

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

На правах рукописи

СВАРОВСКАЯ АЛЛА ВЛАДИМИРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2-го ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОВАСКУЛЯРНУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ,
РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ
А. Т. Тепляков

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Особенности клинического течения ИБС, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью, у больных сахарным диабетом 2-го типа. Новые подходы к диагностике, прогнозированию, лечению и профилактике коморбидной патологии	17
1.2 Влияние эндоваскулярной коронарной реваскуляризации на течение и прогноз ИБС, отягощенной хронической сердечной недостаточностью, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	21
1.3 Интенсивный и традиционный контроль гипергликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и возможности прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности	25
1.4 Современные представления о механизмах развития инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и их влияние на течение и прогноз у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа	30
1.5 Вклад медиаторов воспаления и инсулинорезистентности в патогенез коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа	32
1.6 Роль нового биомаркера внутрисосудистого воспаления липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа.....	39
1.7 Роль резистина как фактора риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений и непосредственного биомаркера прогрессирования ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	42
1.8 Вариабельность медиатора эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 в оценке клинической и прогностической значимости ИБС, коронарного атеросклероза, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа.....	44
1.9 Роль гомоцистеинемии в диагностике и прогнозировании ИБС, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности	47
1.10 Патогенетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при метаболическом синдроме и ожирении	50
1.11 Влияние статинов на липидный спектр, инсулинорезистентность, состояние углеводного обмена, маркеры воспаления и прогноз при ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа.....	54

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам	64
2.2 Методы исследования	69
2.2.1 Функциональные методы исследования.....	69
2.2.2 Лабораторные методы исследования	74
2.3 Статистическая обработка материала	77
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	79
3.1 Оценка течения коронарной и сердечной недостаточности у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, в процессе пятилетнего наблюдения	79
3.1.1 Клинико-ангиологическая характеристика больных ИБС, отягощенной ХСН, перенесших коронарную реваскуляризацию.....	81
3.1.2 Особенности биохимических параметров у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию	85
3.1.3 Влияние манифестной ХСН на эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа	87
3.1.4 Влияние сахарного диабета 2-го типа на отдаленные результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.....	91
3.2 Роль тканевой инсулинорезистентности, гипергомоцистеинемии и медиаторов воспаления в оценке прогноза коронарного стентирования у пациентов с нарушениями углеводного обмена.....	102
3.2.1 Особенности клинико-демографических данных у больных ИБС с наличием инсулинорезистентности и нормальной чувствительностью тканей к инсулину	102
3.2.2 Особенности показателей инсулинорезистентности, липидного профиля, субклинического воспаления у больных ИБС с наличием инсулинорезистентности и нормальной чувствительностью тканей к инсулину.....	110
3.2.3 Прогнозирование неблагоприятного течения ИБС у пациентов с нарушениями углеводного обмена	117
3.2.4 Отдаленные результаты коронарной реваскуляризации миокарда у больных ИБС в группах с наличием или отсутствием инсулинорезистентности.....	123

3.3 Прогностическое значение новых биомаркеров липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 и резистина в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа.....	127
3.3.1 Особенности липидного спектра крови и углеводного обмена в зависимости от течения ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, после имплантации коронарных стентов.....	131
3.3.2 Прогнозирование риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа.....	138
3.4 Маркеры воспаления при висцеральном ожирении и прогнозирование риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию	148
3.4.1 Прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию	167
3.4.2 Отдаленные результаты коронарной реваскуляризации миокарда у больных ИБС в группах с наличием или отсутствием ожирения.....	172
3.5 Оценка эффективности вторичной профилактики статинами у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию	173
ОБСУЖДЕНИЕ	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	237
ВЫВОДЫ	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	249
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	250
Литература.....	252

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). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом (Мареев В.Ю., 2013). Независимым фактором риска развития ХСН, как известно, является СД (Дедов И.И., 2015). В связи с этим особенно актуальной представляется разработка новых методов ранней диагностики риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с СД 2-го типа.

При анализе современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению эффективности коронарного стентирования у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на фоне СД 2-го типа, обращает на себя внимание тот факт, что количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) или данных метаанализов, посвященных проблеме реваскуляризации миокарда у больных со сниженной ФВ ЛЖ, явно недостаточно (SIRIUS 2003; DIABETES, 2004; TAXUS IV, 2005) или в подобные исследования включали пациентов, у которых ФВ ЛЖ колебалась в пределах 57–66 % (BARI-2D, 2009; SYNTAX, 2009; CADDia, 2010; FREEDOM, 2012; VACARDS, 2013). Следовательно, проблема влияния эндоваскулярного коронарного стентирования на частоту и сроки рецидивов коронарной и сердечной недостаточности, развитие неблагоприятных повторных сердечно-сосудистых событий, показатели выживаемости в отдаленные сроки после вмешательства представляется недостаточно освещенной и далекой от окончательного решения.

В последние годы убедительно продемонстрировано, что сочетание факторов риска, таких как инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия и

хроническое аутоиммунное воспаление, является патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза (Piatti P.M., 2003, Тепляков А.Т., 2012). В связи с этим необходима разработка надежных предикторов, позволяющих использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2-го типа.

В настоящее время статины, являются основной группой липидснижающих препаратов, применяемых в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), при этом отмечается выраженная тенденция к интенсификации липидснижающей терапии. В ряде крупных исследований последних лет убедительно продемонстрирована эффективность высокодозовой терапии статинами как в первичной, так и во вторичной профилактике ССО (IDEAL, TNT, PROVE IT–TIMI-22, JUPITER, SPARCL). Многие пациенты не достигают целевых уровней липидов даже при высокодозовом режиме липидснижающей терапии (Boekholdt S., 2014), в связи с чем требуется выявление новых биомаркеров, определение которых поможет улучшить стратификацию риска больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию (ЭР). Эти малоизученные и нерешенные вопросы явились предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить предикторы кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, оценить роль биомаркеров, оптимизировать подходы к терапии, направленной на вторичную профилактику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность и выживаемость после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса левого

желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, по данным длительного 5-летнего проспективного наблюдения.

2. Оценить частоту развития инсулинорезистентности, особенности ее клинического течения, связь с факторами риска кардиоваскулярных осложнений и значимость для прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС. Определить наиболее информативные биохимические предикторы, ассоциированные с инсулинорезистентностью у пациентов с ИБС.

3. Установить прогностическую значимость новых биомаркеров липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 и резистина в стратификации риска развития кардиоваскулярных событий у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное стентирование; оценить эффективность профилактической терапии статинами.

4. Изучить предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа на фоне ожирения.

5. Проанализировать эффективность терапии статинами у пациентов с ИБС и нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, установить влияние на показатели липидного профиля, факторы воспаления и инсулинорезистентность.

Научная новизна

Впервые изучена отдаленная эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

Установлено, что после имплантации стентов в коронарные артерии выживаемость к 5-летнему сроку достигала 86,6 %, свидетельствуя тем самым о высокой эффективности эндоваскулярных вмешательств в особых группах больных ИБС и систолической сердечной недостаточностью, коморбидной с сахарным диабетом 2-го типа.

Показано, что у пациентов с ИБС и сниженной фракцией выброса левого

желудочка на фоне сахарного диабета 2-го типа в течение 12 мес после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации в 40 % случаев имелись эпизоды гипогликемии, приводящие к развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом у данных пациентов значительно чаще диагностировали наступление новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях ($\chi^2=4,951$, $p=0,05$), а через 3 года и 5 лет проспективного наблюдения – декомпенсацию ХСН ($\chi^2=6,419$, $p=0,004$ и $\chi^2=5,416$, $p=0,04$).

Впервые для больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, с наличием инсулинорезистентности, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, разработана модель с включением биомаркеров воспаления, в частности гомоцистеина и ИЛ-6, с целью прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Впервые определены биомаркеры, имеющие прогностическое значение в отношении риска развития инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации. Такими маркерами оказались повышенные уровни: резистина $>6,81$ нг/мл, апо-В $>1,38$ г/л, ИЛ-6 $>6,74$ пг/мл, инсулина $>11,41$ мкЕд/мл и ФНО α $>5,23$ пг/мл. Кроме того, с риском развития инсулинорезистентности связано повышение уровня гомоцистеина $>16,62$ мкмоль/л и эндотелина-1 $>0,852$ фмоль/мл.

Выявлена взаимосвязь между индексом НОМА-IR и ИЛ-6, показателями липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, отношением апо-В/апо-А1, а также с инсулинемией, базальной и постпрандиальной гликемией.

Получены новые научные данные, свидетельствующие о важной роли малоизученного ранее биомаркера липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в патогенезе внутрисосудистого воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Доказано, что уровень в крови липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 более 983,83 нг/мл свидетельствует о повышенном риске

развития кардиоваскулярных осложнений.

Показано, что у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, 12-месячная терапия статинами приводит к значительному снижению концентрации липопротеинассоциированной фосфолипазы A2, позволяя улучшить прогноз и снизить риск высокой преждевременной смертности у таких пациентов.

Установлено, что у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное стентирование, увеличение уровня в крови адипокина резистина до 5,35 нг/мл и более позволяет с высокой степенью вероятности (чувствительность 86,2 % и специфичность 70 %) прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Продemonстрировано, что у больных ИБС, ассоциированной с абдоминальным ожирением, основными предикторами, отражающими высокий риск развития неблагоприятного исхода, являются эндотелин-1, гомоцистеин, ФНО α , ИЛ-6 и инсулин.

Впервые у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию и имеющих нарушения углеводного обмена, найдены биомаркеры, позволяющие прогнозировать риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Такими маркерами в группе пациентов, получавших аторвастатин, оказались эндотелин-1, липопротеинассоциированная фосфолипаза A2, гомоцистеин. В группе пациентов, получавших розувастатин, наибольшей прогностической силой обладали уровни гомоцистеина, эндотелина-1, инсулина, а также наличие инсулинорезистентности.

Установлено, что у пациентов с ИБС и нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, отмечается более выраженный плеiotропный эффект на фоне приема розувастатина со снижением маркеров воспаления ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, а также эндотелина-1 и гомоцистеина.

Практическая и теоретическая значимость исследования

На основании 5-летнего проспективного исследования у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и со сниженной фракцией

выброса левого желудочка, показано, что современный уровень развития эндоваскулярных технологий позволяет значительно улучшить клиническое состояние больных и достигнуть хороших ангиологических результатов.

Впервые установлены предикторы развития инсулинорезистентности у больных ИБС в течение 12-месячного проспективного наблюдения после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации. На основании полученных данных разработаны математические модели для прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторных нефатальных инфарктов миокарда, госпитализаций по поводу прогрессирования хронической сердечной недостаточности и/или обострения ИБС, мозговых инсультов, повторных вмешательств на коронарных артериях вследствие прогрессирования атеросклероза или рестенозирования стентов).

Впервые найдены предикторы прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования стентов в коронарных артериях у больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, которые позволят применять более перспективные и рациональные схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации у больных сахарным диабетом 2-го типа, а определение в крови уровня резистина потенциально может использоваться для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе у больных ИБС с сахарным диабетом 2-го типа.

Впервые разработана прогностическая математическая модель эффективности эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, с включением ряда биомаркеров, в частности инсулина и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2, а также значения фракции выброса левого желудочка. Это позволит с высокой вероятностью (чувствительность 80 % и специфичность 100 %) прогнозировать степень риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа и выделить особые когорты для более интенсивного диспансерного наблюдения с организацией эффективных мероприятий, направленных на профилактику развития кардиоваскулярных сердечно-

сосудистых событий и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности.

Впервые для больных ИБС с нарушениями углеводного обмена и наличием абдоминального ожирения, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, разработана математическая модель оценки вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, в которую вошли гомоцистеин и ИЛ-6.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено исследование, включающее несколько последовательных этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной тематике.

За время наблюдения обследовано 267 пациентов. Основной задачей второго этапа являлась оценка влияния эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, осложненной ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по данным 5-летнего проспективного наблюдения. На третьем этапе оценивали патогенетическую взаимосвязь между различными биомаркерами и наличием ИР у пациентов ИБС, перенесших ЭР, а также изучали клинико-прогностическую значимость ИР в реализации неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. Четвертый этап включал изучение прогностической значимости новых биомаркеров ЛП-ФЛА2 и резистина во взаимосвязи с риском развития кардиоваскулярных событий. На пятом этапе изучали взаимосвязь абдоминального ожирения с различными биомаркерами у пациентов с ИБС, перенесших ЭР.

Заключительный этап исследования состоял в оценке особенностей фармакологической коррекции аторвастатином или розувастатином, ее влияния на показатели липидного, углеводного обменов, маркеры воспаления.

Результаты проведенного исследования подвергали статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндоваскулярная реваскуляризация у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, осложненной хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка, позволяет снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, обеспечивая хорошую выживаемость по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

2. Инсулинорезистентность ассоциирована с атерогенной дислипидемией, адипокиновым дисбалансом, активностью неспецифического воспаления и имеет тесную связь с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию. Риск развития инсулинорезистентности ассоциирован с гиперэкспрессией апо-В, резистина, инсулина, ИЛ-6, ФНО α , гомоцистеина, эндотелина-1. Липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 и резистин обладают прогностической значимостью относительно риска развития кардиоваскулярных событий.

3. Высокую диагностическую ценность в прогнозе развития кардиоваскулярных событий в течение года после перенесенной коронарной реваскуляризации у пациентов с ИБС и наличием ожирения имеют эндотелин-1, гомоцистеин, ФНО α , ИЛ-6, инсулин.

4. У больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, 12-месячная терапия розувастатином приводит к более выраженному снижению липопротеинассоциированной фосфолипазы А2, ХС ЛПНП по сравнению с лечением аторвастатином.

5. Наиболее значимо связаны с риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов, получавших профилактическую терапию аторвастатином, такие маркеры, как эндотелин-1, липопротеинассоциированная фосфолипаза А2, гомоцистеин; у пациентов, получавших розувастатин, – гомоцистеин, эндотелин-1, инсулин, а также наличие инсулинорезистентности.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе здоровых лиц и больных с ИБС для включения в исследование, их клинической курации или консультировании; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в научно-исследовательском процессе и внедрены в практическую клиническую деятельность отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии Томского НИМЦ; в педагогическом процессе при обучении слушателей на кафедрах терапии ФГБУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждались на XIV российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007); VIII международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2007); Seventeenth European Meeting on Hypertension (Milan, 2007); научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава ТВМИ (Томск, 2007); XII ежегодной научной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2008); научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2008); 18th European Meeting on Hypertension (Berlin, 2008); III всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии» (Омск, 2008); объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов СФО с международным участием (Томск, 2009); III сибирском конгрессе «Человек и лекарство» (Красноярск, 2009); XVI российском

национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009); региональной научно-практической конференции «Научные достижения – в практику», посвященной 25-летию кардиологического диспансера (Томск, 2008); региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Сердечно-сосудистые заболевания и тревожно-депрессивные расстройства: вопросы диагностики, реабилитации, организации лечения» (Томск, 2009); международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010); всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра, «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии» (Кемерово, 2010); международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку XVII ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2010); российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010); всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2011», посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН В.А. Алмазова (С.-Петербург, 2011); II межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии» (Томск, 2011); IV съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике» (Кемерово, 2011); IV общероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (Сочи, 2011); IV конгрессе «Сердечная недостаточность 2011» (Москва, 2011); отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» (Томск, 2012); III международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2012); всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания» (Томск, 2012); 16-й межрегиональной научно-

практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2013); V съезде кардиологов СФО «Сибирская наука – российской практике» совместно с межрегиональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии» (Барнаул, 2013); IV межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: междисциплинарный подход к диагностике и лечению» (Томск, 2014); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий» (Томск, 2014); XVII краевой кардиологической конференции (Красноярск, 2015); I и II конгрессах «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2015, 2016); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); конгрессе «Сердечная недостаточность 2016» (Москва, 2016).

По результатам исследования получены 2 патента Российской Федерации на изобретение:

№2428930 “Способ неинвазивного количественного определения миокардиального кровотока для выявления коронарной недостаточности”/ Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Донской М.А., Минин С.М., Кузнецова А.В., Крылов А.Л.; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. - № 2010114926; заявл. 13.04.2010; опубл. 20.09.2011.

№ 2582291 «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий» / Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Гракова Е.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Сусллова Т.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». № 2015122211; заявл. 09.06.2015; опубл. 30.03.2016.

Для финансовой поддержки исследования получены 2 гранта.

1. Грант в области медицины и междисциплинарных областей знаний по номинации «Клиническая медицина» (2008 г.).

2. Грант Президента РФ МК-4566.2010.7 для поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и их научных руководителей прикладного научного исследования «Молекулярно-метаболические и иммунные механизмы развития коронарной и сердечной недостаточности у больных ИБС, отягощенной сахарным диабетом типа 2, перенесших коронарную реваскуляризацию; возможности медикаментозной коррекции» (2010 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, 4 статьи в рецензируемых российских журналах, не входящих в перечень ВАК. Кроме того, получено 2 патента и 2 гранта.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста, состоит из введения, описания результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 рисунками, содержит 69 таблиц. Список литературы включает 177 отечественных и 403 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности клинического течения ИБС, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью, у больных сахарным диабетом 2-го типа. Новые подходы к диагностике, прогнозированию, лечению и профилактике коморбидной патологии

На протяжении последних десятилетий одной из главных проблем здравоохранения в экономически развитых странах и в России являются сердечно-сосудистые заболевания, которые занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. Несмотря на появление новых медикаментозных препаратов, развитие и усовершенствование методов реваскуляризации миокарда, это заболевание по-прежнему находится на первом месте среди причин смертности населения во всем мире [170].

В настоящее время уделяется все больше внимания проблеме коморбидности пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности с сопутствующим СД 2-го типа. Будучи распространенным социально значимым заболеванием, СД является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых патологий, а также значительно отягощает их течение [92, 112].

По данным метаанализа 8 крупномасштабных популяционных исследований в мире около 300 млн человек имеют нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), а к 2025 году их количество увеличится до 500 млн [578]. Экспертами Американской диабетической ассоциации установлено, что более чем в 60 % случаев продолжительность жизни больных СД 2-го типа сокращается в связи с ранним развитием атеросклероза и ИБС [288]. У пациентов с СД 2-го типа нередко имеется многососудистое поражение коронарного русла без адекватного развития коллатерального кровообращения [1]. Кроме того, у этих больных

атеросклеротические бляшки чаще находятся в стадии воспаления и некроза, что приводит к их разрыву и развитию острых коронарных и мозговых катастроф [223].

К сожалению, существенно снизить уровень смертности от ИБС у больных СД пока не удастся ни в одной стране мира. Внезапная смерть от сердечно-сосудистых причин при СД развивается у мужчин на 50 %, а у женщин на 300 % чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета [16].

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в нашей стране и наиболее частой причиной инвалидизации взрослого населения. Относительный риск развития инсульта выше у больных СД 2-го типа в 1,8–6 раз по сравнению с лицами без него. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 и от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [517].

СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин по результатам нескольких крупных исследований (Framingham, MRFIT, Paris Prospective Study) [21]. 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. Все это указывает на наличие специфических, ассоциированных с СД факторов риска, требующих углубленного изучения и адекватной коррекции [9, 43]. Ведущие причины смерти при этом такие же, как и в общей популяции: ИБС, АГ и ХСН.

Актуальность изучения ХСН у больных СД 2-го типа обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что диабет ассоциируется с увеличением риска развития ХСН. Из года в год число таких больных увеличивается [204]. Однолетняя смертность пациентов с выраженной ХСН достигает 12 % даже в условиях лечения в специализированном стационаре. За один год в Российской Федерации (РФ) умирает до 612 тыс. больных ХСН [53].

По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране в рамках программ ЭПОХА–ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА–О–ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), стало известно, что в РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составляет 7 % случаев (7,9 млн человек) [2, 28]. Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5 % населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1 % (2,4 млн человек). Частота ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет составляет только 0,3 % случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70 % респондентов. Среди мужчин распространенность ХСН выше, чем среди женщин, в возрастных группах до 60 лет, что ассоциируется с более ранней заболеваемостью АГ и ИБС у мужчин [2]. За счет большей продолжительности жизни число женщин, имеющих ХСН, в 2,6 раза превосходит число мужчин (72 % против 28 %). Более 65 % больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет, старше 80 лет число больных ХСН резко снижается за счет фактора дожития и достоверных гендерных различий в этой возрастной группе не обнаружено [1, 2, 28, 129].

По результатам популяционных и клинических исследований риск смерти больных ХСН увеличивается в 1,29–3,19 раза при наличии диабета. По данным исследования DIABHYCAR (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) смертность больных СД 2-го типа при наличии ХСН оказалась в 12 раз выше, чем без ХСН [548]. Частота госпитализаций и длительность пребывания в стационаре по поводу декомпенсации ХСН больных СД 2-го типа значительно выше, чем больных с нормальным углеводным обменом, что подтверждено крупномасштабными исследованиями BEST (Behandel-Strategieen), RESOLVD (the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [385]. В исследовании DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) у больных с острым ИМ и СД 2-го типа сердечная недостаточность была наиболее частой причиной смерти и составляла 66 % от

общей смертности в период первого года наблюдения [424]. У больных СД 2-го типа течение ИМ осложняется развитием острой левожелудочковой недостаточности в 3 раза чаще по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [81].

СД вне зависимости от ИБС и АГ является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы – диабетической кардиомиопатии, приводящей к нарушению функции ЛЖ и развитию сердечной недостаточности [55, 104, 152]. В настоящее время известно, что поражение миокарда при СД 2-го типа определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и наличием специфических изменений, свойственных поздним осложнениям диабета (микроангиопатия, нейропатия). Это поражение получило название диабетической кардиомиопатии, которая не имеет специфических признаков и часто протекает без субъективной симптоматики поражения сердца.

Наличие диабетической кардиомиопатии отмечается у больных с длительным течением СД 2-го типа, что ухудшает качество жизни пациентов и сопровождается высокой летальностью [42, 552, 554]. У больных ХСН и СД риск развития ИМ выше при наличии диабетической кардиомиопатии [36]. Метаанализ 15 исследований [515], включавших в общей сложности 2900 пациентов, наблюдавшихся в течение 1–16 лет, показал, что наличие диабетической кардиомиопатии обуславливает более высокий риск смертности. Наиболее опасным ее следствием является бессимптомная ишемия миокарда и внезапная сердечная смерть. При наблюдении за 1468 больными СД 2-го типа было всего 10 % больных без диабетической кардиомиопатии, а у 20 % пациентов с наличием данной патологии выявлена бессимптомная ишемия [553, 573].

Учитывая, что пациенты с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ ишемической этиологии имеют неблагоприятный прогноз при консервативном лечении, следует рассматривать перспективу реваскуляризации миокарда или трансплантации сердца [105].

1.2 Влияние эндоваскулярной коронарной реваскуляризации на течение и прогноз ИБС, отягощенной хронической сердечной недостаточностью, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Пациенты с ИБС в сочетании с СД 2-го типа относятся к категории повышенной сложности ведения. Консервативное лечение у этих пациентов зачастую малоэффективно, и хирургическая реваскуляризация миокарда оказывается единственным методом лечения, улучшающим качество жизни и прогноз [5, 291]. В ряде исследований подтверждается, что коронарное шунтирование (КШ) является лучшим методом хирургической реваскуляризации для пациентов с СД [233, 328, 390]. Однако у такого рода больных наблюдается высокая частота периоперационных осложнений [301, 371, 479]. В связи с этим все больше пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, подвергается ЭР миокарда посредством стентирования целевых КА стентами с лекарственным покрытием [38].

Одной из наиболее тяжелых и менее перспективных в клиническом отношении групп больных ИБС остаются пациенты со сниженной ФВ ЛЖ, обусловленной постинфарктной дисфункцией миокарда [391].

Относительным противопоказанием для проведения баллонной ангиопластики и стентирования при наличии ИБС до недавнего времени считали множественное поражение КА, хронические окклюзии и тяжелую ишемическую дисфункцию миокарда [33].

Одним из самых крупных исследований, в котором проводилась оценка выживаемости у пациентов с ИБС, имеющих ХСН, в группах с терапевтическим лечением и с реваскуляризацией миокарда, является STICH.

Целью этого длительного исследования была объективная оценка роли аортокоронарного шунтирования (АКШ) в улучшении прогноза жизни больных ИБС, осложненной достаточно выраженной сердечной недостаточностью. Несмотря на то что АКШ достаточно активно используется у этой категории больных, строгих доказательств его влияния на отдаленный жизненный прогноз

не приводится. В исследование включались больные ИБС с ФВ менее 35 %, которым технически было возможно выполнить АКШ. Средний возраст больных составлял около 60 лет, более 75 % из них ранее перенесли ИМ. Исследование проводилось в 99 центрах в 22 странах (включая Россию – Новосибирск). Пациенты рандомизировались в 2 группы: в одной (610 больных) рекомендовано проведение АКШ и параллельно назначена современная медикаментозная терапия (МТ), основанная на клинических рекомендациях; в другой группе (602 пациента) рекомендовалась только МТ. Профилактическая терапия заключалась в назначении антиагрегантов (иногда в комбинации с непрямыми антикоагулянтами), ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, β -блокаторов, статинов, при необходимости – калийсберегающих диуретиков. Первичной конечной точкой служила общая смертность больных. Средний срок наблюдения составил 56 месяцев. Вторичными конечными точками являлись сердечно-сосудистая смертность, смертность от любых причин или госпитализация по поводу ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний. За время наблюдения умерли 244 больных группы МТ и 218 больных группы МТ + АКШ (коэффициент риска 0,72, $p=0,12$). Таким образом, различия в смертности между двумя группами оказались статистически незначимыми. От сердечно-сосудистых причин (вторичная конечная точка) умерли 168 больных (28 %) в группе МТ+АКШ и 201 больной (33 %) в группе МТ (коэффициент риска 0,81), это различие оказалось статистически значимым ($p=0,05$). К концу периода наблюдения 100 больным из группы МТ (17 %) выполнено АКШ по клиническим показаниям, в группе АКШ эта операция выполнялась у 91 % больных. Полученные результаты для исследователей оказались несколько неожиданными. Рассчитывали, что в группе АКШ + МТ смертность будет примерно на 25 % ниже, чем в группе МТ, при этом допускали, что небольшое увеличение смертности после АКШ в первый год полностью компенсируется долгосрочным положительным эффектом этой операции. Однако даже при весьма длительном сроке наблюдения преимущества АКШ никак не повлияли на вероятность развития первичной конечной точки – общей смертности больных [117, 274].

STICH является образцом крайне сложного, но четко выполненного и очень важного для клинической медицины исследования. Очевидно, что была недооценена эффективность современной лекарственной терапии. Результаты ряда сравнительных исследований, выполненных ранее, свидетельствуют примерно о том же: медикаментозная терапия, основанная на современных клинических рекомендациях, у больных с ИБС в целом не уступает эффективности процедур хирургической реваскуляризации. Однако в исследовании STICH впервые показано, что эта же закономерность может быть распространена и на более тяжелую группу больных ИБС — тех, которые имеют отчетливые признаки сердечной недостаточности. После получения результатов исследования STICH, на наш взгляд, стало еще более очевидным, что при стабильно протекающей ИБС независимо от ее тяжести необходимо в первую очередь обеспечить больному агрессивную МТ и лишь при ее недостаточном эффекте рассматривать возможность оперативного лечения.

Сегодня нет единого мнения о преимуществе КШ перед эндоваскулярной реваскуляризацией. В Европейских рекомендациях по реваскуляризации от 2010 года КШ у пациентов с ФВ 35 % и менее рекомендовано с классом доказательности 1С только при необходимости резекции аневризмы ЛЖ. Также в них указано, что мало исследований, доказывающих преимущество КШ перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) [272].

Однако уже в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014 года отмечено, что исследование STICH не показало разницу в первичных исходах (смерть от любой причины или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) между КШ и КШ в сочетании с аневризмэктомией [75, 325]. При этом подгрупповой анализ STICH показал, что у пациентов с большим ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ хирургическая реконструкция ЛЖ не оказывает явного положительного эффекта вследствие большой частоты фатальных послеоперационных осложнений [75, 135].

За последние 20 лет проведено множество исследований по сравнению ЧКВ и КШ, где показано отсутствие достоверной разницы в смертности между группами пациентов со средними значениями ФВ 45–65 %, которым выполняли реваскуляризацию путем стентирования и КШ.

Так, в 1993 году при сравнении баллонной ангиопластики с КШ в исследовании RITA, включавшем 1011 пациентов, через 6,5 лет наблюдения смертность составила 7,6 % в группе с ЧКВ против 9 % в группе с КШ [247].

Уже через год были опубликованы результаты исследований GABI и EAST, включавших 359 и 392 пациента, с максимальными сроками наблюдения 13 и 8 лет соответственно. Смертность в группах ЧКВ/КШ по данным GABI составила 25 % / 21,9 %, а EAST – 28 % / 27 % без статистически значимых различий [305, 344].

В исследовании BARI (1996), включавшем анализ результатов реваскуляризации у 1829 пациентов, установлено, что через 10 лет смертность в группе ЧКВ достигала 29 %, в группе КШ – 26,5 % [245].

В 2005 году Бокерия Л.А. и соавт. описали результаты реваскуляризации посредством ЧКВ у 52 пациентов с ФВ менее 40 %. Госпитальная летальность составила 1,4 %, смертность через 4 года регистрировалась на уровне 19 %. Авторы указывали на улучшение состояния сердечной мышцы и качества жизни пациентов [34].

В 2008 году Alidoosti M. et al. представили результаты ЧКВ у пациентов с ФВ менее 40 %, от 41 до 50 % и более 50 % в раннем и отдаленном периодах. В группу с ФВ менее 40 % входили 293 пациента со средней ФВ $35,8 \pm 5,4$ %, успех реваскуляризации составил 92 %, а частота больших кардиальных осложнений и летальность – 5,8 %. Через один месяц после ЧКВ отмечался прирост ФВ с $35,8 \pm 5,4$ до $50 \pm 8,3$ %, сохранявшийся в течение 6 месяцев на уровне $50,9 \pm 8,5$ %, что позволило авторам сделать вывод об эффективности ЧКВ в лечении пациентов с низкой ФВ ЛЖ [183].

В том же году Nusca A., Lipinski M.J. et al. представили данные о безопасности использования коронарных стентов с лекарственным покрытием при

реваскуляризации путем ЧКВ у пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ. В наблюдении участвовал 121 пациент со средней ФВ $36 \pm 8 \%$, трехлетняя выживаемость составила 88 % [427].

В связи с широким внедрением коронарных голометаллических стентов стали появляться исследования, сравнивающие ЧКВ со стентированием и КШ.

В исследовании J. Nagendran, C.M. Norris «Coronary Revascularization for Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction» (2013) оценивались результаты реваскуляризации путем ЧКВ и АКШ. При этом показано, что у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ АКШ ассоциировалось с более низкой частотой повторных реваскуляризаций и улучшением выживаемости по сравнению с ЧКВ.

Установлено, что КШ в значительной степени ассоциировано с более низкой потребностью в повторной коронарной реваскуляризации и лучшей выживаемостью по сравнению с ЧКВ в сроки до 1,5 лет и худшим результатом в период до 5 лет [416].

На основании этого можно сделать вывод, что ЧКВ является безопасным, рациональным и эффективным методом реваскуляризации у больных с низкой ФВ ЛЖ [35] и может быть альтернативным подходом при коронарной реваскуляризации у пациентов с высоким риском проведения оперативного вмешательства, что подтверждается множеством других исследований, в которых ЧКВ выбиралось основным методом реваскуляризации у пациентов с ХСН ишемического генеза.

1.3 Интенсивный и традиционный контроль гипергликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и возможности прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности

Гликемический контроль лежит в основе современного управления СД. Токсическая роль хронической гипергликемии в формировании атеросклеротического процесса в сосудистой стенке частично реализуется посредством развития генерализованной дисфункции эндотелия сосудов,

усиления окислительного стресса и диабетических липидных нарушений, а также в результате прямого воздействия на кардиомиоциты, сердечную проводимость и изменения в мелких сосудах сердца. Гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента атером. В результате гипергликемия приводит к формированию таких атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует появлению разрывов их фиброзной капсулы. Это в свою очередь ведет к развитию ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки. Именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с образованием внутрикоронарного тромбоза провоцирует внезапную сердечно-сосудистую смерть или формирование клинической картины острого коронарного синдрома (ОКС). Асимптоматический разрыв бляшек приводит к быстрому развитию недостаточности кровообращения из-за возникающей обтурации микроциркуляторного сосудистого русла ниже места разрыва. Подобные разрывы у больных СД 2-го встречаются почти в 3 раза чаще, чем у лиц без него [59].

Влияние повышенных уровней глюкозы крови на риск развития ИБС обнаружено во многих исследованиях. Установлено, что среди людей с высоким уровнем глюкозы в крови натощак и после нагрузки достоверно более высокая смертность от ССЗ. Бессимптомная гипергликемия, особенно у женщин, является существенным фактором риска развития ИБС. При увеличении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1 % риск развития ССЗ возрастает на 10 %. По данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) при СД 2-го тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови статистически значимо снижает частоту развития микрососудистых осложнений. Влияние жесткого гликемического контроля на риск развития макрососудистых осложнений оказалось менее существенным – выявлялась лишь тенденция к снижению комбинированного показателя частоты развития смертельного ИМ, несмертельного ИМ и внезапной смерти (COP=16 %, $p=0,052$) [523].

В исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) оценивали риск смерти в зависимости от уровня гликемии натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой более чем у 25 тыс. пациентов. Было установлено, что постпрандиальная гипергликемия сопровождается достоверным увеличением риска смерти от любой причины, в том числе и от ССО. При этом гипергликемия натощак имела меньшее прогностическое значение. Независимо от уровня гликемии натощак при высокой постпрандиальной гипергликемии риск смертности был в 1,7–2,25 раза выше. Эти данные свидетельствуют о том, что при оценке риска ССО при СД 2-го необходимо учитывать не только уровни гликемии натощак и HbA1c, но и величину постпрандиальной гипергликемии [45, 533].

В настоящее время имеются достоверные данные, свидетельствующие о том, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2-го типа не приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых исходов и смертности. Так, Duckworth W. et al. (2008) представили результаты исследования VADT, включавшего 1791 пациента мужского пола с недостаточным клиническим контролем СД 2-го типа. Участники были рандомизированы в группы стандартного и интенсивного контроля гликемии. В течение 5,6 лет наблюдения в группе стандартной терапии средний уровень HbA1c составил 8,4 %, а в группе интенсивного контроля – 6,9 %. В исследуемых группах не было зафиксировано достоверных различий частоты как первичной конечной точки (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, ХСН, коронарная реваскуляризация), так и отдельных ее компонентов. Также не выявлено различий по частоте микрососудистых осложнений [268].

В post-hoc анализе исследования ACCORD показано, что жесткий контроль глюкозы нельзя использовать для всех категорий больных СД 2-го типа. Исследование ACCORD остановлено досрочно из-за увеличения риска общей смертности на 22 % и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди больных СД 2-го типа при HbA1c ниже 6 % по сравнению со стандартным контролем в диапазоне от 7 до 7,9 % [292, 544]. Данные исследования ADVANCE

по подгруппам не подтверждают результатов исследования ACCORD. Жесткий контроль при уровне HbA1c 7 % и менее обеспечивал преимущества в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений без увеличения сердечно-сосудистой смертности независимо от возраста, пола, длительности СД 2-го типа, исходного уровня HbA1c [421].

Метаанализ исследований ACCORD, ADVANCE, VADT и UKPDS показал, что интенсивный гликемический контроль у больных СД 2-го типа не ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и обеспечивает достоверное снижение на 15 % риска развития ИМ [421]. Наиболее значимым фактором риска общей смертности и сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа признано развитие гипогликемий, а не степень достижения оптимального уровня показателей гликемического контроля.

Как показали данные исследования, стремление к максимально низким значениям гликемии часто неоправданно, так как не приводит к снижению риска осложнений и нередко сопряжено с увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф и смертности. В связи с этим ведение пациента с СД 2-го требует создания не только эффективного, но и безопасного гликемического профиля, который в первую очередь характеризуется низким риском развития осложнений, в частности гипогликемии. Основной причиной развития гипогликемии является дисбаланс между уровнем инсулина и поступлением углеводов извне или из эндогенных источников. Передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины и глинидов, изменение фармакокинетики инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (вследствие замедленного клиренса, неправильной техники инъекции, лекарственного взаимодействия препаратов сульфонилмочевины), а также повышение чувствительности к инсулину (длительная физическая нагрузка) являются основными триггерами возникновения дисбаланса между уровнем инсулина и глюкозой крови у пациентов с СД 2-го [12].

В настоящее время не существует единого определения гипогликемии. У человека без СД гипогликемией считают снижение уровня гликемии менее

2,8 ммоль/л, сопровождающееся определенной клинической симптоматикой, или до уровня 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптоматики. К пациенту с СД это определение применимо не всегда, так как больные, у которых длительно наблюдается близкий к нормальному уровень гликемии или имеющие вегетативную нейропатию, не ощущают снижения гликемии до уровня 2 ммоль/л. В то же время длительно декомпенсированные больные чувствуют симптомы гипогликемии при уровне глюкозы крови 4–5 ммоль/л. Американская диабетическая ассоциация определяет гипогликемию как «любое снижение уровня глюкозы крови, способное принести вред» с минимальным показателем для глюкозы плазмы крови 3,9 ммоль/л при наличии или отсутствии симптомов активации нейроэндокринной контррегуляции. Известно, что первый контррегуляторный механизм, а именно угнетение эндогенной секреции инсулина, активируется при достижении уровня плазмы крови 4,0–4,2 ммоль/л. Дальнейшее снижение уровня глюкозы менее 3,7 ммоль/л ведет к повышению уровня контринсулярных гормонов. В связи с этими механизмами, вероятно, гипогликемию следует определять как снижение уровня глюкозы крови менее 4,0–4,2 ммоль/л [10]. Наличие частых гипогликемий у пациента с СД 2-го также способствует появлению выраженной вариабельности гликемии, которая наряду с глюкозотоксичностью способствует прогрессированию осложнений СД 2-го типа. Следует отметить, что частые гипогликемии в сочетании с постпрандиальной гипергликемией приводят к формированию выраженных пиков гликемии и являются дополнительными повреждающими факторами, ведущими к истощению и снижению массы β -клеток поджелудочной железы, в то время как постоянно повышенный уровень гликемии может и не приводить к этим нарушениям. Учитывая указанные механизмы, целью ведения пациента с СД является создание такого гликемического профиля, при котором показатели гликемии будут в диапазоне допустимых минимальных и максимальных значений на протяжении суток [12].

1.4 Современные представления о механизмах развития инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и их влияние на течение и прогноз у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Как известно, наличие СД способствует возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и развитию ИБС, а патогенез атеросклероза носит многофакторный и полиэтиологический характер. Классические генетические и приобретенные факторы риска диабета, такие как ИР, гиперинсулинемия, ожирение, стимулируют развитие сердечно-сосудистой патологии (в частности, ИБС, коронарного атеросклероза, АГ, ХСН) у данной когорты пациентов и составляют основу гипотезы «единой природы» этих заболеваний, что отличает диабетиков от общей популяции. Необходимо отметить не только большую частоту встречаемости (в 1,4–4,1 раза чаще, чем в общей популяции), но и более выраженное негативное влияние традиционных факторов риска ИБС у больных СД 2-го типа. Так, по данным исследования MRFIT абсолютный добавочный риск развития ИБС у больных СД составляет 25 на 10 тыс. человеко-лет, а наличие любого фактора риска ИБС у лиц с СД приводит к 3-кратному увеличению сердечно-сосудистой смертности [517].

Под термином «тканевая ИР» принято понимать снижение реакции инсулинчувствительных рецепторов клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулин, как известно, снижает уровень гликемии прежде всего за счет усиления метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных тканях (скелетной мускулатуре, жировой ткани и печени), а также за счет ингибирования продукции глюкозы в печени. При ИР вышеперечисленные органы и ткани не реагируют на инсулин в его нормальной концентрации, тем самым опосредуя увеличение уровня гликемии и ответное компенсаторное увеличение выработки инсулина [70].

Толерантность к глюкозе остается в пределах нормы до тех пор, пока β -клетки поджелудочной железы способны наращивать секрецию инсулина [118].

Однако постепенно наряду с прогрессирующей ИР секреторные способности β -клеток поджелудочной железы истощаются, в результате нарушается регуляция уровня гликемии, развивается СД 2-го типа [331].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной ткани. Предполагают, что одной из главных причин ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС и мозговых инсультов у больных СД 2-го типа является ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия. У пациентов с ИР диагностируются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты), и прежде всего у них нарушается транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы ГЛЮТ-4. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде метаболического синдрома (МС) и/или СД 2-го типа) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Развивающаяся при ИР компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой стороны, способствует развитию метаболических, гемодинамических, протромботических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к сердечно-сосудистым заболеваниям и СД 2-го типа [474].

ИР мышечной ткани проявляется снижением поступления глюкозы из крови в миоциты и нарушением ее утилизации в мышечных тканях. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником для формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности.

Согласно современным представлениям ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания организма человека в неблагоприятных

условиях, когда периоды изобилия еды чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивает накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В современных условиях страны с высоким экономическим развитием обеспечили изобилие продуктов питания, а население в них склонно к малоподвижному образу жизни, однако сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, атерогенной дислипидемии, раннему атеросклерозу, прогрессирующему атеротромбозу, АГ и СД 2-го типа [174].

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 солидных клинически контролируемых исследований с участием не менее 15000 человек, которые продемонстрировали, что ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия являются важнейшими факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Получены также достаточно убедительные клинические доказательства, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц с МС, но без СД 2-го типа [473]. Эти данные экспериментально подтверждены в работе R. Stout, свидетельствующей, что инсулин способен оказывать прямое атерогенное действие на стенку сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, стимулируя синтез атерогенных липидов и пролиферацию фибробластов с образованием пенистых клеток и атером. Таким образом, ИР и гиперинсулинемия вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза как у лиц без диабета, так и у больных СД 2-го типа [400].

1.5 Вклад медиаторов воспаления и инсулинорезистентности в патогенез коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа

Использование современных высокоэффективных методов профилактики и лечения, к сожалению, не сопровождается ожидаемым значительным снижением

заболеваемости и смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при СД. Данный факт является основанием для пересмотра значимости традиционных факторов риска в развитии и прогрессировании атеросклероза и острых сосудистых катастроф. Проведенные в последние годы исследования, в частности JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (E.D. Michos, 2009), расширяют и углубляют наши знания об атеросклерозе и выдвигают новые гипотезы о важной роли таких неконвенционных патогенетических факторов, как процессы субклинического цитокинового воспаления, формирующего нестабильные атеросклеротические бляшки, способствующие инициации и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Роль иммунного воспаления и дисфункции эндотелия в атерогенезе, а также в патогенезе СД отмечена многими авторами [23]. Однако поиск маркеров воспаления, наиболее значимых для оценки риска развития неблагоприятного прогноза у больных ИМ, СД, АГ, ХСН, активно продолжается.

В настоящее время большое значение придают биохимическим маркерам. К биохимическим маркерам – кандидатам в отношении прогностической значимости факторов риска ССЗ – относят различные показатели: липопротеинового и липидного метаболизма (подфракции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 2 и 3, размер частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеина (а) (Lp(a)), уровни аполипопротеина A1 (апо-A1), аполипопротеина В-100 (апо-В) в плазме (в норме до 80 мг/дл), отношение апо-В-100/апо-A1, жирные кислоты и др.); эндотелиальной дисфункции (эндотелин, Р- и Е- селектин, тромбомодулин); фибринолиза и коагуляции; инфекции (инфекционные агенты и вирусы); метаболиты фолатов – гомоцистеин; оксидативный стресс, ЛП-ФЛА2, тиобарбитуровую кислоту, адипонектин и др. [14].

Инсулинорезистентность, по мнению большинства исследователей, является ключевым звеном патогенеза МС, а нарушение толерантности к глюкозе и базальная гипергликемия важнейшие составляющие его компонентов. Для СД 2-

го типа как для конечной точки этих состояний характерно поражение сосудов, которое в последнее время рассматривают не в качестве осложнения, а как одно из проявлений основного заболевания, поскольку изменения в сосудах обнаружены и при явном СД, и при МС лишь с нарушенной толерантностью к глюкозе. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли провоспалительных реакций и активации иммунной системы в развитии СД 2-го типа, а также ассоциированных с ним состояний. Ряд зарубежных исследователей объясняют взаимосвязь нарушений углеводного обмена с вялотекущим воспалением регулирующей ролью инсулина [296, 326, 333, 353, 445]. Маркеры системного воспаления при СД 2-го типа впервые описаны в 1989 году в работах J.P. MacMillan [439]. У пациентов с СД были обнаружены повышенные уровни СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида, сиаловой кислоты и орозомукоидов, причем СРБ, фибриноген, амилоид и ингибитор активатора плазминогена были отнесены к предикторам СД [278]. Предполагалось, что инициация и развитие СД 2-го типа являются результатом острофазовых воспалительных реакций, во время которых происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, поддерживающих прогрессивное развитие иммунного воспаления в организме больного СД. Установлено, что цитокины могут также приводить к нарушению функции и индукции апоптоза β -клеток поджелудочной железы. Апоптотические клетки активируют иммунную систему, а гипергликемия индуцирует экспрессию провоспалительных молекул β -клетками [353]. Среди описанных в последние годы адипокинов особый интерес вызывают маркеры воспаления, наиболее изученными из которых являются ФНО α и ИЛ-6.

ФНО α синтезируется моноцитами, макрофагами, адипоцитами и другими клетками, в том числе кардиомиоцитами, в регуляции функциональной активности которых играет важную роль [280, 281, 423]. Доказано, что ФНО α оказывает регулирующее действие на содержание инсулина в организме больного СД, замедляет проведение инсулинового сигнала путем активации серинтреонинкиназы, активизирующей фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора и снижает активность тирозинкиназы. ФНО α обладает

ауто- и паракринным действием, снижает активность липопротеинлипазы жировой ткани, стимулирует липолиз, тормозит дифференцировку адипоцитов, способствуя тем самым снижению количества депонирующего жира. Клеточная экспрессия и уровень ФНО α в плазме значительно повышены у больных, страдающих ожирением в сочетании с ИР. Увеличение экспрессии гена ФНО α в адипоцитах при ожирении сопровождается повышением степени выраженности ИР. Он подавляет действие инсулина вследствие роста содержания СЖК в сыворотке крови, усиливает активность ИЛ-6 и продукцию лептина [13, 69, 130, 166].

В физиологических условиях ФНО α экспрессируется на низком уровне и концентрация его в крови составляет 1–5 пкг/мл. ФНО α обладает как негативными эффектами по отношению к кардиомиоцитам – подавляет сократимость кардиомиоцитов и индуцирует их апоптоз, так и позитивными – блокирование ФНО α и его растворимого рецептора с помощью генной терапии оказывает негативное воздействие на миокард мышцы, способствуя повышенному ремоделированию кардиомиоцитов [127, 206, 363, 482, 526]. Наблюдаемые разнонаправленные эффекты ФНО α , по-видимому, связаны с тем, что у этого цитокина существуют различные рецепторы (TNFR) – TNFR1 и TNFR2 [240, 269, 411, 436]. Так, активация рецептора TNFR2 вызывает сердечную дисфункцию, а TNFR1 активирует защитный механизм ослабления неблагоприятного ремоделирования миокарда [446, 524].

ФНО α является одним из первых провоспалительных цитокинов, роль которого изучена при ожирении и ИР [360, 410, 537]. Не вызывает сомнения, что ФНО α может играть ключевую роль в нарушении чувствительности к инсулину адипоцитов [376]. При экспериментальном и клиническом ожирении наблюдается сверхэкспрессия мРНК ФНО α в адипоцитах. Механизмы, с помощью которых ФНО α индуцирует тканевую резистентность к инсулину, не полностью раскрыты и требуют уточнения. В экспериментальных исследованиях показано, что нокаут генов ФНО α и/или рецепторов ФНО α у мышей с ожирением приводил к улучшению чувствительности к инсулину [410]. Негативное влияние ФНО α на

регуляцию внутриклеточного сигналинга инсулина изучено в различных экспериментальных исследованиях, где показана важная роль включения различных митогенактивированных протеинкиназ (МАРК) в патогенез СД. Среди них исследованы c-Jun N-концевые киназы и p38 МАРК, а также нарушения инсулинстимулированного фосфорилирования IRS-1 и функции самого инсулинового рецептора [317]. ФНО α снижает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) GLUT-4, что сопровождается нарушением транспорта глюкозы в адипоциты [327]. Доказано, что ФНО α снижает также экспрессию гена липопротеинлипазы, дополнительно усиливая степень ИР [318]. На основании полученных данных были предприняты попытки разработать экспериментальные терапевтические подходы для лечения резистентности к инсулину с применением блокаторов цитокина, которые оказались не вполне эффективными. Оказалось, что лишь некоторые маркеры гликемического контроля и ИР снижались при назначении противовоспалительных препаратов. Так, лечение пациентов с ревматоидным артритом и ИБС инфликсимабом – препаратом, содержащим антитела к ФНО α , сопровождалось улучшением чувствительности к инсулину, снижением в крови концентрации глюкозы и инсулина [294]. Следует отметить, что при проведении подобных исследований не сообщалось о снижении цитокиновых маркеров воспаления, связанных с ИР (например, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО α).

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 синтезируется многими клетками организма и частично жировой тканью (до 30 %). Его секреция в висцеральной жировой ткани в несколько раз выше, чем в подкожной. Предполагают, что этот адипокин, так же как ФНО α , оказывает действие аутокринным и паракринным путем [31]. Особенностью ИЛ-6 является то, что он противоположно влияет на разные ткани. Развитие ИР под действием ИЛ-6 установлено лишь в отношении жировых клеток и гепатоцитов. В мышечной и нервной ткани этот цитокин даже повышает чувствительность к инсулину. Положительная связь между различными антропометрическими параметрами ожирения и плазменными уровнями ИЛ-6

описана для мужчин и женщин в постменопаузе (известно, что эстрогены являются ингибиторами секреции ИЛ-6) [276, 339].

ИЛ-1 относится к провоспалительным цитокинам, стимулирующим локальный и системный иммунный ответ. Биологические свойства ИЛ-1 α и ИЛ-1 β очень сходны. ИЛ-1 α активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием, в то время как ИЛ-1 β – многофункциональный цитокин с широким спектром действия. Он играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов [285]. ИЛ-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (ИЛ-2, 3, 6, ФНО α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. ИЛ-1 β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность; участвует в регуляции температуры тела, а его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки. Повышение уровня ИЛ-1 наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, включая септический шок, воспалительное поражение кишечника, ревматоидный артрит, СД 1-го типа и т. д. Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием ИЛ-1 α и ИЛ-1 β секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста. Эти полипептиды могут стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию и вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при значительном увеличении уровня указанных цитокинов может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [80].

ИЛ-10 – наиболее важный противовоспалительный цитокин [188, 265, 340], оказывающий главным образом противовоспалительное и антицитокиновое действие. Источниками ИЛ-10 являются Т-хелпер-2-лимфоциты [26, 108], В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, кератиноциты [239], тучные клетки, тимоциты, субпопуляция Т-лимфоцитов. Макрофаги продуцируют ИЛ-10 под

влиянием экзогенных и эндогенных факторов, таких как эндотоксины, катехоламины. ИЛ-10 циркулирует как гомодимер, состоящий из двух плотно упакованных 160-аминокислотных протеинов. Свои эффекты этот цитокин осуществляет через рецепторный комплекс, который экспрессируется на поверхности многих клеток. Рецептор для ИЛ-10 является высокоаффинным, имеет молекулярную массу 110 кДа. Клетками-мишенями для ИЛ-10 служат тучные клетки, В-лимфоциты [26], нейтрофилы, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги [108], но главными целями для него являются антигенпредставляющие клетки и лимфоциты. ИЛ-10 является ингибитором воспаления и цитокинового каскада [146]. Он ингибирует синтез цитокинов Т-хелперов 1 [108], хемокинов, адгезионных, подавляет синтез моноцитарно/макрофагальных ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Этот медиатор подавляет эффекторные функции макрофагов, Т-клеток, натуральных киллеров, нейтрофилов [367, 555], синтез интерферона γ , является костимулятором пролиферации и созревания тимоцитов, хемотаксиса. ИЛ-10 усиливает рост тучных клеток, В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов [108]. На экспериментальных моделях ИЛ-10 показал противовоспалительное действие [86, 545]. ИЛ-10 является защитным для эндотелия сосудов, так как ослабляет эффекты ангиотензина II, активированного продуктами оксидативного стресса, и восстанавливает активность синтазы оксида азота, подавленной индукторами эндотелиальной дисфункции [536]. Таким образом, главной функцией ИЛ-10 является ограничение и купирование воспалительного процесса.

1.6 Роль нового биомаркера внутрисосудистого воспаления липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Многообещающим в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, является использование новых маркеров воспаления, играющих важную роль в патогенезе нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Например, ЛП-ФЛА2 может являться потенциальным маркером нестабильности АСБ [387].

ЛП-ФЛА2 – это новый биомаркер, специфичный в отношении сосудистого воспаления и информирующий о воспалении в АСБ и степени ее стабильности. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови указывает на наличие бляшки, склонной к разрыву, и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарного атеросклероза, ИМ и инсульта [354, 477]. Клинически повышение уровня ЛП-ФЛА2 ассоциируется с возрастающим риском развития ИБС. В ряде публикаций последнего времени приводятся данные эпидемиологических исследований, наглядно подтверждающие наличие тесной взаимосвязи между уровнем ЛП-ФЛА2 и риском возникновения ССО [184, 232, 253]. В биологическом смысле ЛП-ФЛА2 представляет собой провоспалительный медиатор, специфичный в отношении сосудистого воспаления и проявляющий физиологическую активность в интимах артерии. ЛП-ФЛА2 локализуется в атеросклеротических бляшках, особенно в тех, которые имеют некротическое ядро [435]. ЛП-ФЛА2 в высокой концентрации обнаруживается в бляшках, склонных к разрыву, и, судя по всему, именно оттуда она попадает в кровоток. Источником ЛП-ФЛА2 являются макрофаги, которые связываются с различными липопротеинами, в том числе с апо-В и Lp (a) [226].

Установлено, что у пациентов с атеросклерозом уровень ЛП-ФЛА2 выше, чем у здоровых лиц, при этом фактически отсутствуют работы по оценке связи ЛП-ФЛА2 с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла

[235]. Также остается неизученным вопрос о том, какой показатель ЛП-ФЛА2, измеренный по массе или по активности, в большей степени связан с прогрессированием атеросклероза.

В настоящее время опубликован ряд работ, свидетельствующих о том, что ЛП-ФЛА2 играет важную роль в развитии и дестабилизации АСБ. Роль данного белка в формировании атеросклеротического поражения до конца не ясна. Так, имеются работы, в которых изучалась возможность использования массы и активности ЛП-ФЛА2 как предикторов развития ССО [248, 289, 293, 336, 347, 408, 454, 481, 560, 565]. Однако не ясно, какой из этих показателей имеет большую прогностическую значимость.

Показано, что повышенный уровень ЛП-ФЛА2 ассоциируется с высоким риском смертности. Эта связь меняется в зависимости от возраста, особенно четко она прослеживается у пациентов моложе 80 лет [293]. Raichlin E. et al. полагают, что по уровню концентрации ЛП-ФЛА2 в крови можно судить об объеме АСБ [454]. В исследовании The Malmo Diet and Cancer Study наблюдали пациентов без СД. За 10-летний период наблюдения были зафиксированы случаи развития сердечно-сосудистых заболеваний с высоким уровнем ЛП-ФЛА2, ассоциированным с МС, которые идентифицированы как важные прогностические факторы развития ССО у этих пациентов. Результаты, полученные в данном исследовании, позволяют рекомендовать определение уровня ЛП-ФЛА2 для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС, относящихся к группе умеренного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [408].

Пациенты, имеющие промежуточный риск развития ССЗ, в настоящее время являются основной мишенью для подбора профилактической патогенетической терапии, тогда как пациенты с наличием ССО, находящиеся в зоне высокого риска, рассматриваются как потенциальные объекты для интервенционных вмешательств (Lale Tokgözoğlu, Hacettepe University, Ankara, Turkey, EAS 2012 Session Report) [74]. Проведенный метаанализ, включающий более 250 тыс. мужчин и женщин, показал, что мужчины в возрасте 55 лет или старше с

оптимальным контролем факторов риска (некурящие, без диабета, с оптимальным контролем холестерина в крови и артериального давления) имели риск смерти от ССЗ в 6 раз ниже, чем те, у кого контроль был неоптимальным. Даже если один риск-фактор (например, холестерин) был не оптимально скорректирован, то риск смерти от ССЗ удваивался [238]. Это обстоятельство инициировало проведение исследований с использованием различных гиполипидемических средств для поиска наиболее эффективных комбинаций лечения и их влияния на вновь выявленные биологические маркеры прогрессирования атеросклероза.

В исследованиях HPS (Heart Protection Study) [308] и JUPITER [465] оценивали массу и ферментативную активность ЛП-ФЛА2, а также другие потенциальные биохимические маркеры до и на фоне приема гиполипидемических средств из группы статинов. Дизайн исследований предполагал их сравнение с приемом плацебо (слепой контроль). Такой дизайн исследования позволял более точно выявить потенциальное влияние на ЛП-ФЛА2 традиционных факторов риска. В проспективном трайле HPS приведены данные наблюдения за 19037 участниками в период гиполипидемической терапии. У 2531 из них в течение 5 лет отмечено развитие первичных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Исследование JUPITER включало 17802 участника, у которых в течение среднего периода наблюдения 1,9 года зарегистрировано 393 первичных сердечно-сосудистых события. В конце периода наблюдения в обоих исследованиях было установлено достоверное изменение связи между ЛП-ФЛА2 и частотой сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании HPS, оценивавшем вариабельность массы и активности ЛП-ФЛА2, установлено их достоверное снижение более чем на четверть при применении симвастатина. У пациентов, получавших розувастатин, в исследовании JUPITER, наряду со снижением уровня ХС ЛПНП, выявлено уменьшение примерно на треть от исходных значений массы и активности ЛП-ФЛА2. Среди участников, получавших плацебо в обоих исследованиях, кумулятивная частота ССО повысилась достоверно относительно исходных квартилей активности ЛП-ФЛА2. Тем не менее, уровень в крови ЛП-ФЛА2 не предсказывал степень риска и не

отражал влияние на клинические исходы после коррективки по уровню ХС ЛПНП или полной коррективки в отношении факторов риска [465].

В исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) было показано, что высокие дозы аторвастатина достоверно снижают уровень секреторной фосфолипазы A2, а также массу и активность ЛП-ФЛА2 после ОКС и уменьшают риск смерти, ассоциированный с массой секреторной фосфолипазы A2. На основании этого исследователи пришли к выводу, что аторвастатин может оказывать противовоспалительное влияние на фосфолипазу, вследствие чего терапевтически выгоден после ОКС [478].

Таким образом, в настоящее время нет однозначных результатов, свидетельствующих о взаимосвязи уровня ЛП-ФЛА2 с риском развития неблагоприятных клинических событий после планового ЧКВ в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Исследования показали, что гиполипидемические препараты, в частности статины, снижают концентрацию ЛП-ФЛА2, и этот новый биомаркер можно рассматривать как мишень для воздействия холестеринснижающей терапии с целью подавления процессов воспаления и достижения стабилизации АСБ.

1.7 Роль резистина как фактора риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений и непосредственного биомаркера прогрессирования ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Относительно недавно исследователи обратили внимание на роль некоторых адипоцитокинов в развитии поражений сердечно-сосудистой системы у больных СД. Один из них – резистин, открытый в 2001 г., как предположили, связывает между собой ожирение, ИР и СД [7, 403, 508]. Около 80–90 % больных СД 2-го типа имеют избыточную массу тела или ожирение. Жировая ткань рассматривается сегодня как место синтеза значительного количества гормонов и

биологически активных пептидов, большинство из которых влияет на повышение ИР.

Резистин – гормон, продуцируемый жировой тканью и тесно связанный с регуляцией чувствительности тканей к инсулину [519]. 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 [342]. Он секретируется преимущественно преадипоцитами, в меньшей степени зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации и макрофагами [455, 506, 519]. 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 [519]. Резистин влияет на несколько типов клеток, способствуя воспалению, ИР 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 [409], а в зрелых кардиомиоцитах вызывает нарушения сократимости [370].

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-го типа было привлечено исследованием Gargano Heart Study (GHS) [213]. Исследование GHS включало 798 европейцев, проживающих в Италии, с диагнозом СД 2-го типа. Эти больные с 2001 по 2008 год 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 среди этих пациентов достоверно зависела от уровня резистина в крови.

Эти данные позволили высказать гипотезу, что гиперрезистинемия, вероятно, является прогностически значимым маркером развития диабетической кардиомиопатии [286]. При оценке кардиальных эффектов резистина было обнаружено, что диабетическое сердце экспрессирует высокие уровни резистина [236] и что морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии.

В ряде других исследований установлено, что резистин усиливает процессы ишемического повреждения миокарда при ОКС [476], способствует прогрессированию ХСН [531]. В дополнение к этому были выявлены корреляции уровней резистина с выраженностью дисфункции эндотелия [379] и прогрессированием атеросклероза у пациентов, страдающих ИБС [224].

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

1.8 Вариабельность медиатора эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 в оценке клинической и прогностической значимости ИБС, коронарного атеросклероза, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа

Результаты многих исследований подтверждают, что одним из ключевых звеньев эндотелиальной дисфункции являются изменения в системе эндотелина. Активация эндотелиновой системы, маркером которой служит повышение уровня эндотелина и его предшественника, наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. Доказано, что концентрация эндотелина-1 имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при ИМ, является маркером коронарного атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [46].

Эндотелины идентифицированы в различных органах и тканях. Так, эндотелин-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов, также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии, клетках Сертоли, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [122].

Регуляция биосинтеза эндотелина осуществляется сложным комплексом взаимозависимых физико-химических и нейрогуморальных факторов. Основными индукторами синтеза эндотелина-1 в организме являются гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, изменение кислотно-щелочного равновесия, гипергликемия, гиперлипидемия, окислительный стресс [564]. Эти факторы активируют транскрипцию информационной РНК, синтез предшественников эндотелина, их превращение в эндотелин-1 и его секрецию. Активаторами продукции эндотелина также являются вазоконстрикторы, факторы роста, цитокины, тромбин, молекулы адгезии. Они активируют внутриклеточные механизмы синтеза эндотелина-1 без взаимодействия с рецепторами плазмолеммы путем непосредственного влияния на протеинкиназу C и высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума [138]. Ингибиторами синтеза эндотелина-1 являются оксид азота, простациклин, эстрогены, предсердный натрийуретический пептид [380].

В экспериментальных работах показано, что эндотелин-1 вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию, действуя за счет связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, а также обладает митогенной активностью, что свидетельствует о его значении как пролиферативного фактора при заболеваниях, характеризующихся, кроме вазоспастических реакций, ремоделированием сердечно-сосудистой системы [133, 413].

Данные о концентрации эндотелина в плазме крови крайне противоречивы. Наиболее высокий уровень эндотелина отмечен при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем

тромбангите, то есть при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [186, 214]. Показано, что уровень эндотелина-1 и его предшественника повышается у больных АГ II–III стадии [448]. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови наиболее высока у больных АГ, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [392].

При острой ишемии миокарда уровень эндотелина-1 в крови значительно повышается [153] и при неосложненном течении ИМ сохраняется на этом уровне до конца острого периода [88].

По данным ряда исследований у пациентов с острым ИМ содержание эндотелина-1 служит предиктором годичной летальности, более значимым, чем содержание норадреналина, натрийуретического пептида и показатели эхокардиографии [8].

Отмечено наличие достоверной взаимосвязи между концентрацией эндотелина-1 в плазме крови и выраженностью симптомов при стенокардии напряжения [201]. В исследовании А.Н. Шелест и соавт., наблюдавших 69 пациентов с ИБС, показано, что повышение содержания эндотелина-1 связано с клиническими проявлениями заболевания и возникновением ишемии миокарда [133].

Повышение уровня эндотелина-1 в плазме крови при ХСН было обнаружено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [133, 201, 214, 468, 501, 551]. ХСН, являющаяся исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок ЛЖ, задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН [133, 259].

Отмечено, что экспрессия эндотелина-1 повышается непосредственно после имплантации стента. Наряду со способностью влиять на тонус сосудов, эндотелин-1 обладает свойствами фактора роста, стимулируя пролиферацию ГМК сосудов, фибробластов и эндотелиоцитов, что приводит к усилению синтеза фибронектина, коллагена IV типа, растворимого и нерастворимого фибрина [352, 530].

1.9 Роль гомоцистеинемии в диагностике и прогнозировании ИБС, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности

К настоящему времени установлен ряд факторов различной природы [398], способствующих развитию и прогрессированию ИБС: дислипидемия, АГ, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, СД. Как показали результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить возникновение ССО. Не так давно выделена группа так называемых «новых» факторов риска, к которым, прежде всего, относят увеличение уровня гомоцистеина в крови [396].

Первое упоминание о гомоцистеине относится к 1932 году, когда De Vigneaud открыл его как продукт деметилирования метионина. В конце 1960-х годов врач Kilmer McCully заподозрил связь между гомоцистеином и заболеваниями артерий. В 1962 году был открыт синдром гомоцистеинурии (гомоцистеин в моче), связанный с дефицитом фермента цистатионин синтазы. При данном заболевании отмечается умственная отсталость, деформация костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и очень высокая частота тромбоэмболии. Kilmer McCully углубленно изучал больных с высоким уровнем гомоцистеина в крови и обнаружил связь гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний. Эти исследования послужили основой гомоцистеиновой теории атеросклероза,

предложенной им в 1975 году. Он был убежден, что существует связь между уровнем гомоцистеина, витаминной недостаточностью и заболеваниями сердца. Исследования последних 15 лет подтвердили и углубили гомоцистеиновую теорию развития сосудистых нарушений [149].

Гомоцистеин – это продукт обмена метионина – серосодержащей аминокислоты из группы экзогенных (незаменимых) аминов, т.е. тех, которые поступают в организм человека с пищей. Метаболизм гомоцистеина осуществляется в печени. Метионин при участии АТФ переходит в S-аденазилметионин (SAM – активный метионин), являясь при этом донором метиловых групп в реакциях трансметилизации. Метиловые группы необходимы для синтеза таких важных соединений, как креатинин, фосфатидилохолин, мелатонин, миелин, а также некоторых нейротрансмиттеров. Гомоцистеин образуется на перекрестке метаболических путей. В зависимости от энергетических потребностей организма его дальнейшие преобразования могут протекать как в направлении восстановления метионина (реакция трансметилизации, кофактором которой являются витамин B12 и фолиевая кислота), так и по пути синтеза цистеина (реакция транссульфурации, кофактором которой является витамин B6) [263].

Катализатором реакции трансметилизации служит фермент метионин синтаза (кофактор – витамин B12). N5-метилтетрагидрофолиевая кислота – донор метиловых групп в этой реакции, образуется из N5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты при участии фермента метилтетрагидрофолиевой редуктазы (MTHFR) (кофактор – фолиевая кислота). Вторым донором метиловых групп в реакциях реметилизации гомоцистеина является бетаин, образующийся из холина. В результате реакции транссульфурации при участии β -цистатиониновой синтазы гомоцистеин конденсируется серином до цистотионина, который при участии цистотионазы (кофактор – витамин B6) отдает α -кетомасляную кислоту и превращается в цистеин. Образовавшийся цистеин может обратимо конденсироваться до цистина или превращаться в таурин, а в случае необходимости деградировать до

серосодержащих соединений, которые используются в процессах дезинтоксикации. В плазме крови около 80 % гомоцистеина находится в связанном с белками состоянии. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови колеблется в пределах 5–14 ммоль/л [182]. Распространенность гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 3–7 %, в то время как среди больных сосудистыми заболеваниями – 25 % [303].

Согласно данным литературы гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском АГ [567]. Влияние уровня гомоцистеинемии на развитие ИБС изучено в проспективных исследованиях с участием более 2000 пациентов. Установлена связь между возникновением ИМ, а также наступлением смерти от ИБС и высоким значением гомоцистеина в плазме [22, 24, 25, 76]. Высказывается предположение, что неблагоприятная роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистой патологии обусловлена его влиянием на тромбогенез. В литературе имеются сведения и о высокой частоте развития рестенозов КА после выполнения ангиопластики у лиц с гипергомоцистеинемией [124]. В 2001 году появились сообщения о регрессе коронарного атеросклероза с уменьшением частоты рестенозов КА после стентирования вследствие снижения гипергомоцистеинемии в крови на фоне терапии витаминами В6, В12 и фолиевой кислотой. Кроме того, широко представлены сведения о том, что наличие гипергомоцистеинемии ведет к увеличению риска развития венозных тромбозов [164, 173, 175]. Den Heijer M. et al. (1996) доказали, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен практически во всех возрастных группах. Гипергомоцистеинемия была ассоциирована с высокой частотой тромбоза глубоких вен и при исключении из анализа пациентов с другими факторами риска – дефицитом антитромбина, протеинов С и S, а также с наличием мутации Лейдена. Kuch V. et al. (2001) обнаружили положительную корреляцию между уровнем гомоцистеина и некоторыми факторами коагуляции – фибриногеном, фактором Виллебранда и Д-димером.

Таким образом, исследования цитотоксического действия

гипергомоцистеинемии, ее роли в процессах нарушения свертывания крови, а также активизации процессов старения позволяют причислить гипергомоцистеинемию к независимым факторам, ускоряющим процесс атерогенеза. Перспективным направлением в лечении гоомцистеинемии может быть применение ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов). Получены результаты, позволяющие предполагать, что снижение уровня гоомцистеина является одним из нелипидных эффектов статинов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

1.10 Патогенетические механизмы формирования кардиоваскулярных осложнений при метаболическом синдроме и ожирении

По оценкам ВОЗ, ожирение признано неинфекционной «эпидемией XXI века» и относится к числу пяти основных факторов риска смерти. Ежегодно около 2,8 млн человек умирают из-за избыточного веса или ожирения [132]. Современные эпидемиологические исследования показывают взаимосвязь между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также между ожирением и отдельными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как АГ и гиперлипидемия. В исследовании INTERHEART (2004) было выявлено, что ожирение представляет собой самостоятельный фактор риска ИБС [574]. Частота ИБС среди лиц обоего пола и любого возраста прямо пропорциональна индексу массы тела (ИМТ). Некоторыми авторами установлено, что показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) представляет лучшую зависимость ожирения и развития ССО, чем ИМТ [355, 366, 494]. При избыточном весе возрастание относительного риска ИБС статистически незначимо, но при прогрессировании ожирения риск увеличивается в 1,5–2 раза. Частота нарушений мозгового кровообращения также зависит от степени ожирения [20]. Сочетание ожирения с АГ повышает риск возникновения ИБС в 2–3 раза, инсульта в 7 раз [230]. Несмотря на наличие тесной взаимосвязи ожирения и кардиоваскулярных нарушений, молекулярно-генетические основы остаются не

вполне ясными. Известно, что жировая ткань секретирует большое количество биологически активных медиаторов адипоцитокинов, которые способны оказывать как местное ауто- и паракринное воздействие, так и системное эндокринное влияние, а также способствовать или противодействовать развитию ССО [64, 96].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что лидерами по распространенности избыточной массы тела и ожирения являются США, страны Западной Европы, Канада. По официальной статистике в США количество больных с ожирением увеличивается на 50 % каждые десять лет и к настоящему времени избыточную массу тела либо ожирение имеет более половины населения, а по некоторым данным – до 62 % женщин и 71 % мужчин. При сохранении таких темпов роста заболеваемости к середине XXI века все взрослое население Америки будет страдать избыточной массой тела либо ожирением. По распространенности ожирения лидируют и страны Западной Европы. Согласно последним данным в странах Европейского Союза до 130 млн человек страдают ожирением и еще 400 млн имеют избыточный вес. Показано, что 60 % англичан и 50 % немцев имеют ожирение либо избыточную массу тела. В некоторых странах Восточной Европы доля полных людей достигает до 38 % [39, 144, 147, 264]. В странах Восточного региона – Китае и Японии, где ожирение встречается реже, наблюдается прирост числа людей с избыточной массой тела до 24 % среди взрослого населения. По результатам выборочных исследований в России до 30 % трудоспособного населения имеет избыточную массу тела и 25 % – ожирение [144].

Казалось бы, что взаимосвязь ожирения с увеличением сердечно-сосудистого риска уже не вызывает сомнений, но в последние годы опубликованы результаты исследований, в которых роль ожирения в увеличении риска ССО подвергнута сомнению [169, 171, 203]. Так, в Хорватии [211] в группах пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² и ≥ 35 кг/м² не было выявлено значимой связи ожирения с распространенностью хронических сопутствующих заболеваний, лабораторных параметров и систолической дисфункции ЛЖ. В исследованиях

пациентов с тяжелой ХСН обнаружено, что, чем выше ИМТ, тем больше процент выживаемости, а многофакторный анализ показал обратную связь между ИМТ и смертностью больных ХСН [241]. Подобные закономерности выявлены и у пациентов с ИБС [250, 256].

В 1996 году в «The American Journal of Cardiology» были опубликованы результаты клинического исследования, где проанализировано наличие связи между ИМТ у пациентов с ИБС ($n=3571$), которым было выполнено ЧКВ, и риском осложнений [271]. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: I группа – $\text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$, II группа – $\text{ИМТ} = 26\text{--}35 \text{ кг/м}^2$ и III группа – $\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$. За время наблюдения зарегистрировали 0,9 % случаев смерти у пациентов II группы, в то время как в I и III группах – 2,8 % и 3,7 % соответственно. Некоторые исследователи стали называть данное явление «парадокс ожирения», другие – «обратная эпидемиология» (reverse epidemiology).

Группой ученых во главе с Romero-Corral A. в 2006 году проведен систематический обзор 40 клинических исследований ($n=250152$) с целью изучения степени и характера связи между ожирением, общей смертностью и ССО у пациентов с ИБС [471]. Период наблюдения составил 3,8 лет. Полученные результаты свидетельствовали о том, что лица с низким ИМТ ($<20 \text{ кг/м}^2$) имели повышенный относительный риск (ОР) общей смертности (ОР=1,37; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,32–1,43), а также сердечно-сосудистой смертности (ОР = 1,45; ДИ=1,16–1,81). Пациенты с избыточной массой тела – $\text{ИМТ}=25,029,9 \text{ кг/м}^2$, имели самый низкий риск общей смертности (ОР = 0,87; ДИ=0,81–0,94) и сердечно-сосудистой смертности (ОР=0,88; ДИ=0,75–1,02) по сравнению с участниками, которые имели нормальный вес. Пациенты с $\text{ИМТ} > 30\text{--}35 \text{ кг/м}^2$ не имели повышенного риска общей смертности (ОР=0,93; ДИ=0,85–1,03) или сердечно-сосудистой смертности (ОР=0,97; ДИ=0,82–1,15). В то же время у больных с тяжелым ожирением $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$, регистрировалось повышение риска сердечно-сосудистой смертности (ОР=1,88; ДИ=1,05–3,34) без достоверного повышения общей смертности (ОР=1,10; ДИ=0,87–1,41) [67].

Вместе с тем увеличивается число клинических исследований, результаты которых не подтверждают обратную зависимость между ИМТ и неблагоприятными клиническими исходами ИБС, что свидетельствует об отсутствии «парадокса ожирения» [426, 449]. В частности, исследование немецкого регистра German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) с участием 5806 пациентов не выявило никаких признаков «парадокса ожирения» у пациентов с ИБС, терапия которых предусматривала установку стента с лекарственным покрытием в целевые стенозированные КА [180]. Пациенты были разделены на три группы: с нормальным весом, с избыточной массой тела и с ожирением. За 12 мес. наблюдения (2005–2006 гг.) в группах выявлены аналогичные показатели общей смертности – 3,3 %, 2,4 %, 2,4 % соответственно ($p=0,17$), сердечно-сосудистой смертности – 7,1 %, 5,6 %, 5,5 % соответственно ($p=0,09$), и повторной коронарной реваскуляризации – 10,9 %, 11,7 %, 11,6 % соответственно ($p=0,56$).

Несмотря на это, механизмы описанного парадокса до конца не изучены. Некоторые авторы считают, что сам факт ожирения не является патогенетическим фактором риска (ФР), а значение имеет отсутствие достаточной физической активности у большинства пациентов с повышенным весом [397]. Другие авторы полагают, что в проведенных исследованиях не учитывался статус курения и наличие ХОБЛ у худых пациентов, которые могли бы быть мощными факторами неблагоприятного прогноза [527]. Кроме того, снижение веса абсолютно при любых заболеваниях изначально является мощным фактором неблагоприятного прогноза [365]. Возможно, одной из защитных функций организма от эндотоксинов, провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН на фоне ожирения являются высокие метаболические и энергетические резервы жировой ткани.

Также в жировой ткани имеются плотно расположенные рецепторы к цитокинам, которые отчасти нейтрализуют ИЛ и ФНО α , значительно повышенные при ХСН [527].

Ряд работ подтверждает U-образную недостоверную связь низкой выживаемости у пациентов с пониженным весом в сравнении с лицами с нормальным весом или с теми, у кого умеренно избыточная масса тела. При этом в большинстве работ не учитывались такие факторы, как намеренное снижение веса (высокая физическая активность, диета) или ненамеренное (в результате заболевания). Данную ситуацию можно объяснить тем, что в 2 % случаев у таких пациентов среди сопутствующих заболеваний часто встречаются злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, полиорганная дисфункция [407]. Причиной могут служить голодание и возраст – пожилые и ослабленные пациенты имеют худшие клинические исходы после любого коронарного события независимо от реперфузии или стратегии реперфузии [304]. С возрастом растет число сопутствующих заболеваний. Хронические заболевания могут являться причиной постепенной потери веса, что часто не учитывается исследователями [522]. С возрастом происходит уменьшение толщины межverteбральных дисков (от 5 см у мужчин и до 8 см у женщин) [514]. Данный факт может привести к ошибкам в определении ИМТ на 1,5–2,5 кг/м² несмотря на минимальные изменения в весе.

Таким образом, изучение патогенетических механизмов, связывающих ожирение и сердечно-сосудистый риск, а также поиск и анализ ФР, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ожирением, не только являются важной научной задачей, но и имеют большое социально-экономическое значение.

1.11 Влияние статинов на липидный спектр, инсулинорезистентность, состояние углеводного обмена, маркеры воспаления и прогноз при ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Терапия статинами является важнейшим компонентом первичной и вторичной профилактики атеросклеротических осложнений у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска [85].

Хорошо известно, что пациенты с СД составляют группу высокого риска ССО. СД, наряду с АГ и дислипидемией, является независимым фактором риска коронарной патологии. Результаты исследования UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) показали, что дислипидемия, особенно повышение уровня атерогенного ХС ЛПНП, способствует увеличению риска развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа [406].

У больных СД, как правило, диагностируется так называемая диабетическая дислипидемия, ключевую роль в развитии которой играет ИР. Известно, что СД 2-го типа характеризуется тремя классическими липидными нарушениями:

- 1) высоким уровнем триглицеридов (ТГ);
- 2) низким уровнем ХС ЛПВП;
- 3) мелкими и более плотными частицами ЛПНП.

Кроме того, в последнее время установлено, что у больных СД 2-го типа важное патогенетическое значение имеет увеличение содержания в крови богатых ТГ хиломикрон («пищевых» ТГ), апо-В [512], а также гипертриглицеридемия во взаимосвязи следующих неконвенционных факторов риска:

- на фоне ИР и абдоминального ожирения возрастает концентрация свободных жирных кислот в крови вследствие их повышенного высвобождения из жировой ткани и снижения потребления мышцами [357, 359];
- в ответ на это в печени увеличивается выработка ЛПОНП, насыщенных ТГ, и других жировых частиц, содержащих апо-В, что приводит к уменьшению гидролиза ЛПОНП липопротеинлипазой [511];
- на развитие гипертриглицеридемии влияет избыточное употребление в пищу простых углеводов, поскольку при этом печенью усиливается синтез эндогенных ТГ [572].

Следует подчеркнуть, что механизмы атерогенеза при СД далеко не полностью объясняются наличием диабетической дислипидемии. Наиболее важными нелипидными факторами развития атеросклероза при СД являются:

- окислительный стресс вследствие гиперпродукции реактивных форм кислорода;

- усиление синтеза супероксид аниона в результате глюкозозависимой активации протеинкиназы С митохондрий;
- накопление в стенках сосуда конечных гликозилированных продуктов обмена;
- повышенное образование в эндотелии и соединительно-тканном матриксе медиаторов воспаления, в частности эндотелина, в условиях гиперинсулинемии;
- апоптоз гладкомышечных клеток в стенке сосуда.

Все это в конечном итоге приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов к эндотелию и повышенной склонности к атерогенезу и тромбообразованию [251, 314].

Таким образом, при СД создаются условия для быстрого формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток, повышенным содержанием в них активных макрофагов («пенистых клеток»), Т-лимфоцитов и большим эксцентрически расположенным липидным ядром под тонкой, рыхлой фиброзной оболочкой. Эта оболочка может разорваться при высокой нагрузке. Ее разрывы у больных СД 2-го типа встречаются почти в три раза чаще, чем у лиц без диабета. Следствием дестабилизации такого рода бляшек является развитие при СД 2-го типа ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии значимых стенозов КА [142].

Эффективность статинов в снижении риска ССЗ у пациентов с СД 2-го типа доказана в ряде солидных исследований. Так, в Scandinavian Simvastatin Survival Study было получено первое указание на то, что снижение ОХС и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС. По результатам этого исследования установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови сопровождается уменьшением риска коронарных событий как у больных СД, так и у лиц без диабета, однако польза снижения липопротеинов у пациентов с СД оказалась существенно выше, чем у лиц без диабета (снижение риска коронарной смерти и ИМ на 55 % и 32 % соответственно) [451].

В исследовании HPS (Heart Protection Study, 2002) – самом большом клинически контролируемом исследовании по статинам – изучена клиническая эффективность симвастатина в дозе 40 мг/сут по влиянию на общую и сердечно-сосудистую смертность у больных высокого риска осложнений атеросклероза. Из 20536 больных, включенных в исследование, у 5963 диагностировался СД 2-го типа. Среди них у 51 % имелась ИБС, у 49 % (n=2912) отсутствовали признаки поражения сосудистого русла любой локализации. У больных СД 2-го типа профилактическое назначение симвастатина способствовало снижению больших коронарных событий на 27 %, предотвращало сердечно-сосудистую смертность и риск нефатального ИМ на 20 % и 37 % соответственно, мозгового инсульта на 25 %. Эффективность симвастатина в снижении кардиоваскулярного риска не зависела от степени контроля гликемии, а также исходного уровня липидов. Эти факты, важные для клинической практики, позволили рекомендовать назначение статинов всем больным СД, ассоциированным с ССЗ или с дополнительными факторами риска развития ССЗ независимо от исходного уровня ХС ЛПНП [310].

Эффективность аторвастатина у больных СД и ИБС была продемонстрирована в исследовании GREACE (GREek Atorvastatin and Coronaryheart-disease Evaluation study, 2002), включавшем 1600 больных, у 20 % которых установлен СД 2-го типа. Все участники были разделены на две группы: обычного лечения и регулярно получавших аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут (в среднем 24 мг). В подгруппе СД риск первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реваскуляризация) снизился на 58 % [189]. Предположение, что интенсивное снижение ХС ЛПНП с помощью статина позволит получить лучший клинический результат при стабильной ИБС, подтвердилось и в испытании TNT (Treating to New Targets, 2005). В исследование был включен 1501 больной с СД 2-го типа и ИБС. Через 4,9 лет после вмешательства терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с дозой 10 мг/сут статистически значимо снизила число сердечно-сосудистых событий на 25 % [343].

В исследовании PROVE-IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, 2004) сравнивали эффективность стандартного лечения статинами (правастатином 40 мг/сут) и интенсивной терапии (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) у 4162 больных с ОКС, из которых 978 имели СД. В группе интенсивной терапии в течение 24 мес уровень ХС ЛПНП достигал 1,6 ммоль/л, при этом риск кардиоваскулярных событий снизился на 16 % по сравнению со стандартной терапией. Явное превосходство аторвастатина отмечалось и в подгруппе пациентов с диабетом [6]. Результаты этого испытания оказали существенное влияние на медицинскую практику. Они послужили важнейшим стимулом к уменьшению целевого уровня ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л и увеличению рекомендуемой дозы статина, необходимой для его достижения, у больных очень высокого риска, в том числе и у больных СД 2-го типа [300].

С целью сравнения эффективности липидснижающей терапии для первичной и вторичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа португальскими учеными был выполнен метаанализ опубликованных рандомизированных клинических испытаний. Липидснижающая терапия, назначенная с целью первичной профилактики, оказалась одинаково эффективной как у пациентов с СД 2-го типа, так и у лиц без него. Снижение риска первого неблагоприятного клинического исхода, связанного с поражением КА, составило 21 % у больных СД 2-го типа и 23 % у лиц без СД на фоне терапии статинами. При анализе РКИ по вторичной профилактике ССЗ среднее снижение риска коронарных событий было сходным, однако абсолютное снижение риска оказалось в 3 раза больше в группах вторичной профилактики, чем в группах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, выявлен ряд различий в группах вторичной профилактики между диабетиками и лицами без СД. Снижение риска нефатального ИМ на фоне терапии статинами составило 39 % у больных СД 2 типа и 29 % у лиц без СД, снижение риска смерти от коронарных событий – 30 % у пациентов с СД 2-го типа и 21 % у лиц без диабета, снижение риска инсульта – 36 % и 22 %, снижение реваскуляризации миокарда – 30 % и 23 % соответственно. Таким образом, польза

вмешательства оказалась выше у пациентов с СД, особенно при вторичной профилактике ССО [249].

В последнее время значение в модификации риска сердечно-сосудистых заболеваний оспаривает холестерин липопротеидов невысокой плотности (ХС неЛВП), определяемый у лиц с уровнем ТГ $> 2,3$ ммоль/л и рассчитываемый по формуле «ОХС – ХС ЛПВП». Его определение экономически менее затратно и, по мнению ряда ученых, позволяет более точно прогнозировать риск неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ [158, 299].

Причинно-следственная связь между ХС-неЛВП и сердечно-сосудистыми осложнениями была установлена как в исследованиях «случай – контроль» [220, 255, 262, 337, 361, 393, 484, 539], так и в ряде проспективных моделей [262, 284, 361, 399, 417, 469]. Показано, что измерение концентрации атерогенного апобелка апо-В 100 позволяет значительно точнее предсказать риск первых/повторных сердечно-сосудистых событий (относительный риск 1,38–2,74). Практически во всех исследованиях этот липидный показатель превосходит определение ХС неЛВП и ХС ЛПНП. Эта закономерность воспроизводилась во многих клинических и популяционных исследованиях (США, Китай, Северная Европа), преимущество апо-В 100 как маркера риска перед другими липидными показателями не зависело от возраста и пола. В свою очередь показатель концентрации ремнантного холестерина ХС неЛВП имел преимущество перед традиционным липидным параметром ХС ЛПНП в большинстве популяций. Таким образом, среди липидных показателей наибольшей предсказывающей силой в отношении новых сердечно-сосудистых осложнений обладает измерение концентрации апобелка апо-В 100, на втором месте – уровень ремнантного холестерина ХС неЛВП, наименьшее значение по данным метаанализов, наблюдательных и проспективных исследований продемонстрировал традиционный показатель ХС ЛПНП. Следовательно, помимо традиционного липидного показателя (ХС ЛПНП), в повседневной клинической практике может быть использован дополнительный или альтернативный липидный параметр – ремнантный холестерин (ХС неЛВП). Определение и мониторинг ХС

неЛВП позволит более точно и качественно учитывать атерогенный профиль плазмы крови без лишних затрат. ХС неЛВП можно определять не натошак. Этот показатель является более точным ориентиром качества лечения статинами, чем традиционный показатель – ХС ЛПНП [158].

Кроме гиполипидемического эффекта, статины обладают дополнительными плеiotропными эффектами, которые, вероятно, реализуются в основном через блокаду синтеза мевалоновой кислоты [177]. Одним из важных эффектов терапии статинами является их противовоспалительное действие. Установлено, что противовоспалительное действие статинов предшествует по времени гиполипидемическому и, по-видимому, не связано с ним. Мевалонат, на обмен которого влияют статины, блокируя ГМГ-КоА-редуктазу, служит не только субстратом синтеза ХС, но и предшественником нестероидных изопреноидов, которые, активируя ядерные рецепторы PPAR α через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов, могут являться ответственными за противовоспалительные свойства статинов [18, 111].

Так, в крупных рандомизированных исследованиях 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS, JUPITER продемонстрировано снижение уровня маркеров воспаления на фоне терапии статинами [218, 267, 335, 377, 440, 464, 556]. Краснокутский С.В. с соавт. (2006) установили, что через 2 недели терапии аторвастатином у больных стабильной стенокардией уровень СРБ в крови снижается на 49 % [98]. Кроме того, Gupta A. et al. (2008) выявили, что аторвастатин в дозе 20 мг снижает концентрацию СРБ и ОХС через 4 недели у пациентов с ОКС [302]. Также наблюдается снижение концентрации СРБ и ИЛ-6 в крови у пациентов с ожирением и МС к 6–8-й неделе терапии статинами [234, 261]. Литературные данные о влиянии терапии статинами на ИР носят противоречивый характер. Так, В.Б. Мычка и И.Е. Чазова (2004) продемонстрировали, что терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в течение 24 недель приводит к уменьшению концентрации С-пептида, глюкозы сыворотки крови и ИР у пациентов с МС [125]. Согласно данным Е.И. Митченко и

В.Ю. Романова (2010), терапия аторвастатином в дозе 10–20 мг/сут в течение 16 недель способствует уменьшению ИР у больных ИБС и СД 2 типа [120].

Кошельская О.А. и соавт. (2015) продемонстрировали, что терапия, основанная на комбинации аторвастатина и эзетимиба, оказывает негативное воздействие на состояние углеводного метаболизма и ИР, что в максимальной степени было выражено у пациентов с НТГ и СД 2-го типа. Вместе с тем установлено, что терапия розувастатином не сопровождается существенными изменениями гликемии, инсулинемии и индекса НОМА-IR [95].

В течение последних десяти лет ведутся активные дискуссии о диабетогенных эффектах статинов [71, 72, 199, 338, 420, 450, 456, 457, 485, 488, 510, 575]. Поскольку СД рассматривается в качестве эквивалента ИБС, вопрос о частоте и риске его развития на фоне терапии статинами имеет важное значение для клинической практики [71, 72].

Результаты клинических исследований, проведенных в последнее время, свидетельствуют о том, что терапия статинами сопровождается достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД, по разным данным от 9 до 18 % [202, 383, 487, 557, 561, 562]. При этом риск СД, связанный с использованием статинов, может зависеть от дозы препарата [450, 480], наличия факторов риска развития диабета (повышенной гликемии натощак, нарушения толерантности к углеводам, АГ и т.д.) и химической природы статинов [350, 525, 528].

Данные о связи приема статинов с риском развития СД или ухудшения течения диагностированного ранее СД, которые были получены в отдельных РКИ более 10 лет назад, оказались достаточно противоречивыми. Результаты исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) позволяли предположить о снижении риска развития СД на 30 % при применении правастатина в дозе 40 мг/сут по сравнению с плацебо [282]. Но такие данные не подтвердились для терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут, которая применялась в ходе исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) [499] у больных АГ и исследования CARDS (Collaborative

Atorvastatin Diabetes Study) [243] у больных СД, а также для применения симвастатина по 40 мг/сут в ходе исследования HPS (Heart Protection Study) [244]. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [466], в котором использовался более мощный статин (розувастатин 20 мг/сут) у лиц без ССЗ, но с повышенным уровнем С-реактивного белка, отмечалось статистически значимое увеличение риска развития СД на 26 % на фоне приема статина по сравнению с плацебо при продолжительности наблюдения менее 2 лет. При этом данное исследование было прекращено досрочно в связи с результатами промежуточного анализа, которые свидетельствовали о статистически значимом снижении на 44 % частоты развития неблагоприятных исходов. В ходе исследования PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [503], в котором средний возраст участников достигал 75 лет, также было отмечено статистически значимое увеличение частоты развития СД на 32 % при использовании правастатина по сравнению с плацебо. Таким образом, вторичный анализ данных об участниках отдельных крупных плацебоконтролируемых РКИ позволил предположить о возможной связи между приемом статинов и риском развития СД или ухудшения течения СД: в двух РКИ (JUPITER и PROSPER) увеличение частоты развития СД достигало уровня статистической значимости и в трех РКИ (ASCOT-LLA, CARDS и HPS) отмечалась отчетливая тенденция к увеличению риска развития СД или к повышению уровня глюкозы в крови при использовании статина по сравнению с плацебо.

Установление точных механизмов, за счет которых прием статинов может приводить к развитию СД, стало бы дополнительным основанием для того, чтобы считать связь между применением статинов и риском развития СД причинно-следственной. Рассматривается достаточно много механизмов, с помощью которых пытаются объяснить влияние приема статинов на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину [349, 351, 418, 568]. Теоретически статины могут улучшать чувствительность к инсулину за счет противовоспалительного действия, поскольку имеется связь между уровнем маркеров воспаления, а также

провоспалительных цитокинов в крови и резистентностью к инсулину. Однако другие эффекты приема статинов могут оказывать отрицательное влияние на концентрацию глюкозы в крови. Результаты исследований *in vivo* свидетельствуют о том, что применение некоторых статинов приводит к зависимому от дозы увеличению уровня инсулина в крови и снижению чувствительности к инсулину. Прием некоторых статинов способствует снижению уровня адипонектина в крови и может увеличивать концентрацию глюкозы в крови за счет уменьшения содержания адипонектина, который обладает защитными антипролиферативными и антиангиогенными свойствами. В ходе выполнения исследований *in vitro* и экспериментальных испытаний на животных были получены данные, что статины приводят к снижению экспрессии чувствительного к инсулину транспортера глюкозы 4 (GLUT4), а также к увеличению экспрессии GLUT1 [418]. Предполагается, что снижение биосинтеза изопrenoидов или сигнальных путей инсулина тоже может обуславливать уменьшение чувствительности к инсулину при использовании статинов. Кроме того, имеются данные о том, что изменение транспорта глюкозы в адипоцитах приводит к развитию устойчивости к инсулину. Нарушенный синтез убихинона может обуславливать замедление образования аденозинтрифосфата, а следовательно, уменьшение выделения инсулина. Следует, однако, отметить, что различие в воздействии аторвастатина, симвастатина и правастатина на чувствительность к инсулину может стать основанием для выдвижения гипотезы об отсутствии единого механизма, объясняющего влияние терапии статинами на риск развития СД, а также позволяет предполагать, что липофильность статинов и их мощность могут играть значительную роль в развитии СД [470].

Таким образом, доступные сегодня данные, имеющие лишь ограниченную доказательную силу, позволяют предполагать, что при использовании статинов возможно небольшое увеличение риска развития СД. Однако имеются результаты, которые убедительно свидетельствуют о том, что преимущества приема статинов существенно превышают возможные отрицательные эффекты, связанные с увеличением риска развития СД. По мнению экспертов, незначительная вероятность такого риска в целом не влияет на тактику использования статинов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам

Клинический материал формировался на базе отделения сердечной недостаточности (руководитель – д-р мед. наук, Заслуженный деятель науки РФ профессор Тепляков Александр Трофимович) НИИ кардиологии, г. Томск (директор – академик РАН Попов Сергей Валентинович).

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом [163]. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, выполнение ангиографической процедуры, эндоваскулярного стентирования, 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 показаниями к проведению ЧКВ;
- наличие нарушений углеводного обмена (НТГ, повышение гликемии натощак, СД 2-го типа).

Критерии исключения из исследования:

- ОКС;
- острый ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 6 месяцев;
- АГ 3-й 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;

- атриовентрикулярная блокада II–III степени; синдром слабости синусового узла; массивная тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией;
- семейная гиперлипидемия;
- тяжелое нарушение функции почек и печени;
- онкологические заболевания;
- острые воспалительные заболевания;
- хронический алкоголизм, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения;
- противопоказания к лекарственной терапии;
- нарушение протокола исследования и отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование было включено 267 пациентов в среднем возрасте 56,76 [52,00; 63,00] лет, преобладали лица мужского пола – 85,77 %. Доля куривших составляла 46,07 %. Среди обследованных преобладали пациенты со стенокардией напряжения III ФК – 67,41 %. Стаж ИБС составлял 32,06 [5,00; 48,00] месяца. Перенесли ИМ давностью более 6 месяцев 69,66 % больных, из них повторный – 35,21 %. Нарушение толерантности к углеводам диагностировали у 26,59 % обследованных, повышение гликемии натощак – у 13,86 %, диагноз СД 2-го типа установлен у 50,94 % пациентов в соответствии с критериями классификации Всемирной организации здравоохранения. Преобладали пациенты с III ФК ХСН по NYHA – 49,44 %. Ожирение I–III степени имели 51,31 % обследованных. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала Национальным и Европейским рекомендациям по лечению ИБС (2013): больные получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, дезагреганты, нитраты, бета-адреноблокаторы, диуретики, статины.

Таблица 1 – Клиническая и демографическая характеристика обследованных больных (Me[Q25;Q75])

Показатель	Абс. число (n=267)	%
Пол (м/ж)	229/38	85,77/14,23
Возраст, годы	56,76 [52,00;63,00]	
ИМТ, кг/м ²	30,48 [27,71;32,88]	
ОТ, см	102,47 [98,00;110,00]	
ОБ, см	99,20 [94,00;106,00]	
ОТ/ОБ	1,03 [1,02;1,04]	
Ожирение	137	51,31
Стаж ИБС, мес	32,06 [5,00;48,00]	
Стаж СД, мес	31,19 [1,00;36,00]	
Клиническая характеристика: стенокардия напряжения II ФК	35	13,11
стенокардия напряжения III ФК	180	67,41
стенокардия напряжения IV ФК	42	15,73
безболевая ишемия	10	3,75
ФК ХСН (NYHA):		
I	28	10,48
II	132	49,44
III	96	35,96
IV	11	4,12
Перенесенный первичный ИМ	186	69,66
Повторный ИМ	94	35,21
НРС	113	42,32
ФП	38	14,23
ЖЭС I–III град. по Lown	75	28,09
Наличие АГ	260	97,38
Нарушения углеводного обмена		
Повышение гликемии натощак	37	13,86
НТГ	71	26,59
СД 2-го типа	136	50,94
Курение	123	46,07
Отягощенная наследственность	188	70,41
ОХС, ммоль/л	5,84 [3,11;6,71]	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,65 [2,93;4,25]	
СКФ (СКД-ЕРІ): мл/мин/1,73м ²	82,73 [73,00;95,00]	
ТФН, Вт	47,19 [25,00;65,00]	
ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; НТГ – нарушение толерантности к углеводам		

Межгрупповых статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных средств не было установлено. Контроль гликемии осуществлялся

посредством соблюдения диеты в 17,60 % случаев, остальные пациенты получали сахароснижающую терапию, чаще использовали метформин – в 30,71 % случаев, гликлазид – в 13,48 % случаев, а также 11 (4,12 %) пациентов находились на инсулинотерапии (таблица 2).

Таблица 2 – Медикаментозная терапия больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

Терапия	Абс. число (n=267)	%
β-адреноблокаторы	260	97,38
Нитраты	87	32,58
иАПФ	251	94,01
БРА	16	5,99
Диуретики	188	70,41
Варфарин	86	32,21
Ацетилсалициловая кислота	267	100
Статины	138	51,69
Антагонисты кальция	219	82,02
Диета	47	17,60
Гипогликемические препараты:		
метформин	82	30,71
глибенкламид (манинил)	18	6,74
глимепирид (амарил)	17	6,37
гликлазид (диабетон)	36	13,48
Инсулинотерапия	11	4,12
Комбинированная терапия	33	12,36
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II		

Все пациенты перенесли успешное ЧКВ со стентированием КА, после чего им рекомендовали продолжить прием аспирина 75–325 мг/сут (пожизненно) и клопидогрела 75 мг/сут в течение не менее 12 месяцев в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) (2014).

Анализ ангиографических показателей выявил, что у пациентов преобладало однососудистое поражение коронарного русла – 138 (51,69 %) случаев, у 82 (30,71 %) – двухсосудистое и у 47 (17,60 %) больных – трехсосудистое поражение КА (рисунок 1).

Количество пораженных коронарных артерий (%)

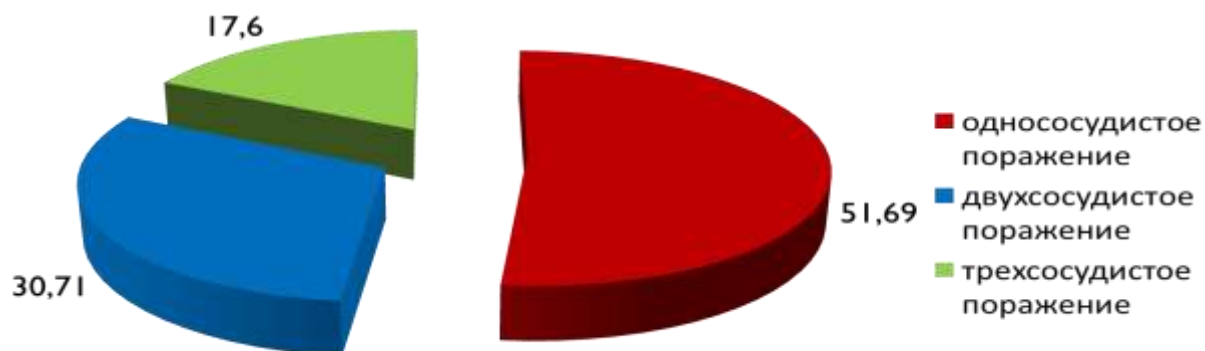


Рисунок 1 – Количество пораженных артерий

Во время ЭР больным установлено 319 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 КА, сочетавшееся с баллонной дилатацией одной и более КА, выполнено у 28 пациентов. У 50 (83,3 %) пациентов имплантировали стенты с антипролиферативным покрытием (Cypher, Taxus, Xience), 10 (16,6 %) пациентам установили ГМС.

Пациентов наблюдали в течение не менее 60 месяцев. Проанализировали следующие конечные точки: показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, повторные ИМ, а также ОНМК, коронарную реваскуляризацию (хирургическую, эндоваскулярную) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или со стенозированием нативных КА, рецидивы стенокардии, декомпенсацию ХСН, госпитализацию по поводу коронарных событий, выявление новых случаев СД 2-го типа – данные события расценивали как неблагоприятный исход. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным течением и неблагоприятным течением. Кроме того, анализировали выживаемость пациентов и время до наступления неблагоприятного события. В случае летального исхода причина смерти больного уточнялась по медицинской документации или при опросе родственников.

2.2 Методы исследования

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнестических данных, выявление ФР ССЗ, физикальный осмотр. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2.1 Функциональные методы исследования

1. Клиническая диагностика, тактика лечения и вторичная профилактика соответствовали Российским и Европейским рекомендациям по лечению ИБС (2013 г.), а также Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [129].

2. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела(кг)}}{\text{рост(м)}^2}$. 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, значения индекса от 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ расценивали как ожирение I степени, при показателях ИМТ от

35 до 39,9 кг/м² – ожирение II степени, а при ИМТ > 40 кг/м² – ожирение III степени (ВОЗ, 1999).

3. Определение окружности талии. Абдоминальное ожирение оценивали измерением ОТ в положении стоя посередине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Измерение производили на выдохе при упоре на обе стопы, с руками, свободно висящими вдоль туловища. Использовали измерительную ленту из стекловолокна [345]. У мужчин признаком абдоминального ожирения считали ОТ 94 см и более, у женщин – 80 см и более [128].

4. Метаболический синдром оценивали согласно критериям, рекомендованным ВНОК (2009). С целью диагностики МС учитывали следующие критерии:

- величину $ОТ \geq 94$ см;
- уровень ТГ $\geq 1,7$ мм/л;
- уровень ХС ЛПВП $\leq 1,0$ мм/л;
- уровень ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л;
- САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы крови натощак $\geq 6,1$ мм/л;
- нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух любых других перечисленных ФР служило основанием для диагноза МС.

5. Измерение АД проводили с помощью тонометра Omron MХ по стандартной методике Н.С. Короткова манжетой соответствующего размера после 10 мин отдыха, трижды с интервалом 3–5 мин. Степень и стадию АГ оценивали согласно Российским рекомендациям ВНОК (2010) [63]. Первую степень АГ определяли как повышение САД в пределах 140–159 мм рт. ст. и ДАД в пределах 90–99 мм рт. ст., вторую – как повышение САД в пределах 160–179 мм рт. ст. и ДАД в пределах 100–109 мм рт. ст., третью – как повышение САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст.

6. **Электрокардиографию (ЭКГ)** проводили у всех пациентов в начале и в конце исследования по стандартной методике в 12 отведениях на аппарате CARDOFAX-M фирмы Nihon Kohden, Япония.

7. **Велоэргометрия.** Для оценки физической толерантности всем пациентам проводили функциональный тест с дозированной физической нагрузкой по стандартной методике непрерывно ступенеобразно возрастающей нагрузке с использованием велоэргометра Ergometrics 900 фирмы Elema (Германия). Исследование выполняли в положении сидя с учетом противопоказаний к данному исследованию и в соответствии с имеющимися методическими рекомендациями [16]. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили 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 регистрировали в 3 стандартных (I, II, III), 3 усиленных (aVF, aVL, aVR) и 6 грудных (V₁₋₆) отведениях в исходном состоянии, на 1-й минуте каждой ступени велоэргометрической нагрузки, а также на 1, 5 и 10-й минутах восстановительного периода. При этом электроды с конечностей переносили на заднюю поверхность грудной клетки, а грудные располагали стандартно. Контроль уровня АД по методу Короткова осуществляли в течение всего времени проведения теста ВЭМ. 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, возникновение 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 мин) 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 применяли для оценки физической толерантности у пациентов с тяжелыми проявлениями ХСН (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (NYHA), 1964). Пациентов, прошедших за 6 мин от 426 до 550 м, относили к I ФК ХСН, при дистанции ходьбы от 301 до 425 м – ко II ФК ХСН, от 151 до 300 м – к III ФК ХСН и менее 150 м – к IV ФК ХСН.

9. Эхокардиографические параметры сердца оценивали по данным трансторакальной ЭхоКГ, проводимой на аппарате Phillips HD 15. ЭхоКГ выполняли в лаборатории функциональных методов исследования (руководитель – д-р мед. наук, профессор Соколов А.А.). Определяли следующие показатели:

- массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ);
- размеры ЛЖ в систолу (КСР) и диастолу (КДР);
- толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ);
- конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ;
- ударный объем (УО) ЛЖ;
- фракцию выброса (ФВ) ЛЖ.

Структуры сердца визуализировали при В- и М-сканировании по общепринятой методике. Систолическую функцию ЛЖ считали сохраненной при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$. За увеличение ММЛЖ принимали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) у женщин 95 г/м^2 и более, у мужчин 115 г/м^2 и более [368].

10. Селективная коронарография выполнялась на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия), сотрудниками отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения (руководитель – канд. мед. наук Баев А.Е.). Гемодинамически значимым

считался стеноз $\geq 70\%$ диаметра КА. Контрольную коронарографию на этапах наблюдения проводили в плановом порядке (учитывая, что рестеноз нередко протекает бессимптомно или клинически может проявляться атипично), а также при рецидиве стенокардии, снижении толерантности к физической нагрузке. При этом оценивали частоту рестенозов, прогрессирование ранее гемодинамически незначимых стенозов КА, стенозов *de novo*.

Стентирование расценивали как успешное, если остаточный стеноз был менее 50% диаметра сосуда. За рестеноз стента принимали 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.

Фармакологическая поддержка стентирования. Аспирин в дозе от 75 до 150 мг в сутки назначали всем пациентам с момента поступления в клинику. Клопидогрель больные получали за 3 суток до стентирования в дозе 75 мг или за 6 ч перед процедурой в дозе 300 мг, после имплантации стента в течение 12 месяцев в суточной дозе 75 мг.

Определение тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX. В настоящем исследовании использовали шкалу SYNTAX как объективный критерий клинической оценки тяжести поражения коронарного русла (локализация поражения и ряд морфологических показателей стенозов, наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продольное поражение, кальциноз, интракоронарный тромб и другие нарушения). Применение данной шкалы позволяет определить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (< 22 баллов), тяжелое (22–32 балла) и крайне тяжелое (≥ 32 баллов) [507].

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводили стандартные исследования биохимических и лабораторных показателей в клинико-биохимической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Суслова Т.Е.).

Количество образцов крови, взятых у каждого пациента, составляло от 1 до 3. Все образцы крови для лабораторных анализов забирали у больных утром натощак после 12-часового голодания. Забор крови проводили из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную вакуумную систему BD Vacutainer® с активатором свертывания. Полученные образцы инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали со скоростью 3000 об/мин при комнатной температуре. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки и подвергали заморозке и хранению при минус 40 °С.

Определение липидного спектра крови, апоА-1 и апо-В, вычисление отношения апо-В/апо-А1 выполняли на каждом этапе наблюдения. Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Диакон ДС» на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Clima MC-15 (Испания). Содержание ХС ЛПВП определяли в супернатанте, полученном после предварительного осаждения липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон с использованием преципитирующего реагента Fluitest® HDL-CHOL (Analyticon Biotechnologies AG, Германия). Рассчитывали содержание ХС неЛВП по формуле $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$. Для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска целевой уровень составлял менее 2,6 ммоль/л. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,18).$$

Качество проводимых исследований оценивали по контрольным сывороткам нормального и патологического уровней TruLab фирмы DiaSys (Германия).

Количественное определение уровня глюкозы проводили с помощью гексокиназного метода на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i «Thermo Scientific». Для этого использовали негемолизированную сыворотку.

Тест толерантности к глюкозе. В течение 3 дней до проведения теста пациентам рекомендовали соблюдение диеты с содержанием углеводов 150–250 г/сут, голодание до пробы не менее 10 ч. После определения содержания глюкозы крови натощак проводили нагрузку 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Уровень глюкозы повторно определяли через 2 ч. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировали при показателях глюкозы капиллярной крови после нагрузки от 7,8 до 11,1 ммоль/л [534].

- Уровень HbA1c оценивали с помощью имунотурбидиметрического метода наборами DiaSys Diagnostic Systems (Германия).

- Оценку сывороточного уровня инсулина и С-пептида проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы Monobind Inc. (США). Результат выражали в мкМЕ/мл.

- Для оценки степени резистентности к инсулину использовали модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса HOMA-IR.

Вычисление индекса ИР осуществляли по формуле

$$[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

При показателе индекса HOMA-IR > 2,77 диагностировали ИР [394].

- Концентрацию в крови провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

- Концентрацию эндотелина-1 определяли методом неконкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Endothelin (1–21) «Biomedica» (Австрия). Результаты измерения выражали в фмоль/мл.

- Содержание резистина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы BioVendor (Чехия). Результаты измерения выражали в нг/мл.

- Определение уровня ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). Использовали коммерческий набор фирмы Cloud-Clone Corp. (USA). Результаты измерения выражали в нг/мл.

- Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA). Использовали коммерческий набор фирмы Axis-Shield Diagnostics Ltd., (Шотландия). Результаты измерения выражали в мкмоль/л.

Все иммуноферментные исследования проводили с использованием микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Tecan Austria GmbH, Австрия).

В контрольную группу были включены 12 человек без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, вошедшими в исследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил $58,42 \pm 2,12$ лет. Показатели липидного спектра у них находились в пределах допустимых физиологических норм.

В таблице 3 приведен спектр лабораторных маркеров, их референсные значения и параметры контрольной группы.

Таблица 3 – Содержание в крови маркеров углеводного и липидного метаболизма, провоспалительных факторов у практически здоровых лиц

Показатель	Референсные значения	Группа контроля (n=12)
Глюкоза, ммоль/л	4,00–6,10	4,77 [4,32;5,22]
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	4,00–7,80	–
ОХС, ммоль/л	3,10–5,20	5,11 [4,38;5,25]
ТГ, ммоль/л	0,50–1,70	1,57 [1,13;1,64]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,10–3,37	3,19 [2,70;3,36]
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,90–1,90	1,02 [0,86;1,17]
Резистин, нг/мл	4,10–12,10	3,61 [2,34; ,13,00]
HbA1c, %	4,50–7,00	5,41 [4,92;5,89]
Гомоцистеин, мкмоль/мл	5–15	5,39 [3,95; 6,99]
Эндотелин, фмоль/мл	0,1–1	0,27 [0,20;0,38]
ИЛ-6, пг/мл	0–10	5,26 [4,93;6,34]
ИЛ-1, пг/мл	0–6	1,94 [1,67;2,38]
ИЛ-10, пг/мл	< 9,1	6,46 [4,81; 8,17]
ФНО α , пг/мл	0–6	2,30 [1,98;3,15]
ЛП-ФЛА2, нг/мл	<210	190,92 [166,14;217,90]

Продолжение таблицы 3

Показатель	Референсные значения	Группа контроля (n=12)
С-пептид, нг/мл	0,50–3,20	1,00 [0,86;1,14]
Апо-В, г/л	0,80–1,00	56,49 [52,57;70,92]
Апо-А1, г/л	1,15–1,70	153,62 [134,28;171,50]
Апо-В/апо-А1	0,57–1,00	0,68 [0,59;0,75]
Lp (a), мг/дл	<30	8,75 [5,28;12,67]
Инсулин, мкЕД/мл	2,6–24,9	5,55 [4,54;7,01]
НОМА-IR, усл. ед.	<2,77	1,39 [1,02;1,77]
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; HbA1c – гликированный гемоглобин; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; ФНО α – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2; Lp (a) – липопротеин (a)		

2.3 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ SPSS 17 и R.

Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Вилка и визуально посредством построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп; дисперсионный анализ (ANOVA) или непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела – Уоллиса) при сравнении трех и более групп; для сравнения трех и более зависимых признаков – критерий Фридмана; для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона и критерий знаков. В качестве методов множественных сравнений использовали критерии Коновера – Инмана и Данна.

При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий

Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2); для зависимых переменных использовали критерий Мак-Немара (для таблиц 2×2).

Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Кенделла.

Анализ выживаемости в группах проводили методом Каплана – Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий.

Для оценки влияния признака применялся однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии, а также ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

Для выбора оптимального порога разделения для математических моделей, построенных с помощью пошаговой логистической регрессии (с включением и исключением ковариат), использовали критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности.

Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25; Q75 – 25-й и 75-й процентиля) или средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка течения коронарной и сердечной недостаточности у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, в процессе пятилетнего наблюдения

Хроническая сердечная недостаточность является исходом многих ССЗ и характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза, диагностике и лечении ХСН, ее распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать, достигая в общей популяции 1,5–2,0 %, а среди лиц старше 65 лет – 6–10 % (Тепляков А.Т., 2010; Гарганеева А.А. 2011; 1994; Беленков Ю.Н., 2012; Cleland J.G. et al., 2003). Одно-, двух- и пятилетняя выживаемость больных с ХСН по результатам Роттердамского исследования составляет 89, 79 и 59 % соответственно (Беленков Ю.Н., 2006).

По данным Госрегистра Российской Федерации в 2015 г. распространенность СД 2 типа достигла 4,094 млн больных (2,8 % населения РФ) [54]. По зарубежным данным около 12 % пациентов с СД имеют проявления ХСН (в возрасте старше 64 лет – 22 %) [385]. Более того, ХСН наравне с поражением периферических артерий является наиболее частым вариантом дебюта сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2-го типа [500].

Независимым фактором риска развития ХСН, как известно, является СД 2-го типа. Впервые это было показано в 70-х годах прошлого века во Фрамингемском исследовании: в возрастной группе 45–74 года риск развития ХСН при СД оказался выше в сравнении с общей популяцией в 2 раза для мужчин и в 5 раз для женщин [334]. Можно говорить, что риск развития ХСН у пациентов с СД, по крайней мере, в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [227]. Согласно

отечественным эпидемиологическим данным в структуре причин ХСН в РФ СД занимает 4-е место [115].

Факторы риска развития ХСН у больных СД (около 3 % в год) не отличаются от общепопуляционных: это ИМ, стенокардия, АГ и клапанные пороки сердца, а частота встречаемости ХСН по данным крупного исследования UKPDS пропорциональна уровню HbA1c [496].

Наличие у пациента тяжелой ишемической дисфункции, как правило, ассоциированной с ХСН, до недавнего времени являлось относительным противопоказанием для проведения эндоваскулярной ангиопластики (Л.А. Бокерия, В.С. Работников, Ю.И. Бузиашвили, 2001). С появлением коронарных эндопротезов стентирование стало успешно применяться на различных стадиях и при разных клинических проявлениях ИБС – у пациентов с нестабильной стенокардией, острым ИМ, ишемической дисфункцией миокарда со сниженной ФВ ЛЖ, при многососудистом поражении КА [384, 489].

В то же время отдаленные результаты ЭР касаются только хронических форм ИБС, при которых пациенты с сопутствующим СД 2-го типа либо не выделяются в отдельную когорту, либо размер репрезентативной выборки небольшой (9% – RITA-2; 33,5% – COURAGE), либо преимущественно используются ГМС (BARI-2D; RITA-2). При этом длительность наблюдения в большинстве работ охватывает непосредственные, госпитальные и отдаленные результаты, не превышающие 4 лет (CARDia, FREEDOM). Выявление предикторов неблагоприятного прогноза после ЭР рассматривается в целом без уточнения наличия СД 2-го типа. В связи с этим представляется актуальным и недостаточно освещенным в современной литературе вопрос о влиянии эндоваскулярного стентирования на частоту и сроки рецидивов стенокардии, развитие неблагоприятных повторных сердечно-сосудистых событий, а также на показатели выживаемости в отдаленные сроки после вмешательства.

3.1.1 Клинико-ангиологическая характеристика больных ИБС, отягощенной ХСН, перенесших коронарную реваскуляризацию

В исследование входили 53 пациента с ИБС в возрасте от 48 до 58 лет с ФВ ЛЖ менее 45 %. В него не включали пациентов с неконтролируемой АГ, АВ-блокадой II–III степени, а также с наличием гемодинамически значимых стенозов клапанов с недостаточностью III–IV степени. Все пациенты, вошедшие в исследование, дали письменное информированное согласие на выполнение коронарной реваскуляризации посредством эндоваскулярного стентирования и дальнейшее проспективное наблюдение.

В зависимости от наличия СД 2-го типа все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n=23$) вошли пациенты с ИБС и со сниженной сократительной способностью миокарда, во 2-ю группу – 30 больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и низкой ФВ ЛЖ.

По основным клинико-демографическим параметрам статистически значимых различий между группами не выявили. Вместе с тем, ожирением статистически значимо ($p<0,001$, $df=1$, $\chi^2=13,442$) чаще страдали пациенты 2-й группы. Наследственность также чаще была отягощена у пациентов 2-й группы ($p<0,003$, $df=1$, $\chi^2=8,578$). Кроме того, количество больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий было также статистически значимо больше во 2-й группе ($p<0,03$, $df=1$, $\chi^2=4,600$). При этом у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, чаще диагностировали эпизоды безболевого ишемии ($p<0,02$, $df=1$, $\chi^2=5,643$) (таблица 4).

Контрольную ангиографию выполняли у подавляющего большинства обследованных на каждом из этапов проспективного наблюдения. В 1-й группе ангиографический контроль проводили у 82,62, 76,24, 70,01 % больных через 1, 3, 5 лет наблюдения. Во 2-й группе аналогичное исследование выполняли в эти же сроки наблюдения в 93,33, 71,40, 76,93 % случаев соответственно.

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика больных ИБС, [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
Пол (м/ж)	23/0	27/3	0,12
Возраст, годы	52,00 [48,00;58,00]	53,00 [51,00;56,00]	0,72
ИМТ, кг/м ²	29,37 [27,08;32,59]	31,64 [29,91;33,89]	0,16
Избыточная масса тела, абс. число (%)	13 (56,5)	5 (16,7)	0,002
Ожирение, абс. число (%):	8 (34,8)	23 (76,7)	<0,001
1 степени	8 (34,8)	18 (60)	0,07
2 степени	–	3 (10)	0,12
3 степени	–	2 (6,7)	0,21
Стаж ИБС, мес	6,00 [4,00;12,00]	24,00 [12,00;72,00]	<0,001
Стаж СД, мес	–	6,40 [1,20;12,00]	<0,001
Клиническая характеристика, абс. число (%):			
стенокардия напряжения II ФК	2 (8,7)	5 (16,7)	0,68
стенокардия напряжения III ФК	19 (82,6)	24 (80)	0,61
стенокардия напряжения IV ФК	2 (8,7)	1 (3,3)	0,52
безболевого ишемия	–	4 (17,4)	0,02
ФК ХСН (NYHA):			
II	20 (86,95)	21 (70)	0,37
III	3 (13,04)	9 (30)	0,07
Перенесенный ИМ, абс.число (%)	18 (78,3)	24 (80)	0,88
Повторный ИМ, абс.число (%)	1 (4,3)	5 (16,7)	0,16
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. число (%)	4 (17,4)	5 (16,7)	0,36
НРС, абс.число (%)	7 (30,4)	10 (33,3)	0,82
ФП, абс.число (%)	1 (4,3)	8 (26,7)	0,03
ЖЭС I–III град. по Lowen, абс.число (%)	6 (26,0)	2 (6,6)	0,24
Наличие АГ, абс.число (%)	23 (100)	28 (93,3)	0,21
Курение, абс.число (%)	18 (78,3)	21 (70)	0,49
Отягощенная наследственность, абс.число (%)	6 (26,1)	20 (66,7)	0,003
Креатинин, мкмоль/л	91,00 [88,00;101,00]	97,35[76,00;105,97]	0,79
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73м ²	79,00 [71,50;87,00]	75,00 [67,00;98,00]	0,73
ТФН, Вт	40,00 [25,00;50,00]	35,00 [25,00;75,00]	0,24
ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке			

По данным коронарографии у больных 1-й группы преобладало стенозирование одной КА – 73,91 %, что было в 2,5 раза больше, чем 2- и

3-сосудистое поражение, при этом тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX составляла 19 баллов. Всего имплантировано 33 стента, в среднем – 1,43 [1,10;1,82], из них 52,17 % – СЛП, 39,10 % – ГМС. В 2 (8,73 %) случаях имплантировали оба вида стентов. Стентирование окклюзий выполнено у 4 (17,4 %) обследованных. Осложнений эндоваскулярных вмешательств не диагностировали ни в одном случае.

В группе больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, статистически значимо чаще диагностировали более тяжелое 2- и 3-сосудистое поражение КА ($p=0,006-0,008$), при этом количество пациентов с поражением одного сосуда было на 43,48 % меньше, чем в 1-й группе ($p=0,005$). Тяжесть поражения коронарного русла составляла 24,5 балла. Во 2-й группе статистически значимо ($p=0,02$) преобладало устьевое поражение – 53,32 % случаев. Суммарно имплантировали 39 стентов, в среднем – 1,35 [1,00;1,70], причем у большинства обследованных преобладали СЛП – 83,30 %, и только у 16,70 % – ГМС. Стентирование окклюзированных артерий выполняли у 30,01 % пациентов. В данной группе количество перипроцедуральных осложнений было статистически значимо больше, чем в 1-й группе, – 6 (20,00 %) случаев. Во всех случаях возникло кровотечение из места пункции бедренной артерии, которое не потребовало хирургического вмешательства (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика степени тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла в 2 группах, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
SYNTAX, баллы	19,00 [12,50;25,50]	24,50 [16,00;33,00]	0,07
Поражение 1 КА	17 (73,91)	7 (30,43)	0,005
Поражение 2 КА	5 (21,72)	15 (50,01)	0,006
Поражение 3 КА	1 (4,35)	8 (26,60)	0,008
Количество окклюзий КА	12 (52,17)	14 (46,66)	0,13
Количество имплантированных стентов	1,43 [1,10;1,82]	1,35 [1,00;1,70]	0,24

Продолжение таблицы 5

Показатель	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
Количество имплантированных стентов	33	39	0,34
Вид стента:			
СЛП	12 (52,17)	25 (83,30)	0,38
ГМС	9 (39,10)	5 (16,70)	0,05
СЛП+ГМС	2 (8,73)	–	0,10
Осложнение вмешательства	–	6 (20,00)	0,02
Бифуркационное поражение	7 (30,42)	8 (26,70)	0,76
Устьевое поражение	5 (21,71)	16 (53,32)	0,02
Стентирование окклюзий КА	4 (17,43)	9 (30,01)	0,29
Полнота реваскуляризации	17 (73,91)	26 (86,7)	0,23
КА – коронарная артерия; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент			

Среди пациентов без СД 2-го типа поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) диагностировали в 1 (4,30 %) случае, передней нисходящей артерии (ПНА) – у 13 (56,54 %) больных, огибающей артерии (ОА) – у 6 (26,12 %), диагональной артерии (ДА) – у 1 (4,30 %), ветви тупого края (ВТК) – у 2 (8,71 %), правой коронарной артерии (ПКА) – у 10 (43,48 %). Средний диаметр стентов составлял 2,80 [2,30;3,30] см, средняя длина стентов – 1,40 [1,30;1,50] см.

Во 2-й группе было выполнено стентирование следующих артерий: ЛКА – у 1 (3,32 %) пациента, ПНА – у 17 (56,71 %), ОА – у 7 (23,31 %), ДА – у 1 (3,32 %), ВТК – у 2 (6,74 %) и ПКА – у 11 (36,67 %). Средний диаметр стентов составлял 3,05 [2,60;3,50] см, средняя длина стентов – 1,65 [1,40;1,90] см (таблица 6).

Таблица 6 – Топография стентированных артерий, абс. число (%)

Коронарная артерия	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
ЛКА	1 (4,30)	1 (3,32)	0,34
ПНА	13 (56,54)	17 (56,71)	0,67
ОА	6 (26,12)	7 (23,31)	0,61
ДА	1 (4,32)	1 (3,32)	0,39
ВТК	2 (8,71)	2 (6,74)	0,51
ПКА	10 (43,48)	11 (36,67)	0,67

Продолжение таблицы 6

Коронарная артерия	1-я (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
Средний диаметр стентов, см	2,80 [2,30;3,30]	3,05 [2,60;3,50]	0,23
Средняя длина стентов, см	1,40 [1,30;1,50]	1,65 [1,40;1,90]	0,31
ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ДА – диагональная артерия; ВТК – ветвь тупого края; ПКА – правая коронарная артерия			

**3.1.2 Особенности биохимических параметров у пациентов с ИБС,
ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа,
перенесших коронарную реваскуляризацию**

Во 2-й группе обследованных выявили статистически значимые различия по уровню базальной и постпрандиальной гликемии (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика маркеров углеводного и липидного метаболизма, Me [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
ОХС, ммоль/л	5,88 [5,28;6,71]	5,88 [5,45;6,33]	1,00
ТГ, ммоль/л	1,87 [0,96;2,34]	2,16 [1,59;2,88]	0,80
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,65 [3,07;4,06]	3,81 [3,36;4,17]	0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 [0,89;1,30]	0,98 [0,75;1,65]	0,01
ХС неЛВП, ммоль/л	4,78 [4,25;5,53]	4,60 [4,30;5,29]	0,50
ЛПНП/ЛПВП, усл. ед	3,33 [2,94;4,16]	4,09 [3,27;4,70]	0,11
Базальная гликемия, ммоль/л	5,71 [5,60;5,90]	8,60 [7,20;10,45]	<0,001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,80 [6,82;8,30]	10,50 [9,00;14,51]	<0,001
HbA1c, %	5,50 [4,87;6,50]	7,50 [7,00;8,30]	<0,001
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; HbA1c – гликированный гемоглобин			

Уровень глюкозы плазмы натощак на 33,72 % превышал таковой в 1-й группе ($p<0,001$), при этом постпрандиальная гликемия также была повышена на 25,72 %. HbA1c составлял 7,50 [7,00;8,30]%, превышая на 26,67 % значения в 1-й группе ($p<0,001$). Показатели липидного спектра сыворотки крови статистически значимых различий не имели, за исключением ХС ЛПВП, который на 11,71 % ($p<0,01$) был выше, чем в 1-й группе.

Для оценки сопоставимости групп по проводимой терапии исходно выполнили анализ медикаментозного лечения. Все обследованные получали иАПФ. В 1-й группе количество больных, принимавших нитраты, диуретики, варфарин, статины, было ниже, но статистически значимых различий между группами не установлено (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная оценка патогенетической терапии в группах сравнения, абс. число (%)

Терапия	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p
β-адреноблокаторы	20 (87,02)	24 (80,0)	0,50
Нитраты	16 (69,56)	25 (83,33)	0,24
иАПФ	23 (100,00)	30 (100,00)	0,21
Диуретики	6 (26,1)	13 (43,3)	0,19
Варфарин	1 (4,34)	8 (26,7)	0,09
Ацетилсалициловая кислота	23 (100)	30 (100)	0,27
Статины	5 (21,74)	9 (30,00)	0,49
Антагонисты кальция	11 (47,83)	15 (50,0)	0,87
Диета	–	4 (13,33)	<0,001
Гипогликемические препараты:	–	26 (86,66)	<0,001
метформин	–	17 (56,7)	<0,001
глибенкламид (манинил)	–	3 (10,0)	0,09
глимепирид (амарил)	–	–	
гликлазид (диабетон)	–	5 (16,7)	<0,001
Инсулинотерапия	–	1 (3,33)	0,34
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			

Во 2-й группе количество больных, принимавших антагонисты кальция, было больше, но также без статистически значимых различий с 1-й группой. Кроме того, во 2-й группе пациентов с наличием СД 2-го типа 4 (13,33 %) соблюдали диету, остальные 26 (86,66 %) получали сахароснижающую терапию, которая в основном была представлена метформином – 56,7 %, остальные обследованные получали препараты сульфонилмочевины II–III поколения.

3.1.3 Влияние манифестной ХСН на эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Регресс симптомов коронарной недостаточности через 1 год после ЭР в 1-й группе сопровождался снижением частоты приступов стенокардии и уменьшением количества приемов таблеток нитроглицерина (НТГ) в сутки (рисунок 3).

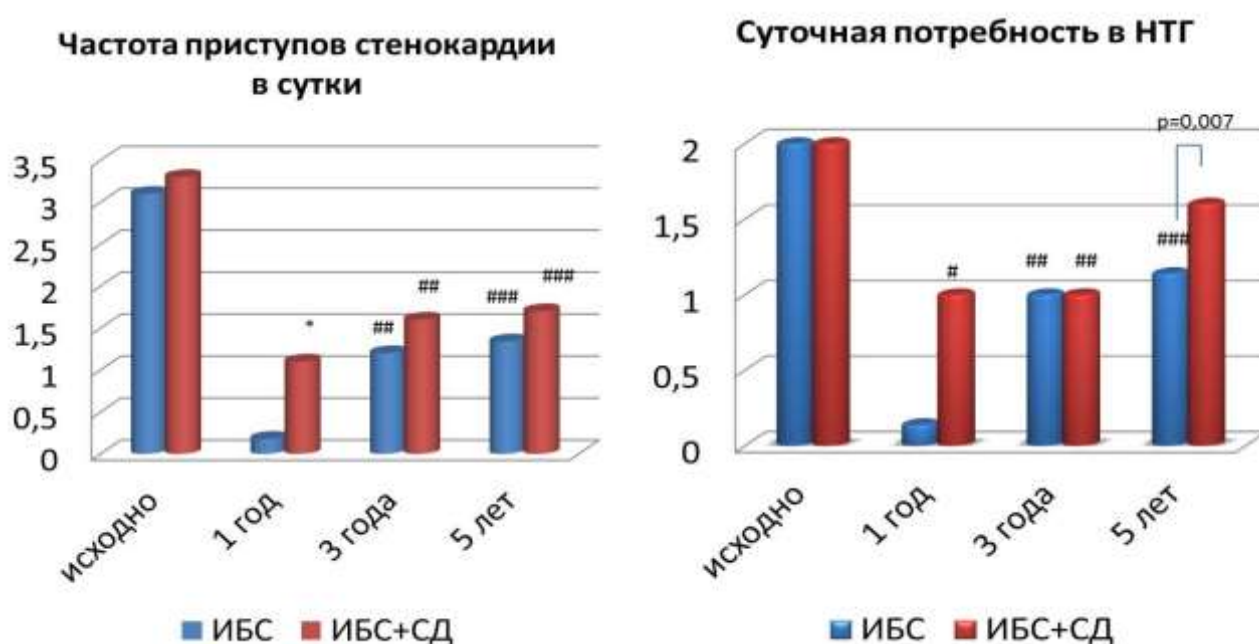


Рисунок 3 – Антиишемическая эффективность эндоваскулярного стентирования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в группах с ИБС без СД и в группе ИБС+СД:

– $p < 0,05$, внутригрупповые различия через 1 год; ## – $p < 0,05$, внутригрупповые различия через 3 года; ### – $p < 0,05$, внутригрупповые различия через 5 лет; * – $p < 0,001$, внутригрупповые различия через 1 год

Так, частота эпизодов стенокардии статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилась на 94,2 %, при этом суточная потребность в НТГ сократилась на 93 % ($p < 0,001$), составив в среднем 0,14 табл./сут. Во 2-й группе частота стенокардии через 12 мес наблюдения также явно уменьшилась на 96,4 % ($p < 0,05$), что сопровождалось пропорциональным снижением суточной потребности в нитратах на 95 % ($p < 0,05$).

На этапах 3 и 5 лет наблюдения в обеих группах прослеживали тенденцию к увеличению частоты стенокардии с возрастанием суточной потребности в НТГ, но при этом сохранялись статистически значимые ($p < 0,05$) различия между исходными показателями и через 3 и 5 лет проспекции.

Исходно в 1-й группе без сопутствующего СД 2-го типа количество больных с ХСН II ФК по NYHA было 20 (86,95 %), с III ФК – 3 (13,04 %), во 2-й группе с СД 2 типа статистически значимых различий не обнаружено: количество больных с ХСН II ФК по NYHA составляло 21 (70,00 %), с III ФК – 9 (30,00 %). Через 1 и 3 года после ЭР статистически значимых различий не зафиксировали. В обеих группах преобладали пациенты со II ФК по NYHA (64,00 % и 76,20 %) (рисунок 4).

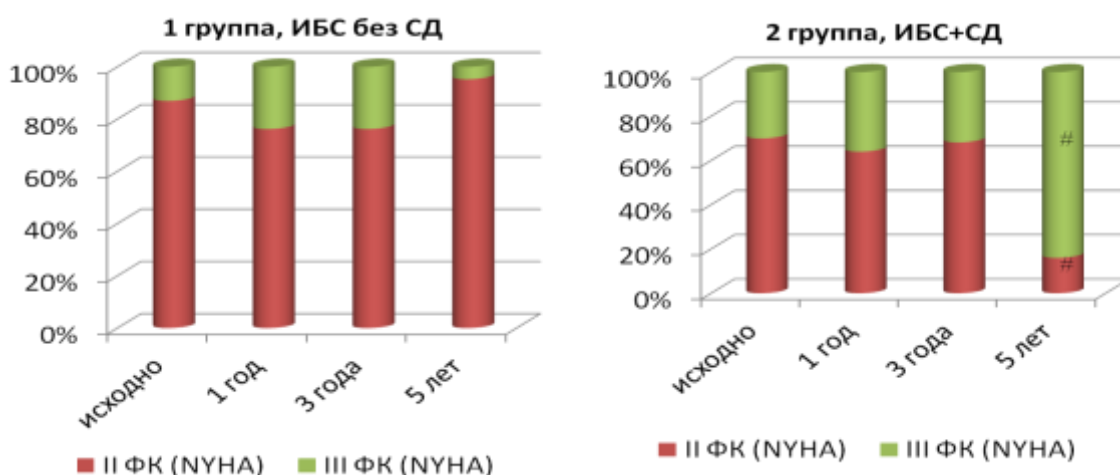


Рисунок 4 – Динамика ФК ХСН по NYHA на этапах 5-летнего проспективного наблюдения: # – межгрупповые различия

К 5-летнему сроку наблюдения структура тяжести ФК ХСН, по сравнению с предыдущими этапами, статистически значимо изменилась. В 1-й группе преобладало количество больных со II ФК по NYHA – 90,90 %, с III ФК было 4,54 %, во 2-й группе с наличием СД 2-го типа доля больных со II ФК уменьшилась в 4,4 раза, составив 16,00 %, при этом доля пациентов с III ФК увеличилась в 2,8 раза, составив в среднем 84,00 % ($\chi^2=28,718$, $df=1$, $p < 0,001$).

У пациентов 1-й группы по данным велоэргометрии исходно регистрировали явно сниженную физическую толерантность – 40,00

[25,00;50,00] Вт. Через 1 год после вмешательства ТФН возросла до 50,00 [25,00;100,00] Вт и поддерживалась на данном уровне в течение 3–5 лет наблюдения.

Во 2-й группе на момент включения в исследование физическая толерантность составляла 35,00 [25,00;75,00] Вт. Через 1 год проспективного наблюдения ТФН возросла до 50,00 [25,00;93,75] Вт, а через 3 года уменьшилась в 2 раза – до 25 [25,00;75,00] Вт, и сохранялась на таком низком уровне в течение 5-летнего наблюдения. При этом через 3 и 5 лет наблюдения имелись статистически значимые межгрупповые различия ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно) (рисунок 5).

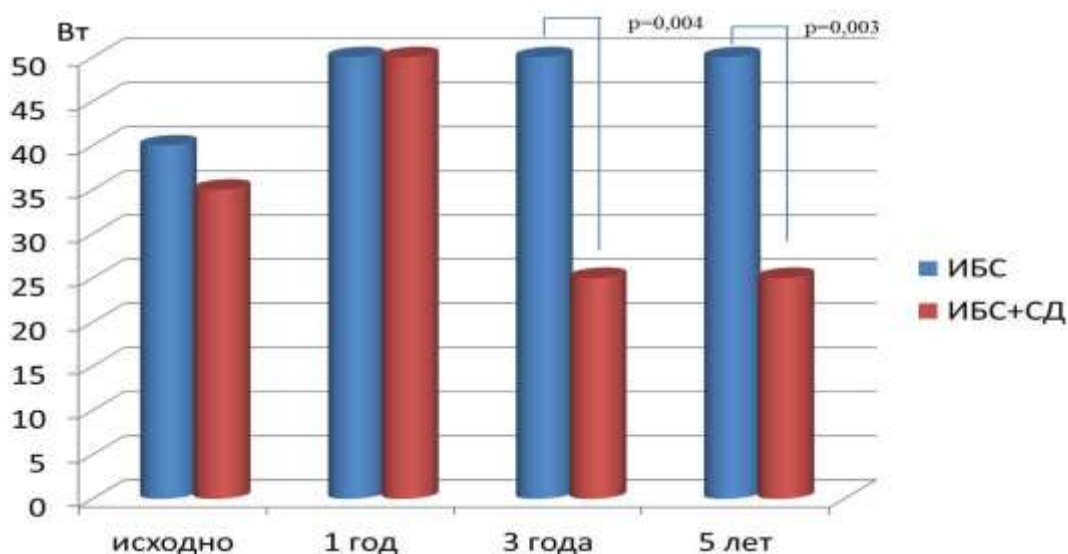


Рисунок 5 – Динамика ТФН после ЭР у пациентов 1-й группы (ИБС без СД) и 2-й группы (ИБС+СД)

Исходно показатели ЭхоКГ значимо не различались. ФВ ЛЖ в обеих группах колебалась в пределах 37–39 %, значения КДО и КСО были явно повышены по сравнению с нормальными показателями. Через 1 год после эндоваскулярного вмешательства в 1-й группе ФВ ЛЖ статистически значимо ($p=0,047$) возросла на 10,3 %, явной динамики на последующих этапах наблюдения не было. При положительной динамике прироста ФВ ЛЖ отсутствовало увеличение КДО ЛЖ, в то время как КСО ЛЖ статистически значимо ($p=0,036$) уменьшился со 115,00 [85,50;138,00] до 97,00 [89,00;129,00] мл.

Во 2-й группе через 1 год проспективного наблюдения также отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (с 37,00 до 42 %, $p=0,03$), показатели КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, размеры ЛП не изменялись (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика показателей инотропной функции ЛЖ в процессе 5-летнего проспективного наблюдения по данным ЭхоКГ, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (ИБС), n=23	2-я группа (ИБС+СД), n=30	p (Wilcoxon test)
ФВ ЛЖ (В-режим), %			
Исходно	39,00 [36,00;43,00]	37,00 [32,00;43,25]	0,32
Через 1 год	44,00 [39,75;52,25]	42,00 [34,00;45,00]	0,30
Через 3 года	43,50 [37,00;52,00]	38,00 [34,75;45,00] [#]	0,50
Через 5 лет	41,00 [37,00;53,00]	37,00 [37,00;45,00] [#]	0,87
ЛП, мм			
Исходно	43,00 [41,00;46,00]	45,50 [44,50;47,00]	0,09
Через 1 год	45,00 [41,50;46,00]	46,00 [43,00;50,00]	0,06
Через 3 года	45,00 [43,50;46,00]	47,00 [46,00;53,00]	0,002
Через 5 лет	46,00 [44,75;48,25]	47,00 [45,50;47,50]	0,72
КДР, мм			
Исходно	61,00 [57,00;64,62]	61,00 [55,00;63,25]	0,32
Через 1 год	60,00 [55,50;65,00]	59,00 [55,00;63,25]	0,87
Через 3 года	63,00 [55,80;67,00]	58,00 [57,00;62,25]	0,43
Через 5 лет	65,15 [59,25;69,00]	62,00 [56,50;65,00]	0,24
КСР, мм			
Исходно	47,50 [39,62;52,80]	48,70 [40,92;51,00]	0,92
Через 1 год	44,70 [40,00;52,20]	48,00 [42,75;51,00]	0,42
Через 3 года	50,00 [40,00;56,00]	47,00 [45,00;51,00]	0,72
Через 5 лет	52,30 [42,55;56,45]	47,00 [45,50;50,00]	0,42
КДО, мл			
Исходно	184,50 [150,00;204,75]	182,00 [160,00;192,00]	0,69
Через 1 год	186,00 [157,00;196,00]	182,00 [149,50;211,50]	0,75
Через 3 года	175,00 [165,00;192,50]	202,00 [151,50;232,50] [#]	0,18
Через 5 лет	190,00 [157,25;217,25]	210,00 [172,00;236,50] [#]	0,41
КСО, мл			
Исходно	115,00 [85,50;138,00]	109,00 [75,00;130,00]	0,31
Через 1 год	97,00 [89,00;129,00]	103,00 [69,50;120,00]	0,26
Через 3 года	104,00 [92,50;126,00]	114,00 [74,00;146,00]	0,79
Через 5 лет	105,50 [95,00;139,00]	124,00 [92,75;150,00]	0,53
ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; # – $p < 0,05$, межгрупповые различия			

Через 3 года наблюдения прослеживалось умеренное снижение ФВ ЛЖ, причем более выраженное во 2-й группе пациентов с ИБС, ассоциированной с СД

2-го типа. Этому сопутствовала тенденция к увеличению размеров ЛП, значений КДО ЛЖ и КСО ЛЖ.

Через 5 лет после коронарной реваскуляризации у больных в 1-й группе размеры ЛП, значения КДО ЛЖ и КСО ЛЖ сохранялись на уровне 3-летнего срока наблюдения, ФВ ЛЖ превышала исходные значения на 5,1 %, но по сравнению с предыдущим этапом имела тенденцию к уменьшению. Во 2-й группе ФВ ЛЖ вернулась к исходным значениям и составляла 37,0 %, также сохранялась тенденция к увеличению значений КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, которые превышали на 15,3 % и 13,8 % соответственно исходные показатели.

3.1.4 Влияние сахарного диабета 2-го типа на отдаленные результаты эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ

Патогенетические компоненты СД 2-го типа гипергликемия, гиперинсулинемия и ИР являются независимыми факторами риска ИБС.

Влияние возрастания уровня глюкозы в крови на риск развития ИБС обнаружено во многих длительных проспективных исследованиях. Увеличение смертности от ИБС при повышении уровня глюкозы в крови отмечено с середины 1980-х годов [225]. Установлено, что у людей с высоким уровнем глюкозы в крови натошак и после нагрузки смертность от ССЗ достоверно более высокая [196, 287]. Бессимптомная гипергликемия как фактор риска смерти от ИБС имеет особенно большое значение для женщин [451].

Тщательная компенсация углеводного обмена у больных СД типа 2-го по данным проспективного исследования, проведенного в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) [543], приводит к снижению частоты развития ИМ на 16 %.

В нашем исследовании в период проспективного наблюдения в 1-й группе уровень базальной гликемии находился в пределах референсных значений и составлял в среднем 5,71–5,87 ммоль/л, постпрандиальная гликемия была также в

пределах нормальных показателей (рисунок 6). Во 2-й группе значения базальной глюкозы статистически значимо ($p < 0,001$) превышали показатели в 1-й группе и составляли исходно 8,60 [7,20;10,45] ммоль/л, через 5 лет наблюдения оставались на том же уровне – 8,38 [6,95;9,25] ммоль/л. Постпрандиальная гликемия также статистически значимо ($p < 0,001$) превышала значения в 1-й группе, составляя исходно 10,50 [9,00;14,50] ммоль/л, а через 5 лет 10,36 [8,08;11,95] ммоль/л. Уровень HbA1c в группе с наличием СД 2-го типа был 7,56 [7,00;8,30] %, через 1 год возрос до 8,78 [6,7;11,20] %, а затем вновь вернулся к значениям, рекомендованным Европейским обществом кардиологов (2015), – 7,09 [6,01;7,47] %.

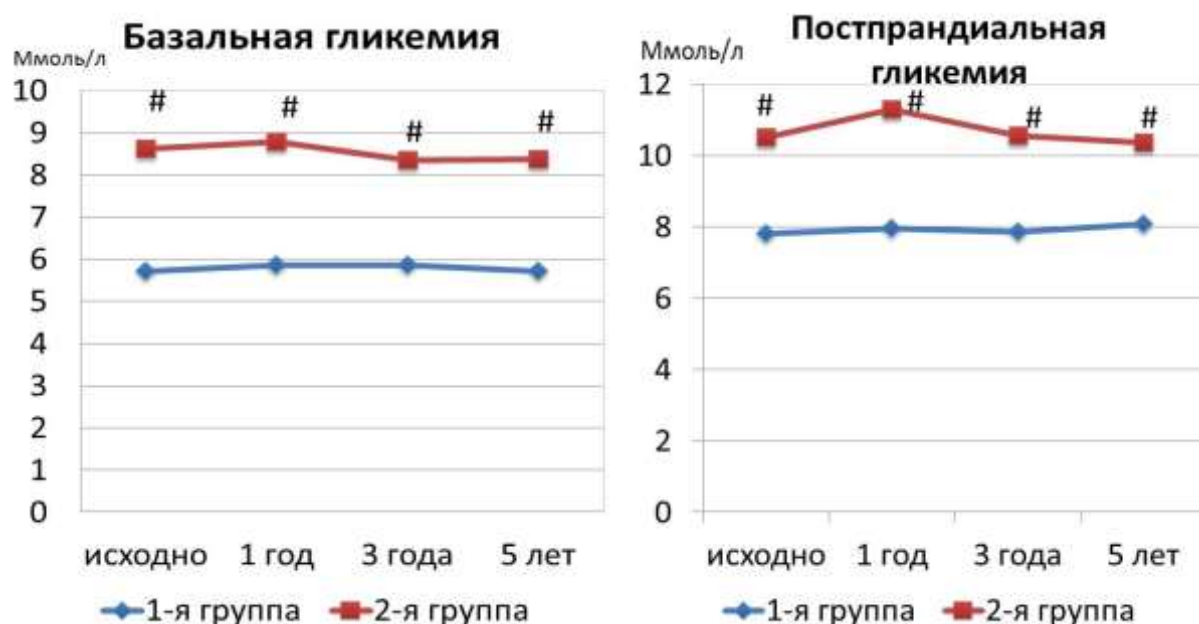


Рисунок 6 – Динамика показателей углеводного обмена:
– $p < 0,001$ межгрупповые различия

В настоящем исследовании у 12 (40,00 %) больных 2-й группы при оценке течения СД 2-го типа в первый год были зарегистрированы эпизоды гипогликемии. При анализе проводимой сахароснижающей терапии в группах больных с наличием или отсутствием эпизодов гипогликемии не обнаружено существенных различий. Изучение значимости эпизодов гипогликемии, выявленных в течение года, как маркера неблагоприятного прогноза показало, что в данной когорте пациентов статистически значимо чаще наблюдали развитие

новых коронарных событий, а именно прогрессирование атеросклероза в нативных КА ($p=0,05$, $df=1$, $\chi^2=4,951$). Через 3 и 5 лет проспективного наблюдения статистически значимо чаще наблюдали развитие такого неблагоприятного события, как декомпенсация ХСН ($p=0,004$, $df=1$, $\chi^2=6,419$ и $p=0,04$, $df=1$, $\chi^2=5,416$).

Таким образом, учитывая неблагоприятное влияние гипогликемии на отдаленный прогноз у больных ИБС на фоне СД 2-го типа, следует считать гипогликемию именно проявлением тяжелого заболевания с плохим прогнозом, а не самостоятельной причиной, вызывающей неблагоприятные события.

При включении в исследование 5 (21,7 %) пациентов 1-й группы получали профилактическую холестеринснижающую терапию. Однако в среднем по группе целевые уровни ни у кого не были достигнуты и составляли по ОХС 5,88 [5,28;6,71] ммоль/л, а по ХС ЛПНП 3,65 [3,07;4,06] ммоль/л. Во 2-й группе 9 (30,0 %) обследованных получали статины, при этом также целевых показателей не достигли, они составляли по ОХС 5,88 [5,45;6,33] ммоль/л и по ХС ЛПНП 3,81 [3,36;4,17] ммоль/л.

Через год после эндоваскулярного вмешательства в период проспективного наблюдения приверженность к приему статинов в 1-й группе возросла до 57,10 %, что сопровождалось тенденцией к снижению показателя ОХС до 5,27 [4,22;6,33] ммоль/л, но целевые уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС неЛПВ не были достигнуты. Через 3 года проспективного наблюдения в 1-й группе на фоне роста приверженности к терапии статинами до 82,60 % по сравнению с предыдущим этапом наблюдения отмечали дальнейшее статистически значимое ($p<0,05$) снижение показателей ОХС, ХС ЛПНП, ХС неЛПВ и 52,17 % пациентов достигли целевых значений по ОХС и 21,73 % – по ХС ЛПНП.

Через 5 лет после ЭР холестеринснижающую терапию получали 78,26 % обследованных. Это способствовало статистически значимому ($p<0,05$) уменьшению уровня ОХС до 4,03 [3,86;5,03] ммоль/л, а у 65,22 % больных были достигнуты целевые показатели. ХС ЛПНП ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными снизился до 2,41 [1,99;3,09] ммоль/л, при этом 13,04 % обследованных

достигли целевых значений. ХС неЛВП по сравнению с исходными показателями статистически значимо ($p<0,05$) уменьшился, но не достиг рекомендованных значений, составив в целом по группе 3,09 [2,81;3,69] ммоль/л (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика показателей липидного профиля на этапах проспективного наблюдения, Ме [Q25;Q75]

Период наблюдения	1-я группа (ИБС без СД)	Доля пациентов с целевыми показателями, %	2-я группа (ИБС+СД)	Доля пациентов с целевыми показателями, %
ОХС, ммоль/л				
Исходно	5,88 [5,28;6,71]	0	5,88 [5,45;6,33]	0
Через 1 год	5,27 [4,22;6,33]	13,04	5,30 [4,89;6,29]	0
Через 3 года	4,16 [3,67;5,47]* 1–3 года	52,17	4,93 [3,67;6,10]	40,00
Через 5 лет	4,03 [3,86;5,03]* 1–5 лет	65,22	4,46 [3,81;5,25]	43,33
ТГ, ммоль/л				
Исходно	1,87 [0,96;2,34]	0	2,16 [1,59;2,88] [#]	0
Через 1 год	2,30 [1,42;3,70]	39,13	2,04 [1,30;2,91]	30,00
Через 3 года	1,66 [0,94;2,95]	52,17	1,51 [0,94;3,09]* 1–3 года	40,00
Через 5 лет	1,26 [0,71;2,75]	56,52	1,30 [1,10;2,19]* 1–5 лет	43,33
ХС ЛПНП, ммоль/л				
Исходно	3,65 [3,07;4,06]	0	3,81 [3,36;4,17]	0
Через 1 год	3,47 [2,43;4,07]	0	3,75 [2,91;4,12]	0
Через 3 года	2,31 [1,72;3,22]* 1–3 года	21,73	2,83 [1,88;3,31]	13,33
Через 5 лет	2,41 [1,99;3,09]* 1–5 лет	13,04	2,74 [2,12;3,04]	10,00
ХС ЛПВП, ммоль/л				
Исходно	1,11 [0,89;1,30]	8,69	0,98 [0,75;1,65]	10,00
Через 1 год	1,06 [0,87;1,49]	43,47	1,09 [0,78;1,17]	13,33
Через 3 года	1,12 [0,91;1,56]	39,13	0,80 [0,72;1,17] [#]	16,66
Через 5 лет	1,18 [0,99;1,53]	39,13	1,01 [0,90;1,34] [#]	13,33
ХС неЛВП, ммоль/л				
Исходно	4,78 [4,25;5,53]	0	4,60 [4,30;5,29]	0
Через 1 год	4,49 [3,25;5,27]	0	4,52 [3,45;5,27]	0
Через 3 года	3,13 [2,57;4,68]* 1–3 года	39,13	3,99 [2,23;5,08]	40,00
Через 5 лет	3,09 [2,81;3,69]* 1–5 лет	8,69	3,22 [2,93;4,13]	10,00
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; # – $p<0,05$, межгрупповые различия; * – $p<0,05$, внутригрупповые различия				

Во 2-й группе обследованных с наличием ИБС и СД 2-го типа через 1 год после эндоваскулярного вмешательства наблюдалась тенденция к уменьшению показателей ОХС, ХС ЛПНП, ХС неЛВП.

Через 3–5 лет наблюдения доля больных, регулярно принимавших статины, возросла до 60,00–53,33%, что привело к снижению уровня ОХС на 9,87 % по сравнению с исходными показателями, а количество пациентов, достигших целевых значений, составляло 40,00 % и 43,33 % соответственно. Уровень ХС ЛПНП существенно не изменился, а доля пациентов с целевыми уровнями составляла 13,33 % и 10,00 %. Изменения показателей ТГ были более выраженными: через 3 года наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились на 30,1 %, составив 1,51 [0,94;3,09] ммоль/л, а через 5 лет проспекции – на 39,8 %, достигнув 1,30 [1,10;2,19] ммоль/л, при этом доля больных с целевыми уровнями была 40,00 % и 43,33 %. Показатели ХС неЛВП уменьшились на 13,26 % и 30,00 % соответственно.

Прирост ХС ЛПВП через 3–5 лет был также более выражен в 1-й группе. Доля пациентов, достигнувших целевых значений, превышала во 2-й группе и достигала 39,13 %. При этом межгрупповые различия через 3–5 лет наблюдения оставались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Через 1 год после коронарной реваскуляризации частота рецидивов стенокардии составляла 47,82 % в 1-й группе и 43,30 % во 2-й группе ($p = 0,97$), повторные нефатальные ИМ были зарегистрированы у 1 (4,34 %) и 4 (13,30 %) пациентов ($p = 0,22$), умерли 2 (8,70 %) и 2 (6,70 %) пациента соответственно ($p = 0,18$).

Кумулятивная выживаемость через 1 год проспективного наблюдения не имела статистически значимых различий и составляла в 1-й группе 63 %, а во 2-й группе 58 % (рисунок 7).

Через 3 года наблюдения частота рецидивирования ангинозных болей составляла 47,61 % и 35,72 % соответственно ($p = 0,89$), при этом количество нефатальных ИМ преобладало в 1-й группе (14,21 %), но эти различия имели статистически незначимый характер ($p = 0,59$).

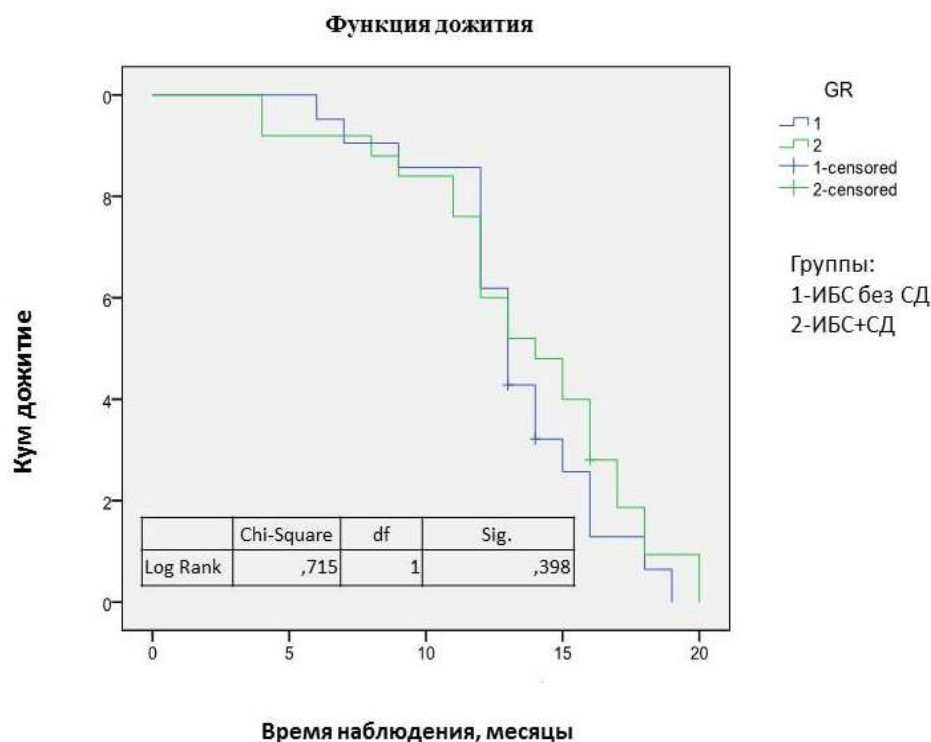


Рисунок 7 – Выживаемость в течение 1 года проспективного наблюдения после ЭР у пациентов с ИБС (1-я группа) и ИБС+СД 2-го типа (2-я группа)

Через 5 лет проспекции частота рецидивов стенокардии была статистически значимо больше ($\chi^2=4,107$, $p=0,04$, $df=1$) во 2-й группе у пациентов с СД 2-го типа, количество нефатальных ИМ также было больше в этой группе.

Неблагоприятный результат ЭР (рестеноз/окклюзия стентов с лекарственным покрытием) диагностировали в 1-й группе в одном (4,34 %) случае, в то время как рестенозы/окклюзии ГМС – у 3 (13,04 %) и 4 (13,30 %) пациентов соответственно. На последующих этапах проспективного наблюдения статистически значимых межгрупповых различий по суммарной частоте рестенозов/окклюзий стентов не выявили.

За первый год наблюдения по частоте выполнения повторных вмешательств в связи с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий межгрупповых различий не обнаружено: в 1-й группе – 47,83 %, во 2-й группе – 43,30 %. Коронарное шунтирование вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза и окклюзии/рестеноза стентов у больных с ИБС, ассоциированной с

СД 2-го типа, выполняли в 2 (6,70 %) случаях, тогда как в 1-й группе прямая реваскуляризация за весь период наблюдения не требовалась.

Через 3 года проспективного наблюдения повторные вмешательства выполняли во 2-й группе практически в 2 раза чаще, чем в 1-й группе, – 19,04 % и 32,14 % соответственно ($p=0,041$, $df=1$, $\chi^2=5,124$). При этом частота прогрессирования ХСН во 2-й группе была явно выше – 4,76 % и 17,8 % соответственно ($p=0,04$, $df=1$, $\chi^2=4,107$). По количеству летальных исходов статистически значимых различий не обнаружено. Выживаемость через 3 и 5 лет после ЭР во 2-й группе статистически значимо ($p=0,020$, $df=1$, $\chi^2=5,412$ и $p=0,011$, $df=1$, $\chi^2=6,468$) была меньше, чем в 1-й группе (рисунок 8).

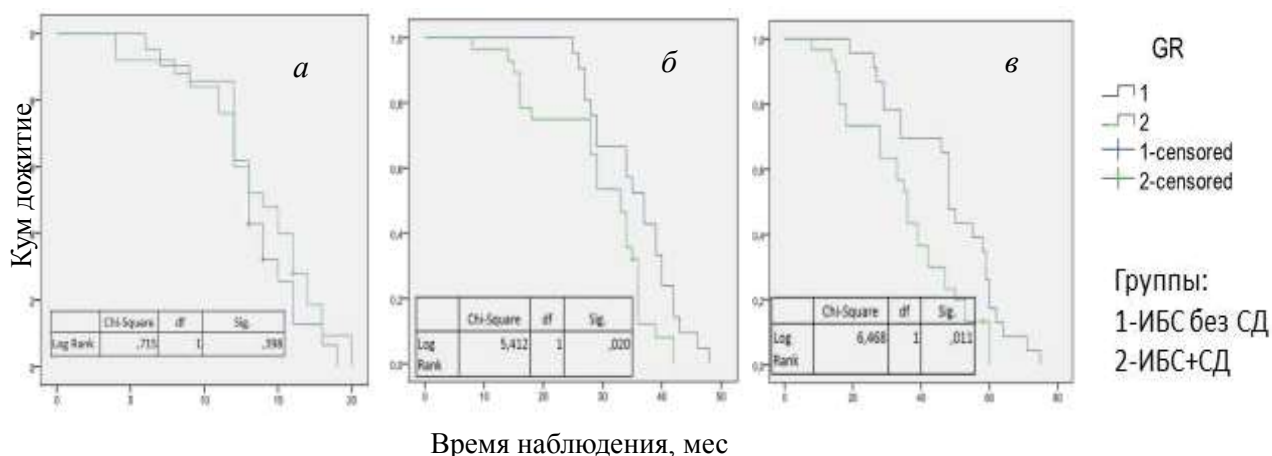


Рисунок 8 – Выживаемость через 1 (а), 3 (б) и 5 (в) лет проспективного наблюдения после ЭР у пациентов с ИБС (1-я группа) и ИБС+СД 2-го типа (2-я группа)

Через 5 лет после ЭР в 1-й группе прямую реваскуляризацию не осуществляли, тогда как у 8 (30,76 %) пациентов 2-й группы выполняли повторные вмешательства ($p=0,011$, $df=1$, $\chi^2=8,652$): в 3 (15,00 %) случаях по поводу нарушений ритма сердца (имплантация ЭКС и радиочастотная абляция) или рестеноза/окклюзии ГМС и по одному (5 %) – КШ и стентирование вследствие прогрессирования атеросклероза в нативных КА (таблица 11).

Анализ влияния нелипидных факторов риска на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показал, что у больных с СД 2-го типа, продолжавших курить после выполнения ЭР, выживаемость была значительно хуже, чем у некурящих пациентов. В 1-й группе обследованных таких различий не выявили (рисунок 9).

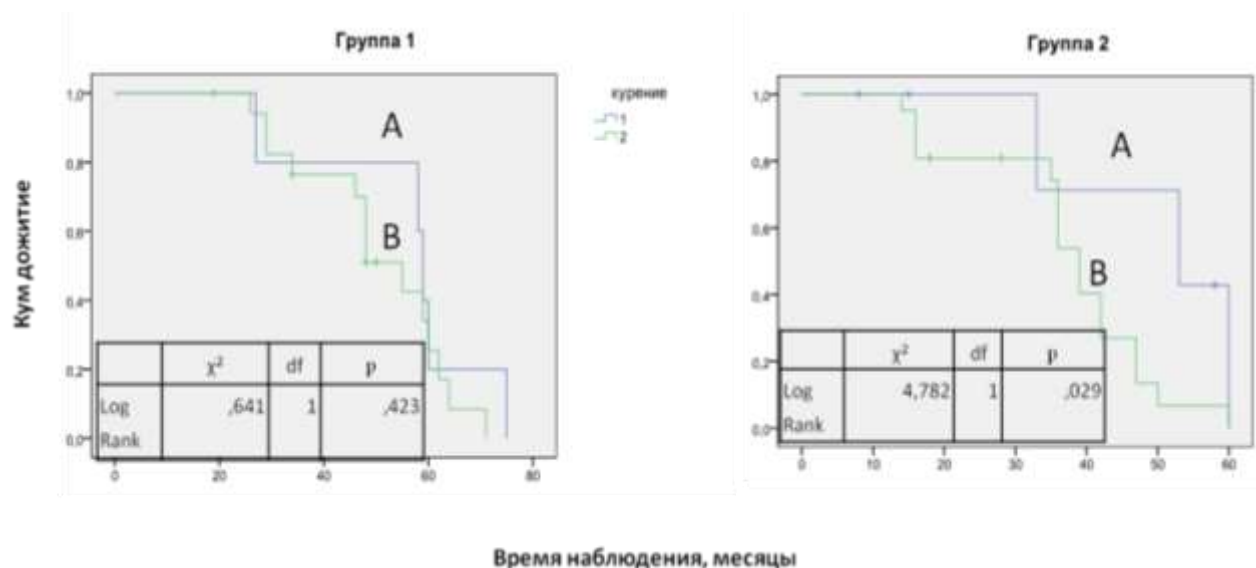


Рисунок 9 – Выживаемость после ЭР у пациентов с ИБС (1-я группа) и ИБС+СД 2-го типа (2-я группа) в зависимости от факта курения:
А – некурящие; В – курящие

Тесную ассоциацию курения и неблагоприятного течения патологии подтверждают результаты логистического регрессионного анализа (таблица 12).

Таблица 12 – Отношения шансов развития отдаленного неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС

Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p
Возраст	0,995	0,980–1,011	0,34
Наличие ИМ	0,769	0,571–1,036	0,61
Гликемия базальная, ммоль/л	1,427	1,019–1,836	0,07
Гликемия постпрандиальная	2,681	1,352–4,011	0,01
Курение	3,871	1,064–4,088	0,01
Ожирение	1,306	0,643–1,967	0,09
p – уровень статистической значимости; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал			

Оказалось, что предвестниками развития неблагоприятных событий в большей степени являются курение (ОШ=3,871; $p=0,01$) и уровень постпрандиальной гликемии (ОШ=2,681; $p=0,01$).

Анализ влияния ожирения, оцениваемый по ИМТ, на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показал, что данный фактор риска не оказывал влияния на исходы ИБС как у больных без СД 2-го типа, так и у пациентов с его наличием. Для установления взаимосвязи между ожирением и риском развития неблагоприятных исходов дополнительно был проведен корреляционный анализ в зависимости от наличия или отсутствия повышенного отношения ОТ/ОБ, которое в норме составляет менее 0,95. Данный показатель является достоверным маркером риска смерти независимо от ИМТ. В нашем исследовании показано, что увеличенное отношение ОТ/ОБ положительно коррелирует с уровнем ОХС ($r=0,350$, $p=0,01$), ХС неЛВП ($r=0,441$, $p=0,001$) и уровнем постпрандиальной гликемии ($r=0,731$, $p=0,007$).

Нами выявлено, что развитие рестеноза ранее установленных стентов положительно коррелирует с исходным количеством пораженных КА ($r=0,344$, $p=0,04$), а также с уровнем постпрандиальной гликемии ($r=0,573$, $p=0,02$) и со статусом курения ($r=0,493$, $p=0,05$) и отрицательно – с ТФН ($r=-0,612$, $p=0,04$).

При анализе влияния адекватной сопутствующей антидиабетической терапии на отдаленные исходы ЭР у больных с СД 2-го типа установлено, что большинство классов используемых препаратов, включая инсулин, не оказывает какого-либо воздействия на них.

Результаты нашего исследования показали, что современный уровень развития эндоваскулярных технологий позволяет проводить вмешательство у больных со сниженной ФВ ЛЖ с высокой эффективностью и безопасностью. Восстановление коронарного кровотока после стентирования как у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, так и в более тяжелой когорте пациентов с ХСН и СД 2-го типа через 1 год привело к улучшению клинического состояния больных, снизив тяжесть коронарной недостаточности на 94,2 % ($p<0,001$) в 1-й группе и на 96,4 % ($p<0,05$) во 2-й группе, повысив физическую толерантность на 25 % и 42,85 %

соответственно. При анализе неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий не было выявлено достоверных различий между анализируемыми группами. Таким образом, по нашим данным, сопутствующий СД 2-го типа не влиял на ангиографические результаты, а также на кардиоваскулярные осложнения в течение первого года наблюдения.

Через 3 года после ЭР по частоте рецидивов стенокардии, количеству эпизодов нестабильной стенокардии, нефатальных ИМ, рестенозирования стентов явных различий между двумя группами выявить не удалось, за исключением преобладания количества больных с прогрессированием ХСН. Вместе с тем, суммарная частота повторных вмешательств явно преобладала в группе с сопутствующим СД 2-го типа ($p=0,041$, $df=1$, $\chi^2=5,124$). Установлено, что кривые дожития статистически значимо ($p=0,020$, $df=1$, $\chi^2=5,412$) расходятся через 3 года проспективного наблюдения, отражая негативный прогностический вклад СД 2-го типа в течение ИБС и ХСН.

При анализе результатов ЭР через 5 лет наблюдения в группе больных СД 2-го типа по частоте рестенозов/тромбозов стентов, повторных нефатальных ИМ, нестабильной стенокардии различий не выявлено, за исключением более частого рецидива стенокардии ($p=0,04$, $df=1$, $\chi^2=4,1070$), а также прогрессирования ХСН ($p=0,006$, $df=1$, $\chi^2=7,532$), приводящего к нарастанию функционального класса сердечной недостаточности. Суммарная частота повторных вмешательств, включая повторную реваскуляризацию, имплантацию ЭКС/РЧА, явно преобладала в группе с сопутствующим СД 2-го типа ($p=0,041$, $df=1$, $\chi^2=5,124$). При анализе кривых выживаемости выявлено, что кривые кумулятивного дожития расходятся с начала 3-летнего наблюдения и достигают максимума к концу 5 лет проспекции ($p=0,011$, $df=1$, $\chi^2=6,468$).

Как показывают результаты нашего исследования, гипогликемия имеет большую прогностическую, чем клиническую значимость. Учитывая неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз эпизодов гипогликемии у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших ЭР, можно

рассматривать данные эпизоды в качестве маркера тяжести заболевания и соответственно предиктора его неблагоприятного исхода.

Вторичная профилактика прогрессирования коронарного атеросклероза с использованием статинов в исследуемых когортах больных характеризовалась удовлетворительной приверженностью к приему холестеринснижающей терапии – 53,33 % и 78,26 %, однако целевых значений ХС ЛПНП удалось достигнуть лишь у 10 % и 13,04 % больных соответственно. В связи с этим представляется необходимым у подавляющего большинства пациентов в отдаленные сроки наблюдения после ЭР осуществлять более агрессивную тактику холестеринснижающей терапии с достижением целевых уровней менее 1,8 ммоль/л. Это позволит обеспечить у такой тяжелой категории больных, как пациенты с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, отягощенной ХСН, лучшее качество жизни, а также повысить выживаемость.

3.2 Роль тканевой инсулинорезистентности, гипергомоцистеинемии и медиаторов воспаления в оценке прогноза коронарного стентирования у пациентов с нарушениями углеводного обмена

3.2.1 Особенности клинико-демографических данных у больных ИБС с наличием инсулинорезистентности и нормальной чувствительностью тканей к инсулину

Основной причиной смерти больных СД 2-го типа является ИБС [101], которая при данном заболевании диагностируется в 2–4 раза чаще, чем у людей того же возраста без диабета [58]. Патогенетической основой ИБС является атеросклероз КА, который при СД 2-го типа развивается на 10–15 лет раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, характеризуется быстрым прогрессированием, более тяжелым поражением КА с вовлечением дистального русла [208, 101] и встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [91,

162]. Причины ускоренного развития коронарного атеросклероза у больных СД 2-го типа до настоящего времени остаются неясными.

Общепризнано, что патогенетической основой СД 2-го типа является ИР, представляющая собой снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, связанная с нарушением функции и уменьшением количества глюкозных транспортеров GLUT-4 [68, 99]. При этом ее также рассматривают как кардиоваскулярный ФР [56, 68, 109, 113, 190, 266, 532]. Механизмы патологической взаимосвязи ИР и коронарного атеросклероза неизвестны и требуют изучения. Существует мнение, что наличие ИР у пациентов с ИБС тесно и независимо от других компонентов МС (ожирение, дислипидемия, гипергликемия) связано с ангиографическими признаками атеросклероза. Возможно, нарушение чувствительности к инсулину в эндотелиоцитах сопровождается уменьшением продукции оксида азота, обладающего антиатерогенными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [374].

С другой стороны, хорошо обоснованной является точка зрения, что наличие МС в разы увеличивает скорость прогрессирования атеросклероза [462].

Задачей исследования являлась оценка прогностической значимости тканевой ИР, гипергомоцистеинемии и медиаторов воспаления в оценке результатов эндоваскулярного коронарного стентирования у больных с нарушениями углеводного обмена.

В проспективное исследование было включено 130 пациентов (116 мужчин и 14 женщин) с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию посредством стентирования венечных артерий. В зависимости от наличия или отсутствия ИР пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 61 пациент без ИР, а во 2-ю – 69 больных с наличием синдрома ИР. Возраст обследованных варьировал от 48 до 60 лет (таблица 13).

Таблица 13 – Клинико-демографическая характеристика групп больных, сформированных в зависимости от наличия ИР, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (ИР –), n=61	2-я группа (ИР +), n=69	p
Пол (м/ж)	55/6	61/8	0,74
Возраст, годы	54,00 [48,00;59,00]	53,00 [51,00;60,00]	0,74
ИМТ, кг/м ²	29,41 [27,15;32,88]	29,75 [27,72;32,78]	0,44
ОТ/ОБ	1,04 [1,03;1,05]	1,04 [1,02;1,05]	0,35
Ожирение, абс. число (%)	24 (39,31)	31 (44,91)	0,52
Стаж ИБС, мес	12,00 [5,00;48,00]	24,00 [6,00;60,00]	0,08
Стаж СД, мес	6,50 [1,00;12,00]	24,00 [1,00;72,00]	0,07
Клиническая характеристика, абс. число (%):			
стенокардия напряжения II ФК	14 (22,95)	7 (10,10)	0,08
стенокардия напряжения III ФК	45 (73,77)	57 (82,60)	0,10
стенокардия напряжения IV ФК	1 (1,64)	2 (2,90)	0,09
безболевого ишемия	1 (1,64)	3 (4,31)	0,57
ФК ХСН (NYHA):			
I	2 (3,33)	3 (4,31)	0,68
II	53 (86,9)	52 (75,42)	0,53
III	6 (9,8)	14 (20,27)	0,06
Перенесенный первичный ИМ, абс.число (%)	38 (62,3)	42 (60,90)	0,86
Повторный ИМ, абс.число (%)	2 (3,3)	13 (18,8)	0,006
НРС, абс.число (%)	15 (24,6)	16 (23,2)	0,85
ФП, абс.число (%)	4 (6,6)	7 (10,1)	0,46
ЖЭС I–III град. по Low, абс.число (%)	8 (13,1)	5 (7,2)	0,26
Наличие АГ, абс.число (%)	58 (95,1)	69 (100)	0,06
Нарушения углеводного обмена, абс.число (%)	61 (100)	69 (100)	0,37
Повышение гликемии натощак, абс.число (%)	12 (19,67)	8 (11,59)	0,61
НТГ, абс.число (%)	31 (50,82)	18 (26,09)	0,07
СД 2-го типа, абс.число (%)	18 (29,51)	43 (62,32)	<0,0001
Курение, абс.число (%)	37 (60,7)	46 (66,70)	0,47
Отягощенная наследственность, абс.число (%)	23 (37,7)	49 (71,0)	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	89,00 [76,00;97,65]	92,00 [77,50;101,00]	0,38
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	84,00 [71,50;93,50]	77,00 [67,00;94,00]	0,39
ТФН, Вт	42,50 [25,00;75,00]	40,00 [25,00;60,00]	0,91
ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия			

По основным клинико-демографическим параметрам различий между группами выявлено не было. Вместе с тем статистически значимо чаще у пациентов 2-й группы диагностировали повторный ИМ ($p<0,006$, $df=1$, $\chi^2=7,682$) и отягощенную наследственность ($p<0,001$, $df=1$, $\chi^2=14,538$).

При включении в исследование уровни базальной и постпрандиальной гликемии, а также HbA1c у больных 2-й группы статистически значимо ($p=0,001-0,002$) превышали таковые у пациентов 1-й группы – на 13,23, 30,76 и 17,82 % соответственно. Значения инсулина были в 2 раза выше, чем у пациентов 2-й группы, и, как следствие, индекс НОМА-IR также был повышен более чем в 2 раза, составляя 4,83 [3,96;6,12] усл. ед. ($p=0,001$) (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика маркеров углеводного метаболизма, Me [Q25;Q75]

Показатель	Референсные значения	1-я группа (ИР –), n=61	2-я группа (ИР +), n=69	p
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,00–6,10	5,90 [5,45;6,30]	6,80 [5,70;9,00]	0,002
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	4,00–7,80	7,80 [6,90;8,60]	10,20 [8,10;12,40]	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	2,6–24,9	7,98 [6,85;9,28]	16,39 [12,81;19,37]	0,001
С-пептид, нг/мл	0,78–1,89	1,43 [1,06;1,56]	1,16 [1,03;1,38]	0,01
НОМА-IR, усл. ед.	<2,77	2,18 [1,91;2,39]	4,83 [3,96;6,12]	0,001
HbA1c, %	4,50–7,00	6,45 [5,90;7,17]	7,60 [7,00;8,30]	0,001
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HbA1c – гликированный гемоглобин				

Инсулинорезистентность ассоциировалась с более выраженными нарушениями липидного обмена по сравнению с пациентами, у которых не было обнаружено синдрома ИР. Так, во 2-й группе пациентов наблюдали статистически значимо более высокие показатели ТГ, ХС ЛПНП, ХС неЛВП, апо-В, индекса апо-В/апо-А1 и снижение апо-А1 по сравнению с пациентами без ИР (таблица 15). Статины при этом получали всего 5 (21,7 %) пациентов 1-й группы и 9 (30,0 %) больных 2-й группы, что не позволяло достичь целевых уровней ХС ЛПНП,

которые в среднем составляли 3,70 [3,12;4,17] ммоль/л в 1-й группе и 4,01 [3,32;4,69] ммоль/л во 2-й группе ($p=0,05$).

Таблица 15 – Показатели липидного профиля у пациентов в группах с наличием или отсутствием ИР, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Референсные значения	1-я группа (ИР –), n=61	2-я группа (ИР +), n=69	p
ОХС, ммоль/л	<4,0	5,88 [5,30;6,74]	6,11 [5,51;6,83]	0,12
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,91 [1,58;2,96]	2,53 [1,69;3,22]	0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	<1,8	3,70 [3,12;4,17]	4,01 [3,32;4,69]	0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,02 [0,88;1,24]	1,00 [0,84;1,15]	0,29
ХС неЛВП, ммоль/л	<2,6	4,74 [4,25;5,46]	5,15 [4,30;5,83]	0,04
Апо-В, г/л	1,15–1,70	1,16 [1,03;1,26]	1,58 [1,48;1,67]	0,001
Апо-А1, г/л	0,80–1,00	1,54 [1,44;1,66]	1,06 [0,94;1,14]	0,001
АпоВ/АпоА1	0,57–1,00	0,74 [0,67;0,79]	1,47 [1,33;1,69]	0,001
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1				

По результатам настоящего исследования у всех больных 2-й группы выявлено статистически значимое повышение маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами 1-й группы – в 5,33 раза ФНО α , в 4,36 раза ИЛ-6, в 2,46 раза резистина, в 2 раза гомоцистеина и в 4,26 раза эндотелина-1 (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительные данные показателей воспаления в сыворотке крови у больных в 2 группах, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Референсные значения	1-я группа (ИР –), n=61	2-я группа (ИР +), n=69	p
ФНО α , пг/мл	0–6	2,69 [2,22;3,84]	14,36 [9,56;16,63]	0,001
ИЛ-6, пг/мл	0–10	2,81 [2,15;3,64]	12,25 [9,80;16,81]	0,001
Резистин, нг/мл	4,1–12,1	4,06 [2,88;4,45]	9,99 [9,16;12,07]	0,001
Гомоцистеин, мкмоль/мл	5–15	10,24 [8,48;14,61]	20,48 [17,60;24,78]	0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,1–1	0,42 [0,35;0,67]	1,79 [1,08;2,46]	0,001
ФНО α – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6				

Контроль гликемии осуществляли посредством соблюдения диеты в 50,8 % случаев в 1-й группе и в 26,1 % случаев во 2-й группе, остальные получали сахароснижающую терапию, статистически значимо чаще во 2-й группе с наличием ИР использовали метформин ($p=0,03$, $df=1$, $\chi^2=4,450$), манинил ($p=0,04$, $df=1$, $\chi^2=74,056$), а также 8 (11,6 %) пациентов находилось на инсулинотерапии ($p=0,006$, $df=1$, $\chi^2=7,536$) (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная оценка патогенетической терапии в группах, абс. число (%)

Терапия	1-я группа (ИР –), n=61	2-я группа (ИР +), n=69	p
β-адреноблокаторы	53 (86,9)	56 (81,2)	0,37
Нитраты	15 (24,6)	12 (17,4)	0,31
иАПФ	38 (62,3)	43 (62,3)	0,99
БРА	15 (24,6)	21 (30,4)	0,46
Диуретики	18 (29,5)	20 (29,0)	0,95
Варфарин	3 (4,9)	6 (8,7)	0,32
Ацетилсалициловая кислота	61 (100)	69 (100)	0,79
Статины	12 (19,7)	10 (14,7)	0,45
Антагонисты кальция	25 (41,0)	31 (44,9)	0,65
Диета	31 (50,82)	18 (26,09)	0,09
Гипогликемические препараты:			
метформин	7 (11,47)	18 (26,09)	0,03
глибенкламид (манинил)	1 (1,64)	7 (10,15)	0,04
глимепирид (амарил)	4 (6,56)	–	0,06
гликлазид (диабетон)	15 (24,59)	10 (14,49)	0,26
Инсулинотерапия	–	8 (11,59)	0,006
Комбинированная терапия	3 (4,92)	8 (11,59)	0,07
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II			

По данным коронарографии у больных 1-й группы преобладало стенозирование одной КА – 45,9 %, что было в 2 раза больше, чем количество больных с 3-сосудистым поражением, при этом число баллов по шкале SYNTAX составляло 16. Количество установленных стентов: 78,7 % – СЛП, 29,5 % – ГМС. В 5 (8,2 %) случаях имплантировали оба вида стентов. Стентирование окклюзий выполняли у 9 (14,8 %) обследованных. Осложнений эндоваскулярных вмешательств не диагностировали ни в одном случае.

Во 2-й группе также преобладало однососудистое поражение, количество баллов по шкале SYNTAX составляло 13. У большинства обследованных имплантировали СЛП – 75,4 %, и только у 33,3 % – ГМС. Стентирование окклюзированных артерий выполняли у 17,4 % пациентов. В данной группе количество перипроцедуральных осложнений составляло 4,34 %: в одном случае – контрастиндуцированная нефропатия, в остальных случаях – кровотечение из места пункции бедренной артерии, которое не потребовало хирургического вмешательства (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика степени тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла в 2 группах, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (ИР –), n=61	2-я группа (ИР +), n=69	p
SYNTAX, баллы	16,00 [11,50;24,25]	13,00 [9,75;20,13]	0,61
Поражение 1 КА	28 (45,9)	32 (46,4)	0,95
Поражение 2 КА	21 (34,4)	23 (33,3)	0,89
Поражение 3 КА	12 (19,7)	9 (13,0)	0,31
Количество окклюзий КА	28 (45,9)	25 (36,2)	0,26
Вид имплантированных стентов:			
СЛП	48 (78,7)	52 (75,4)	0,65
ГМС	18 (29,5)	23 (33,3)	0,63
СЛП+ГМС	5 (8,2)	6 (8,7)	0,91
Осложнение вмешательства	1 (1,64)	3 (4,34)	0,71
Бифуркационное поражение	28 (45,9)	29 (42,0)	0,65
Устьевое поражение	26 (42,6)	30 (43,5)	0,92
Стентирование окклюзий КА	9 (14,8)	12 (17,4)	0,68
Полнота реваскуляризации	47 (77,0)	52 (75,4)	0,82
КА – коронарная артерия; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент			

Через год после эндоваскулярного вмешательства в 1-й группе значения ОХС уменьшились на 16,33 % – с 5,88 [5,30;6,74] до 4,92 [4,17;6,15] ммоль/л ($p=0,002$), при этом целевые уровни были достигнуты у 20 (32,80 %) обследованных. ТГ, ХС ЛПВП значимо не изменялись, ХС ЛПНП уменьшился на 15,13 % – с 3,70 [3,12;4,17] до 3,14 [2,34;3,88] ммоль/л ($p=0,004$), целевые уровни достигнуты лишь у 6 (9,80 %) пациентов. ХС неЛПВ статистически значимо

($p=0,005$) снизился на 16,45 % – с 4,74 [4,25;5,46] до 3,96 [3,08;5,18] ммоль/л. Во 2-й группе ОХС уменьшился на 12,60 % – с 6,11 [5,51;6,83] до 5,34 [4,37;6,29] ммоль/л ($p<0,001$). Концентрации ТГ и ХС ЛПВП, как и в 1-й группе, значимо не изменялись. Уровень ХС ЛПНП снизился на 18,70 % ($p<0,001$) – до 3,26 [2,61;4,02] ммоль/л, при этом у 11 (15,95 %) обследованных были достигнуты целевые значения. ХС неЛВП уменьшился на 15,34 % – с 5,15 [4,30;5,83] до 4,36 [3,43;5,27] ммоль/л ($p<0,001$). И только по уровню ХС неЛВП имелись межгрупповые различия ($p=0,044$) (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика показателей липидного спектра крови в течение 12-месячного наблюдения, Ме [Q25;Q75]

Период наблюдения	1-я группа (ИР–), n=61	Количество пациентов с целевыми показателями, абс. число (%)	2-я группа (ИР+), n=69	Количество пациентов с целевыми показателями, абс. число (%)
ОХС, ммоль/л				
Исходно	5,88[5,30;6,74]	0	6,11[5,51;6,83]	0
Через 1 год	4,92 [4,17;6,15] [*]	20 (32,80)	5,34 [4,37;6,29] [*]	18 (26,10), $p=0,40$
ТГ, ммоль/л				
Исходно	1,91 [1,58;2,96]	3 (4,92)	2,53 [1,69;3,22]	2 (2,89), $p=0,63$
Через 1 год	1,99 [1,27;2,46]	27 (44,30)	2,03 [1,49;2,76]	20 (29,00), $p=0,07$
ХС ЛПНП, ммоль/л				
Исходно	3,70 [3,12;4,17]	0	4,01 [3,32;4,69]	0
Через 1 год	3,14 [2,34;3,88] [*]	6 (9,80)	3,26 [2,61;4,02] [*]	11 (15,95), $p=0,30$
ХС ЛПВП, ммоль/л				
Исходно	1,02 [0,88;1,24]	10 (16,39)	1,00 [0,84;1,15]	8 (11,59)
Через 1 год	1,06 [0,91;1,25]	37 (60,65)	0,98 [0,88;1,15]	22 (31,88), $p=0,04$
ХС неЛВП, ммоль/л				
Исходно	4,74 [4,25;5,46]	0	5,15 [4,30;5,83]	0
Через 1 год	3,96 [3,08;5,18]	10 (16,40)	4,36 [3,43;5,27] ^{*#}	4 (5,80), $p=0,05$
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; # – $p<0,05$, межгрупповые различия; * – $p<0,05$, внутригрупповые различия				

3.2.2 Особенности показателей инсулинорезистентности, липидного профиля, субклинического воспаления у больных ИБС с наличием инсулинорезистентности и нормальной чувствительностью тканей к инсулину

В последние годы активно дискутируется вопрос о взаимосвязи ИР с такими компонентами атерогенеза, как дислипидемия и локальное воспаление [109]. Мы проанализировали состояние углеводного обмена у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия ИР (таблица 20).

Таблица 20 – Показатели углеводного обмена у пациентов с ИБС в динамике в зависимости от наличия или отсутствия ИР, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (ИР –), n=61		2-я группа (ИР+), n=69		p
	исходно	через год	исходно	через год	
	1	2	3	4	
Глюкоза базальная, ммоль/л	5,90 [5,45;6,30]	5,90 [5,45;6,40]	6,80 [5,70;9,00]	6,40 [5,90;68,35]	p _{1,2} =0,947 p _{2,4} <0,001 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,638
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	7,80 [6,90;8,60]	6,90 [6,55;9,00]	10,20 [8,10;12,40]	9,80 [7,60;12,90]	p _{1,2} =0,687 p _{2,4} <0,001 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,940
Инсулин, мкЕд/мл	7,98 [6,85;9,28]	8,17 [7,11;9,26]	16,39 [12,81;19,37]	12,06 [9,12;16,71]	p _{1,2} =0,491 p _{2,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,042
С-пептид	1,43 [1,06;1,56]	1,49 [1,19;1,58]	1,16 [1,03;1,38]	1,18 [1,01;1,47]	p _{1,2} =0,954 p _{2,4} =0,006 p _{1,3} =0,012 p _{3,4} =0,273
НОМА-IR, усл. ед.	2,18 [1,91;2,39]	2,11 [1,89;2,34]	4,83 [3,96;6,12]	3,13 [2,09;4,12]	p _{1,2} =0,631 p _{2,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,041
HbA1c, %	6,45 [5,90;7,17]	6,15 [5,72;7,20]	7,60 [7,00;8,30]	7,10 [6,60;7,50]	p _{1,2} =0,697 p _{2,4} =0,003 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,088
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HbA1c – гликированный гемоглобин					

Уровни базальной и постпрандиальной гликемии, а также HbA1c у больных 2-й группы статистически значимо ($p=0,001-0,002$) превышали таковые у пациентов 1-й группы на 13,23, 30,76 и 17,82 % соответственно. Значения инсулина были в 2 раза выше у пациентов 2-й группы и, как следствие, индекс НОМА-IR также был повышен более чем в 2 раза, составляя 4,83 [3,96;6,12] усл. ед. ($p=0,001$). Через 1 год показатели базальной и постпрандиальной глюкозы существенно не изменялись, при этом сохранялись статистически значимые различия между двумя группами ($p<0,001$).

Концентрация инсулина существенно изменилась, уменьшившись на 26,4 % во 2-й группе. Индекс НОМА-IR также статистически значимо снизился на 35,1 %, достигнув 3,13 [2,09;4,12] усл. ед. Уровень HbA1c через 1 год имел тенденцию к уменьшению в обеих группах. Обнаружены значимые межгрупповые различия.

Корреляционный анализ выявил прямые зависимости между маркерами ИР и провоспалительными факторами, что подтверждает вовлечение факторов иммунной системы в инициирование нарушений тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с ИБС. Установлены корреляционные взаимосвязи с индексом НОМА-IR и ИЛ-6 ($r=0,412$, $p<0,0001$). Кроме того, корреляционные связи между индексом НОМА-IR и уровнями ОХС ($r=0,241$, $p=0,018$), ХС ЛПНП ($r=0,314$, $p=0,002$), апо-В ($r=0,388$, $p=0,001$), апо-В/апо-А1 ($r=0,289$, $p=0,024$) свидетельствуют о взаимосвязи ИР и атерогенной дислипидемии. Доказана корреляционная связь между индексом ИР и инсулинемией ($r=0,789$, $p<0,0001$), базальной гликемией ($r=0,378$, $p=0,001$) и постпрандиальной гликемией ($r=0,268$, $p=0,040$).

Корреляционный анализ показал наличие положительной связи между уровнем ИЛ-6 и индексом НОМА-IR ($r=0,386$; $p<0,0001$), а также с ОХС ($r=0,444$, $p<0,0001$), ХС ЛПНП ($r=0,383$, $p=0,001$), апо-В ($r=0,297$, $p=0,013$), ФНО α ($r=0,570$, $p<0,0001$).

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятного исхода был проведен однофакторный логистический

регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 21. Наиболее информативными маркерами развития неблагоприятного исхода были ИМ, ожирение, трехсосудистое поражение КА, отношения ОТ/ОБ, курение. Наличие ИМ и ожирения увеличивало шансы развития неблагоприятного исхода в 1,6 (95 % ДИ 1,160–2,230) и 2,4 (95 % ДИ 1,378–4,141) раза соответственно, а трехсосудистое поражение и отношение ОТ/ОБ – в 2,4 (95 % ДИ 1,378–4,141) и 2,3 (95 % ДИ 1,330–3,845) раза соответственно, курение – в 1,6 (95 % ДИ 1,152–2,224) раза.

Таблица 21 – Отношение шансов развития неблагоприятного исхода

Показатель	ОШ	95% ДИ	
Возраст	1,015	1,005	1,025
ИМ	1,609	1,160	2,230
Ожирение	2,392	1,378	4,141
Однососудистое поражение	1,552	1,064	2,264
Двухсосудистое поражение	1,800	1,241	2,610
Трехсосудистое поражение	2,389	1,378	4,141
Курение	1,601	1,152	2,224
ОТ/ОБ	2,261	1,330	3,845
ИМ – инфаркт миокарда; ОТ/ОБ – отношение объем талии/объем бедер			

Среди биохимических показателей наибольший вклад вносили апо-В и С-пептид. Повышение концентрации апо-В увеличивало шансы развития неблагоприятного исхода в 2,1 (95 % ДИ 1,301–3,374) раза, а повышение С-пептида – в 1,9 (95 % ДИ 1,248–2,830) раза (таблица 22).

Однако не все показатели отличались высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под ROC-кривой (AUC), равная 0,75 и соответствующая среднему качеству модели (таблица 23, рисунок 10).

Таблица 22 – Отношение шансов развития неблагоприятного исхода (биохимические показатели)

Показатель	ОШ	95% ДИ	
ОХС, ммоль/л	1,163	1,059	1,277
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,253	1,079	1,454
ХС неЛВП, ммоль/л	1,214	1,080	1,365
Базальная гликемия, ммоль/л	1,147	1,048	1,256
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	1,135	1,046	1,232
Резистин, нг/мл	1,211	1,055	1,390
Апо-В, г/л	2,095	1,301	3,374
Апо-А1, г/л	1,731	1,215	2,468
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,130	0,575	2,221
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,037	0,994	1,081
Инсулин, мкЕд/мл	1,117	1,042	1,197
ИЛ-6, пг/мл	1,335	1,115	1,599
ФНО α , пг/мл	1,375	1,142	1,654
Фибриноген, г/л	1,246	1,083	1,434
Резистин, нг/мл	1,211	1,055	1,390
С-пептид, нг/мл	1,879	1,248	2,830
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; ФНО α – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ОТ/ОБ – отношение объем талии/объем бедер			

Таблица 23 – ОШ, 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой при выявлении ИР (биохимические маркеры)

Показатель	ОШ	95% ДИ		AUC	p
ОХС, ммоль/л	1,028	0,972	1,087	0,571	0,231
ТГ, ммоль/л	1,105	0,976	1,251	0,601	0,088
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,033	0,944	1,131	0,626	0,034
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,967	0,718	1,302	0,427	0,219
ХС неЛВП, ммоль/л	1,039	0,970	1,112	0,592	0,123
Базальная гликемия, ммоль/л	1,048	0,998	1,100	0,731	<0,001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	1,050	1,008	1,094	0,720	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	1,696	1,410	1,982	0,948	<0,001
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,628	1,366	1,891	0,888	<0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,008	1,488	2,711	0,885	<0,001
ФНО α , пг/мл	1,497	1,188	1,806	0,981	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,559	1,206	1,912	0,956	<0,001
Фибриноген, г/л	1,039	0,955	1,131	0,557	0,335
Резистин, нг/мл	1,612	1,285	1,939	0,999	<0,001
С-пептид, нг/мл	1,020	0,782	1,331	0,311	0,001
Апо-В, г/л	1,368	1,063	1,760	0,999	<0,001

Продолжение таблицы 23

Показатель	ОШ	95% ДИ		AUC	p
Апо-А1, г/л	0,824	0,633	1,073	0,031	<0,001
ОТ/ОБ	1,120	0,802	1,566	0,429	0,229

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; ФНОα – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ОТ/ОБ – отношение объем талии/объем бедер

ROC-анализ

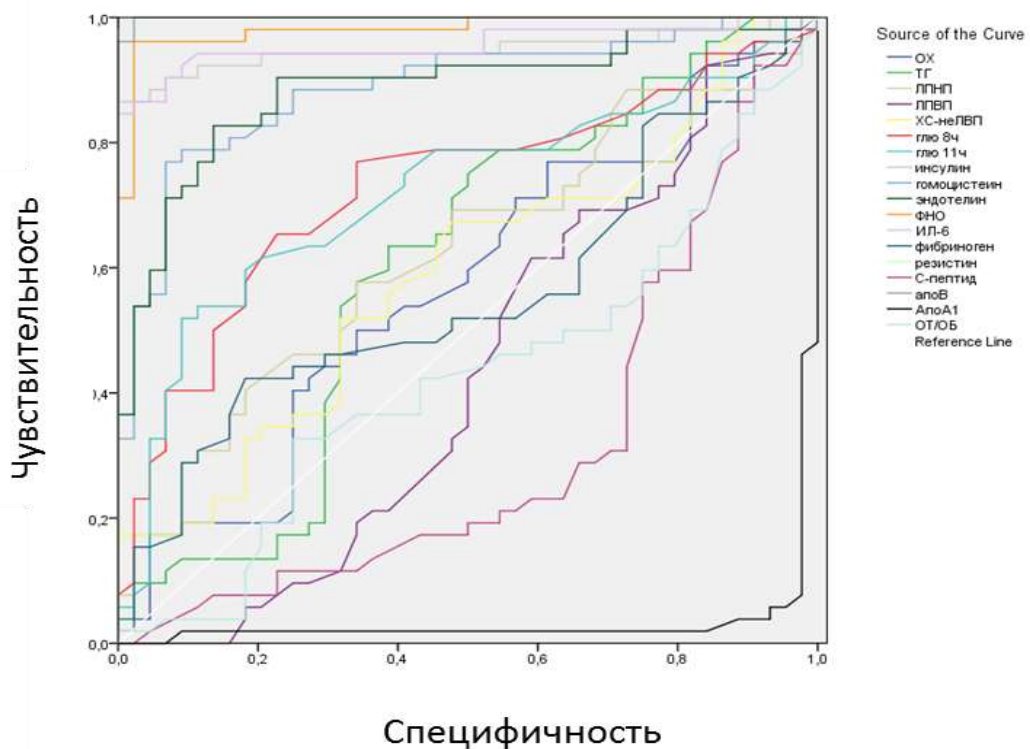


Рисунок 10 – Характеристические ROC-кривые различных биомаркеров при выявлении риска развития ИР

Такие показатели, как С-пептид, фибриноген, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, не обладали существенной диагностической значимостью для выявления риска развития ИР. С целью определения прогностического значения биомаркеров использовали метод логистической регрессии и ROC-анализ. По площади под кривой наиболее чувствительными и специфичными маркерами оказались апо-В, резистин, инсулин, ИЛ-6, ФНОα, гомоцистеин, эндотелин-1. Наибольшей прогностической силой обладали резистин и апо-В, повышая шанс развития ИР в 1,6 (95 % ДИ 1,285–1,939) и 1,4 (95 % ДИ 1,063–1,706) раза соответственно при

уровне более 6,81 нг/мл и более 1,38 г/л. Площадь под ROC-кривой для резистина составляла 0,999, чувствительность – 98,6 %, специфичность – 100 % ($p=0,000$), а для апо-В – 0,999 с чувствительностью 97,1 % и специфичностью 98,4 % ($p<0,001$). Вероятность развития ИР возрастала в 1,6 (95 % ДИ 1,206–1,912) раза при повышении уровня ИЛ-6 >6,74 пг/мл, площадь под ROC-кривой – 0,96, чувствительность – 89,9 %, специфичность – 98,4 % ($p<0,001$) (рисунок 11).

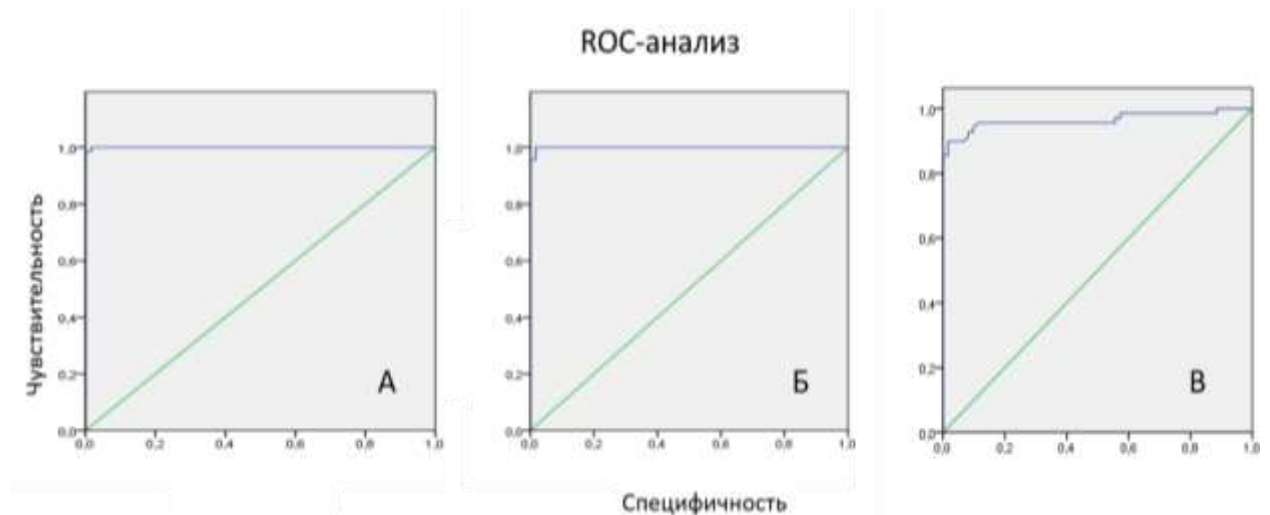


Рисунок 11 – Характеристические ROC-кривые для резистина (А), апо-В (Б) и ИЛ-6 (В) при определении риска развития ИР

Кроме того, высокой прогностической значимостью обладали инсулин и ФНО α . Значения концентрации инсулина более 11,41 мкЕд/мл и ФНО α >5,23 пг/мл повышали риск развития ИР в 1,7 (95 % ДИ 1,410–1,982) и 1,5 (95 % ДИ 1,188–1,806) раза соответственно. Так, площадь под ROC-кривой для инсулина составляла 0,94, чувствительность – 85,5 %, специфичность – 100 % ($p<0,000$), а для ФНО α – 0,98, чувствительность – 97,1 %, специфичность – 96,7 % ($p<0,001$) (рисунок 12).

Вероятность развития ИР возрастала в 1,6 (95 % ДИ 1,366–1,891) раза при повышении уровня гомоцистеина более 16,62 мкмоль/л, площадь под ROC-кривой – 0,888, чувствительность – 78,3 %, специфичность – 90,2 % ($p<0,001$); в 2 (95 % ДИ 1,488–2,711) раза при повышении уровня эндотелина-1

более 0,852 фмоль/мл, площадь под ROC-кривой – 0,885, чувствительность – 85,5 %, специфичность – 83,6 % ($p < 0,001$) (рисунок 13).

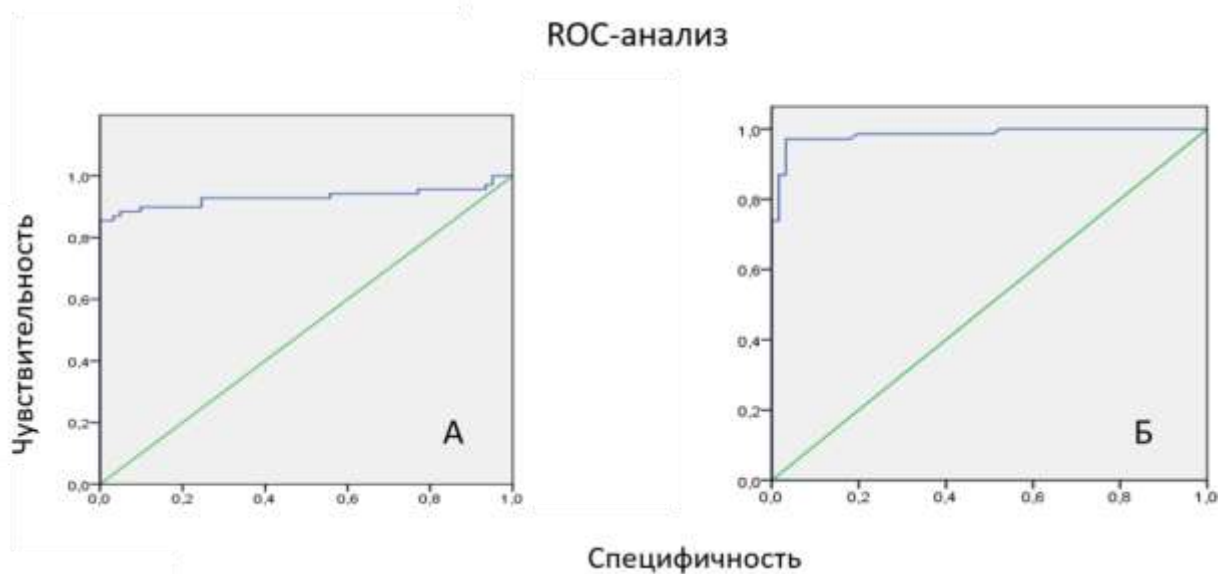


Рисунок 12 – Характеристическая ROC-кривая для инсулина (А) и ФНОα (Б) при определении риска развития ИР

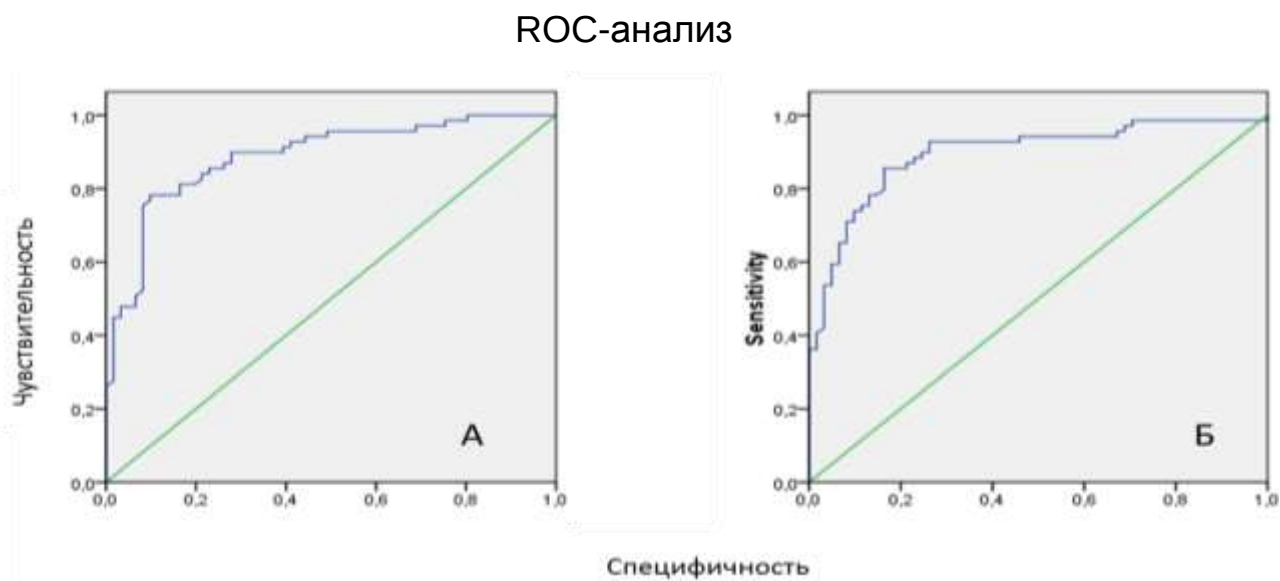


Рисунок 13 – Характеристическая ROC-кривая для гомоцистеина (А) и эндотелина-1 (Б) при определении риска развития ИР

3.2.3 Прогнозирование неблагоприятного течения ИБС у пациентов с нарушениями углеводного обмена

На основании полученных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель – формула для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию.

В модель вошло 5 показателей: гомоцистеин, эндотелин-1, ФК ХСН по NYHA, базальная гликемия, постпрандиальная гликемия (таблица 24).

Таблица 24 – Коэффициенты регрессионной функции

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	p
X_1	Константа	40,1306	6,294	0,012
X_2	Гомоцистеин	–0,400	6,788	0,009
X_3	Эндотелин-1	–2,941	4,891	0,027
X_4	ФК по NYHA	–2,755	6,460	0,011
X_5	Базальная гликемия	–0,783	4,695	0,030
X_6	Постпрандиальная гликемия	0,659	3,789	0,049

Процент правильной классификации – 94,3.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,849.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 1,971, df=8.

Уровень значимости теста $p=0,982$.

На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3 + c \cdot X_4 + d \cdot X_5 + e \cdot X_6,$$

где a – уровень гомоцистеина; b – уровень эндотелина; c – ФК по NYHA; d – базальная гликемия; e – постпрандиальная гликемия.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под ROC-кривой AUC составило 0,981. Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. В результате чувствительность составила 93,2 %, специфичность – 95,1 % при пороге отсечения $P=0,478$, что говорит о высоком качестве модели (рисунок 14).

ROC-анализ

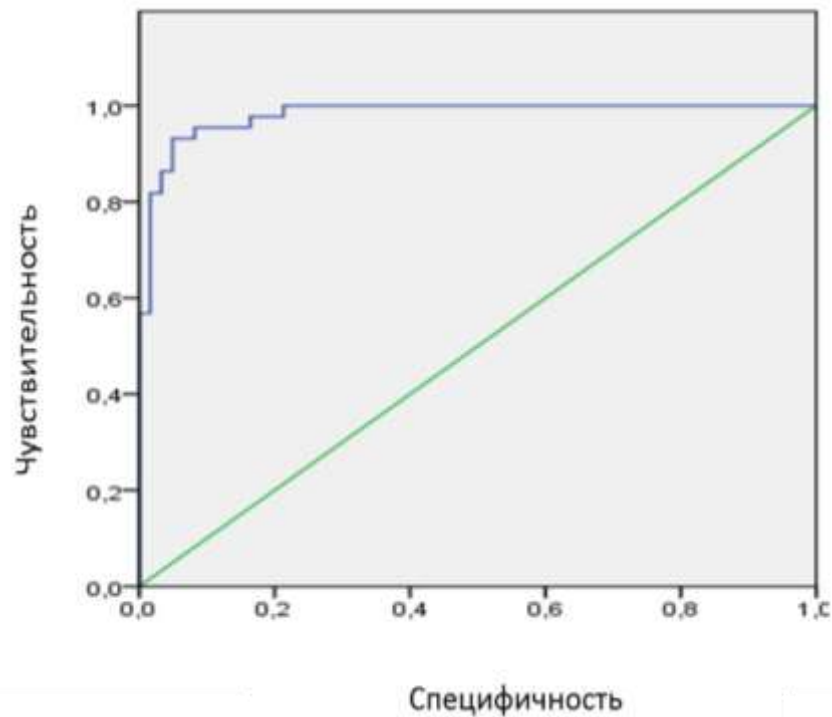


Рисунок 14 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного исхода

При значении $P < 0,478$ констатировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P \geq 0,478$ больного относили к группе с неблагоприятным течением.

Для иллюстрации применения полученных прогностических функций приведем клинический пример.

ПРИМЕР. Пациентка М., 63 года, поступила в отделение сердечной недостаточности с жалобами на сжимающие, давящие боли за грудиной при физической нагрузке, ходьбе на 200–250 м, при подъеме на два этажа, купирующиеся нитроглицероном (1 раз/сут), сопровождающиеся одышкой смешанного характера. АД повышается до 170/90 мм рт. ст. Страдает СД 2-го типа в течение 1 года. Клинико-лабораторные показатели пациентки, учитываемые при построении прогностической модели, представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Основные клинико-лабораторные характеристики пациентки М.

Показатель	Значение
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,2
Эндотелин-1, фмоль/л	0,636
ФК ХСН по NYHA	2
Базальная гликемия, ммоль/л	6,6
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,1
ФК ХСН по NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA	

По данным коронарной ангиографии выявили коронарный атеросклероз с поражением ПНА – стеноз 75 % в пр/3 и ОА до 30 %. Осуществлена реваскуляризация миокарда посредством имплантации стента с антипролиферативным лекарственным покрытием (Cypher) в сосуд – ПНА.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Атеросклероз коронарных артерий (ПНА – стеноз 75 % в пр/3, ОА 30%). Стентирование ПНА стентом с антипролиферативным лекарственным покрытием (Cypher) (05.05.2014). Н I (NYHA II).

Фоновое: гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ 2, гиперхолестеринемия. Сахарный диабет 2-го типа, HbA1c <7,0 %, достигнутый 6,7 %. ХБП 2 стадии. СКФ-69 мл/мин/1,73м² (по формуле СКД-EPI). Риск 4. Сопутствующее: поверхностный гастрит, ремиссия. ЖКБ. Хронический холецистит, ремиссия.

Назначили лечение: клопидогрел 75 мг по 1 таблетке 1 раз утром, ацетилсалициловая кислота 75 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, в обед после еды, метопролола сукцинат 50 мг по 1 таблетке утром, лизиноприл 5 мг по 1 таблетке

2 раза в день, аторвастатин 40 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки на ночь, метформин 850 мг по 1 таблетке вечером.

Подставляя значения, полученные при обследовании пациентки М., в уравнение логистической регрессии определяли значение функции $F(X)$:

$$F(X) = 40,1306 + 9,2 \cdot (-0,400) + 0,636 \cdot (-0,2,941) + \\ + 2 \cdot (-2,755) + 6,6 \cdot (-0,783) + 7,1 \cdot 0,659 = 28,5813.$$

Затем вычисляли значение вероятности:

$$P = \frac{2,718^{28,5813}}{1 + 2,718^{28,5813}} = 0,999.$$

Так как значение $P = 0,999 \geq 0,478$, больную М. относили к группе с неблагоприятным течением ИБС. Через 12 месяцев у пациентки развился рецидив стенокардии, по данным коронарографии выявили рестеноз стента и провели одномоментное стентирование.

С целью разработки модели для прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов без ИР провели логистический регрессионный анализ путем пошагового включения предикторов, по итогам которого построили математическую модель. Коэффициенты регрессионной функции представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов без ИР

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	p
X_1	Константа	15,924	13,103	0,000
X_2	Гомоцистеин	-0,560	14,587	0,000
X_3	Поражение 2 коронарных артерий	-2,600	7,068	0,008
X_4	Курение	-2,633	5,403	0,020

Процент правильной классификации – 86,9.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,609.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 0,623, df=8.

Уровень значимости теста $p=0,621$.

В модель вошли 3 показателя:

– гомоцистеин;

- поражение 2 коронарных артерий: 1 – есть; 2 – нет;
- курение: 1 – есть; 2 – нет.

На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3 + c \cdot X_4,$$

где a – уровень гомоцистеина; b – наличие/отсутствие двухсосудистого поражения; c – наличие/отсутствие курения.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC составило 0,912. Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. В результате чувствительность модели составила 88,4 %, специфичность – 83,3 % при пороге отсечения $P=0,62$ (рисунок 15).

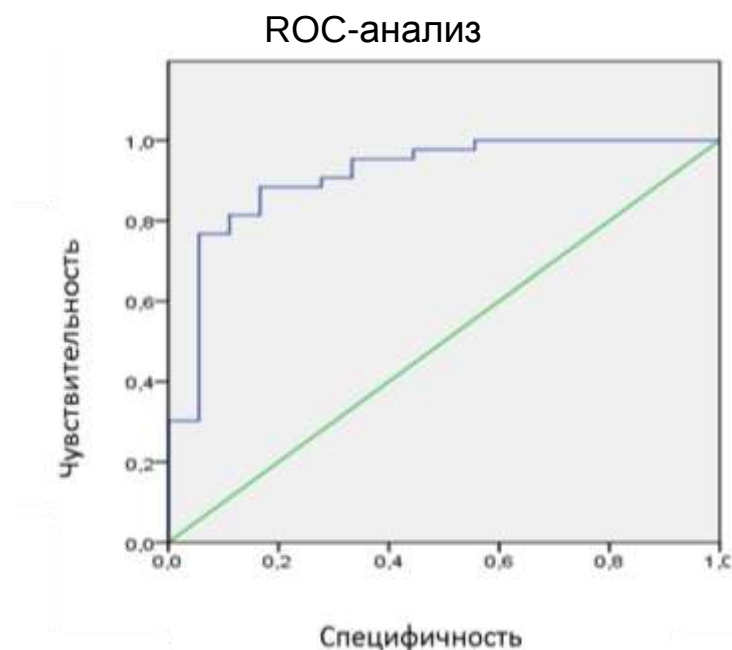


Рисунок 15 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов без ИР

При значении $P < 0,62$ констатировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P \geq 0,62$ больного относили к группе с неблагоприятным течением ИБС.

Также построили математическую модель для прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС у больных с нарушениями углеводного обмена и наличием ИР. Коэффициенты регрессионной функции для этой модели представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов с ИР

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	p
X_1	Константа	12,819	7,383	0,007
X_2	ИЛ-6	–0,422	5,372	0,020
X_3	Гомоцистеин	–0,609	7,388	0,007

Процент правильной классификации – 95,7.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,806.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 1,006, df=8.

Уровень значимости теста $p=0,998$.

В модель вошли 2 показателя: гомоцистеин и ИЛ-6.

На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3,$$

где a – уровень гомоцистеина; b – уровень ИЛ-6.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC составило 0,985 с чувствительностью 85 % и специфичностью 91,5 % при пороге отсечения $P=0,09$ (рисунок 16).

ROC-анализ

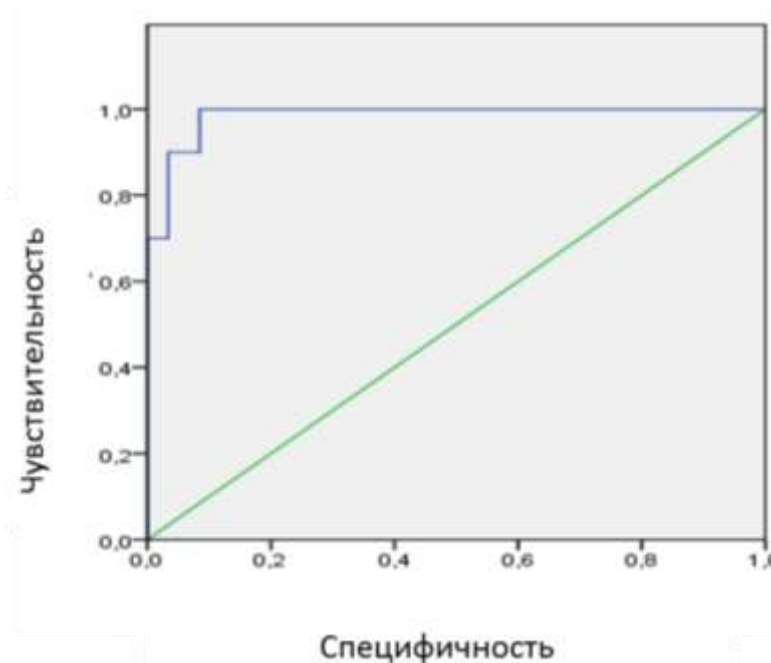


Рисунок 16 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов с ИР

При значении $P < 0,09$ констатировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P \geq 0,09$ больного относили к группе с неблагоприятным течением.

3.2.4 Отдаленные результаты коронарной реваскуляризации миокарда у больных ИБС в группах с наличием или отсутствием инсулинорезистентности

В таблице 28 представлены исходы, зарегистрированные за 12-месячный период наблюдения в исследуемых группах больных. Анализ отдаленных результатов показал статистически значимые различия между группами в отношении повторных ИМ ($p=0,027$, $df=1$, $\chi^2=4,859$), эпизодов нестабильной стенокардии ($p=0,002$, $df=1$, $\chi^2=9,672$), рестенозов стентов ($p=0,001$, $df=1$, $\chi^2=10,853$), а также выполнения КШ ($p=0,049$, $df=1$, $\chi^2=4,648$) вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза или значимого рестеноза в КА в случае сопутствующей ИР. Не отмечено статистически значимых различий по частоте развития рестеноза в зависимости от типа стента.

Таблица 28 – Сравнительная оценка отдаленных исходов коронарного стентирования у больных ИБС с наличием или отсутствием ИР, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (ИР–), n=61	2-я группа (ИР+), n=69	p
Рецидив стенокардии	16 (22,9)	19 (27,5)	0,63
Нестабильная стенокардия	3 (4,9)	17 (24,6)	p=0,002, df=1, $\chi^2=9,672$
ИМ	2 (3,3)	10 (14,5)	p=0,027, df=1, $\chi^2=4,859$
Рестеноз целевой коронарной артерии	5 (8,2)	22 (31,9)	p=0,001, df=1, $\chi^2=10,853$
- рестеноз ГМС	4 (6,6)	13 (18,8)	0,058
- рестеноз СЛП	1 (1,6)	7 (10,1)	0,064
Возникновение нового стеноза	17 (27,8)	18 (26,1)	0,39
Тромбоз ранее установленного стента	1 (1,6)	2 (2,89)	0,87
Смерть	0	3 (4,3)	0,09
Сердечно-сосудистая смерть	0	3 (4,3)	0,09
Инсульт	0	2 (2,89)	0,81
ТЭЛА	1 (1,6)	0	0,76
КШ	0	4 (5,8)	p=0,049, df=1, $\chi^2=4,648$
Прогрессирование ХСН	1 (1,6)	6 (8,7)	0,07
Имплантация ЭКС/РЧА	1 (1,6)	5 (7,2)	0,12
ИМ – инфаркт миокарда; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор; РЧА – радиочастотная абляция			

Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в последнее время стало одной из главных задач практической кардиологии, а ранняя диагностика таких значимых ФР, как АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение и нарушения углеводного обмена, может стать основным способом ее решения (Кисляк О.А. и др., 2003).

По результатам настоящего исследования у больных 2-й группы с наличием ИР установлено повышение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами 1-й группы: в 5,33 раза ФНО α , в 4,36 раза ИЛ-6, в 2,46 раза резистина, в 2 раза гомоцистеина и в 4,26 раза эндотелина-1.

Корреляционный анализ выявил прямые зависимости между маркерами ИР и провоспалительными медиаторами, которые подтверждают вовлечение факторов иммунной системы в инициирование нарушений тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с ИБС. Установлены корреляционные взаимосвязи индекса НОМА-IR с ИЛ-6 ($r=0,412$, $p<0,0001$), а также между индексом НОМА-IR и уровнями ОХС ($r=0,241$, $p=0,018$), ХС ЛПНП ($r=0,314$, $p=0,002$), апо-В ($r=0,388$, $p=0,001$), отношением апо-В/апо-А1 ($r=0,289$, $p=0,024$), свидетельствующие о взаимосвязи ИР и атерогенной дислипидемии. Доказана корреляционная связь между индексом ИР и инсулинемией ($r=0,789$, $p<0,0001$), базальной гликемией ($r=0,378$, $p=0,001$) и постпрандиальной гликемией ($r=0,268$, $p=0,040$), что согласуется с данными других исследователей [102, 150]. Значительная роль в развитии нарушений липидного и углеводного обмена отводится жировым клеткам. Адипоциты продуцируют эстрогены, лептин, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, ряд цитокинов (ИЛ-6, ФНО α , ТНФ β). ФНО α воздействует на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, способствуя развитию ИР, причем при ожирении в адипоцитах продуцируется большее количество ФНО α . Предполагают, что локус гена ФНО α влияет на распределение жира в организме [168].

Проведенный корреляционный анализ показал наличие положительной связи между уровнем ИЛ-6 и индексом НОМА-IR ($r=0,386$; $p<0,0001$). В литературе данный факт объясняется доказанной в экспериментах на животных способностью ИЛ-6 индуцировать и усиливать ИР за счет угнетения аутофосфорилирования рецепторов к инсулину [346].

На развитие ИР оказывают влияние и другие факторы, такие как холестерин, свободные жирные кислоты, триглицериды. В период острофазового воспаления цитокины вызывают реакции в плазме и тканях, приводящие к изменениям в содержании липопротеидов в плазме. Индуцированная гиперлипидемия может представлять собой неспецифическую реакцию, которая направлена на

инактивацию вредных биологических и химических агентов и служит для перераспределения питательных веществ в клетке.

В нашем исследовании были обнаружены корреляционные зависимости показателей воспаления и липидного обмена: между уровнями ИЛ-6 и ОХС ($r=0,444$, $p<0,0001$), ХС ЛПНП ($r=0,383$, $p=0,001$), апо-В ($r=0,297$, $p=0,013$), ФНО α ($r=0,570$, $p<0,0001$). Эти результаты согласуются с данными литературы и объясняются снижением активности липопротеиновой липазы адипоцитов при ИР [97, 277].

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятного исхода проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Наиболее информативными маркерами развития неблагоприятного исхода были ИМ, ожирение, трехсосудистое поражение КА, отношение ОТ/ОБ, курение. Наличие ИМ и ожирения увеличивало риск развития неблагоприятного исхода в 1,6 и 2,4 раза соответственно, а трехсосудистое поражение и отношение ОТ/ОБ – в 2,4 и 2,3 раза соответственно, курение – в 1,6 раза.

Среди биохимических показателей наибольший вклад вносили апо-В и С-пептид. Повышение концентрации апо-В увеличивало риск развития неблагоприятного исхода в 2,1 раза, а повышение С-пептида – в 1,9 раза.

Предполагают, что в основе ускоренного атерогенеза у больных СД 2-го типа может лежать ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия. Доказано, что гиперинсулинемия является самостоятельным фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих СД. Инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов [11].

Проведенное исследование показало, что ИР тесно ассоциирована с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторные ИМ, нестабильная стенокардия, рестенозы, а также КШ, возможно, обусловленных также многососудистым атеросклеротическим поражением КА и активацией воспаления.

3.3 Прогностическое значение новых биомаркеров липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 и резистина в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Как известно, повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [197]. Один из таких маркеров – ЛП-ФЛА2. Особенности ЛП-ФЛА2, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда [229, 321, 455, 461]. 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, у лиц, страдающих СД 2 типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, и у пожилых людей [119, 254, 290, 322,]. В последнее время ЛП-ФЛА2 позиционируется как новая мишень для терапии статинами, к числу плеiotропных эффектов которых относится антифлогистический [119, 217]. Однако точное предикторное значение элевации сывороточного уровня ЛП-ФЛА2, а также связь последней с риском неблагоприятных событий после планового ЧКВ в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, не определены.

В последние годы убедительно продемонстрировано, что наличие таких факторов риска, как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое воспаление, является патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза [30, 160, 444]. Показано, что при МС жировая ткань избыточно экспрессирует гормоны и цитокины, которые активно модулируют энергетический и жировой гомеостаз, обмен глюкозы [307]. В частности, такие

адипокины, как ФНО α , лептин и адипонектин, влияют на промежуточный метаболизм и энергетический баланс [402].

Другим новым маркером, участие которого в стимуляции механизмов воспаления у больных ИБС и СД активно изучается, является резистин. Некоторые исследователи отводят резистину достаточно весомую роль в формировании метаболических и сосудистых нарушений в организме человека [558]. Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает возможность рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний. Установлено, что пациенты с ранним развитием ИБС имеют более высокий уровень резистина в плазме крови по сравнению с лицами с неизмененными КА (по данным ангиографии) [66, 90]. Вместе с тем физиологическая роль резистина в развитии и прогрессировании атеросклероза пока малоизучена. Обсуждается потенциальная роль этого адипокина в качестве связующего звена между ожирением и СД 2-го типа. Учитывая вышеизложенное, проблема изучения роли различных цитокинов в возникновении сердечно-сосудистых осложнений при СД 2-го типа чрезвычайно актуальна и перспективна.

Целью данного раздела исследования являлось изучение роли ЛП-ФЛА2 и резистина в качестве маркеров риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового ЧКВ у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

В исследование было включено 60 пациентов (47 мужчин и 13 женщин) с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в возрасте 48–75 лет. По итогам годичного наблюдения больных разделили на две группы: с неблагоприятным течением (1-я группа, n=30) и благоприятным течением (2-я группа, n=30). Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Клинико-демографическая характеристика больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию, Me [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
Пол (м/ж)	24/6	23/7	0,77
Возраст, годы	60 [55,00;65,00]	60 [56,00;67,00]	0,47
ИМТ, кг/м ²	30,07 [28,73;33,81]	30,59 [29,06;34,60]	0,66
Ожирение, абс. число (%)	17 (56,7)	20 (66,7)	0,42
Стаж ИБС, мес	6,00 [5,00;10,00]	5,00 [3,00;7,00]	0,22
Стаж СД, мес	4,00 [1,00;6,25]	5,00 [1,00;7,00]	0,91
Клиническая характеристика, абс. число (%):			
стенокардия напряжения II ФК	4 (13,33)	8 (26,67)	0,68
стенокардия напряжения III ФК	23 (76,67)	22 (73,33)	0,61
стенокардия напряжения IV ФК	1 (3,33)	–	0,52
безболевая ишемия	2 (6,67)	–	0,09
ФК ХСН (NYHA):			
II	20 (66,67)	22 (73,33)	0,37
III	10 (33,33)	8 (26,67)	0,53
Перенесенный ИМ, абс.число (%)	22 (73,30)	18 (60)	0,27
Наличие АГ, абс.число (%)	28 (93,30)	28 (93,30)	1,00
Наличие СД, абс.число (%)	30 (100)	30 (100)	1,00
Курение, абс.число (%)	8 (27)	3 (10)	0,08
Креатинин, мкмоль/л	71,00 [68,75;76,25]	74,00 [69,75;92,00]	0,24
СКФ (СКД-ЕРІ): мл/мин/1,73м ²	91,00 [80,75;97,00]	86,00 [76,25;99,25]	0,67
ТФН, Вт	25,00 [25,00;50,00]	50,00 [25,00;75,00]	0,04
ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке			

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. По основным клинико-демографическим показателям статистически значимых различий между группами не выявлено, за исключением ТФН, которая была в 2 раза выше в группе с благоприятным течением ИБС (p=0,04).

Проведенный анализ характера поражения коронарного русла у больных ИБС показал отсутствие значимых различий в обеих группах (таблица 30).

Таблица 30 – Ангиологическая характеристика поражения коронарного русла у пациентов с неблагоприятным и благоприятным течением патологии, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
1-сосудистое поражение КА	8 (26,67)	16 (53,30)	0,06
2-сосудистое поражение КА	12 (40,00)	6 (20,00)	0,14
3-сосудистое поражение КА	10 (33,33)	8 (26,70)	0,10
КА – коронарная артерия			

Контроль гликемии осуществлялся посредством соблюдения диеты у 6 (20,00 %) больных 1-й группы и у 4 (13,33 %) – 2-й группы, остальные получали сахароснижающую терапию с использованием метформина – 66,67 % в 1-й группе и 73,33 % во 2-й группе, и препараты сульфонилмочевины II–III поколения – 13,33 % и 6,67 % соответственно. Межгрупповых статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных средств не установлено (таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительная характеристика патогенетической медикаментозной терапии у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, абс. число (%)

Терапия	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
БАБ	28 (93,33)	27 (90,00)	0,53
Нитраты	22 (73,33)	17 (56,67)	0,16
иАПФ	27 (90,00)	25 (83,33)	0,49
Диуретик	18 (60,00)	10 (33,33)	0,07
Клопидогрел	30 (100)	30 (100)	1,00
Ацетилсалициловая кислота	30 (100)	30 (100)	1,00
Статины (аторвастатин)	30 (100)	30 (100)	1,00
Антагонисты кальция	16 (53,33)	11 (36,67)	0,12
Блокаторы АТ1-рецепторов	3 (10,00)	5 (16,67)	0,59
Диета	6 (20,00)	4 (13,33)	0,73

Продолжение таблицы 31

Терапия	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
Гипогликемические препараты:			
метформин	20 (66,67)	22 (73,33)	0,82
препараты сульфонилмочевины	4 (13,33)	2 (6,67)	0,16
инсулин	—	—	—
БАБ – β-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			

У всех пациентов начальная доза аторвастатина в первый месяц лечения составила 20 мг/сут, при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л через 3 мес доза увеличивалась до 40 мг/сут, в связи с чем средняя доза препарата за период 12-месячного наблюдения составила в 1-й группе 27,5 мг/сут, а во 2-й группе – 31,5 мг/сут.

3.3.1 Особенности липидного спектра крови и углеводного обмена в зависимости от течения ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, после имплантации коронарных стентов

Результаты лабораторных тестов, выполненных в начале исследования, демонстрировали существенные межгрупповые различия по показателям, что отражало выраженность нарушений обмена углеводов и липидов. Так, в группе больных с неблагоприятным течением ИБС наблюдалось статистически значимое ($p=0,003$) повышение уровня HbA1c – 6,80 [6,02;7,47] %, инсулина в плазме крови – 22,77 [18,40;28,90] мкЕд/мл, по сравнению со 2-й группой – 5,9 [5,32;6,40] % и 16,10 [12,97;19,20] мкЕд/мл ($p=0,001$) соответственно. Это сопровождалось значительным увеличением индекса НОМА-IR в 1-й группе – до 6,69 [4,69;8,77] усл. ед., превышая в 2,5 раза референсные значения (таблица 32).

Исходно показатели липидного спектра крови в обеих группах статистически значимо различались по уровню ОХС – 6,18 [5,22;6,84] ммоль/л в 1-й группе и 5,64 [5,21;6,11] ммоль/л во 2-й группе, а также по уровню дефицита ХС ЛПВП – 0,99 [0,84;1,05] ммоль/л и 1,11 [0,94;1,24] ммоль/л соответственно.

Значения ТГ и ХС ЛПНП в 1-й группе существенно превышали референсные значения (таблица 33).

Таблица 32 – Характеристика маркеров углеводного метаболизма у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Референсные значения	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,00–6,10	6,50 [5,30;7,20]	6,00 [5,40;6,40]	0,06
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	4,00–7,80	9,80 [8,52;11,97]	8,70 [7,87;11,52]	0,18
Инсулин, мкЕд/мл	2,6–24,9	22,77 [18,40;28,90]	16,10 [12,97;19,20]	0,001
НОМА-IR, усл. ед.	<2,77	6,69 [4,69;8,77]	4,53 [3,04;5,58]	0,001
HbA1c, %	4,50–7,00	6,80 [6,02;7,47]	5,90 [5,32;6,40]	0,003
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HbA1c – гликированный гемоглобин				

Таблица 33 – Показатели липидного профиля у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в 1-й и 2-й группах, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Референсные значения	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
ОХС, ммоль/л	<4,0	6,18 [5,22;6,84]	5,64 [5,21;6,11]	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	2,48 [1,84;2,99]	1,96 [1,12;2,69]	0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	<1,8	3,25 [2,29;4,32]	2,61 [2,28;3,87]	0,30
ХС ЛПВП, ммоль/л	>1,2	0,99 [0,84;1,05]	1,11 [0,94;1,24]	0,03
Апо-В, г/л	1,15–1,70	1,62 [1,42;1,82]	1,57 [1,41;1,83]	0,59
Апо-А1, г/л	0,80–1,00	1,18 [0,85;1,29]	1,11 [0,84;1,24]	0,60
Lp (a), мг/дл	<30	318,22 [104,37;345,46]	308,75 [286,12;330,09]	0,38
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; апо-В – аполипопротеин В; апо-А1 – аполипопротеин А1; Lp (a) – липопротеин (a)				

Показатели воспаления имели существенные межгрупповые различия (таблица 34). Так, концентрация ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови у пациентов обеих групп превышала физиологический уровень (более 210 нг/мл) и была статистически значимо выше в 1-й группе, составляя 1191,30 нг/мл (p=0,001). При сопоставлении степени провоспалительных нарушений в группах с

неблагоприятным и благоприятным течением в 1-й группе регистрировались статистически значимо ($p=0,01$) более высокие показатели резистина и ФНО α по сравнению с пациентами во 2-й группе. Группы 1 и 2 не отличались по средним показателям ИЛ-6.

Таблица 34 – Сравнительные данные содержания показателей воспаления в сыворотке крови у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Референсные значения	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
ИЛ-6, пг/мл	0-10	7,06 [3,34;14,21]	5,28 [2,02;15,65]	0,32
ФНО α , пг/мл	0-6	4,33 [3,55;4,90]	2,41 [2,07;3,47]	0,01
Резистин, нг/мл	4,1–12,1	6,67 [5,59;8,44]	5,11 [4,14;7,36]	0,01
ЛП-ФЛА2, нг/мл	<210	1191,30 [648,31;1357,02]	641,58 [556,79;747,42]	0,001
ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО α – фактор некроза опухолей; ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2				

При сопоставлении концентрации ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови выявлены статистически значимые различия в зависимости от степени поражения коронарных артерий ($\chi^2=13,291$, $df=1$, $p=0,001$). Так, уровень ЛП-ФЛА2 у пациентов с однососудистым поражением составлял 641,58 [517,66;737,99] нг/мл, с двухсосудистым – 1017,42 [876,56;1251,90] нг/мл и с трехсосудистым – 1082,40 [579,95;1272,60] нг/мл (рисунок 17).

Через 12 мес проспективного наблюдения на фоне профилактической терапии аторвастатином в 1-й группе статистически значимо уменьшились показатели ОХС на 20,71 %, ТГ на 26,21 % ($p < 0,001$), ХС ЛПНП на 25,84 % ($p < 0,002$), апо-В на 30,25 % ($p=0,006$). Во 2-й группе также было отмечено значимое, но более выраженное уменьшение уровня ОХС на 30,52 %, ХС ЛПНП на 31,41 %, обеспечившее достижение целевых значений.

Кроме того, концентрация апо-В уменьшилась на 45,2 % ($p=0,038$), при этом значения апо-А1 увеличились на 18,01 %, в то время как показатели ХС ЛПВП, апо-А1, Lp (a) существенно не изменялись ни в одной из групп. Установленные

межгрупповые различия через 12 мес проспективного наблюдения по уровням ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП представлены в таблице 35.

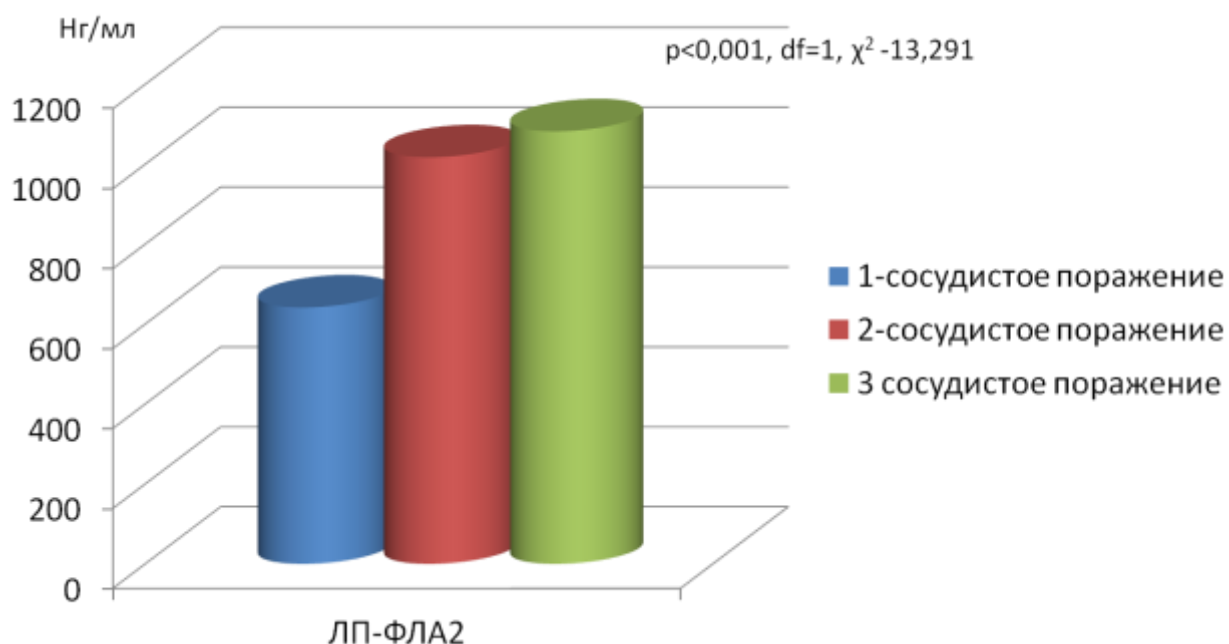


Рисунок 17 – Уровень ЛП-ФЛА2 в зависимости от количества пораженных КА

В обеих группах, обследованных исходно и через 12 мес, показатели базальной гликемии были в пределах нормальных значений. Постпрандиальный уровень глюкозы исходно в 1-й группе на 11,21 % превышал таковой во 2-й группе ($p=0,019$). При этом через 1 год проспективного наблюдения показатели статистически значимо уменьшились на 7,14 % и 9,19 % соответственно ($p=0,018$ и $p=0,004$). Значения уровня инсулина в крови также претерпели существенный регресс, уменьшившись на 18,84 % и 22,42 % соответственно. Индекс НОМА-IR исходно был повышен в обеих группах, а через 12 мес наблюдения статистически значимо снизился на 28,10 % и 41,28 % соответственно, а во 2-й группе достиг рекомендованных значений – 2,66 [1,39;4,01] усл. ед. (таблица 36).

Таблица 35 – Показатели липидного спектра у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в динамике, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30		Δ , %	2-я группа (благоприятное течение), n=30		Δ , %	p
	исходно	через год		исходно	через год		
	1	2		3	4		
ОХС, ммоль/л	6,18 [5,22;6,84]	4,92 [3,82;5,91]	-20,71	5,64 [5,21;6,11]	3,92 [3,50;4,70]	-30,52	$p_{1,2}=0,004$, $p_{3,4}<0,001$, $p_{2,4}<0,001$, $p_{1,3}=0,002$
ТГ, ммоль/л	2,48 [1,84;2,99]	1,83 [1,32;2,28]	-26,21	1,96 [1,12;2,69]	1,63 [0,97;2,10]	-16,83	$p_{1,2}<0,001$, $p_{3,4}=0,021$, $p_{2,4}=0,292$, $p_{1,3}=0,021$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25 [2,29;4,32]	2,41 [1,51;3,42]	-25,84	2,61 [2,28;3,87]	1,79 [1,63;2,01]	-31,41	$p_{1,2}=0,002$, $p_{3,4}<0,001$, $p_{2,4}=0,003$, $p_{1,3}=0,038$
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,99 [0,84;1,05]	1,01 [0,82;1,19]	+2,02	1,11 [0,94;1,24]	1,13 [0,98;1,29]	+1,80	$p_{1,2}=0,394$, $p_{3,4}=0,909$, $p_{2,4}=0,298$, $p_{1,3}=0,036$
Апо-В, г/л	1,62 [1,42;1,82]	1,13 [0,99;1,26]	-30,25	1,57 [1,41;1,83]	0,86 [0,71;0,99]	-45,2	$p_{1,2}=0,006$, $p_{3,4}=0,007$, $p_{2,4}=0,038$, $p_{1,3}=0,093$
Апо-А1, г/л	1,18 [0,85;1,29]	1,12 [0,88;1,37]	-5,08	1,11 [0,84;1,24]	1,31 [1,12;1,49]	+18,01	$p_{1,2}=0,091$, $p_{3,4}=0,046$, $p_{2,4}=0,043$, $p_{1,3}=0,607$
Lp (a), мг/л	318,22 [104,37;345,46]	319,14 [288,01;350,13]	+0,28	308,75 [286,12;330,09]	303,14 [276,01;330,46]	-1,81	$p_{1,2}=0,897$, $p_{3,4}=0,684$, $p_{2,4}=0,097$, $p_{1,3}=0,382$

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; апо-В – аполипопротеин В; апо-А1 – аполипопротеин А1; Lp (a) – липопротеин (a)

Таблица 36 – Показатели углеводного обмена у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в динамике, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-группа (неблагоприятное течение), n=30		2-группа (благоприятное течение), n=30		p
	исходно	через год	исходно	через год	
	1	2	3	4	
Глюкоза базальная, ммоль/л	6,50 [5,30;7,20]	6,60 [6,10;7,75]	6,00 [5,40;6,40]	5,75 [5,30;6,27]	p _{1,2} =0,864 p _{2,4} =0,000 p _{1,3} =0,061 p _{3,4} =0,990
Глюкоза постприандиальная, ммоль/л	9,80 [8,52;11,97]	9,10 [7,45;10,50]	8,70 [7,87;11,52]	7,90 [7,50;8,95]	p _{1,2} =0,018 p _{2,4} =0,292 p _{1,3} =0,019 p _{3,4} =0,004
Инсулин, мкЕд/мл	22,77 [18,40;28,90]	18,48 [13,53;25,61]	16,10 [12,97;19,20]	12,49 [10,72;14,27]	p _{1,2} =0,047 p _{2,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,034
НОМА-IR, усл. ед.	6,69 [4,69;8,77]	4,81 [3,12;6,71]	4,53 [3,04;5,58]	2,66 [1,39;4,01]	p _{1,2} =0,031 p _{2,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,004
НbA1c, %	6,80 [6,02;7,47]	6,70 [5,90;6,90]	5,90 [5,32;6,40]	5,35 [5,20;6,22]	p _{1,2} =0,426 p _{2,4} =0,001 p _{1,3} =0,003 p _{3,4} =0,005
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; НbA1c – гликированный гемоглобин					

В 1-й группе пациентов отмечена исходно более высокая концентрация НbA1c (p=0,003), через 12 мес этот показатель существенно не изменился, а во 2-й группе наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня НbA1c до 5,35 [5,20;6,22] %.

При оценке показателей воспаления в динамике обнаружено статистически значимое снижение концентрации ЛП-ФЛА2 в 1-й группе на 21,28 % – с 1191,30 [648,31;1357,02] до 937,70 [814,31;1050,02] нг/мл (p=0,021), во 2-й группе на 26,63 % – с 641,58 [556,79;747,42] до 470,71 [220,01;725,24] нг/мл (p=0,004) (рисунок 18). Уровни резистина, ФНОα, ИЛ-6 не претерпевали существенных изменений.

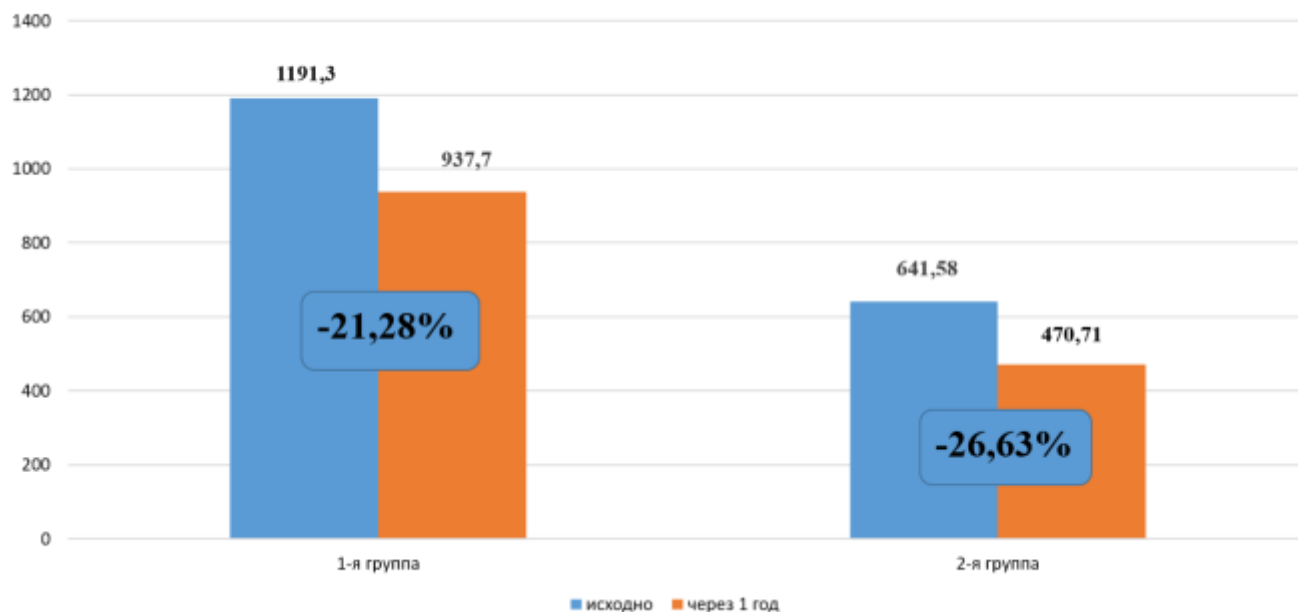


Рисунок 18 – Динамика уровня ЛП-ФЛА2
в зависимости от течения заболевания

В процессе проспективного наблюдения произошел один случай (3,3 %) внезапной сердечной смерти. Остальные пациенты завершили исследование. При этом рецидив стенокардии после планового ЧКВ развился у 96,7 % обследованных. Всем пациентам была проведена контрольная коронарография, по результатам которой у 16,7 % выявлено рестенозирование стентов, у 33,3 % – прогрессирование атеросклероза в нативных КА и у 30 % – рестеноз стента и прогрессирование атеросклероза. Повторный ИМ развился у 3 (10 %) обследованных, ОНМК – в 1 (3,3 %) случае. Повторная реваскуляризация в связи с рестенозированием стентов или прогрессированием атеросклероза выполнена у 21 (70 %) пациента.

Обнаружены корреляционные связи умеренной и средней силы между концентрацией ЛП-ФЛА2, с одной стороны, и уровнями ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, базальной глюкозы, НОМА-IR – с другой, что свидетельствует о тесной взаимосвязи нарушений углеводного и липидного метаболизма у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

Установлена положительная высокой степени корреляция между уровнем резистина в сыворотке крови и ФНО α ($r = 0,733$; $p = 0,0002$), слабая корреляция с

ТГ ($r = 0,437$; $p = 0,01$), ХС ЛПНП ($r = 0,431$; $p = 0,02$), возрастом ($r = 0,362$; $p = 0,049$), полом ($r = 0,279$; $p = 0,03$), НОМА-IR ($r = 0,270$; $p = 0,03$) и отрицательная корреляция с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,260$; $p = 0,04$) (таблица 37).

Таблица 37 – Коэффициенты корреляции между концентрацией ЛП-ФЛА2 в плазме крови и маркерами липидного и углеводного обмена

Показатель	r (коэф. Спирмена)	p
ОХС, ммоль/л	0,45	0,0003
ТГ, ммоль/л	0,35	0,005
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,52	0,001
Глюкоза базальная, ммоль/л	0,34	0,006
НОМА-IR, усл. ед.	0,27	0,03
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance		

3.3.2 Прогнозирование риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Одной из задач исследования являлась разработка надежных неинвазивных предикторов прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования стентов КА, которые позволили бы использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2-го типа.

Проведенный ROC-анализ показал, что «точкой отсечения» (cut off), характеризующей прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью данного критерия 80 % при специфичности 100 %, является плазменная концентрация ЛП-ФЛА2, составляющая 983,83 нг/мл (рисунок 19).

Для разработки метода стратификации рисков осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом был выполнен ROC-анализ. При уровне резистина,

составляющем 5,35 нг/мл, прогнозировали развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с максимальной чувствительностью 86,2 % и специфичностью 70 %. При этом площадь под кривой ($AUC \pm SE$) для резистина составила $0,793 \pm 0,06$ (95 % ДИ 0,7 – 0,9; $p < 0,0001$) (рисунок 20).

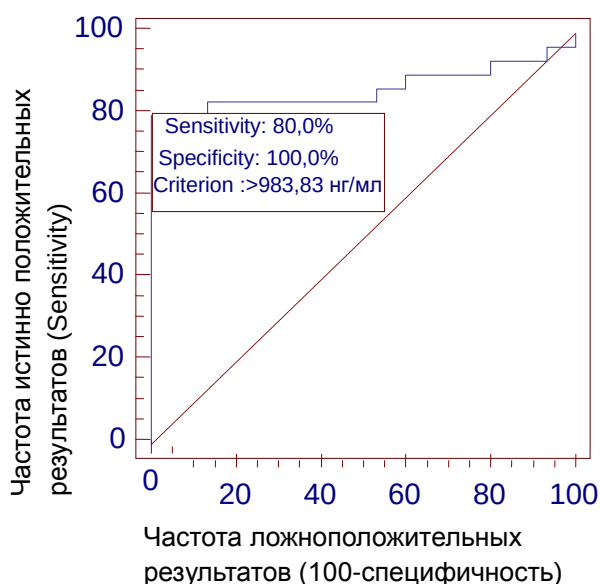


Рисунок 19 – ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови ЛП-ФЛА2 для прогнозирования течения ИБС у пациентов с СД 2-го типа

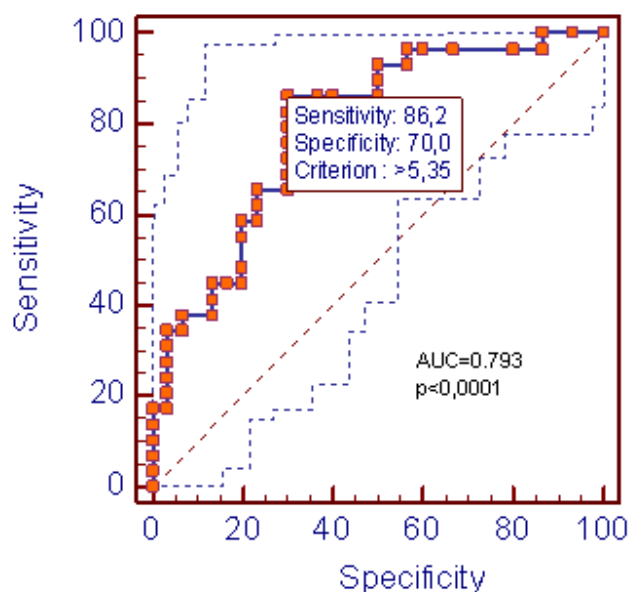


Рисунок 20 – ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови резистина для прогнозирования течения ИБС у пациентов с СД 2-го типа

Также был проведен однофакторный анализ, который показал, что по отдельности ни один из показателей не оказывал значимого влияния на риск развития неблагоприятного исхода (таблица 38).

Таблица 38 – Результаты анализа показателей для оценки их влияния на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС и СД 2-го типа

Показатель	ОШ	95% ДИ		AUC	p
Возраст	1,023	0,951	1,101	0,449	0,508
Ожирение	1,036	0,767	1,398	0,435	0,392
НbA1c, %	0,426	0,231	0,786	0,725	0,003
ОХС, ммоль/л	0,562	0,372	0,850	0,739	0,002
ТГ, ммоль/л	0,550	0,321	0,943	0,672	0,025
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,793	0,516	1,218	0,592	0,231
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,144	0,730	1,793	0,353	0,055
Базальная гликемия, ммоль/л	0,980	0,910	1,055	0,641	0,065
Постприанальная гликемия, ммоль/л	0,992	0,945	1,041	0,608	0,157
Инсулин, мкЕд/мл	0,987	0,963	1,011	0,765	0,000
НОМА-IR, усл. ед.	0,948	0,877	1,023	0,761	0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,002	0,950	1,056	0,597	0,324
ФНО α , пг/мл	0,952	0,801	1,132	0,750	0,011
Резистин, нг/мл	0,971	0,906	1,040	0,687	0,013
ЛП-ФЛА2, нг/мл	0,999	0,999	1,000	0,867	<0,001
Апо-А1, г/л	0,998	0,992	1,005	0,560	0,607
Апо-В, г/л	0,998	0,987	1,008	0,560	0,593
Апо-В/Апо-А1, усл.ед.	0,716	0,257	1,993	0,548	0,681
Инфаркт миокарда	0,957	0,714	1,281	0,567	0,375
Однососудистое поражение	1,173	0,825	1,669	0,333	0,027
Двухсосудистое поражение	0,929	0,636	1,355	0,567	0,375
Трехсосудистое поражение	0,909	0,640	1,290	0,600	0,183

На основании полученных данных, отобранных с учетом имеющихся представлений о механизмах развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, проведен многофакторный анализ, в результате которого создана математическая модель для прогнозирования течения заболевания у изучаемой категории пациентов.

Для математической обработки фактического материала использовался пошаговый дискриминантный анализ, позволивший определить линейную разделяющую функцию между группами.

В модель вошли 4 показателя: HbA1c, инсулин, ЛП-ФЛА2, ФВ ЛЖ (В).

Функции для группы 1 (неблагоприятное течение) и группы 2 (благоприятное течение):

$$\text{группа 1} = 11,889 \times \text{HbA1c} + 1,076 \times \text{инсулин} + 0,023 \times \text{фосфолипаза} + \\ + 1,532 \times \text{ФВЛЖ(В)} - 111,683;$$

$$\text{группа 2} = 10,862 \times \text{HbA1c} + 0,861 \times \text{инсулин} + 0,016 \times \text{фосфолипаза} + \\ + 1,425 \times \text{ФВЛЖ(В)} - 88,306.$$

Процент правильной классификации составил 86,67.

При значении функции для группы 2 больше значения функции для группы 1 делали вывод о благоприятном прогнозе операции ЧКВ. Если значение функции для группы 2 было меньше значения функции для группы 1, то пациента относили к группе с неблагоприятным прогнозом.

На основании перечисленных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных с СД 2-го типа, перенесших ЭР.

Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Коэффициенты регрессионной функции

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	p
X_1	Константа	40,1306	6,294	0,012
X_2	ЛП-ФЛА2	-0,0155	7,220	0,007
X_3	Инсулин	-0,4872	5,764	0,016
X_4	ФВ ЛЖ (В)	-0,2873	3,892	0,049

Процент правильной классификации – 93,6.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,826.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 1,043.

Уровень значимости теста $p=0,994$.

В модель вошли 3 показателя: ЛП-ФЛА2, инсулин, ФВ ЛЖ (В). На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3 + c \cdot X_4,$$

где a – уровень ЛП-ФЛА2; b – уровень инсулина; c – значение ФВ ЛЖ в В-режиме.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели был использован ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,946. Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. В результате чувствительность составила 93 %, специфичность – 83 % при пороге отсечения $P=0,44$.

При значении $P < 0,44$ прогнозировали благоприятное течение после стентирования, а при значении $P \geq 0,44$ больного относили к группе с неблагоприятным течением (рисунок 21).

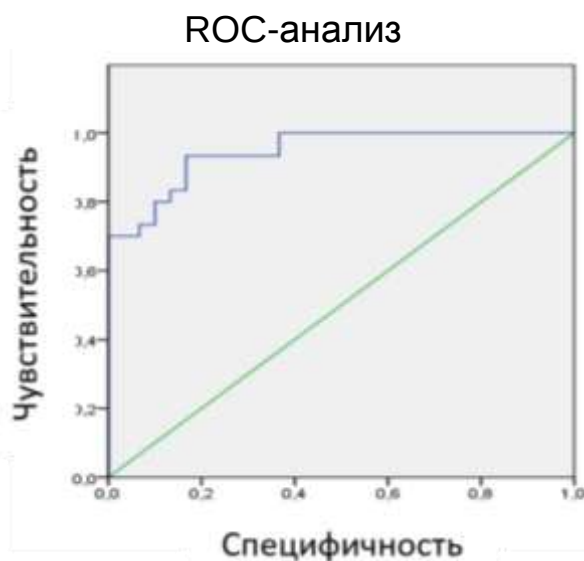


Рисунок 21 – ROC-кривая чувствительности и специфичности модели

Для иллюстрации применения полученных прогностических функций приведем клинические примеры.

ПРИМЕР 1. Пациентка Ц., 55 лет, поступила в отделение сердечной недостаточности с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке, ходьбе на 100–150 м, при подъеме на один этаж, купирующиеся нитроглицерином (до 3–4 табл./сут), иррадиирующие в левое плечо, сопровождающиеся одышкой смешанного характера, на повышение АД до 160/90 мм рт. ст. В 2009 г. перенесла острый ИМ. Страдает СД 2-го типа 4 года. Клинико-лабораторные показатели пациентки, учитываемые при расчете риска, представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Основные клинико-лабораторные характеристики пациентки Ц.

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, %	54
Инсулин, мкЕд/мл	19,1
ЛП-ФЛА2, нг/мл	1500,71
НbA1c, %	7,1
ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка в В-режиме	

По данным коронарной ангиографии выявлен коронарный атеросклероз с поражением ПНА – стеноз 75 % в пр/3. Осуществлена реваскуляризация миокарда посредством имплантации стента с антипролиферативным лекарственным покрытием (Cypher) в сосуд – ПНА.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Атеросклероз коронарных артерий (ПНА – стеноз 75 % в пр/3). Постинфарктный кардиосклероз (2009). Стентирование ПНА стентом с антипролиферативным лекарственным покрытием (Cypher) (11.02.2013). Н I (ФК II ХСН). Фон: гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ 2, гиперхолестеринемия. Сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин менее 6,5 %, достигнутый – 6,7 %. ХБП 2 ст. СКФ – 69 (по формуле СКD-EPI). Риск 4. Сопутствующее: Поверхностный гастрит, ремиссия. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность I ст.

Назначено лечение: клопидогрел 75 мг по 1 таблетке 1 раз утром, ацетилсалициловая кислота 75 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, в обед после еды, бисопролол 5 мг по 1 таблетке утром, фозиноприл 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день, амлодипин 10 мг 1 таблетка вечером, аторвастатин 20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки на ночь, метформин 850 мг 1 таблетка вечером, гликлазид МВ 2 таблетки утром.

Подставляя данные, полученные при обследовании пациентки Ц., в дискриминантную функцию, вычисляем значения для групп с неблагоприятным и благоприятным исходом заболевания.

$$\text{Группа 1} = 11,889 \times 7,1 + 1,076 \times 19,1 + 0,023 \times 1500,71 + 1,532 \times 54 - 111,683 = 110,52483.$$

$$\text{Группа 2} = 10,862 \times 7,1 + 0,861 \times 19,1 + 0,016 \times 1500,71 + 1,425 \times 54 - 88,306 = 106,52483.$$

По данным прогностической модели у больной Ц. ожидали неблагоприятный исход заболевания, так как значение функции для группы 2 меньше значения функции для группы 1.

Проверку прогностической модели осуществляли посредством созданной модели логистической регрессии.

Определяли значение функции $F(X)$:

$$F(X) = 40,1306 + 1500,71 \cdot (-0,0155) + \\ + 19,1 \cdot (-0,4872) + 54 \cdot (-0,2873) = -14,6765.$$

Затем подставляли значение функции $F(X) = -14,6765$ в формулу для вероятности:

$$P = \frac{2,718^{-14,6765}}{1 + 2,718^{-14,6765}} = 0,99.$$

Получили значение $P = 0,99 \geq 0,44$, следовательно, больную Ц. относили к группе с неблагоприятным течением ИБС.

Через 8 месяцев у этой больной на фоне целевого АД диагностировали ОНМК по ишемическому типу.

ПРИМЕР 2. Пациент М., 51 год, поступил в отделение сердечной недостаточности с жалобами на давящие боли в области сердца при ходьбе на 150 м, купирующиеся нитроглицерином (до 1–2 табл./сут), на повышение АД до

180/100 мм рт. ст. В 2013 г. перенес острый ИМ. Страдает СД 2-го типа в течение 5 лет.

Клинико-лабораторные показатели пациента М. представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Основные клинико-лабораторные характеристики пациента М.

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, %	63
Инсулин, мкЕд/мл	11,3
ЛП-ФЛА2, нг/мл	517,66
НbA1c, %	5,9
ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка в В-режиме	

По данным коронарографии выявлен стеноз ПНА 75 % в ср/3. Осуществлена реваскуляризация миокарда посредством имплантации СЛП (Orsiro) в сосуд – ПНА.

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Атеросклероз коронарных артерий (ПНА 75 % в ср/3). Постинфарктный кардиосклероз (2013 г). Стентирование ПНА стентом с антипролиферативным лекарственным покрытием Orsiro (04.07.13).

Осложнение: НК I стадии (ФК ХСН II по NYHA).

Фон: Гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ 2, гиперхолестеринемия. Сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин менее 6,5 %, достигнутый – 6,0 %. Ожирение II ст. ХБП 1 стадии. Риск 4 (очень высокий).

Назначено лечение: клопидогрел 75 мг утром, ацетилсалициловая кислота 150 мг после обеда, бисопролол 5 мг утром, лизиноприл 10 мг утром, аторвастатин 20 мг в ужин, метформин 1000 мг вечером.

Подставляя данные, полученные при обследовании пациента М., в дискриминантную функцию, вычисляем значения для групп с неблагоприятным и благоприятным исходом заболевания.

Группа 1 = $11,889 \times 5,9 + 1,076 \times 11,3 + 0,023 \times 517,66 + 1,532 \times 63 - 111,683 = 79,04308$.

Группа 2 = $10,862 \times 5,9 + 0,861 \times 11,3 + 0,016 \times 517,71 + 1,425 \times 63 - 88,306 = 83,56666$.

По данным прогностической модели у больного М. ожидается благоприятный исход заболевания, так как значение функции для группы 2 больше значения функции для группы 1.

Результат прогностической модели данного пациента проверяется посредством уравнения логистической регрессии.

Определяем значение функции $F(X)$:

$$F(X) = 40,1306 + 517,66 \cdot (-0,0155) + \\ + 11,3 \cdot (-0,4872) + 63 \cdot (-0,2873) = 8,50161.$$

Подставляем значение функции $F(X) = 8,50161$ в формулу для вероятности:

$$P = \frac{2,718^{8,50161}}{1 + 2,718^{8,50161}} = 0,01.$$

По результатам модели значение $P = 0,01 < 0,44$, следовательно, больного М. относим к группе с благоприятным течением ИБС.

Через 12 месяцев пациент М. был повторно обследован в клинике. При этом отмечено увеличение переносимости физической нагрузки по данным теста 6-минутной ходьбы, ангинозные боли М. не беспокоили, нитроглицерином он не пользовался. АД 120–130/75–80 мм рт. ст., ЧСС 61 уд/мин. ФК ХСН снизился до I по NYHA. По результатам ЭхоКГ ФВ ЛЖ возросла на 6,3 %, отмечена тенденция к уменьшению КДР ЛЖ на 3,4 %.

По данным повторной коронарографии прогрессирование атеросклероза в КА не диагностировалось, стент в ПНА проходим.

Так как обе модели имеют достаточно высокие операционные характеристики, мы рекомендуем использовать их для определения высокоточного прогноза эндоваскулярного вмешательства и осуществления своевременной коррекции лечения.

Одним из приоритетных направлений вторичной профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, является эффективное воздействие на факторы риска. Хотя традиционные факторы риска развития ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, широко известны,

они позволяют прогнозировать течение заболевания не у всех больных. В последние годы активно изучаются биомаркеры – вещества, появление или изменение концентрации которых может быть диагностическим критерием какого-либо заболевания или иметь прогностическое значение. Одним из таких маркеров является ЛП-ФЛА2.

Данные нашего исследования показали, что концентрация ЛП-ФЛА2 существенно превышала значения, представленные в других работах. По-видимому, это связано с тем, что в исследование включалась тяжелая когорта пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, имеющих длительный стаж заболеваний и, следовательно, неспецифического воспаления, являющегося их патогенетической основой.

В большинстве исследований установлена связь между высокой концентрацией ЛП-ФЛА2 и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [197, 341, 348, 395, 428, 433, 443, 492, 540]. Это стало основанием для проведения исследований с использованием различных гиполипидемических средств.

Результаты нашего исследования показали, что терапия статинами не только обладает гиполипидемической эффективностью, но и приводит к значительному снижению концентрации ЛП-ФЛА2, сдерживая локальный воспалительный ответ и повышая стабильность бляшки путем подавления воспаления и снижения апоптоза макрофагов [453]. Обнаружены корреляционные связи между концентрацией ЛП-ФЛА2 и уровнями ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, базальной глюкозы, НОМА-IR, что свидетельствует о тесной взаимосвязи нарушений углеводного и липидного метаболизма у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

Одним из малоизученных и противоречивых по результатам исследований является полипептид резистин, который, как полагают, играет ключевую роль в появлении избыточного веса у пациентов с СД 2-го типа.

В нашем исследовании установлена положительная высокой степени корреляция между уровнем резистина в сыворотке крови и ФНО α , что подтверждает точку зрения о вовлеченности резистина в регуляцию

воспалительного процесса [212, 330, 549]. Кроме того, выявлена корреляция с ТГ, ХС ЛПНП, возрастом, полом, НОМА-IR и отрицательная корреляция с уровнем ХС ЛПВП.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что резистин играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, коморбидной с СД 2-го типа. При уровне резистина, составляющем 5,35 нг/мл, прогнозировали развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с максимальной чувствительностью 86,2 % и специфичностью 70 %. При этом площадь под кривой для резистина составила 0,793 (95 % ДИ 0,7–0,9; $p < 0,0001$).

По результатам проведенного нами исследования уровень резистина можно рассматривать как прогностический маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии. При этом возможно стратифицировать степень риска неблагоприятного развития событий у пациентов с СД 2-го типа, перенесших коронарное стентирование, и выделить особые когорты больных с повышенным риском для целевого, более интенсивного диспансерного наблюдения с организацией эффективных мероприятий, направленных на профилактику развития у них неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение высокой преждевременной смертности.

3.4 Маркеры воспаления при висцеральном ожирении и прогнозирование риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

Чрескожные коронарные вмешательства со стентированием КА являются эффективным методом лечения ИБС. До настоящего времени остается актуальной проблема риска развития кардиоваскулярных осложнений после эндоваскулярных вмешательств у пациентов с ожирением.

Как известно, ожирение является самостоятельным ФР таких ССЗ, как АГ и ИБС [65]. В связи с неуклонным ростом численности больных ИБС с ожирением эти пациенты все чаще становятся кандидатами на проведение эндоваскулярных коронарных вмешательств.

Результаты исследований, подтвержденные широкой клинической практикой, установили четкую взаимосвязь между ИМТ и тяжестью метаболических нарушений [29, 32, 41, 52]. Клинические характеристики и патогенез ожирения становились предметом многочисленных исследований, однако иммунологические механизмы, играющие немаловажную роль в развитии осложнений при ожирении, изучены недостаточно [41, 93, 362].

Получены данные о том, что адипоциты при висцеральном ожирении продуцируют большое количество цитокинов, многие из которых обладают провоспалительной активностью, среди них ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α [89, 452]. При этом современная концепция патогенеза атеросклероза и ИБС четко постулирует роль хронического субклинического воспаления [258].

Также известно, что хроническое воспаление жировой ткани приводит к ожирению, которое в свою очередь рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран мира [418, 504]. Механизмы связи абдоминального ожирения и кардиоваскулярной патологии сложны и остаются в центре внимания многих исследователей.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы было изучение маркеров воспаления при висцеральном ожирении и прогнозирование риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС, перенесших ЭР.

Под наблюдением находились 99 пациентов в возрасте от 50 до 63 лет с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию посредством стентирования КА. В зависимости от степени ожирения, оцениваемой по ИМТ (согласно общепринятым критериям Всемирной организации здравоохранения, 1997), пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 12 пациентов с

нормальной массой тела (НМТ), во 2-ю группу (n=38) – с избыточной массой тела (ИзМТ) (ИМТ 28,72 [27,44;29,39] кг/м²), в 3-ю группу – 49 пациентов с ожирением (ИМТ 32,79 [31,25;35,17] кг/м²). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В контрольную группу включили 12 человек без выявленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Средний возраст лиц контрольной группы составил 58 [53;66] лет (таблица 42).

Таблица 42 – Клинико-демографическая характеристика групп больных, сформированных в зависимости от наличия ожирения, Me [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИзМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49
Пол (м/ж)	12/0	35/3	42/7
Возраст, годы	55,00 [50,75;62,50]	57,00 [50,50;63,25]	54,00 [50,00;58,00]
ИМТ, кг/м ²	24,16 [23,37;24,55]	28,73 [27,43;29,38] [*]	32,79 [31,25;35,17] ^{^#}
Стаж ИБС, мес	9,00 [4,50;21,00]	18,00 [2,00;60,00]	24,00 [10,00;60,00]
Стенокардия напряжения, абс. число (%):			
II ФК	4 (33,33)	5 (13,24)	8 (16,33)
III ФК	8 (66,66)	28 (73,68)	36 (73,46)
IV ФК	–	2 (5,32)	4 (8,16)
Безболевая ишемия	–	3 (7,89)	1 (2,04)
ФК ХСН (NYHA):			
I	1 (8,33)	–	2 (4,08)
II	11 (99,66)	34 (89,47)	37 (75,51)
III	–	4 (10,53)	10 (20,41)
Перенесенный первичный ИМ, абс.число (%)	8 (66,66)	23 (60,53)	21 (42,86)
Повторный ИМ, абс.число (%)	–	3 (7,89)	4 (8,16)
НРС, абс.число (%)	2 (16,66)	11 (28,95)	13 (26,53)
ФП, абс.число (%)	1 (8,33)	4 (10,53)	6 (12,24)
ЖЭС I–III град. по Lowp, абс.число (%)	3 (25,00)	8 (21,05)	8 (16,33)
Наличие АГ, абс.число (%)	10 (83,33)	36 (94,74)	49 (100)
НУО, абс.число (%)	7 (58,33)	30 (78,94)	43 (87,76)
Повышение гликемии натощак, абс.число (%)	–	3 (7,89)	–
НТГ, абс.число (%)	4 (33,33)	9 (23,68)	12 (24,48)
СД 2-го типа, абс.число (%)	3 (25,00)	18 (47,37)	31 (63,27)
Курение, абс.число (%)	8 (66,66)	22 (57,89)	32 (65,31)

Продолжение таблицы 42

Показатель	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИзМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49
Отягощенная наследственность, абс. число (%)	4 (33,33)	26 (68,42)	26 (53,06)
Креатинин, мкмоль/л	88,00 [75,25;106,43]	90,25 [76,75;103,05]	85,00 [74,00;95,50]
СКФ (СКД-ЕРІ): мл/мин/1,73м ²	87,50 [66,25;95,75]	78,50 [67,00;91,25]	85,00 [74,50;98,00]
ТФН, Вт	50,00 [45,00;78,75]	35,00 [25,00;50,00]	50,00 [25,00;75,00]
ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; НУО – нарушение углеводного обмена; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; * – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия 1-й и 2-й групп, # – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия 2-й и 3-й групп, ^ – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия 1-й и 3-й групп			

Контроль гликемии осуществляли посредством соблюдения диеты в 8,33 % случаев в 1-й группе, в 47,36 % случаев во 2-й группе и в 26,53 % случаев в 3-й группе, остальные получали сахароснижающую терапию (таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительная оценка патогенетической терапии в группах, абс. число (%)

Терапия	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИзМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49
β-адреноблокаторы	9 (75,00)	30 (78,95)	38 (77,55)
Нитраты	2 (16,66)	9 (23,68)	4 (8,16)
иАПФ	9 (75,00)	26 (68,42)	36 (73,46)
БРА	3 (25,00)	11 (28,95)	10 (20,41)
Диуретики	1 (8,33)	12 (31,58)	18 (36,73)
Варфарин	5 (41,66)	8 (21,05)	6 (12,24)
Ацетилсалициловая кислота	12 (100,00)	38 (100,00)	49 (100,00)
Статины	1 (8,33)	5 (13,15)	10 (20,41)
Антагонисты кальция	4 (33,33)	15 (39,47)	24 (48,98)

Продолжение таблицы 43

Терапия	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИзМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49
Диета	1 (8,33)	18 (47,36)	13 (26,53)
Гипогликемические препараты:	3 (25,00)	13 (34,21)	26 (53,06)
метформин (сиофор)	–	–	–
глибенкламид (манинил)	–	–	1 (2,04)
глимепирид (амарил)	2 (16,66)	5 (13,15)	10 (20,41)
гликлазид (диабетон)		5 (13,15)	4 (8,16)
Инсулинотерапия	1 (8,33)	3 (7,89)	11 (22,45)
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II			

Значения ОХС, ХС ЛПНП, ХС неЛВП во 2-й (ИзМТ) и 3-й (ожирение) группах статистически значимо превышали показатели контрольной группы. Концентрации апо-В, апо-А1, апо-В/апо-А1, Lp (a) во всех трех группах были выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Статины при этом получали всего 1 (8,33 %) пациент 1-й группы, 5 (13,15 %) больных во 2-й группе и 10 (20,41 %) в 3-й группе, что не позволяло достичь целевых уровней ХС ЛПНП, значения которого в среднем составляли 3,63 [3,10;3,70] ммоль/л в 1-й группе, 4,17 [3,51;4,45] ммоль/л во 2-й группе и 3,79 [3,06; 4,62] ммоль/л в 3-й группе (таблица 44).

Исходно уровень базальной гликемии в 3-й группе с наличием ожирения статистически значимо был выше по сравнению с группой контроля, составляя 6,80 [5,80;8,50] ммоль/л. При сравнении между собой трех групп имели место значимые различия в средних показателях уровня инсулина и индекса НОМА-IR. Причем основной вклад в различия между группами вносили показатели пациентов 3-й группы, в которой средний уровень инсулина составлял 11,83 [7,44;19,16] мкЕд/мл, что было в 1,4 раза выше, чем в 1-й группе, и в 2,1 раза больше референсных значений. Кроме того, в этой же группе индекс НОМА-IR оказался в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела, и в 3 раза больше по сравнению с группой практически здоровых лиц (таблица 45).

Таблица 44 – Показатели липидного профиля у пациентов в сравнении с лицами группы контроля, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Контрольная группа, n=15	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИЗМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49	p	Различия с группой контроля
ОХС, ммоль/л	5,11 [4,38;5,25]	5,45 [5,32;6,49]	5,96 [5,49; 6,54]	6,20 [5,20; 6,88]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} =н.д. p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
ТГ, ммоль/л	1,57 [1,13;1,64]	1,83 [1,05;2,30]	2,07 [1,31; 2,87]	2,57 [1,62; 3,36]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} =н.д. p _{2-к} = 0,004 p _{3-к} <0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,19 [2,70;3,36]	3,63 [3,10;3,70]	4,17 [3,51; 4,45]	3,79 [3,06; 4,62]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} =н.д. p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 [0,86;1,17]	1,00 [0,83;1,05]	0,97 [0,83; 1,20]	0,97 [0,81; 1,10]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} =н.д. p _{2-к} = н.д. p _{3-к} =н.д.
ХС неЛВП, ммоль/л	3,95 [3,28;4,21]	4,56 [3,72;4,74]	4,89 [4,43; 5,81]	5,11 [4,07; 5,83]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} =н.д. p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
Апо-В, г/л	56,49 [52,57;70,92]	111,64 [100,60;144,61]	104,54 [99,81; 121,82]	107,51 [99,33;116,58]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
Апо-А1, г/л	153,62 [134,28;171,50]	87,56 [77,54;94,80]	94,31 [74,51; 101,15]	88,46 [83,45; 96,91]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
Апо-В/Апо-А1	0,68 [0,59;0,75]	0,39 [0,34;0,42]	0,42 [0,33; 0,45]	0,39 [0,37; 0,43]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
Lp(a), мг/дл	8,75 [5,28;12,67]	53,68 [45,93;92,49]	56,01 [47,43; 92,32]	62,35 [51,34; 92,23]	p ₁₋₂ =н.д. p ₁₋₃ =н.д. p ₂₋₃ =н.д.	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; апо-В – аполипопротеин В; апо-А1 – аполипопротеин А1; Lp (a) – липопротеин (a)

По результатам настоящего исследования у больных 1-й группы по сравнению с группой контроля установлено снижение уровня ИЛ-10, увеличение содержания гомоцистеина на 56,36 % ($p=0,006$) и наблюдалась тенденция к повышению показателей ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1, эндотелина-1. У пациентов с ИзМТ выявлено статистически значимое увеличение маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами группы контроля – в 2,8 раза ФНО α , в 1,2 раза ИЛ-6, в 5 раз ИЛ-1, а противовоспалительный ИЛ-10 оказался ниже в 1,5 раза. В группе пациентов с ожирением обнаружено более значимое повышение показателей по сравнению с контрольной группой – в 4 раза ФНО α , в 1,8 раза ИЛ-6, в 12,3 раза ИЛ-1, и снижение ИЛ-10 в 3,3 раза (таблица 46).

Установлено увеличение гомоцистеина в 2,9 раза во 2-й и 3-й группах по сравнению с группой контроля. Наиболее интенсивно изменялся уровень эндотелина-1: у больных 2-й группы обнаружено повышение его концентрации в 2,5 раза по сравнению с группой контроля, а в 3-й группе – в 3,7 раза, при этом отмечены статистически значимые различия между показателями больных данных групп (рисунок 22).

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятного исхода был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 47. Наиболее информативными маркерами развития неблагоприятного исхода оказались уровни эндотелина-1, гомоцистеина, ИЛ-6 и ФНО α в группе с ИзМТ, а в группе пациентов с ожирением – индекс НОМА-IR, концентрация инсулина, эндотелина-1, гомоцистеина, ИЛ-6 и ФНО α .

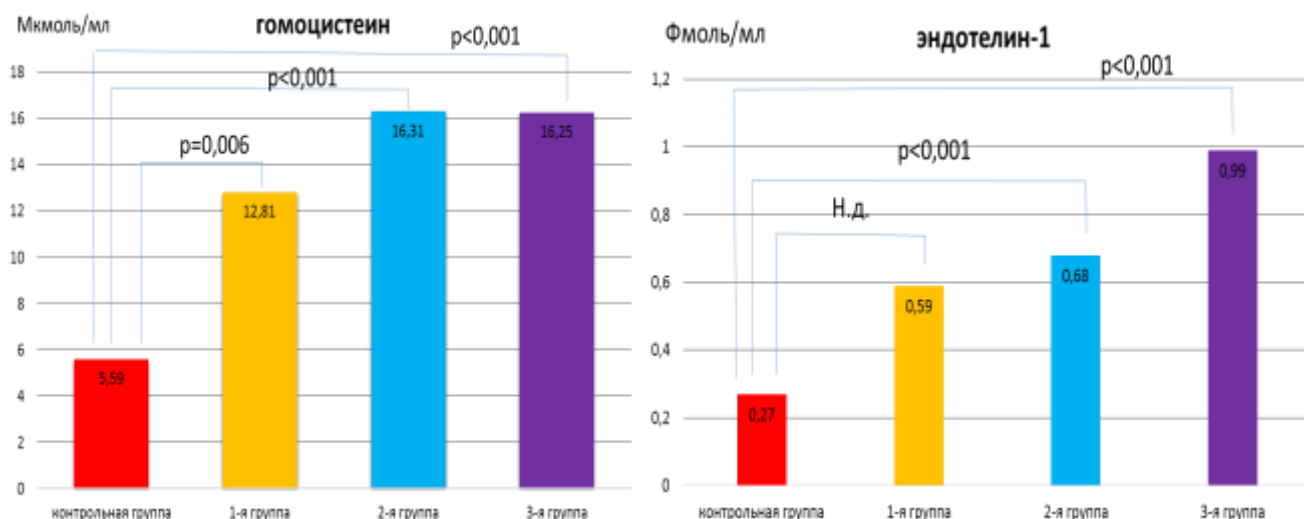


Рисунок 22 – Показатели гомоцистеина и эндотелина-1 в группах в сравнении с группой контроля

Таблица 47 – Отношение шансов развития неблагоприятного исхода

Показатель	Группа 1 (НМТ)			Группа 2 (ИзМТ)			Группа 3 (ожирение)		
	ОШ	95% ДИ		ОШ	95% ДИ		ОШ	95% ДИ	
Возраст, годы	0,958	0,827	1,110	0,998	0,986	1,010	0,994	0,982	1,007
ИМ	0,822	0,402	1,683	0,979	0,655	1,464	0,933	0,613	1,422
Базальная гликемия, ммоль/л	1,019	0,808	1,286	0,729	0,474	1,121	0,958	0,884	1,037
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	1,239	0,908	1,691	0,761	0,529	1,095	0,960	0,897	1,028
Ожирение	1,000	0,290	3,454	0,882	0,441	1,767	0,894	0,644	1,242
Поражение 1 сосуда	1,201	0,515	2,802	0,947	0,600	1,495	0,889	0,601	1,313
Поражение 2 сосудов	0,832	0,357	1,942	0,919	0,576	1,465	0,909	0,554	1,492
Поражение 3 сосудов	1,000	0,375	2,664	0,833	0,459	1,512	0,777	0,437	1,380
Многососудистое поражение	1,000	0,290	3,454	0,944	0,487	1,833	0,772	0,410	1,457
Курение	0,822	0,402	1,683	0,839	0,554	1,270	0,947	0,653	1,375
ОХС, ммоль/л	1,002	0,804	1,248	0,980	0,875	1,098	0,959	0,866	1,063
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,033	0,721	1,482	1,003	0,838	1,201	0,930	0,783	1,106
ХС неЛВП, ммоль/л	1,042	0,784	1,384	0,973	0,849	1,115	0,964	0,852	1,090
ОТ/ОБ	1,011	0,311	3,284	0,896	0,458	1,752	0,803	0,424	1,520
ИМТ, кг/м ²	1,001	0,951	1,054	0,996	0,973	1,021	0,993	0,974	1,013
ОТ, см	1,001	0,986	1,015	0,999	0,992	1,006	0,998	0,992	1,004
ОБ, см	1,000	0,985	1,016	0,999	0,992	1,006	0,998	0,992	1,004
Апо-В, г/л	1,000	0,990	1,010	0,999	0,992	1,005	0,999	0,993	1,005
Апо-А1, г/л	1,002	0,988	1,016	1,000	0,992	1,007	0,997	0,991	1,004
Полнота реваскуляризации	1,125	0,572	2,214	0,939	0,627	1,404	0,925	0,655	1,308
Прием статинов	1,167	0,391	3,483	0,913	0,505	1,651	0,852	0,487	1,488
Наличие ИР	0,857	0,287	2,557	0,741	0,481	1,141	0,693	0,459	1,046
НОМА-IR, усл. ед.	1,005	0,562	1,796	0,907	0,787	1,045	1,163	1,007	1,343
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,338	0,067	1,701	2,483	1,212	5,090	2,514	1,298	4,870

Продолжение таблицы 47

Показатель	Группа 1 (НМТ)			Группа 2 (ИзМТ)			Группа 3 (ожирение)		
	ОШ	95% ДИ		ОШ	95% ДИ		ОШ	95% ДИ	
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,952	0,865	1,048	1,674	1,190	2,356	1,054	1,009	1,101
Инсулин, мкЕд/мл	0,989	0,861	1,137	0,977	0,935	1,022	1,053	1,000	1,109
ИЛ-6, пг/мл	0,951	0,782	1,156	1,106	1,013	1,207	1,122	1,031	1,220
ФНОα, пг/мл	0,961	0,799	1,156	1,113	1,018	1,217	1,086	1,015	1,164
ИЛ-1, пг/мл	1,105	0,715	1,707	0,993	0,927	1,065	0,997	0,963	1,033
ИЛ-10, пг/мл	0,975	0,808	1,176	0,994	0,900	1,098	1,094	0,971	1,233
Фибриноген, г/л	0,970	0,728	1,293	0,940	0,798	1,107	0,904	0,768	1,064
Lp(a), мг/дл	1,007	0,988	1,026	0,998	0,989	1,007	1,000	0,991	1,008
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; ФНОα – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ОТ/ОБ – отношение объем талии/объем бедер; Lp(a) – липопротеин (а); ИР – инсулинорезистентность; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда									

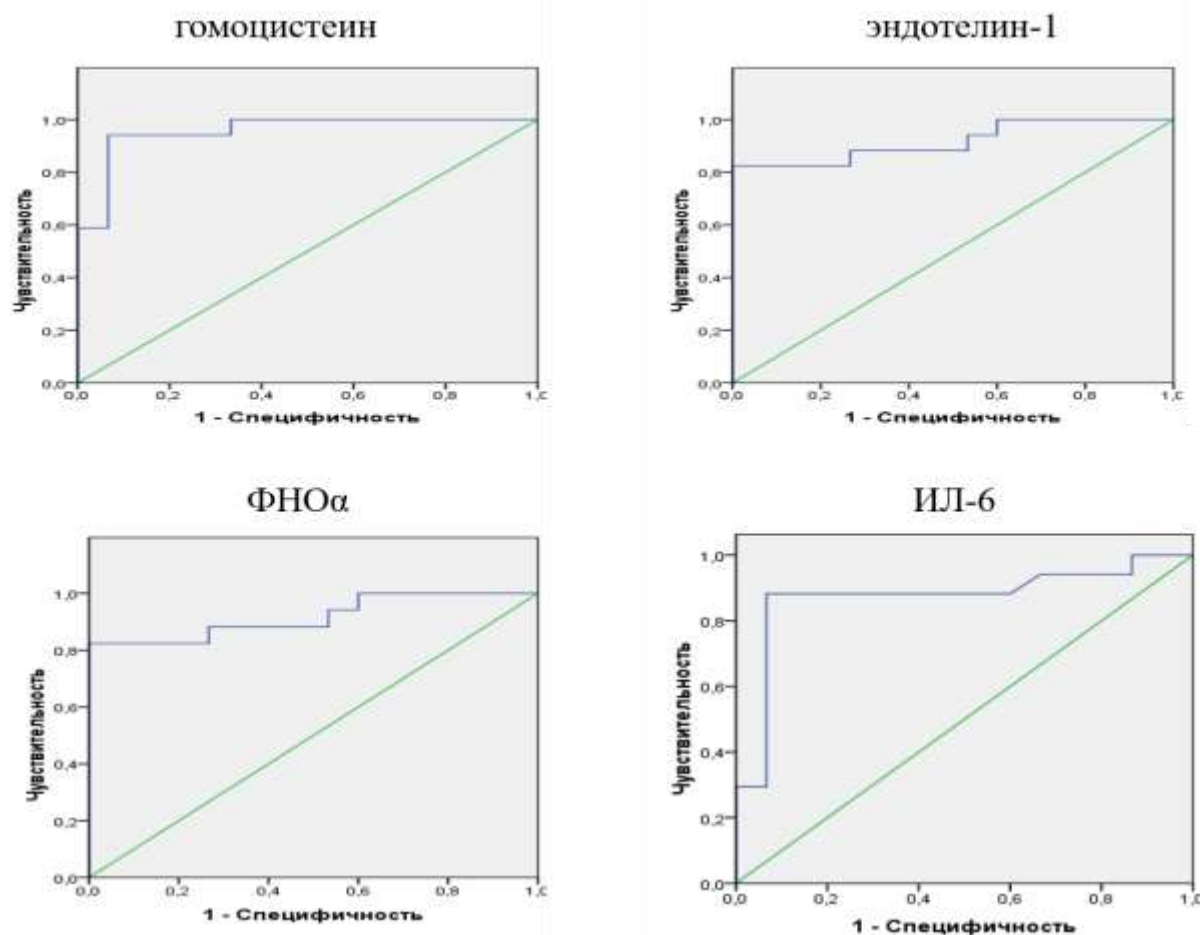
Однако не все показатели отличались высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой AUC, равная 0,75 и соответствующая среднему качеству модели (таблица 48).

По площади под ROC-кривой в группе с ИзМТ наиболее чувствительными и специфичными маркерами в отношении риска развития неблагоприятного исхода оказались гомоцистеин, который увеличивал шансы в 1,7 раза (95 % ДИ 1,190–2,356), площадь под ROC-кривой 0,977, $p < 0,001$, и эндотелин-1 – в 2,5 раза (95 % ДИ 1,212–5,090), площадь под ROC-кривой 0,879, $p = 0,002$. Высокий уровень ФНОα и ИЛ-6 увеличивал риск развития неблагоприятного исхода соответственно на 11,3 % (95 % ДИ 1,212–5,090), площадь под ROC-кривой 0,856, $p = 0,004$, и на 10,6 % (95 % ДИ 1,018–1,217), площадь под ROC-кривой 0,830, $p = 0,007$ (рисунок 23).

Таблица 48 – Отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (95 %ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC)

Показатель	Группа 2 (ИзМТ)					Группа 3 (ожирение)				
	ОШ	95% ДИ		AUC	р	ОШ	95% ДИ		AUC	р
ОХС, ммоль/л	0,980	0,875	1,098	0,424	0,538	0,959	0,866	1,063	0,518	0,871
ТГ, ммоль/л	0,955	0,748	1,219	0,348	0,218	0,949	0,782	1,152	0,326	0,120
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,003	0,838	1,201	0,545	0,712	0,930	0,783	1,106	0,685	0,099
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,977	0,508	1,881	0,337	0,186	0,796	0,409	1,552	0,698	0,078
ХС неЛВП, ммоль/л	0,973	0,849	1,115	0,439	0,622	0,964	0,852	1,090	0,487	0,908
Базальная гликемия, ммоль/л	0,729	0,474	1,121	0,644	0,242	0,958	0,884	1,037	0,492	0,944
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	0,761	0,529	1,095	0,633	0,281	0,960	0,897	1,028	0,497	0,981
Наличие СД 2 типа	0,817	0,523	1,276	0,606	0,389	0,809	0,547	1,195	0,583	0,458
Инсулин, мкЕд/мл	0,977	0,935	1,022	0,659	0,196	1,053	1,000	1,109	0,862	0,001
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,674	1,190	2,356	0,977	<0,001	1,054	1,009	1,101	0,990	<0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,483	1,212	5,090	0,879	0,002	2,514	1,298	4,870	0,958	<0,001
ФНОα, пг/мл	1,113	1,018	1,217	0,856	0,004	1,086	1,015	1,164	0,813	0,005
ИЛ-6, пг/мл	1,106	1,013	1,207	0,830	0,007	1,122	1,031	1,220	0,885	0,001
Фибриноген, г/л	0,940	0,798	1,107	0,765	0,031	1,106	0,940	1,301	0,766	0,018
Апо-В, г/л	0,999	0,992	1,005	0,364	0,268	0,999	0,993	1,005	0,435	0,562
Апо-А1, г/л	1,000	0,992	1,007	0,402	0,424	0,997	0,991	1,004	0,570	0,531
ОТ/ОБ	0,896	0,458	1,752	0,371	0,295	0,803	0,424	1,520	0,495	0,963
ОТ, см	0,999	0,992	1,006	0,197	0,014	0,998	0,992	1,004	0,570	0,531
ОБ, см	0,999	0,992	1,006	0,280	0,074	0,998	0,992	1,004	0,539	0,728
ИМТ, кг/м ²	0,996	0,973	1,021	0,288	0,085	0,993	0,974	1,013	0,542	0,710
ИЛ-1, пг/мл	0,993	0,927	1,065	0,545	0,712	0,997	0,963	1,033	0,513	0,908
ИЛ-10, пг/мл	0,994	0,900	1,098	0,333	0,176	1,094	0,971	1,233	0,281	0,051
Lp(a), мг/дл	0,998	0,989	1,007	0,568	0,580	1,000	0,991	1,008	0,383	0,296
Наличие ИР	0,741	0,481	1,141	0,735	0,056	1,443	0,956	2,179	0,771	0,016

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; ФНОα – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ОТ/ОБ – отношение объем талии/объем бедер; Lp(a) – липопротеин (а); ИР – инсулинорезистентность; ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

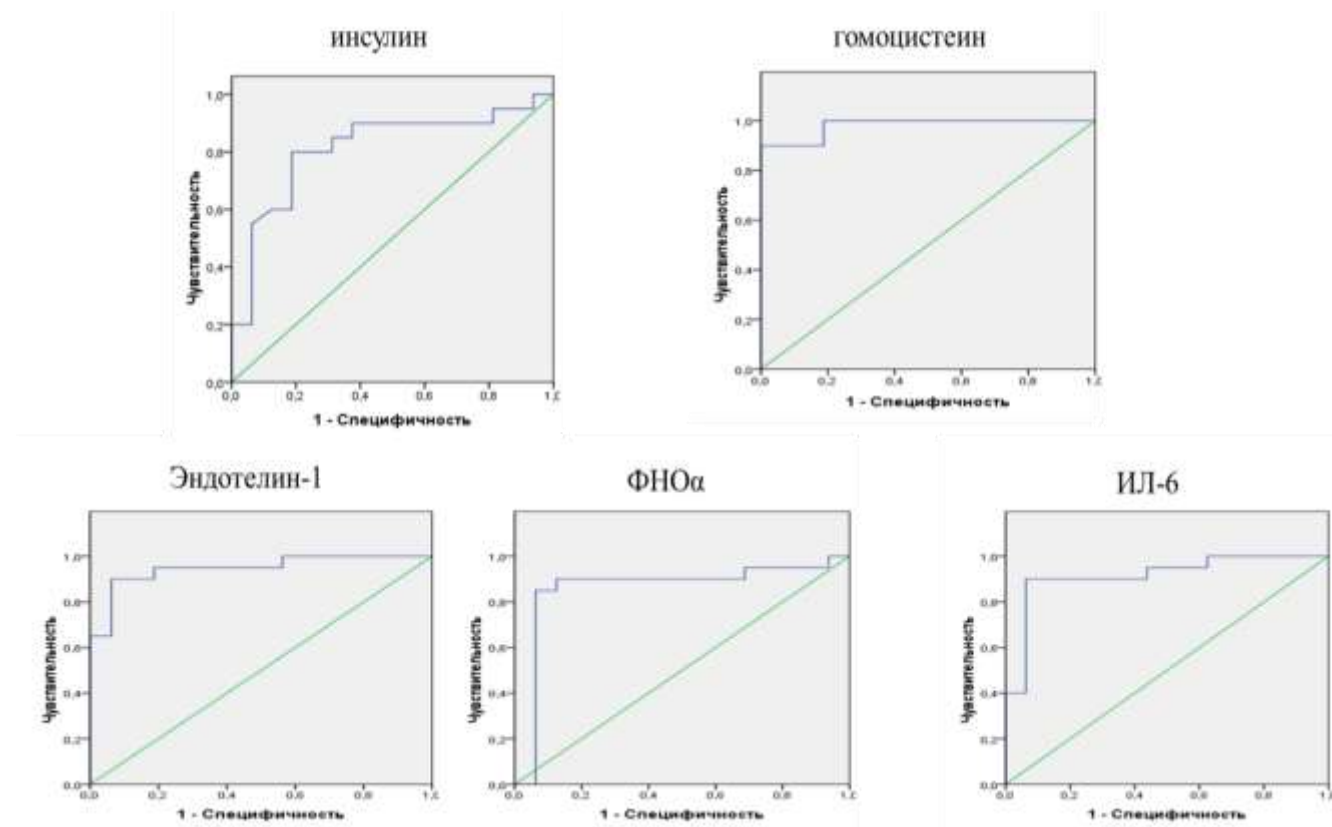


Показатель	ОШ	95% ДИ		AUC	p
Гомоцистеин	1,674	1,190	2,356	0,977	<0,001
Эндотелин-1	2,483	1,212	5,090	0,879	0,002
ФНОα	1,113	1,018	1,217	0,856	0,004
ИЛ-6	1,106	1,013	1,207	0,830	0,007

Рисунок 23 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности определения гомоцистеина, эндотелина-1, ФНОα, ИЛ-6 в группе больных с ИзМТ

В группе больных с ожирением установлено, что наибольшей прогностической силой обладает эндотелин-1, при увеличении концентрации которого вероятность развития неблагоприятного исхода возрастала в 2,5 раза, площадь под ROC-кривой составляла 0,958 (95 % ДИ 1,298–4,870), $p < 0,001$. Также в настоящем исследовании показано, что прогностическим потенциалом обладает уровень гомоцистеина, который повышал риск развития неблагоприятного исхода в течение года в 1,05 раза, площадь под ROC-кривой 0,990 (95 % ДИ 1,009–1,101), $p < 0,001$, уровень ФНОα – ОШ 1,086, площадь под

ROC-кривой 0,813 (95 % ДИ 1,015–1,164), $p=0,005$, и уровень ИЛ-6, который увеличивал риск развития неблагоприятного исхода в 1,1 раза, площадь под ROC-кривой 0,885 (95 % ДИ 1,031–1,220), $p=0,001$, а также инсулин – ОШ 1,053 (95 % ДИ 1,000–1,109), площадь под ROC-кривой 0,862, $p=0,001$ (рисунок 24).



Показатель	ОШ	95% ДИ		AUC	p
Инсулин	1,053	1,000	1,109	0,862	0,001
Гомоцистеин	1,054	1,009	1,101	0,990	<0,001
Эндотелин-1	2,514	1,298	4,870	0,958	<0,001
ФНОα	1,086	1,015	1,164	0,813	0,005
ИЛ-6	1,122	1,031	1,220	0,885	0,001

Рисунок 24 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности определения инсулина, гомоцистеина, эндотелина-1, ФНОα, ИЛ-6 в группе больных с ожирением

В таблице 49 представлена сравнительная ангиологическая характеристика обследованных пациентов, по данным которой статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 49 – Сравнительная характеристика степени тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла в 3 группах, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИзМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49	p
SYNTAX, баллы	12,00 [9,00;21,25]	16,00 [12,00;24,50]	17,75 [8,25;24,25]	0,52
Поражение 1 КА	7 (58,33)	16 (42,11)	31 (63,3)	0,91
Поражение 2 КА	4 (33,33)	17 (44,7)	13 (26,53)	0,19
Поражение 3 КА	1 (8,3)	5 (13,2)	5 (10,2)	0,36
Количество окклюзий КА	4 (33,33)	13 (34,2)	19 (38,8)	0,86
Вид имплантированных стентов:				
СЛП	10 (83,33)	36 (94,74)	47 (95,9)	0,64
ГМС	1 (8,3)	1 (2,6)	2 (4,1)	0,73
СЛП+ГМС	1 (8,3)	1 (2,6)	–	0,21
Осложнение вмешательства	0	1 (2,6)	0	0,71
Бифуркационное поражение	5 (41,7)	13 (34,2)	14 (28,6)	0,68
Устьевое поражение	4 (33,33)	12 (31,6)	25 (51,0)	0,74
Стентирование окклюзий КА	1 (8,3)	3 (7,9)	10 (20,4)	0,07
Полнота реваскуляризации	10 (83,3)	34 (89,47)	42 (85,7)	0,82
КА – коронарная артерия; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент				

Через год после эндоваскулярного вмешательства в 1-й группе (НМТ) значения ОХС уменьшились на 22,02 % ($p=0,037$), ТГ, ХС ЛПВП, апо-В, Lp (a) значимо не изменялись. Это объясняется тем, что пациенты получали статины, которые в меньшей степени оказывают влияние на ТГ и не влияют на уровень Lp (a). ХС ЛПНП уменьшился на 39,12 % ($p=0,006$), ХС неЛВП статистически значимо ($p=0,002$) снизился на 31,14 %, а апо-А1 увеличился на 28,73 % ($p=0,002$). Во 2-й группе с ИзМТ ОХС уменьшился на 19,46 % ($p<0,001$). Концентрации ХС ЛПВП, апо-В, Lp (a) значимо не изменялись. Уровень ХС ЛПНП снизился на 38,13 % ($p<0,001$) и достиг 2,16 [1,89;2,44] ммоль/л. ХС неЛВП уменьшился на 22,70 % ($p<0,001$).

В 3-й группе с наличием ожирения обнаружены изменения показателей липидного спектра, но менее выраженные, чем в первых двух группах. Так, ОХС

уменьшился на 17,74 % ($p=0,029$). Концентрации ХС ЛПВП, апо-В, Lp (a), как и во 2-й группе, значимо не изменялись. Уровень ХС ЛПНП снизился на 40,11 % ($p<0,001$) и достиг 2,27 [1,82;2,72] ммоль/л. ХС неЛВП уменьшился на 19,76 % ($p=0,036$) (таблица 50).

Таблица 50 – Показатели углеводного обмена у пациентов с ИБС в динамике в зависимости от наличия или отсутствия ожирения, Ме [Q25;Q75]

Показатель		1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИзМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49
ОХС, ммоль/л	исходно	5,45 [5,32;6,49]	5,96 [5,49;6,54]	6,20 [5,20;6,88]
	через 1 год	4,25 [3,57;4,77] ^{&}	4,80 [3,50;5,89] ^{&}	5,10 [4,30;6,49] ^{^#&}
ТГ, ммоль/л	исходно	1,83 [1,05;2,30]	2,07 [1,31;2,87]	2,57 [1,62;3,36]
	через 1 год	1,30 [0,94;1,49]	1,64 [1,23;2,27] ^{&}	2,29 [1,65;3,48] ^{*^#}
ХС ЛПНП, ммоль/л	исходно	3,63 [3,10;3,70]	4,17 [3,51;4,45]	3,79 [3,06;4,62]
	через 1 год	2,21 [1,76;2,66] ^{&}	2,58 [1,96;3,21] ^{&}	2,27 [1,82;2,72] ^{&}
ХС ЛПВП, ммоль/л	исходно	1,00 [0,83;1,05]	0,97 [0,83;1,20]	0,97 [0,81;1,10]
	через 1 год	1,05 [0,88;1,18]	1,02 [0,90;1,18]	1,06 [0,88;1,18]
ХС неЛВП, ммоль/л	исходно	4,56 [3,72;4,74]	4,89 [4,43;5,81]	5,11 [4,07;5,83]
	через 1 год	3,14 [2,59; 3,82] ^{&}	3,78 [2,60;4,71] ^{&}	4,10 [3,22;5,65] ^{^#&}
Апо-В, г/л	исходно	1,11[1,00;1,44]	1,04 [0,99;1,21]	1,07 [0,99;1,16]
	через 1 год	1,14 [1,02;1,27]	0,98 [0,88;1,09]	1,05 [0,94;1,14]
Апо-А1, г/л	исходно	0,87 [0,77;0,94]	0,94 [0,74; 1,01]	0,88 [0,83;0,96]
	через 1 год	1,12 [1,03;1,22] ^{&}	1,22 [1,11;1,33] ^{&}	1,09 [0,98;1,19] ^{^#&}
Lp (a), мг/дл	исходно	53,68[45,93;92,49]	56,01[47,43;92,32]	62,35[51,34;92,23]
	через 1 год	49,34[36,33;62,35]	55,19[40,37;70,01]	60,41[38,86;81,96]

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; Lp (a) – липопротеин (a); * – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия 1-й и 2-й групп, # – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия 2-й и 3-й групп, ^ – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия 1-й и 3-й групп, & – $p < 0,05-0,001$, внутригрупповые различия

При проведении корреляционного анализа обнаружена положительная взаимосвязь в группе с ИзМТ между уровнем ФНОα и индексом НОМА-IR ($r=0,458$; $p=0,004$), ИЛ-6 ($r=0,834$; $p=0,000$), фибриногеном ($r=0,380$; $p=0,032$), инсулином ($r=0,394$; $p=0,026$), базальной гликемией ($r=0,374$; $p=0,035$), гомоцистеином ($r=0,759$; $p=0,000$) и эндотелином-1 ($r=0,695$; $p=0,000$) (рисунок 25).

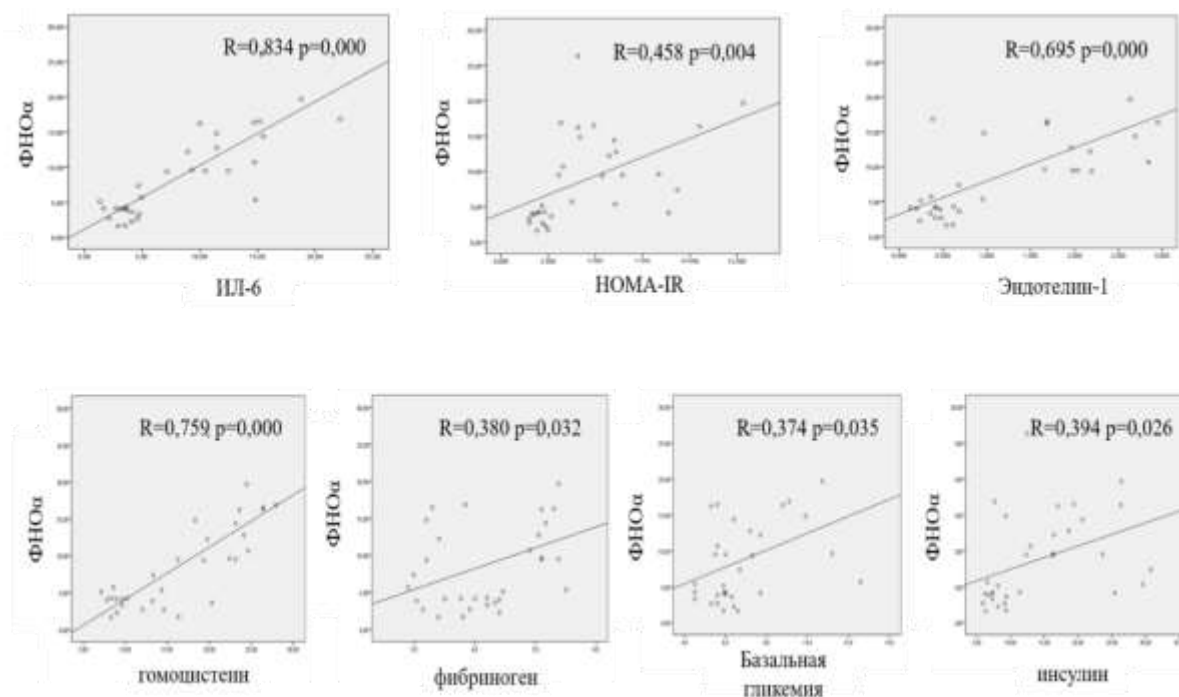


Рисунок 25 – Корреляционные взаимосвязи между ФНОα и биохимическими показателями в группе пациентов с ИзМТ

В группе больных с ожирением также установлены взаимосвязи между уровнем ФНОα и индексом НОМА-IR ($r=0,498$; $p=0,004$), инсулином ($r=0,528$; $p=0,001$), ИЛ-6 ($r=0,687$; $p=0,000$) и гомоцистеином ($r=0,570$; $p=0,0001$) (рисунок 26).

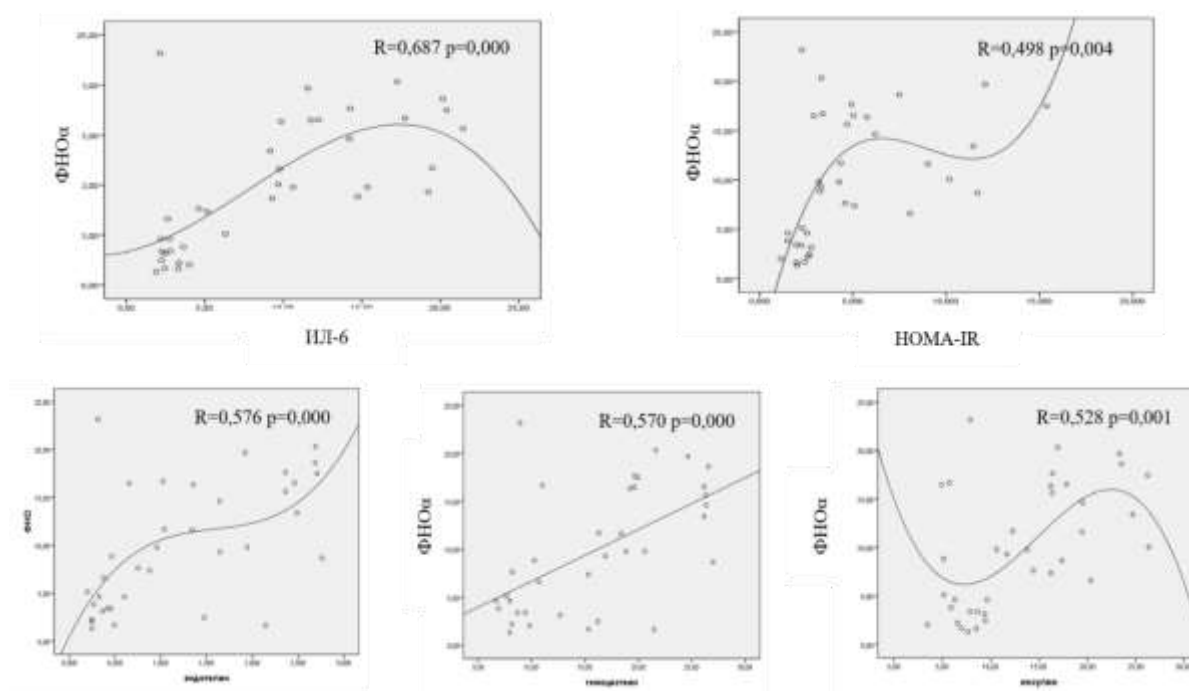


Рисунок 26 – Корреляционные взаимосвязи ФНОα с различными биохимическими показателями в группе больных с ожирением

Кроме того, в группе с ИзМТ установлена положительная корреляционная взаимосвязь ИЛ-6 с ФНО α ($r=0,834$; $p=0,000$), с индексом НОМА-IR ($r=0,475$; $p=0,006$), эндотелином-1 ($r=0,688$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,837$; $p=0,000$), фибриногеном ($r=0,488$; $p=0,005$), инсулином ($r=0,454$; $p=0,009$) (рисунок 27).

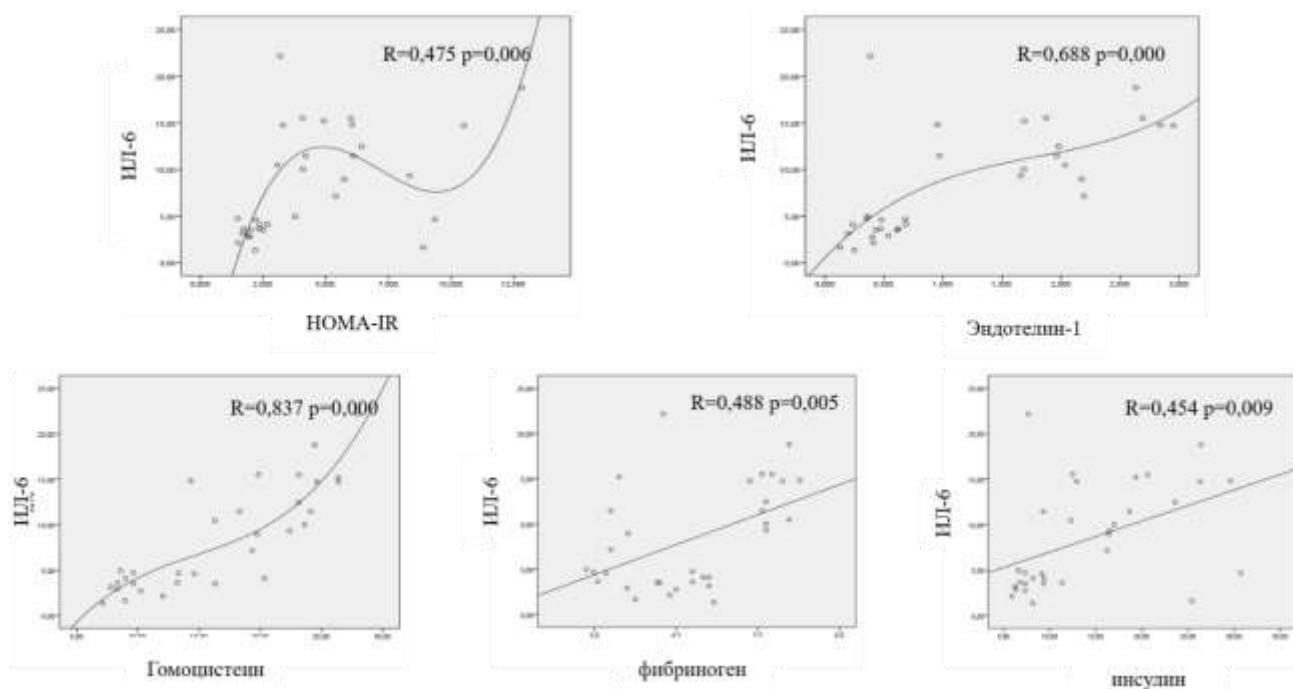


Рисунок 27 – Корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 с биохимическими показателями в группе пациентов с ИзМТ

В группе больных с ожирением также установлены положительные связи ИЛ-6 с ФНО α ($r=0,687$; $p=0,000$), с индексом НОМА-IR ($r=0,388$; $p=0,018$), эндотелином-1 ($r=0,659$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,615$; $p=0,000$), инсулином ($r=0,432$; $p=0,008$) (рисунок 28).

В группе с ИзМТ установлена положительная корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с ИЛ-6 ($r=0,688$; $p=0,000$), с ФНО α ($r=0,695$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,771$; $p=0,000$), фибриногеном ($r=0,539$; $p=0,001$), постпрандиальной гликемией ($r=0,393$; $p=0,047$), индексом НОМА-IR ($r=0,568$; $p=0,001$), инсулином ($r=0,536$; $p=0,002$) (рисунок 29).

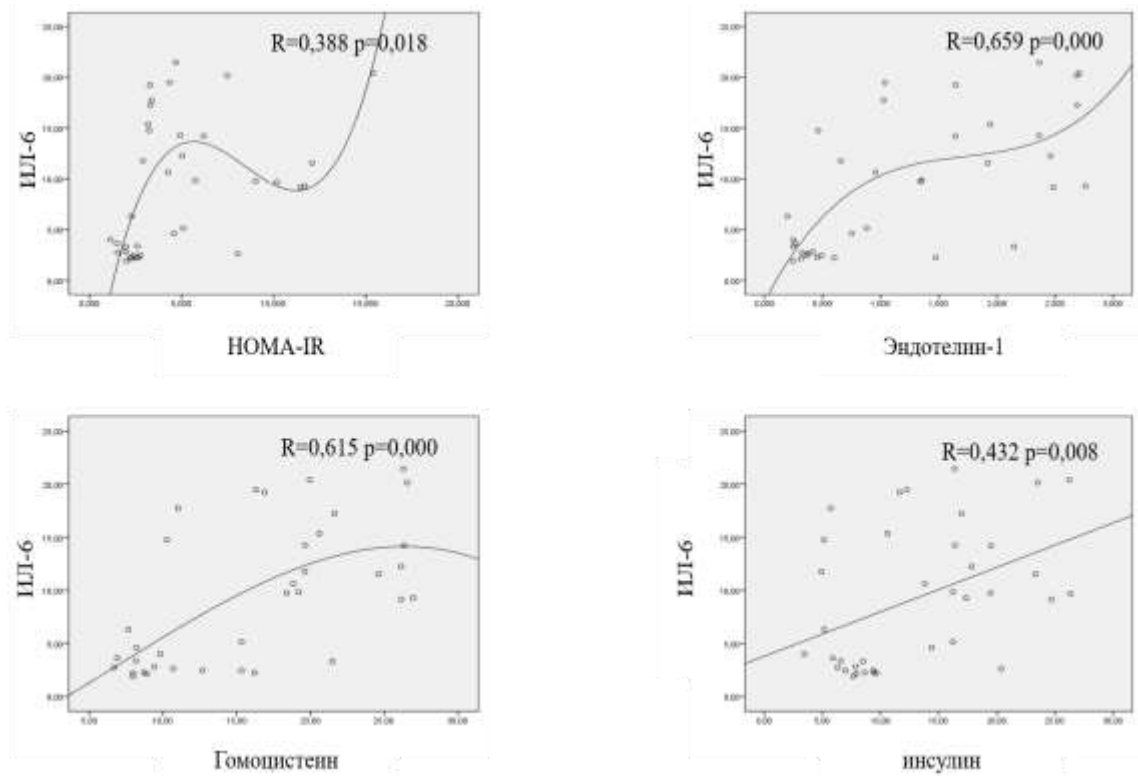


Рисунок 28 – Корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 с биохимическими показателями в группе пациентов с ожирением

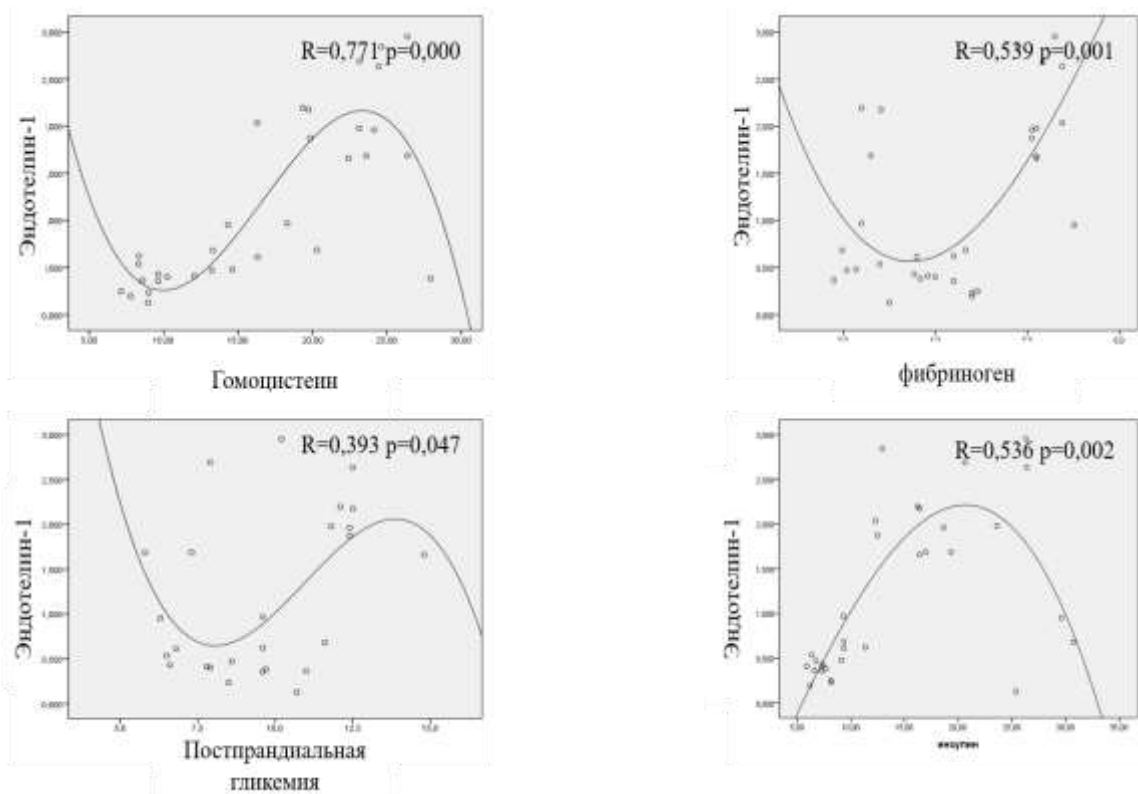


Рисунок 29 – Корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с биохимическими показателями в группе больных с ИзМТ

В группе больных с ожирением выявлена положительная корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с ФНО α ($r=0,576$; $p=0,000$), ИЛ-6 ($r=0,659$; $p=0,000$), ИЛ-1 ($r=0,341$; $p=0,042$), индексом НОМА-IR ($r=0,616$; $p=0,000$), инсулином ($r=0,729$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,616$; $p=0,000$) (рисунок 30).

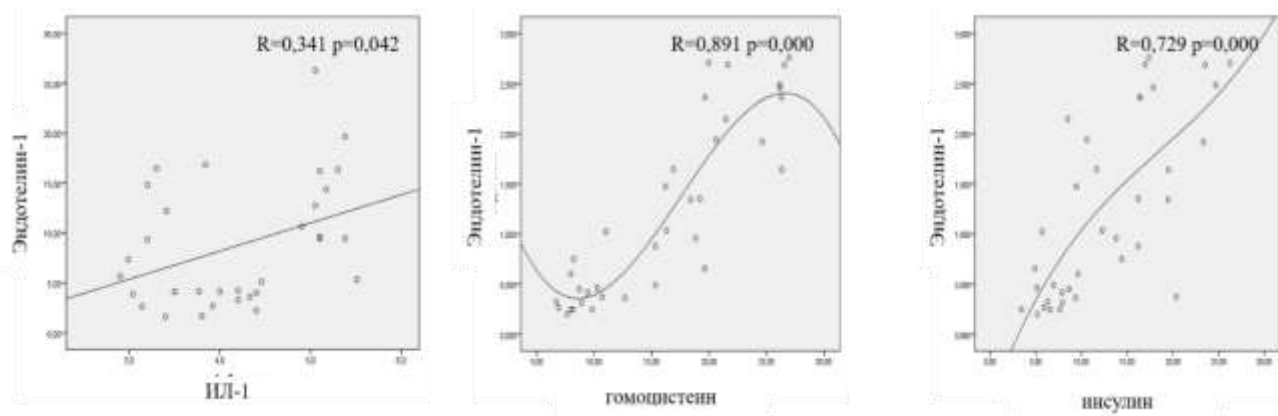


Рисунок 30 – Корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с биохимическими показателями в группе больных с ожирением

3.4.1 Прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

На основании полученных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных с нарушениями углеводного обмена, перенесших ЭР. Коэффициенты регрессионной функции для этой модели представлены в таблице 51.

В модель вошли 2 показателя: гомоцистеин, эндотелин-1. На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3,$$

где a – уровень гомоцистеина; b – уровень эндотелина-1.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Таблица 51 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов с нарушениями углеводного обмена

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	P
X_1	Константа	9,008	9,554	0,002
X_2	Гомоцистеин	–0,318	4,293	0,038
X_3	Эндотелин-1	–5,099	4,409	0,036

Процент правильной классификации – 94,4.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,887.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 5,642, df=8.

Уровень значимости теста $p=0,687$.

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,986. Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности. В результате чувствительность составила 96 %, специфичность – 93,1 % при пороге отсечения $P=0,34$, что говорит о высоком качестве модели (рисунок 31).

При значении $P<0,34$ прогнозировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P\geq 0,34$ больного относили к группе с неблагоприятным течением ИБС.

С целью разработки модели для прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов с ИзМТ провели логистический регрессионный анализ путем пошагового включения предикторов, по итогам которого построили математическая модель. Коэффициенты регрессионной функции для этой модели представлены в таблице 52.

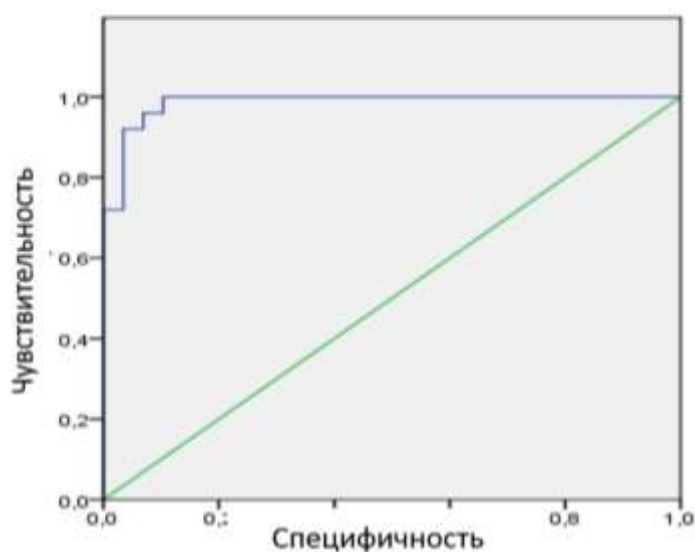


Рисунок 31 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного исхода

Таблица 52 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов с избыточной массой тела

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	P
X_1	Константа	8,070	8,439	0,004
X_2	Гомоцистеин	–0,515	8,736	0,003

Процент правильной классификации – 93,8.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,783.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 7,914, df=8.

Уровень значимости теста $p=0,642$.

В модель вошел один показатель – гомоцистеин.

На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2,$$

где a – уровень гомоцистеина.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC составило 0,957 с чувствительностью 93,3 % и специфичностью 94,1 % при пороге отсечения $P=0,52$ (рисунок 32).

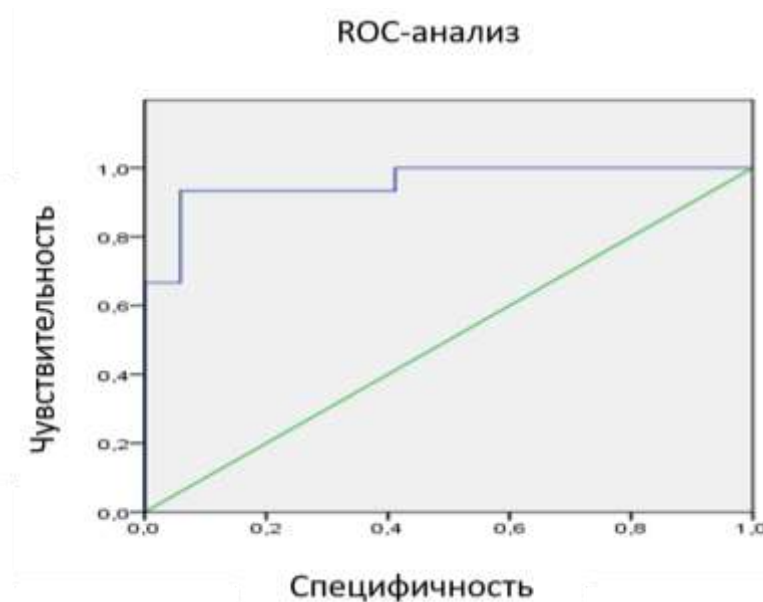


Рисунок 32 – Характеристическая ROC-кривая при определении риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС и ИзМТ

При значении $P < 0,52$ прогнозировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P \geq 0,52$ больного относили к группе с неблагоприятным течением ИБС.

Также построили математическую модель с целью прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС для больных с ожирением. Коэффициенты регрессионной функции для этой модели представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов с ожирением

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	P
X_1	Константа	10,505	5,866	0,015
X_2	ИЛ-6	-0,297	4,018	0,045
X_3	Гомоцистеин	-0,561	4,844	0,028

Процент правильной классификации – 97,2.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,888.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 0,259, $df=7$.

Уровень значимости теста $p=0,999$.

В модель вошли 2 показателя: гомоцистеин и ИЛ-6.

На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3,$$

где a – уровень гомоцистеина; b – уровень ИЛ-6.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC составило 0,988. При этом чувствительность равнялась 100 %, специфичность – 95 % при пороге отсечения $P=0,43$ (рисунок 33).

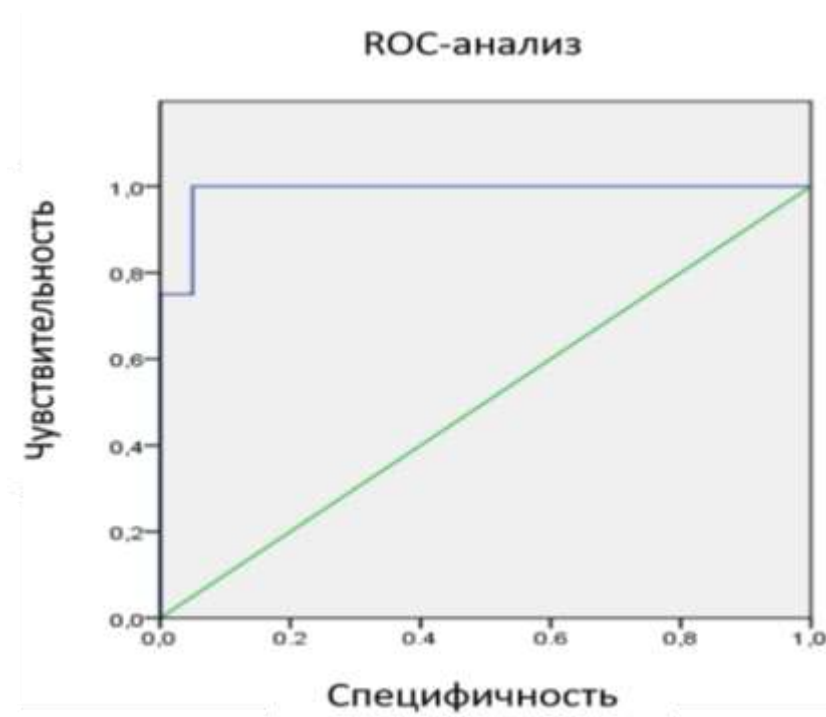


Рисунок 33 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС и ожирением

При значении $P < 0,43$ прогнозировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P \geq 0,43$ больного относили к группе с неблагоприятным течением ИБС.

3.4.2 Отдаленные результаты коронарной реваскуляризации миокарда у больных ИБС в группах с наличием или отсутствием ожирения

В таблице 54 представлены исходы, зарегистрированные за 12-месячный период наблюдения в исследуемых группах больных. Анализ отдаленных результатов показал отсутствие статистически значимых различий по частоте неблагоприятных исходов в трех группах обследованных.

Таблица 54 – Сравнительная оценка отдаленных исходов коронарного стентирования у больных ИБС в группах с наличием или отсутствием ИР, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (НМТ), n=12	2-я группа (ИЗМТ), n=38	3-я группа (ожирение), n=49	p
Рецидив стенокардии	5 (41,67)	15 (39,47)	15 (30,61)	0,85
Нестабильная стенокардия	2 (16,67)	2 (5,26)	3 (6,12)	0,41
Q-ИМ	1 (8,33)	1 (2,63)	6 (12,24)	0,18
Рестеноз целевой коронарной артерии	1 (8,33)	3 (7,89)	3 (6,12)	0,65
Рестеноз ГМС	1 (8,33)	2 (5,26)	0	0,27
Рестеноз СЛП	0	1 (2,63)	3 (6,12)	0,46
Возникновение нового стеноза	4 (33,33)	9 (23,68)	8 (16,33)	0,52
Тромбоз ранее установленного стента	0	2 (5,26)	0	0,82
Смерть	0	0	3 (6,12)	0,16
Инсульт	0	1 (2,63)	0	0,48
ТЭЛА	1 (8,33)	0	0	0,91
КШ	0	1 (2,63)	1 (2,04)	0,86
Прогрессирование ХСН	0	1 (2,63)	4 (8,16)	0,27
Имплантация ЭКС/РЧА	0	2 (5,26)	3 (6,12)	0,63
ИМ – инфаркт миокарда; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор; РЧА – радиочастотная абляция				

Анализируя представленные результаты, необходимо отметить, что в последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что повышение в крови содержания ряда неспецифических маркеров воспаления ассоциируется с увеличением риска развития ИБС, а при уже существующем заболевании – с неблагоприятным прогнозом [434].

Избыточная масса тела и ожирение считаются весомыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИМ, ХСН, а также цереброваскулярных событий. Однако мы не получили статистически значимых различий по неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам в группах с нормальной массой тела и ожирением.

Установленные нами закономерности отражают патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции, аутоиммунных процессов и системных воспалительных реакций в развитии и прогрессировании поражения сосудистой стенки при атеросклеротическом процессе и СД.

Несмотря на огромное число исследований, подтвердивших взаимосвязь повышенного ИМТ и ожирения с хроническими неинфекционными заболеваниями, прогностическая значимость ИМТ достоверно не установлена, поэтому необходимы совместные рекомендации эндокринологов, кардиологов, терапевтов по тактике ведения пациентов с наличием факторов риска ИБС.

3.5 Оценка эффективности вторичной профилактики статинами у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

Доказано, что статины являются высокоэффективными препаратами, снижающими риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Как показывают результаты ряда крупных рандомизированных исследований (4S, CARE, LIPID, HPS, ASCOT-LLA), регулярный прием статинов в течение 5–6 лет уменьшает число повторных ССО: острого ИМ, нестабильной стенокардии и смерти на 25–40 %, ишемических инсультов на 25–30 % [309, 490, 535]. Снижение

уровня ОХС на 25–30 % и ХС ЛПНП на 30–35 % ассоциировалось с уменьшением риска ССО.

Необходимость назначения статинов пациентам высокого риска (при сопутствующих АГ, высокой гиперлипидемии, СД 2-го типа, различных формах ИБС, перенесенном инсульте) доказана в таких исследованиях, как HPS, PROSPER, SPARCL, CARDS и др. [185, 242, 309, 503]. Снижение уровня ХС ЛПНП рекомендовано во многих инструкциях по лечению дислипидемии [103, 460, 520]. За последние десятилетия по результатам рандомизированных исследований [194, 195, 404, 490, 502] в международных и российских рекомендациях целевые уровни ХС ЛПНП для больных ИБС постепенно снижались. С 2011 г. уровень ХС ЛПНП у таких пациентов не должен превышать 1,8 ммоль/л [231, 273]. Наряду с традиционным показателем – ХС ЛПНП – эксперты в области липидологии рекомендуют введение в повседневную клиническую практику нового показателя – уровня ХС неЛВП [62]. После достижения целевых значений ХС ЛПНП вторичной (альтернативной) целью липидснижающей терапии при СД 2-го типа становится снижение ХС неЛВП, что означает уменьшение до целевого уровня ТГ и увеличение ХС ЛПВП [270].

Как показывают многочисленные данные, статины не только обладают благоприятным гиполипидемическим действием, но и оказывают плеiotропные эффекты, благодаря противовоспалительной активности, и улучшают функцию эндотелия.

Мы изучили влияние терапии аторвастатином и розувастатином на липидный профиль, показатели воспаления, ИР у пациентов с ИБС в течение года после перенесенной ЭР.

Под наблюдением находилось 156 пациентов с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию посредством стентирования КА, в возрасте от 49 до 65 лет. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 102 пациента, которые получали аторвастатин в средней дозе $28,88 \pm 9,18$ мг/сут, во 2-ю группу – 54 пациента, получавших розувастатин в средней дозе $15,43 \pm 6,33$ мг/сут. Все обследованные были

сопоставимы по основным характеристикам. Вместе с тем пациенты 2-й группы статистически значимо чаще курили ($\chi^2=3,899$, $df=1$, $p=0,048$), а также у них чаще диагностировали безболевою ишемию миокарда ($\chi^2=5,778$, $df=1$, $p=0,016$). В контрольную группу были включены 12 человек без выявленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Средний возраст лиц контрольной группы составил 58 [53;66] лет (таблица 55).

Таблица 55 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, Me [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54
Пол (м/ж)	81/21	48/6
Возраст, годы	58,00 [53,00;65,00]	55,50 [49,75;63,00]
ИМТ, кг/м ²	29,52 [27,64;32,29]	30,61 [28,41;33,39]
ОТ, см	102,00 [97,00;108,00]	103,50 [99,00;114,00]
ОБ, см	98,00 [94,00;105,00]	103,00 [95,00;110,00]
ОТ/ОБ	1,03 [1,02;1,05]	1,04 [1,03;1,05]
Стаж ИБС, мес	5,00 [1,00;10,00]	9,00 [3,00;42,00]
Ожирение	45 (44,12)	29 (53,70)
Стенокардия напряжения, абс. число (%):		
II ФК	43 (42,16)	21 (38,88)
III ФК	59 (57,84)	30 (55,55)
IV ФК	–	–
Безболевая ишемия	–	3 (5,56)*
ФК ХСН (NYHA), абс. число, %:		
I	12 (11,76)	7 (12,96)
II	84 (82,36)	43 (79,63)
III	6 (5,88)	4 (7,41)
Перенесенный первичный ИМ, абс.число (%)	67 (65,69)	27 (50,00)
Повторный ИМ, абс.число (%)	3 (2,94)	4 (7,41)
НРС, абс.число (%)	11 (10,78)	12 (22,22)
ФП, абс.число (%)	4 (3,92)	3 (5,55)
ЖЭС I–III град. по Lown, абс.число (%)	10 (9,80)	10 (18,52)
Наличие АГ, абс.число (%)	96 (94,12)	53 (98,15)
НУО, абс.число (%):	102 (100,00)	54 (100,00)
Повышение гликемии натощак, абс.число (%)	5 (4,90)	3 (5,56)
НТГ, абс.число (%)	27 (26,47)	11 (20,37)
СД 2-го типа, абс.число (%)	70 (68,63)	40 (74,07)
Курение, абс.число (%)	38 (37,25)	29 (53,70)*

Продолжение таблицы 55

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54
Отягощенная наследственность, абс.число (%)	30 (29,41)	21 (38,88)
Креатинин, мкмоль/л	77,00 [71,00;95,00]	88,00 [73,00;95,25]
СКФ (СКД-ЕРІ): мл/мин/1,73м ²	84,00 [75,00;96,00]	84,00 [74,00;97,00]
ТФН, Вт	50,00 [25,00;75,00]	45,00 [25,00;75,00]
ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; НУО – нарушение углеводного обмена; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; * – p < 0,05–0,001, межгрупповые различия		

Контроль гликемии осуществляли посредством соблюдения диеты в 33 (32,35 %) случаях в 1-й группе и в 50 % случаев во 2-й группе, остальные получали сахароснижающую терапию (таблица 56).

Таблица 56 – Сравнительная оценка патогенетической терапии в группах, абс. число (%)

Терапия	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54
β-адреноблокаторы	88 (86,27)	48 (88,89)
Нитраты	20 (19,61)	11 (20,37)
иАПФ	71 (69,61)	37 (68,52)
БРА	21 (20,59)	14 (25,93)
Диуретики	27 (26,47)	14 (25,93)
Варфарин	12 (11,76)	8 (14,82)
Ацетилсалициловая кислота	102 (100,00)	54 (100,00)
Статины	102 (100,00)	54 (100,00)
Антагонисты кальция	34 (33,33)	15 (27,78)
Диета	33 (32,35)	27 (50,00)
Гипогликемические препараты:		
метформин (сиофор)	64 (62,75)	25 (46,29)
глибенкламид (манинил)	40 (39,22)	16 (29,63)
глимепирид (амарил)	2 (1,96)	1 (1,85)
гликлазид (диабетон)	5 (4,90)	–
гликлазид (диабетон)	17 (16,67)	8 (14,81)
Инсулинотерапия	5 (4,90)	2 (3,70)
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II		

Все показатели липидного профиля исходно в двух группах не имели значимых различий, при этом уровни ОХС, ТГ, апо-В, апо-А1, апо-В/апо-А1, Lp (a) в обеих группах были выше по сравнению с группой контроля ($p=0,031-0,001$) (таблица 57).

Таблица 57 – Показатели липидного профиля пациентов в сравнении с группой контроля, Me [Q25;Q75]

Показатель	Группа контроля, n=15	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54	p	Различия с группой контроля
ОХС, ммоль/л	5,11 [4,38;5,25]	5,88 [5,11;6,78]	5,87 [4,56;6,80]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=0,006$ $p_{2-к}=0,004$
ТГ, ммоль/л	1,57 [1,13;1,64]	2,29 [1,56;2,95]	2,02 [1,50;3,12]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=0,005$ $p_{2-к}=0,031$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,19 [2,70;3,36]	3,62 [2,88;4,20]	3,47 [2,69;4,17]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=н.д.$ $p_{2-к}=н.д.$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 [0,86;1,17]	1,00 [0,84;1,20]	1,02 [0,91;1,22]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=н.д.$ $p_{2-к}=н.д.$
ХС нелВП, ммоль/л	3,95 [3,28;4,21]	4,75 [4,05;5,60]	4,60 [3,28;5,51]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=0,007$ $p_{2-к}=н.д.$
Апо-В, г/л	56,49 [52,57;70,92]	106,46 [96,87;122,93]	104,63 [98,39;126,30]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
Апо-А1, г/л	153,62 [134,28;171,50]	89,50 [79,57;104,70]	90,19 [83,53;102,35]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
Апо-В/Апо-А1	0,68 [0,59;0,75]	1,23 [0,97;1,45]	1,21 [0,97;1,43]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
Lp(a), мг/дл	8,75 [5,28;12,67]	79,37 [52,04;101,85]	76,82 [50,89;104,64]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; апо-В – аполипопротеин В; апо-А1 – аполипопротеин А1; Lp (a) – липопротеин (a)					

При включении пациентов в исследование уровня базальной и постпрандиальной гликемии, а также индекса НОМА-IR в 1-й группе пациентов, получавших аторвастатин, статистически значимо были выше по сравнению со 2-й группой и с группой контроля. При сравнении лабораторных данных пациентов обеих групп с контрольной группой имелись значимые различия по всем показателям углеводного обмена (таблица 58).

Таблица 58 – Характеристика маркеров углеводного метаболизма, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Группа контроля, n=15	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54	p	Различия с группой контроля
Гликемия базальная, ммоль/л	4,77 [4,32;5,22]	6,25 [5,60;7,23]	5,85 [5,38;6,63]	$p_{1-2}=0,028$	$p_{1-к}=0,007$ $p_{2-к}=0,043$
Гликемия поспрандиальная, ммоль/л	–	9,60 [7,60;11,80]	8,55 [7,03;9,83]	$p_{1-2}=0,015$	–
Инсулин, мкЕд/мл	5,55 [4,54;7,01]	16,01 [9,40;20,22]	14,71 [8,35;21,06]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
С-пептид, нг/мл	1,00 [0,86;1,14]	1,61 [1,18;2,03]	1,45 [1,04;1,86]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=0,03$ $p_{2-к}=0,08$
НОМА-IR, усл. ед.	1,39 [1,02;1,77]	4,43 [2,77; 6,08]	3,82 [2,20;5,41]	$p_{1-2}=0,014$	$p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
HbA1c (у пациентов с СД 2 типа), %	5,41 [4,92;5,89]	6,55 [5,90; 7,85]	6,65 [5,95; 7,38]	$p_{1-2}=н.д.$	$p_{1-к}=0,04$ $p_{2-к}=0,009$
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HbA1c – гликированный гемоглобин					

По результатам настоящего исследования у больных 1-й группы по сравнению с группой контроля диагностировали увеличение концентрации в крови ИЛ-6 в 1,7 раз, ИЛ-1 в 6,4 раза и снижение уровня ИЛ-10 в 2,7 раза. У пациентов 2-й группы, получавших в течение года розувастатин, установили статистически значимое увеличение только уровня ИЛ-1 – в 8 раз по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), а противовоспалительный ИЛ-10 оказался ниже в 2 раза (таблица 59).

Концентрация маркера внутрисосудистого воспаления ЛП-ФЛА2 в 1-й группе превышала в 5,2 раза показатели группы контроля, во 2-й группе – в 3 раза ($p=0,001$). Значения других биомаркеров воспаления – резистина, гомоцистеина, эндотелина-1 – в 1-й и 2-й группах статистически значимо были повышены по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 60).

Таблица 59 – Сравнительные данные маркеров воспаления в сыворотке крови у больных ИБС, перенесших коронарное стентирование, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Группа контроля, n=15	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54	p ₁₋₂	Различия с группой контроля
ФНОα, пг/мл	2,30 [1,98;3,15]	6,61 [3,37; 15,79]	4,13 [2,43; 9,85]	н.д.	p _{1-к} =н.д. p _{2-к} =н.д.
ИЛ-6, пг/мл	5,26 [4,93;6,34]	8,99 [3,30; 17,35]	4,13 [2,46; 10,65]	0,018	p _{1-к} =0,038 p _{2-к} =н.д.
ИЛ-1, пг/мл	1,94 [1,67;2,38]	12,44 8,49; 20,30]	15,42 [9,33; 23,61]	н.д.	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001
ИЛ-10, пг/мл	5,14 [4,06;6,15]	1,92 [1,49;2,35]	2,61 [1,69; 3,52]	н.д.	p _{1-к} =0,002 p _{2-к} <0,001
ФНОα – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-10 – интерлейкин-10					

Таблица 60 – Сравнительная характеристика ЛП-ФЛА2, резистина, гомоцистеина и эндотелина-1, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Группа контроля, n=15	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54	p ₁₋₂	Различия с группой контроля
ЛП-ФЛА2, нг/мл	190,92 [166,14;217,90]	990,74 [649,13;1255,30]	578,10 [517,66; 676,77]	0,001	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} =0,001
Резистин, нг/мл	3,61 [2,34; ,13,00]	6,20 [4,57;8,16]	5,24 [4,81;7,09]	н.д.	p _{1-к} =0,004 p _{2-к} =0,017
Гомоцистеин, мкмоль/мл	5,39 [3,95; 6,99]	16,39 [10,69;23,14]	9,75 [8,35;18,38]	0,002	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,27 [0,20;0,38]	1,03 [0,43;1,91]	0,47 [0,35;1,05]	0,012	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} =0,043
ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2					

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 61. Наиболее информативными маркерами развития неблагоприятного исхода в 1-й группе оказались повышенные уровни экспрессии эндотелина-1, гомоцистеина, ИЛ-6 и ФНОα, инсулина, НОМА-IR, ЛП-ФЛА2, а также наличие ИР. Во 2-й группе такими показателями были концентрация

ИЛ-1, ИЛ-10, фибриногена, Lp(a), базальной и постпрандиальной гликемии, апо-В, апо-А1, ХС ЛПНП, ХС неЛВП, ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ, ИМТ, атеросклеротическое поражение КА, ожирение и перенесенный ИМ.

Таблица 61 – Отношение шансов развития неблагоприятного исхода у пациентов после ЭР

Показатель	Группа 1 (аторвастатин)			Группа 2 (розувастатин)		
	ОШ	95 % ДИ		ОШ	95 % ДИ	
Возраст	1,023	0,972	1,076	1,021	0,947	1,100
ИМ	1,150	0,916	1,443	1,827	1,238	2,697
Базальная гликемия, ммоль/л	1,044	0,989	1,102	1,157	1,051	1,273
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	1,022	0,981	1,064	1,094	1,022	1,172
Наличие ожирения	1,155	0,894	1,493	1,915	1,296	2,831
Поражение 1 сосуда	1,108	0,857	1,434	2,144	1,375	3,343
Поражение 2 сосудов	1,271	0,948	1,704	1,913	1,231	2,971
Поражение 3 сосудов	1,243	0,928	1,665	2,115	1,323	3,381
Многососудистое поражение	1,386	0,835	2,301	2,981	1,471	6,040
Табакокурение	1,229	0,937	1,611	1,222	0,361	4,135
ОХС, ммоль/л	1,061	0,994	1,133	1,005	0,629	1,608
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,070	0,962	1,190	1,323	1,111	1,574
ХС неЛВП, ммоль/л	1,071	0,989	1,159	1,231	1,081	1,402
ОТ/ОБ	1,308	0,892	1,919	2,740	1,522	4,935
ИМТ, кг/м ²	1,009	0,996	1,022	1,036	1,015	1,056
ОТ, см	1,003	0,999	1,007	1,010	1,005	1,016
ОБ, см	1,013	0,841	1,220	1,011	1,005	1,017
Резистин, нг/мл	1,048	0,967	1,136	1,032	0,903	1,180
Апо-В, г/л	1,007	0,992	1,022	1,009	1,004	1,015
Апо-А1, г/л	1,000	0,981	1,019	1,011	1,004	1,017
Полнота реваскуляризации	0,232	0,045	1,198	0,565	0,378	0,844
Прием статинов	0,704	0,179	2,774	0,397	0,212	0,742
Наличие ИР	1,290	1,032	1,611	1,499	1,037	2,167
НОМА-IR, усл. ед.	1,108	1,031	1,191	1,073	0,954	1,206
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,757	1,574	4,832	2,740	1,522	4,935
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,051	1,017	1,087	2,752	1,560	4,852
Инсулин, мкЕд/мл	1,032	1,008	1,057	2,570	1,428	4,624
ИЛ-6, пг/мл	1,050	1,015	1,085	0,960	0,914	1,009
ИЛ-1, пг/мл	1,012	0,989	1,036	1,050	1,016	1,086
ИЛ-10, пг/мл	1,017	0,986	1,049	1,087	1,034	1,143
ФНО α , пг/мл	1,046	1,009	1,084	1,027	1,001	1,077
Фибриноген, г/л	1,091	0,962	1,237	1,285	1,074	1,538
Lp(a), мг/дл	1,002	0,998	1,006	1,011	1,004	1,019
ЛП-ФЛА2, нг/мл	1,298	1,114	1,482	1,001	0,999	1,003

При анализе представленных данных обнаружено, что не все показатели отличались высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой (AUC), равная 0,75, соответствующая среднему качеству модели (таблица 62).

Таблица 62 – Отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) в развитии неблагоприятного исхода

Показатель	Группа 1 (аторвастатин)				Группа 2 (розувастатин)					
	ОШ	95 % ДИ		AUC	р	ОШ	95 % ДИ		AUC	р
ОХС, ммоль/л	1,061	0,994	1,133	0,592	0,119	1,005	0,629	1,608	0,504	0,775
ТГ, ммоль/л	1,120	0,972	1,290	0,501	0,986	1,415	1,107	1,810	0,521	0,966
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,070	0,962	1,190	0,512	0,844	1,323	1,111	1,574	0,515	0,874
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,288	0,907	1,829	0,532	0,584	0,979	0,936	1,023	0,602	0,369
ХС нелВП, ммоль/л	1,071	0,989	1,159	0,566	0,266	1,231	1,081	1,402	0,524	0,949
Базальная гликемия, ммоль/л	1,044	0,989	1,102	0,554	0,348	1,157	1,051	1,273	0,549	0,602
Постприанальная гликемия, ммоль/л	1,022	0,981	1,064	0,568	0,276	1,094	1,022	1,172	0,648	0,117
Наличие СД 2-го типа	1,160	0,917	1,466	0,476	0,766	1,936	1,262	2,972	0,567	0,532
Инсулин, мкЕд/мл	1,032	1,008	1,057	0,709	<0,001	2,570	1,428	4,624	0,857	<0,001
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,051	1,017	1,087	0,943	<0,001	2,752	1,560	4,852	0,960	<0,001
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,757	1,574	4,832	0,962	<0,001	2,740	1,522	4,935	0,957	<0,001
ФНО α , пг/мл	1,046	1,009	1,084	0,675	0,003	1,027	1,001	1,077	0,720	0,004
ИЛ-6, пг/мл	1,050	1,015	1,085	0,701	0,001	0,960	0,914	1,009	0,740	0,006
Фибриноген, г/л	1,091	0,962	1,237	0,632	0,104	1,285	1,074	1,538	0,623	0,248
Резистин, нг/мл	1,048	0,967	1,136	0,657	0,067	1,032	0,903	1,180	0,775	0,120
Апо-В, г/л	1,007	0,992	1,022	0,544	0,588	1,009	1,004	1,015	0,507	0,937
Апо-А1, г/л	1,000	0,981	1,019	0,411	0,271	1,011	1,004	1,017	0,557	0,528
ОТ/ОБ	1,308	0,892	1,919	0,412	0,279	1,260	0,738	2,154	0,663	0,072
ОТ, см	1,003	0,999	1,007	0,427	0,367	1,010	1,005	1,016	0,580	0,374
ОБ, см	1,013	0,841	1,220	0,431	0,396	1,011	1,005	1,017	0,618	0,193
ИМТ, кг/м ²	1,009	0,996	1,022	0,435	0,427	1,036	1,015	1,056	0,596	0,291
ИЛ-1, пг/мл	1,012	0,989	1,036	0,485	0,797	1,050	1,016	1,086	0,510	0,914
ИЛ-10, пг/мл	1,017	0,986	1,049	0,473	0,648	1,087	1,034	1,143	0,594	0,300
Lp(a), мг/дл	1,002	0,998	1,006	0,438	0,286	1,011	1,004	1,019	0,515	0,867
ЛП-ФЛА2, нг/мл	1,298	1,114	1,482	0,933	<0,001	1,001	0,999	1,003	0,525	0,888
Наличие ИР	1,290	1,032	1,611	0,649	0,011	1,499	1,037	2,167	0,814	0,001

По площади под кривой в 1-й группе наиболее чувствительными и специфичными прогностическими маркерами оказались: эндотелин-1, который увеличивал шансы развития неблагоприятного клинического исхода в 2,8 раза (95 % ДИ 1,574–4,832), площадь под ROC-кривой 0,962, $p < 0,001$; ЛП-ФЛА2 – в 1,3 раза (95 % ДИ 1,114–1,482), площадь под ROC-кривой 0,933, $p < 0,001$; гомоцистеин – в 1,1 раза (95 % ДИ 1,017–1,087), площадь под ROC-кривой 0,943, $p < 0,001$ (рисунок 34).

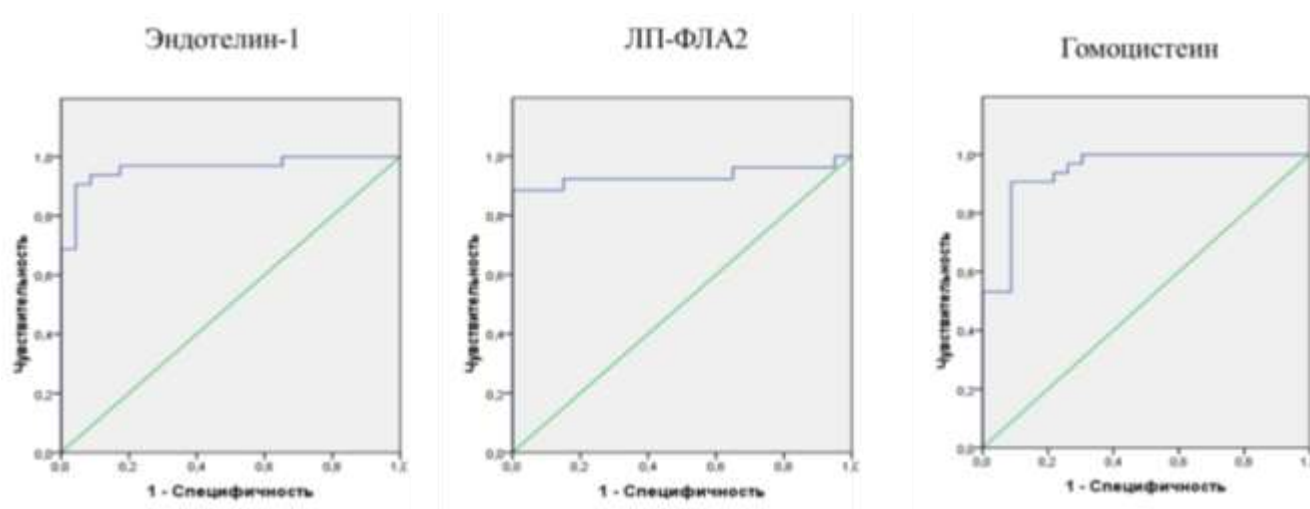


Рисунок 34 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности определения эндотелина-1, ЛП-ФЛА2 и гомоцистеина в 1-й группе пациентов

Увеличение концентрации в крови провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6, а также инсулина и наличие ИР, хотя и имело статистически значимую связь с риском развития неблагоприятного исхода, но не отличалось высокой диагностической специфичностью и чувствительностью: площадь под кривой равнялась 0,70 и менее, что соответствовало неудовлетворительному качеству модели.

Во 2-й группе пациентов установлено, что наибольшей прогностической силой обладает гомоцистеин, который повышает риск развития неблагоприятного исхода в течение года в 2,8 раза (95 % ДИ 1,560–4,852), площадь под ROC-кривой 0,960, $p < 0,001$; эндотелин-1 – в 2,7 раза (95 % ДИ 1,522–4,935), площадь под ROC-кривой 0,957, $p < 0,001$. Также показано, что прогностическим потенциалом обладает инсулин, который увеличивает риск развития неблагоприятного исхода в

2,6 раза (95 % ДИ 1,428–4,624), при этом площадь под ROC-кривой составляла 0,857, $p < 0,001$, а также ИР, которая ассоциировалась с повышением вероятности развития неблагоприятного исхода в 1,5 раза (95 % ДИ 1,037–2,167), площадь под ROC-кривой 0,814, $p < 0,001$ (рисунок 35).

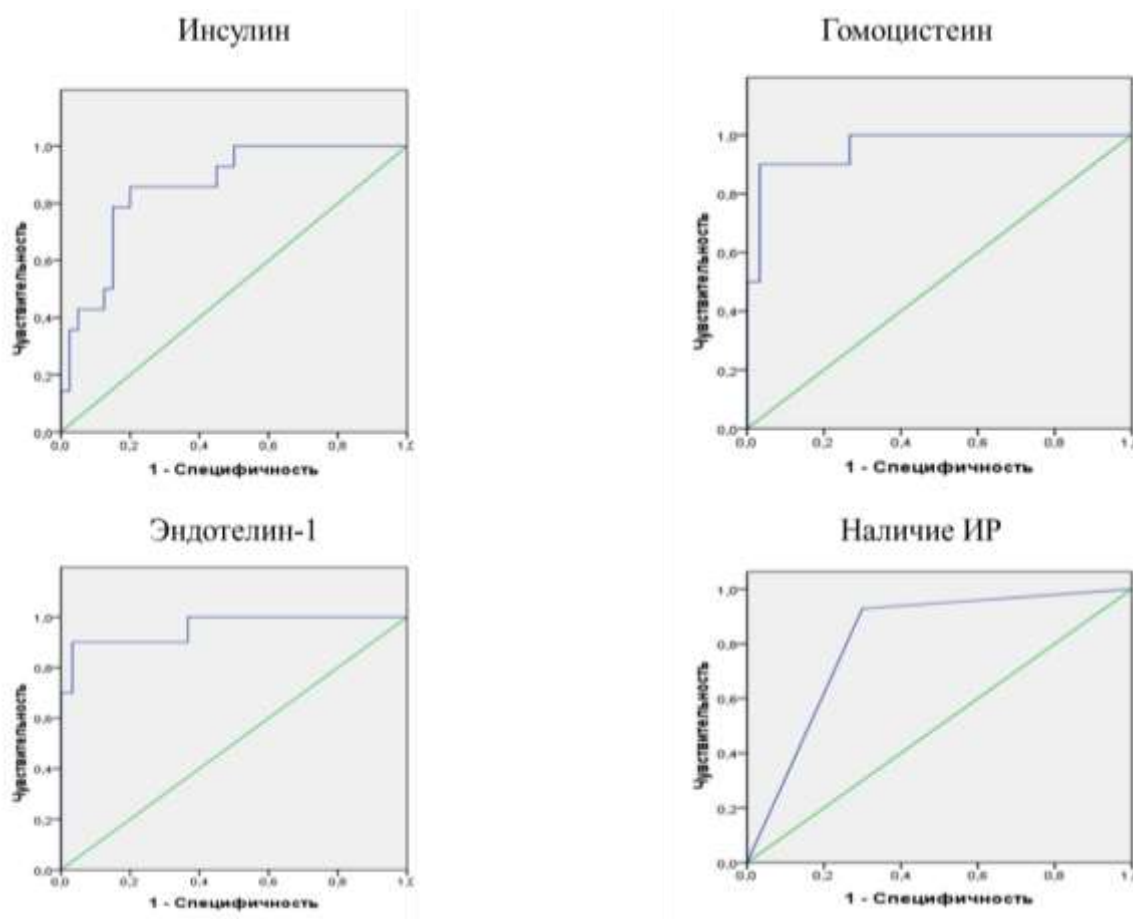


Рисунок 35 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности количественной оценки в крови инсулина, эндотелина-1, гомоцистеина во 2-й группе пациентов

Несмотря на наличие в этой группе статистической значимости различий для ФНО α и ИЛ-6, данные маркеры не показали высокой диагностической специфичности и чувствительности, что отражает площадь под кривой менее 0,75, соответствующая среднему качеству модели.

Через год после эндоваскулярного вмешательства в 1-й группе пациентов (аторвастатин) значения ОХС уменьшились на 18,71 %, ТГ – на 25,33 % ($p < 0,001$), ХС ЛПНП – на 28,45 % ($p < 0,001$), ХС неЛВП статистически значимо ($p < 0,001$)

снизился на 22,74 %, апо-В – на 9,43 % ($p < 0,001$), ХС ЛПВП, апо-А1, Lp (a) значительно не изменялись.

Во 2-й группе пациентов, получавших розувастатин, также обнаружены изменения показателей липидного спектра, но более выраженные, чем в 1-й группе. Так, ОХС уменьшился на 39,52 % ($p < 0,001$), ТГ – на 34,65 % ($p < 0,001$), апо-В – на 12,5 % ($p < 0,001$). Концентрация в крови ХС ЛПВП, апо-А1, Lp (a), как и в 1-й группе, значительно не изменялась. Уровень ХС ЛПНП снизился на 49,28 % ($p < 0,001$) и достиг 1,76 [1,46;2,27] ммоль/л, при этом у 20 (37 %) пациентов был зарегистрирован целевой уровень. ХС неЛВП уменьшился на 48,48 % ($p < 0,001$) (таблица 63).

Таблица 63 – Показатели липидного обмена у пациентов с ИБС в динамике в зависимости от терапии статинами, Ме [Q25;Q75]

Показатель		1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54
ОХС, ммоль/л	исходно	5,88 [5,11;6,78]	5,87 [4,56;6,80]
	через 1 год	4,78 [4,04;5,34] ^{&}	3,55 [3,29;3,94] ^{&*}
ТГ, ммоль/л	исходно	2,29 [1,56;2,95]	2,02 [1,50;3,12]
	через 1 год	1,71 [1,30;2,23] ^{&}	1,32 [1,01;1,85] ^{&*}
ХС ЛПНП, ммоль/л	исходно	3,62 [2,88;4,20]	3,47 [2,69;4,17]
	через 1 год	2,59 [2,21;3,03] ^{&}	1,76 [1,46;2,27] ^{&*}
ХС ЛПВП, ммоль/л	исходно	1,00 [0,84;1,20]	1,02 [0,91;1,22]
	через 1 год	1,05 [0,92;1,17]	1,15 [0,89;1,21]
ХС неЛВП, ммоль/л	исходно	4,75 [4,05;5,60]	4,60 [3,28;5,51]
	через 1 год	3,67 [3,10;4,25] ^{&}	2,37 [2,11;2,90] ^{&*}
Апо-В, г/л	исходно	1,06 [0,96;1,22]	1,04 [0,98;1,26]
	через 1 год	0,96 [0,80;1,11] ^{&}	0,91 [0,83;1,11] ^{&}
Апо-А1, г/л	исходно	0,89 [0,79;1,04]	0,90 [0,83;1,02]
	через 1 год	0,93 [0,82;1,11]	0,94 [0,81;1,05]
Lp (a), мг/дл	исходно	79,37[52,04;101,85]	76,82 [50,89;104,64]
	через 1 год	74,65 [53,05;96,26]	75,07 [54,61;95,53]
ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; апо-В – аполипопротеин В; апо-А1 – аполипопротеин А1; Lp (a) – липопротеин (a); * – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия; & – $p < 0,05-0,001$, внутригрупповые различия			

Частота достижения целевых показателей липидного спектра среди пациентов 1-й группы по ОХС $< 4,0$ ммоль/л составила 21,6 %, во 2-й группе – 79,6 % ($\chi^2=48,970$, $df=1$, $p=0,000$); ТГ $< 1,7$ ммоль/л – 49 % в 1-й группе и 70,4 % во

2-й ($\chi^2=6,546$, $df=1$, $p=0,011$); ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л – 3,9 % в 1-й группе и 37 % во 2-й ($\chi^2=29,091$, $df=1$, $p=0,000$); ХС неЛВП <2,6 ммоль/л – 14,7 % в 1-й группе и 32,1 % во 2-й группе ($\chi^2=40,707$, $df=1$, $p=0,000$). При этом в 1-й группе у 1 (1,8 %) пациента с достигнутым уровнем ХС ЛПНП развилось неблагоприятное событие (прогрессирование атеросклероза по данным коронарографии), а у 3 (2,9 %) обследованных не развилось ($p=0,317$). В группе пациентов, получавших розувастатин, у 4 (7,4%) больных развились неблагоприятные события, а у 16 (29,6 %) отмечалось благоприятное течение ИБС ($p=0,03$) (рисунок 36).

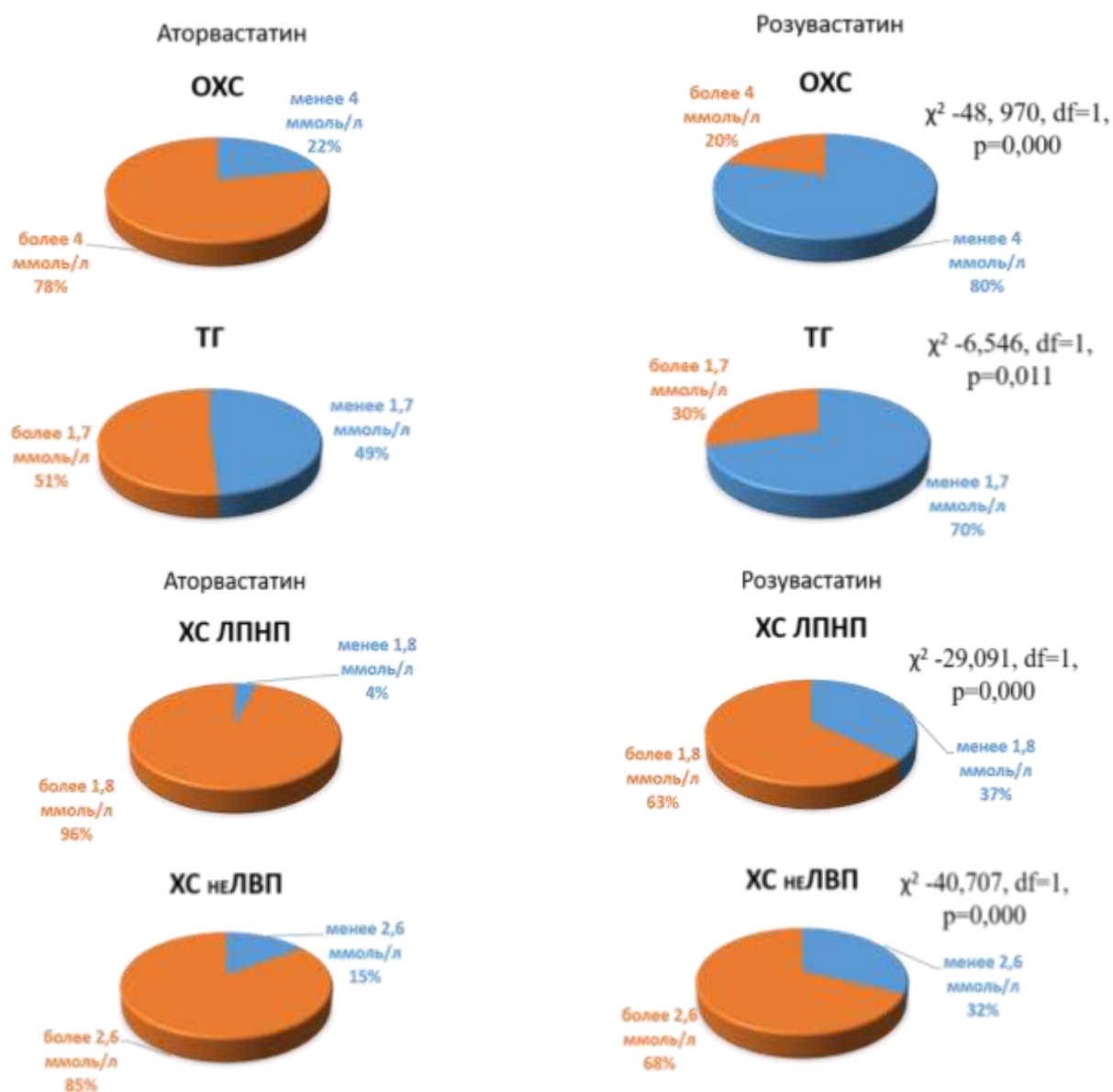


Рисунок 36 – Количество пациентов с достигнутыми целевыми показателями липидного спектра в зависимости от назначаемой терапии в течение 12-месячного проспективного наблюдения

В 1-й группе пациентов ФНО α уменьшился на 64,3 %, ИЛ-1 – на 47,8 %, ИЛ-6 – на 37,6 %, ИЛ-10 увеличился на 73,4 % ($p < 0,001$). Во 2-й группе обследованных ФНО α уменьшился на 60 %, ИЛ-1 – на 64 %, ИЛ-6 – на 65 % ($p < 0,001$), наблюдалась тенденция к увеличению ИЛ-10 на 7,3 %. Имели место явные межгрупповые различия (таблица 64).

Таблица 64 – Динамика факторов воспаления на фоне терапии статинами, Ме [Q25;Q75]

Показатель		1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54
ФНО α , пг/мл	Исходно	6,61 [3,37; 15,79]	4,13 [2,43; 9,85]
	через 1 год	2,36 [1,63;3,21] ^{&}	1,65 [1,20;2,54] ^{&*}
ИЛ-6, пг/мл	Исходно	8,99 [3,30; 17,35]	4,13[2,46; 10,65]
	через 1 год	5,61 [2,11;10,14] ^{&}	1,43 [1,07;2,57] ^{&*}
ИЛ-1, пг/мл	Исходно	12,44 [8,49; 20,30]	15,42 [9,33; 23,61]
	через 1 год	6,49 [3,31;11,33] ^{&}	5,54 [2,59;10,97] ^{&*}
ИЛ-10, пг/мл	Исходно	1,92 [1,49;2,35]	2,61 [1,69; 3,52]
	через 1 год	3,33 [2,22;6,77] ^{&}	2,80 [1,60;5,72]
ФНО α – фактор некроза опухолей; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ^{&} – $p < 0,05-0,001$, внутригрупповые различия; * – $p < 0,05-0,001$, межгрупповые различия			

Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей у больных ИБС, перенесших ЭР, проведен корреляционный анализ.

ОХС в 1-й группе положительно коррелировал с ТГ ($r = 0,562$, $p = 0,000$), с ХС ЛПНП ($r = 0,637$, $p = 0,000$), с ХС неЛВП ($r = 0,944$, $p = 0,000$), в меньшей степени с ЛП-ФЛА2 ($r = 0,334$, $p = 0,023$) (рисунок 37).

Уровень ТГ положительно коррелировал со многими биохимическими показателями: ХС ЛПНП ($R^2 = 0,292$, $p = 0,004$), ХС неЛВП ($r = 0,641$, $p = 0,000$), базальной гликемией ($R^2 = 0,28$, $p = 0,004$), постпрандиальной гликемией ($R^2 = 0,28$, $p = 0,010$), индексом НОМА-IR ($r = 0,216$, $p = 0,030$), ИМТ ($r = 0,247$, $p = 0,012$), резистином ($R^2 = 0,32$, $p = 0,033$), и отрицательно с ХС ЛПВП ($r = -0,300$, $p = 0,002$) (рисунок 38).

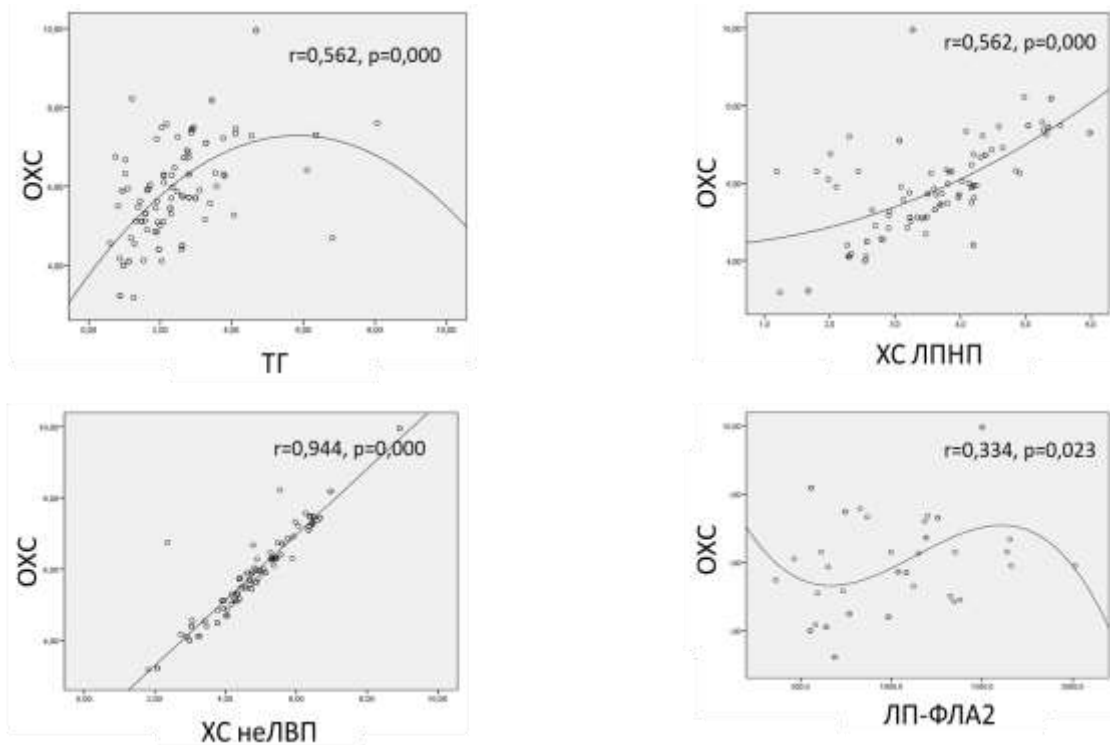


Рисунок 37 – Корреляционные взаимосвязи ОХС с биохимическими показателями в 1-й группе обследованных

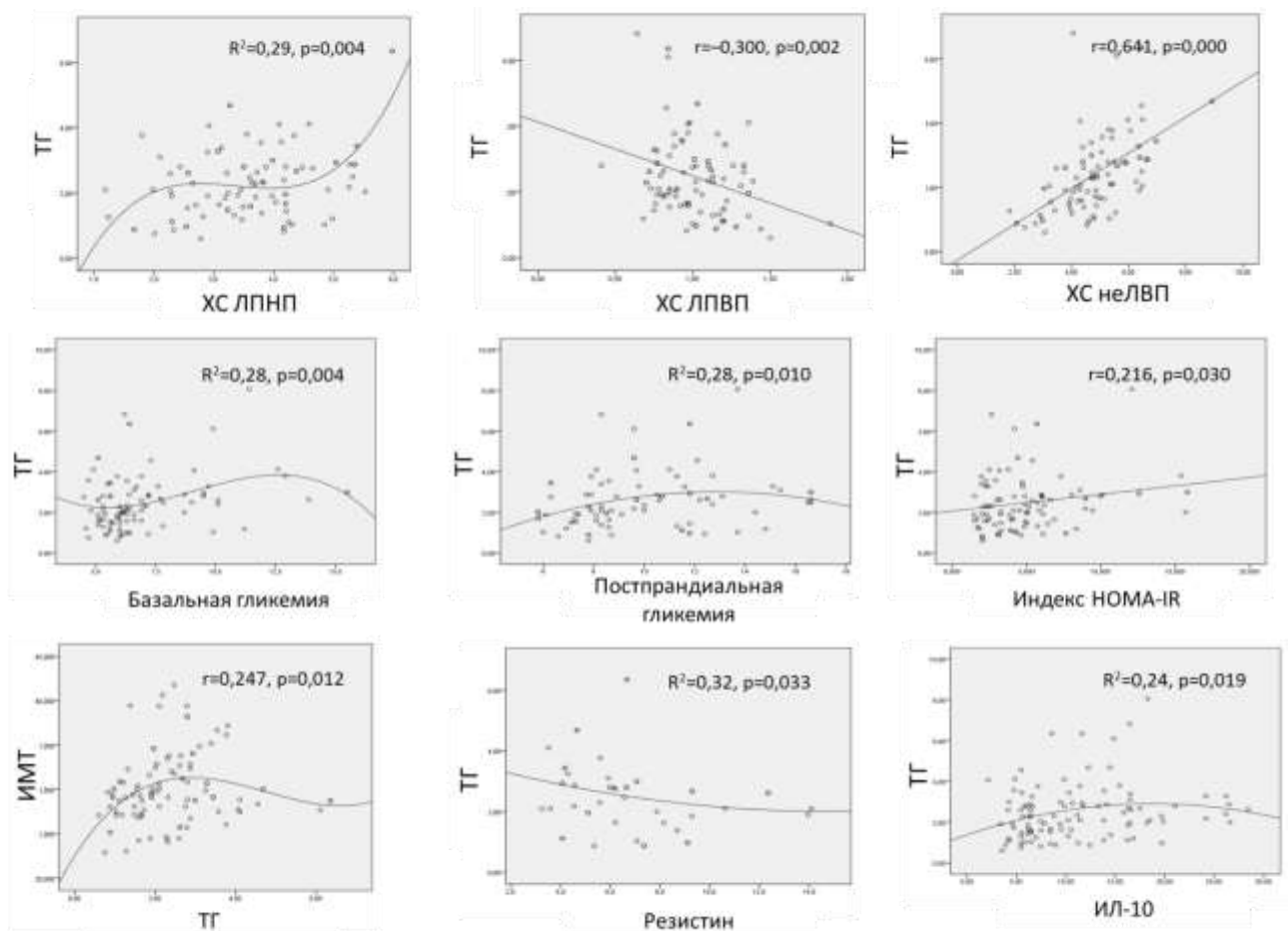


Рисунок 38 – Корреляционные взаимосвязи ТГ с биохимическими показателями в 1-й группе обследованных

Уровень ХС ЛПНП положительно коррелировал с ХС неЛВП ($r=0,634$, $p=0,000$) и отношением апо-В/апо-А1 ($r=0,282$, $p=0,005$) (рисунок 39).

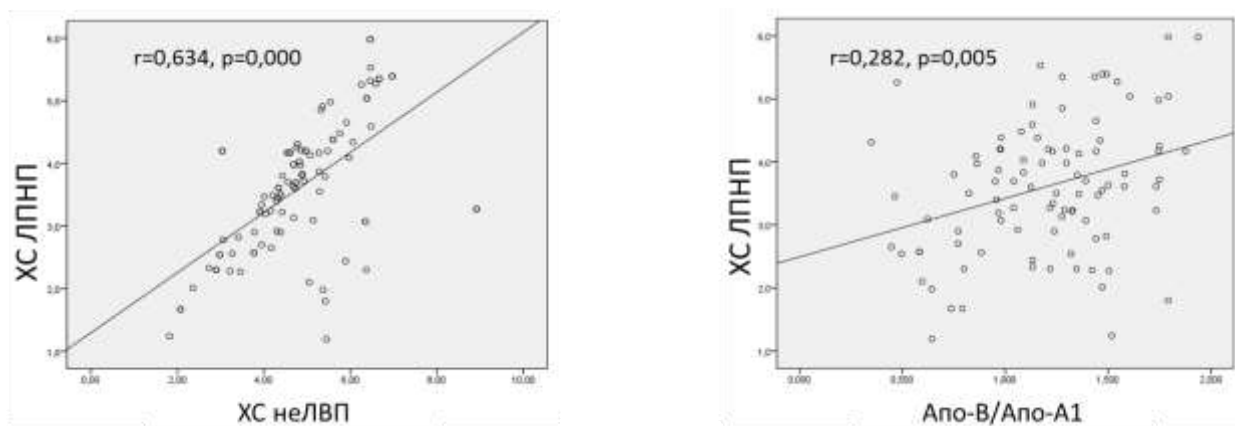


Рисунок 39 – Корреляционные взаимосвязи ХС ЛПНП с биохимическими показателями в 1-й группе обследованных

По результатам исследования установлено, что уровни базальной и постпрандиальной гликемии у пациентов в 1-й группе статистически значимо были выше по сравнению со 2-й группой, составляя 6,25 [5,60; 7,23] ммоль/л и 9,60 [7,90; 11,80] ммоль/л соответственно ($p=0,028$ и $p=0,015$). Это сопровождалось более высокими значениями индекса НОМА-IR – 4,43 [2,77; 6,08] усл. ед. и 3,82 [2,20; 5,41] усл. ед. Через 1 год проспективного наблюдения не отмечено негативного влияния статинов на углеводный обмен. Так, в 1-й группе пациентов произошло статистически значимое снижение показателей постпрандиальной гликемии на 13,54 %, инсулина на 10,37 %, индекса НОМА-IR на 12,19 %, а во 2-й группе гиперинсулинемия регрессировала на 15,97 % и индекс НОМА-IR – на 13,87 % (таблица 65).

Показано, что аторвастатин и розувастатин оказывают положительное влияние на эндотелиальную функцию сосудистой стенки, снижая уровень эндотелина-1 на 36,89 % ($p<0,001$) и на 44,68 % ($p<0,001$) соответственно. Кроме того, обнаружено статистически значимое снижение ($p=0,029$) концентрации ЛП-ФЛА2 в 1-й группе на 26,53 % и во 2-й группе на 27,44 % ($p=0,038$). Значимой динамики уровня резистина выявлено не было (таблица 66).

Таблица 65 – Показатели углеводного обмена у пациентов с ИБС в динамике в зависимости от терапии статинами, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102		2-я группа (розувастатин), n=54		p
	исходно	через год	исходно	через год	
	1	2	3	4	
Глюкоза базальная, ммоль/л	6,25 [5,60; 7,23]	6,10 [5,50; 7,28]	5,85 [5,38; 6,63]	6,00 [5,50; 6,50]	p _{1,2} =0,185 p _{2,4} =0,303 p _{1,3} =0,028 p _{3,4} =0,422
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	9,60 [7,90; 11,80]	8,30 [7,00; 10,60]	8,55 [7,03; 9,83]	7,90 [6,80; 9,60]	p _{1,2} =0,007 p _{2,4} =0,181 p _{1,3} =0,015 p _{3,4} =0,317
Инсулин, мкЕд/мл	16,01 [9,40; 20,22]	14,35 [11,67; 17,04]	14,71 [8,35; 21,06]	12,36 [10,71; 14,01]	p _{1,2} =0,036 p _{2,4} =0,524 p _{1,3} =0,066 p _{3,4} =0,034
С-пептид, нг/мл	1,61 [1,18; 2,03]	1,44 [1,20; 1,68]	1,45 [1,04; 1,86]	1,35 [1,09; 1,61]	p _{1,2} =0,935 p _{2,4} =0,159 p _{1,3} =0,214 p _{3,4} =0,273
НОМА-IR, усл. ед.	4,43 [2,77; 6,08]	3,89 [2,18; 5,66]	3,82 [2,20; 5,41]	3,29 [1,96; 4,51]	p _{1,2} =0,002 p _{2,4} =0,041 p _{1,3} =0,014 p _{3,4} =0,047
HbA1c, %	6,55 [5,90; 7,85]	6,60 [5,70; 7,00]	6,65 [5,95; 7,38]	6,60 [5,20; 7,30]	p _{1,2} =0,083 p _{2,4} =0,661 p _{1,3} =0,626 p _{3,4} =0,447
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance% HbA1c – гликированный гемоглобин					

Таблица 66 – Концентрация ЛП-ФЛА2, резистина, гомоцистеина, эндотелина-1 в динамике в зависимости от терапии, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102		2-я группа (розувастатин), n=54		p
	исходно	через год	исходно	через год	
	1	2	3	4	
ЛП-ФЛА2, нг/мл	990,74 [649,13; 1255,30]	727,89 [632,61; 826,17]	578,10 [517,66; 676,77]	419,48 [241,51; 597,44]	p _{1,2} =0,029 p _{2,4} <0,001 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,038
Резистин, нг/мл	6,20 [4,57; 8,16]	6,11 [4,86; 7,36]	5,24 [4,81; 7,09]	5,77 [4,21; 7,34]	p _{1,2} =0,543 p _{2,4} =0,217 p _{1,3} =0,526 p _{3,4} =0,315

Продолжение таблицы 66

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102		2-я группа (розувастатин), n=54		p
	исходно	через год	исходно	через год	
	1	2	3	4	
Гомоцистеин, мкмоль/мл	16,39 [10,69;23,14]	9,89 [6,84;15,55]	9,75 [8,35;18,38]	5,29 [3,61; 8,73]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{3,4} < 0,001$
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,03 [0,43;1,91]	0,65 [0,36;1,02]	0,47 [0,35;1,05]	0,26 [0,15;0,84]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{1,3} = 0,012$ $p_{3,4} < 0,001$
ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза A2					

В таблице 67 представлены кардиоваскулярные исходы, зарегистрированные за период 12-месячного проспективного наблюдения в исследуемых группах больных. Анализ отдаленных результатов в двух группах обследованных показал практически полное отсутствие статистически значимых различий по частоте неблагоприятных исходов, за исключением рецидива стенокардии ($p=0,002$) и частоты нестабильной стенокардии ($p=0,017$).

Таблица 67 – Основные кардиоваскулярные события в течение 12-месячного проспективного наблюдения у больных ИБС, перенесших ЭР, абс. число (%)

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54	p (χ^2 Пирсона)	p (точный критерий Фишера)
Рецидив стенокардии	40 (39,2)	8 (14,8)	0,002	–
Нестабильная стенокардия	14 (13,7)	1 (1,9)	0,017	–
Q-ИМ	6 (5,9)	1 (1,9)	–	0,42
Рестеноз целевой коронарной артерии	4 (3,92)	2 (3,70)	–	0,24
Рестеноз ГМС	1 (0,98)	1 (1,85)	–	0,16
Рестеноз СЛП	3 (2,94)	1 (1,85)	–	1,00
Возникновение нового стеноза	22 (21,57)	14 (25,93)	0,51	0,52
Тромбоз ранее установленного стента	1 (0,98)	0	–	0,82

Продолжение таблицы 67

Показатель	1-я группа (аторвастатин), n=102	2-я группа (розувастатин), n=54	p (χ^2 Пирсона)	p (точный критерий Фишера)
Смерть от ССС	1 (0,98)	0	–	1,00
Инсульт	0	2 (3,70)	–	0,44
ТЭЛА	1 (0,98)	0	–	0,91
КШ	2 (2,0)	1 (1,9)	–	1,00
Прогрессирование ХСН	2 (2,0)	2 (3,70)	–	0,60
Имплантация ЭКС/РЧА	3 (2,94)	0	–	0,55

ИМ – инфаркт миокарда; СЛП – стент с лекарственным покрытием; ГМС – голометаллический стент; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор; РЧА – радиочастотная абляция; ССС – сердечно-сосудистые события

Проведенный анализ Каплана – Мейера показал отсутствие значимых различий в частоте развития кардиоваскулярных событий в 1-й и 2-й группах в течение одного года наблюдения ($p=0,667$) (рисунок 40).

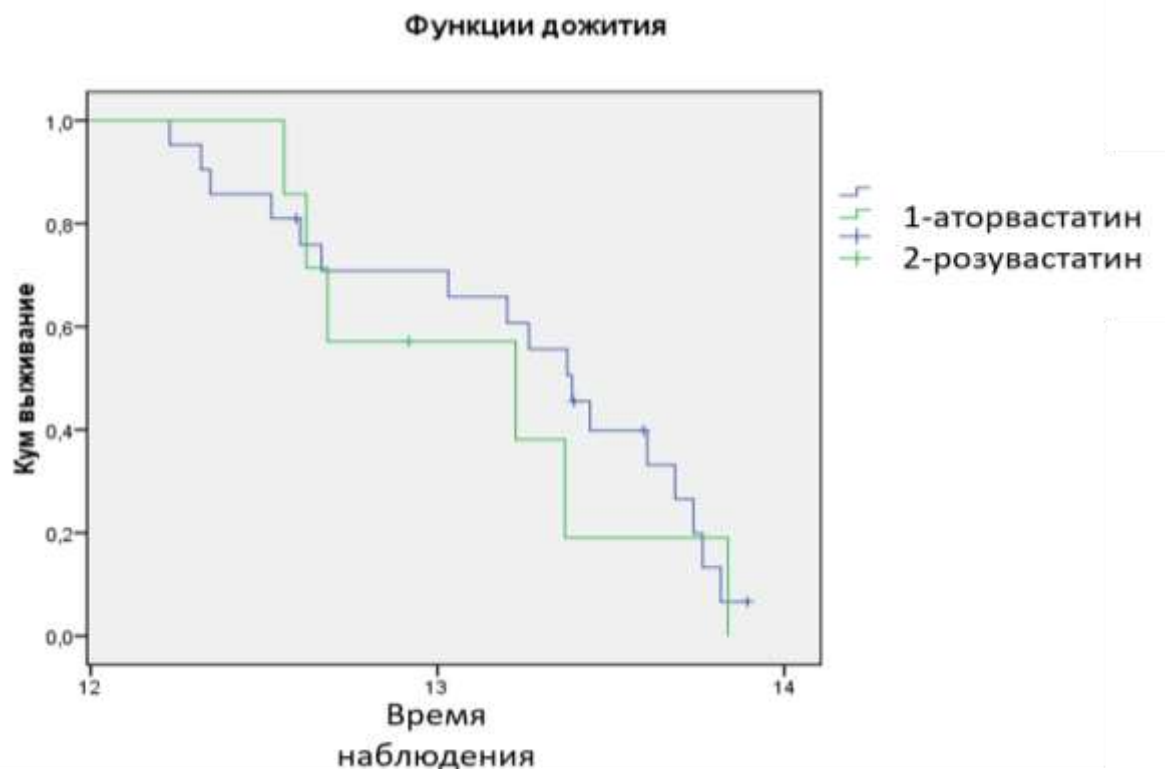


Рисунок 40 – Анализ Каплана – Мейера у больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

На основании полученных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС после перенесенной ЭР у больных в 1-й группе, принимавших аторвастатин. Коэффициенты регрессионной функции для этой модели приведены в таблице 68.

Таблица 68 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов, принимавших аторвастатин

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	p
X_1	Константа	-7,815	9,187	0,002
X_2	Гомоцистеин	0,255	4,001	0,045
X_3	Эндотелин-1	4,275	6,880	0,009

Процент правильной классификации – 90,9.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,830.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 4,949, df=7.

Уровень значимости теста $p=0,666$.

В модель вошли 2 показателя: гомоцистеин, эндотелин-1. На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3,$$

где a – уровень гомоцистеина; b – уровень эндотелина-1.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС после ЭР с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC составило 0,978 с чувствительностью 93,8 % и специфичностью 95,7 % при пороге отсечения $P=0,57$, что свидетельствовало о высоком качестве модели (рисунок 41).

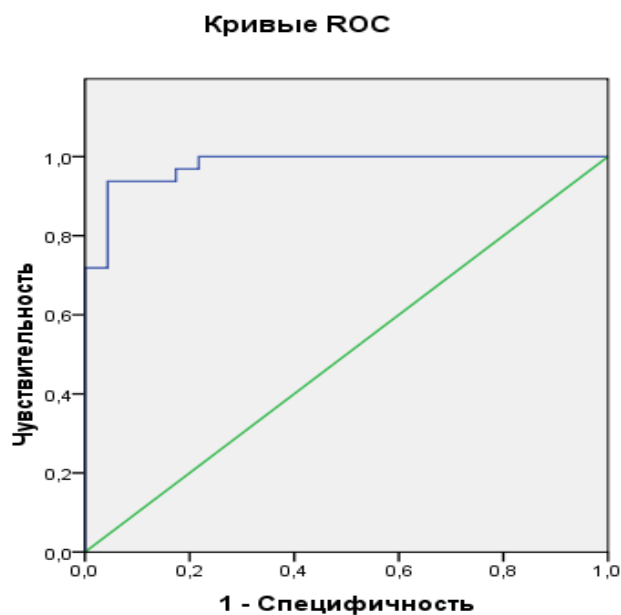


Рисунок 41 – ROC-кривая математической модели прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода в 1-й группе пациентов

При значении $P < 0,57$ прогнозировали благоприятное течение ИБС, а при значении $P \geq 0,57$ больного относили к группе с неблагоприятным течением ИБС.

С целью разработки модели для прогнозирования риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов 2-й группы, принимавших розувастатин, также провели логистический регрессионный анализ путем пошагового включения предикторов, по итогам которого построили математическую модель. Коэффициенты регрессионной функции для этой модели приведены в таблице 69.

Таблица 69 – Коэффициенты регрессионной функции для пациентов, принимавших розувастатин

Коэффициент	Показатель	Значение коэффициента	χ^2	p
X_1	Константа	-7,334	5,416	0,003
X_2	ИЛ-6	1,078	8,566	0,020

Процент правильной классификации – 97,5.

Коэффициент детерминации R^2 Nagelkerke – 0,864.

Значение теста согласия Хосмера – Лемешова – 9,822, df=8.

Уровень значимости теста $p=0,278$.

В модель вошел один показатель – ИЛ-6.

На первом этапе определяли значение функции $F(X)$ по формуле

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2,$$

где a – уровень ИЛ-6.

Далее оценивали вероятность P принадлежности к группе больных с неблагоприятным или благоприятным течением ИБС с помощью формулы

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F},$$

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,718$).

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение площади под ROC-кривой равно 0,963, что характеризует очень высокое качество модели. Оптимальный порог отсечения составил 0,55, при этом достигались высокие чувствительность (90 %) и специфичность (100 %) (рисунок 42).

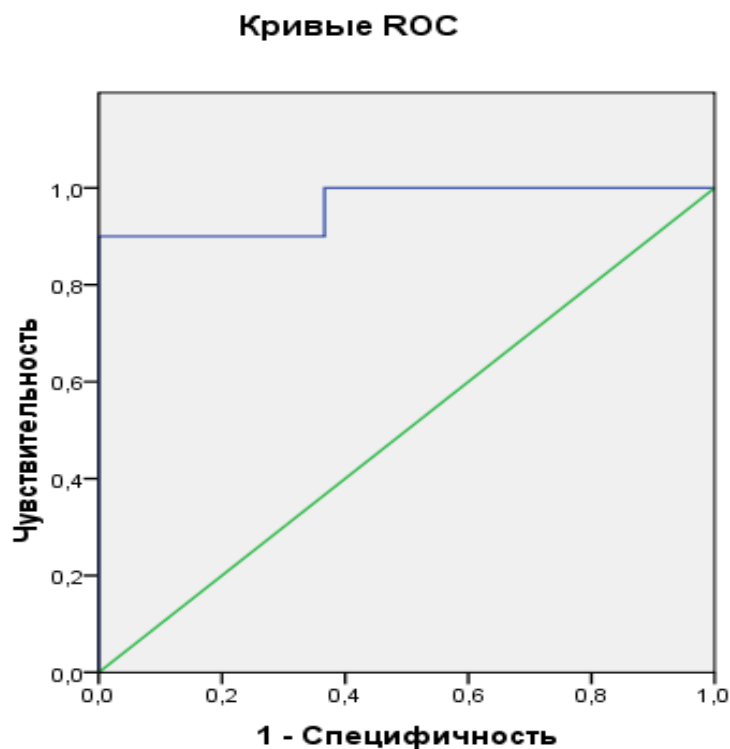


Рисунок 42 – ROC-кривая математической модели прогнозирования риска развития неблагоприятного события у пациентов с ИБС, принимавших розувастатин

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что по гиполипидемической активности аторвастатин несколько уступает розувастатину. При терапии розувастатином отмечалось значимо более выраженное снижение уровня общего ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также достижение целевых показателей ХС ЛПНП у большего процента больных. Оба препарата оказывали положительное липидкорректирующее, эндотелийпротективное, противовоспалительное действие, следовательно, их можно активно использовать в клинической практике для вторичной профилактики атеросклероза и ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных заболеваний в современном обществе. Прогрессирующий рост количества больных диабетом дает основания говорить о нем как о «неинфекционной эпидемии» нашего времени. Наряду с этим СД уже давно рассматривается не столько как эндокринная патология, сколько как заболевание, поражающее сердечно-сосудистую систему. Диабет значительно увеличивает риск кардиомиопатии, нефропатии, ретинопатии, ангиопатии периферических сосудов, атеросклероза и атеротромбоза, АГ, а соответственно таких тяжелых ССО, как ИБС и инсульт. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной сокращения продолжительности жизни больных СД, возрастания риска госпитализаций, высокой потребности в кардиоваскулярных хирургических вмешательствах, а также большой инвалидизации больных, тем самым оказывая существенное неблагоприятное влияние на прогноз.

Согласно современным представлениям СД является независимым фактором риска развития ХСН. Наличие СД значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии, в 2–3 раза повышает смертность по сравнению с общей популяцией. У больных СД относительно рано развивается ишемическая дисфункция ЛЖ, гипертрофия миокарда с микроваскулярными нарушениями и высоким риском развития мозговых инсультов, стенозирующего коронарного атеросклероза на фоне атерогенной дислипидемии и ИР. В связи с этим ХСН развивается у большого количества пациентов, страдающих СД, и прогрессирует гораздо быстрее, чем в общей популяции.

Как известно, риск развития ХСН у больных СД в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета [227]. В исследовании van Melle J.P. [547], включавшем 839 больных ИБС, установлено, что СД увеличивает риск развития ХСН (ОР в 2,17 [95 % ДИ 1,37–3,44] раза). После коррективки по возрасту, полу, расе, курению, физической активности, содержанию ХС ЛПНП в сыворотке крови, наличию сопутствующих АГ и ожирения риск развития ХСН не изменялся. При этом СД

оставался независимым предиктором ХСН (ОР 3,34 [95 % ДИ 1,65–6,76]; $p=0,001$) даже при добавлении таких факторов риска, как ФВ ЛЖ, диастолическая дисфункция, С-реактивный белок и медикаментозная терапия.

Больные ИБС с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ – наиболее неблагоприятный в прогностическом плане контингент кардиологических пациентов при проведении операций по реваскуляризации миокарда. Для них требуется постоянная многокомпонентная консервативная терапия [33, 141]. Выбор оптимального способа лечения больных ИБС с низкой ФВ ЛЖ – одна из нерешенных проблем практической кардиологии [141]. Проведение коронарной ангиопластики и стентирования у данной категории больных сопряжено с риском развития аритмий и острой сердечной недостаточности [475, 546]. Это особенно актуально в когортах пациентов, имеющих высокий риск ССО, например у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, отягощенной ХСН [82].

Большое влияние на результат коронарного вмешательства оказывают кальциноз, извитость артерий, высокая частота бифуркационных стенозов, т.е. факторы, которые обеспечивают высокие показатели по шкале SYNTAX. При таком состоянии коронарных артерий предпочтение отдается КШ как методу, позволяющему получить лучшие отдаленные результаты по критерию частоты повторных вмешательств и полноте реваскуляризации. Однако оценка рисков КШ по критериям Euroscore II определяла высокие значения этого прогностического показателя. Высокий риск летального исхода при выполнении операции в условиях искусственного кровообращения и высокая частота облитерирующего поражения дистального русла КА, когда шунтирование прогностически мало реально, определили выбор в качестве метода реваскуляризации эндоваскулярное вмешательство.

Наиболее частыми причинами возобновления стенокардии после ЭР являются острые, подострые и поздние внутрискелетовые тромбозы, неполная реваскуляризация, рестеноз, прогрессирование атеросклероза в других сегментах или совокупность вышеуказанных причин. Возникновение стенокардии через 2–6 мес после ЭР более типично для рестеноза коронарных стентов, который

развивается вследствие тромбообразования, эластического ремоделирования (Elastic recoil) сосудистой стенки сразу после баллонного растяжения или гиперплазии интимы. Рецидив стенокардии после ЭР не всегда связан с рестенозом. Сохранение болевого стенокардического синдрома в груди после выполнения вмешательства может быть связано и с неполной реваскуляризацией КА. Так, в работе Joelson J.M. et al. (1987) среди 102 обследованных пациентов с рецидивом стенокардии после ЭР обнаружили, что он с наибольшей вероятностью связан с неполной реваскуляризацией миокарда. Основная причина рецидива стенокардии более чем через 6 мес после вмешательства чаще связана с прогрессированием атеросклеротического поражения в нативных КА.

Литературные данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности баллонной ангиопластики и стентирования у больных ИБС при наличии ХСН, немногочисленны и противоречивы. Ряд авторов подчеркивает, что пациенты с декомпенсацией ХСН – группа высокого риска при выполнении ЧКВ (Батыралиев Т.А. и соавт., 2008; Anderson D.R. et al., 1998; Yu M.Y. et al., 2004). Другие, не отрицая этого, отмечают преимущества эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с медикаментозным лечением (Лопатовский П.Ю., Яницкая М.В., 2006; Park S.J. et al., 2003; Agostoni P. et al., 2005).

В связи с вышеизложенным целью исследования являлась оценка отдаленной эффективности эндоваскулярной коронарной реваскуляризации ишемизированного миокарда у больных ИБС, коморбидной СД 2-го типа, отягощенных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

Обследованы 53 пациента с ИБС и ХСН II–III ФК, ФВ ЛЖ менее 45 % (в среднем 38,0 % [32,0; 43,3]) в возрасте от 48 до 58 лет. В 1-ю группу (n=23) вошли пациенты с ИБС и со сниженной сократительной способностью миокарда, во 2-ю группу – 30 больных с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, и низкой ФВ ЛЖ.

Результаты нашего исследования показали, что современный уровень развития эндоваскулярных технологий позволяет проводить вмешательство у больных со сниженной ФВ ЛЖ с высокой эффективностью и безопасностью. Восстановление коронарного кровотока после стентирования как у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, так и в более тяжелой когорте пациентов с ХСН и СД 2-го типа через 1 год позволило улучшить клиническое состояние больных, снизив тяжесть коронарной недостаточности на 94,2 % ($p < 0,001$) в 1-й группе и на 96,4 % ($p < 0,05$) во 2-й группе, повысив физическую толерантность на 25 % и 42,85 % соответственно.

Проведенное нами исследование выявило, что СД, ассоциированный с ИБС и стенозирующим коронарным атеросклерозом, существенно уменьшает функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, способствуя неуклонному прогрессированию ХСН. Характерная для больных СД 2-го типа совокупность морфофункциональных и биохимических изменений миокарда, которую в последнее время принято называть диабетической кардиомиопатией, сопровождается нарушениями диастолических процессов, приводя к ухудшению сократительной способности миокарда с выраженным снижением ФВ ЛЖ [275]. Поэтому больные ХСН и СД 2-го типа имеют более низкое качество жизни и низкую толерантность к физической нагрузке, что ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом и повышенным риском смерти в сравнении с больными ХСН без диабета [385]. Эти важные для кардиологической практики данные подтверждаются в других солидных эпидемиологических исследованиях, продемонстрировавших, что у диабетиков, страдающих ХСН, в среднем гораздо хуже результаты теста 6-минутной ходьбы, уровни переносимой нагрузки, функциональные способности дыхательной системы, более выражена симптоматика ХСН по сравнению с лицами, не имеющими СД (RESOLVD, 2000; Guazzi M. et al., 2002; Tibb A.S. et al., 2005; Ingle L. et al., 2006).

По данным нашего исследования через 1 год после восстановления коронарного кровотока в результате стентирования КА как у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, так и у пациентов с ХСН и СД 2-го типа значительно и

сопоставимо улучшилось клиническое состояние и были достигнуты хорошие ангиологические результаты. Улучшение коронарного кровотока обеспечило повышение сократительной способности миокарда у пациентов обеих групп на 12,8 % и 13,5 %, регресс симптомов ХСН в 93,7 % и 80 % случаев и высокую выживаемость вне зависимости от наличия СД 2-го типа – 91,3 % и 93,3 % соответственно. Наши данные не противоречат другим исследованиям (Li C. et al., 2002; Marsico F.M. et al., 2003; Тепляков А.Т., Гракова Е.В., 2014), из которых следует, что выживаемость больных ИБС с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ через 1 год после стентирования КА остается не ниже 90 % [161]. К этому сроку явных различий по частоте рестенозов/окклюзий стентов в зависимости от их типа и прогрессирования атеросклероза КА в анализируемых группах не установлено, но пациенты с СД 2-го типа значительно чаще ($\chi^2=7,361$, $p=0,04$) нуждались в проведении повторных операций по прямой реваскуляризации миокарда.

Через 3 года после стентирования КА по частоте рецидивов стенокардии, нестабильной стенокардии, нефатальных ИМ, рестенозирования стентов явных различий между двумя группами выявить не удалось, за исключением преобладания количества больных с прогрессированием ХСН. Вместе с тем суммарная частота повторных вмешательств была явно больше в группе с сопутствующим СД 2-го типа ($\chi^2=5,124$, $p=0,041$).

Через 5 лет наблюдения в группе больных СД 2-го типа достоверно преобладала частота рецидивов стенокардии ($\chi^2=4,107$, $p=0,04$) и прогрессирования ХСН ($\chi^2=7,532$, $p=0,006$), а также выполнения повторных вмешательств ($\chi^2=5,124$, $p=0,041$). При этом анализ кривых выживаемости показал, что кривые кумулятивного дожития расходятся с начала 3-летнего наблюдения ($\chi^2=5,412$, $p=0,020$), достигая максимума к концу 5-го года проспекции ($\chi^2=6,468$, $p=0,011$).

Достаточно мощными независимыми факторами риска смерти больных с сочетанием ХСН и СД 2-го типа являются повышенный уровень HbA1c и степень тяжести ХСН. Но важно отметить, что низкая гликемия гораздо значительнее влияет на летальность, чем высокая, прежде всего в связи с большой

летальностью при гипогликемиях [137]. Как показывают результаты нашего исследования, гипогликемия имеет большую прогностическую, чем клиническую значимость. Учитывая неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз эпизодов гипогликемии у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших ЭР, можно рассматривать данные эпизоды в качестве маркера тяжести заболевания и соответственно предиктора неблагоприятного исхода заболевания. Это подтверждается в обсервационном исследовании Eshaghian S. et al. (2006), где уровень $HbA1c \leq 7\%$ был ассоциирован с заметным увеличением 2-летней летальности больных по сравнению с уровнем $HbA1c > 7\%$ (75 % и 50 % соответственно).

В России, по данным Лупанова В.П. (2014), отсутствие жесткого контроля сердечно-сосудистых факторов риска и гликемии после успешной реваскуляризации связано с высоким риском летальности [106]. В нашем исследовании при анализе ФР и выживаемости в отдаленном периоде после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации подтверждается, что по-прежнему предвестниками развития неблагоприятных ССС являются курение (ОШ 3,871, $p=0,01$) и уровень постпрандиальной гипергликемии (ОШ 2,681; $p=0,01$), а также отсутствие адекватного контроля гликемии (уровень $HbA1c > 7\%$; $\chi^2=5,625$, $p=0,018$) и наличие гипогликемических эпизодов ($\chi^2=4,951-6,419$, $p=0,04-0,004$). По данным Теплякова А.Т. и соавт. (2015), у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, с развитием неблагоприятных клинических событий, по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением, помимо повышения содержания иммуно-реактивного инсулина, ЛП-ФЛА2 и основных показателей липидного спектра, выявили статистически значимое увеличение $HbA1c$, индекса НОМА-IR, базальной и постпрандиальной гликемии [139]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Чумаковой Г.А. и соавт. (2010), в котором в качестве ФР рестенозирования стентов у больных СД 2-го типа были выявлены показатели глюкозы (0,2083) и ИЛ-6 (0,2023) [170]. Другие авторы указывают на связь между повышенными значениями индекса НОМА-IR,

лептина, постпрандиального уровня глюкозы крови и повышенным риском рестенозирования голометаллических стентов у больных СД 2-го типа [505].

В ходе нашего исследования установлено, что отдаленные исходы эндоваскулярного лечения ИБС с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ у больных с СД 2-го типа не зависели от типа используемых гипогликемических препаратов: инсулин-сенситайзеров, инсулинобеспечивающих средств или инсулина. Данных о влиянии характера гипогликемической терапии после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на клинические исходы у больных СД нам не удалось найти. Вместе с тем в научной литературе имеются сообщения о сравнении у таких больных эффективности прямой реваскуляризации (КШ) и медикаментозного лечения [372]. В частности, из исследования BARI 2D (n=2368) следует, что эффективность КШ была достоверно выше эффективности медикаментозного лечения за счет меньшей частоты развития повторных ИМ, но только в группе больных СД, получавших метформин.

Поскольку известно, что количество больных ИБС и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ за последние десятилетия продолжает расти (от 2,7 до 9 % случаев), расширяются показания и возможности для инвазивного лечения этой патологии. В то же время отсутствуют научные данные об эффективности процедур реваскуляризации у особо тяжелых в прогностическом плане пациентов с ИБС и ХСН на фоне сниженной ФВ ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа. Особый интерес представляет оценка отдаленной выживаемости. Так, если выживаемость у больных с ишемической дисфункцией миокарда и ФВ ЛЖ < 45 % через 1, 2 и 4 года после стентирования КА составляла 90, 83 и 81 % соответственно [372], то через 5 лет после операции она была на уровне 89,6 %. В нашем исследовании показано, что после имплантации стентов в КА выживаемость к 5 годам достигала 86,6 %, свидетельствуя о высокой эффективности эндоваскулярных вмешательств в группах больных ИБС и систолической ХСН, коморбидной с СД 2-го типа.

Установлено, что риск развития ХСН увеличивается не только при СД 2-го типа, но и при наличии метаболических нарушений, которые расцениваются как преддиабет, проявляющийся гиперинсулинемией, НТГ, ИР, транзиторной

гипергликемией (в отсутствие диабета). Эти патофизиологические процессы являются доказанными факторами повышенного риска ХСН, независимыми от СД и других предикторов СН (Paolisso G. et al., 1991; Swan J.W. et al., 1997; Ingelsson E. et al., 2005). Кроме того, наличие таких нарушений ассоциировано с более низкими функциональными возможностями лиц с ХСН, более выраженной ее симптоматикой (Suskin N. et al., 2000). Зарубежные авторы (Doehner W. et al., 2005; Newton J.D., Squire I.B., 2006) показали, что метаболические отклонения даже без подтвержденного диагноза СД являются предикторами худшего прогноза при ХСН, многократно увеличивая риск смерти, госпитализации, других неблагоприятных исходов.

Наряду с этим ХСН идентифицируется в качестве фактора риска развития ИР и других метаболических нарушений. Рядом авторов было продемонстрировано, что вероятность ИР увеличивается при ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии (Paolisso G. et al., 1991; Swan J.W. et al., 1997).

Механизмы взаимосвязи между ХСН и СД сегодня недостаточно изучены, однако предполагается, что в развитии метаболических нарушений на фоне ХСН могут играть роль гиперактивация симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, хронический воспалительный процесс и неблагоприятное влияние цитокинов (лептина, ФНО α) на чувствительность инсулиновых рецепторов в периферических тканях.

Одним из триггерных факторов, обуславливающих каскад метаболических расстройств, служит ИР. Как известно, ИР является характерной особенностью СД 2-го типа и традиционно рассматривается как важное звено патогенеза заболевания. В общей и диабетической популяции ИР патогенетически тесно связана с кардиоваскулярными факторами риска, включая гипергликемию, дислипидемию, АГ, ожирение, тромбоз и курение. Связь между ИР и заболеваниями сердечно-сосудистой системы может осуществляться через разные механизмы, включая воспаление, которое является одним из основных факторов развития рестенозирования коронарных стентов.

В связи с этим одной из задач нашего исследования являлась оценка прогностической значимости тканевой ИР, гипергомоцистеинемии и медиаторов воспаления у пациентов с ИБС и нарушениями углеводного обмена, перенесших ЭР. У больных с наличием ИР установлено повышение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ИР: в 5,33 раза ФНО α ($p=0,001$), в 4,36 раза ИЛ-6 ($p=0,001$), в 2,46 раза резистин ($p=0,001$), в 2 раза гомоцистеина ($p=0,001$) и в 4,26 раза эндотелина-1 ($p=0,001$).

Корреляционный анализ выявил прямые зависимости между маркерами ИР и провоспалительными медиаторами, которые подтверждают вовлечение факторов иммунной системы в инициирование нарушений тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с ИБС. Установлены корреляционные взаимосвязи индекса НОМА-IR с ИЛ-6 ($r=0,412$, $p<0,0001$), а также индекса НОМА-IR с уровнями ОХС ($r=0,241$, $p=0,018$), ХС ЛПНП ($r=0,314$, $p=0,002$), апо-В ($r=0,388$, $p=0,001$), отношением апо-В/апо-А1 ($r=0,289$, $p=0,024$), свидетельствующие о взаимозависимости ИР и атерогенной дислипидемии. Доказана корреляционная связь между индексом ИР и инсулинемией ($r=0,789$, $p<0,0001$), базальной гликемией ($r=0,378$, $p=0,001$) и постпрандиальной гликемией ($r=0,268$, $p=0,040$), что согласуется с данными других исследователей [102, 150].

С целью определения прогностического значения использованных биомаркеров применяли метод логистической регрессии и ROC-анализ. По площади под кривой наиболее чувствительными и специфичными маркерами оказались апо-В, резистин, инсулин, ИЛ-6, ФНО α , гомоцистеин, эндотелин-1. Установлено, что наибольшей прогностической силой обладали резистин и апо-В, отражая повышенный риск развития ИР в 1,6 и 1,4 раза соответственно при их уровне в крови более 6,81 нг/мл и более 1,38 г/л. Площадь под ROC-кривой для резистина составила 0,999, чувствительность – 98,6 %, специфичность – 100 % ($p=0,000$), а для апо-В – 0,999, чувствительность – 97,1 % и специфичность – 98,4 % ($p<0,001$). Эти результаты согласуются с данными литературы, где показано, что повышенный уровень резистина ассоциирован с ИР и дислипидемией (Silha et al., 2003; Rajala et al., 2004; Sato et al., 2005). Высокая

концентрация этого адипокина коррелирует с проатерогенными маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок и ФНО α (Kunnari et al., 2006), а также с провоспалительными цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 (Milan et al., 2002; Silswal et al., 2005). Провоспалительное действие резистина при атеросклерозе подтверждается тем, что он участвует в развитии дисфункции эндотелия, индуцируя секрецию эндотелина-1 (Lago et al., 2007). В работах Lubos et al. (2007) и Norata et al. (2007) показана взаимосвязь резистина с наличием ИБС и метаболического синдрома, а также с увеличенным риском ССО. Повышение плазменного уровня резистина ассоциировано с возрастанием риска 5-летней смертности от сердечно-сосудистых причин среди пациентов после перенесенного инсульта (Efsthathiou et al., 2007).

Нами установлено, что вероятность развития ИР возрастает в 1,6 раза при повышении уровня ИЛ-6 > 6,74 пг/мл, площадь под ROC-кривой 0,96, чувствительность прогностического значения показателя 89,9 %, специфичность – 98,4 % ($p < 0,001$). Предполагается, что провоспалительный цитокин ИЛ-6 способен стимулировать липолиз в адипоцитах за счет ингибирования липопротеинлипазы с повышением уровня СЖК в сыворотке крови и развитием ИР, угнетая аутофосфорилирование рецепторов к инсулину, индуцируя развитие инсулита с последующим нарушением его секреции [191, 277].

Кроме того, высокой прогностической значимостью обладали инсулин и ФНО α . Значения концентрации инсулина более 11,41 мкЕд/мл и ФНО α > 5,23 пг/мл повышали риск развития ИР в 1,7 и 1,5 раза соответственно. Так, площадь под ROC-кривой для инсулина составляла 0,94, чувствительность – 85,5 %, специфичность – 100 % ($p < 0,000$), а для ФНО α – 0,98, чувствительность – 97,1 % и специфичность – 96,7 % ($p < 0,001$).

Установлено, что у больных СД, страдающих ожирением, жировая ткань способна в больших количествах продуцировать провоспалительный цитокин ФНО α , поддерживая, таким образом, воспалительную активность и способствуя прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов. Показано, что ФНО α может участвовать в развитии дисфункции эндотелиальных клеток у

больных с метаболическим синдромом еще до развития у них СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа отмечается прямая корреляционная зависимость между уровнем этого цитокина и выраженностью ангиопатии [374].

Данные, полученные в результате исследования, позволили разработать способ прогнозирования вероятности развития неблагоприятного исхода у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших ЭР. Построение прогностической модели осуществляли методом логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов. В результате анализа были определены переменные, вносящие достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным и неблагоприятным исходом, получена прогностическая математическая модель, а также построена ROC-кривая с площадью под кривой, равной 0,981, что характеризует качество модели как очень хорошее, найден оптимальный порог отсечения (0,478), при котором достигается достаточно высокая чувствительность (93,2 %) и специфичность (95,1 %).

При разделении пациентов на группы в зависимости от наличия или отсутствия ИР провели логистический регрессионный анализ путем пошагового включения предикторов и построили математическую модель. Для группы с отсутствием ИР в модель вошли 3 показателя: гомоцистеин, двухсосудистое поражение коронарного русла, курение. Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Значение показателя площади под ROC-кривой составило 0,912 с чувствительностью 88,4 %, специфичностью 83,3 % при пороге отсечения $P=0,62$.

В группе пациентов с наличием ИР в модель вошли 2 показателя: гомоцистеин, ИЛ-6. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,985 с чувствительностью 85 %, специфичностью 91,5 % при пороге отсечения $P=0,09$.

Сам факт создания математической модели подтверждает важную роль изучаемого явления в патогенезе ИБС у пациентов с наличием ИР и его значение в прогнозе заболевания. Применение такого подхода позволяет количественно оценить риски неблагоприятных клинических исходов и, на наш взгляд, в реальной клинической практике будет способствовать повышению

приверженности пациентов с ИБС к осуществлению длительной профилактической терапии.

Разработанные модели верификации ИР открывают широкие перспективы для внедрения новых, диагностически более информативных методологических подходов в прогнозировании исходов заболевания, а также для применения клинически контролируемых методов направленной коррекции, позволяющих проводить персонифицированную терапию у пациентов с ИБС, перенесших ЭР.

Одним из важнейших и приоритетных направлений вторичной профилактики развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, является эффективное воздействие на модифицируемые ФР. Хотя традиционные факторы риска развития ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, широко известны, они не позволяют прогнозировать течение заболевания в особых когортах больных, например у пожилых пациентов с коморбидной патологией. В последние годы активно изучаются диагностические и прогностические возможности новых высокочувствительных биомаркеров, изменение концентрации которых может быть диагностическим критерием какого-либо заболевания или иметь прогностическое значение. Так, известно, что повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с существенным увеличением риска развития ССЗ [209, 438].

Согласно современным представлениям воспаление играет огромную роль на всех стадиях атерогенеза, начиная с развития эндотелиальной дисфункции и заканчивая формированием и разрывом бляшки. Одним из воспалительных маркеров является ЛП-ФЛА2, которая может способствовать прогрессированию атеросклероза путем генерации провоспалительных медиаторов, образующихся вследствие гидролиза фосфолипидов – лизофосфатидилхолина, окисленных жирных кислот и арахидоновой кислоты. Окисленные жирные кислоты ускоряют течение атеросклероза прямым и опосредованным образом через воздействие на сосудистую стенку окисленных ЛПНП и других липопротеинов, инициируя тем самым формирование жировых полосок [198]. Лизофосфатидилхолин,

экспрессируемый макрофагами в атеросклеротических бляшках, многократно повышает концентрацию окисленных ЛПНП в сравнении с неокисленными [493]. В дальнейшем лизофосфатидилхолин усиливает активность ЛП-ФЛА2, формируя замкнутый цикл, в результате чего провоспалительные медиаторы продуцируются в еще больших дозах, что ведет к прогрессированию бляшки и ее нестабильности [388]. Одним из исследований, подтвердившим независимость уровня ЛП-ФЛА2 от традиционных ФР, стало ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором было установлено, что ЛП-ФЛА2 имеет наибольшую диагностическую ценность при уровне ХС ЛПНП менее 3,367 ммоль/л после коррекции на другие факторы риска [197].

В научных работах, освещающих вопросы использования ЛП-ФЛА2 в качестве фактора риска возникновения ССЗ и даже маркера нестабильности атеросклеротической бляшки, как правило, проводилось сравнение уровня ЛП-ФЛА2 у здоровых лиц и у пациентов с ИБС. Вместе с тем исследований по оценке роли ЛП-ФЛА2 в качестве маркера прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших ЭР, в доступной литературе не найдено.

В связи с этим мы изучили роль ЛП-ФЛА2 и резистина в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового ЧКВ у 60 больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 12 месяцев.

По итогам наблюдения пациенты были разделены на две группы: с неблагоприятным течением (1-я группа, n=30) и благоприятным течением (2-я группа, n=30). Проведенное исследование показало, что концентрация ЛП-ФЛА2 существенно превышала значения, полученные в других работах [119, 145]. Так, уровень ЛП-ФЛА2 в 1-й группе составлял 1191,30 [648,31;1357,02] нг/мл, а во 2-й группе был практически в 2 раза ниже – 641,58 [556,79;747,42] нг/мл. По-видимому, это связано с тем, что в исследование включалась тяжелая когорта пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, имевших длительный стаж заболеваний и, следовательно, неспецифического воспаления.

В большинстве исследований, касавшихся оценки предикторной значимости ЛП-ФЛА2, установлена связь между высокой концентрацией данного маркера и риском развития сердечно-сосудистых событий [197, 341, 348, 395, 428, 433, 443, 492, 540]. Это стало основанием для проведения исследований с использованием различных гиполипидемических средств, чтобы найти наиболее эффективные препараты для лечения и изучить их влияние на вновь выявленные биологические маркеры прогрессирования атеросклероза с целью подавления воспаления в сосудистой стенке и достижения стабилизации атеросклеротической бляшки [217]. Результаты нашего исследования показали, что терапия статинами не только обладает гиполипидемической эффективностью, но и приводит к значительному снижению концентрации ЛП-ФЛА2 у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. В частности, установлено, что аторвастатин в средней дозе 30 мг/сут обеспечивает статистически значимое снижение уровня ЛП-ФЛА2: во 2-й группе на 26,63 %; в 1-й группе на 21,28 % ($p=0,004$). При этом в 1-й группе уровень ОХС уменьшался на 20,71 % ($p=0,004$), ТГ – на 26,21 % ($p < 0,001$) и ХС ЛПНП – на 25,84 % ($p < 0,002$). Во 2-й группе установлено более выраженное уменьшение показателей ОХС на 30,52 %, ХС ЛПНП на 31,41 %. Кроме того, концентрация апо-В уменьшалась на 45,2 % ($p=0,038$), в то время как показатели ХС ЛПВП, апо-А1, Lp (a) существенно не изменялись ни в одной из групп.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. В частности, в работах по оценке влияния статинов на концентрацию в крови ЛП-ФЛА2 получены следующие результаты: в исследовании WOSCOPS у пациентов с ИБС правастатин 40 мг/сут по сравнению с плацебо снижал концентрацию ЛП-ФЛА2 на 17 %, а концентрацию ХС ЛПНП на 24 % [228]. В исследовании Albert M.A. et al. [181] правастатин 40 мг/сут снижал концентрацию ЛП-ФЛА2 и ХС ЛПНП на 22 % у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Heart Protection Study монотерапия симвастатином в дозе 40 мг/сут снижала концентрацию ЛП-ФЛА2 на 27 % и ХС ЛПНП на 41 % [308]. По данным Schaefer E. et al. [491], монотерапия аторвастатином 40 мг/сут у 84 пациентов снижала концентрацию ЛП-ФЛА2 на

26 % и ХС ЛПНП на 48 %, а терапия симвастатином в дозах 20-40 мг/сут у 16 пациентов снижала концентрацию ЛП-ФЛА2 на 10 % и ХС ЛПНП на 37 %.

В исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) показано, что высокие дозы аторвастатина достоверно снижали уровень ЛП-ФЛА2 на 35,8 % после ОКС. На основании этого исследователи пришли к выводу, что аторвастатин может оказывать противовоспалительное действие на ЛП-ФЛА2 [478]. Moutzouri E. et al. провели открытое рандомизированное проспективное исследование, включавшее 153 пациента с гиперхолестеринемией. Пациенты были рандомизированы по приему симвастатина 40 мг/сут, симвастатина/эзетимиба 10/10 мг/сут и розувастатина 10 мг/сут. Обнаружено, что как моно-, так и комбинированная терапия достоверно снижает эти показатели в одинаковой степени [415]. Учитывая связь ЛП-ФЛА2 главным образом с апо-В, неудивительно, что эффективные дозы статинов уменьшают и активность, и массу ЛП-ФЛА2 наряду с ХС ЛПНП.

Таким образом, терапия статинами достоверно снижает уровень ЛП-ФЛА2 как в плазме крови, так и в атеросклеротической бляшке, ингибируя локальный воспалительный ответ и повышая стабильность этой бляшки путем подавления воспаления и снижения апоптоза макрофагов [453]. Мы обнаружили корреляционные связи между концентрацией ЛП-ФЛА2, с одной стороны, и уровнями ОХС ($r=0,45$, $p=0,0003$), ТГ ($r=0,35$, $p=0,005$), ХС ЛПНП ($r=0,52$, $p=0,001$), базальной глюкозы ($r=0,34$, $p=0,006$), НОМА-IR ($r=0,27$, $p=0,03$) – с другой, что свидетельствует о тесной взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обменов у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Результаты корреляционного анализа нашего исследования согласуются с данными мировой литературы. Так, максимальная корреляция ЛП-ФЛА2 и ХС ЛПНП ($r=0,51$) получена в крупном исследовании Women's Health Study [210]. В других солидных рандомизированных исследованиях получены аналогичные результаты, выявлена слабая корреляция концентрации ЛП-ФЛА2 с показателями липидного состава крови (ХС ЛПНП, ОХС), в ряде работ с ХС ЛПВП корреляция не обнаружена, а в некоторых работах выявлена слабая отрицательная корреляция

[197, 221, 252, 290, 433, 509]. Корреляцию уровня ЛП-ФЛА2 и ХС ЛПНП, как правило, объясняют тем, что 80 % циркулирующей в крови ЛП-ФЛА2 связано с ХС ЛПНП [228, 229].

Вышеизложенное обуславливает необходимость разработки надежных неинвазивных предикторов прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования стентов КА, которые позволят использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2-го типа.

Проведенный ROC-анализ показал, что точкой отсечения (cut off), характеризующей прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью данного критерия 80 % при специфичности 100 %, является плазменная концентрация ЛП-ФЛА2, равная 983,83 нг/мл.

С учетом полученных данных нам представлялось перспективным создание регрессионной модели для прогнозирования течения ИБС у больных с СД 2-го типа, перенесших ЭР. В результате проведенного анализа предложен ряд прогностических факторов, которые вошли в нашу модель: уровень инсулина, ЛП-ФЛА2 и значение ФВ ЛЖ. Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,983 с чувствительностью 80 % и специфичностью 100 % при пороге отсечения $P=0,44$, что свидетельствовало о высоком качестве модели.

О простоте использования математической модели на практике свидетельствует небольшое количество вошедших в нее доступных показателей.

Применение разработанной математической модели позволяет идентифицировать особую группу пациентов с неблагоприятным течением ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших ЭР, и прогнозировать результат эндоваскулярного стентирования.

Следует обратить внимание на то, что метод логистической регрессии в отечественной медицине применяется крайне редко, между тем он является одним из адекватных методов анализа подобных связей. Поэтому в зарубежных

исследованиях он приобретает всю большую популярность. Основная сложность в его использовании – трудоемкость, так как для набора предикторов в количестве 1–2 десятков возникает множество вариантов уравнений регрессии. При построении модели на основе логистической регрессии относительный вклад отдельных предикторов выражается величиной статистики Вальда (хи-квадрат) и величиной стандартизованного коэффициента регрессии. Процент правильной классификации используется в качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям прогноза на основе уравнения логистической регрессии. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивается с использованием теста согласия Хосмера – Лемешова. Как и в случае построения модели на основе дискриминантного анализа, использовались показатели пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом эндоваскулярного вмешательства. Метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель, применялся при оценке уравнений регрессии.

Установлено, что ЛП-ФЛА2 – высокоспецифический маркер васкулярного воспаления [419]. В целом ЛП-ФЛА2 сегодня рассматривается как важный, исключительно перспективный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных ФР (в частности, от вчСРБ) и дополняющий оценку риска, получаемую с их помощью. ЛП-ФЛА2 обладает рядом существенных преимуществ относительно известных маркеров воспаления, применяемых для прогноза увеличения риска сердечно-сосудистых событий. Так, ЛП-ФЛА2 обладает высокой специфичностью в отношении сосудистого воспаления, в то время как прочие биомаркеры, например СРБ, отражают наличие системного воспаления. ЛП-ФЛА2 принимает непосредственное участие в атерогенезе, вызывая модификацию липидов, и стимулирует развитие воспаления в атероматозной бляшке.

Обнаружено, что ЛП-ФЛА2 активно синтезируется в местах атеросклеротических повреждений и оказывает множественные проатерогенные и протромботические эффекты, и это обуславливает актуальность ее использования

в качестве маркера для диагностики и оценки степени тяжести коронарного атеросклероза [145].

Одним из малоизученных и противоречивых по результатам исследований является провоспалительный адипоцитокин резистин, который играет ключевую роль в развитии ожирения у пациентов с СД 2-го типа [519]. Физиологическая роль резистина при СД изучена недостаточно, а данные разных исследований зачастую противоречивы, что может быть обусловлено методологическими и популяционными трудностями. К настоящему времени остается неизвестным точный механизм действия резистина, так как рецептор резистина не обнаружен.

В нашем исследовании установлена положительная высокой степени корреляция между уровнем резистина в сыворотке крови и ФНО α ($r=0,733$; $p=0,0002$), что отражает вовлеченность резистина в регуляцию воспалительного процесса [212, 330, 549]. Доказано, что резистин обладает поливалентными индуцирующими провоспалительными и проатерогенными эффектами, заключающимися в инициации экспрессии ФНО α , эндотелина-1, молекул адгезии, хемокина-1, пентраксина-3, СРБ [459]. Важной для клинической практики представляется выявленная корреляционная взаимосвязь данного маркера с ТГ ($r=0,437$; $p=0,01$), ХС ЛПНП ($r=0,431$; $p=0,02$), возрастом ($r=0,362$; $p=0,049$), полом ($r=0,279$; $p=0,03$), индексом НОМА-IR ($r=0,270$; $p=0,03$) и отрицательная корреляция с уровнем ХС ЛПВП ($r= -0,260$; $p=0,04$). Это согласуется с данными крупного исследования, проведенного в 2007 г. Osawa H. et al. [432], в котором была установлена зависимость уровня резистина плазмы от возраста и пола, а также отмечалась положительная корреляция с индексом НОМА-IR, уровнем ХС ЛПНП, СРБ независимо от пола и возраста пациентов.

В исследовании Hivert M.F. et al. [315] проанализирована взаимосвязь между уровнями адипоцитокинов, ИР и риском развития СД 2-го типа. Установлено, что уровень резистина в сыворотке крови положительно коррелирует с показателями ИР и выше у людей с НТГ. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что при уровне резистина, составляющем 5,35 нг/мл и более, прогнозируется развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 86,2 % и

специфичностью 70 % при площади под ROC-кривой 0,793 (95 % ДИ 0,7–0,9; $p < 0,0001$).

Таким образом, уровень резистина в крови можно рассматривать как прогностический маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии. Это позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование, и выделить особые когорты больных с повышенным риском для более интенсивного целевого диспансерного наблюдения с организацией эффективных мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение высокой преждевременной смертности.

Анализируя взаимосвязь воспаления жировой ткани, ИР и абдоминального ожирения, следует отметить, что данные процессы действуют по принципу взаимоусиления, формируя порочный круг: ожирение при прогрессировании способствует развитию воспаления жировой ткани, которое приводит к росту ИР, а она через стимуляцию продукции инсулина приводит к еще большему прогрессированию ожирения. Возможно, понимание механизма участия адипоцитокинов в развитии ожирения и МС способствовало бы выяснению их биологической роли [100]. К сожалению, к настоящему времени этот вопрос практически не изучен.

Результаты исследований последних лет показали, что жировая ткань секретирует целый ряд активных молекул – адипокинов, влияющих на пищевое поведение человека, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, т. е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами. Подчеркивается, что при ожирении развитие и прогрессирование ИР и ее различных проявлений может быть отражением липотоксических эффектов свободных жирных кислот и дисбаланса адипокинов [60, 579].

В настоящее время доказано, что жировая ткань является не только энергетическим депо, но представляет собой мощный эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [37, 44, 172]. Субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, индуцированное адипоцитами, следует рассматривать как одно из патогенетических звеньев развития ожирения и его хронизации [44]. Отличительной особенностью процесса воспаления является повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов, рассматриваемых в качестве маркеров воспаления. Цитокины, являясь эндогенными биологически активными медиаторами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и процессы их апоптоза. Они обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [93]. Цитокины чрезвычайно активны в очень малых концентрациях, и у здоровых людей они выявляются лишь в следовых количествах. Ранее считалось, что цитокины продуцируются лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами. Согласно результатам новых исследований при ожирении, как и при любом воспалительном процессе, на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами [134, 219], которые определяют начальные механизмы развития воспаления. Показано, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, а этот процесс сопровождается увеличением их функциональной активности, повышением синтеза цитокинов жировыми клетками и ведет к последующему усилению воспалительного ответа [134]. Гипертрофированные адипоциты усиленно секретируют хемокины и их рецепторы, которые стимулируют приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, способствуя дальнейшему увеличению гипертрофии адипоцитов, сохранению и развитию воспалительной реакции. Кроме того, адипоциты усиливают секрецию цитокинов макрофагами, которые в свою очередь действуют на адипоциты [44, 134, 205], вызывая гипертрофию и

активацию клеток жировой ткани. Установлено, что гипертрофированные адипоциты, подобно лимфоцитам и макрофагам, продуцируют цитокины и участвуют в активации комплемента, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый системный характер [94, 219, 362].

Показано, что увеличение ФНО α можно рассматривать как признак ИР при ожирении, так как ФНО α в жировой ткани синтезируется не только адипоцитами, но и макрофагами, в избытке инфильтрирующими жировую ткань. Поэтому у пациентов с ожирением синтезируется больше ФНО α , чем у лиц с нормальной массой тела, а на фоне снижения массы тела происходит уменьшение его образования и соответственно снижение его содержания в сыворотке крови [356, 412].

Некоторые исследователи установили, что экспрессия гена ФНО α четко взаимосвязана с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ) [246, 319, 579]. Сообщается об увеличении экспрессии и секреции ФНО α абдоминальной жировой тканью у пациентов с ожирением, а при снижении массы тела – об уменьшении экспрессии ФНО α .

По данным литературы роль ФНО α в патогенезе ИР при ожирении заключается в воздействии на инсулиновые рецепторы и транспортеры глюкозы [40]. Показано, что экспрессия гена ФНО α взаимосвязана со степенью ИР. Исследователями продемонстрирована корреляционная связь между уровнем экспрессии ФНО α и уровнем инсулина. Концентрация ФНО α уменьшалась при снижении массы тела одновременно с повышением чувствительности к инсулину [246, 319]. В ряде исследований показано, что пациенты с СД 2-го типа и АГ имеют повышенный уровень ФНО α [257, 429, 513].

В связи с этим мы изучили значение маркеров воспаления при висцеральном ожирении в прогнозировании риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС, перенесших ЭР. В зависимости от степени ожирения, оцениваемой по ИМТ (согласно общепринятым критериям ВОЗ, 1997), пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 12 пациентов с НМТ,

во 2-ю группу (n=38) – с ИзМТ (ИМТ 28,72 [27,44;29,39] кг/м²), в 3-ю группу – 49 пациентов с ожирением (ИМТ 32,79 [31,25;35,17] кг/м²).

По данным нашего исследования установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФНО α и индексом НОМА-IR ($r=0,458$; $p=0,004$), а также с инсулином ($r=0,394$; $p=0,026$), базальной гликемией ($r=0,374$; $p=0,035$) в группе с ИзМТ. Более выраженная взаимосвязь ФНО α с индексом НОМА-IR ($r=0,498$; $p=0,004$) и инсулином ($r=0,528$; $p=0,001$) обнаружена в группе с ожирением. Это подтверждается зарубежными авторами, выявившими у пациентов с различной степенью ожирения достоверную положительную корреляцию ФНО α с уровнем инсулина в крови натощак и с индексом НОМА-IR [579].

Кроме того, нами выявлена положительная корреляционная взаимосвязь в группе с ИзМТ показателей воспаления ФНО α и ИЛ-6 ($r=0,834$; $p=0,000$), фибриногена ($r=0,380$; $p=0,032$), а в группе с ожирением – ИЛ-6 ($r=0,687$; $p=0,000$), что подтверждается данными, полученными Журавлевой Л.В. и соавт. (2015) [77], которые показали наличие корреляции у пациентов с СД 2-го типа, остеоартрозом и ожирением.

Показано, что прямо пропорционально увеличению массы жировой ткани в периферической крови накапливается ИЛ-6. Адипоциты являются вторым по величине после иммунной системы источником ИЛ-6: 35 % циркулирующего ИЛ-6 синтезируется жировыми клетками [550].

В нашем исследовании у больных с ИзМТ обнаружено увеличение маркеров воспаления в сыворотке крови по сравнению с пациентами группы контроля: в 2,8 раза ФНО α , в 1,2 раза ИЛ-6, в 5 раз ИЛ-1, а противовоспалительный ИЛ-10 оказался сниженным в 1,5 раза. В группе пациентов с ожирением выявлено более значимое повышение показателей по сравнению с контрольной группой: в 4 раза ФНО α , в 1,8 раза ИЛ-6, в 12,3 раз ИЛ-1, и снижение ИЛ-10 в 3,3 раза.

Кроме того, в группе с ИзМТ установлена положительная корреляционная взаимосвязь ИЛ-6 с ФНО α ($r=0,834$; $p=0,000$), с индексом НОМА-IR ($r=0,475$; $p=0,006$), эндотелином-1 ($r=0,688$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,837$; $p=0,000$),

фибриногеном ($r=0,488$; $p=0,005$), инсулином ($r=0,454$; $p=0,009$), а в группе больных с абдоминальным ожирением – с ФНО α ($r=0,687$; $p=0,000$), с индексом НОМА-IR ($r=0,388$; $p=0,018$), эндотелином-1 ($r=0,659$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,615$; $p=0,000$), инсулином ($r=0,432$; $p=0,008$). Как показывают исследования, концентрация ИЛ-6 в крови прямо пропорциональна ИМТ и повышена при ожирении, а снижение массы тела сопровождается уменьшением концентрации в крови ИЛ-6 [87, 313, 332]. При ожирении уровень ИЛ-6 в крови может повышаться в 10 раз [93, 563]. Совместно с ФНО α ИЛ-6 в избыточном количестве усугубляет ИР за счет подавления синтеза одной из субъединиц инсулинового рецептора, стимулируя процессы липолиза в висцеральной жировой ткани. При этом ИЛ-6 способствует прогрессирующему развитию жирового гепатоза и системного атеросклероза.

Выявленные в ходе исследования взаимосвязи концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) с антропометрическими параметрами, характеризующими степень абдоминального ожирения, доказывают наличие функциональной активности висцеральной жировой ткани при ожирении.

В исследовании Теплякова А.Т. и соавт. (2014) высокая степень активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) у больных с постинфарктной дисфункцией сердца, подвергшихся стентированию КА, ассоциировалась с высокой частотой рецидивов стенокардии, ухудшением перфузии миокарда, прогрессированием атеросклероза в нативном русле. Развитие рестеноза стентов КА у больных, подвергшихся ЭР миокарда, достоверно чаще коррелировало с повышением в крови ИЛ-6 на 56,8 % ($p=0,031$). У пациентов с рецидивом стенокардии, обусловленным как рестенозированием стентов, так и прогрессированием атеросклероза в нативных КА, через 18 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации отмечалась повышенная (10,2–58,1 %) экспрессия ФНО α ($p=0,038$) [161]. Помимо провоспалительных цитокинов, противовоспалительные медиаторы TGF- β , ИЛ-10 вносят важный вклад в

формирование неоинтимы и артериального ремоделирования после коронарной ангиопластики [437].

При ИР развивается дисфункция эндотелия сосудов, характеризующаяся гиперсекрецией вазоконстрикторов (эндотелина-1, тромбоксана A₂), потенцирующих АГ, и гипопродукцией внеклеточных вазодилататоров (NO и простациклина) [346]. Одним из наиболее мощных вазоконстрикторов является эндотелин-1. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывая их стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию меди [237]. Основными физиологическими эффектами эндотелина являются системная и легочная вазоконстрикция, положительный хроно- и инотропный эффект, в отдельных случаях возможна бронхоконстрикция, а также участие в регуляции почечного кровотока [381]. Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня эндотелина у больных с АГ, острой ишемией миокарда, врожденными пороками сердца, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией и резидуальной легочной гипертензией после радикальной хирургической коррекции пороков сердца [27]. У пациентов с острым ИМ уровень эндотелина-1 служит предиктором исхода заболевания [461, 47].

В нашем исследовании в группе пациентов с ИзМТ установлена положительная корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с ИЛ-6 ($r=0,688$; $p=0,000$), ФНО α ($r=0,695$; $p=0,000$), гомоцистеином ($r=0,771$; $p=0,000$), фибриногеном ($r=0,539$; $p=0,001$), постпрандиальной гликемией ($r=0,393$; $p=0,047$), индексом НОМА-IR ($r=0,568$; $p=0,001$), инсулином ($r=0,536$; $p=0,002$), а в группе больных с ожирением – с ФНО α ($r=0,576$; $p=0,000$), ИЛ-6 ($r=0,659$; $p=0,000$), ИЛ-1 ($r=0,341$; $p=0,042$), индексом НОМА-IR ($r=0,616$; $p=0,000$), инсулином ($r=0,729$; $p=0,000$), что подтверждает связь эндотелиальной дисфункции с маркерами воспаления и ИР.

Еще одним белком, роль которого в патогенезе МС активно обсуждается в последние годы в литературе, является фибриноген.

Установленные в нашем исследовании корреляционные связи фибриногена с ФНО α ($r=0,380$; $p=0,032$) и ИЛ-6 ($r=0,488$; $p=0,005$) свидетельствуют о взаимосвязи между активностью фибринолитической системы и концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Накопленные данные указывают на существование причинно-следственной связи между повышением концентрации фибриногена и атеросклеротическими процессами. Известно, что рост уровня фибриногена в крови может привести к нарушению ее реологических свойств, повышению вязкости, создавая гиперкоагуляционный фон при МС. Так, Brunzell J.D. в 1999 году к компонентам МС отнес предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (Макацария А.Д. и соавт., 2006). Фактором, способствующим тромбообразованию, является усиление высвобождения тромбосана А2 и тромбоцитарного фактора роста из активированных тромбоцитов, которые влияют как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию [148].

Для определения наиболее значимых показателей, влияющих на риск развития неблагоприятного исхода, был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Установлено, что у больных ИБС с ожирением основными предикторами, увеличивающими риск развития неблагоприятного исхода, являются эндотелин-1 – ОШ 2,514 (95 % ДИ 1,298–4,870), площадь под ROC-кривой 0,958, $p<0,001$; гомоцистеин – ОШ 1,054 (95 % ДИ 1,009–1,101), площадь под ROC-кривой 0,990, $p<0,001$; ФНО α – ОШ 1,086 (95 % ДИ 1,015–1,164), площадь под ROC-кривой 0,813, $p=0,005$; ИЛ-6 – ОШ 1,122, (95 % ДИ 1,031–1,220), площадь под ROC-кривой 0,885, $p=0,001$; инсулин – ОШ 1,053 (95 % ДИ 1,000–1,109), площадь под ROC-кривой 0,862, $p=0,001$.

В настоящее время повышению уровня гомоцистеина уделяется особое внимание в связи с возможностью развития атеротромботических, церебральных, кардиальных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов. В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин как на независимый модифицируемый фактор риска ССО [401]. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы

влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [22].

Гомоцистеин способствует активации стрессовой реакции эндотелиоцитов и кардиомиоцитов на повреждение с последующей активацией их апоптоза [364, 382], что, вероятно, может служить патогенетическим механизмом инициации и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

При оценке влияния полиморфизма гена метилентетрагидрофолат-редуктазы – полиморфного локуса C677T и уровня гомоцистеина в плазме крови, на риск развития и течение ХСН установлено, что у пациентов с ХСН II–IV ФК концентрация гомоцистеина в плазме крови была в 2–3 раза выше по сравнению с контрольной группой и умеренно возрастала по мере прогрессирования заболевания. В группе больных с неблагоприятным течением ХСН исходный уровень гомоцистеина оказался значимо выше по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением ХСН, что идентифицирует гомоцистеин в качестве важнейшего прогностического маркера течения ХСН [159]. Эти данные подтверждают результаты других исследователей, продемонстрировавших в своих работах значительное повышение концентрации гомоцистеина в крови у больных с ХСН, перенесших ИМ [430, 559].

В нашем исследовании показано, что определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови позволяет не только оценить тяжесть течения ХСН, но и дать долгосрочный прогноз риска развития неблагоприятных исходов у больных ИБС, перенесших ЭР, с наличием ожирения. Разработан подход к ранней диагностике и прогнозированию вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных с нарушениями углеводного обмена, перенесших ЭР. Методом логистического регрессионного анализа построена прогностическая модель путем пошагового включения исследуемых предикторов. Показано, что гомоцистеин и ИЛ-6 вносят достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным или неблагоприятным исходом. Построена ROC-кривая с площадью под кривой,

равной 0,988, что характеризует качество модели как очень хорошее, найден оптимальный порог отсечения (0,43), при котором достигается достаточно высокая чувствительность (100 %) и специфичность (95 %). В группе больных с ИзМТ только гомоцистеин показал практическую значимость и наибольшую прогностическую ценность в отношении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,957 с чувствительностью 93,3 %, специфичностью 94,1 % при пороге отсечения $P=0,52$.

Выявленные закономерности патогенетической значимости гомоцистеина являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку намечают перспективные пути эффективной профилактики ИБС с использованием новых, сравнительно мало изученных модифицируемых ФР [312].

Избыточная масса тела и ожирение считаются важнейшими модифицируемыми факторами риска развития ССЗ, таких как ИМ, ХСН, а также цереброваскулярных событий (ОНМК). Однако мы не получили статистически значимых различий по неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам в группах с нормальной массой тела и ожирением.

В последнее десятилетие опубликовано немало работ, посвященных возможному протекторному влиянию избыточной массы тела на летальные исходы кардиоваскулярных заболеваний – так называемому парадоксу ожирения, который заключается в том, что хотя ожирение и является основным фактором кардиоваскулярного риска, однако при развитии острых состояний показатели выживаемости у тучных пациентов могут быть лучшими.

Еще в 2002 г. Gruberg L. et al. из Медицинского центра Вашингтона (Washington Hospital Center), США, опубликовали результаты исследований о влиянии ИМТ на исходы ЧКВ ($n=9633$). Согласно результатам их наблюдений тучные пациенты имели изначально худшие основные клинические характеристики, чем пациенты с нормальной массой тела (выше распространенность АГ, СД 2-го типа, гиперхолестеринемии), и сходные

коронароангиографические показатели, однако у больных с нормальным ИМТ частота серьезных внутрибольничных осложнений, в том числе и смерти от сердечно-сосудистых причин, была достоверно выше ($p=0,001$). В течение 1 года наблюдения общая смертность регистрировалась значимо выше среди пациентов с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с ИзМТ или ожирением ($p < 0,0001$) [283].

В других исследованиях показано, что в отдельных популяционных группах (лица пожилого возраста, пациенты с хронической почечной недостаточностью, находившиеся на гемодиализе, с ХСН) выживаемость выше среди пациентов с избыточным весом и ожирением [192].

За последние 10 лет появились данные о том, что люди с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) и ожирением I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м²) имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным весом. В 2007 г. Hassani S. et al. [306] опубликовали результаты своих наблюдений: у полных пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, процент рестенозов и летальность от сердечно-сосудистых причин были достоверно ниже, чем у больных с нормальной массой тела. В 2009 г. Lundberg George D. et al. [378] подтвердили, что у пациентов с ХСН наличие ожирения не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз: избыточная масса тела коррелировала с уменьшением общей смертности на 25 %, а при ожирении I степени риск смерти снижался на 12 %.

В исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) изучалось влияние ИМТ на общую смертность в зависимости от вида лечения ИБС [431]. Более 30 тысяч пациентов наблюдались в течение 46 месяцев. Они были разделены на группы по уровню ИМТ и по виду лечения ИБС: медикаментозная терапия, стентирование КА и КШ. В группе пациентов с ИзМТ или ожирением I–II степени, получавших медикаментозную терапию, ИМТ коррелировал с более низкой смертностью в сравнении с больными с нормальным весом (коэффициент 0,72, 95 % ДИ 0,63–0,83 и коэффициент 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,98 соответственно). Реже умирали и пациенты, подвергшиеся КШ и имеющие ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² (коэффициент

0,75, 95 % ДИ 0,61–0,94). При эндоваскулярном лечении ИБС ИМТ в пределах 35–39,9 кг/м² также ассоциировался с наименьшей летальностью (коэффициент 0,65, 95 % ДИ 0,47–0,9). Таким образом, пациенты с ИБС, имеющие избыточный вес или умеренное ожирение, продемонстрировали более низкую общую смертность по сравнению с лицами с нормальным ИМТ независимо от типа лечения ИБС. Тем не менее больные с избыточным весом и умеренным ожирением чаще подвергались реваскуляризации. Это, вероятнее всего, связано с тем, что пациенты чаще имели гиперхолестеринемию, АГ, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2-го типа.

«Парадокс ожирения» объясняется тем, что жировая ткань обладает защитными свойствами за счет накопления липофильных токсических веществ, потери веса, поступления токсинов в кровь [316]. Липополисахариды, в том числе бактериальные токсины, являются мощным стимулом для выброса провоспалительных цитокинов. Их повышенный уровень часто наблюдается при ХСН. Одним из объяснений «парадокса ожирения» является способность адипоцитов, общего холестерина и триглицериднасыщенных липопротеинов связывать их и таким образом нейтрализовывать. При этом снижается активность системного воспаления и замедляется развитие атеросклероза, что обеспечивает дополнительное преимущество пациентам с ожирением [176, 425].

В лечении ИБС важное место занимают вмешательства по реваскуляризации миокарда. Коронарное шунтирование и ЧКВ повышают уровень физической работоспособности, улучшают качество жизни, увеличивают адаптационные возможности организма к физическим нагрузкам и тем самым улучшают отдаленный прогноз [110].

Прогрессирование коронарного атеросклероза в местах имплантации стентов и в аллотрансплантатах является основной причиной снижения эффективности проводимого лечения, развития ОКС и рецидивов стенокардии. При этом повторное оперативное вмешательство сопряжено с более высоким риском ССО и худшим прогнозом по сравнению с первичной операцией [414]. Согласно накопленному опыту факторы риска развития рестенозов и

атеросклеротического поражения шунтов преимущественно те же, что и в случае атеросклероза нативных КА [3]. В связи с этим в последние годы внимание привлечено именно к проблеме прогнозирования рецидива коронарной недостаточности у пациентов после реваскуляризации миокарда. По современным представлениям, повышение уровня холестерина крови в послеоперационном периоде увеличивает риск окклюзий аутовенозных шунтов [4], а в развитии рестеноза стентов особое место занимают процессы тромбообразования на фоне локального иммунного воспаления. Данный факт обосновывает необходимость назначения консервативной терапии, направленной на контроль основных модифицируемых факторов риска у пациентов с ИБС как до, так и после операции реваскуляризации миокарда.

Так, в крупном рандомизированном исследовании LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) показано, что в группе больных, которым планировалось проведение первичного ЧКВ (средний уровень ХС ЛПНП 3,4 ммоль/л), раннее назначение флувастатина (n=844) в дозе 80 мг/сут приводило к снижению абсолютного риска фатальных и нефатальных ССО на 5,3 %, относительный риск снижался на 22 % в течение 4 лет наблюдения по сравнению с группой плацебо (n=833), при этом кривые выживаемости значительно расходились через 18 месяцев лечения. При подгрупповом анализе выявлено, что у больных, имеющих многососудистое поражение или СД, прием статинов сопровождался снижением коронарных событий на 34 % и 47 % соответственно [497].

По данным многоцентрового регистра, включавшего 3227 больных, назначение статинов в 85 % случаев в течение года после ЧКВ приводило к снижению риска смертельного исхода на 42 % (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,36–0,93; p=0,02), после КШ – на 51 % (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,24–1,00; p=0,05), после повторной реваскуляризации – на 26 % (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,56–1,00; p=0,05) [576].

Таким образом, многоцентровые рандомизированные клинические исследования показали высокую эффективность статинов в качестве не только гиполипидемических средств, но и средств, снижающих смертность и предупреждающих развитие осложнений от ИБС и других сосудистых

заболеваний. Доказательством служит тот факт, что на фоне лечения статинами у пациентов с ИБС отмечается снижение частоты развития ИМ, ОКС на 25–37 %, а у больных с хронической цереброваскулярной болезнью — риска инсульта на 28–31 % [386, 442, 483, 498]. Предполагается, что положительное действие статинов связано с подавлением биосинтеза холестерина в гепатоцитах, что приводит к снижению ХС ЛПНП, ТГ, а также с наличием многочисленных плеiotропных эффектов.

В нашем исследовании проведена оценка влияния терапии аторвастатином или розувастатином на липидный профиль, показатели воспаления, ИР у пациентов с ИБС в течение года после перенесенной ЭР. В зависимости от проводимой терапии больных разделили на 2 группы: 1-я группа – терапия аторвастатином; 2-й группа – терапия розувастатином.

Через год после эндоваскулярного вмешательства в группе больных, получавших аторвастатин, значения ОХС уменьшились на 18,71 %, ТГ – на 25,33 %, ХС ЛПНП – на 28,45 %, ХС неЛВП статистически значимо снизился на 22,74 %, апо-В – на 9,43 % ($p<0,001$), в то время как ХС ЛПВП, апо-А1, Lp (a) значимо не изменялись. Это объясняется тем, что статины в меньшей степени влияют на ХС ЛПВП и апо-А1 и не оказывают влияния на уровень Lp (a).

В группе пациентов, получавших розувастатин, также обнаружены изменения показателей липидного спектра, но более выраженные, чем в 1-й группе. Так, ОХС уменьшился на 39,52 %, ТГ – на 34,65 %, апо-В – на 12,5 % ($p<0,001$). Концентрации ХС ЛПВП, апо-А1, Lp (a), как и в 1-й группе, значимо не изменялись. Уровень ХС ЛПНП снизился на 49,28 % ($p<0,001$) и составил 1,76 [1,46;2,27] ммоль/л, при этом 20 (37 %) пациентов достигли целевых уровней. ХС неЛВП уменьшился на 48,48 % ($p<0,001$).

Полученные нами результаты согласуются с результатами крупных рандомизированных исследований с оригинальным аторвастатином в дозе 10 мг/сут (ASCOT, TNT), где снижение уровня ХС ЛПНП составило 33,9 % и 35,0 % [369, 499]. Исследование CURVES, выполненное в середине 1990-х годов,

доказало дозозависимое снижение уровня ХС ЛПНП на 38–51 % при лечении аторвастатином в дозе 10–40 мг/сут [323].

Эффективность терапии розувастатином в сравнении с другими статинами хорошо изучена в контролируемых клинических исследованиях COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, входящих в программу GALAXY.

В исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) гиполипидемическая эффективность розувастатина в различных дозах сравнивалась с эффективностью аторвастатина, симвастатина и правастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. В этом открытом рандомизированном исследовании (n=2431) розувастатин в дозе 10 мг/сут при 6-недельном лечении оказал более выраженный эффект в отношении ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином в дозе 10 мг/сут, а в дозе 20 мг/сут – более выраженный эффект, чем аторвастатин в дозах 20 и 40 мг/сут. Оба препарата с одинаковой эффективностью снижали уровень ТГ [324].

В исследовании LUNAR (12-недельное рандомизированное контролируемое открытое исследование) по сравнению эффективности розувастатина и аторвастатина в отношении снижения ХС ЛПНП у пациентов с ИБС и ОКС показано, что эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут значительно выше, чем аторвастатина в дозе 80 мг/сут (уменьшение ХС ЛПНП на 46,8 % по сравнению с 42,7 %; $p=0,02$) [448].

В исследовании COMETS (A Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) изучалось влияние розувастатина в дозах 10–20 мг и аторвастатина в дозах 10–20 мг у больных с метаболическим синдромом, повышенным уровнем ХС ЛПНП и 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий более 10 %. Применение розувастатина по сравнению с аторвастатином приводило к значимо более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови через 6 нед от начала приема этих статинов по 10 мг/сут (41,7 % и 35,7 % соответственно; $p<0,001$). Результаты COMETS не выявили статистически значимого различия между группами в степени влияния

на концентрацию вч-СРБ, которая при терапии любым из двух статинов снижалась на 28–29 % [516].

В исследовании ANDROMEDA [207] изучалось влияние розувастатина в дозах 10–20 мг и аторвастатина в дозах 10–20 мг на уровень вч-СРБ у больных с СД 2-го типа. В этом исследовании длительностью 16 недель ($n=509$) в группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП как через 8 недель (51 %), так и через 16 недель лечения (57 %) в сравнении с аторвастатином: 39 % и 46 % соответственно ($p<0,001$). В то же время уровень вч-СРБ достоверно не различался между группами. Через 8 недель величина этого показателя снизилась в группе розувастатина на 34 %, в группе аторвастатина на 21 % ($p=0,052$), а через 16 недель – на 40 % и 34 % соответственно ($p=0,139$).

В нашем исследовании частота достижения целевых показателей липидного спектра у пациентов, получавших в течение года аторвастатин (1-я группа) и розувастатин (2-я группа) составила: ОХС $<4,0$ ммоль/л – в 1-й группе 21,6 %, во 2-й группе 79,6 % ($\chi^2=48,970$, $p=0,000$); ТГ $<1,7$ ммоль/л – 49 % в 1-й группе и 70,4 % во 2-й ($\chi^2=6,546$, $p=0,011$); ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л – 3,9 % в 1-й группе и 37 % во 2-й ($\chi^2=29,091$, $p=0,000$); ХС неЛВП $<2,6$ ммоль/л – 14,7 % в 1-й группе и 32,1 % во 2-й группе ($\chi^2=40,707$, $p=0,000$). При этом в 1-й группе у 1 (1,8 %) пациента с достигнутым уровнем ХС ЛПНП развилось неблагоприятное событие (прогрессирование атеросклероза по данным коронарографии), а у 3 (2,9 %) обследованных не развилось ($p=0,317$). В группе пациентов, получавших розувастатин, у 4 (7,4 %) развились неблагоприятные события, а у 16 (29,6 %) отмечалось благоприятное течение ИБС ($p=0,03$).

В исследовании «АТЛАНТИКА» по оценке эффективности и безопасности терапии аторисом у пациентов с ИБС и дислипидемией с высоким риском ССО количество больных с достигнутым целевым уровнем ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л составляло 36,2 % при дозе 10 мг/сут ($n=185$) и 64,8 % при коррекции дозы в процессе лечения ($n=176$) [114]. В нашем исследовании процент больных с достигнутым уровнем ХС ЛПНП был менее значим, так как согласно

рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемии у пациентов с ИБС и высоким риском ССО целевой уровень составляет менее 1,8 ммоль/л.

Таким образом, оптимальная терапия статинами и значимое снижение ХС ЛПНП не обеспечивают уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет говорить о том, что остаточный риск обусловлен другими факторами, например повышением уровня ТГ или снижением ХС ЛПВП. Повышение концентрации ТГ ассоциировано с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что обусловлено комплексным влиянием, включающим: прямой эффект малых триглицеридобогащенных липопротеидов; низкий уровень ХС ЛПВП; связь с ИР и гиперинсулинемией; прокоагуляционный статус и другие факторы [123].

Через год у больных, принимавших аторвастатин в средней дозе $28,88 \pm 9,18$ мг/сут, нормализовались базальная и постпрандиальная гликемия, инсулинемия, индекс ИР соответствовал референсным значениям, что свидетельствовало о полноценном функционировании поджелудочной железы и нормальной тканевой чувствительности к инсулину [570]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о положительном влиянии низких доз аторвастатина на чувствительность периферических тканей к инсулину и углеводный метаболизм [275].

Эффективность статинов в профилактике ССЗ обусловлена не только гиполипидемическим действием, но и их плеiotропными эффектами.

Отдельного внимания заслуживает противовоспалительный эффект статинов. Известны медиаторы воспаления – цитокины, которые принимают участие в формировании рестеноза КА. ИЛ-1 β , оказывающий стимулирующее действие на метаболизм соединительной ткани, индуцирует формирование коронарного стеноза [577]. Локальный выход воспалительных молекул, вызванный имплантацией стента, запускает системную воспалительную реакцию в течение нескольких часов после стентирования. ИЛ-6 и ФНО α рассматриваются как медиаторы острой фазы системного воспаления.

В работе Раимбекова И.Р., 2007 [143], установлено, что у больных ИБС после коронарного стентирования исходно высокий уровень ИЛ-6 может приводить к развитию рестеноза. При рецидивах стенокардии, обусловленных рестенозированием стентов, через 18 мес после коронарного стентирования выявляется повышенная (10,2–58,1 %) экспрессия ФНО α ($p=0,038$). Высокая степень активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) после стентирования КА ассоциируется с высокой частотой рецидивов стенокардии, ухудшением перфузии миокарда, прогрессированием атеросклероза в нативном русле.

В результате нашего исследования разработан способ прогнозирования вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, принимавших розувастатин. Методом логистического регрессионного анализа построена прогностическая модель путем пошагового включения предикторов. Показано, что именно ИЛ-6 вносит достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным и неблагоприятным исходом. Построена ROC-кривая с площадью под кривой, равной 0,963, что характеризует качество модели как очень хорошее, найден оптимальный порог отсечения (0,55), при котором достигается достаточно высокая чувствительность (90 %) и специфичность (100 %).

Помимо провоспалительных цитокинов, важный вклад в формирование неоинтимы и артериального ремоделирования после коронарной ангиопластики вносят противовоспалительные медиаторы TGF- β , ИЛ-10 [437]. По нашим данным, снижение ИЛ-10 имеет неблагоприятный эффект. Дефицит ИЛ-10 сопровождался развитием дисбаланса про- и противовоспалительных факторов. У пациентов с рестенозом стентов выявлялась достоверно низкая концентрация ИЛ-10 в сравнении с пациентами без рестенозирования в период 6-месячного наблюдения [580].

Для определения наиболее значимых предикторов риска развития неблагоприятного исхода проведен однофакторный логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

По площади под кривой в 1-й группе наиболее чувствительными и специфичными маркерами риска развития неблагоприятного исхода оказались эндотелин-1, который увеличивал шансы в 2,8 раза (95 % ДИ 1,574–4,832), площадь под ROC-кривой 0,962, $p < 0,001$, ЛП-ФЛА2 – в 1,3 раза (95 % ДИ 1,114–1,482), площадь под ROC-кривой 0,933, $p < 0,001$, а также гомоцистеин – в 1,1 раза (95 % ДИ 1,017–1,087), площадь под ROC-кривой 0,943, $p < 0,001$.

Во 2-й группе пациентов наибольшей прогностической силой обладал уровень гомоцистеина, который повышал риск развития неблагоприятного исхода в течение года в 2,8 раза, площадь под ROC-кривой 0,960 (95 % ДИ 1,560–4,852), $p < 0,001$, эндотелина-1 – в 2,7 раза, площадь под ROC-кривой 0,957 (95 % ДИ 1,522–4,935), $p < 0,001$. Также в настоящем исследовании показано, что прогностическим потенциалом обладает уровень инсулина, который увеличивал риск развития неблагоприятного исхода в 2,6 раза, площадь под ROC-кривой 0,857 (95 % ДИ 1,428–4,624), $p < 0,001$, а также ИР, при наличии которой повышалась вероятность развития неблагоприятного исхода в 1,5 раза, площадь под ROC-кривой 0,814 (95 % ДИ 1,037–2,167), $p < 0,001$.

В нашем исследовании на фоне терапии аторвастатином через 12 месяцев достигалась нормализация исходно высоких значений показателей воспаления в крови: ФНО α уменьшился на 64,3 %, ИЛ-1 – на 47,8 %, ИЛ-6 – на 37,6 %, ИЛ-10 увеличился на 73,4 %. В группе пациентов, получавших розувастатин, ФНО α уменьшился на 60 %, ИЛ-1 – на 64 %, ИЛ-6 – на 65 %, ИЛ-10 увеличился на 7,3 %. Такие же данные были получены в исследовании Карпова Р.С. и соавт. [84]. Предполагается, что противовоспалительное действие данных препаратов предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту и, вероятно, не связано с ним. Противовоспалительный эффект липидоснижающей терапии обеспечивается такими механизмами, как улучшение эндотелиальной функции за счет повышения уровня NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, затруднение тромбообразования (вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа) [136]. Возможность различий в механизмах гиполипидемического и

вероятного противовоспалительного действия статинов основана на том, что мевалонат, на обмен которого влияют статины, блокируя ГМГ-КоА-редуктазу, является не только субстратом синтеза ХС, но и предшественником нестероидных изопреноидов. Предполагается, что они через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов способны оказывать тормозящее влияние на ядерные рецепторы PPAR α (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом). Это влияние может ослабляться или устраняться статинами, которые таким образом оказываются активаторами PPAR α . Активация PPAR α приводит к снижению активности ядерного фактора транскрипции NF-каппа В. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа [49].

Имеются данные о том, что противовоспалительные цитокины оказывают влияние на течение ИБС и могут являться предикторами развития сердечно-сосудистых катастроф. В качестве подтверждения возможной роли плеiotропных эффектов статинов в снижении риска сердечно-сосудистых событий многие рассматривают раннее проявление благоприятного клинического эффекта статинов: через 6 месяцев после начала лечения по данным исследования WOSCOPS и через 7 месяцев – LIPID. Считается, что само по себе снижение уровня липидов сказалось бы на клиническом течении заболевания значительно позже [222]. Кроме того, значимость плеiotропных эффектов статинов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений подтверждается в ретроспективном анализе исследования PROVE-IT TIMI 22, где было показано, что наибольшую пользу от лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут получили те пациенты, у которых одновременно с уменьшением концентрации ХС ЛПНП в крови произошло снижение уровня СРБ [467]. Помимо влияния на риск развития ССЗ, плеiotропные эффекты статинов могут оказывать воздействие на развитие микрососудистых осложнений при СД. Статины снижают содержание в плазме СРБ, подавляют синтез провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, а также способствуют улучшению регионарного кровотока посредством

воздействия на выработку оксида азота [154]. Кроме того, статины обладают способностью улучшать функцию эндотелия.

Плейотропные эффекты аторвастатина, в частности влияние на функцию эндотелия, изучались в российском рандомизированном клиническом исследовании ФАРВАТЕР. Целью исследования была сравнительная оценка эффективности воздействия аторвастатина в дозе 10 мг/сут и 20 мг/сут на содержание липидов в крови, СРБ, фибриногена и функциональное состояние сосудистой стенки. Показано, что у больных ИБС с гиперлипидемией через 24 недели лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут произошло значимое снижение ХС ЛПНП на 34,9 %, а в дозе 20 мг/сут – на 43,9 %. Уровень СРБ снизился на 15 % и 20 % соответственно, однако эти изменения не достигли уровня статистической значимости. Хорошие результаты были получены в отношении влияния терапии аторвастатином на функциональное состояние сосудистой стенки. За три месяца лечения произошло достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации на 52 %, увеличение растяжимости на 45 % и уменьшение жесткости сосудистой стенки на 25 % [156, 157].

Еще в одном исследовании [83] у пациентов с СД 2-го типа и АГ на фоне применения симвастатина достигнут хороший гиполипидемический эффект, а использование его в течение 6 мес оказало положительное воздействие на метаболизм оксида азота и содержание в крови ФНО α – основных цитокинов, отражающих состояние эндотелия. Снижение концентрации ФНО α в крови, помимо улучшения эндотелиальной функции, способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [57].

По литературным данным аторвастатин уменьшает продукцию одного из важных регуляторов тонуса сосудов, оказывающего сосудосуживающее действие и синтезируемого клетками эндотелия, – эндотелина-1, ингибируя, с одной стороны, синтез изопреновых производных белков Rho, а с другой – уменьшая экспрессию матричной РНК препроэндотелина-1 [311, 422]. Описанное действие аторвастатина на синтез эндотелина-1, вероятно, не зависит от его влияния на биодоступность NO. Кроме того, статины снижают чувствительность

липопротеидов к окислению, которые в свою очередь оказывают повреждающее действие на эндотелий [15].

В нашем исследовании доказано, что аторвастатин и розувастатин положительно влияют на эндотелиальную функцию сосудистой стенки, снижая уровень эндотелина-1 в первой группе на 36,89 %, во второй группе на 44,68 %. Обращает внимание, что аторвастатин оказывает менее выраженное воздействие на содержание эндотелина-1 по сравнению с розувастатином ($p < 0,05$). Это согласуется с данными других исследователей. Так, Михин В.П. и соавт. [121] показали, что терапия торвакардом снижает уровень эндотелина-1 на 50–64 %.

Эндотелиальная дисфункция лежит в основе сосудистых нарушений при СД. Главной клеткой-мишенью, подвергающейся максимальному воздействию гипергликемии, является сосудистый эндотелий. В первую очередь нарушается синтез оксида азота, который считается модератором всех функций эндотелия. Это ведет к сниженной релаксации сосудов, повышенной проницаемости, ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток и повышенному тромбообразованию. Все эти процессы вызывают повреждение микрососудов сетчатки и почек, а также формирование атеросклеротических бляшек в крупных сосудах. Нарушение функции эндотелия возникает еще на стадии нарушения толерантности к глюкозе и нарастает по мере прогрессирования сосудистых осложнений СД [57]. Эндотелиальная дисфункция при СД проходит три стадии, последняя из которых характеризуется истощением эндотелия и гибелью клеток. Однако даже на этой стадии при адекватном лечении (коррекция гипергликемии, дислипидемии и АГ) можно инициировать репаративные процессы в эндотелии. Следует отметить, что это свойство статинов проявляется даже при использовании малых доз и благодаря ему не требуется продолжительного лечения.

Таким образом, основным эффектом статинов считается положительное влияние на липидный спектр за счет обратимого ингибирования гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, ведущего к появлению дополнительных рецепторов на поверхности гепатоцитов и усилению катаболизма ЛПНП [151].

Снижение уровня ХС ЛПНП приводит к улучшению функции эндотелия [155] и снижению сердечно-сосудистого риска [358].

Сравнительно недавно к потенциальным факторам риска атеросклероза стали относить гипергомоцистеинемию. Гомоцистеин является атерогенным фактором, играющим важную роль на ранних стадиях атерогенеза. Среди его эффектов ингибирование роста эндотелиальных клеток, прооксидантное воздействие, митогенное влияние на гладкомышечные клетки, стимулирование аккумуляции белков в атероме и биосинтеза коллагена [215, 216, 297]. Результатом этих процессов является развитие дисфункции эндотелия, а затем и структурно-геометрических изменений сосудистой стенки, что впоследствии ведет к ИБС.

Влияние статинов на гомоцистеинемию в настоящее время является предметом дискуссии. В ряде исследований не получено убедительных данных, свидетельствующих о снижении уровня гомоцистеина на фоне приема симвастатина, однако такой эффект показан для аторвастатина [358]. Другие авторы обнаружили влияние симвастатина на уровень гомоцистеина только в сочетании с гормонзаместительной терапией. Обсуждаются возможные механизмы, влияющие на этот плеiotропный эффект, однако единого мнения пока не существует.

Мы обнаружили статистически значимое снижение уровня общего гомоцистеина в обеих группах больных, исходно имеющих его повышенный уровень, что может быть объяснено взаимосвязью ферментативных реакций гомоцистеина с участием 3-гидроксиметилглутарил-Ко-редуктазы. В исследовании Li H. et al., выполненном на культуре клеток эндотелия человека, получены доказательства непосредственного влияния гомоцистеина при условии повышенной концентрации его в культуральной среде на синтез и обмен холестерина. Показано, что гомоцистеин стимулирует экспрессию ГМК-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы, могут оказывать положительный эффект у больных с гипергомоцистеинемией [538].

Нами разработан способ прогнозирования вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных, перенесших ЭР, принимавших аторвастатин. Методом логистического регрессионного анализа построена прогностическая модель путем пошагового включения предикторов. Показано, что именно гомоцистеин и эндотелин-1 вносят достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным и неблагоприятным исходом. Построена ROC-кривая с площадью под кривой, равной 0,978, что характеризует качество модели как очень хорошее, найден оптимальный порог отсечения (0,57), при котором достигаются достаточно высокие чувствительность (93,8 %) и специфичность (95,7 %).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что по гиполипидемической активности аторвастатин несколько уступает розувастатину, отмечалось значимо более выраженное снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также достижение целевых показателей ХС ЛПНП у большего процента больных, принимавших розувастатин. Оба препарата обладают позитивным липидкорректирующим, эндотелийпротективным, противовоспалительным действием, что позволяет активно использовать их в клинической практике для вторичной профилактики атеросклероза и ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий одной из главных проблем здравоохранения являются ССЗ, и прежде всего ИБС. Несмотря на появление новых лекарственных препаратов, развитие и усовершенствование методов реваскуляризации миокарда, это заболевание по-прежнему занимает лидирующую позицию среди причин смертности населения.

Низкая эффективность лечения ИБС нередко связана с наличием у больных таких ассоциированных состояний, как МС и СД. При СД 2-го типа имеют место не только нарушения углеводного метаболизма, но и комплексные изменения жирового обмена, проявляющиеся дислипидемией, повреждением сосудистой стенки. Заболевание сопровождается эндотелиальной дисфункцией, хроническим неспецифическим воспалением и крайне высокой предрасположенностью к развитию атеросклероза.

СД является независимым фактором риска развития ХСН. Наличие СД значительно увеличивает риск разнообразной сердечно-сосудистой патологии, которая у диабетиков достаточно активно прогрессирует. В итоге у значительной части больных СД относительно рано появляются дисфункция ЛЖ, гипертрофия миокарда с микроваскулярными нарушениями, часто и с хронической ишемией вследствие атеросклеротического и атеротромботического поражения КА, а у ряда пациентов, перенесших ИМ, функция сердечной мышцы страдает в наибольшей степени в результате некроза участка миокарда, его фиброзирования, иногда с образованием аневризмы ЛЖ.

Вследствие того что пациенты с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ ишемической этиологии имеют неблагоприятный прогноз, значительное число из них являются кандидатами для проведения реваскуляризации миокарда.

Результаты нашего исследования показали, что после имплантации стентов в КА выживаемость к 5-летнему сроку достигает 86,6 %, свидетельствуя тем самым о высокой эффективности эндоваскулярных вмешательств в особых группах больных ИБС и систолической ХСН, коморбидной с СД 2-го типа.

В патогенезе атеросклероза выделяют хорошо изученные факторы риска [61], среди которых различают некорректируемые (возраст, пол, наследственность), корректируемые (АГ, курение, несбалансированное питание, ожирение и гиподинамия) и частично корректируемые (дислипидемия, ИР, психоэмоциональное напряжение).

Одним из пусковых факторов, обуславливающих каскад метаболических расстройств, служит ИР. В проведенных исследованиях доказана роль ИР в развитии АГ, атеросклеротического поражения сосудов сердца и ИМ. ИР прямо связана с абдоминальным ожирением и является причиной гиперинсулинемии и СД 2-го типа.

Нами установлено, что наибольшей прогностической силой в отношении риска развития ИР обладают резистин, апо-В, инсулин и ФНО α .

Данные, полученные в результате исследования, позволили разработать математическую модель для прогнозирования вероятности развития неблагоприятного исхода у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, и наличием ИР, перенесших ЭР. В модель вошли 2 показателя: гомоцистеин и ИЛ-6; чувствительность теста составила 85 %, специфичность – 91,5 %.

Сам факт создания математической модели подтверждает важную роль изучаемого явления в патогенезе ИБС у пациентов с наличием ИР и его значение в прогнозе заболевания. Применение такого подхода позволит количественно оценивать риски неблагоприятных клинических исходов и, на наш взгляд, будет способствовать в клинической практике повышению приверженности пациентов с ИБС к осуществлению длительной профилактической терапии.

Разработанные модели верификации ИР открывают широкие перспективы для внедрения новых, диагностически более информативных методологических подходов прогнозирования исходов заболевания, а также применения клинически контролируемых методов направленной коррекции, позволяющих проводить персонализированную терапию у пациентов с ИБС, перенесших ЭР.

Общеизвестные факторы риска и их сочетания, используемые в стратификационных шкалах, не позволяют полностью проанализировать

степень риска, поскольку не учитывают ряд биомаркеров, принимающих участие в процессах атерогенеза и отражающих степень риска возникновения кардиоваскулярных событий. В связи с этим большое внимание уделяется поиску новых предикторов неблагоприятного прогноза ИБС.

Нами разработан объективный высокоинформативный способ оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2-го типа, перенесших стентирование КА.

Поставленная задача решалась путем определения непосредственно перед стентированием содержания ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови у больных ИБС с СД 2-го типа. При выявлении у пациентов уровня ЛП-ФЛА2 983,83 нг/мл и более прогнозировали риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования КА.

Полученные данные позволяют повысить точность прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за счет реализации следующих возможностей:

1) оценки персонального риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2-го типа, перенесших стентирование КА, на ранней стадии манифестации заболевания и проведения соответствующей патогенетической профилактической терапии, направленной на ингибирование процессов внутрисосудистого воспаления и прогрессирования атеросклероза;

2) повышения предсказательной ценности неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных ИБС с СД 2-го типа, перенесших стентирование КА.

В последние годы активно обсуждается взаимосвязь ИР с факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В исследовании Hivert M.F. et al. [315] проанализирована взаимосвязь между уровнями адипоцитокинов, ИР и риском развития СД 2-го типа. Установлено, что уровень резистина в сыворотке крови положительно коррелирует с показателями ИР и выше у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС, ассоциированной с

СД 2-го типа, перенесших ЭР, при уровне резистина, составляющем 5,35 нг/мл и более, прогнозируется развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 86,2 % и специфичностью 70 %.

Таким образом, уровень резистина в крови можно рассматривать в качестве прогностического маркера риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии.

В литературе активно обсуждается самостоятельная роль жировой ткани в патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний. Известно, что ожирение сопровождается хроническим вялотекущим воспалением белой жировой ткани [580], что может быть ассоциировано с развитием ИР и метаболических нарушений. Увеличение массы жировой ткани ведет к дисрегуляции секреции и изменению уровней циркулирующих цитокинов, что может вносить вклад в патогенез осложнений ожирения. Исходя из этого предполагается, что цитокины могут быть высокочувствительными биомаркерами при оценке ассоциированной с ожирением сердечно-сосудистой патологии.

В нашем исследовании установлено, что у больных с ИБС, ассоциированной с висцеральным ожирением, основными предикторами, увеличивающими риск развития неблагоприятного исхода, являются эндотелин-1, гомоцистеин, ФНО α , ИЛ-6, а также инсулин.

Нами разработан подход к ранней диагностике и прогнозированию вероятности развития неблагоприятного исхода ИБС у больных с ожирением после ЭР. Методом логистического регрессионного анализа построена прогностическая модель путем пошагового включения предикторов. Показано, что гомоцистеин и ИЛ-6 вносят достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным или неблагоприятным исходом. Построена ROC-кривая с площадью под кривой, равной 0,988, что характеризует качество модели как очень хорошее, найден оптимальный порог отсечения (0,43), при котором достигаются достаточно высокие чувствительность (100 %) и специфичность (95 %). В группе больных с ИзМТ только гомоцистеин показал практическую

значимость и наибольшую прогностическую ценность в отношении прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 93,3 % и специфичностью 94,1 %.

Выявленные закономерности патогенетической значимости гомоцистеина являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку намечают перспективные пути эффективной профилактики ИБС, используя новые, сравнительно мало изученные модифицируемые ФР [312].

Развитие и прогрессирование атеросклероза и его осложнений зависят преимущественно от уровня ХС ЛПНП сыворотки крови, что обуславливает целенаправленный поиск и разработку лекарственных препаратов, влияющих на содержание и метаболизм липидов. Среди разных групп медикаментозных средств, обладающих гиполипидемическим действием, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) оказались самыми эффективными препаратами, стабильно снижающими уровень ХС ЛПНП крови. В то же время получено множество данных о том, что эффекты статинов представляют собой нечто большее, чем только снижение уровня липидов в крови. Было установлено, что лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается улучшением клинического течения ИБС, уменьшением частоты повторных ИМ (фатальных и нефатальных), снижением общей и коронарной смертности [193].

При снижении уровня ХС ЛПНП на 50 % и более удается остановить рост атеросклеротических бляшек и даже в некоторых случаях добиться их регрессирования. Действующие американские и европейские рекомендации (в том числе последние рекомендации Европейского общества кардиологов, 2016) предусматривают терапию статинами у больных высокого сердечно-сосудистого риска с необходимостью снижения уровня ХС ЛПНП не менее чем на 50 % (американские рекомендации) или достижения уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (европейские рекомендации) [447, 521].

В настоящее время продолжается интенсивное изучение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В исследовании 4S было установлено, что прием статинов у больных СД с имеющимся ССЗ обеспечивает увеличение выживаемости. В связи

с широкой распространенностью СД и высоким риском ССО у диабетиков протективный эффект статинов при этой патологии имеет высокую ценность. В качестве гипотезы, объясняющей увеличение выживаемости больных СД, наряду с гиполипидемическим эффектом предлагается механизм снижения уровня маркеров воспаления, в частности СРБ, характерного для статинов [542].

Как показали результаты нашего исследования, терапия аторвастатином в течение 12 месяцев способствовала нормализации исходно высоких показателей воспаления в крови: ФНО α уменьшился на 64,3 %, ИЛ-1 – на 47,8 %, ИЛ-6 – на 37,6 %, противовоспалительный ИЛ-10 увеличился на 73,4 %. В группе пациентов, получавших розувастатин, обнаружены более выраженные изменения данных маркеров. Так, ФНО α уменьшился на 60 %, ИЛ-1 – на 64 %, ИЛ-6 – на 65 %, ИЛ-10 увеличился на 7,3 %. Такие же данные были получены в исследовании Карпова Р.С. и соавт. [84].

Так называемые плеiotропные эффекты принято считать общими для всего класса статинов. Тем не менее, представители этого класса имеют многие различия (различны их гиполипидемическая активность, длительность пребывания в кровотоке, растворимость в жирах, обмен), которые позволяют предполагать, что выраженность и скорость наступления многих эффектов разных статинов также не одинаковы [140].

Одним из возможных объяснений полученных данных является предположение, что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их гидро- и липофильностью [486].

Большинство статинов (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин) относятся к группе липофильных, т. е. гидрофобных, веществ. Розувастатин – статин, обладающий очень низкой степенью липофильности, по сути, гидрофильное вещество.

Как липофильные, так и гидрофильные статины могут проникать через внешнюю мембрану гепатоцитов, содержащую специфические транспортеры для них, и подавлять активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, снижая синтез холестерина в печеночных клетках [320, 569].

В то же время гидрофильные статины не в состоянии проникать через другие мембраны экстрапеченочных тканей, тогда как липофильные статины это могут делать достаточно легко. В результате липофильные статины имеют возможность оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии транспортера глюкозы через мембрану клетки ГЛЮТ-4 и дисрегулируя ГЛЮТ-1 в жировой ткани [529]. Это приводит к сокращению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетку и снижению чувствительности к инсулину, что может способствовать возникновению нарушений толерантности к глюкозе. Показано, что снижение секреции инсулина происходит в основном при высоких дозах липофильных, но не гидрофильных статинов по механизму угнетения гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы или цитотоксичности.

Данные метаанализа рандомизированных исследований (4S, HPS, CARE, ASCOT-LLA и др.) показывают, что снижение ОХС на 25 % и ХС ЛПНП на 30 % приводит к снижению сердечно-сосудистых событий и смертности в среднем на 30 %. Поэтому сегодня уровни ОХС и ХС ЛПНП являются основной мишенью в лечении дислипидемий.

Известно, что эти целевые уровни рекомендованы на основании ряда крупномасштабных исследований (REVERSAL, PROVE-IT, A-to-Z, TNT, IDEAL и др.), свидетельствующих о том, что более выраженное снижение ХС ЛПНП под влиянием высоких доз аторвастатина (80 мг) предупреждает несколько большее количество сердечно-сосудистых событий, чем использование обычных режимов липидоснижающей терапии (правастатин 40 мг, аторвастатин 10 мг) [472].

Результаты перечисленных исследований легли в основу формирования концепции «чем ниже – тем лучше». Однако, как показывает тщательный анализ результатов этих и ряда других исследований, концепция «чем ниже – тем лучше», реализуемая использованием высоких доз статинов, справедлива далеко не для всех пациентов. Особенно это касается лечения больных с хроническими формами ИБС (исследования TNT, IDEAL) [441, 472].

В исследовании TNT различие в частоте конечных точек, хотя и достигло

достоверного уровня при дозе аторвастатина 80 мг по сравнению с 10 мг, но эта разница при 8-кратном увеличении дозы составила всего 2,1 % [472].

В исследовании IDEAL при сравнении эффективности у постинфарктных больных высоких доз аторвастатина (80 мг) с обычными дозами симвастатина (20 мг), несмотря на большее снижение уровня ХС ЛПНП в группе аторвастатина, не отмечались существенные различия в основных коронарных событиях (нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, коронарная смерть) и общей смертности [441].

Некоторое уменьшение риска важных сердечно-сосудистых событий при лечении высокими дозами аторвастатина (TNT) и симвастатина (A-to-Z) перекрывалось повышением риска осложнений (повышение ферментов печени, миалгии) и необходимостью более тщательного мониторинга.

Учитывая сложность, затратность, побочные эффекты и, следовательно, необходимость мониторингирования, проблема больших доз статинов при интенсивном лечении пациентов с очень высоким и высоким риском может быть решена назначением розувастатина, обладающего более сильным и быстрым липидоснижающим эффектом.

Установлено, что уже в начальной суточной дозе 10 мг розувастатин снижает ХС ЛПНП на 46 %, а в дозе 20 мг – выше 52 %, что эквивалентно 20 мг и 40 мг аторвастатина соответственно [441].

Однако до сих пор дискуссионным остается вопрос о дозах и безопасности разных режимов назначения статинов. Высокодозовая терапия статинами чаще сопровождается развитием побочных действий, прежде всего гиперферментемией, что может приводить к отмене приема препарата. Также возрастает опасность нежелательных лекарственных взаимодействий (Briel M. et al., 2006). А коррекция повышенного уровня триглицеридов крови, особенно у больных СД, часто требует комбинации статина и фибрата, что увеличивает риск развития миопатий.

Нами установлено, что у больных ИБС, перенесших ЭР, частота достижения целевых показателей ХС ЛПНП среди пациентов, получавших в течение 12 месяцев аторвастатин, составила 3,9 %, а в группе розувастатина – 37 %

($\chi^2=29,091$, $p=0,000$).

Проблема недостижения целевых уровней липидов в последнее время обсуждается все больше [375]. Известнейший английский кардиолог D. Julian называет несколько причин несоответствия реального лечения, получаемого больным, современным клиническим рекомендациям, даже при условии, что больной лечится у опытного клинициста. Эти причины следующие: игнорирование рекомендаций по ряду обстоятельств, невыполнение больными предписаний врача, непоследовательность одних и тех же или разных клинических рекомендаций, иногда противоречащих друг другу и заставляющих врача сомневаться в их совершенстве [329].

По-видимому, в нашем исследовании каждая из этих причин сыграла свою роль. К необходимости терапии статинами, и вообще к проблеме коррекции гиперлипидемии в нашей стране существует какое-то особое отношение. В проведенном недавно исследовании «Здоровье и образование врача» сопоставляли знания врачей в области снижения сердечно-сосудистого риска в целом и назначения гиполипидемической терапии с их собственным сердечно-сосудистым риском и со степенью его коррекции [73, 116].

Было обнаружено, что даже при наличии явных показаний к терапии статинами (например, после перенесенного ОНМК или ИМ) многие врачи упорно не принимали эти препараты, ссылаясь на опасность побочных эффектов [73].

В связи с этим эффективность терапии статинами следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Клиническое использование статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний требует взвешенного подхода с оценкой риска и пользы терапии. В этом плане рекомендуется тщательный мониторинг углеводного и липидного обмена, особенно у пациентов с наличием факторов риска СД.

Таким образом, необходимость коррекции модифицируемых факторов риска коронарной и сердечной недостаточности у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию, с сопутствующей атерогенной дислипидемией обусловлена актуальностью, медицинской и

социальной важностью проблемы улучшения качества диагностики, повышения эффективности патогенетической терапии, а также дальнейшего изучения фундаментальных аспектов патогенеза ИБС.

Разработанные модели определения риска неблагоприятного течения ИБС после перенесенной ЭР открывают широкие перспективы для внедрения методологических подходов прогнозирования исхода заболевания, а также контролируемого применения методов направленной коррекции, позволяющих проводить персонифицированную терапию ИБС.

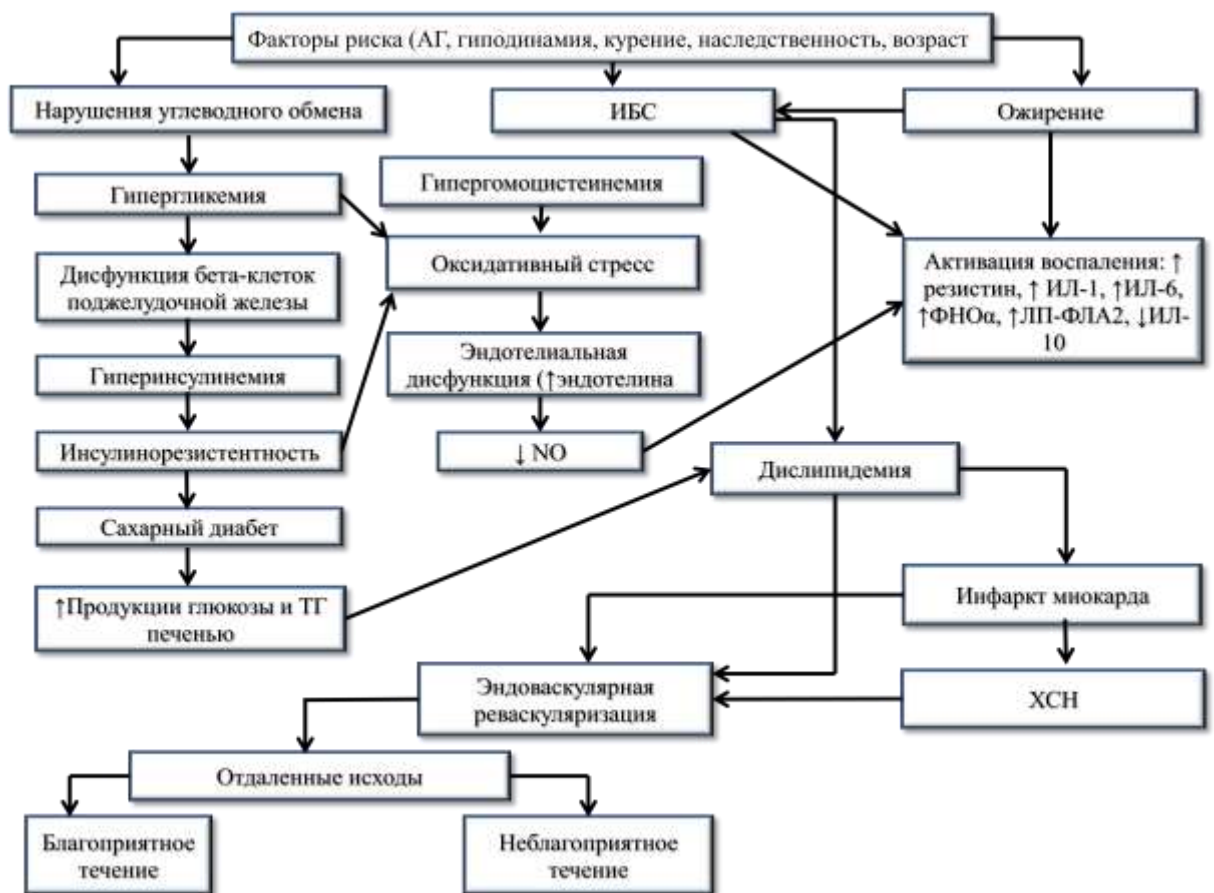


Рисунок 43 – Причинно-следственные взаимосвязи развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, отягощенной хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка, установлена высокая эффективность эндоваскулярной реваскуляризации, обеспечивающая пятилетнюю выживаемость 86,6 %.

2. Наличие инсулинорезистентности у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и приводит к увеличению количества повторных инфарктов миокарда ($p=0,027$, $\chi^2=4,859$), эпизодов нестабильной стенокардии ($p=0,002$, $\chi^2=9,672$), рестенозов стентов ($p=0,001$, $\chi^2=10,853$), а также выполнения коронарного шунтирования ($p=0,049$, $\chi^2=4,648$) вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза или рестеноза стента в коронарных артериях.

3. У пациентов с ИБС и наличием инсулинорезистентности имеет место повышенная экспрессия в крови маркеров воспаления: в 5,33 раза ФНО α ($p=0,001$), в 4,36 раза ИЛ-6 ($p=0,001$), в 2,46 раза резистина ($p=0,001$), в 2 раза гомоцистеина ($p=0,001$) и в 4,26 раза эндотелина-1 ($p=0,001$).

4. У больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, в 53 % случаев верифицируется инсулинорезистентность. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами риска развития инсулинорезистентности являются повышенные уровни: резистина $> 6,81$ нг/мл, аполипопротеина-В $> 1,38$ г/л, ИЛ-6 $> 6,74$ пг/мл, инсулина $> 11,41$ мкЕд/мл, ФНО α $> 5,23$ пг/мл, гомоцистеина $> 16,62$ мкмоль/л и эндотелина-1 $> 0,852$ фмоль/мл.

5. У пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, при увеличении уровня резистина в крови до 5,35 нг/мл и выше с наибольшей степенью вероятности (чувствительность 86,2 %, специфичность 70 %) прогнозируется развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

6. Неблагоприятное течение ИБС, выражающееся в наступлении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа, перенесших стентирование коронарных артерий сопровождается повышенным (более 983,83 нг/мл) уровнем растворимой липопротеинассоциированной фосфолипазы A2, что имеет прогностическое значение.

7. У больных ИБС с наличием абдоминального ожирения основными предикторами, увеличивающими риск развития неблагоприятного исхода в течение года после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации, являются эндотелин-1 – ОШ 2,514 (95 % ДИ 1,298–4,870), гомоцистеин – ОШ 1,054 (95 % ДИ 1,009–1,101), ФНО α – ОШ 1,086 (95 % ДИ 1,015–1,164), ИЛ-6 – ОШ 1,122 (95 % ДИ 1,031–1,220), а также инсулин – ОШ 1,053 (95 % ДИ 1,000–1,109).

8. У больных ИБС с нарушениями углеводного обмена терапия статинами приводит к снижению концентрации ЛП-ФЛА2 на 21,28–26,63 % ($p=0,021-0,004$) и обеспечивает локальный воспалительный ответ, повышая стабильность бляшки путем подавления процессов воспаления.

9. У пациентов с ИБС и нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, на фоне 12-месячной профилактической терапии статинами отмечается более выраженный плеiotропный эффект розувастатина, проявляющийся снижением маркеров воспаления ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, а также эндотелина-1 и гомоцистеина.

10. На фоне терапии аторвастатином у больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, наиболее чувствительными и специфичными предикторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий являются эндотелин-1 – ОШ 2,757 (95 % ДИ 1,574–4,832), ЛП-ФЛА2 – ОШ 1,298 (95 % ДИ 1,114–1,482), а также гомоцистеин – ОШ 1,051 (95 % ДИ 1,0,17–1,087).

11. На фоне терапии розувастатином наиболее чувствительными и специфичными предикторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий являются гомоцистеин – ОШ 2,752 (95 % ДИ 1,560–4,852), эндотелин-1 – ОШ 2,740 (95 % ДИ 1,522–4,935), инсулин – ОШ 2,570 (95 % ДИ 1,428–4,624), а также наличие ИР – ОШ 1,499 (95 % ДИ 1,037–2,167).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования вероятности развития неблагоприятного исхода в течение 12 мес после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИБС с наличием инсулинорезистентности рекомендуется использовать математическую модель, включающую оценку уровней гомоцистеина, ИЛ-6 (чувствительность 85 %, специфичность 91,5 %), для обеспечения персонифицированного подхода к ведению пациентов.

2. Для стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных ИБС с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, целесообразно использовать модель индивидуального прогноза, включающую оценку уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы А2, инсулина в сыворотке крови и фракции выброса левого желудочка (чувствительность 93 %, специфичность 83 %).

3. С целью обеспечения персонифицированного подхода к ведению пациентов с ИБС, ассоциированной с ожирением и перенесших эндоваскулярное стентирование, рекомендовано применять предложенную модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с использованием таких биомаркеров, как ИЛ-6 и гомоцистеин (чувствительность модели 100 % и специфичность 95 %).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭМ – велоэргометрия

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИзМТ – избыточная масса тела

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КА – коронарная артерия

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛП-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза A2

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МС – метаболический синдром

МТ – медикаментозная терапия

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОБ – объем бедер

ОКС – острый коронарный синдром

ОТ – объем талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФР – фактор риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭР – эндоваскулярная реваскуляризация

ЭхоКГ – эхокардиография

НbA1c – гликированный гемоглобин

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

Литература

1. Агеев, Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – № 5 (1). – С. 4–7.
2. Агеев, Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 112–115.
3. Аджиев, Р.Н. Значение липотропной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации миокарда / Р.Н. Аджиев, М.С. Сафарова, М.В. Ежов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(5). – С. 564–569.
4. Акчурина, Р.С. Аутовенозное коронарное шунтирование: риск ранних и годовичных окклюзий шунтов при дислипидемии / Р.С. Акчурина, А.А. Агапов, Э.Е. Власова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1996. – № 1. – С. 31–34.
5. Акчурина, Р.С. Операции коронарного шунтирования у больных сахарным диабетом / Р.С. Акчурина, А.А. Ширяев, К.В. Мершин и др. // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 2. – С. 36–39.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск // Сахарный диабет. – 2011. – Прил. 3. – С. 72.
7. Александров А.А. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетический 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. – Том 16. – № 10. – С. 109–116.

8. Алмазов, В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова и др. // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26–29.
9. 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.
10. Аметов, А.С. Гипогликемия / А.С. Аметов, Е.В. Иванова // Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. – 2011. – С. 115–143.
11. Аметов, А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Аметов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 48 (3). – С. 25–27.
12. Аметов, А.С. Проблема гипогликемий при СД 2-го типа и современные возможности ее решения / А.С. Аметов, Ф.Т. Аббаева // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 32. – С. 1590.
13. Андреева, В.О. Роль фактора некроза опухоли-α в патогенезе эндокринно-метаболических расстройств у девочек-подростков с синдромом нервной анорексии / В.О. Андреева // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – № 1. – С. 118–127.
14. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №1. – С. 48–56.
15. Аронов, Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы / Д.М. Аронов. – М.: 2002. – С. 801.
16. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: «Меди-Пресс-информ». – 2002. – С. 296.
17. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Часть I / Д.М. Аронов // Кардиология. – 1995. – №3. – С. 74–83.
18. Арутюнов, Г.П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему / Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2005. – Том 4. – № 1. – С. 4–10.

- 19.Бабаева, А.Р. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии / А.Р. Бабаева, А.А. Тарасов, Т.А. Безбородова, О.А. Захарьина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – №1 (33). – С. 3–8.
- 20.Базисная и клиническая эндокринология [Текст]: Кн.1. / Д. Гарднер; Д. Шобек; пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: БИНОМ. – 2010. –463 с.:
- 21.Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина. – 2000. – С. 672.
22. Баранова, Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 10. – С. 85–87.
- 23.Барбараш, О.Л. Влияние сертралина на течение инфаркта миокарда и маркеры воспаления / О.Л. Барбараш, Н.Б. Лебедева, В.Н. Каретникова и др. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2010. – № 1. – С. 63–67.
- 24.Баркаган, З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – № 1. – С. 65–71.
25. Баркаган, З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе / З.С. Баркаган // Консилиум. – 2000. – № 6. – С. 61–65.
- 26.Батенева, Е.И. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека / Е.И. Батенева, Д.Ю. Трофимов, Р.М. Хаитов и др. // Иммунология. – 2006. – Том 27. – №1. – С. 9–13.
- 27.Беленков, Ю.Н. Первичная легочная гипертензия / Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова. – М.: НОЛИДЖ. – 1999. – С. 144.
- 28.Беленков, Ю.Н. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН / Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – № 4 (1). – С. 26–30.
29. Беляков, Н.А. Ожирение. Руководство для врачей / Н.А. Беляков, В.И. Мазуров. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО. – 2003. – С. 520.

30. Беспалова, И.Д. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (in vivo и in vitro) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов, Ю.А. Медянцев // Кардиология. – 2014. – № 8. – С. 37–43.
31. Беспалова, И.Д. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
32. Бессесен, Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессесен, Р. Кушнер. – М.: Бином. – 2004. – С. 240.
33. Бокерия, Л.А. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика, лечения) / Л.А. Бокерия, В.С. Работников, Ю.И. Бузиашвили // М.: Изд-во НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. – 2001. – С. 126.
34. Бокерия, Л.А. Стентирование коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян, Ю.И. Бузиашвили и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – № 6. – С. 19–23.
35. Бокерия, Л.А. Чрескожные коронарные вмешательства у больных с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше или равна 30%) / Л.А. Бокерия и др. // Грудная и сердечнососудистая хирургия. – 2013. – № 6. – С. 10–19.
36. Ботова С.Н. Диагностика прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Ботова. – Нижний Новгород. – 2009.
37. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции / М.Г. Бубнова // Consilium Medicum. – 2005. – Том 7. – № 5. – С. 409–415.

- 38.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. Нерсесьянц, Л.Р. Баркалая // Сахарный диабет. – 2008. – №1. – С. 35–39.
- 39.Бурков, С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / С.Г. Бурков, А.Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15.
- 40.Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 2 (9). – Р. 56–60.
- 41.Бутрова, С.А. Неалкогольная жировая болезнь печени / С.А. Бутрова, А.Ю. Елисеева // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 2. – С. 2–7.
- 42.Верткин, А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и лечение / А.Л. Верткин // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 2004. – № 6 (4). – С. 14–16.
- 43.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.
- 44.Веселов, С.Ю. Биология клеток иммунной системы / С.Ю. Веселов, М.И. Гарипова. – Незнакомые знакомые нейтрофилы: учеб. пособие. – Уфа: РИЦ БашГУ. – 2011. – С. 87.
- 45.Гарбузова, М.А. Контроль гликемии - залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете / М.А. Гарбузова // Consilium Medicum. – 2014. – № 4. – Том 16. – С. 27–30.
- 46.Голухова, Е.З. Эндотелин - современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний / Е.З. Голухова, А.М. Алиева, Т.Т. Какучая, и др. // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 97–102
- 47.Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.

- 48.Горшков, И.П. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома (Обзор) / И.П. Горшков, В.И. Золоедов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010 – Т. XVII. – № 1 – С. 132.
- 49.Грацианский, Н.А. Статины как противовоспалительные средства / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 14–26
- 50.Груздева, О.В. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда / О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, В.Г. Матвеева, Ю.А. Дылева, Е.И. Паличева, В.Н. Каретникова, Д.А. Бородкина, А.Н. Коков, Т.С. Федорова, О.Л. Барбараш // Медицинская иммунология. – 2015. – Том 17. – № 3. – С. 211–220.
- 51.Гуревич, М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / М.А. Гуревич // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 4–9.
- 52.Гусова, З.Р. Иммунологические аспекты ожирения / З.Р. Гусова, Е.О. Дзантиева, И.А. Хрипун // Альманах клинической медицины. – 2015. – Февраль. – Спецвыпуск 1. – С. 30–35.
- 53.Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
- 54.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.
- 55.Дедов, И.И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И.И. Дедов, А.А. Александров // Сердце. – 2004. – Том 3 – № 1. – С. 5–8.
- 56.Дедов, И.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин // Врач. – 2006. – № 11. – С. 3–9.
- 57.Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И.Дедов, М.В.Шестакова. – М.: Универсум паблишинг 2003.

58. Дедов, И.И. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва. – 2011. – С. 310.
59. Демидова, Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление / Т.Ю. Демидова // Кардиосоматика. – 2011. – № 2. – С. 22–30.
60. Демидова, Т.Ю. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением / Т.Ю. Демидова, А.В. Селиванова, А.С. Аметов // Терапевтический архив. – 2006. – № 11. – С. 64–69.
61. 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.
62. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, 5 пересмотр // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – Р. 2–32.
63. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М.: – 2010. – С. 7.
64. Донцов, А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца / А.В. Донцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Том 17. – № 2. – С. 115–117.
65. Донцов, А.В. Маркеры субклинического воспаления при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца / А.В. Донцов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 4 (175). – Выпуск 25. – С. 62–64.
66. Драпкина, О.М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – Том 17. – С. 12–17.
67. Драпкина, О.М. Имеет ли место “парадокс ожирения” у пациентов с ишемической болезнью сердца? / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, С.О.

- Елиашевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (4). – С. 75–79.
68. Драпкина, О.М. Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Фарматека. – 2009. – № 15. – С. 61–65.
69. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 5–8.
70. Драпкина, О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5. – Том 16. – С. 436–440.
71. Драпкина, О.М. Статины и риск развития сахарного диабета / О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 77–82.
72. Драпкина, О.М. Статины и сахарный диабет: риск и польза / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, А.Ф. Шептулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 6. – С. 85–90.
73. Дроздова, Л.Ю. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций / Л.Ю. Дроздова, С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – № 7 (2). – С. 137–144.
74. Европейская ассоциация атеросклероза [электронный ресурс]. Доклад 12 сессии Европейской Ассоциации Кардиологов: Targeting Dyslipidaemia: how can we improve the management of cardiovascular risk // URL.: [http:// www.eas-society.org/eas-2012-session-report/ targeting-dyslipidaemia-how-can-we-improve-the-management-of-cardiovascular-risk.aspx/](http://www.eas-society.org/eas-2012-session-report/targeting-dyslipidaemia-how-can-we-improve-the-management-of-cardiovascular-risk.aspx/)
75. Европейское общество кардиологов (ESC), Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов (EACTS). Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 / Российский кардиологический журнал. – 2015. – №2 (118). – С. 5–81.

- 76.Ефимов, В.С. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза / В.С. Ефимов, А.К. Цакалов // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 44–48.
- 77.Журавлева, Л.В. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами / Л.В. Журавлева, М.А. Олейник // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – № 10 (207). – Выпуск 30. – С. 26–34.
- 78.Журавлева, Л.В. Особенности поражения коронарных артерий, проблемы рестенозирования после процедур реваскуляризации у больных с сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Журавлева, И.В. Кузнецов, Н.А. Лопина // Терапия. – 2015. – № 9 (101). – С. 8–13.
- 79.Затейников, Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Д.А. Затейников, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова и др. // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14–17.
- 80.Ильина, А.Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А.Е. Ильина, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62–71.
- 81.Какорин, С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – № 40. – С. 52–60.
- 82.Карпов, Р.С. Атеросклероз. Патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: STT. – 1998. – С. 736.
- 83.Карпов, Р.С. Влияние 6-месячной терапии симвастатином на липидтранспортную функцию крови и состояние эндотелия у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, Т.Е. Сулова и соавт. // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 27–31.
- 84.Карпов, Р.С. Липидные и плеiotропные эффекты аторвастатина у больных высокого кардиоваскулярного риска / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.С.

- Сушкова // Кардиоваскулярная фармакология и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 30–35.
85. Карпов, Р.С. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская // Consilium Medicum. – 2015. – № 17 (12). – С. 28–35.
86. Карпова, М.И. Изучение уровня цитокинов у больных мигренью и головной болью напряжения / М.И. Карпова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Том 10. – №1. – С. 32–36.
87. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 27–33.
88. Князькова, И.И. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда / И.И. Князькова, А.И. Цыганок, С.Р. Далашзаде // Украинский кардиологический журнал. – 2004. – № 7. – С. 34–38.
89. Кобалава, Ж.Д. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2-го типа / Ж.Д. Кобалава и др. // Артериальная гипертензия. – 2008. – Том 14. – № 2. – С. 151–161.
90. Ковалева, О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, Е.А. Гетман // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3. – С. 18–26.
91. Козлов, С.Г. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом второго типа / С.Г. Козлов, А.А. Лякишев // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 9. – С. 525–528.
92. Колчин, Ю.Н. Гипергликемия у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / Ю.Н. Колчин, А.И. Карпенко, С.В. Безуглова // Внутренняя медицина. – 2007. – № 2 (2). – С. 42–48.
93. Косыгина, А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32–39.

94. Косыгина, А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Том 55. – № 1. – С. 44–50.
95. Кошельская, О.А. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией аторвастатина и эзетимиба на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / О.А. Кошельская, И.В. Винницкая, Т.Ю. Конько, Е.С. Кравченко, Т.Е. Сулова, Р.С. Карпов // Кардиология. – 2015. – №3. – Том 55. – С. 67–75.
96. Кравец, Е.Б. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога: учеб. Пособие / Е.Б. Кравец, Л.И. Тюкалова, Н.П. Гарганеева и др. – Томск: Аграф Пресс. – 2008. – С. 156.
97. Красильникова, Е.И. Современные представления о механизмах развития атеросклероза роль генетических факторов / Е.И. Красильникова, А.А. Быстрова, Е.И. Баранова // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 1. – С. 45–56.
98. Краснокутский, С.В. Ранние липидные и плеотропные эффекты аторвастатина у больных стабильной стенокардией с гиперхолестеринемией / С.В. Краснокутский, Г.И. Кочуев, И.В. Дяченко и др. // Вісник Сумського державного університету. Сер. Медицина. – 2006. – Том 86. – № 2. – С. 131–138.
99. Кремнева, Л.В. Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Атеротромбоз. – 2009. – Том 2. – № 1. – С. 86–94.
100. Крюков, Н.Н. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома / Н.Н. Крюков, М.М. Гинзбург, Е.В. Киселева // Артериальная гипертензия. – 2013. – Том 19. – № 4. – С. 305–310.
101. Куликова, А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете / А.Н. Куликова // Цитокины и воспаление. – 2007. – Том 6. – № 3. – С. 14–19.

102. Куршаков, А.А. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / А.А. Куршаков, Р.Г. Сайфутдинов, Л.И. Анчикова, И.Х. Валеева, Т.В. Никишова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – Том 92. – С. 173–176.
103. Кухарчук, В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр / В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.С. Галявич и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4. – С. 5–61.
104. Левина, Л.И. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / Л.И. Левина, А.Б. Шаповалова // Врачебные ведомости. – 2005. – № 3. – С. 33–37.
105. Либби, П. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечнососудистой медицине. / П. Либби, Р.О. Боноу, Д.Л. Манн, Д.П. Зайс. – М. – 2013. – Логосфера. – Том 3т – С. 1753.
106. Лупанов, В.П. Коронарная ангиопластика и стентирование у больных кардиомиопатией (клинический случай) / В.П. Лупанов // Consilium medicum. – 2014. – № 5. – С. 37–43.
107. Лысенко, М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС / М.Э. Лысенко // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 69–73.
108. Ляшенко, А.А. К вопросу о систематизации цитокинов / А.А. Ляшенко, В.Ю. Уваров // Успехи современной биологии. – 2001. – Том 121. – № 6. – С. 589–603.
109. Майоров, А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 35–43.
110. Маликов, В.Е. Руководство по реабилитации больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования / В.Е. Маликов, С.В. Рогов, С.В. Виноградов, Л.В. Петрунина, М.В. Осанова, И.А. Баукина. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 1999. – С. 106.
111. Малиованова, И.М. Коронарный атеросклероз и статины / И.М. Малиованова // Креативная кардиология. – 2009. – № 2. – С. 118–130.

112. Мамедов, М.Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / М.Н. Мамедов. – М.: Медиа-пресс. – 2012.
113. Мамедов, М.Н. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: [Электронный ресурс] / М.Н. Мамедов, А.М. Олферьев, А.Н. Бриттов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1. – URL: <http://medi.ru/doc/6600110.htm> (09.12.2012).
114. Мареев, В.Ю. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов, Б. Барбик-Жагар от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА // Кардиология. – 2008. – №11. – С. 4–13.
115. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2013. – Том 14. – № 7 (81). – С. 379–472.
116. Марцевич, С.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха / С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина, Л.Ю. Дроздова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – № 6 (1). – С. 73-76.
117. Марцевич, С.Ю. Исследование STICH — значимость лекарств у больных ИБС оказалась выше, чем ожидалась / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – № 7 (4) – С. 517–518.
118. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕД-54 пресс-информ. – 2007. – С. 224.
119. 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.

120. Митченко, Е.И. Исследование гиполипидемической эффективности, безопасности и влияния на инсулинорезистентность терапии аторвастатином у больных ИБС и сахарным диабетом типа 2 / Е.И. Митченко, В.Ю. Романов // *Consilium medicum*. – 2010. – Том 4. – № 5. – С. 12–14.
121. Михин, В.П. Сравнительная гиполипидемическая и эндотелийпротективная эффективность дженерических препаратов торвакарда и симвакарда у больных ИБС с гиперлипидемией / В.П. Михин, Ю.А. Жилиева, А.В. Харченко, О.А. Жилиева // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. – 2012. – № 2. – С. 70–77.
122. Мордовин, В. Ф. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией / В. Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, С.Е. Соколов и др. // *Кардиология*. – 2001. – № 6. – С. 31–33.
123. Мохорт, Т.В. Дислипидемия и сахарный диабет: новые данные. / Т.В. Мохорт // *Медицинские новости*. – 2012. – №9. – С. 49–55.
124. Мухин, Н.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н.А. Мухин, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // *Клиническая медицина*. – 2001. – № 6. – С. 7–13
125. Мычка, В.Б. Влияние гиполипидемической терапии на инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // *Consilium medicum*. – 2004. – Том 6. – № 6. – Прил. 1. – С. 16–18.
126. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. – СПб: Наука. – 2001. – С. 422.
127. Насонов, Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // *Терапевтический архив*. – 2002. – № 5. – С. 80–85.
128. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение метаболического синдрома» (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – Приложение 2. – 2009. – № 8 (6). – С. 4–6.

129. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Том 14. – № 7 (81). – С. 379–472.
130. Никонова, Л.В. Метаболическая активность жировой ткани и ее роль в формировании инсулинорезистентности / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский, О.В. Гулинская, И.П. Дорошкевич, Н.В. Янец, Э.В. Давыдчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 7–9.
131. Огуркова, О.Н. Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением / О.Н. Огуркова, Т.Е. Суслова, Е.А. Левашкина, И.В. Кулагина, О.А. Кошельская // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – № 2 (2). – С. 25–29.
132. Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс]: информ. бюллетень № 311 // Всемирная организация здравоохранения. – 2011. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
133. Ольбинская, Л.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции / Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найманн // Терапевтический архив. – 2005. – № 9. – С. 88–93.
134. Орлова, Е.Г. Роль лептина в контроле экспрессии активационных молекул разными субпопуляциями Т-лимфоцитов / Е.Г. Орлова, С.В. Ширшев // Известия Росс. акад. наук. Сер. биол. – 2009. – № 4. – С. 401–405.
135. Остроумов, Е.Н. Комментарий к результатам исследования STICH / Е.Н. Остроумов, Е.Д. Котина, В.В. Честухин и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. – №4. – С. 232–237.
136. Павликова, Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 68–70

137. Паньков, В.И. Клинические аспекты гипогликемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа / В.И. Паньков // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С.34-39.
138. Патарая, С.А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко и др. // Кардиология. – 2000. – № 40. – С. 78–85.
139. Патент № 2582291 Российская Федерация, МПК G01N33/48 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий / Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Гракова Е.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслowa Т.Е. // Заявитель и Патенто-обладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" (RU). - № 2015122211/15, 09.06.2015; заявл. 09.06.2015; опубл. 20.04.2016, Бюл. № 11 – 3 с.
140. Покровская, Е.В. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина / Е.В. Покровская, Н.А. Ваулин, Н.А. Грацианский, О.В. Аверков, А.Д. Деев // Кардиология. – 2003. – №1. – С.7-18.
141. Попова, М.А. Клиническая эффективность коронарных вмешательств с фармакологической защитой миокарда аденозином у больных ишемической болезнью сердца с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / М.А. Попова, А.В. Максименко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/113-11417>.
142. Протасов, К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена / К.В. Протасов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 5. – С. 5–9.

143. Раимбеков, И.Р. Факторы воспаления в развитии рестеноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования: дис. ... канд. мед. наук / И.Р. Раимбеков. – М. – 2007.
144. Романцова, Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5–17.
145. Самойлова, Е.В. Влияние липидов ЛПНП на активность секреторной фосфолипазы А2 группы IIА / Е.В. Самойлова, А.А. Пиркова, Н.В. Проказова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 7. – С. 45–47.
146. Свиридова, В.С. Цитокиновая регуляция иммунных реакций при ревматоидном артрите / В.С. Свиридова, Е.Н. Кологривова, Н.А. Пронина и др. // Цитокины и воспаление. – 2010. – Том 9. – № 2. – С. 3–6.
147. Свиридова, С.Т. Лишний вес: в новый год налегке / С.Т. Свиридова // Фармацевтический вестник. – 2009. – № 38. – С. 16–17.
148. Сеидова, Г.Б. Менопаузальный метаболический синдром как основа ИБС у женщин / Г.Б. Сеидова // Эфферентная терапия. – 2007. – Том 13. – № 1. – С. 49–52.
149. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю.И. Скворцов, А.С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Том 7. – № 3. – С. 619–624.
150. Скудаева, Е.С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с различной степенью нарушений углеводного обмена / Е.С. Скудаева, А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 57–60.
151. Соболева, Е.В. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плеотропные эффекты статинов / Е.В. Соболева, П.А. Лебедев // Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. – 2007. – № 2 (52). – С. 242–255.
152. Соколов Е.И. Диабетическое сердце / Е.И. Соколов. – М.: – 2002. – С. 64–65.
153. Суворов, А.В. Изменение липидного профиля, пероксидазных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных стенокардией напряжения при лечении

- нифедипином GITS и фелодипином / А.В. Суворов, В.В. Горева, М.А. Суворов // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 7–11.
154. Сусеков А.В. Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ–КоА–редуктазы / А.В. Сусеков // Справочник поликлинического врача. – 2005. – Том 5. – № 6.
155. Сусеков, А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике / А.В. Сусеков // Терапевтический архив. – 2001. – Том 73. – № 4. – С. 76–80.
156. Сусеков, А.В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: часть 2. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки / А.В. Сусеков, Т.А. Рожкова, М.И. Трипотень // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (3). – С. 68–75
157. Сусеков, А.В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на уровень липидов, С–реактивного белка и фибриногена у больных с ИБС и дислипидемией / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, М.И. Трипотень // Российский медицинский журнал. – 2006. – Том 14. – № 10. – С. 1–6
158. Сусеков, А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и реминантный холестерин неЛВП: нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска? / А.В. Сусеков // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 50–55.
159. Тепляков, А.Т. Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, Е.В. Гракова, Ю.Ю. Торим, А.В. Ефремов, А.А. Попова, М.Г. Пустоветова, А.Ю. Сабирова, К.В. Копьева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (4). – С. 22–28.
160. Тепляков, А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов – мишеней / А.Т. Тепляков. – Томск: издательство Томского университета. – 2012. – С. 294.

161. Тепляков, А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Эффективность реваскуляризации ишемизированного миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова. – Томск: STT. – 2014. – С. 260.
162. Токмакова, А.Ю. Антикоагулянты в терапии диабетической макроангиопатии / А.Ю. Токмакова, Д.Н. Староверова // Сахарный диабет. – 2002. – Том 4. – № 10. – С. 12–21.
163. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации [Электронный ресурс]: рек. для врачей по проведению биомед. исследований на людях. – URL: [http:// doctors.of.lugansk.ua/Publ/Hels_D.html](http://doctors.of.lugansk.ua/Publ/Hels_D.html). Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации (12.07.2013).
164. Хубутя, М.Ш. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата / М.Ш. Хубутя, О.П. Шевченко. – М.: Рефарм. – 2004. – С. 272.
165. Чазова, И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Consilium medicum. – 2002. – № 11. – С. 587–590.
166. Чубенко, Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А.Чубенко, О.Д. Беляева // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Том 5. – № 1. – С. 45–60.
167. Чукаева, И.И. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин и др. // Клиническая медицина. – 2008. – №1. – С. 27–30.
168. Чукаева, М.В. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом / М.В. Чукаева, Н.В. Орлова, Н.Н. Хавка, М.В. Клепикова // Лечебное дело. – 2010. – № 4. – С. 50–56.
169. Чумакова, Г.А. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко, А.В. Отт // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 63–71
170. 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. Козаренко // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Том 9. – № 1 (51). – С. 14–18.
171. Чумакова, Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 160.
 172. Шарвадзе, Г.Г. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Г.Г. Шарвадзе, Е.А. Поддубская, М.Н. Мамедова // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 1 (15). – С. 59–65.
 173. Шевченко, О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефриенко // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 3–7.
 174. Шишкова, В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения / В.Н. Шишкова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9 (137). – С. 62–69.
 175. Шмелева, В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / В.М. Шмелева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 4. – С. 26–29.
 176. Шпагина, О.В. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко // Ожирение и метаболизм – 2013. – № 4. – С. 3–9.
 177. Яковенко, Е.И. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза / Е.И. Яковенко, М.Н. Мамедов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Том 2. – № 94. – С. 85–90.
 178. Abaci, A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels / A. Abaci, A. Oguzhan, S. Kahraman // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2239–2242.
 179. Agoston-Coldea, L. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction / L. Agoston-Coldea, T. Mocan, M. Gatfosse et al. // J Cardiology. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 55-62.

180. Akin, I. No evidence of “obesity paradox” after treatment with drug-eluting stents in a routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Registry / I. Akin, R. Tölg, M. Hochadel et al. // JACC Cardiovasc Interv. – 2012. – Vol. 5. – P. 162-9.
181. Albert, M.A. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A2 levels / M.A. Albert, R.J. Glynn, R.L. Wolfert, P.M. Ridker // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 182. – P. 193–198.
182. Alfhtan, G. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality / G. Alfhtan, A. Aro, K.F. Gey // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 197.
183. Alidoosti, M. Short- and long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with low, intermediate and high ejection fraction / M. Alidoosti, M. Salarifar, A.M. Zeinali et al. // Cardiovascular Journal. – 2008. – Vol. 19. – № 1. – P. 17–21.
184. Aloya, R. Molecular imaging of cell death in vivo by a novel small molecule probe / R. Aloya, A. Shirvan, H. Grimberg // Apoptosis. – 2006. – Vol. 11. – P. 2089–2101.
185. Amarenco, P. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, P. Amarenco et al. // N Engl J Med. – 2006. – № 355. – P. 549–59.
186. Anggrahini, D. W. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation / D. W. Anggrahini, N. Emoto, K. Nakayama et al. // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 82. – P. 143–151.
187. Antoniades, C. Effects of insulin dependence on inflammatory process, thrombotic mechanisms and endothelial function, in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary atherosclerosis / C. Antoniades, D. Tousoulis, K. Marinou et al. // Clin. Cardiol. – 2007. – № 30 (6). – P. 295–300.
188. Asadullah, K. Interleukin-10 therapy review of new approach / K. Asadullah, W. Sterry, H.D. Volk // Pharmacological reviews. – 2003. – Vol. 55. – № 2. – P. 241–269.

189. Athyros, V.G. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study / V.G. Athyros, A.A. Papageorgiou, B.R. Mercouris et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – № 4. – P. 220–228.
190. Avogaro, A. Insulin resistance: trigger or concomitant factor in the metabolic syndrome / A. Avogaro // *Panminerva Med.* – 2006. – Vol. 48. – № 1. – P. 3–12.
191. Badawi, A. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention / A. Badawi, A. Klip, P. Haddad et al. // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2010. – № 3. – P. 173–186.
192. Badheka, A.O. Influence of Obesity on Outcomes in Atrial Fibrillation: Yet Another Obesity Paradox / A.O. Badheka, A. Rathod, M.A. Kizilbash, N. Garg, T. Mohamad, L. Afonso et al. // *The American Journal of Medicine.* – 2010. – № 123 (7). – P. 646–651.
193. Baigent, C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – № 9493. – P. 1267–1278.
194. Baigent, C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, L.E. Holland, C. Reith, N. Blaha, R. Peto, E.H. Barnes, A. Keech, J. Simes, R. Collins // *Lancet.* – 2010. – № 376 (9753). – P. 1670–1681.
195. Baigent, C. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney et al. // *Lancet.* – 2005. – № 366 (9433). – P. 1267–1278.
196. Balkou, B. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic me / B. Balkou, M. Shipley, R.J. Jarrett et al. // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 360–367.

197. Ballantyne, C.M. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen, H. Bang et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 837–842.
198. Balsinde, J. Phospholipase A (2) regulation of arachidonic acid mobilization / J. Balsinde, M.V. Winstead, E.A. Dennis // *FEBS Lett*. – 2002. – Vol. 531. – P. 2–6.
199. Banach, M. Statin Therapy and New-Onset Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Relevance / M. Banach, M. Malodobra-Mazur, A. Gluba et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19 (27). – P. 4904–4912.
200. Banos, G. Antioxidant enzymes in hypertensive and hypertriglyceridemic rats: Effect of gender / G. Banos, O.N. Medina-Campos, P.D. Maldonado et al. // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2005. – №1. – P. 45–57.
201. Barton, M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy / M. Barton, M. Yanagisawa // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 86. – P. 485–498.
202. Barylski, M. Statins and New-Onset Diabetes / M. Barylski, D. Nikolic, M. Banach et al. // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19. – P. 1–8.
203. Bastien, M. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease / M. Bastien, P. Poirier, I. Lemieux et al. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2014. – № 56 (4). – P. 369–81.
204. Bauters, C. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. / C. Bauters, N. Lamblin, E.P. McFadden et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2003. – 2:1.
205. Bergman, R.N. A better index of body adiposity / R.N. Bergman, D. Stefanovski, T.A. Buchanan et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 1083–1089.
206. Berthonneche, C. New insights into the pathological role of TNF-alpha in early cardiac dysfunction and subsequent heart failure after infarction in rats / C. Berthonneche, T. Sulpice, F. Boucher et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 287. – P. 340–350.

207. Betteridge, D. Comparison of Effectiveness of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on the Achievement of Combined C-Reactive Protein (< 2 mg/L) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (< 70 mg/dl) Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the ANDROMEDA Study) / D. Betteridge, J. Gibson, Ph. Sager // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1245–1248.
208. Betteridge, D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / D.J. Betteridge // *Medicographia.* – 2001. – № 23. – P. 95–99.
209. Biasucci, L.M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper / L. M. Biasucci // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 560–567.
210. Blake, G.J. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women / G.J. Blake, N. Dada, J.C. Fox et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol.38. – P. 1302–1306.
211. Boban, M. Obesity dilemma in the global burden of cardiovascular diseases. / M. Boban, V. Persic, Z. Jovanovic et al. // *Int J Clin Pract.* – 2014. – № 68 (2). – P. 173–9.
212. Bokarewa, M. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties / M. Bokarewa, I. Nagaev, L. Dahlberg et al. // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (9). – P. 5789–5795.
213. Boudina, S. Diabetic Cardiomyopathy Revisited / S. Boudina, E.D. Abel // *Circulation.* – 2007. – № 115. – P. 3213–23.
214. Bras-Silva, C. Myocardial effects of endothelin-1 / C. Bras-Silva, A. F. Leite-Moreira // *Pev. Port. Cardiol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 925–951.
215. Brattstrom, L. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials / L. Brattstrom, F. Landgren, B. Israelsson et al. // *Br. Med. J.* – 1998. – Vol. 316. – P. 894–898.
216. Brattstrom, L. Plasma homocysteine in women on oral oestrogencontaining contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma / L.

- Brattstrom, B. Israelsson, a. Olsson et al. // Scand. J. Clin. Lab. Investig. – 2001. – Vol. 52. – P. 283–287
217. 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.
218. Braunwald, E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials / E. Braunwald // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – № 4. – P. 430–432.
219. Bray, G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment / G. Bray. – CRC Press. – 2011. – P. 375.
220. Briel, M. Association between change in high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systemic review and meta-regression analysis / M. Briel, I. Ferrera-Gonzales, J.J. You et al. // BMJ. – 2009. – № 338. – b92.
221. 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.
222. Buchwald, H. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) / H. Buchwald, R.L. Varco, J.P. Matts et al. // N Engl J Med. – 1990. – № 323. – P. 946–955
223. Burke, A.P. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study / A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Zieske, D.R. Fowler, D.K. Weber, P.J. Varghese, A. Farb, R. Virmani // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – № 24. – P. 1266–71.
224. 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.

225. Butler, W.J. Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh Study. Long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors / W.J. Butler, L.D. Ostrander, W.J. Carman, D.E. Lamphiear // *Am. J. Epidemiol.* – 1985. – Vol. 121. – P. 541–547.
226. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D.G. Harrison // *Circ Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 840–844.
227. Campbell, P. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes – A Review Of The Epidemiology And Outcomes / P. Campbell, S. Krim, H. Ventura // *Cardiac Failure Review.* – 2015. – № 1 (1). – P. 8–10.
228. Caslake, M.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease / M.J. Caslake, C.J. Packard // *Curr Opin Lipidol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 347–352.
229. 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. Packard, K.E. Suckling et al. // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 150. – P. 413–19.
230. Castelli, W.P. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s / W.P. Castelli // *Am. Heart J.* – 1983. – № 106. – P. 1191–1200.
231. Catapano, A. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / A. Catapano, Z. Reiner, G. De Backer et al. // *Atherosclerosis.* – 2011. – № 217. – P. 1–44.
232. Cauchon, N. PET imaging of apoptosis with (64) Cu-labeled streptavidin following pretargeting of phosphatidylserine with biotinylated annexin-V / N. Cauchon, R. Langlois, J.A. Rousseau et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2006.
233. Chaitman, B. R. 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.

234. Chan, D. C. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity // D. C. Chan, G. F. Watts, P. H. R. Barrett et al. // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48. – № 6. – P. 877–883.
235. Charniot, J.C. Interpretation of lipoprotein - associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments / J.C. Charniot, R. Khani-Bittar, J.P. Albertini et al. // *Int J Cardiol*. – 2012. – Oct 23. pii: S0167-5273.
236. 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. – № 299. – P. 193–201.
237. Chen, Y. Effect of different interventional modalities on vascular endothelial dysfunction of obese rats / Y. Chen, Y. Wang, Y. Li et al. // *zhonghua Er Ke za zhi*. – 2006. – № 44 (8). – P. 607-10.
238. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *The Lancet*. Early Online Publication. – 17 May. 2012.
239. Choy, E.H.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis / E.H.S. Choy, G.S. Panayi // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344. – №12. – P. 907–916.
240. Chu, N. F. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men / N. F. Chu, D. Spiegelman, G. S. Hotamisligil et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157 (2). – P. 495–503.
241. Clark, A.L. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure / A.L. Clark, G.C. Fonarow, T.B. Horwich // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2014. – № 56 (4). – P. 409–14.
242. Colhoun, H.M. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS):

- multicentre randomized placebo-controlled trial / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–96.
243. Colhoun, H.M. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multi-centre randomised placebo-controlled trial / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–96.
244. Collins, R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 2005–16.
245. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators / *The New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 335. – № 4. – P. 217–25.
246. Corica, F. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects / F. Corica, A. Allegra, A. Corsonello et al. // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 1999. – № 23 (4). – P. 355–360.
247. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – № 8845. – P. 573–80.
248. 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. – № 52. – P. 1331–1338.
249. Costa, J. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials / J. Costa, M. Borges, C. David, A. Vaz Carneiro // *BMJ*. – May 13, 2006. – Vol. 332. – P. 1115–1124.
250. Coutinho, T. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: Role of “normal weight central obesity” / T. Coutinho, K. Goel, D. Corrêa De Sá et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – № 61. – P. 553–60.

251. Creager, M.A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I / M.A. Creager, T.F. Luscher, F. Cosentino, J.A. Beckman // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1527–1532.
252. Danes, J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies / J. Danesh, A. Thompson, L. Orfei et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1536–1544.
253. Danial, N.N. Cell death: critical control points / N.N. Danial, S.J. Korsmeyer // *Cell*. – 2004. – Vol. 116. – P. 205–219.
254. 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, R. Bettencourt, R.L. Wolfert, E. Barrett-Connor // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – № 9. – P. 913–919.
255. Davidson, M. HDL-C and CETP inhibition: will this define the FUTURE? / M. Davidson // *Current Treatment Opinions in Cardiovascular Medicine*. – 2012. – № 14. – P. 384–390.
256. De Schutter, A. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox / A. De Schutter, C.J. Lavie, R.V. Milani // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2014. – № 56 (4). – P. 401–8.
257. Demirbas, B. Plasma tumor necrosis factor-alpha levels and insulin resistance in nondiabetic hypertensive subjects / B. Demirbas, S. Guler, B. Cakir et al. // *Horm Res*. – 2002. – № 58 (6). – P. 283–286.
258. den Engelsen, C. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis / C. den Engelsen et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – Vol. 14. – № 11. – P. 25–37.
259. Deng, W. Endothelin signalling regulates volumesensitive Cl₂ current via NADPH oxidase and mitochondrial reactive oxygen species. / W. Deng, L. Baki, C.M. Baumgarten // *Cardiovasc. Res*. – 2010. – Vol. 88. – № 1. – P. 93–100.

260. Denish, J. Long-term Interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease : two new prospective studies and a systematic review / J. Denish, S. Kaptoge, A.G. Mann et al. // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5 (4). – P. 78.
261. Devaraj, S. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome / S. Devaraj, E. Chan, I. Jialal // The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 11. – P. 4489–4496
262. Devaraj, S. Remnant-like particle cholesterol levels in patients with dysbetalipoproteinemia or coronary heart disease / S. Devaraj, G. Vega, R. Lange et al. // Am. J. Med. – 1998. – № 104. – P. 445–450.
263. Devlin, T.M. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. — N.Y.; Chichester; Weinheim; Brisbane; Singapore; Toronto: John Wley & Sons, Inc. Publication. – 1997. – P. 469.
264. Di Baise, J.K. Gut microbiota and its possible relationship with obesity / J.K. Di Baise et al. // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83. – № 4. – P. 28–32.
265. Didion, S.P. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular / S.P. Didion, D.A. Kinzenbaw, L.I. Schrader et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – № 3. – P. 619–624.
266. Donath, M.Y. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes / M.Y. Donath, M. Boni-Schnetzler, H. Ellingsgaard et al. // Physiology (Bethesda). – 2009. – № 24. – P. 325–331.
267. Downs, J. R. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study / J. R. Downs, M. Clearfield, S. Weis et al. // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – № 20. – P. 1615–1622.
268. Duckworth, W. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz et al. // N Engl J Med. – 2009. – № 360 (2). – P. 129–139.
269. Dzienis-Strackowska, S. Soluble TNF α receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance / S. Dzienis-Strackowska, M. Strackowski, M. Szelachowska et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 875–880.

270. EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias // Eur. Heart. J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1817.
271. Ellis, SG.. Low-normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other complications with percutaneous coronary intervention / S.G. Ellis, J. Elliot, M. Horrigan et al. // Am J Cardiol. – 1996. – № 78. – P. 642–6.
272. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // European Heart Journal. – 2010. – № 31. – P. 2501–2555.
273. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): 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). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2012. – № 19 (4). P. 585–667. Epub. 2012, Jul. 4.
274. Fang, J. Underestimating medical therapy for coronary disease gain / J. Fang // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1671–1673.
275. Fang, Z.Y. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Z.Y. Fang, J.B. Prins, T.H. Marwick // Endocrine Rev. – 2004. – № 25. – P. 543–567.
276. Fernández-Real, J.M. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / J.M. Fernández-Real, M. Vayreda, C. Richart et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – № 86. – P. 1154–1159.
277. Fernandez-Real, J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – № 3. – P. 278–301.
278. Festa, A. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance

- Atherosclerosis Study / A. Festa, R. D'Agostino, R.P. Tracy et al. // *Diabetes*. – 2002. – № 51. – P. 1131–1137.
279. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – № 8984. – P. 1179–84.
280. Frangogiannis, N. The immune system and cardiac repair / N. Frangogiannis // *Pharmacological Research*. – 2008. – Vol. 58 (2). – P. 88–111.
281. Frangogiannis, N.G. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia / reperfusion / N.G. Frangogiannis, M.L. Lindsey, L.H. Michael et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 7. – P. 699–710.
282. Freeman, D.J. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study / D.J. Freeman, J. Norrie, N. Sattar et al. // *Circulation*. – 2001. – № 103. – P. 357–62.
283. Fuchs, S. Stroke Complicating Percutaneous Coronary Interventions: Incidence, Predictors, and Prognostic Implications / S. Fuchs, E. Stabile, T.D. Kinnaird, G.S. Mintz, L. Gruber et al. // *Circulation*. – 2002. – № 106. – P. 86–91.
284. Fukushima, H. Comparison of remnant-like particles in postmenopausal women with and without coronary heart disease and men with coronary disease / H. Fukushima, K. Kugiyama, S. Sugiyama et al. // *Am. J. Cardiol*. – 2001. – № 88. – P. 1370–1373.
285. Gabay, C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // *Nat Rev Rheumatol*. – 2010. – № 6. – P. 232–41.
286. 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. – № 19. – P. 1550–8.
287. Gans, R.O. Insulin and blood pressure regulation / R.O. Gans, A.J.M. Donker // *J. Intern. Med*. – 1991. – Vol. 229 (suppl. 735). – P. 49–64.

288. Genuth, S. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K.G. Alberti, P. Bennett et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – № 11. – P. 3160–3167.
289. 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. – № 26. – P. 2517–2522.
290. 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, J.P. McConnell, S.A. Weston, J.M. Killian, V.L. Roger // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203. – № 2. – P. 593–598.
291. 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.
292. Gerstein, H.C. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes / H.C. Gerstein, M.E. Miller // *N Engl J Med*. – 2008. – № 358. – P. 2545–2559.
293. Gierber, Y. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community / Y. Gierber, S.M. Dunlay, A.S. Jaffe et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – № 203. – P. 593–598.
294. Gonzalez-Gay, M.A. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay, J.M. De Matias, C. Gonzalez-Juanatey et al. // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 83–86.
295. Gotsman, I. Serum cytokine tumor necrosis factor- α and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman, A. Stabholz, D. Planer, T. Pugatsch, L. Lapidus, Y. Novikov et al. // *Isr Med Assoc J*. – 2008. – № 10. – P. 494–8.
296. Greenfield, J.R. Relationship between inflammation, insulinresistance and type 2 diabetes: ‘cause or effect’? / J.R. Greenfield, L.V. Campbell // *Current Diabetes Reviews*. – 2006. – № 2 (2). – P. 195–211.

297. Grubben, M.J. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial / M.J. Grubben, G.H. Boers, H.J. Blom, R. Broekhuizen, R. de Jong, L. van Rijt, E. de Ruijter, D.W. Swinkels, F.M. Nagengast, M.B. Katan // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 480–484.
298. Gruberg, L. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? / L. Gruberg, N.J. Weissman, R. Waksman et al. // *JACC.* – 2002. – № 39. – P. 578–84.
299. Grundy, S.M. Expert Dyslipidemia Panel. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia / S.M. Grundy // *J Clin Lipidol.* – 2013. – № 7 (6). – P. 561–565.
300. Grundy, S.M. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.
301. Guaragna, J. C. 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.
302. Gupta, A. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome / A. Gupta, D.K. Badyal, P.P. Khosla et al. // *British J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 66. – № 3. – P. 411–413.
303. Guthikonda, S. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis / S. Guthikonda, W.G. Haynes // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 283.
304. Halkin, A. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky et al. // *JACC.* – 2005. – № 45. – P. 1397–405.
305. Hamm, C.W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI) / C.W. Hamm, J. Reimers, T.

- Ischinger et al. // The New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol. 331. – № 16. – P. 1037–1043.
306. Hassani, S.E. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in dialysis patients / S.E. Hassani, W.W. Chu, R.M. Wolfram // J Invasive Cardiol. – 2006. – № 18 (6). – P. 273–7.
307. Havel, P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin / P.I. Havel // Curr Opin Lipidol. – 2002. – Vol. 13. – P. 51–59.
308. Heart Protection Study Collaborative Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass in relation to vascular disease and nonvascular mortality // J Intern Med. – 2010. – Vol. 268. – P. 348–358.
309. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – № 360. – P. 7–22.
310. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2005–2016.
311. Hernandez-Perera, O. Effect of the 3-hydroxy-3methylglutaryl-Co A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin in the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells / O. Hernandez-Perera, D. Perez-Sala, J. NavarroAntolin et al. // J Clin Invest – 1998. – Vol. 101. – P. 2711–2719.
312. Herrmann, M. Effect of folate supplementation on N-terminal pro-brain natriuretic peptide / M. Herrmann, O. Stanger, B. Paulweber et al. // J Cardiology. – 2007. – № 118 (2). – P. 267–9.
313. Heufelder, A.E. Fiftytwo-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone / A.E. Heufelder, F. Saad, M.C. Bunck, L. Gooren // J Androl. – 2009. – Vol. 30. – № 6. – P. 726–733.

314. Hink, U. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus / U. Hink, H. Li, H. Mollnau et al. // *Circ. Res.* – 2001. – P. 14-22.
315. Hivert, M.F. Associations of Adiponectin, Resistin, and TNF- α with Insulin Resistance / M.F. Hivert, J.B. Meigs et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 93 (8). – P. 3165–72.
316. Hong, N.S. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox / N.S. Hong, K.S. Kim, I.K. Lee // *Int J Obes (Lond)*. – 2012. – № 36 (9). – P. 1170–5.
317. Hotamisligil, G. S. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance / G.S. Hotamisligil, P. Peraldi, A. Budavari et al. // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – P. 665–668.
318. Hotamisligil, G.S. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance / G.S. Hotamisligil, P. Arner, R.L. Atkinson et al. // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – P. 451–455.
319. Hotamisligil, G.S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte / G.S. Hotamisligil // *International Journal of Obesity*. – 2000. – № 24. – P. 23–27.
320. Ichihara, K. Disparity between angiographic regression and clinical event rates with hydrophobic statins / K. Ichihara, K. Satoh // *Lancet*. – 2002. – № 359. – P. 2195–2198.
321. Iribarren, C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular risk: state of the evidence and future directions / C. Iribarren // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2006. – Vol.26. – P. 5–6.
322. Iwase, M. Lysophosphatidylcholine contents in plasma LDL in patients with type 2 diabetes mellitus: relation with lipoprotein-associated phospholipase A2 and effects of simvastatin treatment / M. Iwase, K. Sonoki, N. Sasaki, S. Ohdo, S. Higuchi, H. Hattori, M. Iida // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – № 2. – P. 931–936.

323. Jones, P. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia (the CURVES Study) / P. Jones, S. Kafonek, I. Laurora et al. // *Am J Card* – 1998. – Vol. 81. – № 3. – P. 583–587.
324. Jones, P.H. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H. Jones, M.N. Davidson, E. Stein, H.E. Bays, J.M. McKenney, E. Miller, V.A. Cain, J.W. Blasetto // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
325. Jones, R.H. Coronary Bypass Surgery with or without Surgical Ventricular Reconstruction / R.H. Jones, E.J. Velazquez, R.E. Michler et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 2009. – Vol. 360. – № 17. – P. 1705–1717.
326. Jones, S.A. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease / S.A. Jones, S. Hotiuchi, P. Topley et al. // *FASEB J.* – 2001. – № 15. – P. 43–58.
327. Jovinge, S. Evidence for a role of tumor necrosis factor α in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease / S. Jovinge, A. Hamsten, P. Tornvall et al. // *Metabolism.* – 1998. – Vol. 47. – P. 113–118.
328. Jr Smith, S.C. 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.
329. Julian, D. Translation of clinical trials into clinical practice / D. Julian // *Journal of Internal Medicine.* – 2004. – № 255. – P. 309–316.
330. Jung, H.S. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis / H.S. Jung, K.H. Park, Y.M. Cho et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69 (1). – P. 76–85.

331. Kahn, B.B. The relative contributions of insulin resistance and β -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes / B.B. Kahn // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – № 1. – P. 3–19.
332. Kalinchenko, S.Y. Effects of testosterone supplementation on markers of metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study / S.Y. Kalinchenko, Y.A. Tishova, G.J. Mskhalaya et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2010. – Vol. 73. – № 5. – P. 602–612.
333. Kamimira, D. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model / D. Kamimira, K. Ishihara, T. Hirano // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2003. – № 149. – P. 1–38.
334. Kannel, W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study / W.B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am J Cardiol.* – 1974. – № 34. – P. 29–34.
335. Kaplan, N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators / N.M. Kaplan // *Clin. Ther.* – 1996. – Vol. 18. – № 4. – P. 658–670.
336. Kardys, I. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Study / I. Kardys, H.H. Oei, I.M. van der Meer et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – № 26. – P. 631–636.
337. Karpe, F. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides / F. Karpe, S. Boquist, R. Tang et al. // *J. Lipid. Res.* – 2001. – № 42. – P. 17–21.
338. Katsiki, N. Statins and the risk of diabetes: the debate / N. Katsiki, M. Banach // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 895–896.
339. Keaney, J.F. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study / J.F. Keaney, M.G. Larson, R.S. Vasan et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2003. – № 23 (3). – P. 434–439.

340. Kelsall, B. Interleukin-10 in inflammatory bowel disease / B. Kelsall // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – № 21. – P. 2091–2093.
341. Khuseyinova, N. Association between and coronary artery disease: focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis / N. Khuseyinova, A. Imhof, D. Rothenbacher et al. // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 182. – P. 181–188.
342. Kim, M. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension / M. Kim, I.K. Oh, S. Sacata et al. // Int. J. Moll. Cell. Cardiol. – 2008. – № 45 (2). – P. 270–280.
343. Kim, S.H. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability / S.H. Kim, M.K. Kim, H.Y. Lee et al. // Eur. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 65. – P. 110–116.
344. King, S.B. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty vs. Surgery Trial (EAST) / S.B. King, N.J. Lembo, W.S. Weintraub et al. // The New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol. 331. – № 16. – P. 1044–1050.
345. Klein, S. Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; American Society for Nutrition; American Diabetes Association. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association / S. Klein, D.B. Allison, S.B. Heymsfield, D.E. Kelley, R.L. Leibel, C. Nonas, R. Kahn // Am J Clin Nutr. – 2007. – № 85. – P. 1197–202.
346. Klover, P.J. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice / P.J. Klover, T.A. Zimmers, L.G. Koniaris et al. // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – № 11. – P. 2794–2890.
347. Koenig, W. 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 / W. Koenig, D. Twardella, H. Brenner, D. Rothenbacher // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – № 26. – P. 1586–1593.
348. Koenig, W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population. Results from the 14-year follow-up of a large cohort from Southern Germany / W. Koenig, N. Khuseyinova, H. Lowel et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1903–1908.
349. Koh, K.K. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – № 55. – P. 1209–16.
350. Koh, K.K. Differential metabolic effects of distinct statins / K.K. Koh, I. Sakuma, M.J. Quon // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215. – P. 1-8.
351. Koh, K.K. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han et al. // *Atherosclerosis.* – 2009. – № 204. – P. 483–90.
352. Kohan, D.E. Endothelins in the normal and diseased kidney / D.E. Kohan // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 29. – № 1. – P. 2–26.
353. Kolb, H. An immune origin of type 2 diabetes? / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia.* – 2005. – № 48. – P. 1038–1050.
354. Korngold, E.C. Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease / E.C. Korngold, F.A. Jaffer, R.W. David, E. Sosnovik // *Heart Fail Rev.* – 2008 – Vol. 13 – P. 163–173.
355. Kramer, C.K. A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults / C.K. Kramer, Denise von Muhlen, L. Jorge et al. // *JCEM.* – 2009. – Vol. 94. – P. 5039–5044.
356. Kras, K.M. Tumor Necrosis Factor Stimulates Cell Proliferation in Adipose Tissue-Derived Stromal-Vascular Cell Culture: Promotion of Adipose Tissue Expansion by Paracrine Growth Factors / K.M. Kras, D.B. Hausman, R.J. Martin // *Obesity Research.* – 2000. – Vol. 8. – P. 186–193.

357. Krauss, R.M. Dyslipidemia in type 2 diabetes / R.M. Krauss, P.W. Siri // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 88. – P. 897–909.
358. Kredan, M.B. Homocysteine-induced endothelial superoxide anion production is inhibited by tetrahydrobiopterin and folate / M.B. Kredan, D. Lang, M.J. Lewis // *Eur Heart J.* – 1999. – № 20. – P. 41.
359. Krentz, A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes / A.J. Krentz // *Diabetes Obes. Metab.* – 2003. – Vol. 5. – Suppl. 1. – P. 19–27.
360. Krogh-Madsen, R. Influence of TNF- α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans / R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, K. Moller et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291 (1). – P. 108–114.
361. Kugiyama, K. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease / K. Kugiyama, H. Doi, K. Takazoe et al. // *Circulation.* – 1999. – № 99. – P. 2859–2860.
362. Kuk, J.L. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality / J.L. Kuk, C.I. Ardern // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2009. – Vol. 57. – № 11. – P. 2077–2084.
363. Kurrelmeyer, K.M. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction / K.M. Kurrelmeyer, L.H. Michael, G. Baumgarten et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 10. – P. 5456–5461.
364. Lai, W.K. Homocysteine-induced endothelial dysfunction / W.K. Lai, M.Y. Kan // *Annals of Nutrition and Metabolism.* – 2015. – № 67 (1). – P. 1–12.
365. Lainscak, M. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers / M. Lainscak, S. Haehling, W. Doehner et al. // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* – 2012. – № 3 (1). – P. 1–4.
366. Lamounier Zepter, V. Human adipocytes secrete new cardiodepressant factors: a direct link between obesity and heart failure [Электронный ресурс] / V. Lamounier Zepter, C. Look, W.H. Schunk // *Endocrine Abstracts.* – URL: <http://www.endocrineabstracts.org/ea/0016/ea0016oc6.2.htm>.

367. Lan, R.Y. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity / R.Y. Lan, A.A. Ansari, Z-X. Lian et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2005. – Vol. 4. – № 6. – P. 351–363.
368. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux et al. // *Eur. J. Echocardiography.* – 2006. – Vol. 7. – № 2. – P. 79–108.
369. LaRosa, J.C. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J.C. LaRosa, S.M. Grundy, D.D. Waters et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – № 14. – P. 1425–1435.
370. Lazar, M.A. Resistin and Obesity associated metabolic diseases / M.A. Lazar // *Horm Metab Res.* – 2007. – Vol. 39. – P. 710–716.
371. Ledur, P. 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.
372. Li, C. Stent supported coronary, angioplasty in patients with severe ventricular dysfunction / C. Li, G. Jia, W. Guo et al. // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2002. – Vol. 115. – P. 355–358.
373. Li, H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells / H. Li, A. Lewis, S. Brodsky et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1037–1043.
374. Libby, P. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report / P. Libby, M. Nahrendorf, R. Weissleder // *Tex. Heart Inst. J.* – 2010. – Vol. 37 (3). – P. 324–327.
375. Lipson, A. Are patients with hyperlipidemia undertreated? / A. Lipson, W. Fallis, X. Wang, Y. Yi // *Canadian Family Physician.* – 2007. – № 53. – P. 1503-1507.
376. Lo, J. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome / J. Lo, L.E. Bernstein, B. Canavan et al. // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – Vol. 293. – P. 102–109.

377. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.
378. Lundberg G.D. Is there a relationship between waist circumference and mortality? // – 2008. – № 10 (8). – P. 202.
379. Lupattelli, G. Endothelial dysfunction in vivo is related to monocyte resistin mRNA expression / G. Lupattelli, S. Marchesi, T. Ronti et al. // *J Clin Pharm Ther.* – 2007. – Vol. 32. – P. 373–379.
380. Luscher, T.F. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs / T.F. Luscher, M. Barton // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2434.
381. Luz-Rodrigues, H. High activity of dimethylaminohydrolase in chronic renal failure patients submitted to dialytic treatment / H. Luz-Rodrigues, C. Thiran, L. Breitebfeld et al. // *J. Hypertens.* – 2003. – № 21. – Suppl 4. – P. 50.
382. Ma, S. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice / S. Ma, H. Zhang, W. Sun et al. // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai).* – 2013. – № 45 (5). – P. 391–400.
383. Ma, T. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study / T. Ma, L. Tien, C.L. Fang et al. // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol. 34. – P. 1977–1983.
384. Macaya, C. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: One-year clinical follow-up of the BENESTENT-II pilot study / C. Macaya, P.W. Serruys, P. Ruygrok et al. // *Circulation.* – 1996. – № 93. – P. 412–422.
385. MacDonald, M.R. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure / M.R. MacDonald, M.C. Petrie, N.M. Hawkins et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – № 29. – P. 1224–1240.
386. MacMahon, S. Effect of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of coronary atherosclerosis: results of the LIPID Trial Research

- Group / S. MacMahon, N. Sharpe, G. Gamble // *J. Circulation*. – 1998. – Vol. 97 (18). – P. 1784–1790.
387. Macphee C.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target / C.H. Macphee // *Curr Opin Pharmacol*. – 2001. – № 1. – P. 121–5.
388. Macphee, C.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a target of therapy / C.H. Macphee, J. Nelson, A. Zalewski // *Curr. Opin. Lipidol*. – 2005. – Vol. 16. – P. 4442–4446.
389. Maisch, B. Diabetic cardiomyopathy – fact or fiction? / B. Maisch, P. Alter, S. Pankuweit // *Herz*. – 2011. – № 36. – P. 102–115.
390. Manschot, S.M. 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.
391. Marsico, F. Immediate and late results of coronary angioplasty in patients with severe left ventricular dysfunction / F. Marsico, E. Morenghi, D.Z. Parenti, F. Milone, L. Maiello, A. Carcagni, M. Scatturin, P. Presbitero // *Ital. Heart J*. – 2003. – № 4 (12). – P. 838–42.
392. Masaoka, H. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / H. Masaoka, R. Suzuki, Y. Hirata et al. // *Lancet*. – 1989. – Vol. 2. – P. 1402.
393. Masuoka, H. Predictive value of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal cholesterol level / H. Masuoka, S. Kamei, M. Ozaki et al. // *Intern. Med*. – 2000. – № 39. – P. 540–546.
394. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
395. May, H.T. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death / H.T. May, B.D. Horne, L. Jeffrey et al. // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 152. – P. 997–1003.

396. Mayer, E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // *J. Am Coll Cardiol.* – 1996. – P. 517–527.
397. McAuley, P.A. Obesity paradoxes / P.A. McAuley, S.N. Blair // *J Sports Sci.* – 2011. – № 29 (8). – P. 773–82.
398. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis / K.S. McCully // *J. Pathol.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111–128.
399. McNamara, J.R. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from Framingham Heart Study / J.R. McNamara, P.K. Shah, K. Nakajima et al. // *Atherosclerosis.* – 2001. – № 154. – P. 229–236.
400. McNeill, A.M. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A.M. McNeill, W.D. Rosamond // *Diabetes Care.* – 2005. – № 28. – P. 385–90.
401. McQuillan, B.M. Hyperhomocysteinemia but not the C677 T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening / B.M. McQuillan, J.P. Beilby, P. Nidorf, L. Thompson. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2383–2388.
402. McTernan, P.G. 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 differentiated adipocytes / P.G. McTernan, F.M. Fisher, G. Valsamakis, R. Chetty, A. Harte, C.L. McTernan et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – № 88. – P. 6098–6106.
403. Menzaghi, C. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes / C. Menzaghi, S. Bacci, L. Salvemini et al. // *PLOS ONE.* – 2013. – № 8 (6). – P. 6472–9.
404. Mihaylova, B. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell et al. // *Lancet.* – 2012. – № 380 (9841). – P. 581–590.

405. Miller, L.S. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus* / L.S. Miller, R.M. O'Connell, M.A. Gutierrez et al. // *Immunity*. – 2006. – № 24. – P. 79–91.
406. Mills, E.J. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials / E.J. Mills, P. Wu, G. Chong et al. // *QJM*. – 2011. – № 104 (2). – P. 109–24.
407. Minutello, R.M. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry) / R.M. Minutello, E.T. Chou, M.K. Hong et al. // *Am J Cardiol*. – 2004. – № 93. – P. 1229–32.
408. Mocrel, M. Lipoprotein – associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuertemberg and Berlin Infarction Study – II (NOBIS-II) / M. Mocrel, R. Miiller, J.O. Vollert et al. // *Clin Res Cardiol*. – 2007. – № 96. – P. 604–612.
409. 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.
410. Moller, D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D.E. Moller // *Trends Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 212–217.
411. Monden, Y. Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction / Y. Monden, T. Kubota, T. Tsutsumi et al. // *Cardiovasc Res*. – 2007. – Vol. 73. – P. 794–805.
412. Monzillo, L.U. Effect of Lifestyle Modification on Adipokine Levels in Obese Subjects with Insulin Resistance / L.U. Monzillo, O. Hamdy, E.S. Horton et al. // *Obesity Research*. – 2003. – № 11. – P. 1048–1054.
413. Morris, G.E. Endothelin signalling in arterial smooth muscle is tightly regulated by G protein-coupled receptor kinase 2 / G.E. Morris, C.P. Nelson, N.B. Standen et al. // *Cardiovasc. Res*. – 2010. – Vol. 85. – P. 424–433.

414. Motwanim J. Aortocoronary saphenous vein graft disease. Pathogenesis, predisposition, and prevention / J. Motwani, E. Topol // *Circulation*. – 1998. – № 97. – P. 916–31.
415. Moutzouri, E. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia / E. Moutzouri, E.N. Liberopoulos, C.C. Tellis et al. // *Atherosclerosis*. – 2013 Nov. – Vol. 231 (1). – P. 8–14.
416. Nagendran, J. Coronary Revascularization for Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction / J. Nagendran, C.M. Norris, M.M. Graham et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 96 – P. 2038–2044.
417. Nakamura, T. Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome / T. Nakamura, H. Takano, K. Umeratani et al. // *Atherosclerosis*. – 2005. – № 181. – P. 321–7.
418. Nakata, M. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control / M. Nakata, S. Nagasaka, I. Kusaka et al. // *Diabetologia*. – 2006. – № 49. – P. 1881–92.
419. Nambi, V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / V. Nambi, R.C. Hoogeveen, L. Chambless et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – № 2. – P. 376–381.
420. Navarese, E.P. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus / E.P. Navarese, A. Buffon, F. Andreotti et al. // *Am. J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 111. – P. 1123–1130.
421. New results on ADVANCE. International Diabetes Federation 2009 World Diabetes Congress. October 18 - 22, 2009; Montreal, Canada.
422. Ng, D.S. The role of statins in oxidative stress and cardiovascular disease / D.S. Ng // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. – 2005. – Vol. 5. – № 2. – P. 165–175.

423. Nguyen, M.T. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / M.T. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280. – P. 35361-35371.
424. Nichols, G. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors / G. Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey et al. // *Diabetes Care*. – 2001. – № 24. – P. 1614–1619.
425. Niebauer, J. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / J. Niebauer, H.D. Volk, M. Kemp // *Lancet*. – 1999. – № 353 (9167). – P. 1838–42.
426. Nikolsky, E. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial) / E. Nikolsky, E. Kosinski, G.J. Mishkel et al. // *Am J Cardiol*. – 2005. – № 95. – P. 709–15.
427. Nusca, A. Safety of drug-eluting stents in patients with left ventricular dysfunction undergoing percutaneous coronary intervention / A. Nusca, M.J. Lipinski, A. Varma et al. // *American Journal Cardiology*. – 2008. – № 102. – P. 679–82.
428. Oei, H.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke / H.H. Oei, I.M. van der Meer, A. Hofman et al. // *The Rotterdam Study. Circulation*. – 2005. – № 111. – P. 570–575.
429. Ohya, M. Three measures of tumor necrosis factor α activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients / M. Ohya, A. Taniguchi, M. Fukushima et al. // *Metabolism*. – 2005. – № 54 (10). – P. 1297–1301.
430. Okuyan, E. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction / E. Okuyan, A. Uslu, M.A. Cakar et al. // *Cardiology*. – 2010. – № 117 (1). – P. 21–7.
431. Oreopoulos, A. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH / A. Oreopoulos, F.A. McAlister, K. Kalantar-Zadeh // *Eur Heart J*. – 2009. – № 30. – P. 2584–92.

432. Osawa, H. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism-420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population / H. Osawa, H. Makino et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 1501–6.
433. Packard, C.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease: West of Scotland Coronary Prevention Study Group / C.J. Packard, D.S. O'Reilly, M.J. Caslake et al. // *N Engl J Med*. – 2000. – № 343. – P. 1148–1155.
434. Packard, R.R.S. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R.R.S. Packard, P. Libby // *Clin. Chem*. – 2008. – Vol. 54. – № 1. – P. 24–38.
435. Pagano, D. Coronary artery bypass surgery as treatment of ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome / D. Pagano, J.N. Townend, W.A. Littler et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg* – 1998. – Vol. 115 – P. 91–799.
436. Paquot, N. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulinresistant patients / N. Paquot, M.J. Castillo, P.J. Lefebvre et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2000. – Vol. 85. – P. 1316–1319.
437. Pasithorn, TGF- β and restenosis revisited: a smad link / Pasithorn, A. Suwanabol, K. Craig Kent, Bo Liu // *J. Surg. Res*. – 2011. – Vol. 167 (2). – P. 287–297.
438. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
439. Pedersen, B.K. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects / B.K. Pedersen, A. Steensberg, P. Schjerling // *J. Physiol*. – 2001. – № 536. – P. 329–337.
440. Pedersen, T.R. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / T.R.

- Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg et al. // *Atheroscler. Suppl.* – 2004. – Vol. 5. – № 3. – P. 81–87.
441. Pedersen, T.R. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial / T.R. Pedersen, O. Faergeman, J.P. Kastelein et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – № 19. – P. 2437–2445
442. Pedersen, T.R. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / T.R. Pedersen, L. Wilhelmsen, O. Faergeman, T.E. Strandberg, G. Thorgeirsson, L. Troedsson // *Lancet.* – 1994. – № 344. – P. 1383–1389.
443. Persson, M. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke: a population-based cohort study from Malmo, Sweden / M. Persson, G. Berglund, J.J. Nelson, B. Hedblad // *Atherosclerosis.* – 2008. – № 200. – P. 191–198.
444. Piatti, P.M. Association of Insulin resistance, Hyperleptinemia and Impaired Nitric Oxide Release with In-Stent Restenosis in Patients Undergoing Coronary Stenting / P.M. Piatti, A. Colombo, D.M. Carlo et al. // *Circulation.* – 2003. – № 108. – P. 2074–2081.
445. Pickup J.C. Inflammation and activated immunity in pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 813–823.
446. Piemonti, L. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor- receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucoseintolerant women: impact on cardiovascular mortality / L. Piemonti, G. Calori, A. Mercalli et al. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (10). – P. 2883–2889.
447. Piepoli, M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed

- with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23. – № 11. – P. NP1-NP96.
448. Pitt, B. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study) / B. Pitt, J. Loscalzo, J. Monyak et al. // *Am J Cardiol.* – 2012. – № 109 (9). – P. 1239–46.
449. Poston, W.S. Impact of obesity on disease-specific health status after percutaneous coronary intervention in coronary disease patients / W.S. Poston, C.K. Haddock, M. Conard et al. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2004. – № 28. – P. 1011–7.
450. Preiss, D. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis / D. Preiss, S. R. Seshasai, P. Welsh et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 2556–2564.
451. Pyorala, K. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary artery disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / K. Pyorala, T.R. Pederson, J. Kjekshus et al. // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 614–620.
452. Rachas, A. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study / A. Rachas et al. // *Heart.* – 2012. – Vol. 15. – № 98 (8). – P. 650–655.
453. Racherla, S. Utility of Lp-PLA2 in Lipid-Lowering Therapy / S. Racherla, R. Arora // *Am J Ther.* – 2010 Jul 10.
454. Raichlin, E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts progression of cardiac allograft vasculopathy and increased risk of cardiovascular events in transplant patients / E. Raichlin, P. McConnell, H. Bae et al. // *Transplantation.* – 2008. – № 85. – P. 963–968.

455. Rajala, M. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting / M. Rajala, Y. Qi, H. Patel et al. // *Diabetes*. – 2004. – № 53 (7). – P. 1671–1679.
456. Rajpathak, S.N. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis / S.N. Rajpathak, D.J. Kumbhani, J. Crandall et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (10). – P. 1924–1929.
457. Rautio, N. Do statins interfere with lifestyle intervention in the prevention of diabetes in primary healthcare? One-year follow-up of the FIN-D2D project / N. Rautio, J. Jokelainen, H. Oksa et al. // *BMJ Open*. – 2012. – Vol. 2. (5). – pii:e001472.
458. Reilly, M.P. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans / M.P. Reilly, A. Rohatgi, K. McMahon, M.L. Wolfe, S.C. Pinto, T. Rhodes, D.J. Rader // *Journal of Investigative Medicine*. – 2007. – Vol. – 55. – № 1. – P. 26–35.
459. Reilly, M.P. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M.P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolfe et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (7). – P. 932–939.
460. Reiner, Ž. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Ž. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer et al. // *Eur Heart J*. – 2011. – № 32. – P. 1769–1818.
461. Reznik, L. The effect of moxonidine longterm monotherapy on endothelial vasopactive factors in patients with hypertension / L. Reznik, S. Koval, D. Koval et al. // *J. Hypertens*. – 2003. – № 21. – Suppl 4. – P. 336.
462. Ridker, P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women / P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 391–397.
463. Ridker, P.M. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events / P.M. Rid, J. Shih, T.J. Cook et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1776–1779.

464. Ridker, P.M. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca et al. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9670. – P. 1175–1182.
465. Ridker, P.M. 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 / P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, R.L. Wolfert, W. Koenig // *Clin Chem*. – 2012. – Vol. 58. – P. 877–86.
466. Ridker, P.M. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca et al. // *N Engl J Med*. – 2008. – № 359. – P. 2195–207.
467. Ridker, R.M. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/l and C-reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE IT-TIMI 22 trial / R.M. Ridker, D.A. Morrow, L.M. Rose et al. // *JACC*. – 2005. – № 45 (10). – P. 1644–8.
468. Rivera, M. Plasma concentration of big-endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients / M. Rivera, R. Cortes, M. Portoles et al. // *Rev. Esp. Cardiol*. – 2005. – Vol. 158. – P. 241–243.
469. Robinson, J. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk / J. Robinson, S. Wang, B. Smith et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – № 53 (4). – P. 316–22.
470. Rocco, M.B. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications / M.B. Rocco // *Cleve Clin J Med*. – 2012. – № 79. – P. 883–93.
471. Romero-Corral, A. Association of Body weight with total mortality and with cardiovascular events in Coronary artery disease: a systematic review of cohort studies / A. Romero-Corral, V.M. Montori, V.K. Somers // *Lancet*. – 2006. – № 368. – P. 666–78.
472. Rosa, J. La Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. La Rosa, S.M. Grundy, D.D. Waters et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 352. – № 14. – P. 1425–1434.

473. Rosamond, W. Twenty- two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four S communities, 1987 to 2008 / W. Rosamond, L. Chambless, G. Heiss et al. // *Circulation*. – 2012. – № 125. – P. 1848–57.
474. Rosenzweig, J.L. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline / J.L. Rosenzweig, E. Ferrannini, S.M. Grundy et al. // *J ClinEndocrinolMetab. Diabetes Care*. – 2008. – № 28. – P. 385–90.
475. Ross, A.M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) / A.M. Ross // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1775–1780.
476. Rothwell, S.E. Resistin worsens cardiac ischaemia-reperfusion injury / S.E. Rothwell, A.M. Richards, C.J. Pemberton, S.E. Rothwell // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2006. – Vol. 13. – P. 400–407.
477. Rudd, J.H.F. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / J.H.F. Rudd, E.A. Warburton, T.D. Fryer, H.A. Jones, J.C. Clark, N. Antoun, P. Johnström, A.P. Davenport, P.J. Kirkpatrick et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2708–2711.
478. Ryu, S.K. Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial Investigators. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes / S.K. Ryu, Z. Mallat, J. Benessiano et al. // *Circulation*. – 2012. Feb 14. – Vol. 125 (6). – P. 757–66.
479. Sá, M.P. 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.
480. Sabatine, M.S. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy / M.S. Sabatine, S.D. Wiviott, D.A. Morrow et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. S834.

481. Sabatine, M.S. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, M. O'Donoghue et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – № 27. – P. 2463–2469.
482. Sack, M.N. Tumor necrosis factor in myocardial hypertrophy and ischaemia – an anti-apoptotic perspective / M.N. Sack, R.M. Smith, L.H. Opie // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 3. – P. 688–695.
483. Sacks, F.M. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators / F.M. Sacks, M.A. Pfeffer, L.A. Moye // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – № 335. – P. 1001–1009.
484. Sakata, K. Remnant-like particle cholesterol is a major risk factor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery / K. Sakata, N. Miho, M. Shirotani et al. // *Atherosclerosis.* – 1998. – № 136. – P. 225–231.
485. Sampson, U. K. Are statins diabetogenic? / U. K Sampson, M. F. Linton, S. Fazio // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26 (4). – P. 342–347.
486. Sasaki, J. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism / J. Sasaki, M. Iwashita, S. Kono, M. Takahashi, M. Kimura, A. Okamura // *J Atheroscler Thromb.* – 2006. – № 13. – P. 123–129.
487. Sattar, N. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar, D. Preiss, H.M. Murray et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 735–742.
488. Sattar, N. Statins are diabetogenic – myth or reality? / N. Sattar, M.R. Taskinen // *Atheroscler. Suppl.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1–10.
489. Sawada, Y. Initial and six-month outcome of Ralmaz-Schatz stent implantation: STRESS/ BENESTENT equivalent versus nonequivalent lesions / Y. Sawada, H. Nosaka, T. Kimura et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – 27(suppl A):252A.
490. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – № 344. – P.1383–1389.

491. Schaefer, E.J. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease versus control subjects / E.J. Schaefer, J.R. McNamara, B.F. Asztalos et al. // *Am J Cardiol* – 2005. – № 95. – P. 1025–1032.
492. Schmidt, E.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 concentrations in plasma are associated with the extent of coronary artery disease and correlate to adipose tissue levels of marine n-3 fatty acids / E.B. Schmidt, W. Koenig, N. Khuseyinova, J.H. Christensen // *Atherosclerosis*. – 2008. – № 196. – P. 420–424.
493. Schmitz, G. Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine / G. Schmitz, K. Ruebsaamen // *Atherosclerosis*. – 2009. – P. 10–18. 11.
494. Schneider, H.J. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality / H.J. Schneider, Nele Friedrich et al. // *JCEM*. – 2010. – № 95. – P. 1777–1785.
495. Schoder, H. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction / H. Schoder, R. Campisi, T. Ohtake et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. – Vol. 33. – P. 1328–1337.
496. Seferovic, P.M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P.M. Seferovic, W.J. Paulus // *Eur Heart J*. – 2015. – № 36. – P. 1718–1727.
497. Serruys, P.W. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / P.W. Serruys, P. de Feyter, C. Macaya et al. // *JAMA*. – 2002. – № 287. – P. 3215–22.
498. Serruys, P.W. Randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial / P.W. Serruys, D.P. Foley, G.A. Jackson // *Eur. Heart J*. – 1999. – № 20. – P. 58–69.

499. Sever, P.S. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo– Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (ASCOT –LLA): a Multicentre controlled lipid–lowering trial / P.S. Sever, B. Dahlof, N.R. Poulter et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 36. – P. 1149–1158.
500. Shah, A.D. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people / A.D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – № 3. – P. 105–113.
501. Shar, R. Endothelins in health and disease / R. Shar // *Eur. J. Inter. Med*. – 2007. – Vol. 18. – P. 272–282.
502. Shepherd, J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia / J. Shepherd, S.M. Cobbe, C.G. Isles, A.R. Lorimer, P.W. Macfarlane, J.H. McKillop, C.J. Packard // *N. Engl. J. Med*. – 1995. – № 333. – P. 1301–1307.
503. Shepherd, J. PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial / J. Shepherd, G.J. Blauw, M.B. Murphy et al. // *Lancet*. – 2002. – № 360. – P. 1623–30.
504. Shoelson, S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // *J. Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 116. – № 7. – P. 1793–1801.
505. Shoukrya, A. Association of insulin resistance, insulin and leptin levels with coronary in-stent restenosis / A. Shoukrya, I. El-Sherbienyb // *The Egyptian Heart Journal*. – 2012. – Vol. 64. – 11: 35–42.
506. Shuldier, A. Resistin, obesity and insulin resistance / A. Shuldier, R. Yang, D-W. Gong // *N Engl J Med*. – 2001. – № 345. – P. 1345–1346.
507. Sianos, G. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M.A. Morel, A.P. Kappetein, M.C. Morice, A. Colombo, K. Dawkins, M. van den Brand, N. Van Dyck, M.E. Russell, F.W. Mohr, P.W. Serruys // *Eurointervention*. – 2005. – Vol. 1. – P. 219–227.

508. Silha, I.V. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects. Correlation with insulin resistance / I.V. Silha, M. Krsek, I.V. Skrha, P. Sucharda, B.L. Nyomba // *Eur. J Endocrinol.* – 2003. – № 149. – P. 331–335.
509. Simons, L. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome / L. Simons, M. Tonkon, L. Masana et al. // *Curr Med Res Opin.* – 2004. – № 20. – P. 1437–1445.
510. Simsek, S. Wolffenbuttel, B. H. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes – the CORALL study / S. Simsek, C.G. Schalkwijk, B.H. Wolffenbuttel // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29. – P. 628–631.
511. Sniderman, A.D. Hypertriglyceridemic hyper-apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus / A.D. Sniderman, T. Scantlebury, K. Cianflone // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 447–459.
512. Solano, M.P. Management of dyslipidemia in diabetes / M.P. Solano, R.B. Goldberg // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 14. – P. 125–135.
513. Sonnenberg, G.E. A Novel Pathway to the Manifestations of Metabolic Syndrome / G.E. Sonnenberg, G.R. Krakower, A.H. Kissebah // *Obesity Research.* – 2004. – № 12. – P. 180–186.
514. Sorkin, J.D. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / J.D. Sorkin, D.C. Muller, R. Andres // *Am J Epidemiol.* – 1999. – № 150. – P. 969–77.
515. Spallone, V. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman et al. // *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2011. – № 27 (7). – P. 639–653.
516. Stalenhoef, A.F. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study / A.F. Stalenhoef, C.M. Ballantyne, C. Sarti et al. // *Eur Heart J.* – 2005. – № 26 (24). – P. 2664–72.
517. Stamler, J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro,

- J.D. Neaton, D. Wentworth // *Diabetes Care*. – 1993 Feb. – № 16(2). – P. 434–444.
518. Stampfer, M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? / M. Stampfer // *Engl. J. Med.* – 1995. – P. 328–332.
519. Steppan, C.M. The hormone resistin links obesity todiaabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat et al. // *Nature*. – 2001. – № 409. – P. 307–312.
520. Stone, N.J. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtenstein et al. // *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation*. – 2014. – № 129. – P. 1–45.
521. Stone, N.J. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / N.J. Stone // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 25. – Suppl. 2. – P. 1-45.
522. Strandberg, T.E. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men / T.E. Strandberg, A.Y. Strandberg, V.V. Salomaa et al. // *Eur Heart J*. – 2009. – № 30. – P. 1720–7.
523. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil et al. // *BMJ*. – 2000. – № 321. – P. 401–412.
524. Sugano, M. In vivo transfer of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats / M. Sugano, K. Tsuchida, T. Hata et al. // *Faseb. J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 911–913.
525. Sukhija, R. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients / R. Sukhija, S. Prayaga, M. Marashdeh et al. // *J. Investig. Med.* – 2009. – Vol. 57. – P. 495–499.
526. Sun, M. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction / M. Sun, F. Dawood, W.H. Wen et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3221–3228.

527. Surya, M. Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease-Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss / M. Surya, M.D. Artham, C.J. Lavie // *Ochsner J.* – 2009. – № 9 (3). – P. 124–32.
528. Takaguri, A. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes / A. Takaguri, K. Satoh, M. Itagaki et al. // *J. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 107. – P. 80–89.
529. Takaguri, A. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction related to Glucose Uptake in 3 T3 L1 Adipocytes / A. Takaguri, K. Satoh, M. Itagaki, Y. Tokumitsu, K. Ichihara // *J Pharmacol Sci.* – 2008. – № 107. – P. 80–89.
530. Takase, H. Increased endogenous endothelin-1 in coronary circulation is associated with restenosis after coronary angioplasty / H. Takase, M. Sugiyama, A. Nakazawa et al. // *Can. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 19. – № 8. – P. 902–906.
531. Takeishi, Y. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure: a novel link is metabolic signals and heart failure / Y. Takeishi, T. Niizeri, T. Arimoto et al. // *Circ. I.* – 2007. – № 71. – P. 460–464.
532. Tamita, K. Insulin resistance adds prognostic information on long-term clinical outcome after acute myocardial infarction among Japanese patients with and without glucose intolerance / K. Tamita, A. Yamamuro, S. Kaji et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 743.
533. The DECOCDE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria // *Lancet.* – 1999. – № 354. – P. 617–21.
534. The expert committee on the diagnosis and classification on Diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 1183–1023.
535. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N Engl J Med.* – 1998. – № 339. – P. 1349–57.
536. Tinsley, J.H. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats / J.H. Tinsley, S. South, V.L. Chiasson

- et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – №3. – P. 713–719.
537. Tomkin, G. H. Atherosclerosis, diabetes and lipoproteins / G.H. Tomkin // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 8 (7). – P. 1015–1029.
538. Townend, G. Hyperhomocysteinemia and vascular disease / G. Townend, G. Sullivan, G.T. Wilde // *Blood Rev.* – 1998. – № 12. – P. 23–34.
539. Trout, J.C. An apolipoprotein A-I mimetic dose-dependently increases the formation of prebeta1 HDL in human plasma / J.C. Trout, W.E. Alborn, M.K. Moisor et al. // *J. Lipid. Res.* – 2008. – №49 (3). – P. 581–587.
540. Tselepis, A.D. Inflammation bioactive lipid and atherosclerosis: potential role of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolas / A.D. Tselepis, M.J. Chapman // *Atherosclerosis Supplements.* – 2002. – № 3. – P. 57–68.
541. Turnbull, F.M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes / F.M. Turnbull, C. Abraira, R.J. Anderson et al. // *Diabetologia.* – 2009 Nov. – № 52 (11). – P. 2288–2298.
542. Turner, R.C. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) / R.C. Turner, H. Millns, H.A. Neil et al. // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 316. – № 7134. – P. 823-828.
543. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
544. Update on ACCORD. International Diabetes Federation 2009 World Diabetes Congress. October 18 - 22, 2009; Montreal, Canada.
545. Vale, M.L. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response inmice and zymosan-induced knee joint incapacitation in rats / M.L. Vale, J.B. Marques, C.A. Moreira et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 304. – № 1. – P. 102–108.

546. Van De Werf, F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with per-sistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van De Werf et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – P. 2909–2945.
547. van Melle, J.P. Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients With Stable Coronary Artery Disease / J.P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33 (9). – P. 2084–2089.
548. Vaur, L. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the Diabhycar (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) study / L. Vaur, P. Gueret, M. Lievre // *Diabetes care.* – 2003. – № 26. – P. 855–860.
549. Vendrell, J. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa et al. // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12 (6). – P. 962–971.
550. Vgontzas, A.N. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity / A.N. Vgontzas, D.A. Papanicolaou, E.O. Bixler // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – № 82 (5). – P. 1313–6.
551. Vidal, B. Prognostic value of cytokines and neurohormones in severe heart failure / B. Vidal, E. Roig, F. Perez-Villa et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 481–486.
552. Vinik, A. Diabetic autonomic neuropathy / A. Vinik, R. Freeman, T. Erbas // *Semin. Neurol.* – 2003. – № 23. – P. 365–372.
553. Vinik, A. Diabetic Autonomic Neuropathy / A. Vinik, R. Maser, B. Mitchell, R. Freeman // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26 (5). – P. 1553–1579.
554. Vinik, A. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A. Vinik, D. Ziegler // *Circulation.* – 2007. – № 115. – P. 387–397.
555. Waehre, T. Infl ammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina: potential plaque stabilizing eff ects of IL-10 / T. Waehre, B. Halvorsen, J.K. Damas et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. – №11. – P. 803–810.

556. Wallace, A.M. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A.M. Wallace, A.D. McMahon, C.J. Packard et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – № 25. – P. 3052–3056.
557. Wang, K.L. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population / K.L. Wang, C.J. Liu, T.F. Chao et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1231–1238.
558. Wang, Z. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease / Z. Wang, T. Nakayama // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–18.
559. Washio, T. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure / T. Washio, K. Nomoto, I. Watanabe et al. // *International Heart J.* – 2011. – № 52 (4). – P. 224–8.
560. Wassertheil-Smoller, S. Lipoprotein-associated phospholipase A2, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women / S. Wassertheil-Smoller, C. Kooperberg, A.P. McGinn et al. // *Hypertension*. – 2008. – № 51. – P. 1115–1122.
561. Waters, D.D. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes / D.D. Waters, J.E. Ho, S.M. Boekholdt et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 148–152.
562. Waters, D.D. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials / D.D. Waters, J.E. Ho, D.A. DeMicco et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1535–1545.
563. Wellen, K.E. Obesity-inducible inflammatory changes in adipose tissue / K.E. Wellen, G.S. Hotamisligit // *J.Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – № 12. – P. 1785–1788.
564. Willey, K.E. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system / K.E. Willey, A.P. Davenport // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 132. – P. 213–220.
565. Winkler, K. 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) / K. Winkler, M.M. Hoffmann, B.R. Winkelmann et al. // Clin Chem. – 2007. – № 53. – P. 1440–1447.
566. Winkler, K. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / K. Winkler, B.R. Winkelmann, H. Scharnagl et al. // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 980–87.
567. Wotherspoon, F. homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus / F. Wotherspoon, D. Laight, K. Shaw, M. Cummings // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. – 2003. – Vol. 3. – P. 334–340.
568. Yada, T. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca^{2+} signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca^{2+} channels in rat islet beta-cells / T. Yada, M. Nakata, T. Shiraishi, M. Kakei // Br J Pharmacol. – 1999. – № 126. – P. 1205–13.
569. Yamazaki, M. Sodium-independent multispecific anion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver / M. Yamazaki, H. Suzuki, M. Hanano, T. Tokui, T. Kamai, Y. Sugiyama // Am J Physiol. – 1993. – № 264. – P. 36–44.
570. Yan, G. T. Correlation analysis of increase in serum level of leptin with that of C-reactive protein, troponin T and endothelin in patients with acute myocardial infarction / G.T. Yan, H. Xue, J. Lin et al. // Circulation Research. – 2005. – Vol. 17 (9). – P. 2–530.
571. Yang, E.H. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is an Independent Marker for Coronary Endothelial Dysfunction in Humans / E.H. Yang, J.P. McConnell, R.J. Lennon et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006. – № 26. – P. 106.
572. Yang, E.J. Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular diseases in US adults: NHANES III / E.J. Yang, H.K. Chung, W.Y. Kim et al. // J. Am. Coll. Nutr. – 2003. – Vol. 22. – P.71–79.
573. Young, L. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled

- trial / L. Young, F. Wackers, D. Chyun et al. // JAMA. – 2009. – № 301. – P. 1547–1555.
574. Yusuf, S. INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study / S. Yusuf et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 11. – № 364. – P. 937–952.
575. Zaharan, N.L. Statins and Risk of Treated Incident Diabetes in a Primary Care Population / N.L. Zaharan, D. Williams, K. Bennett // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 75 (4). – P. 1118–1124.
576. Zhang, Z.J. Beneficial effects of statins after percutaneous coronary intervention / Z.J. Zhang, O.C. Marroquin, J.L. Weissfeld et al. // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2009. – № 16. – P. 445–50.
577. Zhou, X.C. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and paclitaxel-eluting stents on interleukin-1 β -induced coronary artery in-stent restenosis in pigs / X.C. Zhou, R.C. Huang, B. Zhang et al. // Chin. Med. J. (Engl). – 2010. – Vol. 123 (17). – P. 2405–2409.
578. Zimmet, P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K.G. Alberti, J. Sway // Nature. – 2001. – № 414. – P. 782–787.
579. Zinman, B. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus / B. Zinman, A.J. Hanley, S.B. Harris et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – № 84 (1). – P. 272–278.
580. Zurakowski, A. Plasma levels of C-reactive protein and interleukins-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting / A. Zurakowski, W. Wojakowski, T. Dzielski et al. // Kardiol. Pol. – 2009. – Vol. 67 (6). – P. 623–30.