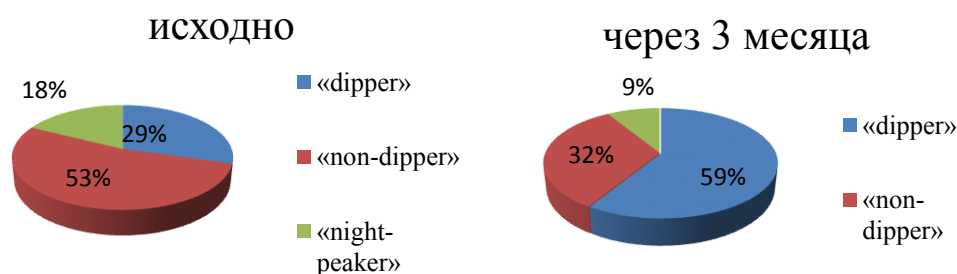


Рисунок 32 - Характеристика динамики типов суточного профиля по данным СМАД на фоне применения фозиноприла (%)

Особенности структурно-функциональной перестройки сердца по данным Эхо-КГ у пациентов ИБС, ассоциированным сСД 2 типа

Исходные показатели, структурно-функционального состояния сердца в группах обследованных не различались ($p>0,05$) между собой. Исходная оценка структурно-функциональных показателей сердца выявила явные проявления гипертрофии левого желудочка. Так, толщина МЖП в среднем по группе составила: в 1-й группе $12,3\pm 1,7$, во 2-й $12,1\pm 1,8$ мм, в 3-й группе - в среднем $12,2\pm 0,8$ мм. ($p>0,05$). Толщина ЗСЛЖ составила: в 1-й группе - $11,7\pm 1,7$, во 2-й - $11,5\pm 1,8$ мм, в 3-й - $11,7\pm 0,7$ мм ($p>0,05$). Исходя из этого, при расчете показателя ММЛЖ, таковая составила: в 1-й группе - $237,2\pm 9,9$, во 2-й - $238,1\pm 18,1$, и в 3-й группе - $239,1\pm 14,7$ г ($p>0,05$). Показатели КДР и КСР оказались также повышенными. КДР: в 1-й группе - $56,5\pm 2,6$, во 2-й - $56,1\pm 3,8$ мм, в 3-й - $55,6\pm 3,3$ мм ($p>0,05$). КСР: в 1-й группе - $40,1\pm 2,2$, во 2-й - $39,6\pm 3,4$ мм, в 3-й $39,1\pm 3,1$ мм ($p>0,05$). Наблюдалось увеличение передне-заднего размера ЛП: в 1-й группе в пределах $44,6\pm 3,7$, во 2-й - $44,5\pm 4,6$ мм, в 3-й группе - $44,8\pm 3,7$ мм ($p>0,05$). Объемные показатели КДО и КСО также оказались увеличенными в равной мере во всех трех группах. КДО: в 1-й группе - $153,3\pm 11,1$, во 2-й - $153,7\pm 10,7$ мл, в 3-й группе - $152,4\pm 8,4$ мл ($p>0,05$). КСО: в 1-й группе - $69,1\pm 4,5$, во 2-й - $68,2\pm 3,7$ мл, в 3-й группе - $70,1\pm 5,8$ мл ($p>0,05$). Сократительная способность ЛЖ, представленная ФВ, у всех обследованных варьировала в пределах нормальных величин: в 1-й группе - $53,7\pm 4,4$; во 2-й - $54,5\pm 3,9\%$, в 3-й - $53,6\pm 6,1\%$ ($p>0,05$).

Оценка динамически показателей внутрисердечной гемодинамики по результатам 12 – недельной профилактической терапии АРА валсартаном

Внутрисердечная гемодинамическая перестройка на фоне терапии, включающей валсартан на протяжении 12-недельной курсовой терапии, определила тенденцию к уменьшению нарушенных структурных и объемных показателей ЛЖ. Как следует из таблицы 15, произошло значимое уменьшение объемного показателя КСО, на $4,3\%$ составив $66,1\pm 4,6$ мл

($p < 0,05$). Остальные показатели статистически значимо не изменились ($p > 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16– Влияние 12 – недельной курсовой профилактической терапии АРА вальсартаном на внутрисердечную гемодинамику у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
КДР, мм	56,5 $\pm$ 2,6	55,8 $\pm$ 2,5	-1,2
КСР, мм	40,1 $\pm$ 2,2	39,3 $\pm$ 2,6	-2,0
КДО, мл	153,3 $\pm$ 11,1	149,6 $\pm$ 10,8	-2,4
КСО, мл	69,1 $\pm$ 4,5	66,1 $\pm$ 4,6*	-4,3
ЛП, мм	44,6 $\pm$ 3,7	43,7 $\pm$ 3,7	-2,0
МЖП, мм	12,3 $\pm$ 1,7	12,1 $\pm$ 1,7	-1,6
ЗСЛЖ, мм	11,7 $\pm$ 1,7	11,5 $\pm$ 1,7	-1,7
ММЛЖ, г	237,2 $\pm$ 19,9	233,2 $\pm$ 19,7	-1,6
ФВ ЛЖ, %	53,7 $\pm$ 4,4	54,7 $\pm$ 4,5	1,8

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями;

Оценка влияния 12 –недельной курсовой терапии АРА телмисартаном на внутрисердечную гемодинамику у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Как следует из данных, представленных в таблице 17 12 – недельная курсовая профилактическая терапия, включающая телмисартан, не сопровождалась отрицательным влиянием на состояние сердечно – сосудистой системы. Телмисартан оказывал позитивное фармакологическое влияние, проявившееся уменьшением объемного значения КСО на 3,8%, составившего 65,7 $\pm$ 3,8 мл ($p < 0,01$). Другие гемодинамические показатели статистически значимо не изменились ($p > 0,05$). Отмечено статистически значимое снижение КСО во 2-й группе по сравнению с таковым в 3-й группе на 2,8% ($p < 0,01$).

Таблица 17 – Гемодинамическая эффективность 12 – недельной курсовой терапии АРА телмисартаном во 2-й группе больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа ($M \pm m$)

Показатель	2-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
КДР, мм	56,1 $\pm$ 3,8	55,4 $\pm$ 3,7	-1,2
КСР, мм	40,1 $\pm$ 2,2	39,2 $\pm$ 3,3	-1,0
КДО, мл	153,7 $\pm$ 10,7	150,7 $\pm$ 10,6	-1,9
КСО, мл	68,2 $\pm$ 3,7	65,7 $\pm$ 3,8**	-3,8
ЛП, мм	44,5 $\pm$ 4,6	43,3 $\pm$ 3,5	-2,6
МЖП, мм	12,1 $\pm$ 1,8	11,9 $\pm$ 1,9	-1,6
ЗСЛЖ, мм	11,5 $\pm$ 1,8	11,4 $\pm$ 1,8	-0,89
ММЛЖ, г	238,1 $\pm$ 18,1	235,2 $\pm$ 17,9	-1,2
ФВ ЛЖ, %	54,5 $\pm$ 3,9	55,4 $\pm$ 3,9	1,7

Примечания: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями;

Оценка гемодинамической эффективности 12 – недельной курсовой терапии иАПФ фозиноприлом у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

При исходной оценке структурно-функциональных показателей сердца у больных 3-й группы выявлены признаки гипертрофии левых отделов. Так, толщина МЖП в среднем составила 12,2 $\pm$ 0,8 мм., а ЗСЛЖ 11,7 $\pm$ 0,7 мм. Исходя из этого, средняя расчетная ММЛЖ была увеличена до 239,1 $\pm$ 14,7 г. Показатели КДР и КСР оказались также повышенными. КДР составил 55,6 $\pm$ 3,3 мм, а КСР - 39,1 $\pm$ 3,1 мм. Наблюдалось выраженное увеличение размеров ЛП - 44,8 $\pm$ 3,7 мм. Объемные показатели КДО и КСО также оказались увеличенными. КДО составил 152,4 $\pm$ 8,4 мл, КСО - 70,1 $\pm$ 5,8 мл. Сократительная способность ЛЖ, представленная ФВ, отражала в целом сохраненную инотропную функцию ЛЖ в пределах 53,6 $\pm$ 6,1%.

Показатели внутрисердечной гемодинамики, представлены в таблице 17 отражают направленность лишь в тенденции регресса нарушений внутрисердечной гемодинамики на фоне комбинированной терапии включавшей ингибитор АПФ фозиноприл(таблица 18).

Таблица 18 – Оценка влияния 12-ти недельной курсовой терапии иАПФ фозиноприлом на внутрисердечную гемодинамику в 3-й группе больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа ($M \pm m$)

Показатель	3-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
КДР, мм	55,6 $\pm$ 3,3	55,1 $\pm$ 3,8	-0,8
КСР, мм	39,1 $\pm$ 3,1	38,4 $\pm$ 3,1	-1,7
КДО, мл	152,4 $\pm$ 8,4	149,6 $\pm$ 8,3	-1,8
КСО, мл	70,1 $\pm$ 5,8	67,6 $\pm$ 5,7	-3,5
ЛП, мм	44,8 $\pm$ 3,7	43,3 $\pm$ 3,5	-3,3
МЖП, мм	12,2 $\pm$ 0,8	11,8 $\pm$ 0,8	-3,2
ЗСЛЖ, мм	11,7 $\pm$ 0,7	11,5 $\pm$ 0,7	-1,7
ММЛЖ, г	239,1 $\pm$ 14,7	235,5 $\pm$ 13,9	-1,5
ФВ ЛЖ, %	53,6 $\pm$ 6,1	54,4 $\pm$ 6,1	1,5

Примечания: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями

Оценка вклада патогенетической профилактической терапии АРА валсартаном в снижении риска прогрессирования атерогенной гиперхолестеринемии

Исходно, все обследованные имели нарушенные показатели липидного обмена и представляли собой категорию высокого риска по наличию сопутствующей патологии. Статистически значимых различий исходных показателей в группах обследованных, зарегистрировано не было. Уровень ОХС: в 1-й группе составил 6,5 $\pm$ 0,9, во 2-й - 6,4 $\pm$ 0,7 ммоль/л, в 3-й группе составил 6,4 $\pm$ 0,9 ммоль/л ($p > 0,05$); ТГ в 1-й группе - 2,6 $\pm$ 0,7, во 2-й - 2,7 $\pm$ 0,8 ммоль/л, в 3-й группе – 2,7 $\pm$ 0,7 ммоль/л ($p > 0,05$); атерогенный ХС-ЛПНП в 1-й группе - 3,4 $\pm$ 0,8, во 2-й - 3,5 $\pm$ 0,5 ммоль/л, в 3-й группе - 3,5 $\pm$ 0,8 ммоль/л ($p > 0,05$); антиатерогенный ХС-ЛПВП в 1-й группе - 1,1 $\pm$ 0,2, во 2-й - 1,0 $\pm$ 0,3 ммоль/л, в 3-й группе – 1,1 $\pm$ 0,2 ммоль/л ($p > 0,05$); ИА интегрально отражающий процесс коронарного

атеросклероза в 1-й группе составил $3,2 \pm 1,2$, во 2-й группе - $3,3 \pm 1,4$ усл.ед., а 3-й группе составил $3,4 \pm 1,2$ усл. ед. ($p > 0,05$).

Влияние 12 –недельной курсовой профилактической терапии АРА валсартаном на регресс атерогенной гиперхолестеринемией

На фоне проводимой терапии, включающей валсартан, произошли следующие изменения. Уровень ОХС на фоне лечения снизился на 7,6% с $6,5 \pm 0,9$ до $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$); атерогенный ХС-ЛПНП на 14,7% с $3,4 \pm 0,8$ до $2,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$); антиатерогенный ХС-ЛПВП повысился с $1,1 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$); уровень ТГ снизился на 19,2% с $2,6 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$). В целом по группе ИА претерпевал положительную динамику, снизившись на 30,3% с $3,2 \pm 1,2$ до $2,3 \pm 1,5$ усл. ед. ($p < 0,001$) (рисунок 33).

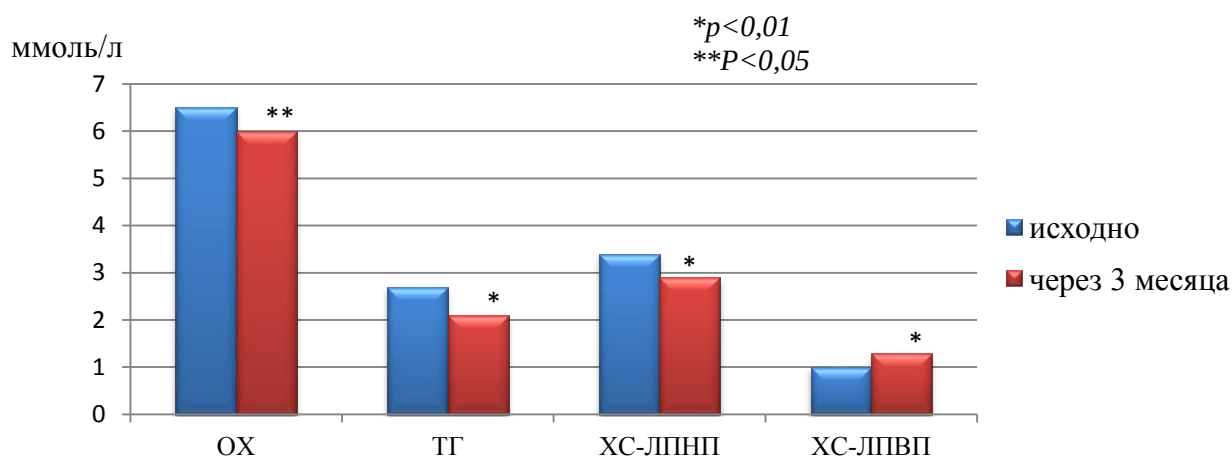


Рисунок 33 – Динамика регресса атерогенной гиперхолестеринемии больных 1-й группы в результате 12-ти недельной курсовой профилактической терапии АРА валсартаном

**Оценка влияния 12-ти недельной курсовой терапии АРА
телмисартаном на показатели липидного спектра крови у больных 2-й
группы с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа**

На фоне комбинированной терапии включающей телмисартан произошли следующие изменения: уровень ОХС на фоне лечения снизился на 9,4% с $6,4 \pm 0,7$ до $5,8 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,01$); атерогенный ХС-ЛПНП снизился на 20% с $3,5 \pm 0,5$ до $2,8 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$); антиатерогенный ХС-ЛПВП повысился с $1,0 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$); уровень ТГ снизился на 22,2% с $2,7 \pm 0,8$ до $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$). В целом по группе ИА претерпевал положительную динамику, снизившись на 36,4% с $3,3 \pm 1,4$ до $2,1 \pm 1,5$ усл. ед. ($p < 0,001$), отражая тем самым регресс атерогенной гиперхолестеринемии, выраженный фактически в равной мере как у пациентов 1-й группы, которым профилактически назначался АРА валсартан, так и у пациентов 2-й группы, получавших АРА телмисартан. Причины и патогенетические механизмы установленного исключительно важного явления, касающегося регресса атерогенной гиперхолестеринемии под влиянием длительной профилактической терапии АРА валсартаном или телмисартаном пока не вполне ясны. Однако совершенно очевидно, что в особой популяции больных высокого риска сердечно – сосудистых осложнений при коморбидной патологии: ИБС, ассоциированной с СД 2 типа на фоне развития СН использование блокаторов АТ₁ – рецепторов АП представляет перспективным (рисунок 35).

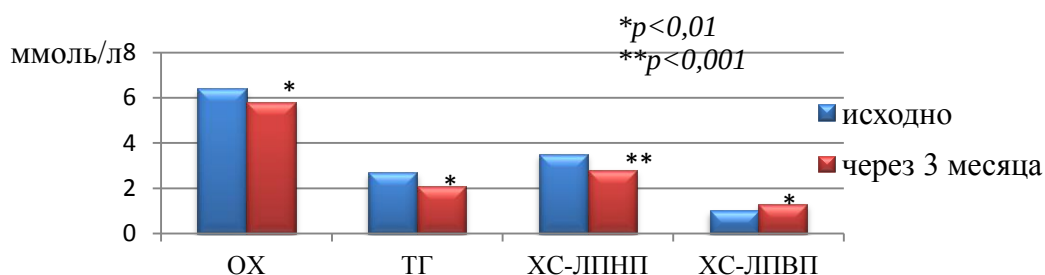


Рисунок 35 – Характеристика показателей липидного обмена у больных 2-й группы на фоне применения телмисартана ($M \pm m$)

Оценка вклада патогенетической профилактической терапии иАПФ фозионаприлом на регресс атерогенной гиперхолестеринемии у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа в 3-й группе

На фоне проводимой комбинированной терапии с применением фозиноприла, произошли следующие изменения. ОХС снизился на 6,3% ($p<0,05$), атерогенный ХС-ЛПНП на 14,2% ($p<0,01$), антиатерогенный ХС-ЛПВП повысился на 9% ($p<0,01$), уровень ТГ снизился на 18,5% ($p<0,01$). В целом по группе ИА претерпевал положительную динамику снизившись на 29,4% ($p<0,01$) (рисунок 36).

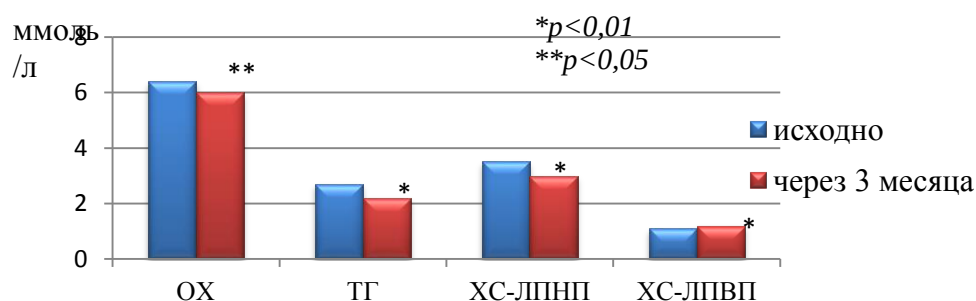


Рисунок 36 – Характеристика показателей липидного обмена у больных 3-й группы на фоне 12-ти недельной курсовой профилактической терапии фозиноприлом ($M\pm m$)

Оценка вклада нарушений углеводного обмена по параметрам базальной и постпрандиальной гипергликемии, уровню иммунореактивного инсулина и тканевой инсулинорезистентности в формировании риска прогрессирования ИБС

Исходно, показатели углеводного обмена в группах существенно между собой не различались. Действительно, уровень базальной гипергликемии составил: в 1-й группе - $7,3\pm0,6$ ммоль/л, во 2-й - $7,4\pm0,7$ ммоль/л, в 3-й - $7,4\pm1,6$ ммоль/л. Гипергликемия через 2 часа после стандартного завтрака достигала: в 1-й группе - $9,9\pm0,7$ ммоль/л, во 2-й - $10,1\pm0,8$ ммоль/л, 3-й - $10,1\pm1,7$ ммоль/л. При этом уровень ИРИ в плазме крови натощак составил: в 1-й группе -

9,7±3,7мкЕД/мл, во 2-й - 10,5±5,6 мкЕД/мл, 3-й - 9,8±3,6 мкЕД/мл ($p>0,05$), т.е. варьировал в сравнительно ограниченном диапазоне в пределах нормальных величин. Индекс тканевой инсулинорезистентности НОМА-IR исходно равнялся: в 1-й группе - 3,2±1,3 усл. ед., во 2-й - 3,4±1,6 усл.ед., в 3-й - 3,2±1,2 усл. ед. ($p>0,05$), что свидетельствовало о наличии явной тканевой инсулинорезистентности у пациентов всех трех групп.

Состояние показателей углеводного обмена у обследованных лиц на фоне применения АРА валсартана

Показатели углеводного обмена у обследованных, на фоне комбинированной терапии включавшей валсартан, претерпевали следующие изменения. Наблюдалась положительная динамика, проявившаяся уменьшением уровня венозной гликемии натощак и в постприандиальном периоде по сравнению с исходными значениями. Так, глюкоза плазмы натощак снизилась на 6,8% с 7,3±0,6 до 6,8±0,4 ммоль/л ($p<0,001$), постприандиальная гипергликемия на 5,1% с 9,9±0,7 до 9,4±0,5 ммоль/л ($p<0,01$) (рисунок 37).

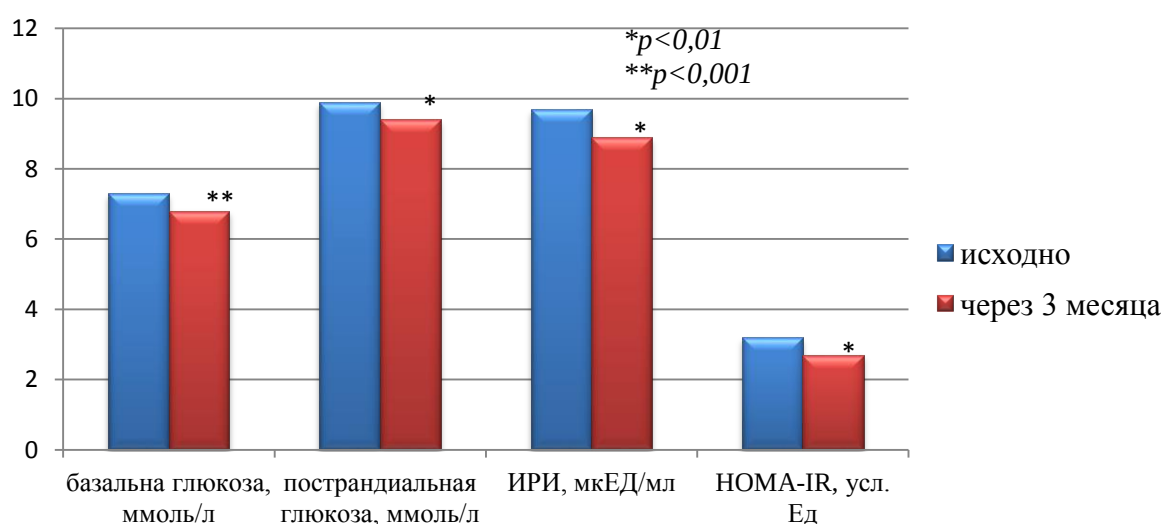


Рисунок 37 – Влияние 12-недельной курсовой профилактической терапии АРА валсартана 1-й группы больных ИБС с СД 2 типа

Оценка влияния курсовой профилактической терапии АРА телмисартаном на регресс гликемии и тканевой инсулинорезистентности у больных ИБС, коморбидной с СД 2 типа

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов, на фоне 12-ти недельной курсовой терапии телмисартаном, претерпели по показателям базальной и постпрандиальной гипергликемии существенные изменения. Наблюдался регресс базальной гипергликемии и постпрандиальной по сравнению с исходным уровнем. В связи с чем, гликемия плазмы натощак снизилась на 10,8% с $7,4 \pm 0,7$ до $6,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$), постпрандиальная гипергликемия - на 8,9% с $10,1 \pm 0,8$ до $9,2 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$). Этому сопутствовало снижение ИРИ в плазме крови натощак на 18% с $10,5 \pm 5,6$ до $8,6 \pm 3,5$ мкЕД/мл ($p < 0,05$) (рисунок 38).

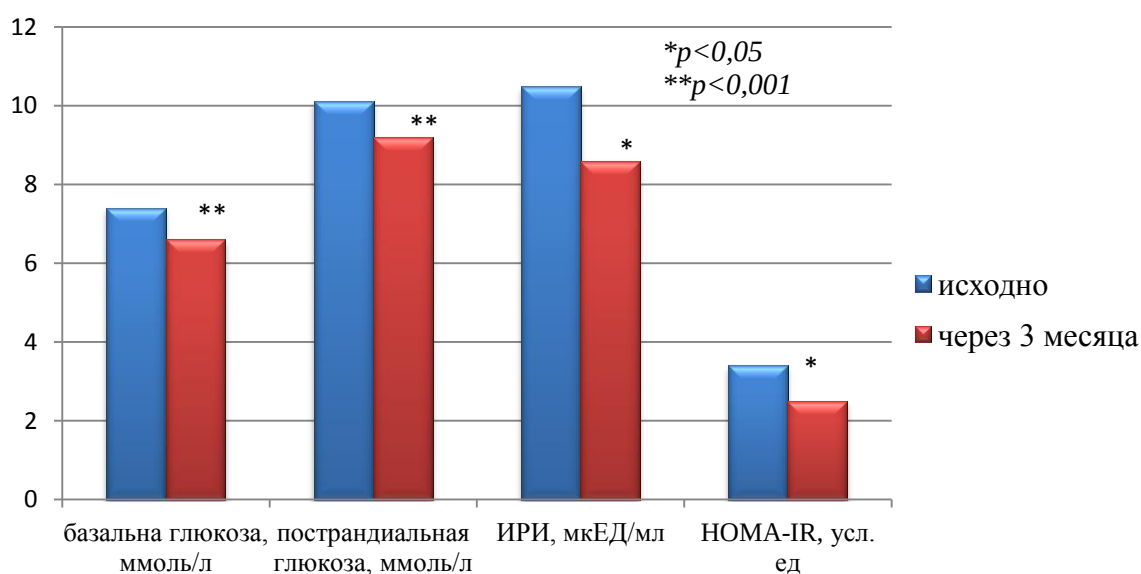


Рисунок 38 – Влияние 12-ти недельной курсовой профилактической терапии АРА телмисартаном больных 2-й группы

Оценка влияния 12-ти недельной курсовой профилактической терапии иАПФ фозиноприлом на гликемию и тканевую инсулинорезистентность у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов 3 –й группы, на фоне курсовой профилактической терапии, включавшей иАПФ фозиноприл, претерпели статистически значимые изменения. Так, исходный уровень базальной гипергликемии снизился на 6,7% ($p<0,01$), постприандиальной - на 6,9% ($p<0,01$). При этом статистически значимых изменений концентрации ИРИ в плазме крови натошак, а также степени тканевой инсулинорезистентности не произошло (рисунок 39).

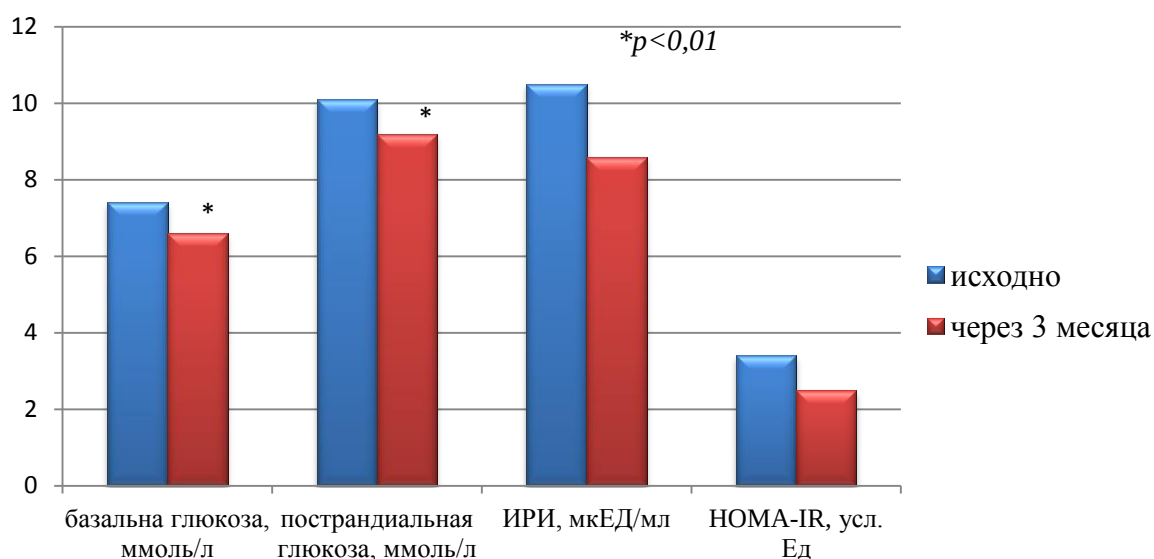


Рисунок 39 – Влияние 12-ти недельной курсовой профилактической терапии иАПФ фозиноприлом больных 3-й группы

Особенности клинических проявлений коронарной и СН, качества жизни и физической толерантности (по данным ВЭМ тестов) у больных ИБС, коморбидной с СД 2 типа с высокой степенью риска сердечно – сосудистых осложнений

В целом исходно, у большинства обследованных на основании классификации Канадской ассоциации кардиологов, диагностировали II ФК стенокардии: в 1-й группе - у 28 пациентов (82,3%), во 2-й - у 27 пациентов (79,4%), в 3-й группе - у 82,3% больных (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) ($p>0,05$); III ФК диагностировался: в 1-й группе - у 6 пациентов (17,6%), во 2-й группе у 7 пациентов (20,5%), в 3-й группе - у 6 пациентов (17,6%) ($p>0,05$). Недостаточность кровообращения, преимущественно II ФК в соответствии с классификацией NYHA регистрировалась: в 1-й группе у 29 пациентов (85,2%), во 2-й - у 30 (88,2%), в 3-й группе выявлена - у 30 пациентов (88,2%) ($p>0,05$). III ФК диагностировался: в 1-й группе - у 5 (14,7%), во 2-й - у 4 пациентов (11,7%), в 3-й группе у 4 пациентов (11,7%) ($p>0,05$). В среднем частота ангинозных приступов исходно равнялась: в 1-й группе $1,5\pm0,5$, во 2-й - $1,4\pm0,6$ эпизода в сутки, в 3-й группе частота ангинозных приступов составила $1,4\pm0,4$ эпизодов в сутки ($p>0,05$). Потребность в нитроглицерине составила: в 1-й группе $0,9\pm0,4$, во 2-й $0,8\pm0,2$ табл/сутки, в 3-й группе $0,8\pm0,5$ таб/сутки ($p>0,05$). Показатель качества жизни по результатам Миннесотского опросника в среднем составил: в 1-й группе $76,3\pm5,2$, во 2-й - $73,5\pm6,8$ балла, ($p>0,05$), что свидетельствовало о весьма низком качестве жизни больных. Качество жизни по результатам Миннесотского опросника в 3-й группе в среднем составило $76,3\pm5,2$ балла, и было расценено нами как неудовлетворительное.

Оценка влияния 12-ти недельной курсовой профилактической терапии блокатором АТ₁ – рецепторов АП валсартаном на качество жизни у больных 1-й группы с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Как следует из таблицы 19, на фоне регулярного приема препаратов, включавшей валсартан, в целом по группе отмечена положительная динамика показателей коронарной недостаточности, которая проявилась регрессом частоты и тяжести приступов стенокардии на 53,3% с $1,5 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,5$ эпизодов в сутки ($p < 0,001$), снижением суточной потребности на 55,5% в НТГ с $0,9 \pm 0,4$ до $0,4 \pm 0,4$ табл в сутки ($p < 0,001$). Качество жизни по результатам опросника улучшилось на 31,7% и составило $52,1 \pm 6,3$ балла ($p < 0,05$).

Таблица 19 - Исходная характеристика показателей коронарной недостаточности и качества жизни на фоне применения валсартана ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
Частота приступов стенокардии, эпизодов/сут	$1,5 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,5^{***}$	-53,3
Потребность в НТГ, табл/сут	$0,9 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,4^{***}$	-55,5
КЖ, баллы	$76,3 \pm 5,2$	$52,1 \pm 6,3^*$	-31,7

Примечания: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями

Оценка влияния 12-ти недельной курсовой терапии АРА телмисартаном на толерантность к физической нагрузке у больных 2 –й группы с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Как следует из данных таблицы 20, на фоне 12 –недельной курсовой терапии, АРА телмисартаном, в целом по группе отмечена положительная динамика показателей коронарной недостаточности, которая проявилась регрессом частоты и тяжести приступов стенокардии на 36% с $1,4 \pm 0,6$ до $0,9 \pm 0,5$ эпизодов в сутки ($p < 0,001$), снижением суточной потребности в НТГ на 37,5% с $0,8 \pm 0,2$ до $0,5 \pm 0,4$ табл в сутки ($p < 0,001$). Качество жизни по результатам

Миннесотского опросника улучшилось на 31,7%, и составило $50,2 \pm 6,1$ балла ($p < 0,05$).

Таблица 20 - Динамика показателей коронарной недостаточности и качества жизни у обследованных больных 2-й группы на фоне приема телмисартана ($M \pm m$)

Показатель	2-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
Частота приступов стенокардии, эпизодов/сут	$1,4 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,5^{***}$	-36
Потребность в НТГ, табл/сут	$0,8 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,4^{***}$	-37,5
КЖ, баллы	$73,5 \pm 6,8$	$50,2 \pm 6,1^*$	-31,7

Примечания: * $-p < 0,05$; *** $-p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателям

Показатели физической толерантности исходно в группах обследованных существенно между собой не различались. Средняя мощность ВЭМ нагрузки исходно в группах составила: в 1-й группе $67,1 \pm 9,4$, во 2-й $66,6 \pm 8,3$ Вт. Средние показатели пороговых величин были равны для ЧСС: в 1-й группе $157,7 \pm 5,6$, во 2-й $154,5 \pm 5,5$ уд в 1 минуту. Для АД: в 1-й группе $170,1 \pm 11,8$, во 2-й $168,7 \pm 10,4$ ммрт.ст. Средняя продолжительность времени работы, затраченной на выполнение нагрузки, в группах составила: в 1-й группе $900 \pm 2,8$, во 2-й $888 \pm 3,8$ сек ($p > 0,05$). Величина ДП равнялась: в 1-й группе $268,3 \pm 20,8$, во 2-й $260,6 \pm 17,8$ усл.ед. Невозможность выполнения ВЭМ-теста в связи с гипертензивной реакцией регистрировалось в 1-й группе у двух, во 2-й у трех обследованных.

Оценка влияния 12-ти недельной курсовой терапии АРА валсартаном на физическую толерантность у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Как следует из таблицы 21, на фоне терапии валсартаном, произошли следующие изменения. Увеличилась мощность переносимой нагрузки на 11,4% с $67,1 \pm 9,4$ до $74,8 \pm 9,2$ Вт ($p < 0,01$), соответственно этому произошло увеличение продолжительности ВЭМ-теста на 23,3% с $900 \pm 2,8$ до $1110 \pm 2,8$ с ($p < 0,001$). Пороговые величины САД и ЧСС составили $159,7 \pm 10,8$ мм рт. ст., и $149,8 \pm 5,7$ уд

в 1 минуту соответственно ($p<0,001$). Величина двойного произведения, характеризующая потребление миокардом кислорода, уменьшилась на 10,7% с $268,3\pm 20,8$ до $239,5\pm 19,5$ усл. ед. ($p<0,001$), что преимущественно происходило за счет снижения пороговой величины САД во время работы. Гипертензивная реакция, исходно зарегистрированная у двух человек на фоне применения терапии валсартаном не регистрировалась. Получены статистически значимые изменения в виде увеличения продолжительности ВЭМ-теста и уменьшения величины ДП по сравнению с таковыми величинами в 3-й группе ($p<0,05$).

Характеристика функциональных классов стенокардии на фоне комбинированной терапии с применением валсартана претерпела положительные изменения. Так, количество пациентов II ФК увеличилось на 11,7%, составив 32 (94,1%) человека, это происходило за счет уменьшения количества пациентов III ФК.

Таблица 21 - Характеристика показателей толерантности к физической нагрузке у обследованных лиц на фоне применения валсартана ($M\pm m$)

Показатель	1-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
Мощность ВЭМ нагрузки, Вт	$67,1\pm 9,4$	$74,8\pm 9,2^{**}$	11,4
Время работы, с	$900\pm 2,8$	$1110\pm 2,8^{***}$	23,3
Пороговая ЧСС, уд в 1 минуту	$157,7\pm 5,6$	$149,8\pm 5,7^{***}$	-5,0
Пороговое САД, мм рт. ст.	$170,1\pm 11,8$	$159,7\pm 10,8^{***}$	-6,1
ДП, усл. ед.	$268,3\pm 20,8$	$239,5\pm 19,5^{***}$	-10,7

Примечания: ** $-p<0,01$; *** $-p<0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями;

**Оценка влияния 12-ти недельной курсовой терапии АРА
телмисартаном на толерантность к физической нагрузке у больных 2-й
группы с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа**

Как следует из данных таблицы 22, на фоне терапии АРА телмисартаном, произошли следующие изменения. Увеличилась мощность выполненной нагрузки на 9,4% с $66,6 \pm 8,3$ до $73,5 \pm 9,4$ Вт ($p < 0,05$), соответственно и продолжительность ВЭМ-теста на 18,9% с $888 \pm 3,8$ до $1056 \pm 2,3$ с ($p < 0,001$). Пороговая ЧСС отреагировала своим снижением на 3%, составив $149,8 \pm 5,7$ уд в 1 минуту соответственно ($p < 0,001$). Величина ДП, уменьшилась на 8,8% с $260,6 \pm 17,8$ до $237,5 \pm 17,4$ усл. ед. ($p < 0,001$), что преимущественно происходило за счет снижения пороговой величины САД во время работы ($p > 0,05$). Гипертензивная реакция исходно зарегистрированная у трех человек, на фоне применения телмисартана не регистрировалась. Показатели порогового АД и ДП оказались ниже таковых в 3-й группе ($p < 0,05$). Этому сопутствовал регресс функционального класса стенокардии. Так, количество пациентов с клинически более легким II ФК стенокардии увеличилось от исходного на 5,8%, составив 29 (85,2%) случаев, это происходило за счет уменьшения количества пациентов с III ФК. Функциональный класс недостаточности кровообращения также имел положительную динамику, сопровождаясь увеличением количества пациентов с II ФК ХСН по NYHA на 5,8%, составив 32 (94,1%) пациента, за счет уменьшения больных III ФК.

Таблица 22 – Влияние 12-ти недельной курсовой терапии АРА телмисартаном во 2-й группе у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

Показатель	2-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
Мощность ВЭМ нагрузки, Вт	67,1±9,3	73,5±9,4*	9,4
Время работы, с	900±2,7	1056±2,3***	18,9
Пороговая ЧСС, уд в 1 минуту	154,5±5,5	149,8±5,7	-2,9
Пороговое САД, мм рт. ст.	168,7±10,4	158,4±9,0***	-6,1
ДП, усл. ед.	260,6±17,8	237,5±17,4***	-8,8

Примечания: * – $p<0,05$; *** – $p<0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями;

Характеристика показателей толерантности к физической нагрузке у больных 3-й группы на фоне 12-ти недельной курсовой терапии фозиноприлом

На фоне 12-ти недельной курсовой комбинированной терапии содержащей иАПФ фозиноприл, произошли статистически значимые изменения: увеличилась мощность нагрузки на 7,3% с 68,5±8,4 до 73,5±6,1 Вт ($p<0,01$), время работы на 14,3% с 918,3±2,7 до 1050±2,3 с ($p<0,001$). Пороговая величина САД отреагировала своим снижением на 5,0% составив 162,6±10,2 мм рт. ст. ($p<0,01$). Величина ДП, пороговая ЧСС в процессе наблюдения статистически значимо не изменились. Число исходно прекращенных тестов в связи с гипертензивной реакцией к окончанию терапии уменьшилось на 64,8% и составило 1 случай (Таблица 23).

Таблица 23 – Влияние 12-ти недельной курсовой терапии иАПФ фозиноприломна физическую толерантность по результатам ВЭМ–теста у больных 3-й группы ($M \pm m$)

Показатель	3-я группа (n=34)		
	исходно	3 мес	Δ (%)
Мощность ВЭМ нагрузки, Вт	68,5 $\pm$ 8,4	73,5 $\pm$ 6,1**	7,3
Время работы, с	918,3 $\pm$ 2,7	1050 $\pm$ 2,3***	14,3
Пороговая ЧСС, уд в 1 минуту	150,1 $\pm$ 11,0	142,6 $\pm$ 10,5	-4,9
Пороговое САД, мм рт. ст.	171,2 $\pm$ 10,1	162,6 $\pm$ 10,2**	-5,0
ДП, усл. ед.	255,3 $\pm$ 2,1	247,8 $\pm$ 2,9	-2,9

Примечания: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями

Комбинированная терапия, включавшая АРА валсартан или телмисартан и компоненты: БАБ (59,1%), нитраты (55,9%), антиагреганты (88,2%), статины (53,1%), сахароснижающие средства (100%) привела к следующим изменениям. Так, к окончанию 12-ти недельной комбинированной профилактической терапии, практически во всех случаях произошла нормализация среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД в обеих группах. Установлено, что комбинированная терапия, включающая АРА валсартан или телмисартан отчетливо улучшала исходно измененный суточный профиль АД, не нарушая его нормального двухфазного ритма, улучшала исходно повышенную вариабельность и индекс времени АД, тем самым обеспечивая эффективный контроль суточных показателей АД и не вызывая эпизодов гипотонии. Комбинированная 12-ти недельная профилактическая терапия с применением ингибитора АПФ фозиноприла в дозе 18,1 $\pm$ 0,6 мг/сут включающая компоненты: БАБ – 59,1%, антиагреганты – 88,2%, короткодействующие формы нитратов – 59,1%, сахароснижающие лекарственные средства – 100%, статины – 53,1%, привела к достоверному снижению исследуемых показателей. Так, к окончанию 12-ти недельной терапии практически во всех случаях произошла нормализация среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД ($p < 0,001$). Установлено, что комбинированная терапия включающая иАПФ

фозиноприл, отчетливо улучшала исходно измененный суточный профиль АД, не нарушая его нормального двухфазного ритма, снижала повышенную вариабельность и индекс времени АД, снижая пики АД не вызывала эпизодов гипотонии.

Однако при сравнении полученных показателей в группах установлено, что телмисартан обеспечивает статистически значимое улучшение нарушенного суточного ритма артериального давления (высоких показателей дневного и ночного индекса времени гипертензии, недостаточного ночного снижения артериального давления, преимущественно диастолической гипертензии).

При оценке структурно-функциональных показателей внутрисердечной гемодинамики по группам статистически значимых различий установлено не было за исключением изменившегося показателя КСО, что, по нашему мнению, в большей степени оказалось следствием уменьшения пред- и постнагрузки, общего сосудистого сопротивления, наблюдавшихся на фоне антигипертензивного эффекта АРА. Под влиянием длительной курсовой профилактической терапии с использованием блокаторов АТ₁–рецепторов АП валсартана и телмисартана и иАПФ фозиноприла установлено статистически значимое улучшение показателей липидного и углеводного обменов. Однако изменения иммунореактивного инсулина плазмы и индекса инсулинорезистентности были зарегистрированы лишь во 2-й группе обследованных на фоне курсовой терапии АРА телмисартаном, что вероятно может объясняться плеiotропными эффектам препарата, такими как повышение чувствительности к инсулину. Немаловажным фактором проявившимся успешной коррекции нарушенных метаболических показателей, вероятно, явилось позитивное изменение образа жизни обследованных лиц, включавшее: соблюдение рациональной диеты, расширение режима физической активности и высокой мотивацией по приему рекомендованной комбинированной терапии на фоне периодических бесед с врачом.

Переносимость физической нагрузки по данным ВЭМ-теста, значительно улучшилась у всех пациентов в трех группах. Это проявилось значимым

увеличением мощности нагрузки с преимущественным увеличением в 1-й группе терапии АРА валсартаном, а также возрастанием продолжительности ВЭМ-теста. Уменьшение ДП в 1-й и 2-й группах происходило преимущественно за счет снижения пороговой величины АД. На фоне вышеописанных изменений, в целом по группам зарегистрировано улучшение ФК тяжести стенокардии и регресса клинических симптомов сердечной недостаточности.

Таким образом, использование длительной профилактической комбинированной терапии, включающей АРА валсартан или телмисартан, или иАПФ фозиноприл в индивидуально подобранных дозах у больных ИБС, с постинфарктным кардиосклерозом, подвергшихся ранее коронарной реваскуляризации, коморбидных с АГ и СД 2 типа демонстрирует высокую клиническую эффективность. Это обеспечивает эффективный контроль суточного профиля АД, способствует улучшению состояния показателей углеводного и липидного обменов, снижая тканевую инсулинорезистентность ($p=0,05 - 0,01$), сопровождалась регрессом атерогенной гиперхолестеринемии. В целом, использованная 12-ти недельная профилактическая патогенетическая терапия с использованием АРА валсартана и телмисартана, иАПФ фозиноприла оказалась безопасной в применении, достоверно улучшая качество жизни.

Вместе с тем, сравнительная оценка комплексной комбинированной профилактической терапия, включавшей АРА телмисартан, оказалась наиболее эффективной по влиянию на улучшение суточного профиля артериального давления, снижению индекса времени дневных и ночных величин артериального давления, преимущественно диастолической гипертензии.

Результаты проспективного исследования показали высокий уровень заболеваемости ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, манифестации их основных конвенционных и неконвенционных факторов риска, а также их вклад в высокий риск развития ИБС, инфаркта миокарда, ХСН. Необходимо активно внедрять в клиническую практику программ популяционной многофакторной профилактики сердечно – сосудистой и метаболической патологии.

При проведении профилактических антигипертензивных, антиишемических и метаболических мероприятий наряду с внедрением норм здорового образа жизни назначение длительной патогенетической терапии с использованием блокаторов AT_1 - рецепторов АП валсартана и телмисартана, или иАПФ фозиноприла безопасно и достаточно эффективно у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, на фоне развития умеренной ХСН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность хронической ИБС неуклонно возрастает в связи с улучшением выживаемости и продолжительности жизни пациентов в этой социально значимой популяции [65], представляет собой быстрорастущую медицинскую и социальную проблему во всех индустриально развитых странах, благодаря ранней инвалидизации и высокой смертности чаще всего от сердечно-сосудистых осложнений [19]. Несмотря на успешное развитие медицинских технологий в диагностике ИБС смертность от коронарной болезни сердца в популяции диабета не снижается. В настоящее время хорошо известно, что у больных сахарным диабетом проявление коронарного атеросклероза встречаются гораздо чаще, чем у лиц без сахарного диабета.

Необходимость ранней диагностики ИБС у больных СД определяется исключительно тяжелым её течением и стабильно высокой летальностью. Стремительное ухудшение течения ИБС у больных СД вскоре после клинической манифестации сердечно-сосудистых поражений позволяет говорить о длительном периоде бессимптомного прогрессирования коронарного атеросклероза у основной массы больных СД. Однако при СД существуют объективные трудности ранней диагностики ИБС. Помимо развития высокотехнологической помощи для этой категории пациентов сохраняется также актуальность изучения и внедрения вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, важным фактором сохранения нормальной жизнедеятельности пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией является своевременная эффективная профилактика социально значимых общепризнанных конвенционных факторов высокого риска (АГ, ИМ, атерогенной гиперхолестеринемии, СД 2 типа, курения) и таких неконвенционных малоизученных факторов риска, как постпрандиальная гипергликемия, инсулинорезистентность, новые, открытые недавно, медиаторы сосудистого

воспаления (резистин, Лп-ФЛА2), играющих важную роль в патогенезе рассматриваемой мультифокальной сердечно – сосудистой патологии.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда посредством стентирования коронарных артерий в настоящий момент является эффективным методом лечения ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Однако до настоящего времени остается проблема возобновления стенокардии, вызванной прогрессированием атеросклероза КА, а также рестенозом стентов в зоне вмешательства [147, 72].

Одним из важных и приоритетных направлений в вопросе первичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний является эффективное воздействие на факторы риска. Хотя традиционные факторы риска развития ИБС, ассоциированной с СД 2 типа хорошо известны, они позволяют прогнозировать течение заболевания не у всех больных.

Так одним из ключевых факторов в развитии атеросклероза является хроническое системное воспаление с локальным специфическим проявлением в интиме сосудов. Воспаление играет важную роль в происхождении и прогрессировании атеросклеротической бляшки, эволюции ее в ранимую бляшку и разрыве покрышки [48]. В немногочисленных исследованиях последнего времени [72, 14] установлена связь нового малоизученного биомаркера внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2 с метаболическим синдромом и СД 2 типа, а также продемонстрирована патогенетическая значимость Лп-ФЛА2 как фактора высокого риска сердечно - сосудистых осложнений (в частности острого коронарного синдрома, инфарктов миокарда, мозговых инсультов и смертности [106]). Согласно данным литературы, Лп-ФЛА2 относится к семейству фосфолипазы А2, продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами. В плазме крови Лп-ФЛА2 связана с липопротеинами низкой плотности - 80% и с липопротеинами высокой плотности и липопротеином (а) – 20% [48]. Гидролиз ЛПНП, осуществляемый с участием Лп-ФЛА2, сопровождается образованием лизофосфотидилхолина – мощного медиатора воспаления в сосудистой стенке и проатерогенного фактора. Согласно современным представлениям, наличие провоспалительных цитокинов (прежде

всего ИЛ-6, ФНО- α) и других медиаторов воспаления в микроокружении атеросклеротической бляшки приводит к метаболическому дисбалансу между матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), приводящих к прогрессированию атеросклеротических процессов в бляшке, эволюции ее в ранимую бляшку, к ослаблению и разрыву покрышки [19, 41, 59, 64, 66].

Повышение уровня в крови Лп-ФЛА2 не только свидетельствует об атеросклеротическом поражении коронарного русла, но и может определять прогноз высокого риска сосудистых осложнений последствий коронарной реваскуляризации, трансплантации сердца, а также обострений ИБС, прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности у пациентов. Однако остается недостаточно ясным вопрос, касающийся точного предикторного значения элевации сывороточного уровня Лп-ФЛА2, на которые следует ориентироваться в ходе длительных клинических наблюдений пациентов и определения вероятности возникновения неблагоприятных сердечно сосудистых события у групп с высоким риском.

Результаты нашего исследования показали, что у всех больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию посредством стентирования целевых КА, диагностируется избыточная концентрация в крови Лп-ФЛА2. Этот эффект избыточной экспрессии медиатора (0,001) сосудистого воспаления Лп-ФЛА2 оказался весьма существенно более выраженным во 2-й группе больных СД с наиболее тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом (при поражении более 2-х основных субэпикардальных КА), по сравнению с 1-й группой с благоприятным течением коморбидной патологии на фоне атеросклеротического поражения 1 или 2 КА. Так, в 1-й группе уровень Лп-ФЛА2 в крови составил 656,6 нг/мл, в то время как во 2-й группе уровень таковой статистически значимо ($p=0,001$) преобладал, достигая 1157,6 нг/мл. На основании полученных данных установлено, что скрининг уровня Лп-ФЛА2 можно использовать в качестве независимого маркера стратификации риска: при уровне Лп-ФЛА2, составляющем 983 нг/мл на

основании ROC-анализа предсказывал развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

По данным литературы при СД 2 типа рестеноз в стенте встречается достаточно часто в 10-40% [147, 72]. Основными факторами риска коронарного рестенозирования и тромбозов являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия с дефицитом синтеза NO₂ (основного регулятора базального тонуса сосудов), а также постпрандиальная гипергликемия, которая в результате эндотелиальной дисфункции и негативных воздействий, связанных с дислипидемией, сопровождаются образованием большого количества наиболее атерогенных мелких плотных окислительных и гликированных ЛПНП на фоне сниженного уровня в крови антиатерогенных ЛПВП, что приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза [177]. Известно также, что гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия стимулируют гиперплазию интимы, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствуют инфильтрации ее макрофагами, отложению липидов, стимулируя синтез коллагена и в целом способствуя ускоренному формированию атеросклеротической бляшки, повышая ее ранимость и тем самым увеличивая риск коронарного рестенозирования [159]. Следовательно, проведенное исследование показывает, что уровень Лп-ФЛА2 в сыворотке крови является биомаркером повышенного риска коронарного рестенозирования после имплантации коронарных стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Таким образом, представляется очевидным, что существующая корреляционная взаимосвязь между Лп-ФЛА2 и частотой развития неблагоприятных сердечно - сосудистых событий. Так целесообразно и информативно использовать для стратификации риска и оценки прогноза ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

В настоящем исследовании наглядно продемонстрирована патогенетическая значимость и прогностическая роль малоизвестного и недостаточно изученного нового биомаркера иммунного воспаления Лп-ФЛА2. Показано, что скрининг уровня в крови Лп-ФЛА2 в качестве независимого маркера рестенозирования

стентов после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации и прогрессирования коронарной недостаточности в дополнение к объективным клиническим критериям ИБС позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС, отягощенной СД у больных, подвергшихся коронарной реваскуляризации, и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском осложнений для более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованной стратегии патогенетической профилактической терапии. Анализ современной литературы по обсуждаемой проблеме продемонстрировал важный в практическом отношении факт, согласно которому повышенный уровень Лп-ФЛА2 может быть новой метаболической мишенью для терапии статинами, что представляется актуальным в отношении тактики ведения больных с СД с рецидивами стенокардии и рестенозированием стентов после коронарной реваскуляризации.

В последнее годы появляется все больше данных о роли жировой ткани, как регулятора энергетического гомеостаза организма. В настоящее время изучение эндокринологии жировой ткани – это область пристального исследования и новых открытий патофизиологов и клиницистов. Большой интерес вызывают адипоциты – высоко активные эндокринные клетки, секретирующие ряд хемокинов, цитокинов и пептидов, которые напрямую или опосредованно влияют на инсулинорезистентность, скорость прогрессирования атеросклероза и сосудистых осложнений сахарного диабета. К группе липоцитокинов относится резистин. В немногочисленных научных исследованиях описывают влияние резистина на патогенез атеросклероза, путем разрушения сосудистого эндотелия, а также на увеличение риска избыточной увеличение пролиферации гладкомышечных клеток. В международных источниках описаны исследования резистина как возможного маркера сердечно сосудистой патологии при СД 2 типа [153]. При исследовании кардиальных эффектов резистина было обнаружено, что диабетическое сердце экспрессирует высокие уровни резистина [141] и что морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии [89, 98]. Однако

взаимосвязь показателей гиперрезистинемии и сердечно-сосудистой патологии остается недостаточно изученной.

Концентрация резистина в крови у 28 (93,3%) пациентов с СД 2 типа 1-й группы находилась в пределах референсных значений (5–9 нг/мл), тогда как у 2 (6,7%) определялся повышенный его уровень. Во 2-й группе у 10 (33,3%) обследованных неблагоприятному течению ИБС с СД 2 типа сопутствовал повышенный уровень в крови резистина, составивший по медиане 12,6 мг/мл. В целом по группе уровень резистина составил 8,80 (3,59; 21,85) нг/мл, на 20% превышая таковой в 1-й группе. Следовательно, у пациентов 2-й группы неблагоприятному течению ИБС с СД 2 типа сопутствовала явная гиперрезистинемия. Также у больных СД 2 типа во 2-й группе с неблагоприятным течением патологии чаще регистрировались рестенозы стентов с необходимостью повторной реваскуляризации целевых коронарных артерий. Установлена статистически значимая корреляция между уровнями резистина и тканевой инсулинорезистентностью (по индексу HOMA-IR) ($r=0,60$ $p=0,001$) во 2-й группе.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, резистин играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, коморбидной с СД 2 типа. ROC-анализ показал, что уровень резистина более 5,35 нг/мл, имеет хорошую прогностическую значимость: площадь под кривой ($AUC \pm S.E$) для показателей резистина составила $0,793 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,7 – 0,9; $p < 0,0001$). Неблагоприятный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений на основании ROC-анализа предсказывался с чувствительностью модели 86,2% и специфичность 70%.

Проведенное исследование показало также, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов и особенностей течения ИБС, ассоциированной с СД 2 типа в дополнении к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии, позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов с СД 2 типа, перенесших коронарное стентирование, и выделить

особые когорты пациентов с повышенным риском для целевого более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения. Кроме того, результаты настоящего исследования продемонстрировали важный в практическом отношении фактор, согласно которому метаболические нарушения, проявляющиеся развитием тканевой инсулинорезистентности, следует рассматривать как потенциальную мишень для целевых терапевтических воздействий у больных ИБС, ассоциированной с метаболическим синдромом или СД 2 типа.

Еще одним важным фактором ухудшающим прогноз у кардиологических больных является наличие распространенного мультифокального атеросклероза [200, 188, 56, 9, 39]. Так, по данным авторитетных изданий отмечено неблагоприятное влияние мультифокального атеросклероза на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [188]. Возможные механизмы реализации атеросклероза как мультифокального процесса остаются малоизученными, им посвящены только отдельные исследования [9, 62].

Актуальным в этом отношении является пристальное изучение традиционных конвенционных факторов риска развития атеросклероза, одним из которых является СД 2 типа [84]. Когорта больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа чаще имеет мультифокальное распространение поражения коронарного русла и экстракраниальных артерий [157, 62].

Часто бессимптомное поражение периферических артерий ассоциируется с существенным ухудшением прогноза у пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий [85]. Таким образом, выявление гемодинамически значимых и гемодинамически незначимых стенозов экстракоронарных сосудистых бассейнов представляет собой важную клиническую проблему.

Стратификация риска сердечно – сосудистых осложнений при анализируемой коморбидной патологии обнаруживает существенные различия по показателям, отражающим выраженность нарушений углеводного обмена по группам. Так, у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и

мультифокальным атеросклерозом медиана повышенного уровня гликированного гемоглобина сказала статистически значимо повышенной ($p=0,02$) и ассоциировалась с высокими значениями индекса HOMA-IR ($p=0,007$). По данным проведенной первичной коронароангиографии в группе с преобладанием мультифокального атеросклероза чаще выявлялось двух и более – сосудистое поражение коронарного русла. Оценка прогноза через год у пациентов 1-й группы выявила больший процент развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий по сравнению с пациентами 2-й группы с отсутствием мультифокального атеросклероза.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что мультифокальный атеросклероз с явным атеросклеротическим поражением краниальных артерий и/или артерий нижних конечностей является важным патогенетическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом коморбидной патологии в отдаленном периоде у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, который может являться независимым предиктором развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, что согласуется с немногочисленными данными литературы [61, 79].

Данные клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, показали высокую эффективность антиишемической, сахароснижающей и гипотензивной терапии в профилактике сердечно–сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, у больных СД 2 типа [124, 135]. У пациентов с СД с высоким риском сердечно – сосудистых осложнений при отсутствии сердечной недостаточности ингибиторы АПФ снижают в среднем на 32% [139] сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, тогда как эффективность аналогичного целевого использования блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) у таких пациентов остается малоизученной.

Хорошо известно, что ингибиторы АПФ и АРА эффективно влияют на состояние медиации на РААС однако, до последнего времени не было установлено, насколько различается их клиническая фармакодинамика у этой особой группы высокого риска с метаболическими нарушениями. Известно, что

применение ингибиторов АПФ не приводит к полному устранению выработки ангиотензина II, поскольку существуют ангиотензин превращающие ферменты, не подверженные действию ингибиторов АПФ.

Применение иАПФ фозиноприла в кардиологической практике, для профилактической терапии больных ХСН с артериальной гипертонией, отягощенной ишемической дисфункцией миокарда основано на внушительной доказательной базе. По данным ряда масштабных плацебо контролируемых исследований (SOLVD, SAVE, CAPPP, ELIT), стало очевидно, что длительное применение иАПФ способствует значительному снижению риска как несмертельных, так и фатальных сердечно-сосудистых катастроф [124, 130]. У больных артериальной гипертензией часто выявляются нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа, атерогенной дислипидемии с гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП, повышением ХС ЛПНП, абдоминальным ожирением, нарушениями в системе фибринолиза. В настоящее время данный симптомокомплекс объединяется в кластер факторов риска и входит в понятие «метаболический синдром» [60]. На фоне терапии ингибиторами АПФ не усугубляется метаболизм углеводов и липидов. В настоящее время иАПФ фозиноприл, достаточно часто используются в клинической практике, при этом имея целый ряд выгодных преимуществ перед другими представителями этого класса препаратов [34] уменьшая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных артериальной гипертензией.

Введение в клиническую практику нового класса лекарственных средств – антагонистов рецепторов к ангиотензину II оказалась не менее эффективным для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Доказанным является уменьшение риска заболеваемости СД у пациентов, получающих АРА в качестве антигипертензивного средства или компонента патогенетической комплексной терапии ХСН. Это свойство показано для валсартана в упомянутом ранее исследовании VALUE [197] и в рамках профилактической клинической практики

[197]. Кроме того, валсартан улучшает чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с СД и с АГ [194].

Органопротективная эффективность телмисартана доказана в крупных долгосрочных международных исследованиях. Так, исследование DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) убедительно продемонстрировало высокую кардио- и нефропротективную эффективность телмисартана. Терапия телмисартаном оказывает не только выраженный нефропротективный эффект, но и кардиопротективный, поскольку снижает сердечно-сосудистую смертность до 5% [178]. В настоящий момент самыми крупными проектами по изучению эффективности препаратов, блокирующих РААС, являлись исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease). В оба исследования были включены пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском с длительным анамнезом заболеваний сердца, центральных и периферических сосудов или СД с поражением органов-мишеней, в том числе больных с нормальными показателями АД на фоне лечения стандартной антигипертензивной терапией.

В нашем исследовании проводилась оценка динамики и прогностической значимости СД 2 типа и его факторов риска у больных ИБС высокого риска, подвергшихся коронарной реваскуляризации на фоне комбинированной терапии включавшей иАПФ фозиноприл, или АРА валсартан, или телмисартан.

Кардиопротективная, нейрогормональная, гемодинамическая эффективность и безопасность этих групп препаратов оценивали по данным 12-недельного проспективного исследования с оценкой эффективности вторичной профилактики сердечно – сосудистых осложнений. Пациенты положительно оценивали патогенетическую терапию иАПФ фозиноприлом, АРА валсартаном или телмисартан.

В 1-ю группу вошли пациенты ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, перенесших ранее ИМ и подвергшихся коронарной реваскуляризации, которым профилактически назначался АРА валсартан в дозе 80 мг/сутки (по 40 мг

двукратно). Во 2-ю группу вошли пациенты с коморбидной патологией, аналогичной в предыдущей группе, которым в качестве патогенетической профилактической терапии назначался другой АРА - телмисартан в дозе 40 мг/сутки. В 3-ю группу вошли пациенты ИБС, коморбидной с СД 2 типа перенесших ранее ИМ, и подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, которым профилактически назначали иАПФ фозиноприл в средней суточной дозе 10 мг/сутки. Исследование показало хорошую переносимость данной патогенетической терапии при фактическом отсутствии побочных эффектов.

Через 12 недель применения комбинированной терапии АРА валсартаном произошло статистически значимое снижение САД на 6,4% ($p < 0,01$) и ДАД на 3,9% ($p < 0,001$). Внутрисердечная гемодинамическая перестройка на фоне терапии, определила тенденцию к уменьшению нарушенных структурных и объемных показателей ЛЖ. Уровень ОХС на фоне лечения валсартаном снизился с $6,5 \pm 0,9$ до $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$); атерогенный ХС-ЛПНП с $3,4 \pm 0,8$ до $2,9 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$); антиатерогенный ХС-ЛПВП повысился с $1,1 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$); уровень ТГ снизился с $2,6 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$). В целом по группе ИА претерпевал положительную динамику, снизившись с $3,2 \pm 1,2$ до $2,3 \pm 1,5$ усл. ед. ($p < 0,001$). Наблюдалась положительная динамика, проявившаяся уменьшением уровня венозной гликемии натощак и в постпрандиальном периоде по сравнению с исходными значениями.

Комбинированная терапия с применением АРА телмисартана, сопровождалась существенными изменениями показателей СМАД. Так, произошло уменьшение на 4,3% среднесуточных показателей для САД с $143,4 \pm 7,2$ до $131,1 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД редуцировало на 3,1% с $84,8 \pm 2,6$ до $74,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Таким образом, эти показатели АД под влиянием телмисартана приближались к нормальным величинам. Телмисартан оказывал достоверное позитивное влияние на гемодинамические показатели. Уровень ОХС на фоне лечения снизился с $6,4 \pm 0,7$ до $5,8 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,01$); атерогенный ХС-

ЛПНП снизился на с $3,5 \pm 0,5$ до $2,8 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$); антиатерогенный ХС-ЛПВП повысился с $1,0 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$); уровень ТГ снизился с $2,7 \pm 0,8$ до $2,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$). В целом по группе ИА претерпевал положительную динамику, снизившись с $3,3 \pm 1,4$ до $2,1 \pm 1,5$ усл. ед. ($p < 0,001$), отражая тем самым регресс атерогенной гиперхолестеринемии. Наблюдался регресс базальной гипергликемии и постпрандиальной по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,01$).

Показатели СМАД на фоне комбинированной терапии, включающей иАПФ фозиноприл, также претерпели ряд существенных изменений. Так, среднесуточные показатели САД уменьшились на 6,1% ($p < 0,01$), ДАД на 5,6% ($p < 0,001$) таким образом, приближаясь к нормальным величинам. ОХС снизился на 7,1% ($p < 0,05$), а атерогенный ХС-ЛПНП на 17,5% ($p < 0,01$), в то время антиатерогенный ХС-ЛПВП повысился на 12,1% ($p < 0,01$), уровень ТГ снизился на 17,5% ($p < 0,01$). На этом фоне метаболических изменений исходный уровень базальной гипергликемии редуцировал на 5,3% ($p < 0,01$), постпрандиальной - на 4,7% ($p < 0,01$). При этом статистически значимых изменений уровня инсулинемии и тканевой инсулинорезистентности не произошло.

Физическая толерантность по данным ВЭМ-теста, значительно возрастала у всех пациентов в трех группах. Это проявилось статистически значимым увеличением мощности нагрузки преимущественно в 1-й группе терапии АРА валсартаном, а также возрастанием продолжительности ВЭМ-теста. Уменьшение ДП в 1-й и 2-й группах происходило за счет снижения пороговой величины АД. На фоне вышеописанных изменений, в целом по группам зарегистрировано улучшение функционального класса тяжести стенокардии и регресса клинических симптомов сердечной недостаточности.

Таким образом, использование длительной профилактической комбинированной терапии, включавшей АРА валсартан или телмисартан, или иАПФ фозиноприл в индивидуально подобранных дозах у больных ИБС, с ишемической и/или постинфарктным remodelованием миокарда ЛЖ, подвергшихся ранее коронарной реваскуляризации, коморбидных с АГ и СД 2

типа демонстрирует высокую клиническую эффективность. Это обеспечивает эффективный контроль суточного профиля АД, способствуя улучшению метаболических показателей углеводного и липидного обменов, снижая тканевую инсулинорезистентность ($p=0,05 - 0,01$), и обеспечивая регресс атерогенной гиперхолестеринемии. В целом использованная 12 –недельная профилактическая патогенетическая терапия с применением АРА валсартана или телмисартана, и иАПФ фозиноприла оказывала положительное влияние на степень риска сердечно – сосудистых осложнений и оказалась безопасной в применении, улучшая качество жизни.

Вместе с тем, сравнительная оценка комплексной комбинированной длительной (12-ти недельной) профилактической терапия, включавшей АРА телмисартан в средней дозе 80 мг/сут, оказалась наиболее эффективной по влиянию на улучшение суточного профиля артериального давления, снижению индекса времени дневных и ночных величин артериального давления, преимущественно диастолической гипертензии, а также улучшения метаболического профиля организма за счет снижения иммунореактивного инсулина плазмы крови и инсулинорезистентности.

ВЫВОДЫ

1. Установлена связь неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа, с высоким уровнем Лп-ФЛА2 в сыворотке крови. Варьирование решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значения концентрации Лп-ФЛА2 983,83 нг/мл с чувствительностью 80% и специфичностью 100%.
2. Доказано, что повышенный уровень резистина в сыворотке крови превышающий 5,35 нг/мл, отражает избыточную активацию воспаления в атероматозной бляшке, прогрессирование ишемического ремоделирования коронарного русла и тяжесть коронарной и сердечной недостаточности, возрастающая пропорционально степени тяжести стенозирующего атеросклероза и рестенозирования стентов венечных артерий у пациентов с ИБС, коморбидной с СД 2 типа.
3. Показано, что у пациентов с ИБС, коморбидной с СД 2 типа с клиническими проявлениями экстракраниальных атеросклеротических поражений артерий, в частности артерий нижних конечностей, является важным патогенетическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации.
4. Установлена статистически значимая взаимосвязь повышенного уровня в крови биомаркера внутрисосудистого воспаления резистина до 8,8 нг/мл с развитием тканевой инсулинорезистентности (по индексу НОМА-IR 10,3 у.е.) в 3,7 раза превышавшей (0,0001) референсные значения, а также повышенным риском прогрессирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: фатального ИМ 1(3%) случай, нестабильной стенокардии – 80%, рестеноза стента – 20%, возврат стенокардии – 53,3%. Повышенная экспрессия резистина по медиане равная 8,8 нг/мл на фоне тканевой гиперинсулинорезистентности – по индексу НОМА-IR 10,3 у.е. у

пациентов с ИБС, коморбидной с СД 2 типа характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом.

5. У больных ИБС, коморбидной с СД 2 типа, отягощенных умеренно выраженной ХСН – II ФК по NYHA проведение 12-недельной патогенетическая курсовой терапии с использованием АРА валсартана в суточной дозе 80 мг/сутки, телмисартана в суточной дозе 40 мг/сутки или иАПФ фозиноприла – в суточной дозе 10 мг/сутки, направленная на профилактику ишемического и/или метаболического ремоделирования миокарда, безопасна и эффективна, обеспечивая улучшение качества жизни, увеличивая физическую толерантность ($p=0,05$), снижая тканевую инсулинорезистентность (по индексу HOMA-IR)($p=0,05-0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повышение уровня Лп-ФЛА2 в сыворотке крови можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа.
2. Для оценки повышенного риска развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа является целесообразным определение в крови уровня резистина для осуществления научно обоснованной терапии и эффективной вторичной профилактики.
3. У больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа с назначением комбинированной профилактической или патогенетической терапии с использованием АРА валсартана в дозе 80 мг/сут, телмисартана в дозе 40 мг/сут и иАПФ фозиноприла – в дозе 10 мг/сут безопасно и достаточно эффективно у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, на фоне развития умеренной II ФК ХСН по NYHA. В связи с этим рационально более широко использовать данные АРА в соответствующих дозах при реабилитации больных с сердечно – сосудистой патологией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbA1c - гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс тканевой инсулинорезистентности
(homeostasis assessment of Insulin resistance index)

АГ- артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВЭМ – велоэргометрия

ДАД- диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС-ишемическая болезнь сердца

ИВ- индекс времени

ИМ – инфаркт миокарда

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КА – коронарные артерии

ЛЖ – левый желудочек

Лп-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза A2

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МФА – мультифокальный атеросклероз

ОБ – объем бедер

ОТ - объем талии

ОХС – общий холестерин

САД- систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование АД

СН – сердечная недостаточность

ТГ – триглицериды

ТФН- толерантность к физической нагрузке

ФК – функциональный класс

ХС – ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС – ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, А. А. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи / А.А Александров, О.А Шацкая, С.С Кухаренко, М.Н. Ядрихинская, Е.Н. Абдалкина, Е.Н. Дроздова, М.В. Шестаков // Consilium medicum. Кардиология, 2014. Т 16, № 10. - С. 109-116.
2. Аметов, А. С. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом / А.С. Аметов, В.А. Орлов // Проблемы эндокринологии. – 2007. - №5. – С. 19–22.
3. Аметов, А. С. Подходы к терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа, преимущества ингибитора ДПП– 4 вилдаглиптина и клинические аспекты его применения / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 13. - С. 825 – 832.
4. Аметов, А. С. Сахарный диабет второго типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух неинфекционных эпидемий / А.С. Аметов, М.А. Лысенко // Русский медицинский журнал. - 2011. - №13 – С . 802–810.
5. Арабидзе, Г. Г. Артериальная гипертензия / Г.Г. Арабидзе, Ю.Б. Белоусов, Ю.А. Карпов // Справочное руководство для врачей. – Москва, 1999. – С. 139.
6. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии. Часть I / Д. М. Аронов // Кардиология. – 1995. - №3. – С. 74-83.
7. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин // Медицина. – Москва, 2000. – С 672.
8. Балаболкин, М. И. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета второго типа /М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова //Сахарный диабет. - 2001. - № 1. - С. 28–37.
9. Барбараш, О. Л. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. - №6. – С. 20—26.

10. Барбараш, О. Л. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап и др. // Кардиология. - 2011. - №8. – С. 66—71.
11. Беленков, Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев// ГЭОТАР – Медиа - Москва, 2006. – С. 428.
12. Бузиашвили, Ю. И. Кардиоинтервенционное лечение больных сахарным диабетом 2 типа с ИБС / Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, С. Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Л.Г. Нерсисянц, Л.Р. Баркалая // Сахарный диабет. - 2008. - №1. - С. 35-39.
13. Верткин, А. Л. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии / А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, Х.М. Торшхоева, Н.Г. Подпругина, К. Э. Пироева // Сахарный диабет. - 2004. -№ 3. – С. 12–18.
14. Веселовская, Н. Г. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А. В. Отт, О.В. Грищенко, Е.А. Субботин // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2013. -№ 5(73). – С. 305-310.
15. Викулова, О. К. Исследование ONTARGET: телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений/сахарным диабетом / О.К Викулова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. - 2008. - №2. - С.86-87.
16. Воробьева, Е. Н. Сагиттальный абдоминальный диаметр как метод диагностики центрального ожирения / Е.Н. Воробьева, Я.С. Гольдберг, И.В. Осипова //Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т.21, №4. – С. 95-99.
17. Даниелян, М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Москва. 2001.
18. Данилов, Н. М. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом / Н.М. Данилов, Т.Г.

Горгадзе, И.Е. Чазова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - № 6. - С. 71–74.

19. Дедов, И. И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Руководство для врачей. – Москва. - 2003.

20. Дедов, И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. / И.И. Дедов // Сердечная недостаточность. - 2003. - №3 – С. 16–19.

21. Дедов, И. И., Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа и медикаментозная возможность её преодоления / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин // Врач. - 2006. - № 11. - С. 3–6.

22. Дедов, И. И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва. – 2009. – С. 80

23. Дедов, И. И. Проблема контроля качества диабетологической помощи в России по данным на январь 2007 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // *Сахарный диабет*. – 2008. - №3. – С. 55-57.

24. Дедов, И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва. - 2011 – 115с.

25. Дедов, И. И. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа/ И.И. Дедов // Сахарный диабет. - 2011. - № 11. - С. 98–108.

26. Дедов, И. И. Проект «Консенсус совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» / И.И. Дедов, М. В. Шестакова, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Майоров, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, О.Ю. Сухарева // Сахарный диабет. - 2011. - №1. – С. 95–105.

27. Дедов, И.И., Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2013. - №3 – С. 2–10.

28. Дедов, И. И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // клинические рекомендации. – 2015. – С. 8.
29. Дедов, И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. - №18(3). – С. 5-23.
30. Джанашия, П. Х. Глюкофаж — профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете / П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. - 2009. - № 18. - С. 1113–1120.
31. Диагностика СД 2 типа. Рекомендации экспертов ВОЗ.
32. Калугина, О. Ю. Влияние сопутствующего СД 2 типа на отдаленные результаты коронарного стентирования / О.Ю. Калугина // Медицина и образование в сибир. - 2014. - №4.
33. Карпов, Ю. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления в современной кардиологии / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2000. - №5. - С. 998 - 1002.
34. Карпов, Ю. А. «Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ)» / Ю.А. Карпов, В.Ю. Мареев, И.Е. Чазова // Сердечная недостаточность. – 2003. - том 4. - № 5.
35. Карпов, Р. С. Атеросклероз. Патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов // – Томск: СТТ. - 1998. – С. 736.
36. Ковалева, О. Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева // Внутренняя медицина. - 2009. - № 3. - С. 15–19.
37. Козлов, С. Г. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом второго типа / С.Г. Козлов, Лякишев А.А. // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 9. - С. 525–528.

38. Когда проводить реваскуляризацию коронарных артерий при хронической ИБС. От редакции// Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Т. 20. - №4. – С. 9-14.

39. Комаров, А. Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения)/ А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Т. А. Илющенко и др. // Кардиология. - 2012. - №1. – С. 4—14.

40. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5–6 ноября 1997 года. Американская диабетологическая ассоциация // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 1. - С. 12–22.

41. Кочегура, Т. Н. Циркулирующие факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью / Т.Н. Кочегура, П.Н. Макаревич, А.Г. Овчинникова, Л.В. Жигунова, Е.Л. Лахова и др. // Сердечная недостаточность. – 2013. - №4(78). – С. 191-199.

42. Кошкарбаева, А. К. Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа / А.К. Кошкарбаева, С.Н. Афанасьева // Архивъ внутренней медицины. - 2013. - №5 - С. 35-39.

43. Куликова, А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете / А.Н. Куликова // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 14–19.

44. Кучеренко О.Д. Атеросклероз как воспалительное заболевание / О.Д. Кучеренко // Врачебная практика. - 1999. - № 3. - С. 81–87.

45. Лупанов, В.П. Безболевая ишемия миокарда: диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение, прогноз / В.П. Лупанов // Consilium Medicum (кардиология). — 2012. — Т. 14, № 10. — С. 36-44.

46. Майоров, А.Ю. 71-й Ежегодный конгресс Американской диабетологической ассоциации (ADA) / А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – С. 120.

47. Майоров, А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета второго типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С. 35–43.
48. Маслова, О. В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2011. - №3. – С. 6-12.
49. Миклищанская, С. В. Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на концентрацию липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в крови больных ишемической болезни сердца / С.В. Миклищанская, Т.Н. Власик, Г.Н. Хеймец, Е.И. Казначеева, А.Л. Лякишев, В.В. Кухарчук // Кардиология. – 2013. - №9 – С. 4-11.
50. Мкртумян, А. М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена / А.М. Мкртумян // Сердце. – 2013. - № 6. – С. 268–277.
51. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). Журн. сердечная недостаточность. – 2010. - 1 (57). – С. 3–62.
52. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр): утвержденные Российским национальным Конгрессом кардиологов 8 октября 2009 года утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года. – М., 2010. – С. 112 .
53. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр): утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года / Ю. Н. Беленков, Ю.А Васюк, А.С Галявич [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7. – С. 379 – 472.
54. Оганов, Р. Г. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова, И.Е. Колтунов, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия. – 2010. - №6. – С.4—9.

55. Операции коронарного шунтирования у больных сахарным диабетом / Р. С. Акчурин, А. А. Ширяев, К. В. Мершин и др. // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 2 – С.36-39.
56. Панченко, Е. П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) / Е.П. Панченко // Кардиология. – 2009. - №10. – С. 9—15.
57. Романенко, В. В. Ингибиторы АПФ — препараты первой линии в лечении сердечно - сосудистых заболеваний / В.В. Романенко, З.В. Романенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2014. - №3 (9).
58. Савельева, Л. В. Особенности тактики лечения больных ожирением и артериальной гипертонией / Л.В. Савельева // Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Под ред. И.И. Дедова. - Москва. - 2000. - С. 19-23.
59. Соломахина, Н. И. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP- 1) у больных ХСН. / Н.И. Соломахина, Ю.Н. Беленков // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. - №5(61). –С. 281-284.
60. Стрюк, Р. И. Клиническая эффективность фозиноприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями. / Р.И Стрюк, Т.В. Петрова, Т.А. Орлова, С.Н. Нагорнев // Кардиология. – 1999. – № 7.– С. 13–16.
61. Сумин, А. Н., Влияние сахарного диабета 2-го типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. - №2. – С. 13—19.
62. Сумин, А. Н. Влияние сахарного диабета и психологического дистресса на распространенность атеросклеротического процесса / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, О.И. Райх и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2011. - №3. – С. 15—21.

63. Сумин, А. Н. Влияние сахарного диабета 2-го типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш // Кардиология. – 2012. - №11. –С. 33-41.

64. Тепляков, А. Т., Мамчур С. Е., Вечерский Ю. Ю. Коронарное шунтирование: оптимизация восстановительного лечения / А.Т. Тепляков, С.Е. Мамчур, Ю.Ю. Вечерский – Томск: Издательство Томского Университета, 2006. – 360 с.

65. Тепляков, А. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней / А.Т. Тепляков – Томск: Издательство Томского университета, 2012. – 294 с.

66. Тепляков, А. Т. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1 (TIMP -1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при ХСН / А.Т. Тепляков, А.В. Андриянова, Е.Ю. Пушникова, Т. Е. Суслова, Е. С. Никонова, С.Н. Конаков, О.А. Родионова, А.В. Кузнецова, Н.В. Протопопова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. - №2(29) – С. 28-34.

67. Токмакова, А. Ю. Антикоагулянты в терапии диабетической макроангиопатии / А.Ю. Токмакова, Д.Н. Староверова // Сахарный диабет. - 2002. - Т. 4, № 10. - С. 12–21.

68. Чазова, И. Е. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ / И.Е. Чазова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - № 4. – С. 90-98.

69. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – Москва, 2004. – 163 с.

70. Чазова, И. Е. Телмисартан – новое эффективное средство для лечения метаболического синдрома / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Д.Э. Дуишвили, К.М. Мамырбаева, В.П. Масенко // Consilium medicum (репринт). – 2006. - №5. – С. 3 – 7.

71. Чазова, И. Е. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные Гипертензии. – 2010. - №4. – С. 25-28.
72. Чумакова, Г. А. Факторы риска рестенозов после реваскуляризации миокарда у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа / Г.А. Чумакова, Н. Г. Веселовская, А.А. Казаренко // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. - №1 (51). – С. 14-18.
73. Чумакова, Г. А. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, А.В. Отт, О.В. Гриценко // Российский кардиологический журнал. – 2014. - №3.– С. 63–71.
74. Шафранская, К. С. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом разной степени выраженности, подвергшихся коронарному шунтированию / К.С. Шафранская, Я.В. Казачек, В.В. Кашталап // Медицина в Кузбассе. – 2011. - №10(3). – С. 40-44.
75. Шестакова, М. В. Блокада ренин–ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2 / М.В. Шестакова // Consilium medicum (репринт). – 2005. - №9. – С. 3 – 5.
76. Шестакова, М. В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям esc-easd 2007 / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2008. - №1. – С. 97-99.
77. Asawa H. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide 3 polymorphism at-420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp 1/3 / H. Asawa, K. Yamada, H. Onuma et al. // Am. J. Hum. Gen. - 2004. – Vol.75. - P. 678–686.
78. Asawa H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism-420, is correlation insulin resistance, lower HDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese population / H. Asawa, Y. Tabora, R. Kawamoto et al. // Diabetes Care. - 2007. – Vol. 30. - P. 1501–1506.

79. Aboyans V. The general prognosis of patients with peripheral artery disease differs according to the disease / V. Aboyans, P. Desormais, et al. // *J Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 898-903.

80. ACC/AHA/ SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) / S.C. Jr Smith, T.E. Feldman, J.W. Jr Hirshfeld et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.156-175.

81. Asano K. Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma / K. Asano, S. Okamoto, K. Fukunaga et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – Vol. 261. – P. 511—514.

82. Bauters C. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters, N. Lamblin, E.P. McFadden et al. // *CardiovascDiabetol.* - 2003. – Vol. 2. - P. 1.

83. Bayturan O. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome / O. Bayturan, E.M. Tuzcu, K. Uno et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105, № 12. — P. 1735-1739.

84. Beckman J.A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management / J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // *JAMA* - 2002. – Vol. 287. – P. 2570—2581.

85. Belcaro G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study) / G. Belcaro, A.N. Nicolaides, G. Ramaswami et al. // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 156. – P. 379—387.

86. Benson S.C. Identification of telmisartan as unique angiotensin II receptor antagonist with selective PRAR- γ -modulating activity / S.C. Benson, H.A. Pershadsingh, C. Ho et al. // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 993 – 1002.

87. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / D.J. Betteridge // *Medicographia*. - 2001. – Vol. 23. - P. 95–99.
88. Borst S.E. The role of TNF- α in insulin resistance / S.E. Borst // *Endocrine*. - 2004. - Vol. 23. - P. 177–182.
89. Boudina S. Diabetic Cardiomyopathy Revisited / S. Boudina, E.D. Abel // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 3213–3223.
90. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. – 2011, Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
91. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes / S. M. Manschot, A. M. Brands, J. van der Grond et al. // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1106-1113.
92. Braun L. T. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new target for statin therapy / L.T. Braun, M.H. Davidson // *Curr Atherosclerosis Rep*. – 2010. – Vol. 12. – P. 29-33.
93. Brilakis E. S. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up / E.S. Brilakis, J.P. McConnell, R.J. Lennon et al. // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 137-144.
94. Burnett M.S. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2006. - Vol. 91, № 1. - P. 64–68.
95. Buse J.B. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association / J.B. Buse, H.N. Ginsberg, G.L. Bakris et al. // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 114-126.
96. Caslake M. J. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet – activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease

/ M.J. Caslake, C.J. Pacrard, K. E. Suckling et al. // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 150. – P. 413-419.

97. Charniot J.C., Khani-Bittar R., Albertini J.P. et al. Interpretation of lipoprotein - associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments. *Int J Cardiol*. 2012 Oct 23. pii: S0167-5273.

98. Chemaly E. R. Long-term in vivo Resistin Overexpression Induces Myocardial Dysfunction and Remodeling in Rats / E.R. Chemaly, L. Hadri, S. Zhang et al. // *JMollCellCardiol*. – 2011. – Vol. 51 (2) – P. 144–55.

99. Chen C. Resistin decreases expression of endothelial oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells / C. Chen, J. Jiang, J. M. Lu et al. // *Am. J. Physiol.* - 2010. – Vol. 299. – P. 193– 201.

100. Cleland J. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J. Cleland, K. Swedberg, F. Follath et al. // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24 (5). - P. 442–463.

101. Cohn J.N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345 – P. 1667-1675.

102. Colabro P. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal regulated kinase $\frac{1}{2}$ and phosphatidyl-inositol 3-kinase pathways / P. Colabro, I. Samudio, I.T. Willerson, E.T.H. Yeh // *Circulation*. - 2004. – Vol. 110. - P. 3335–3340.

103. Corsetti J.P. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients / J.P. Corsetti, D.L. Rainwater, A.J. Moss et al. // *Clin Chem*. - 2006. – Vol. 52. – P. 1331—1338.

104. Dagenais G.R. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G.R. Dagenais, J. Pogue, K. Fox, M.L. Simoons, S. Yusuf // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. - P.581-588.

105. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

106. Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary diseases stroke and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies / J. Danesh, A. Thompson // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1536-1544.

107. Daniels L.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study / L.B. Daniels, G.A. Laughlin, M.J. Sarno et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P. 913-919.

108. Dada N. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease / N. Dada, N.W. Kim, R.L. Wolfert // *Expert Rev Mol Diagn*. – 2002. – Vol. 2. – P. 17—22.

109. Deshpande A.D. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications / A.D. Deshpande, M. Harris-Hayes, M. Schoutman // *Phys Ther*. – 2008. – Vol. 88(11). – P. 1254-1264.

110. Ding Q. Matrix metalloproteinase modulated by protein kinase Ce mediate resistin-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells / Q. Ding, H. Chai, N. Mahmood et al. // *J Vasc. Surg*. – 2011. – Vol. 53 (4). – P. 1044–1051.

111. Dluhy R.G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R.G. Dluhy, G.T. McMahon // *N Engl J Med*. – 2008, Jun 12. – Vol. 358(24). P. – 2630–2633. Epub 2008 Jun.

112. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC/ J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787 – 1847.

113. Flather M.D. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual

patients / M.D. Flather, S. Yusuf, L. Kiber et al. // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355 – P. 1575-1581.

114. Fox K.M. EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.

115. Fuchtenbusch M. Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study / M. Fuchtenbusch, M. Hummel // *MMW Fortschr Med*. – 2008, Apr 24. – Vol. 150 (17). – P. 42–44.

116. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // *J Am Coll Cardio*. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.

117. Gerber Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community / Y. Gerber, J.P. McConnell, A.S. Jaffe et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2006. – Vol. 26. – P. 2517—2522.

118. Gerber Y. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community / Y. Gerber, S.M. Dunlay, A.S. Jaffe et al // *Atherosclerosis*. – 2009, Apr. – Vol. 203(2). – P. 593-598. Epub2008Aug7.

119. Gersh, B. J. Methods of coronary revascularization - things may not be as they seem / B. J. Gersh, R. L. Frue // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 2235-2237.

120. Gierber Y., Dunlay S. M., Jaffe A. S. et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community // *Atherosclerosis*. 2009; 203: 593-598.

121. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-6.

122. Grundy S.M.; Cleeman J.I.; Merz C. N.B.; Brewer H. B., Jr; Clark L.T. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004 Aug 4;44(3):720-32

123. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio – Thoracic Surgery (EACT) // *Eur. HeartJ.* – 2010.

124. Hansson L., Lindhol L.H., Niskanen L., et al. Effect of Angiotensin–Converting–Enzyme Inhibition Compared with Conventional Therapy on Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) Randomized Trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.

125. Havel P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adionectin // *Curr. Opin Lipidol.* 2002. № 13. P. 51-59.

126. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in highrisk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53. [Errata, *N Engl J Med* 2000;342: 784, 1376.]

127. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9. [Erratum, *Lancet* 2000;356:860.]

128. Hoffmann R., Mintz G.S. Coronary instent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1739–49.

129. Holcomb I.N., Kobakoff R.C., Chan B. et al. FIZZI, a novel cysteine – rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gone family // *EMBO I.* 2000. № 19.P. 4046–4055.

130. Houston M., Asher J.R., Naftilan A.J. Hypertension Institute ALLHAT clinical review: ALLHAT not all that it's cracked up to be: review of the facts and the science J. Amer. Nutraceutic. Association 2003;6:1–4. World Health Organization – International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension J. Hypertension. – 1999. Vol. 17. –P. 151–183.

131. Hunninghake D.B.; Pasternak R.C.; Smith S.C., Jr; Stone N.J., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *Circulation* 2004; 110: 227-239.

132. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting / V. H. Thourani, W. S. Weintraub, B. Stein et al. // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – Vol. 67(4). – P. 1045-1052.

133. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2013.

134. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364–1379. Epub 2012 Apr 19.

135. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *ArchIntMed* 1997; 157: 2413–2446.

136. Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F., Ahn S.A., Bangdiwala S.I. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361:1843-8.

137. Jwase M., Solari K., Sasari N. et al. Lyjophosphatidylcholine contents in plasma LDL in patients with type 2 diabetes mellitus: relation with lipoprotein-associated phospholipase A2 and effect of simvastatin treatment // *Atherosclerosis*, 2008; 196: 931-936.

138. Kardys I., Oei H.H., van der Meer I.M. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:631—636.
139. Kereiakes D. J., Teirstein P. S., Sarembock I. J. et al. The truth and consequences of the COURAGE trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50 (16): 1598–1603.
140. Kern M. Basic coronary balloon angioplasty and stenting. *The Interventional Cardiac Catheterization. Handbook.* Elsevier Inc.; 2004: 11–72.
141. Kim M., Oh I.K., Sacata S. et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension // *I Moll. Cell.Cardiol.* 2008. № 45 (2). P. 270-280.
142. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405–12.
143. Koenig W., Twardella D., Brenner H., Rothenbacher D. Lipoprotein associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1586—1593.
144. Kumar S. Insulin Resistance. Insulin action and its disturbances in diseases / S. Kumar , S. O’Rahily // John Wiley & Sons, Ltd. 2005.
145. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; (5): 294–315.
146. Lazar M.A. Resistin and Obesity associated metabolic diseases // *Horm Metab Res.* -2007. –Vol. 39. –P. 710–716.
147. Lowe H. C., Oesterle S. N., Khachigian L. M. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies, *J Am CollCardiol.* 2002; 39(2): 183-193.
148. Lupattelli G., Marchesi S., Ronti T. et al. Endothelial dysfunction in vivo is related to monocyte resistin mRNA expression // *J Clin Pharm Ther.* – 2007. – Vol.32. –P. 373–379.

149. Macphee C.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:121-5.
150. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D., et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-64.
151. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362: 767-71.
152. McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamaris G. et al. Resistin and type 2 diabetes: Regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human olifferentiated adipocytes // *I Clin. Endocrinol.Metab.* 2003. № 88. P. 6098-6106.
153. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. et al. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // *PLOS ONE.* 2013. № 8(6). e 64729. doi: [10,1371/ journal.pone.0064729](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064729).
154. Mocrel M., Miiller R., Vollert J. O. et al. Lipiprotein – associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infaction Study – II (NOBIS-II)//*Clin Res Cardiol.* 2007; 96: 604-612.
155. Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H., Tanaka N., Kato R., Taniguchi H., Arakawa K., Nakamura H., Ohsuzu F. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. № 18. P. 108–114.
156. Molkentin J.D. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy / J.D. Molkentin, I.G. Dorn // *Annu Rev Physiol.* – 2001. –Vol.63. –P. 391–426.

157. Muir R.L. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *J VascNurs* 2009;27:26—30.
158. Nathan D.M., Meigs J., Singer D.E. The Epidemiology of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: How Sweet It Is ... or Is It? *Lancet* 1997; 350 (Suppl. 1): S4–S8.
159. Nicholls S. J., Tuzcu E. M., Kalidindi S. et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am CollCardiol.* 2008; 52(4): 255-262.
160. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Kalidindi S. et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, № 4. — P. 255-262.
161. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., Tariguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation and coronary artery disease // *J Am. Coll. Cardiol.* 2005. № 46. P. 379-382.
162. On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients // *Circ. J.* 2007. № 71. P. 868–873.
163. Park H.K., Ahima R.S. Resistin in rodents and humans // *Diabetes Metab.* 2013. № 37. P. 404–414.
164. Pfeffer M.A., Braunwald E, Moy? LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
165. Piatti P.M., Colombo A., Carlo D.M. et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting // *Circulation.* 2003. № 108. P. 2074-2081.

166. Peyser P.A., Bielak L.F., Chu J.S., et al. Heritability of coronary artery calcium quantity measured by electron beam computed tomography in asymptomatic adults. *Circulation*. 2002; 106:304-8
167. Preditores de infecção no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica / P. Ledur, L. Almeida, L. C. Pellanda et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* –2011. – Vol. 26(2). – P. 190-196.
168. Preditores de mediastinite em cirurgia cardíaca / J. C. Guaragna, L. M. Facchi, C. G. Baião et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2004. –Vol. 19(2). –P.165-170
169. Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and Atherosclerosis: an Epidemiologic View. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463–524.
170. Quinn M.T., Parthasarathy S., Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2805—2809.
171. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA–Diabetes trials. *Rev Med Liege*, 2008, Jul–Aug; 63(7–8):511–8.
172. Raichlin E., McConnell [P., Bae]. H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts progression of cardiac allograft vasculopathy and increased risk of cardiovascular events in transplant patients // *Transplantation*. 2008; 85: 963-968.
173. Rajala M., Qi Y., Patel H. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2004; 53(7):1671-1679.
174. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 165 – 193.
175. Rothwell S. E., Richards A.M., Pemberton C.J., Rothwell S.E. Resistin worsens cardiac ischaemia-reperfusion injury // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. –Vol. 13. –P. 400–407.

176. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973—979.
177. Ridker P. M., Macfadyen J. G., Wolfert R. L., Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER Trial. *Clin Chem*. 2012; 58: 877-886.
178. Rippin J., Bain S.C., Barnett A.N. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. // *J.Diabetes Complications*. — 2002. — 16(3). — P. 195–200.
179. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery. M. P. Sá, E. F. Soares, C. A. Santos et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. — 2011.—Vol. 26(1). — P. 27-35.
180. Rogin G., Unwit N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimated for the year 2000 // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 2130-2135.
181. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur Heart J*. 2007; 28 (1): 88-136.
182. Sabatine M.S., Morrow D.A., O'Donoghue M. et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2463—2469.
183. Schwartz L., Kip K. E., Frye R.L. Coronary bypass graft patency in patient with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*. 2002; 106; 2652–2658.
184. Shuldier A., Yang R., Gong D-W. Resistin, obesity and insulin resistance. *N Engl J Med*. 2001; 345:1345–1346.

185. Silha I.V., Krsek M, Skrha I. V., Sucharda P., Nyomba B.L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects. Correlation with insulin resistance // *Eur. J Endocrinol.* 2003. № 149. P. 331-335.
186. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch intern Med.* 1998; 158: 617-621.
187. Stepan M., Bailey S. T., Bhat S. et al., The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature.* – 2001. Vol. 409(6818). - P. 307–312.
188. Suarez C., Zeymer U., Limbourg T. et al.; REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *VascMed* 2010;15:259—265.
189. Takeishi Y., Niizeri T., Arimoto T. et al. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure: a novel link is metabolic signals and heart failure // *Circ. I.* 2007. № 71.P. 460–464.
190. The bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction / B. R. Chaitman, R. M. Hardison, D. Adler et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P.2529-2540.
191. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *EurHeart J* 2012;33:1635—1701.
192. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
193. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies *Lancet.* 2010 May 1;375(9725):1536-44

194. Top C, Cingozbay BY, Terekeci H et al. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. *J Int Med Res* 2002; 30: 15–20.
195. Wassertheil-Smoller S., Kooperberg C., McGinn A.P. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Hypertension* 2008;51:1115—1122.
196. Weidmann P, de Courten M, Bohlen L. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension. *J Hypertens* 1993;11(suppl.):S27-38.
197. Weycker D, Edelsberg J, Vincze G et al. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 374–80.
198. Winkler K., Hoffmann M.M., Winkelmann B.R. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year cardiac mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *Clin Chem* 2007;53:1440—1447.
199. World Health Organization (WHO) International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // *Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1983 – 1992.
200. Yakubov S. Polyvascular atherosclerotic disease: recognizing the risks and managing the syndrome. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2631—2641.
201. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.