

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)

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени доктора 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 консультант:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Тепляков Александр Трофимович

Официальные оппоненты:

**Барбараш Ольга
Леонидовна**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор

**Чумакова Галина
Александровна**

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

**Черногорюк Георгий
Эдинович**

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится 11 декабря 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). 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; VA-CARDS, 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 A2 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 А2, 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 А2, 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 плейотропный 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 клинко-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 A2 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 A2, 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 A2, 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.

По результатам исследования получены 2 патента Российской Федерации на изобретения: №2428930 “Способ неинвазивного количественного определения миокардиального кровотока для выявления коронарной недостаточности” и № 2582291 «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий»

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.).

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 «Серечно-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).

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.

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.

Общая клиническая характеристика больных

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. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, выполнение эндоваскулярной реваскуляризации, использование результатов и длительное проспективное наблюдение.

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; ХОБЛ; атриовентрикулярная блокада II–III степени; синдром слабости синусового узла; массивная тромбоэмболия легочной артерии; 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 % (таблица 1).

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
безболевого 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 Low	75	28,09
Наличие артериальной гипертензии	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-EPF): 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; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; НТГ – нарушение толерантности к углеводам		

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. 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).

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.

Методы исследования

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнестических данных, выявление ФР ССЗ, физикальный осмотр. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

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).

2. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$.

3. Определение окружности талии. Абдоминальное ожирение оценивали измерением ОТ в положении стоя посередине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. У мужчин признаком абдоминального ожирения считали ОТ 94 см и более, у женщин – 80 см и более.

4. **Метаболический синдром** оценивали согласно критериям, рекомендованным ВНОК (2009). С целью диагностики МС учитывали следующие критерии: величину $\text{ОТ} \geq 94$ см; уровень $\text{TГ} \geq 1,7$ мм/л; уровень $\text{ХС ЛПВП} \leq 1,0$ мм/л; уровень $\text{ХС ЛПНП} \geq 3,0$ ммоль/л; $\text{САД} \geq 140$ мм рт. ст. и/или $\text{ДАД} \geq 90$ мм рт. ст.; уровень глюкозы крови натощак $\geq 6,1$ мм/л; нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух любых других перечисленных ФР служило основанием для диагноза МС.

5. **Измерение АД** проводили с помощью тонометра Omron MX 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).

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 нагрузки с использованием велоэргометра Ergometrics 900 фирмы Elema (Германия).

8. **Тест шестиминутной ходьбы** применяли для оценки физической толерантности у пациентов с 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.).

10. Селективная коронарография выполнялась на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия), сотрудниками отделения рентгенохирургических 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, рассматривали как прогрессирование атеросклероза в 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).

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводили стандартные исследования биохимических и лабораторных показателей в клиничко-биохимической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Сулова 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.

Определение липидного спектра крови, apoA-1 и apo-B, вычисление отношения apo-B/apo-A1 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: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,18)$.

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.

- Уровень HbA1c оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода наборами

DiaSys Diagnostic Systems (Германия).

- Оценку сывороточного уровня инсулина и С-пептида проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) наборами фирмы Monobind Inc. (США).
- Для оценки степени резистентности к инсулину использовали модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса HOMA-IR. Вычисление индекса ИР осуществляли по формуле [инсулин натощак (мкМЕ/мл) $\times$ глюкоза крови натощак (ммоль/л)] / 22,5. При показателе индекса HOMA-IR $> 2,77$ диагностировали ИР.
- 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 «Biomedica» (Австрия).
- Содержание резистина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы BioVendor (Чехия).
- Определение уровня ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора фирмы Cloud-Clone Corp. (USA).
- Концентрацию гомоцистеина определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Axis-Shield Diagnostics Ltd., (Шотландия).

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.

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.

Результаты собственных исследований

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

В исследование входили 53 пациента с ИБС в возрасте от 48 до 58 лет с ФВ ЛЖ менее 45 %. 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. 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.

Статистически значимых различий между группами по медикаментозному лечению не установлено.

Исходно в 1-й группе 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 2).

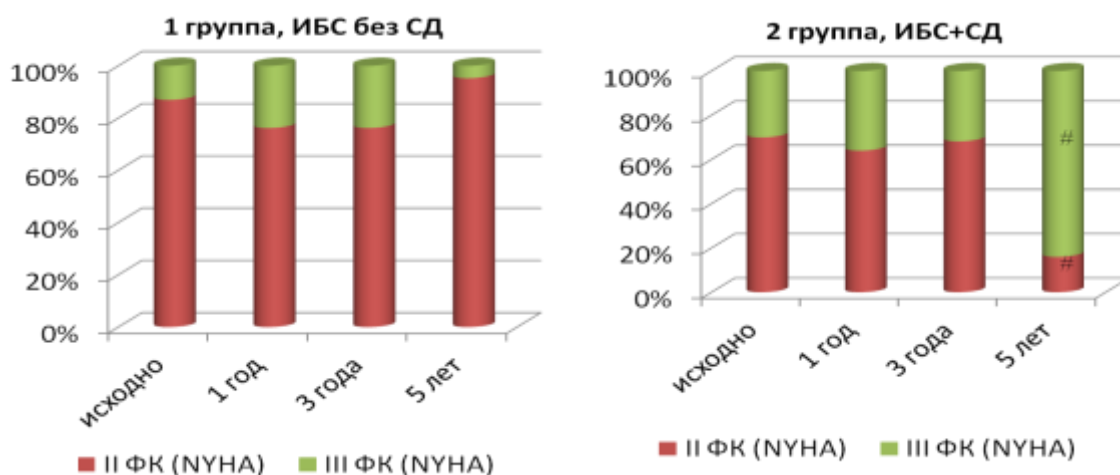


Рисунок 2 – Динамика ФК ХСН по NYHA на этапах 5-летнего проспективного наблюдения: # – межгрупповые различия

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 % ($\chi^2=28,718$, $df=1$, $p<0,001$).

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. Положительной динамике прироста ФВ ЛЖ сопутствовало статистически значимое ($p=0,036$) уменьшение КСО ЛЖ.

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.

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.

В период проспективного наблюдения в 1-й группе уровень базальной гликемии находился в пределах референсных значений, постпрандиальная гликемия была также в пределах нормальных показателей (рисунок 3). Во 2-й группе значения базальной глюкозы статистически значимо ($p<0,001$) превышали показатели в 1-й группе, а 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. 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] %.

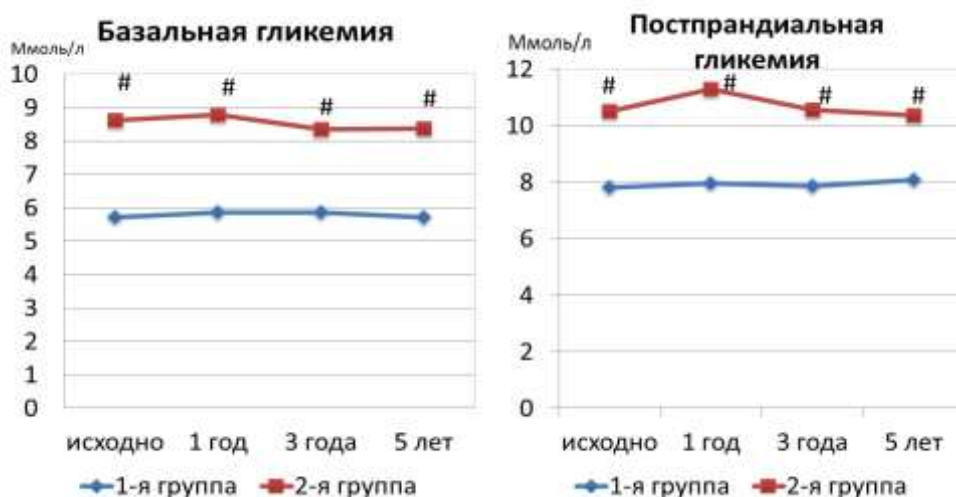


Рисунок 3 – Динамика показателей углеводного обмена:

– $p<0,001$ межгрупповые различия

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 $p=0,04$, $df=1$, $\chi^2=5,416$).

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 4).

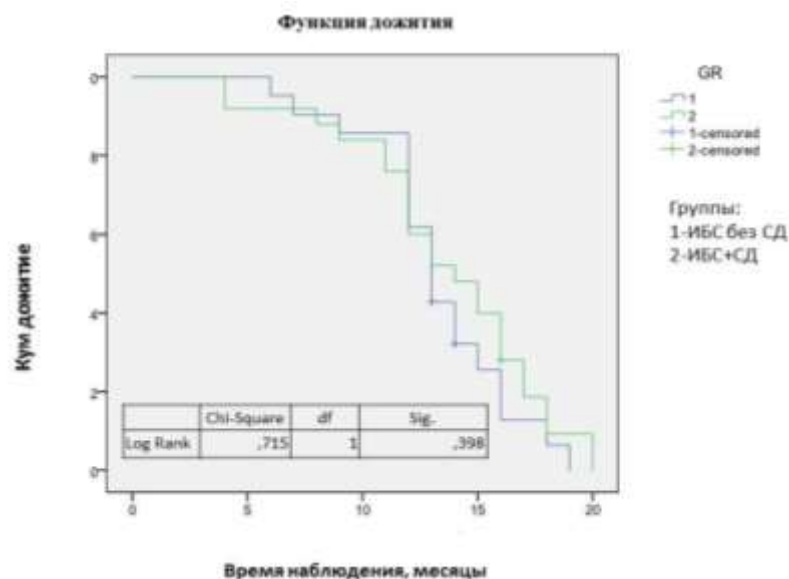


Рисунок 4 – Выживаемость в течение 1 года проспективного наблюдения после ЭР у пациентов с ИБС (1-я группа) и ИБС+СД 2-го типа (2-я группа)

Через 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 ($p=0,59$).

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 5).

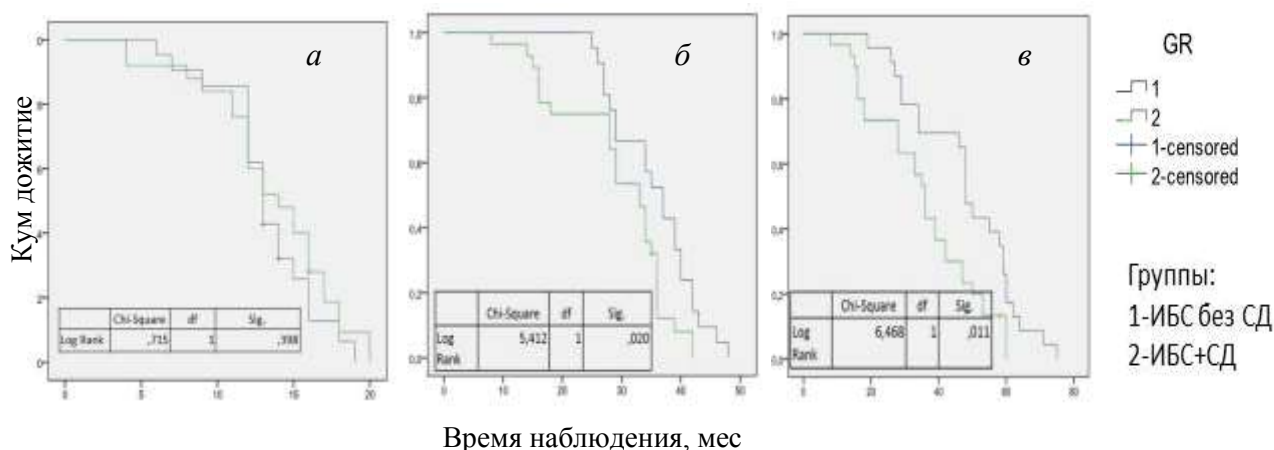


Рисунок 5 – Выживаемость через 1 (а), 3 (б) и 5 (в) лет проспективного наблюдения после ЭР у пациентов с ИБС (1-я группа) и ИБС+СД 2-го типа (2-я группа)

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.

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 6).

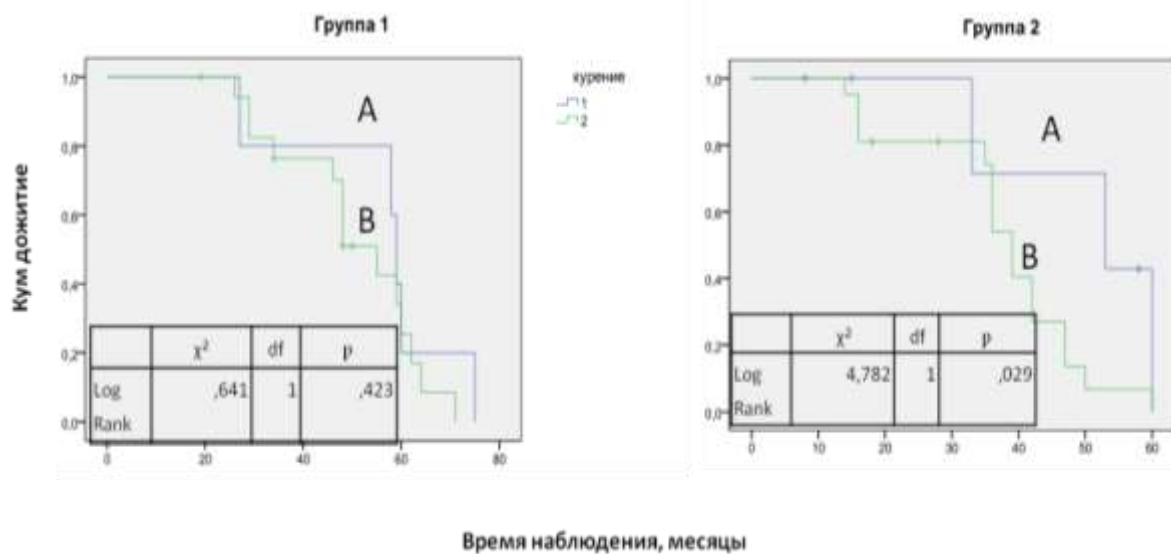


Рисунок 6 – Выживаемость после ЭР у пациентов с ИБС (1-я группа) и ИБС+СД 2-го типа (2-я группа) в зависимости от факта курения: А – некурящие; В – курящие

Тесную ассоциацию курения и неблагоприятного течения патологии подтверждают результаты логистического регрессионного анализа. Оказалось, что предвестниками развития неблагоприятных событий по-прежнему 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 ($r=-0,612$, $p=0,04$).

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.

Роль тканевой инсулинорезистентности, гипергомоцистеинемии и медиаторов воспаления в оценке прогноза коронарного стентирования у пациентов 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. По основным клинικο-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 ($p<0,001$, $df=1$, $\chi^2=14,538$).

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 ($p=0,006$, $df=1$, $\chi^2=7,536$).

В последние годы активно дискутируется вопрос о взаимосвязи ИР с такими компонентами атерогенеза, как дислипидемия и локальное воспаление. Мы проанализировали состояние углеводного обмена у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия ИР. 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 ($p=0,001$). Через 1 год показатели базальной и постпрандиальной глюкозы 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 %. Уровень HbA1c через 1 год имел тенденцию к уменьшению в обеих группах (таблица 3).

Корреляционный анализ выявил прямые зависимости между маркерами ИР и провоспалительными факторами, что подтверждает вовлечение факторов иммунной системы в иницирование нарушений тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с ИБС. Установлены корреляционные взаимосвязи с индексом НОМА-IR и ИЛ-6 ($r=0,412$, $p<0,0001$), 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 ($r=0,268$, $p=0,040$).

Таблица 3 – 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					

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 ($r=0,570$, $p<0,0001$).

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, ФНО α , 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 7).

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 8).

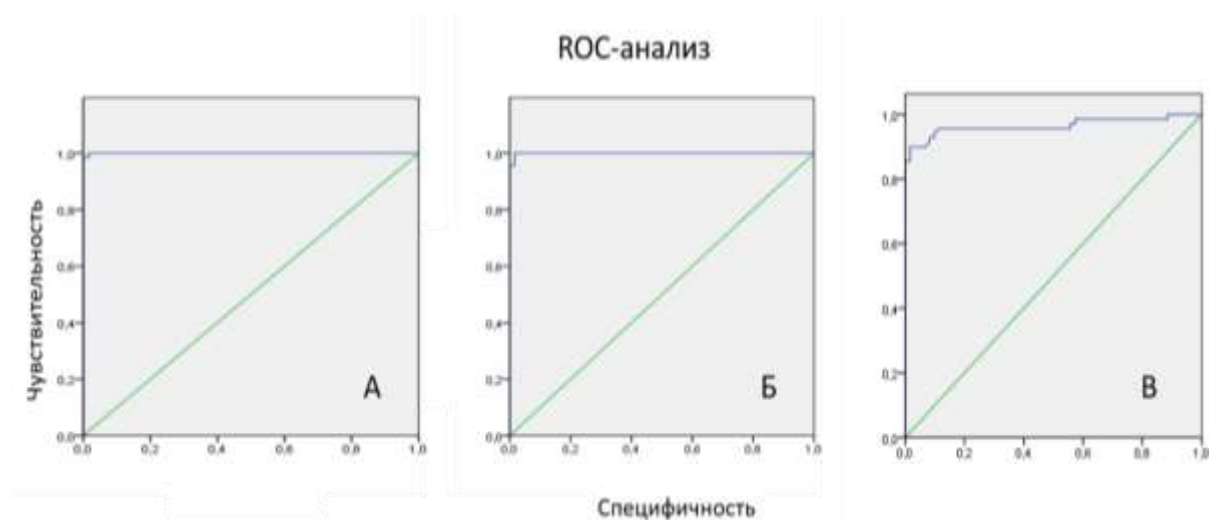


Рисунок 7 – Характеристические ROC-кривые для резистина (А), апо-В (Б) и ИЛ-6 (В) при определении риска развития ИР

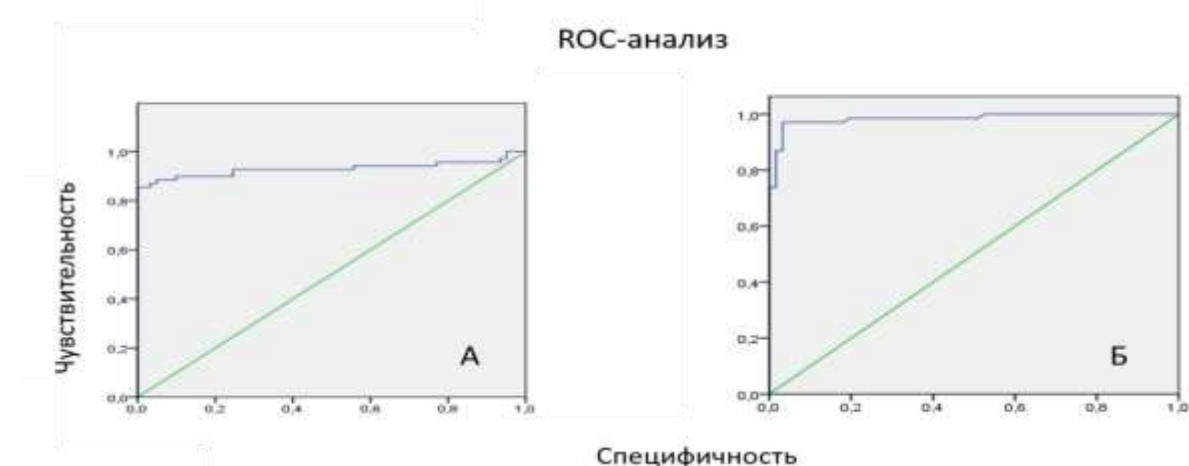


Рисунок 8 – Характеристическая ROC-кривая для инсулина (А) и ФНО α (Б) при определении риска развития ИР

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 9).

ROC-анализ

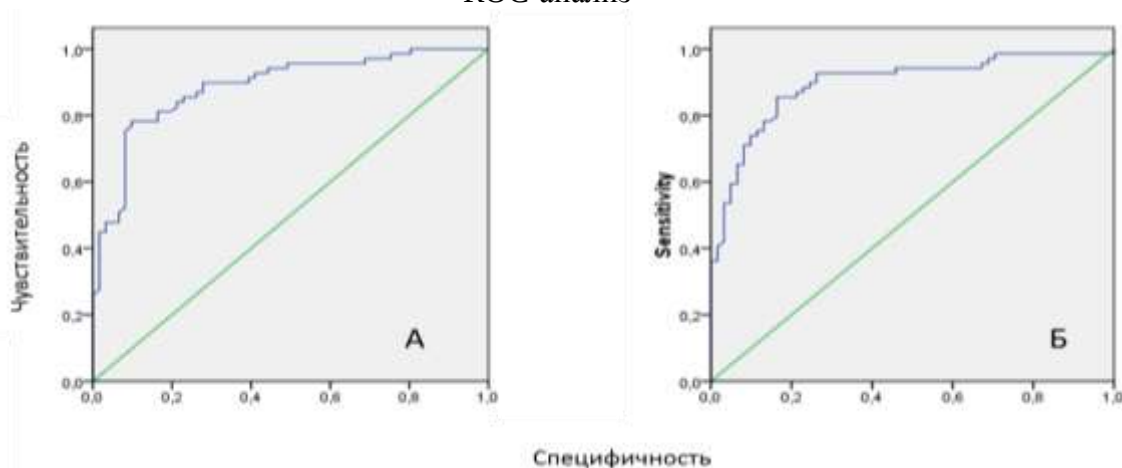


Рисунок 9 – Характеристическая ROC-кривая для гомоцистеина (А) и эндотелина-1 (Б) при определении риска развития ИР

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 без ИР. Коэффициенты регрессионной функции представлены в таблице 4.

Таблица 4 – 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

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F}, \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма } (e = 2,718).$$

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 10).

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

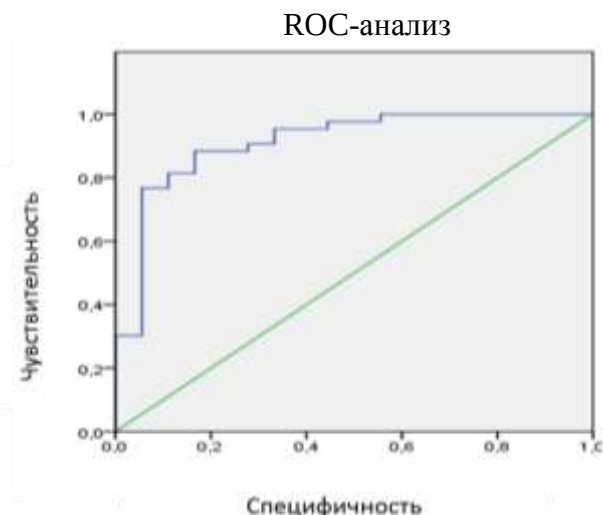


Рисунок 10 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов без ИР

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 5.

Таблица 5 – 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

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2 + b \cdot X_3, \text{ где } a - \text{уровень гомоцистеина; } b - \text{уровень ИЛ-6.}$$

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

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F}, \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма } (e = 2,718).$$

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 11).

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

ROC-анализ

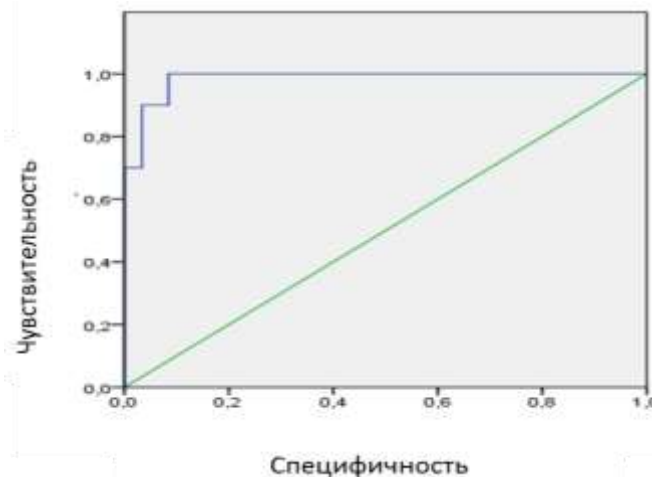


Рисунок 11 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного течения ИБС у пациентов с ИР

На рисунке 12 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.

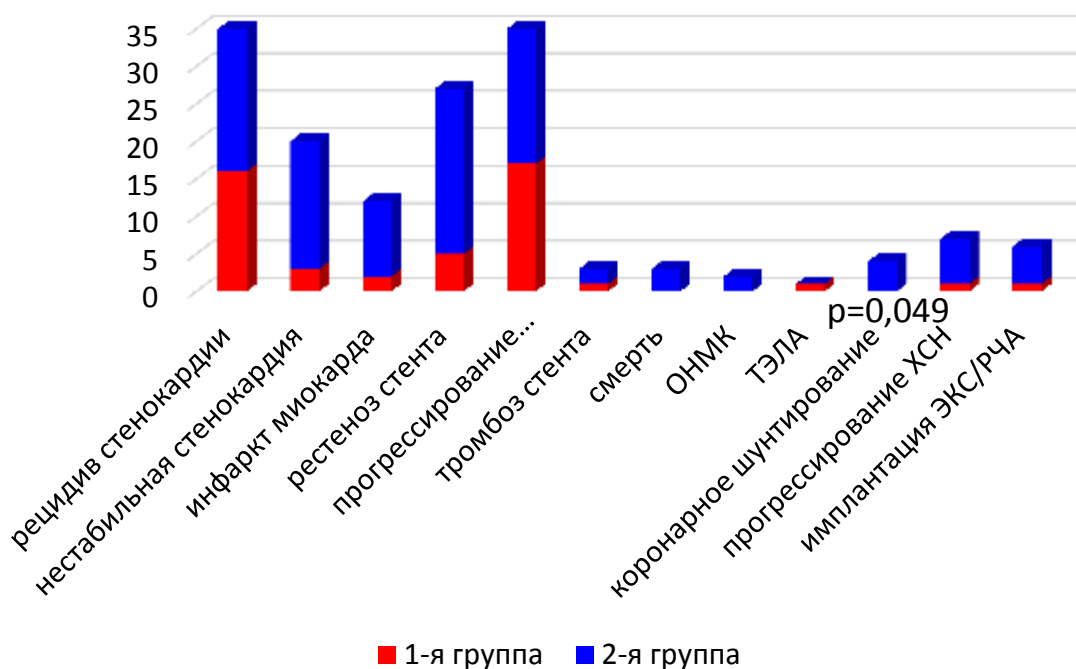


Рисунок 12 – Сравнительная оценка отдаленных исходов коронарного стентирования у больных ИБС с наличием или отсутствием ИР, абс. число (%)

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

Прогностическое значение новых биомаркеров ЛП-ФЛА2 и резистина в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 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). 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 ($p=0,04$). 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.

Начальная доза atorvastatina 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.

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 13).

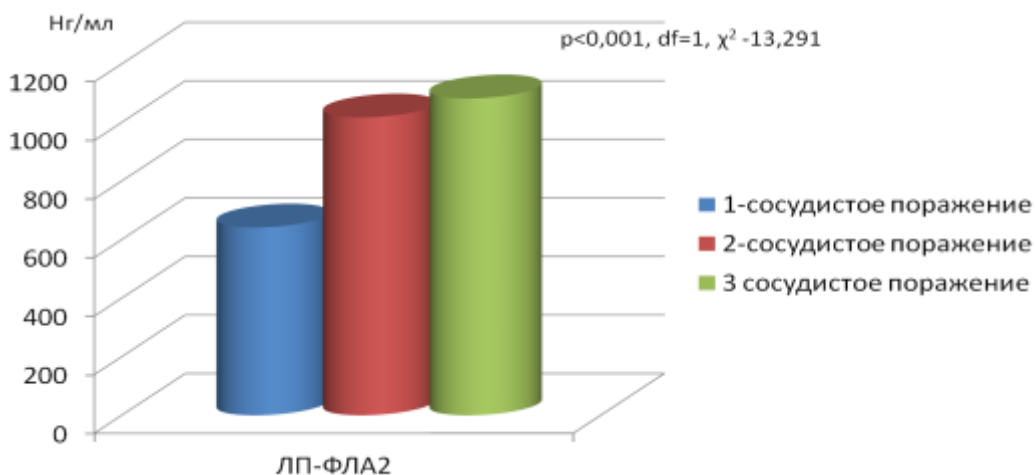


Рисунок 13 – Уровень ЛП-ФЛА2 в зависимости от количества пораженных КА

Через 12 мес проспективного наблюдения на фоне профилактической терапии atorvastatinom 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 на рисунке 14.

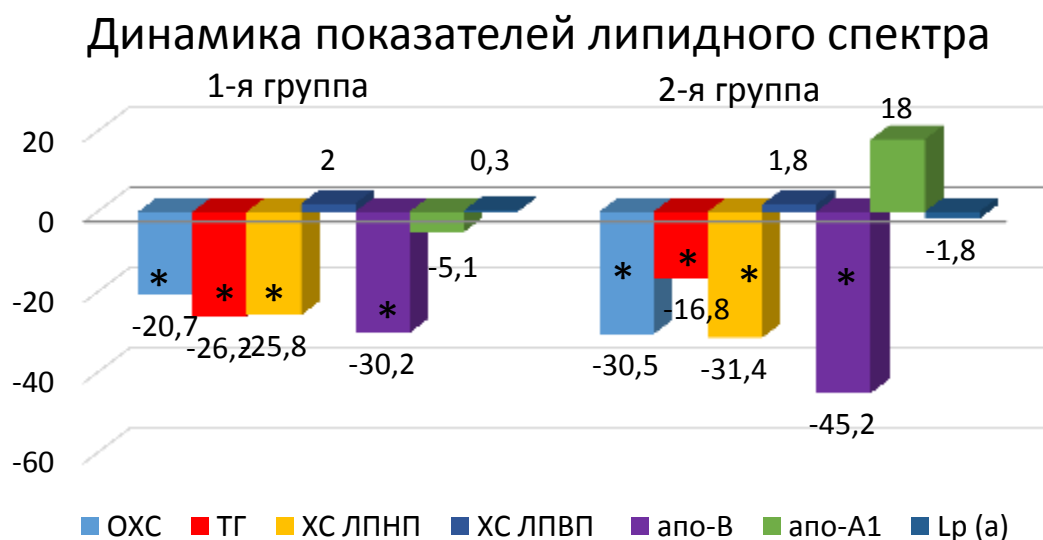


Рисунок 14 – Динамика показателей липидного спектра в 2-х группах

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 $p=0,004$) (таблица 6).

Таблица 6 – 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 постпрандиальная, 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]	$p_{1,2}=0,031$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{3,4}=0,004$
HbA1c, %	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; HbA1c – гликированный гемоглобин					

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.

В 1-й группе пациентов отмечена исходно более высокая концентрация HbA1c ($p=0,003$), через 12 мес этот показатель существенно не изменился, а во 2-й группе наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня HbA1c 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 % ($p=0,021$), во 2-й группе на 26,63 % ($p=0,004$) (рисунок 15). Уровни резистина, ФНО α , ИЛ-6 не претерпевали существенных изменений.

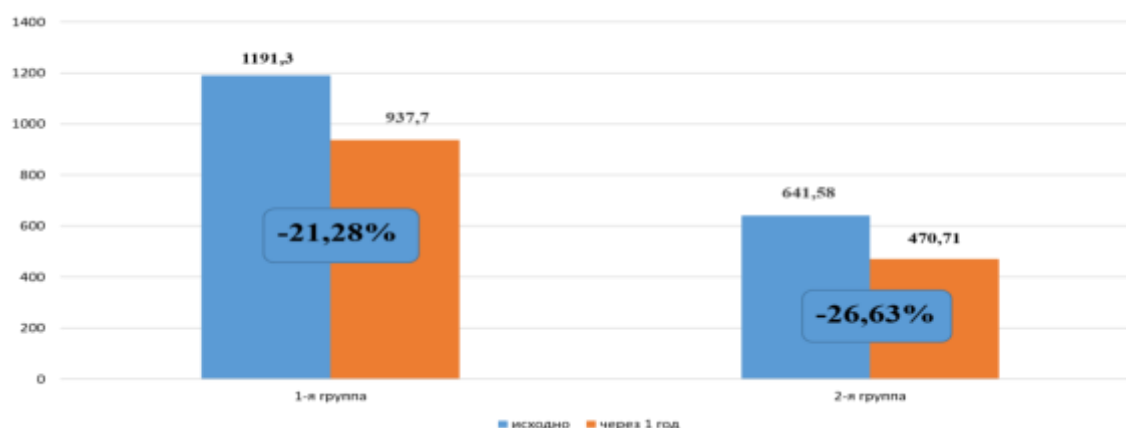


Рисунок 15 – Динамика уровня ЛП-ФЛА2 в зависимости от течения заболевания

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 ($r = -0,260$; $p = 0,04$).

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 16).

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 16).

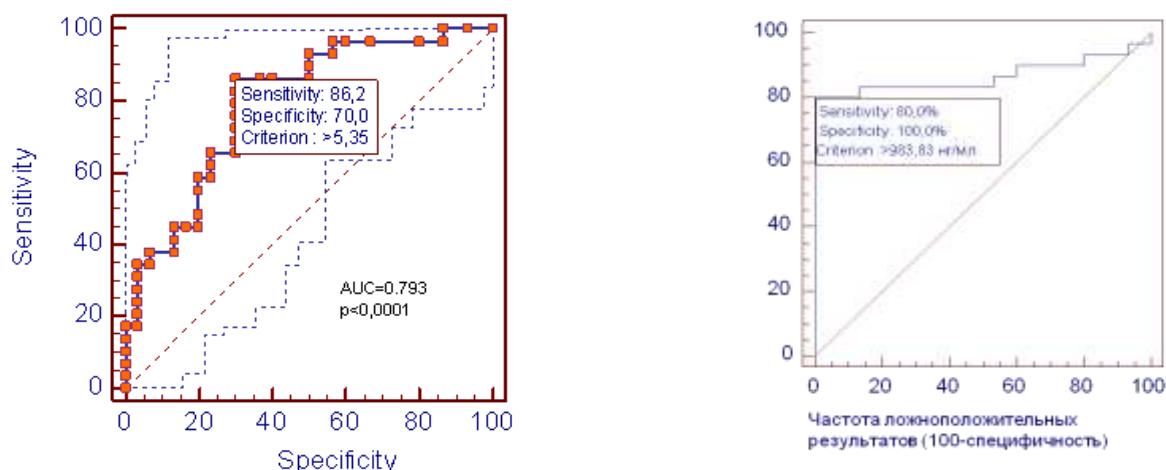


Рисунок 16 – ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови резистина и ЛП-ФЛА2 для прогнозирования течения ИБС у пациентов с СД 2-го типа

На основании полученных данных 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: Нв1Ас, инсулин, ЛП-ФЛА2, ФВ ЛЖ (В).

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

группа 1 = $11,889 \times \text{Нв1Ас} + 1,076 \times \text{инсулин} + 0,023 \times \text{ЛП-ФЛА2} + 1,532 \times \text{ФВЛЖ(В)} - 111,683$;

группа 2 = $10,862 \times \text{Нв1Ас} + 0,861 \times \text{инсулин} + 0,016 \times \text{ЛП-ФЛА2} + 1,425 \times \text{ФВЛЖ(В)} - 88,306$.

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.

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 7.

Таблица 7 – 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. 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 17).

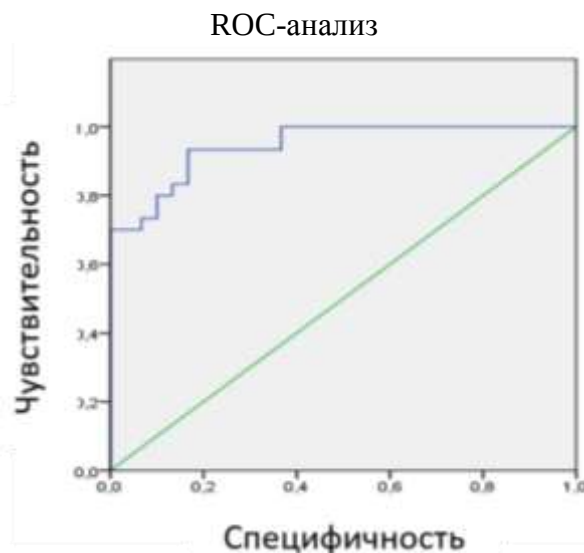


Рисунок 17 – ROC-кривая чувствительности и специфичности модели

По результатам проведенного нами исследования уровни резистина и ЛП-ФЛА2 можно рассматривать как прогностические маркеры 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.

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

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. 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.

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).

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. При этом 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. 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.

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.

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятного исхода был проведен ROC-анализ.

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 ФНО α 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 18).

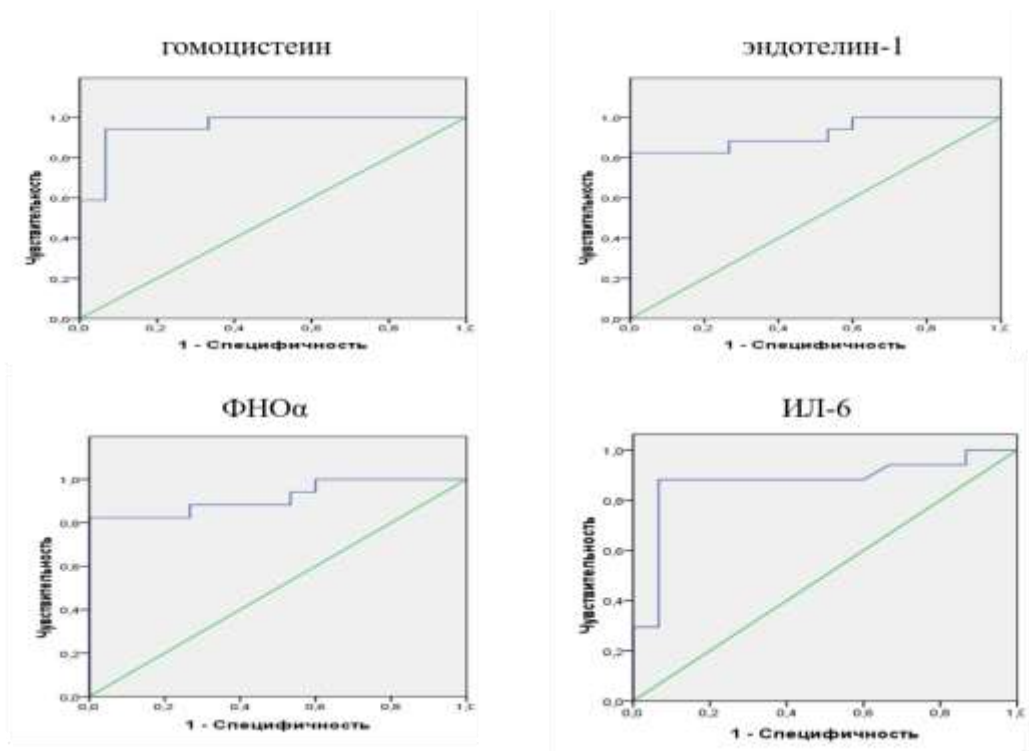


Рисунок 18 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности определения гомоцистеина, эндотелина-1, ФНОα, ИЛ-6 в группе больных с ИзМТ

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), $p < 0,001$ (рисунок 19).

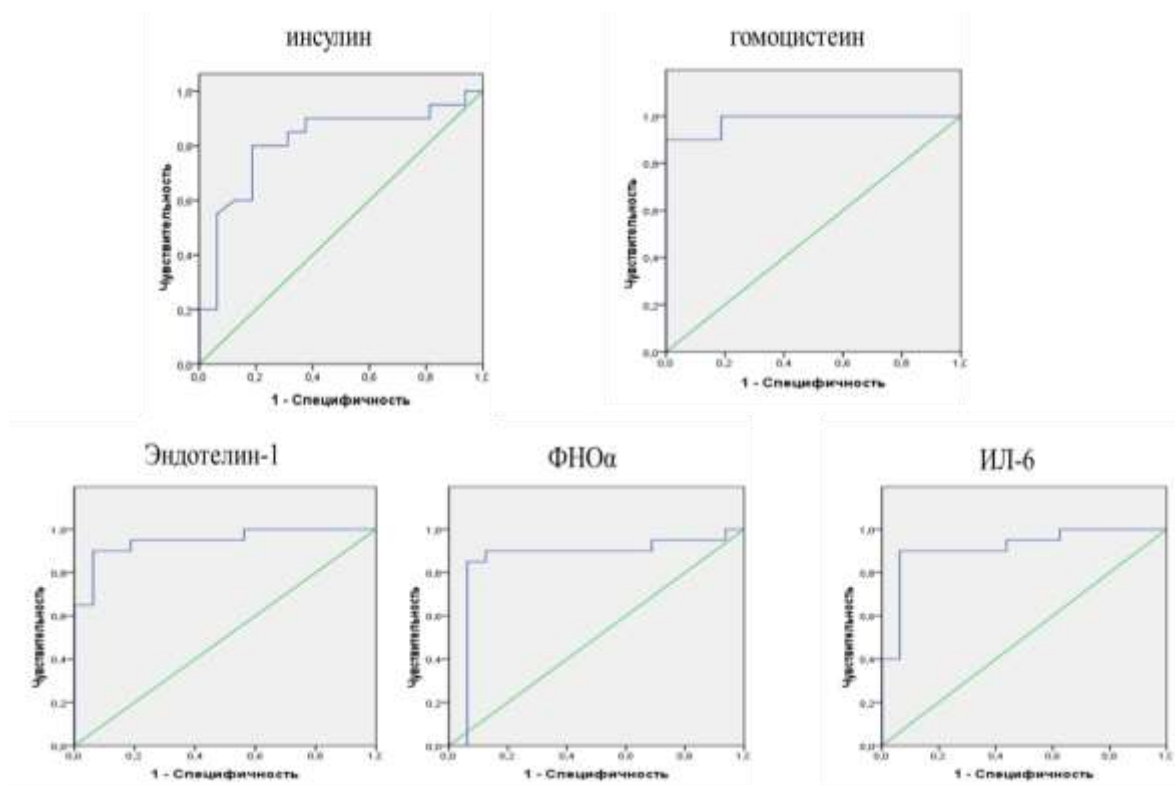


Рисунок 19 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности определения инсулина, гомоцистеина, эндотелина-1, ФНОα, ИЛ-6 в группе больных с ожирением

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 ФНО α – 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, $p=0,001$.

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 % ($p<0,001$). 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 % ($p<0,001$). ХС неЛВП уменьшился на 19,76 % ($p=0,036$) (таблица 8).

Таблица 8 – 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] ^{^/8}
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 ФНО α 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 20).

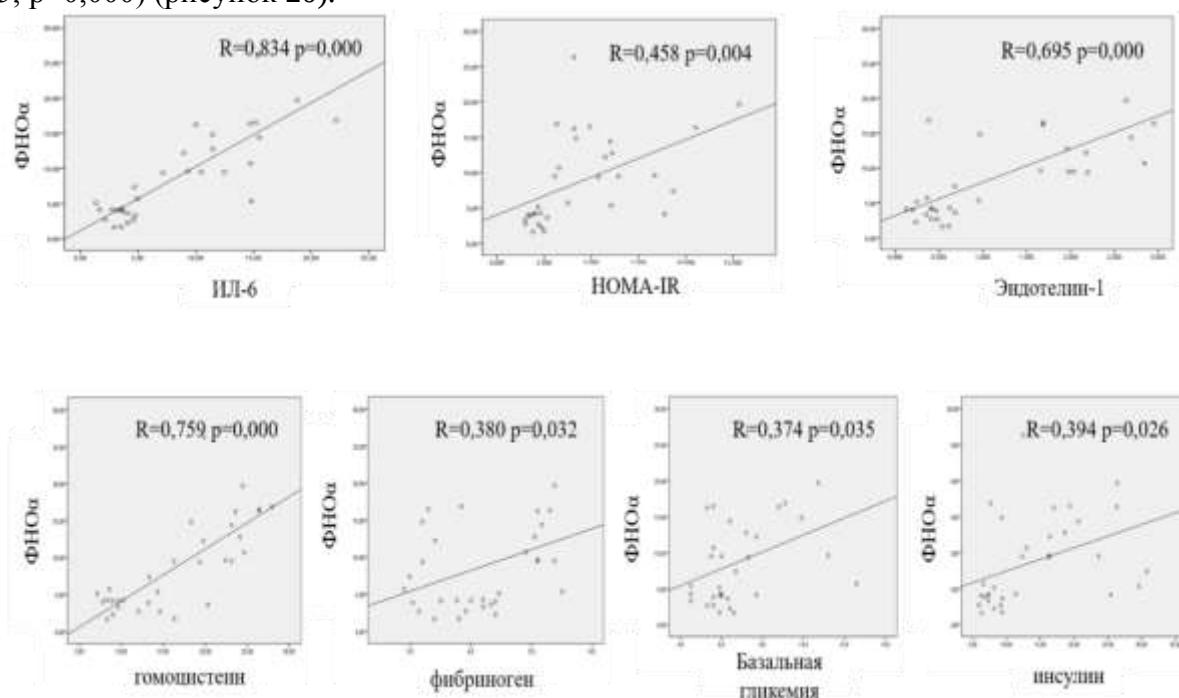


Рисунок 20 – Корреляционные взаимосвязи между ФНОα и биохимическими показателями в группе пациентов с ИзМТ

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 21).

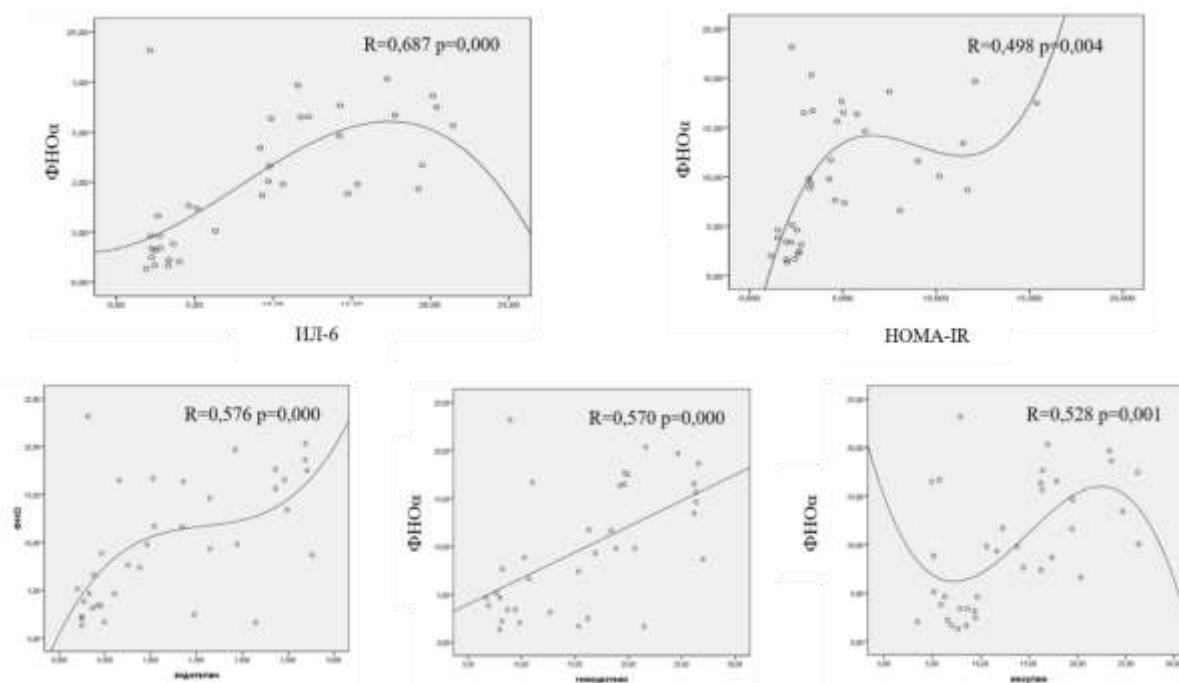


Рисунок 21 – Корреляционные взаимосвязи ФНОα с различными биохимическими показателями в группе больных с ожирением

Кроме того, в группе с ИзМТ установлена положительная корреляционная взаимосвязь ИЛ-6 с ФНОα ($r=0,834$; $p=0,000$), 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 22).

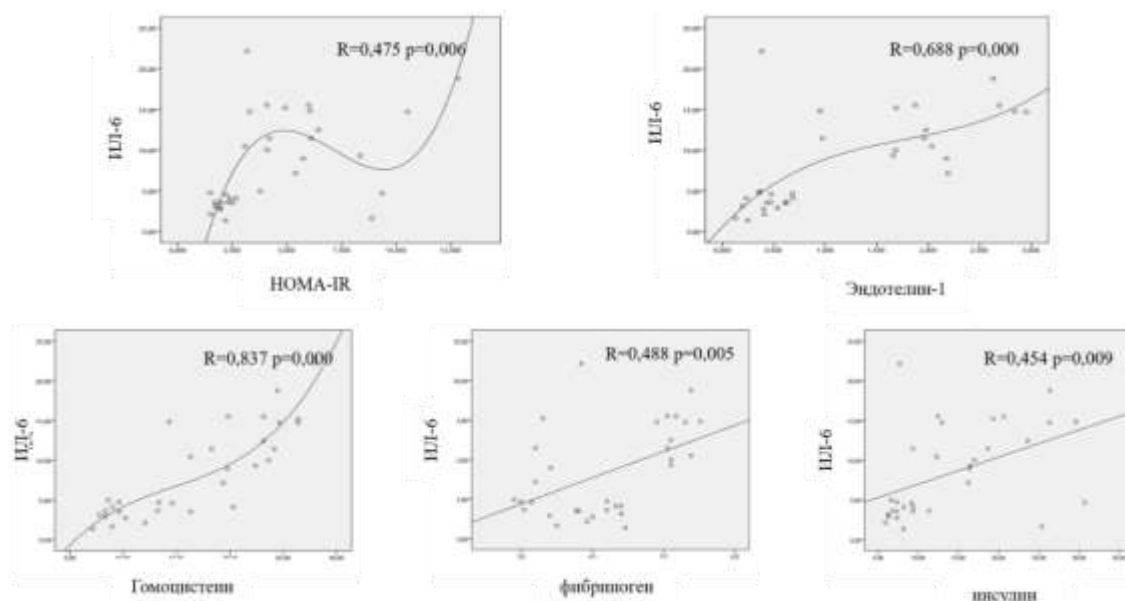


Рисунок 22 – Корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 с биохимическими показателями в группе пациентов с ИзМТ

В группе больных с ожирением также установлены положительные связи ИЛ-6 с ФНО α ($r=0,687$; $p=0,000$), с индексом HOMA-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 23).

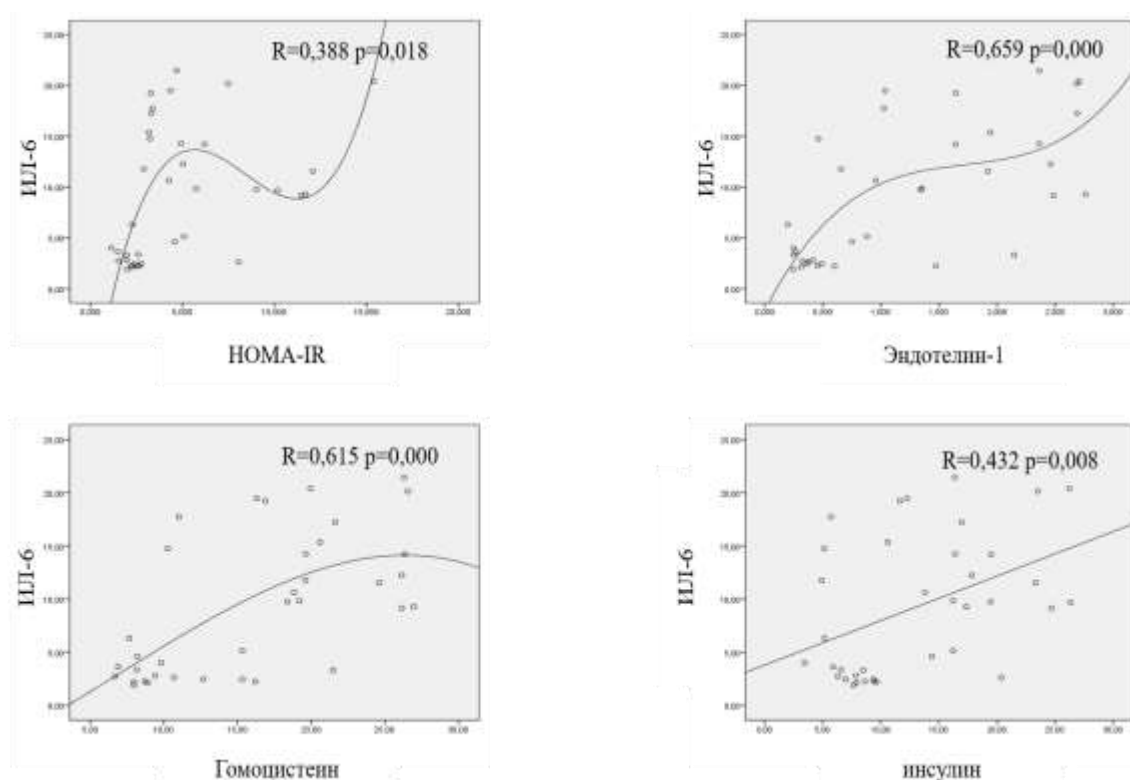


Рисунок 23 – Корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 с биохимическими показателями в группе пациентов с ожирением

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 HOMA-IR ($r=0,568$; $p=0,001$), инсулином ($r=0,536$; $p=0,002$) (рисунок 24).

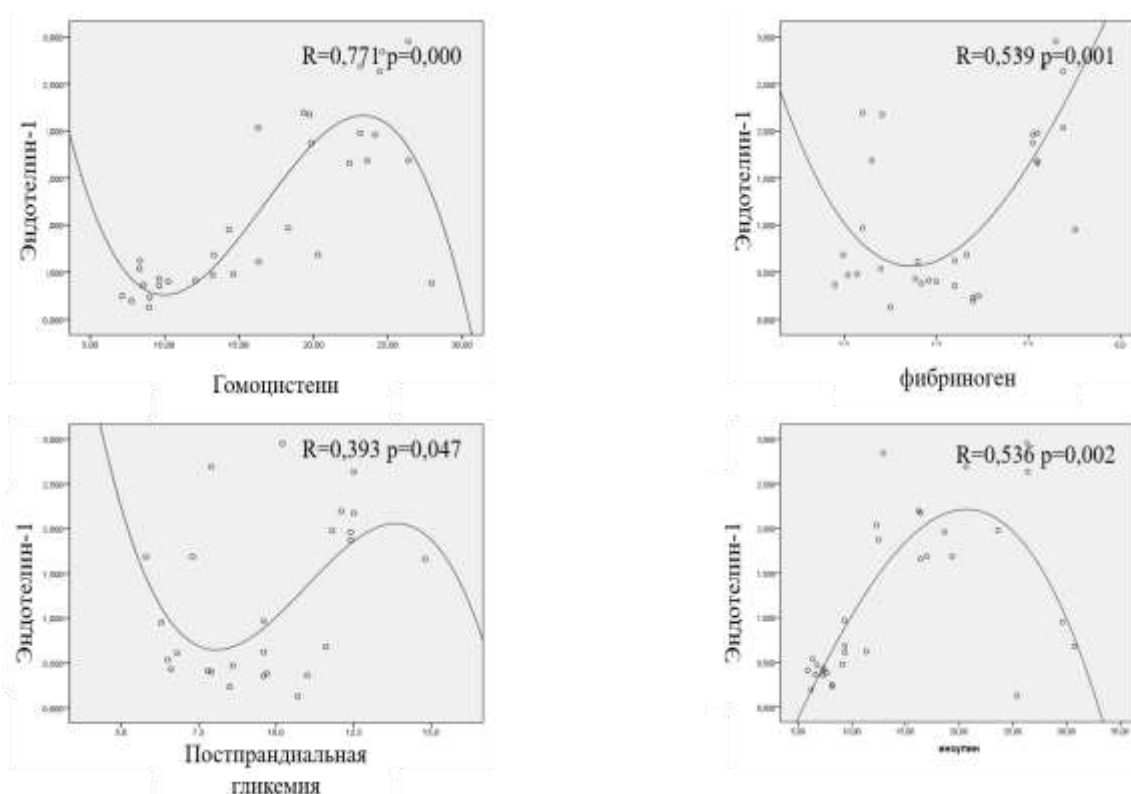


Рисунок 24 – Корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с биохимическими показателями в группе больных с ИЗМТ

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 25).

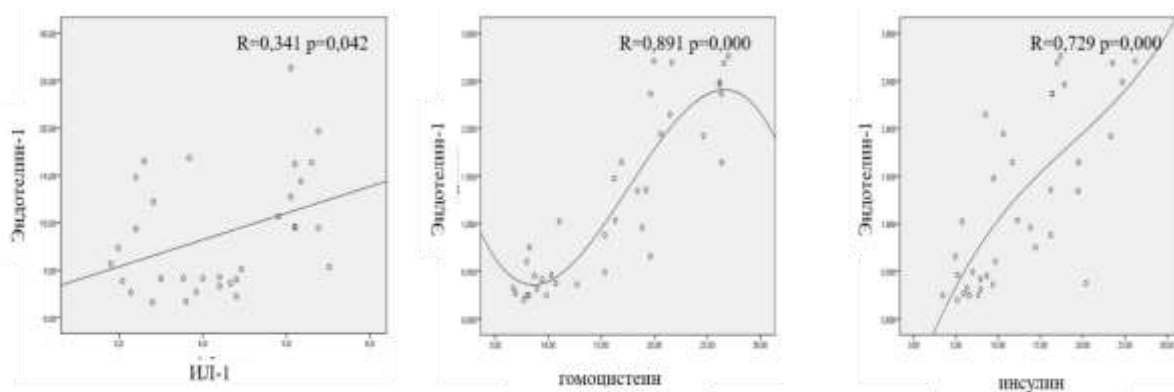


Рисунок 25 – Корреляционная взаимосвязь эндотелина-1 с биохимическими показателями в группе больных с ожирением

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 ожирением, перенесших ЭР.

Коэффициенты регрессионной функции для этой модели представлены в таблице 9.

Таблица 9 – 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 26).

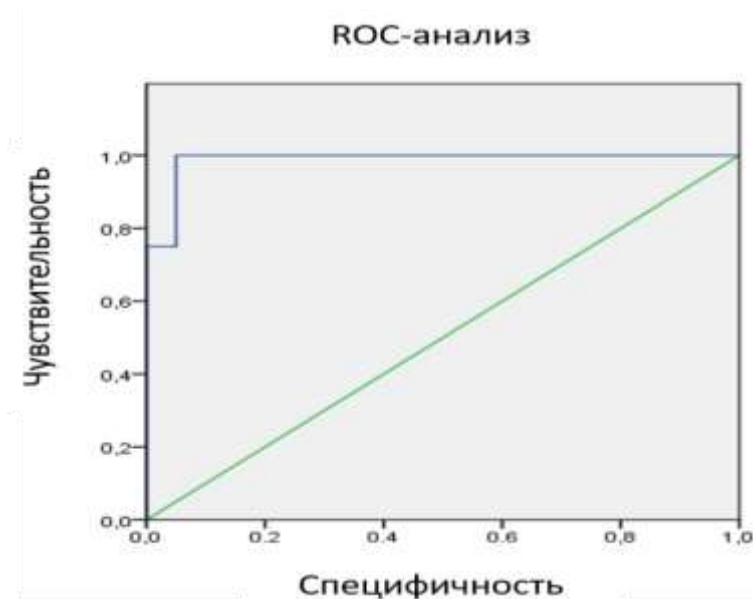


Рисунок 26 – Характеристические ROC-кривые при определении риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС и ожирением

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

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.

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

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 безболевую 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.

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. 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 ($p=0,031-0,001$).

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.

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.

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.

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был проведен ROC-анализ.

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 27).

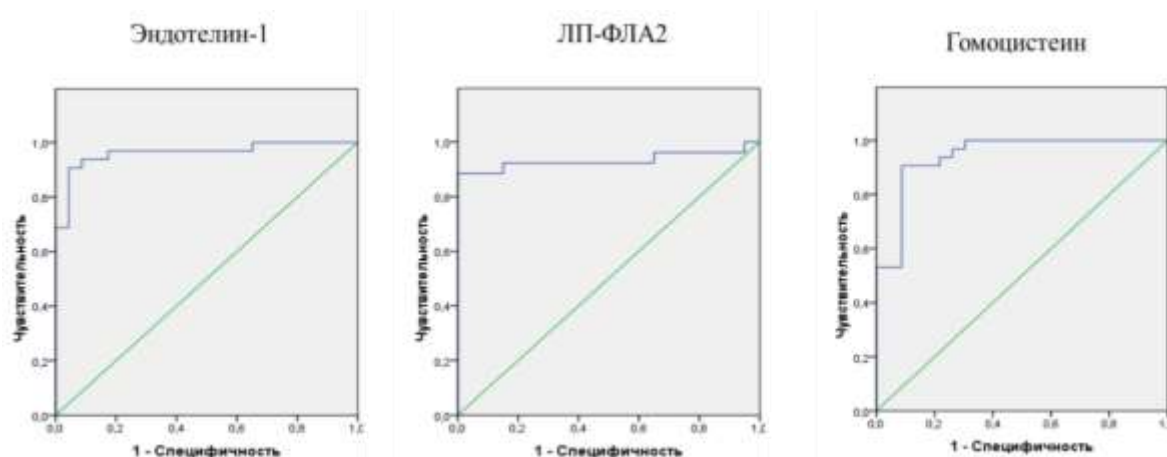


Рисунок 27 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности определения эндотелина-1, ЛП-ФЛА2 и гомоцистеина в 1-й группе пациентов

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 28).

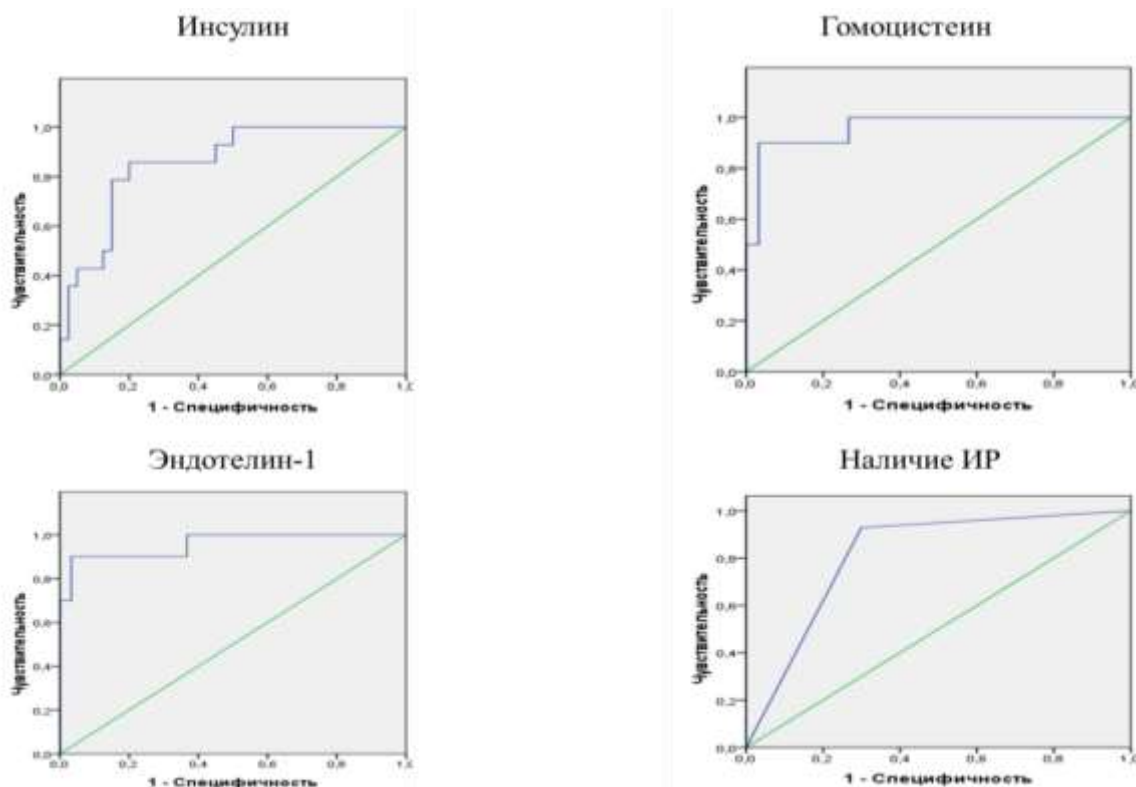


Рисунок 28 – Результаты ROC-анализа: диагностические возможности количественной оценки в крови инсулина, эндотелина-1, гомоцистеина во 2-й группе пациентов

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) значимо 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 % ($p<0,001$), при этом у 20 (37 %) пациентов был зарегистрирован целевой уровень. ХС неЛВП уменьшился на 48,48 % ($p<0,001$) (рисунок 29).

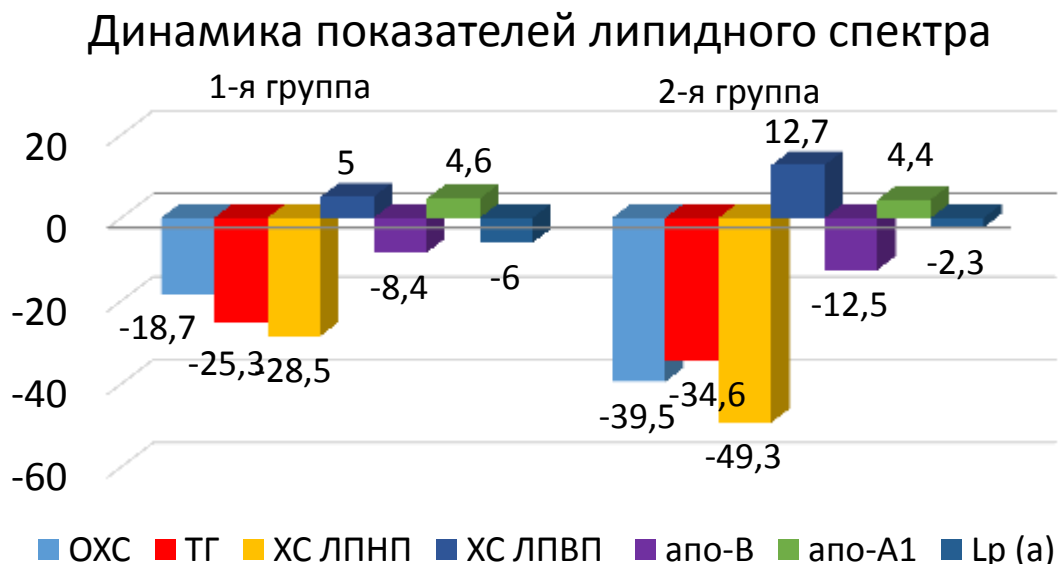


Рисунок 29 – Показатели липидного обмена у пациентов с ИБС в динамике в зависимости от терапии статинами

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 10).

Таблица 10 – 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

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 30).

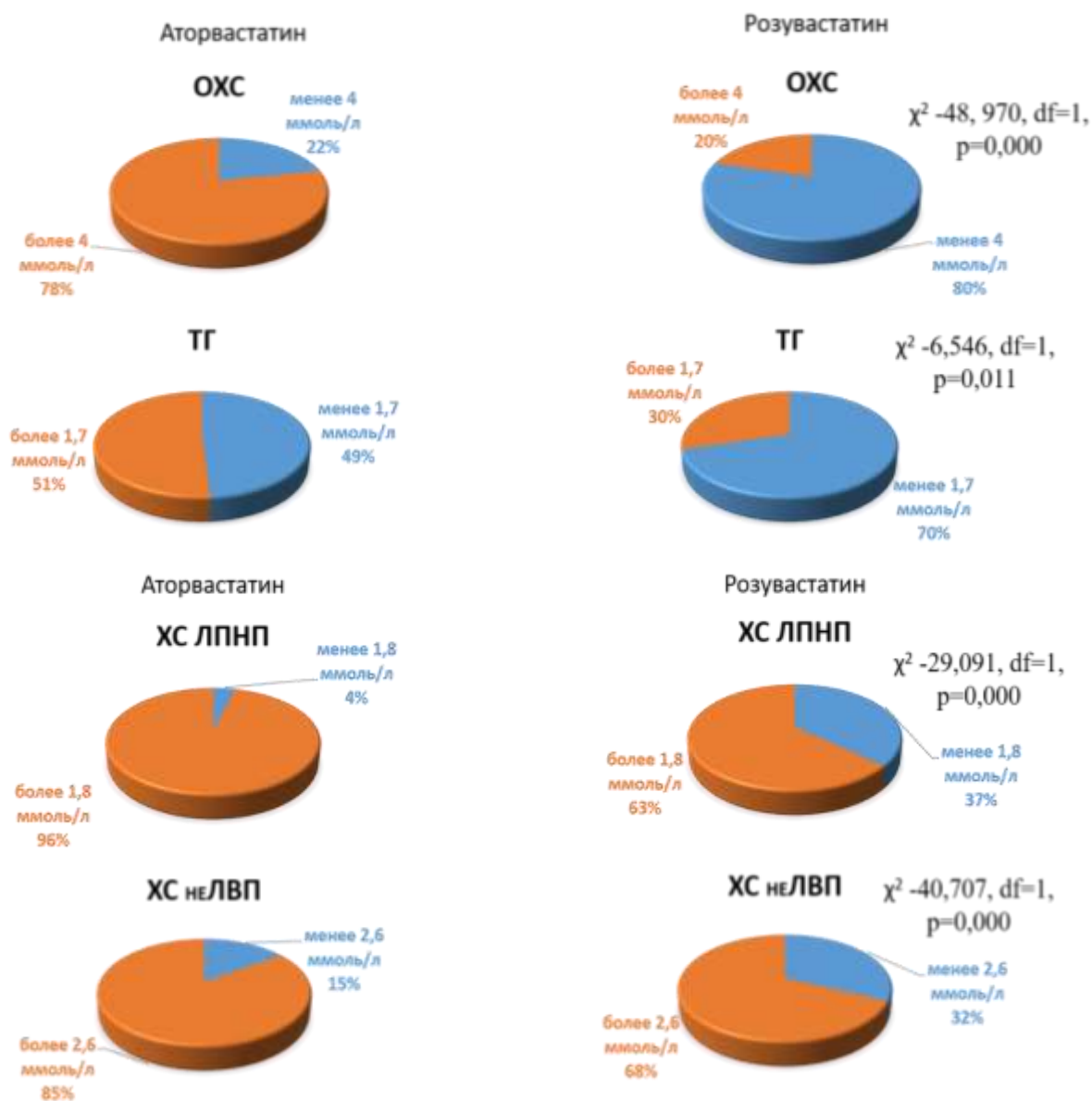


Рисунок 30 – Количество пациентов с достигнутыми целевыми показателями липидного спектра в зависимости от назначаемой терапии в течение 12-месячного проспективного наблюдения

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 31).

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 ($r=0,247, p=0,012$), резистинном ($R^2=0,32, p=0,033$), и отрицательно с ХС ЛПВП ($r=-0,300, p=0,002$) (рисунок 32).

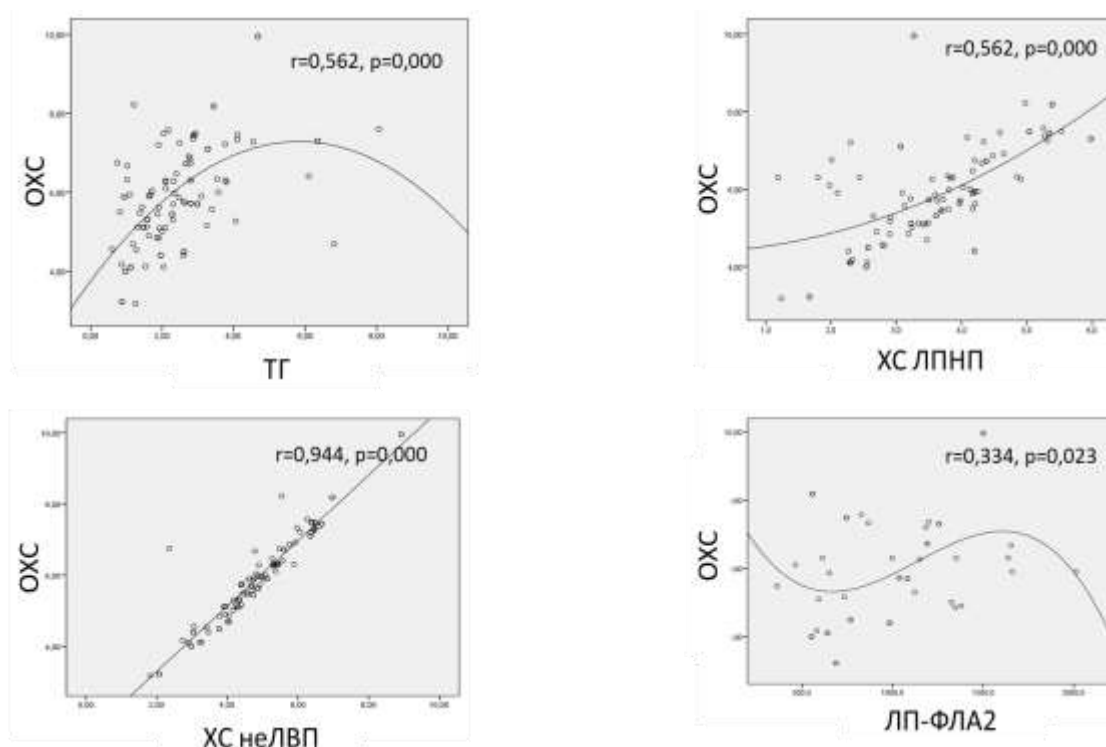


Рисунок 31 – Корреляционные взаимосвязи ОХС с биохимическими показателями в 1-й группе обследованных

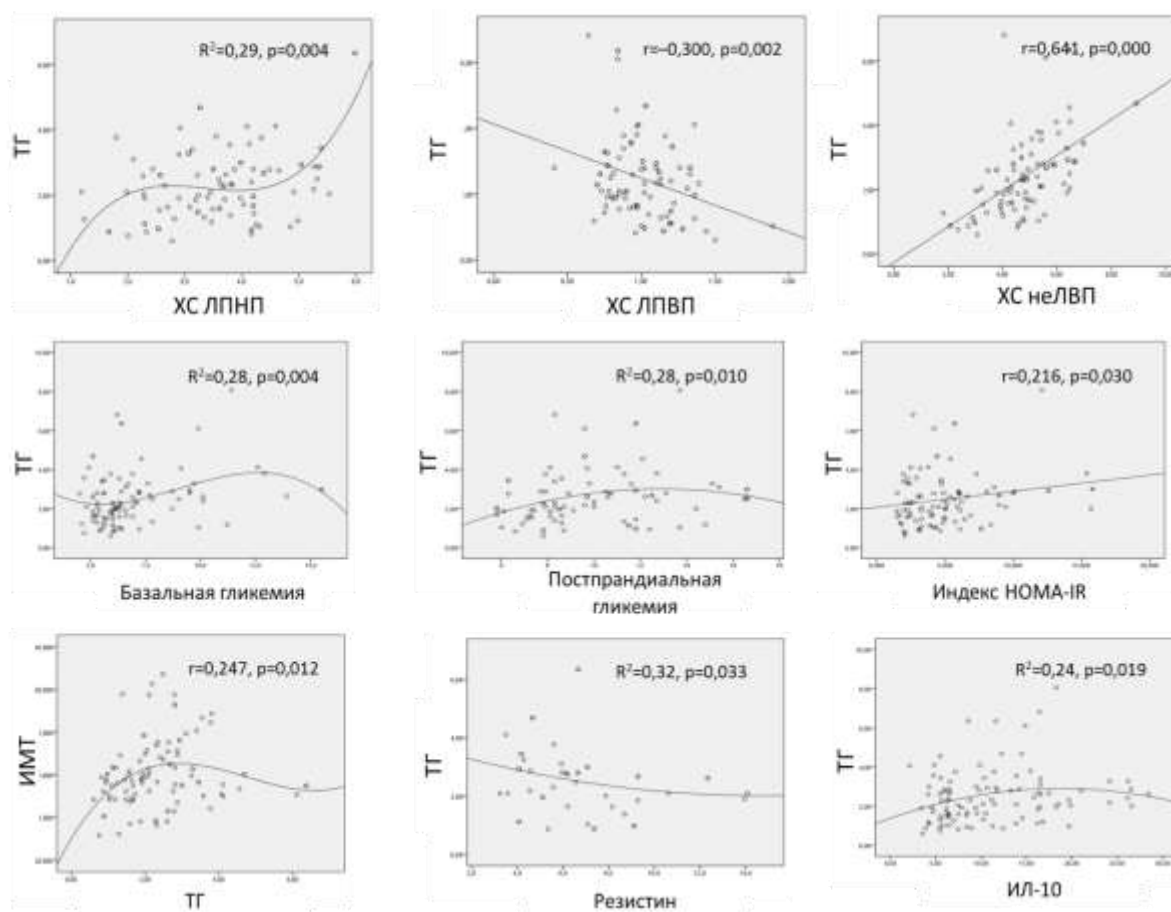


Рисунок 32 – Корреляционные взаимосвязи ТГ с биохимическими показателями в 1-й группе обследованных

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 33).

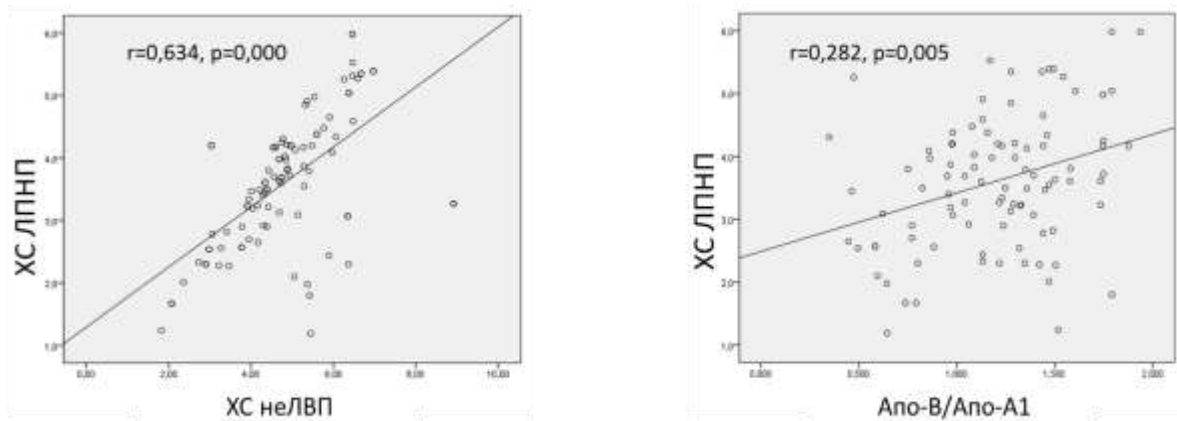


Рисунок 33 – Корреляционные взаимосвязи ХС ЛПНП с биохимическими показателями в 1-й группе обследованных

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 11).

Таблица 11 – 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					

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.

В таблице 12 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 12 – 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
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 34).

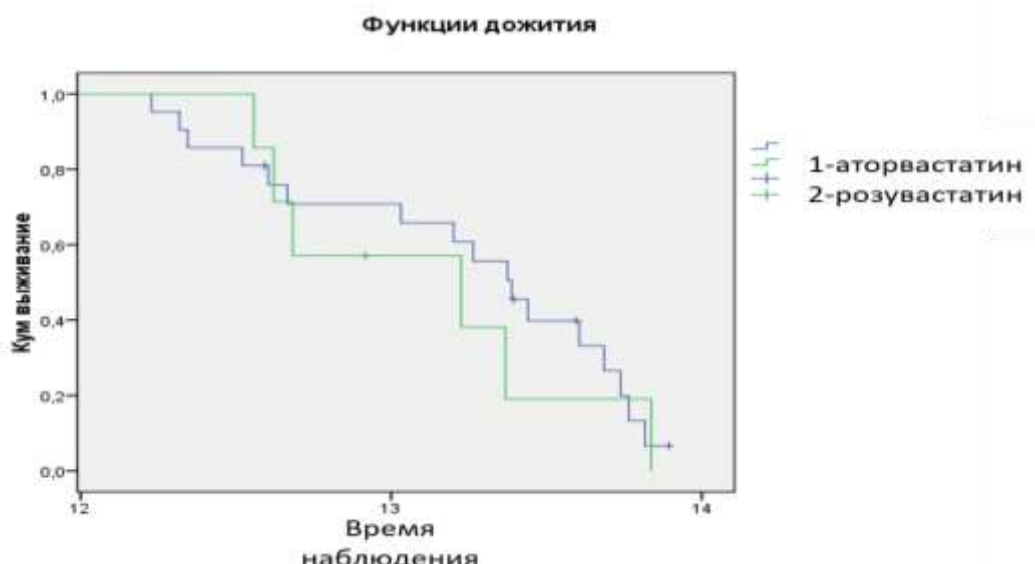


Рисунок 34 – Анализ Каплана – Мейера у больных ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

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 13.

Таблица 13 – 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

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F}, \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма } (e = 2,718).$$

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 35).

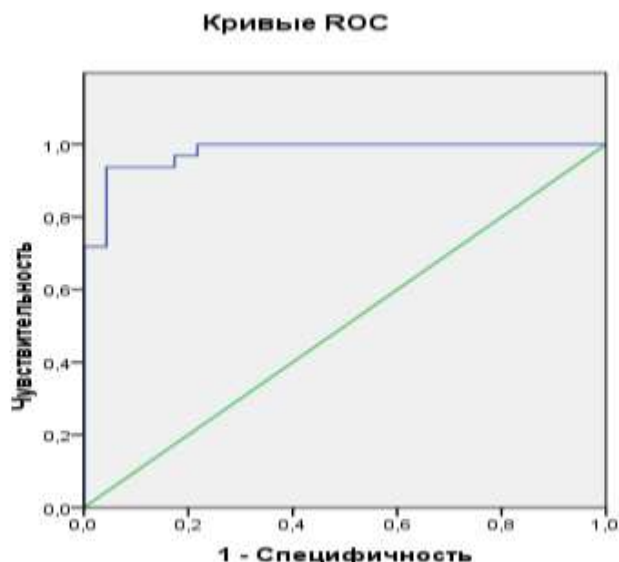


Рисунок 35 – ROC-кривая математической модели прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода в 1-й группе пациентов

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 14.

Таблица 14 – 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

$$F(X) = X_1 + a \cdot X_2, \text{ где } a - \text{уровень ИЛ-6.}$$

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 36).

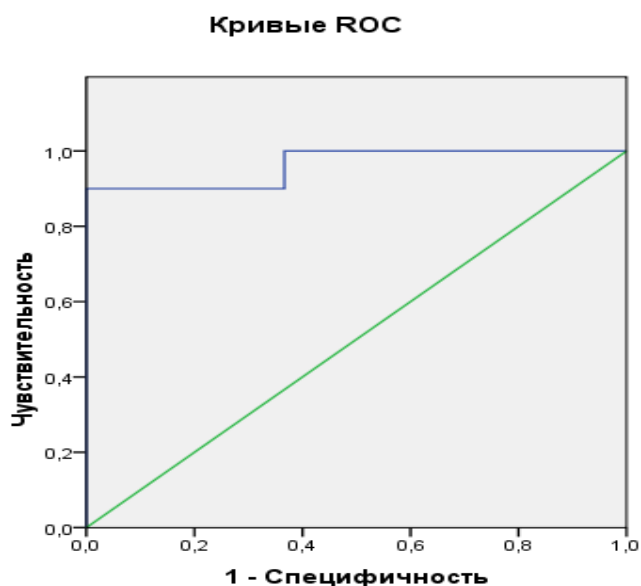


Рисунок 36 – ROC-кривая математической модели прогнозирования риска развития неблагоприятного события у пациентов с ИБС, принимавших розувастатин

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, провоспалительное действие, следовательно, их можно активно использовать в клинической практике для вторичной профилактики атеросклероза и 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, аполиппротеина-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 А2, 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 1,017–1,087).
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 работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России

1. Тепляков, А. Т. Отдаленные результаты коронарного шунтирования больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: данные 3 - летнего проспективного наблюдения / А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова, Т.А. Степачева, Р.С. Карпов, Ш.Д. Ахмедов, Е.Ю. Пушникова, Ю.А. Канаки, Л.А. Болотская, С.Н. Шилов // Вестник РАМН. – 2006. – №6. – С.27-30.

2. Тепляков, А.Т. Влияние атерогенной дислипидемии на состояние коронарного русла, проходимость коронарных шунтов после хирургической реваскуляризации и гиполипидемическая эффективность длительной (12-36 мес) вторичной профилактики ингибитором ГМК-КоА-редуктазы симвастатином / А.Т. Тепляков, Т.А. Степачева, Р.С. Карпов, Л.А. Болотская, С.Н. Шилов, А.В. Лукинов, А.В. Кузнецова, М.Н. Гзогян // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – №2 (21). – С.12-20.
3. Тепляков, А.Т. Влияние суперселективного $\beta 1$ -адреноблокатора небиволола на течение ишемической болезни сердца и инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование / А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова, А.В. Лукинов, А.В. Левшин // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 38-43.
4. Тепляков, А.Т. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 / А.Т. Тепляков, Л.А. Болотская, Т.В. Вдовина, Т.А. Степачева, А.В. Кузнецова, А.П. Маслов, М.В. Франц // Иммунология. – 2008. – №1 (29). – С. 44-50.
5. Тепляков, А.Т. Клинико-иммунологические нарушения у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью / А.Т. Тепляков, Л.А. Болотская, М.М. Дибиров, Т.А. Степачева, Н.В. Караман, Т.В. Вдовина, С.Н. Шилов, А.В. Кузнецова // Терапевтический архив. – 2008. – № 11. – С. 52-57.
6. Тепляков, А.Т. Особенности клинико-иммунологических нарушений у больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с метаболическим синдромом, и модулирующие влияния небиволола для их коррекции / А.Т. Тепляков, Л.А. Болотская, Т.В. Вдовина, Т.А. Степачева, А.В. Кузнецова // Терапевтический архив. – 2008. – № 12. – С. 44-52.
7. Тепляков, А.Т. Отдаленные результаты эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова, Ю.Ю. Торим, Т.А. Степачева, А.В. Лукинов, А.Л. Крылов // Клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 50-55.
8. Нижегородцев, М.Ю. Оценка влияния блокатора АТ1 –рецепторов ангиотензина II валсартана на регресс постинфарктного ремоделирования левого желудочка, нарушение микроциркуляции и инсулинорезистентности у больных ИБС, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа / М.Ю. Нижегородцев, А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова, А.В. Лукинов, В.Н. Горюцкий // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №1. – С. 6-12.
9. Тепляков, А.Т. Иммуномодулирующие, метаболические и кардиопротективные влияния блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов лозартана у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа / А.Т. Тепляков, С.Д. Маянская, Л.А. Болотская, Т.В. Вдовина, Т.А. Степачева, А.В. Кузнецова, А.В. Лукинов, Н.В. Дербенева, М.В. Франц, С.Н. Шилов // Терапевтический архив. – 2009. – №3 (81). – С. 61-68.
10. Горюцкий, В.Н. Клинические, гемодинамические эффекты, влияние на микроциркуляцию комбинированной терапии небиволола с индапамидом у больных ишемической дисфункцией сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа / В.Н. Горюцкий, А.Т. Тепляков, А.В. Лукинов, А.В. Кузнецова, В.А. Улятовский // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №1. – С. 20-28.
11. Тепляков, А.Т. Клинико-генетические детерминанты генов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-1 α в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, Н.Ф. Яковлева, Ю.Ю. Торим, И.В. Кистенева, А.В. Кузнецова, Е.Н. Воронина, С.Д. Маянская, Р.С. Карпов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №1. – С. 40-48.
12. Тепляков, А.Т. Отдаленные результаты коронарной эндоваскулярной реваскуляризации стентами, выделяющими сиролimus, у больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом 2-го типа: данные 18-месячного проспективного наблюдения / А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Торим, А.В. Кузнецова, Е.В. Рыбальченко, А.Л. Крылов, Р.С. Карпов // Терапевтический архив. – 2009. – № 5. – С. 54-60.

13. Маслов, А.П. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией / А.П. Маслов, А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №4 (выпуск 2). – С.25-30.
14. Горюцкий, В.Н. Эффективность применения селективного β 1-блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа / В.Н. Горюцкий, А.Т. Тепляков, А.В. Лукинов, А.В. Кузнецова, В.А. Улятовский // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – №4 (выпуск 2). – С. 55-62.
15. Тепляков, А.Т. Возможность неинвазивной диагностики коронарного рестеноза при оценке динамики показателей вариабельности ритма сердца / А.Т. Тепляков, А.В. Лукинов, Левшин, Е.В. Рыбальченко, А.В. Кузнецова // Клиническая медицина. – 2010. – №3. – С. 21-26.
16. Тепляков, А.Т. Холестеринснижающие, плейотропные эффекты статинов и влияние на системную микроциркуляцию у больных сахарным диабетом типа 2 после коронарной реваскуляризации / А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова, В.Н. Горюцкий, О.А. Родионова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – №3. – С.43-48.
17. Тепляков, А.Т. 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 (Томск). – 2014. – №29(2). – С. 28-34.
18. Тепляков, А.Т. Прогностическое значение липопротеин ассоциированной фосфолипазы A2 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. – Том 14. – №2. – С. 47-54.
19. Тепляков, А.Т. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF[AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, В.В. Калюжин, Н.И. Тарасов, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, А.В. Кузнецова, В.Д. Аптекарь, Е.Ю. Пушникова, А.В. Андриянова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Том 30. – № 2. – С.50-59.
20. Тепляков, А. Т. 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. – Том 14. – №5. – С. 73-82.
21. Тепляков, А.Т. Взаимосвязь уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 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 (Томск). – 2016. – Том 31. – № 4. – С.13-20.
22. Тепляков, А.Т. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, А.В. Сваровская, К.В. Копьева, А.Г. Лавров // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – №1. – С. 79-91.

Статьи в рецензируемых журналах, не входящих в перечень ВАК:

1. Кузнецова, А. В. Оценка антиишемических, цитопротективных и метаболических эффектов римекора у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2, перенесших

коронарное шунтирование. / А. В. Кузнецова, А. Т. Тепляков // Русский медицинский журнал. – 2006. – Том 14. – 20.

2. Кузнецова, А. В. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 / А. В. Кузнецова, А. Т. Тепляков // Фарматека. – 2007. – №3. – (138).

3. Тепляков, А. Т. Возможности метаболической терапии у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 / А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, А. А. Гарганеева // Consilium medicum. – 2012. – №10. – Том 14. – С. 107-109.

4. Тепляков, А.Т. Опыт использования кардиоцитопротектора у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 / А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, А. А. Гарганеева // Справочник поликлинического врача. – 2012. – №4. – С.38-40.

Патенты:

1. Патент на изобретение №2428930 “Способ неинвазивного количественного определения миокардиального кровотока для выявления коронарной недостаточности”. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 сентября 2011 г.

2. Патент на изобретение №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., Сулова Т.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». - № 2015122211; заявл. 09.06.2015; опубл. 30.03.2016.

Автор выражает искреннюю благодарность академику РАН Р.С. Карпову, директору НИИ кардиологии академику РАН С.В. Попову; бесконечную признательность за руководство научной работой и неоценимую помощь в исследованиях профессору, д.м.н. А.Т. Теплякову. Автор благодарен за многолетнюю совместную работу д.м.н. Е.В. Граковой, к.м.н. Т.Е. Суловой, а также профессорам И.Н. Ворожцовой, А.А. Гарганеевой, В.В. Калюжину, к.м.н. А.М. Гусаковой, к.м.н. А.В. Левшину, к.м.н. А.Г. Лаврову, а также сотрудникам отделения сердечной недостаточности, близким родственникам и друзьям, без поддержки которых выполнение данной работы было бы невозможно.

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
HbA1c – гликированный гемоглобин
НОМА-IR – индекс тканевой инсулинорезистентности (homeostasis assessment of Insulinresistance index)

Научное издание

Сваровская Алла Владимировна

**Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений
у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом
2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию,
роль биомаркеров**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 11.09.2017. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 33.

Тираж 100 экз. Заказ.
Томский государственный университет систем управления
и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40
Тел. (3822) 533018