

На правах рукописи

НАСРАШВИЛИ НАТАЛЬЯ ВСЕВОЛОДОВНА

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

14.01.05 – кардиология

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск-2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор
медицинских наук, профессор

**Тепляков
Александр Трофимович**

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук

Сваровская Алла Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, Федеральное
государственное бюджетное учреждение «Сибирский
федеральный научно-клинический центр Федерального
медико-биологического Агентства», Северская
клиническая больница, консультативно-
диагностический центр №2, отделение первичной
специализированной медицинской помощи, заведующая

Семенова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Сибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра общей врачебной практики и поликлинической
терапии, профессор кафедры

Гарганеева Наталья Петровна

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук"

Защита состоится «___» ноября 2017 года в 9.00 часов на заседании диссертационного
совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по
адресу г.Томск, ул.Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 201__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

**Ворожцова
Ирина Николаевна**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В настоящее время в экономически развитых странах чрезвычайно актуальны две медико-социальные проблемы: сердечно-сосудистые заболевания, которые прочно удерживают лидирующие позиции среди прочих причин смертности, и сахарный диабет (СД), распространенность которого неуклонно растёт, в первую очередь за счет сахарного диабета 2 типа. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных болезней, от ее осложнений ежегодно в мире умирает более 1 млн. человек. Актуальность изучения ИБС у больных СД 2 типа обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 типа ассоциируется с увеличением риска развития ИБС. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит современные представления улучшения прогноза лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с этим особенно актуальной представляется разработка новых методов ранней диагностики риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

В настоящее время общепризнанной причиной развития хронической ИБС является коронарный атеросклероз. Консервативное лечение у этих пациентов зачастую малоэффективно, и хирургическая реваскуляризация миокарда является единственным методом лечения, улучшающим качество жизни и прогноз (Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Мершин К.В., 2007; Gersh B.J., 2005). В ряде исследований подтверждается, что коронарное шунтирование (КШ) является лучшим методом хирургической реваскуляризации для пациентов с СД (JrSmith S.C., Feldman T.E., JrHirshfeld J.W., 2006; Manschot S.M., Brands A.M., 2006; Chaitman B.R., Hardison R.M., Adler D., 2009). Однако у такого рода пациентов наблюдается высокая частота периоперационных осложнений (Thourani V.H., Weintraub W.S., Stein B., 1999; Guaragna J.C., Facchi L.M., Baiao G.G., 2004; Sa M.P., Soares E.F., Santos C.A., 2011). В связи с этим все больше пациентов ИБС, ассоциированных СД 2 типа подвергаются эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования целевых КА стентами с лекарственным покрытием (Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Мацкеплишвили С.Т., 2008). Но независимо от стратегии лечения в этой группе пациентов с большей вероятностью возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Рестеноз, по-прежнему, остается основной проблемой, сопровождающей имплантацию коронарных стентов у больных ИБС, ассоциированных СД 2 типа, однако патогенез рестеноза до сих пор не вполне ясен.

В последние годы убедительно продемонстрировано, что сочетания факторов риска, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое аутоиммунное воспаление, являются патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза (Piatti P.M., Colombo A., Carlo D.M., 2003; Тепляков А.Т., 2012). Показано, что при метаболическом синдроме жировая ткань избыточно экспрессирует некоторые гормоны и цитокины, которые активно модулируют энергетический и жировой гомеостаз, обмен глюкозы (Тепляков А.Т., 2012).

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

В начале 21 века был открыт резистин – адипоцит – специфический секретируемый фактор. У человека повышенная экспрессия резистина объяснялась патогенетической взаимосвязью ожирения и СД 2 типа с инсулинорезистентностью (Silha I.V., Krsek M., Skrha I.V., 2003; McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamaris G. 2003; Kim M., Ohl K., Sacata S., 2008; Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L., 2013; Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., 2014). Ранее в международных исследованиях была высказана гипотеза о том, что гиперрезистенимия является значимым прогностическим маркером развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, ассоциированной СД 2 типа (Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L., 2013; Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., 2005). Как бы то ни было, физиологическая роль резистина в развитии атеросклероза остается пока не изученной. Коронарный рестеноз является важнейшей проблемой сопровождающей имплантацию

эндоваскулярных стентов у пациентов с СД, прогностическая значимость нового биомаркера воспаления в атеросклеротической бляшке резистина не вполне ясна.

Так же в качестве потенциального предиктора нестабильности атеросклеротической бляшки рассматривается липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Лп-ФЛА2), относящаяся к семейству фосфолипаз A2 (Brilakis E.S., McConnell J.P., Lennon R.J. 2005; Mocrel M., Miiller R., Vollert J.O. 2007, Raichlin E., McConnell [P., Bae]. Н. 2008; Gierber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S. 2009; Маслова О.В., Сунцов Ю.И., 2011). Установлено, что повышение уровня Лп-ФЛА2 сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС (Brilakis E.S., McConnell J.P., Lennon R.J. 2005; Mocrel M., Miiller R., Vollert J. O. 2007, Raichlin E., McConnell [P., Bae]. Н. 2008). Так, в ряде клинических исследований показано, что дефицит Лп-ФЛА2 в крови может учитываться не только в качестве маркера внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно – сосудистой смертности, в частности в общей популяции больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также у лиц, страдающих СД 2 типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, у пожилых людей (Raichlin E., McConnell [P., Bae]. Н. 2008; Gierber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S. 2009; Майоров А.Ю., 2011; Braun L.T., Davidson M.H., 2010; Ridker P.M., Macfadyen J.G., Wolfert R.L., 2012). Точное предикторное значение элевации сывороточного уровня Лп-ФЛА2, а также связь последней с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, не определены.

Наличие распространенного атеросклероза является фактором, ухудшающим прогноз у пациентов страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (Yakubov S., 2009; Suarez C., Zeumer U., Limbourg T., 2010; Панченко Е.П., 2009; Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., 2010; Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. 2012). Результаты международных исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии мультифокального атеросклероза на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы реализации атеросклероза как мультифокального процесса остаются мало изученными. В настоящее время представляется актуальным изучение взаимосвязи конвенционных и неконвенционных факторов риска у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, и оценить поражение периферических артерий как независимого предиктора развития нежелательных сердечно-сосудистых осложнений у этой когорты пациентов.

Результаты различных Российских клинических исследований, включавших в целом около 150 000 больных, убедительно свидетельствовали о том, что применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) снижает смертность, а также риск развития ИМ, инсульта и утяжеления сердечной недостаточности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., 2011), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (Pfeffer M.A., Braunwald E., Moy L.A, 1992; Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F., 2003; Flather M.D., Yusuf S., Kiber L., 2000), перенесенными сосудистыми заболеваниями (NEnglJMed 2000; Fox K.M., 2003; Cleland J G.F., Swedberg K., Follath F., 2003) или СД 2 типа, при котором имеется высокий риск развития осложнений (Lancet, 2000). Ингибиторы АПФ не блокируют образование всего ангиотензина II в организме, поэтому можно было предполагать, что применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) может быть более эффективным. Установлено, что применение АРА по сравнению с плацебо приводит к снижению смертности и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН у больных с низкой фракцией выброса ЛЖ и ХСН, которые либо не переносили ингибитор АПФ, либо уже принимали его (Cohn J.N., Tognoni G.A, 2001; McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K., 2003). Тем не менее, до последнего времени оставалась недостаточно изученной роль использования АРА для профилактики осложнений ССЗ у больных из группы высокого риска как в качестве терапии, альтернативной ингибиторам АПФ

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

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

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

Задачи:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Практическая значимость работы

Проведенный анализ общепринятых конвенционных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и таких не конвенционных факторов риска, избыточная масса тела, постпрандиальная гипергликемия, тканевая инсулинорезистентность у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Определены перспективы для разработки подходов к ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

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

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

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

Обоснована возможность эффективной длительной и безопасной профилактической патогенетической терапии с использованием иАПФ фозиноприла в дозе 10 мг/сут, блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II валсартана в дозе 80 мг/сут или телмисартана в дозе 40 мг/сут у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа.

Положение, выносимые на защиту:

1. Предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, являются повышенный уровень малоизученных биомаркеров внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2 и резистина. Установленные количественные значения этих метаболических биомаркеров представляются наиболее информативными в разрабатываемом алгоритме прогноза развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа.
2. Предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа, является выявление стенозов не коронарных сосудистых

бассейнов от 30% и более перед проведением коронарной реваскуляризации миокарда посредством стентирования, позволяющее выделить группу пациентов в высоком риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через год после эндоваскулярного вмешательства.

3. На фоне проведения 12-ти недельной комбинированной патогенетической профилактической терапии, включающей иАПФ фозиноприл, блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II валсартан или телмисартан, проведена оценка эффективности патогенетического лечения.

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

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы кардиологии» (Томск, 2014 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014 г.), Межрегиональной научно – практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: междисциплинарный подход к диагностике и лечению» (Томск, 2014 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статьи в рецензируемых журналах ВАК Минобрнауки России, рекомендованных для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение РФ.

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

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

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала проводился на базе отделения сердечной недостаточности (руководитель - д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, профессор Тепляков Александр Трофимович) НИИ кардиологии, г. Томск (директор НИИ кардиологии, Академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Попов Сергей Валентинович). Проведено открытое рандомизированное, клинически контролируемое 3-х летнее, проспективное исследование.

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

Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром; Гипертоническая болезнь 3 степени, рефрактерная к лечению: САД >180 мм рт ст., ДАД >110 мм рт ст.; Артериальная гипотония <80/60 мм рт ст.; Бронхиальная астма, ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью; семейная гиперлипидемия; ИМ или острое нарушение

мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев; тяжелое нарушение функции почек и печени, онкологические заболевания; острые воспалительные заболевания; хронический алкоголизм, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; противопоказания к адъювантной лекарственной терапии. Нарушение протокола исследования и отказ пациентов от участия в исследовании.

В исследование были включены 162 пациента, преобладали лица мужского пола – 75,3%. Возраст пациентов по медиане составил 60 [56; 66] лет.

Наличие ХСН определялось в соответствии с рекомендациями экспертного комитета Европейского общества кардиологов (Eur. HeartJ, 2012). Оценку ФК по критериям New – York Heart Association (NYHA, 1964) и Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), 2013). Оценка ФК стенокардии проводилась согласно Классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976).

Диагноз артериальной гипертензии выставлялся на основании предшествующей документации, либо в соответствии с рекомендациями ВОЗ (МОАГ, 1999 г.), степень артериальной гипертензии оценивали в соответствии с рекомендациями World Health Organization (WHO) International Society of Hypertension (2003) и Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению АГ (2004) (Чазова И. Е., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В., 2004; Hypertens, 2003).

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), 2010).

Все пациенты перенесли успешное (подтверждено результатами ангиографии, выполненной непосредственно после процедуры, с резидуальным стенозом целевой коронарной артерии менее 20% и кровотоком 3-й степени по классификации исследовательской группы Thrombolysis In Myocardial Infarction) чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (стремились к максимально полной реваскуляризации миокарда), которое выполнялось в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ Кардиологии (г. Томск). Пациентов наблюдали в течение 3-12-36 месяцев и в конце исследования давали оценку отдаленным результатам лечения. По контрольным точкам в соответствии с программой исследования ХСН отделения сердечной недостаточности НИИ Кардиологии под «первичной конечной точкой» понимали смерть от сердечно – сосудистых причин, под «вторичной конечной точкой» - нефатальные ИМ, возврат стенокардии, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, повторная коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или необходимость стентирования стенозированных нативных коронарных артерий, рецидивы стенокардии, а также комбинации конечных точек. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным течением и неблагоприятным течением ИБС, коморбидной с СД 2 типа.

Антропометрические данные, включавшие измерение роста и массы тела, окружности талии (ОТ). ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{масса\ тела(кг)}{рост(м)^2}$. Показатели считали физиологическими при $ИМТ < 25\text{ кг/м}^2$, значения ИМТ в пределах 25 - 29,9 кг/м^2 расценивали как повышение массы тела, повышение ИМТ от 30 до 34,9 кг/м^2 расценивали как ожирение I степени, при показателях ИМТ от 35 до 39,9 кг/м^2 - как ожирение II степени, а при $ИМТ > 40\text{ кг/м}^2$ – ожирение III стадии (ВОЗ, 1999 г.).

Оценка тяжести течения ХСН производилась с использованием шкалы клинического состояния ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2000 г (Беленков, Ю. Н. 2006).

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

Клинико – демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

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

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

Оценка тяжести течения ХСН производилась с использованием шкалы клинического состояния ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2000 г (Беленков, Ю. Н. 2006).

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

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

Лабораторная диагностика:

- Всем пациентам проводились стандартные исследования биохимических и лабораторных показателей в клинко-биохимической лаборатории НИИ Кардиологии СО

РАМН (руководитель - к.м.н., с.н.с. Суслова Т. Е.) на полуавтоматическом анализаторе фирмы Labsystems FP – 900 (Финляндия).

- Определение содержания глюкозы в капиллярной крови
- Липидный спектр крови определяли на каждом этапе наблюдения. Содержание общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) определялся ферментативным методом с использованием наборов фирмы «Диакон ДС». Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли в супернатанте после полиетионной преципитации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Fried Wald: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,2)$. В качестве контроля использовались сыворотки TruLab фирмы DiaSys (Германия). Полученные показатели липидной системы крови оценивались как нормальные, пограничные или высокие, согласно критериям Национальной образовательной программы США по холестерину [Hunninghake D.B.; Pasternak R.C.; Smith S.C., 2004] и Российских рекомендаций, разработанных группой экспертов ВНОК
- Уровень иммунореактивного инсулина крови
- Уровень гликированного гемоглобина
- Для определения тканевой чувствительности к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле (1)

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

Велоэргометрия. Для оценки физической толерантности всем пациентам проводился функциональный тест дозированной физической нагрузки по стандартной методике, принятой в отделении сердечной недостаточности «НИИ кардиологии» СО РАМН, непрерывно ступенеобразно возрастающей нагрузки с использованием велоэргометра «Ergometrics 900» фирмы Elema (Германия). Критериями прекращения ВЭМ являлись: достижение пациентом субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), развитие типичного ангинозного приступа, возникновение угрожающих нарушений ритма сердца, нарушений проводимости, ишемическое смещение сегмента ST вверх или вниз изолинии на 1 мм и более, повышение САД более 200 мм рт. ст, ДАД – более 110 мм рт. ст. или его снижение на 20% от исходного уровня, отсутствие прироста АД на следующей ступени нагрузки, возникновение синдрома перемежающейся хромоты, появление выраженной одышки (частота дыхания > 30 в минуту), либо приступа удушья, появление резкой утомляемости, либо отказ пациента от дальнейшего исследования, как мера предосторожности по решению врача. ТФН соответствовала мощности нагрузки полностью выполненной ступени до появления критериев прекращения исследования с учетом продолжительности пробы.

Тест шестиминутной ходьбы. Применялся для оценки физической толерантности у пациентов с тяжелыми проявлениями ХСН, позволяющий определять ФК ХСН (адаптированный к Нью-Йоркской классификации

Эхокардиографические параметры сердца оценивались по данным трансторакальной ЭхоКГ, проводимой на аппарате PhillipsHD 15 в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (Eur. J. Echocardiogr, 2009). Исследование проводилось в лаборатории функциональных методов исследования (руководитель – д.м.н., профессор Соколов А. А.). Определяли следующие показатели: масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ); размеры ЛЖ в систолу (КСР) и диастолу (КДР); толщину межжелудочковой перегородки в систолу (МЖПс) и диастолу (МЖПд); Конечно – систолический (КСО) и конечно – диастолический (КДО) объемы ЛЖ; Ударный объем ЛЖ (УО); Фракция выброса ЛЖ (ФВ).

Структуры сердца визуализировались при В- и М – сканировании по общепринятой методике. Сохраненной систолическая функция ЛЖ считалась при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$; к критериям гипертрофии ЛЖ относили ИММ ЛЖ > 125 г/м² для мужчин >110 г/м² для женщин в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2008).

Селективную коронарографию выполняли на ангиографическом комплексе Cardio-scorp-V и компьютерной системе Digitron – 3NAC, Siemens (Германия) сотрудниками отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – к.м.н. Баев А. Е.).

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

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

Суточное мониторирование АД

АД измерялось автоматически прибором «SpaceLabsHealthcare». В течение дневного времени (7⁰⁰ - 22⁰⁰) измерение АД проводилось через каждые 15 минут, а в ночное время (22⁰⁰ - 7⁰⁰) через каждые 30 минут. На время регистрации АД всем пациентам выдавался дневник, в котором отражалась жизненная активность пациента. Оценивались следующие показатели: среднесуточное значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) - (САД24, ДАД24), за день (САДд, ДАДд), за ночь (САДн, ДАДн), индекс нагрузки САД и ДАД за сутки (ИНСАД24, ИНДАД24), за день (ИНСАДд, ИНДАДд), за ночь (ИНСАДн, ИНДАДн), пульсовое АД за сутки (ПАД24), за день (ПАДд), за ночь (ПАДн), степень снижения САД и ДАД в ночное время – суточный индекс (СИСАД, СИДАД), вариабельность САД и ДАД (VarСАД, VarДАД) за сутки (VarСАД24, VarДАД24), за день (VarСАДд, VarДАДд), за ночь (VarСАДн, VarДАДн).

Статистическая обработка материала

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

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

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

Количественные данные представляли в виде $M \pm m$, либо медианы верхнего и нижнего квартилей (Me[LQ][UQ]). Анализировали качество моделей, использовали ROC-анализ. Анализ времени наступления событий оценивали с помощью Каплана – Мейера. Статистически значимыми считались различия величин при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Роль коморбидной патологии в патогенезе мультифокального атеросклероза и отдаленного прогноза после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

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

Материалом для настоящего анализа послужили данные открытого клинически и коронаро-ангиологически контролируемого рандомизированного 12 – месячного проспективного исследования с оценкой особенностей клинического течения коморбидной патологии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Исходя из задачи исследования было обследовано 60 пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Возраст пациентов варьировал от 48 до 78 лет, медиана, верхний и нижний квартилей составила 60 [56; 66] лет. Во время госпитализации всем 60 пациентам выполнена диагностическая коронарная ангиография с реваскуляризацией посредством стентирования соответствующих коронарных артерий. Проведено ультразвуковое исследование экстракоронарного сосудистого русла, включавшее дугу аорты, сонные артерии и магистральные артерии нижних конечностей, для оценки наличия, степени выраженности и распространенности периферического атеросклероза.

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия МФА, под которым в настоящем исследовании понималось поражение коронарного бассейна в сочетании со стенозами экстракардиальных артерий $\geq 30\%$ (артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий). Выбор в качестве прогностического фактора атеросклеротических стенозов артерий $\geq 30\%$ был обусловлен существенным риском возможной морфологической нестабильности даже небольших атеросклеротических бляшек с развитием вазоконстрикторных и прокоагулянтных эффектов, разрывом и тромбозом атером и возникновением других неблагоприятных сосудистых событий (Шафранская К. С., Казачек Я. В., Кашталап В. В., 2011).

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

В 1-ю группу вошли 35 пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и мультифокальным атеросклерозом, во 2-ю группу 25 аналогичных больных без мультифокального атеросклероза. По всем основным клинико-демографическим показателям, а также антиишемической и сахароснижающей медикаментозной терапии существенных различий между группами не было.

Анализ предварительных данных лабораторного тестирования, выполненный в начале исследования, показал существенные межгрупповые различия по показателям метаболического профиля обследованных (таблица 2). Выявилось достоверное различие по показателям, отражавшим выраженность нарушений углеводного обмена. В 1-й группе пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа и мультифокальным атеросклерозом - медиана повышенного уровня гликированного гемоглобина была высоко статистически значима 6,5[5,9; 7,3]% ($p=0,02$), и также ассоциировалась с повышенной инсулинорезистентностью по индексу НОМА-IR - 8,7[4,5; 13,1] у.е. ($p=0,007$).

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

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

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

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

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

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

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

Во 2-й группе у пациентов без мультифокального атеросклероза развитие неблагоприятных сердечно – сосудистых событий регистрировали значительно реже.

Результаты проведенной ангиографической оценки изменений коронарного русла у пациентов ИБС, коморбидной с СД 2 типа с мультифокальным атеросклерозом, с данными развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий представлены на рисунке 1.

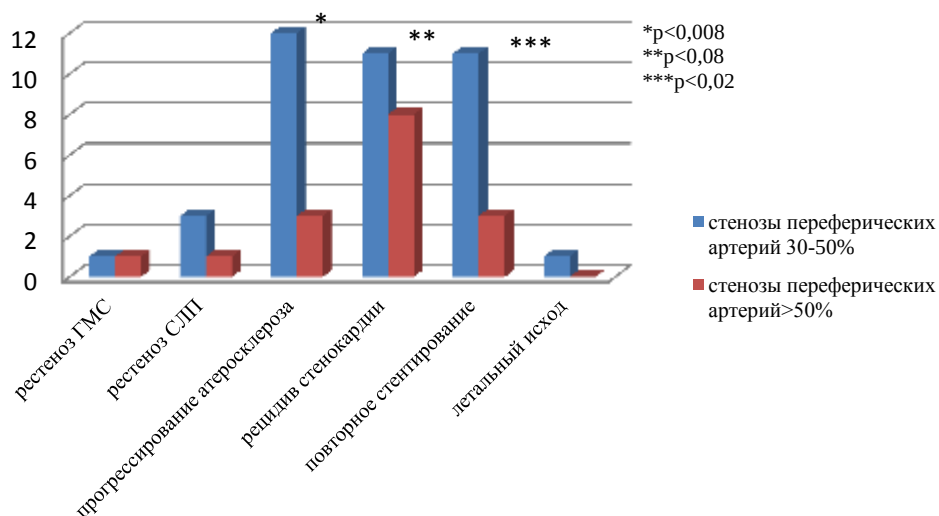


Рисунок 1 - Ангиографическая характеристика больных мультифокальным атеросклерозом по результатам 12-месячного проспективного наблюдения

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что большинство (68%) пациентов с СД 2 типа, коморбидным с ИБС на фоне мультифокального атеросклерозаотягощены более тяжелым стенозирующим экстракардиальным атеросклерозом с их гемодинамической значимостью в пределах 30-50%. Полученные нами данные свидетельствуют также о том, что ИБС, ассоциируемая с мультифокальным атеросклерозом, а также с манифестными клиническими проявлениями экстракраниальных поражений, в частности, артерий нижних конечностей, является важным патогенетическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде у пациентов, с данной коморбидной патологией, который может являться фактором риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, что согласуется с немногочисленными данными литературы (Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., 2012; Aboyans V., Desormais P., 2010).

2. Прогностическое значение липопротеин – ассоциированной фосфолипазы A2 в стратификации риска развития стенозирующего коронарного атеросклероза после имплантации стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

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

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

Пациентов наблюдали проспективно в течение 12 месяцев и в конце исследования давали оценку отдаленным результатам исследования. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным течением (1-я группа, n=30) и неблагоприятным течением (2-я группа, n=30). Клинико-демографическая характеристика групп больных, сформированных в зависимости от характера течения заболевания.

Существенных статистических различий между группами по основным демографическим и исходным клиническим показателям не выявлено.

В начале исследования, наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, проводился анализ состояния углеводного и липидного обмена, а также провоспалительного статуса, включавшего оценку уровня биомаркера сосудистого воспаления Лп-ФЛА2.

Таблица 3 - Метаболический профиль пациентов, включенных в проспективное наблюдение (Me[LQ;UQ])

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

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

Во 2-й группе неблагоприятному клиническому течению ИБС соответствовало развитие гиперинсулинемии, достигавшей 22,7[18,4; 28,7] мЕг/мл. Этому сопутствовало в 3,7 раза ($p=0,001$) превышение индекса тканевой инсулинорезистентности - до 10,3 [8,1; 13,8] усл.ед. при норме <2,77 и возрастание на 23% ($p=0,03$) постпрандиальной гликемии - до 9,6 [8,3; 11,8] ммоль/л. Несколько повышенный уровень HbA1c соответствовал – 6,8% [6,1; 7,6]. Атерогенная

дислипидемия оказалась в этой группе более выраженной по сравнению с 1-й группой. Выявлялась явная атерогенная дислипидемия: ОХ составлял 6,1 [5,3; 6,7] ммоль/л, на 45,2% превышая его референсные значения, а атерогенный ХС ЛПНП – 3,25 [2,44; 4,3] ммоль/л, на 80,5% превышая ($p=0,03$) его референсные значения. Этому сопутствовала тенденция к повышению уровня ТГ – 2,4 [1,85; 2,3] ммоль/л. Антиатерогенный ХС ЛПВП оказался умеренно сниженным ($p=0,05$) – 0,99 [0,84; 1,03] ммоль/л. Во второй группе установлена наиболее высокая экспрессия Лп-ФЛА2, достигавшая 1157,6 [254,5 – 2012,5] нг/мл, и почти в 6 раз превышавшей ($p=0,005$) референсные значения.

Поскольку по данным литературы до настоящего времени не определено точное значение уровня Лп-ФЛА2 в качестве предиктора возникновения неблагоприятных сердечно – сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей Лп-ФЛА2 и показателями липидного спектра в исследуемых группах (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляция Лп-ФЛА2с показателями липидного спектра у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа

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

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

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

По данным селективной коронароангиографии в обеих группах диагностировался стенозирующий коронарный атеросклероз с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий.

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

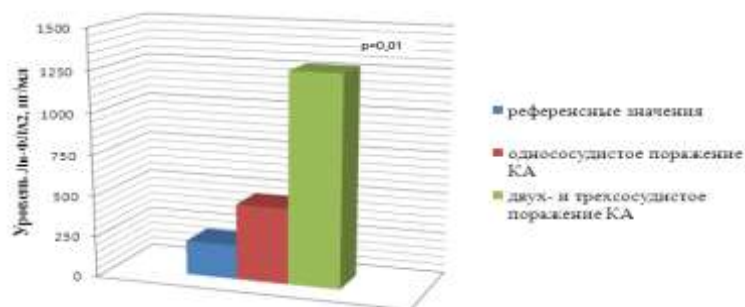


Рисунок 3 – Уровень Лп-ФЛА2 в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения субэпикардальных коронарных артерий

Через 12 месяцев проспективного наблюдения пациентов выявлены следующие события: рестеноз ГМС – 2 (3,3%) случая, рестеноз СЛП – 4 (6,7%) случая, прогрессирование стенокардии – у 16 (26,7%) пациентов, летальный исход - 1 (1,7%) случай; у остальных 30 (50%) больных наблюдалось благоприятное клиническое течение патологии (рисунок 4).

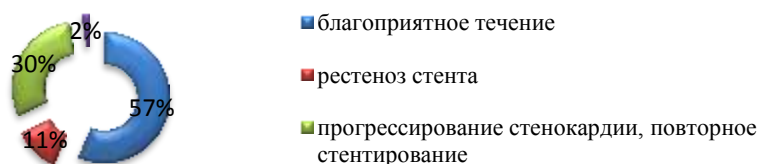


Рисунок 4 – Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за время 12-ти месячного наблюдения за пациентами

Анализ взаимосвязи уровня Лп-ФЛА2 с частотой развития стенозирующего коронарного атеросклероза между группами с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания показал, что уровень Лп-ФЛА2 достоверно был ниже ($p < 0,01$) у пациентов с благоприятным течением заболевания (рисунок 5).

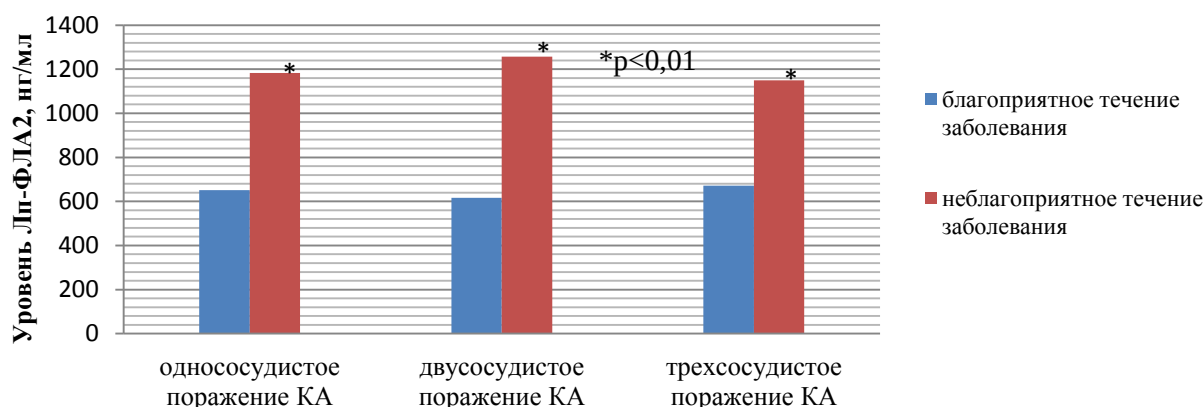


Рисунок 5 – Взаимосвязь особенностей клинических проявлений ИБС с повышенным уровнем в крови Лп-ФЛА2

С учетом этих данных на следующем этапе исследования была оценена прогностическая значимость повышенной экспрессии Лп-ФЛА2 в сыворотке крови для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Анализ диагностической значимости всех показателей клинического и параклинического обследования при пошаговом включении в модель диагностического алгоритма были выделены шесть переменных, в наибольшей степени связанных с анализируемыми конечными точками ($\lambda = 0,319$, $F = 127,8$, $p = 0,0003$), с помощью которых представлялось возможным способом отнести больного к группе с благоприятным или неблагоприятным течением коморбидной патологии: уровень биомаркера Лп-ФЛА2, возраст пациента, фракция выброса ЛЖ в %, HbA1c, уровень ХС-ЛПНП, уровень иммунореактивного инсулина в крови. При этом установленное для концентрации Лп-ФЛА2 значение частной лямбды (partiallambda), характеризующей парциальный вклад соответствующей переменной в разделительную силу классификационной модели, свидетельствовал о ее максимальном вкладе в общую дискриминацию. Анализ описательной статистики и результаты дискриминантного анализа подтвердили сопряженность неблагоприятных исходов заболевания с элевацией уровня Лп-ФЛА2 в крови пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Следующей задачей статистического анализа являлся поиск обоснования так называемого значения патогномоничной концентрации в крови Лп-ФЛА2, способной обеспечить максимально точную стратификацию рисков осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, в двух группах: с благоприятным или неблагоприятным прогнозом. Варьирование порога решающего правила на характеристической ROC-кривой позволило обосновать компромисс между чувствительностью и специфичностью при уровне Лп-ФЛА2, составляющем 983,83 нг/мл (рисунок 6). Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно – сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

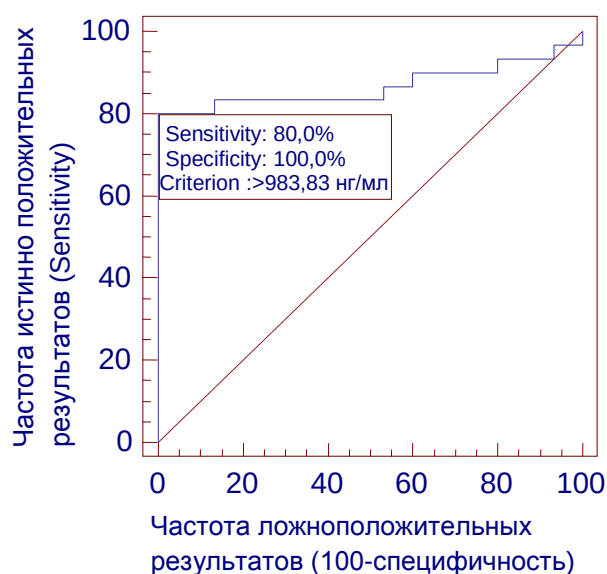


Рисунок 6 – ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови Лп-ФЛА2 у пациентов с СД 2 типа. Точность определения концентрации Лп-ФЛА2 в крови больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания (характеристическая кривая). В прямоугольнике представлены оценки чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) для порога расширяющего правила, составляющего 983,83 нг/мл (Criterion).

Для оценки прогноза развития неблагоприятных клинических событий применялся дискриминантный анализ. Эмпирическая зависимость вероятности развития сердечно – сосудистых осложнений при увеличении значений Лп-ФЛА2 представлена функцией Каплана-Мейера (рисунок 7).

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

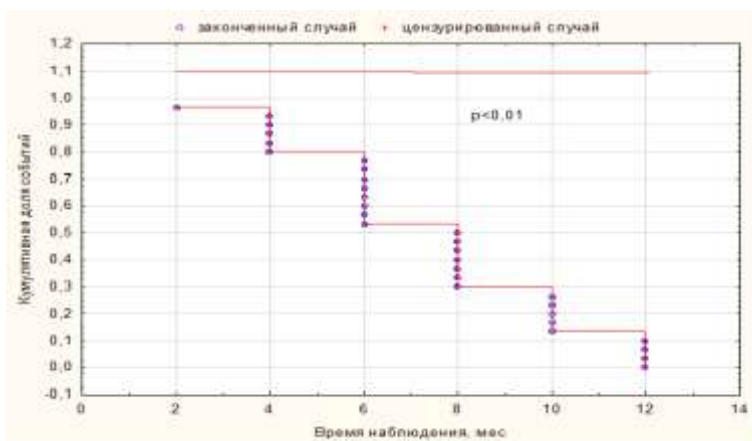


Рисунок 7 - Кривая Каплана-Мейера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня Лп-ФЛА2

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

В настоящем исследовании наглядно продемонстрирована патогенетическая значимость и прогностическая роль мало известного и недостаточно изученного нового биомаркера внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2. Показано, что скрининг уровня в крови Лп-ФЛА2 в качестве независимого маркера рестенозирования стентов после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации и прогрессирования коронарной недостаточности в дополнение к объективным клиническим критериям ИБС позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС, отягощенной СД у больных, подвергшихся коронарной реваскуляризации, и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском осложнений для более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованной стратегии патогенетической профилактической терапии. Более того, анализ современной литературы по обсуждаемой проблеме продемонстрировал важный в практическом отношении факт, согласно которому повышенный уровень Лп-ФЛА2 является новой метаболической мишенью для терапии статинами, что представляется актуальным в отношении тактики ведения больных с СД с рецидивами стенокардии и рестенозированием стентов после коронарной реваскуляризации.

3. Оценка прогностической значимости специфического провоспалительного маркера резистина в течении ИБС и стратификации риска коронарного рестеноза после реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа

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

Проведено открытое клинически и коронаро-ангиологически контролируемое рандомизированное 12-месячное проспективное исследование по оценке риска развития рестеноза после имплантации коронарных стентов, по степени выраженности повышенной экспрессии нового маркера внутрисосудистого воспаления резистина у 60 пациентов с СД 2 типа. В зависимости от особенностей клинического течения коморбидной патологии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа обследованные больные были распределены в две группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с благоприятным течением патологии без клинических проявлений рестенозирования после имплантации коронарных стентов. Во 2-ю группу были включены 30 больных с неблагоприятным течением патологии и клинико-ангиологическими проявлениями рестеноза коронарных стентов.

Концентрация резистина в крови у пациентов с СД 2 типа 1-й группы колебалась в пределах физиологических значений, составив по своей медиане 5,49 [3,24;12,35] нг/мл. Во 2-й группе неблагоприятному течению ИБС, коморбидной с СД 2 типа установлен уровень в крови резистина по верхней границе нормы —8,8 нг/мл [3,59; 21,85], но превышал на 20% ($p=0,001$) содержание такового в крови больных в 1-й группе. Следовательно, у пациентов 2-й группы неблагоприятному течению ИБС, ассоциированной с СД 2 типа сопутствовала явная гиперрезистинемия.

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

Клиническая характеристика метаболического профиля крови представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Клиническая характеристика метаболического профиля после эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с ИБС, ассоциированный с СД 2 типа, (Me[LQ;LQ])

Показатели	Референсные значения	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	<i>p</i>
ИРИ, mEq, мл	2,6-24,9	16,1 [13,2; 18,9]	22,7 [18,4; 28,7]	0,0004
НОМА-IR, у.е	<2,77	4,2 [2,7; 4,9]	10,3 [8,1; 13,8]	0,0001
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	5,6 [5,3; 6,1]	6,5 [5,3; 7,2]	0,007
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	≤7,8	8,7 [7,8; 11,5]	9,6 [8,3; 11,8]	Нд
HbA1c, %	<6,5	5,8 [5,4; 6,3]	6,8 [6,1; 7,6]	0,001
ОХ, ммоль/л	<4,2	4,44 [4,0; 5,4]	6,1 [5,3; 6,7]	0,001
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,96 [1,12; 2,6]	2,4 [1,85; 2,3]	0,02
ХС -ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,6 [2,3; 3,8]	3,25 [2,44; 4,3]	0,02
ХС- ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,11 [0,96; 1,21]	0,99 [0,84; 1,03]	0,03
Резистин, нг/мл	5-9,0	5,49 [3,24;12,35]	8,8 [3,59;21,85]	0,0001
Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин; HbA1c - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulin resistance index; ОХ – общий холестерин; ХС - ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС- ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды				

Сравнительные данные корреляция между уровнем резистина и индексом НОМА-IR в 1-й и во 2-й группах представлены на рисунке 8,9.

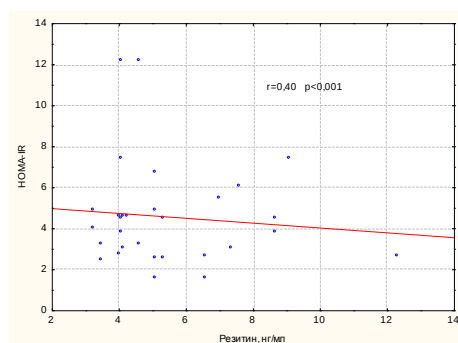


Рисунок 8 - Оценка корреляционной взаимосвязи концентрации резистина в крови с инсулинорезистентностью у больных СД 2 типа 1 группы

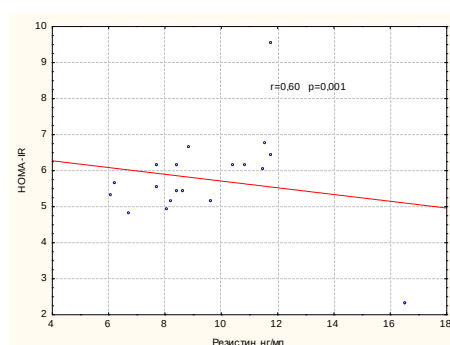


Рисунок 9 - Оценка корреляционной взаимосвязи концентрации резистина в крови с инсулинорезистентностью у больных СД 2 типа 2 группы

Так, у больных СД 2 типа во 2-й группе с неблагоприятным течением коморбидной патологии чаще регистрировались коронарные рестенозы стентов с возникавшей необходимостью повторной имплантации стентов в целевые коронарные артерии. Этому сопутствовало развитие тканевой инсулинорезистентности (по метаболическому индексу НОМА-IR) и гиперрезистемии (рисунок 10).

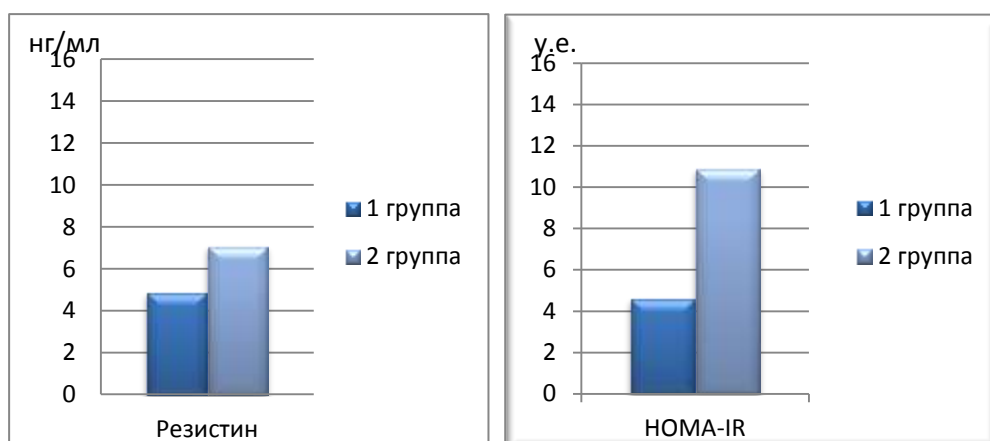


Рисунок 10 - Взаимосвязь инсулинорезистентности (по индексу НОМА-IR) с уровнем резистина в крови у пациентов с СД без рестенозов коронарных артерий и с рестенозами стентов

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

ROC — анализ, представленный на рисунке 11, показал прогностическую значимость медиатора воспаления резистина. Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значений концентрации резистина, составляющее 5,35 нг/мл. Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 86,2% и специфичностью 70%. При этом, площадь под кривой ($AUC \pm S.E$) для показателей резистина составила $0,793 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,7 – 0,9; $p < 0,0001$) (рисунок 18).

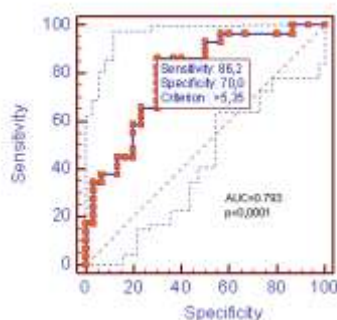


Рисунок 11 - ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови резистина у пациентов с СД 2 типа

Детальный анализ по Каплану — Майеру взаимосвязи частоты развития неблагоприятных сердечно - сосудистых событий с уровнем резистина в крови продемонстрировал возрастание степени риска неблагоприятных сердечно сосудистых событий и коронарного рестеноза у пациентов с СД 2 типа при уровне резистина в крови выше 7,8 мг/мл (рисунок 12). Следовательно, новый малоизученный провоспалительный биомаркер резистин является важным метаболическим фактором для стратификации риска коронарного рестенозирования после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа.

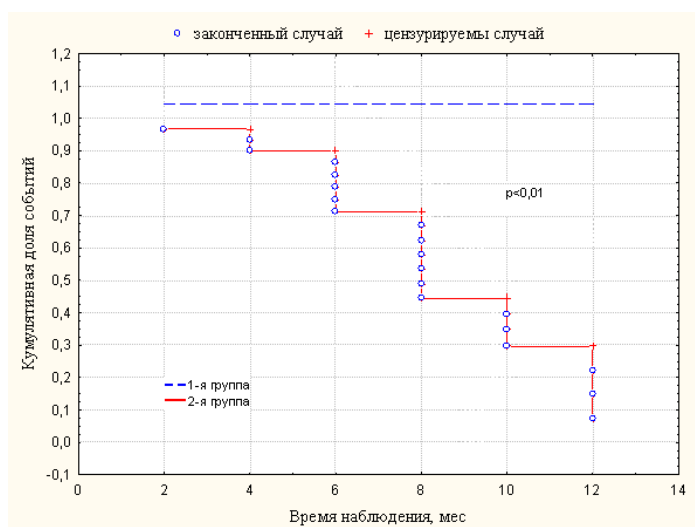


Рисунок 12- Анализ по Каплану – Майеру с оценкой влияния в крови резистина на прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и рестеноза коронарных артерий

В представленном исследовании новый биомаркер внутрисосудистого воспаления — резистин характеризуется как независимый предиктор неблагоприятных сердечно сосудистых

событий и рестеноза стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Резистин является важным метаболическим фактором в качестве дополнительного биомаркера для клинического прогнозирования исходов после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа.

Проведенное исследование показало, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов и особенностей течения ИБС, ассоциированной с СД 2 типа в дополнении к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии, позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения пациентов с СД 2 типа, перенесших коронарное стентирование и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском для целевого, более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения. Кроме того, результаты настоящего исследования продемонстрировали важный в практическом отношении фактор, согласно которому метаболические нарушения, проявляющиеся развитием тканевой инсулинорезистентности, следует рассматривать как потенциальную мишень для целевых терапевтических воздействий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

4. Возможность вторичной профилактики ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ с использованием блокаторов АТ₁-рецепторов АРА валсартаном или телмисартаном в сравнении с иАПФ фозиноприлом у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа после имплантации коронарных стентов

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

В исследование были включены 102 больных ИБС, перенесших ранее ИМ, коморбидны с СД 2 типа и подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. После подписания пациентами информированного согласия на проспективное наблюдение с осуществлением соответствующей профилактической патогенетической терапии, обследуемые были рандомизированы (методом конвертов) в три группы.

В первую группу вошли пациенты, которым профилактически назначался АРА валсартан в дозе 80 мг/сутки. Во вторую группу вошли пациенты с коморбидной патологией, аналогичной в предыдущей группе, которым в качестве патогенетической профилактической терапии назначался другой АРА - телмисартан в дозе 40 мг/сутки. В третью группу вошли пациенты, которым профилактически назначался иАПФ фозиноприл в средней суточной дозе 10 мг/сутки. Пациенты обследованных групп были сопоставимы по возрасту, уровню АД и исходному состоянию метаболического синдрома и сердечно-сосудистой системы. На фоне терапии показатели СМАД претерпели ряд существенных изменений (таблица 6). Особенности структурно-функциональной перестройки сердца по данным Эхо-КГ у пациентов ИБС, ассоциированным СД 2 типа на фоне проводимой терапии, представлены в таблице 7.

Под влиянием длительной курсовой профилактической терапии с использованием блокаторов АТ₁-рецепторов АП валсартана или телмисартана, или иАПФ фозиноприла установлено достоверное улучшение показателей липидного и углеводного обменов. Однако, статистически значимые изменения иммунореактивного инсулина плазмы и индекса инсулинорезистентности были зарегистрированы лишь во 2-й группе обследованных на фоне курсовой терапии АРА телмисартаном. Это вероятно может объясняться плеiotропным эффектом препарата, таким как повышение чувствительности к инсулину. Немаловажным фактором проявившимся успешной коррекцией нарушенных метаболических показателей, вероятно, явилось позитивное изменение образа жизни обследованных лиц, включавшее: соблюдение рациональной диеты, расширение режима физической активности и высокой мотивацией по приему рекомендованной комбинированной терапии на фоне периодических бесед с врачом.

Получены изменения в виде увеличения продолжительности ВЭМ - теста и уменьшения величины ДП по сравнению с таковыми величинами в 3-й группе ($p < 0,05$).

Характеристика функциональных классов стенокардии на фоне комбинированной терапии с применением валсартана претерпела положительные изменения. Так, количество пациентов с II ФК ХСН увеличилось на 11,7%, составив 32 (94,1%) человека, это происходило за счет уменьшения количества пациентов с III ФК ХСН. Функциональный класс недостаточности кровообращения, также имел положительную динамику в виде увеличения количества пациентов с II ФК на 8,8%, составив 32 пациента (94,1%). Улучшение ФК ХСН происходило за счет уменьшения количества пациентов III ФК ХСН.

Таким образом, использование длительной профилактической комбинированной терапии, включавшей АРА валсартан или телмисартан, или иАПФ фозиноприл в индивидуально подобранных дозах у больных ИБС, с ишемической и/или постинфарктным ремоделированием миокарда ЛЖ, подвергшихся ранее коронарной реваскуляризации, коморбидных с АГ и СД 2 типа демонстрирует высокую клиническую эффективность. Это обеспечивает эффективный контроль суточного профиля АД, способствуя улучшению метаболических показателей углеводного и липидного обменов, снижая тканевую инсулинорезистентность ($p=0,05-0,01$), и обеспечивая регресс атерогенной гиперхолестеринемии. В целом использованная 12-ти недельная профилактическая патогенетическая терапия с применением АРА валсартана или телмисартана, и иАПФ фозиноприла оказывала положительное влияние на степень риска сердечно – сосудистых осложнений и оказалась безопасной в применении, улучшая качество жизни.

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

ВЫВОДЫ

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

Таблица 6 - Характеристика показателей СМАД у обследованных лиц на фоне применения валсартана, телмисартана и фозиноприла (M±m)

Показатель	1-я группа (n=34)			2-я группа (n=34)			3-я группа (n=34)		
	исходно	3 месяца	Δ (%)	исходно	3 месяца	Δ (%)	исходно	3 месяца	Δ (%)
ИВ САД день, %	52,7±7,8	39,1±9,6***	-25,8	55,7±7,8	39,9±7,6***#	-28,3	54,7±4,8	42,1±5,2***	-23,0
ИВ ДАД день, %	57,5±7,5	43,8±8,6***	-23,8	57,9±7,5	35,1±7,6***^^###	-39,4	58,3±5,5	45,9±5,7***	-21,1
ИВ САД ночь, %	77,7±8,3	52,7±9,2***#	-32,1	76,9±9,2	35,1±9,2***^^###	-54,4	77,7±4,0	58,5±4,2***	-24,7
ИВ ДАД ночь, %	76,9±7,6	40,1±8,5***#	-31,1	60,1±5,6	34,6±5,6***^^###	-42,4	62,1±5,2	45,2±5,7***	-27,2
ВСАД день, мм рт. ст.	16,7±1,4	14,9±1,1***	-8,7	17,1±1,1	14,5±1,1***	-15,0	17,5±1,1	14,7±1,1***	-16
ВДАД день, мм рт. ст.	15,8±1,1	14,2±1,4***	-9,8	16,2±1,7	14,1±1,8***	-12,9	16,1±1,6	14,4±1,5***	-10,5
ВСАД ночь, мм рт. ст.	17,1±1,3	15,3±1,2***	-9,9	18,1±1,1	15,3±1,2***	-14,0	16,8±1,5	15,1±1,4***	-10,1
ВДАД ночь, мм рт. ст.	13,1±2,1	12,1±1,8***	-9,3	13,6±1,6	11,9±1,9***	-12,5	13,6±1,8	12,3±1,7**	-9,6
ВУП САД мм рт. ст./ч	60,4±7,1	52,6±8,8**	-14,1	61,4±7,1	51,9±8,8***	-15,1	61,6±3,1	55,1±3,8*	-10,6
ВУП ДАД мм рт. ст./ч	40,8±6,3	36,2±6,3**	-9,2	42,8±6,3	35,8±5,7**	-15,5	41,2±5,9	36,6±6,0**	-11,1
СНС САД, %	10,8±6,4	13,2±1,8###	18,9	11,2±1,4	14,2±1,8*^##	26,7	10,8±1,4	12,2±1,8*	12,9
СНС ДАД, %	9,1±5,5	12,6±5,8###	32,6	9,4±6,1	13,1±5,8*^##	39,4	9,1±6,1	11,5±5,8*	26,3
ПАД, мм рт. ст.	58,1±7,8	54,3±4,0*	-6,4	58,6±7,1	55,5±7,2*	-5,3	57,8±6,4	54,1±6,2	-6,6

Примечания: * –p<0,05; ** –p<0,01; *** –p<0,001 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями; # –p<0,05; ## –p<0,01; ### –p<0,001 – достоверность различий по сравнению с 3-й группой; ^ –p<0,01; ^^ –p<0,001 – достоверность различий по сравнению с 1-й группой

Таблица 7 – Влияние 12 – недельной курсовой профилактической терапии АРА валсартаном, телмисартана и фозиноприла на внутрисердечную гемодинамику у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа (M±m)

Показатель	1-я группа (n=34)			2-я группа (n=34)			3-я группа (n=34)		
	исходно	3 месяца	Δ (%)	исходно	3 месяца	Δ (%)	исходно	3 месяца	Δ (%)
КДР, мм	56,5±2,6	55,8±2,5	-1,2	56,1±3,8	55,4±3,7	-1,2	55,6±3,3	55,1±3,8	-0,8
КСР, мм	40,1±2,2	39,3±2,6	-2,0	40,1±2,2	39,2±3,3	-1,0	39,1±3,1	38,4±3,1	-1,7
КДО, мл	153,3±11,1	149,6±10,8	-2,4	153,7±10,7	150,7±10,6	-1,9	152,4±8,4	149,6±8,3	-1,8
КСО, мл	69,1±4,5	66,1±4,6*	-4,3	68,2±3,7	65,7±3,8***#	-3,8	70,1±5,8	67,6±5,7	-3,5
ЛП, мм	44,6±3,7	43,7±3,7	-2,0	44,5±4,6	43,3±3,5	-2,6	44,8±3,7	43,3±3,5	-3,3
МЖП, мм	12,3±1,7	12,1±1,7	-1,6	12,1±1,8	11,9±1,9	-1,6	12,2±0,8	11,8±0,8	-3,2
ЗСЛЖ, мм	11,7±1,7	11,5±1,7	-1,7	11,5±1,8	11,4±1,8	-0,89	11,7±0,7	11,5±0,7	-1,7
ММЛЖ, г	237,2±19,9	233,2±19,7	-1,6	238,1±18,1	235,2±17,9	-1,2	239,1±14,7	235,5±13,9	-1,5
ФВ ЛЖ, %	53,7±4,4	54,7±4,5	1,8	54,5±3,9	55,4±3,9	1,7	53,6±6,1	54,4±6,1	1,5
Vmax Peak E, см/с	47,7±3,7	51,1±3,6**#	7,1	47,9±4,2	50,9±3,8**	6,3	47,5±3,5	49,1±3,4	3,4
VmaxPeak A, см/с	58,9±5,6	53,4±5,5**#	-9,3	59,3±5,5	54,5±5,2**	-8,1	58,5±5,3	55,2±5,1**	-5,6
Ve/Va, усл. ед.	0,81±0,1	0,96±0,1***##	18,5	0,80±0,1	0,94±0,1***#	17,5	0,82±0,1	0,89±0,2***	8,5
Tivrt, мс	129,6±10,1	119,2±9,8***##	-8,0	130,2±10,1	120,9±9,8***###	-7,1	129,7±8,9	126,1±8,4	-2,7

Примечания: * –p<0,05; ** –p<0,01; *** –p<0,001 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями; # –p<0,05; ## –p<0,01; ### –p<0,001 – достоверность различий по сравнению с 3-й группы

- гиперинсулинорезистентности – по индексу НОМА-IR 10,3 у.е. у пациентов с ИБС, коморбидной с СД 2 типа характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом.
5. У больных ИБС, коморбидной с СД 2 типа, отягощенных умеренно выраженной ХСН – II ФК по NYHA проведение 12-недельной патогенетической курсовой терапии с использованием АРА валсартана в суточной дозе 80 мг/сутки, телмисартана в суточной дозе 40 мг/сутки или иАПФ фозиноприла – в суточной дозе 10 мг/сутки, направленная на профилактику ишемического и/или метаболического ремоделирования миокарда, безопасна и эффективна, обеспечивая улучшение качества жизни, увеличивая физическую толерантность ($p=0,05$), снижая тканевую инсулинорезистентность (по индексу НОМА-IR) ($p=0,05-0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Протопопова Н. В. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова, Т. Е. Суслова, Е. С. Никонова, С. Н. Конаков, О. А. Родионова, А. В. Кузнецова, Н. В. Протопопова, // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №29(2). – С. 28-34.
2. Протопопова Н. В. Влияние длительной терапии блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором рецепторов альдостерона / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова, Н. В. Протопопова, Р. С. Карпов // Медицинский совет. – 2014. - №12. – С. 81-85.
3. Протопопова Н. В. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов сахарным диабетом 2 типа / А. Т. Тепляков, Ш. Д. Ахмедов, А. В. Кузнецова, Н. В. Протопопова, А. В. Андриянова, Т. Е. Суслова, О. Н. Насанова, В. В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – 14(5). – С. 73-82.
4. Протопопова Н. В. Прогностическое значение липопротеина – ассоциированной фосфолипазы А2 в стратификации сердечно – сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа: какой порог решающего правила выбрать? / А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, Н. В. Протопопова, А. В. Андриянова, Т. Е. Суслова, О. Н. Насанова, В. В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – 14(2). – С. 47-54.
5. Насрашвили Н. В. Взаимосвязь уровня липопротеина – ассоциированной фосфолипазы А2 с риском развития кардиоваскулярных событий, оценка эффективности профилактической терапии статинами / А. Т. Тепляков, А. В. Сваровская, Т. Е. Суслова, А. М. Гусакова, А. Г. Лавров, Н. В. Насрашвили // Сибирский медицинский журнал. – 2016. - Том 31, № 4. – С.13-20.

6. Антиишемическая эффективность и влияние на качество жизни ингибитора I β -каналов Ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / Е. Ю. Пушникова, Н. В. Протопопова, А. В. Андриянова, А. Т. Тепляков, Е. В. Егорова // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии» Томск, 2014. – С. 127-129.
7. Влияние метформина в комплексной антиишемической терапии на гликемический профиль, физическую толерантность и качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. В. Протопопова, Е. Ю. Пушникова, А. В. Кузнецова // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии» Томск, 2014. – С. 123-125.
8. Влияние инсулинорезистентности на течение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом, перенесших коронарную реваскуляризацию / А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, Н. В. Протопопова // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии» Томск, 2014. – С. 147-148.
9. Влияние патологии углеводного обмена на течение ИБС у больных, перенесших коронарную реваскуляризацию / Тепляков А. Т., Кузнецова А. В., Протопопова Н. В. // Сборник тезисов российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» Казань, 2014. - С. 457.
10. Патент на изобретение 2582291 Российская Федерация. 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., Суслова Т.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». - № 2015122211; заявл. 09.06.2015; опубл. 30.03.2016.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbA1c - гликированный гемоглобин
 НОМА-IR - индекс тканевой
 инсулинорезистентности (homeostasis
 assessment of Insulin resistance index)
 АГ- артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
 II
 ВЭМ – велоэргометрия
 ДАД- диастолическое артериальное
 давление
 иАПФ – ингибитор
 ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС - ишемическая болезнь сердца
 ИВ- индекс времени
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИРИ – иммунореактивный инсулин
 КА – коронарные артерии
 ЛЖ – левый желудочек
 Лп-ФЛА2 – липопротеин ассоциированная
 фосфолипаза A2

ММ ЛЖ – масса миокарда левого
 желудочка
 МФА – мультифокальный атеросклероз
 ОБ – объем бедер
 ОТ - объем талии
 ОХС – общий холестерин
 САД- систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СМАД – суточное мониторирование АД
 СН – сердечная недостаточность
 ТГ – триглицериды
 ФК – функциональный класс
 ХС – ЛПВП – холестерин липопротеинов
 высокой плотности
 ХС – ЛПНП – холестерин липопротеинов
 низкой плотности
 ХСН – хроническая сердечная
 недостаточность
 ЧКВ – чрескожное коронарное
 вмешательство
 ЧСС – частота сердечных сокращений

Научное издание

Насрашвили Наталья Всеволодовна

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать . Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № .

Томский государственный университет
Систем управления и радиоэлектроники
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40
Тел. 533018