ORIGINAL STUDY

Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа

© Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон, И.В. Еменева, Е.А. Горбатенко

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск

Обоснование. *Несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с сахарным диабетом (СД), механизмы тесной взаимосвязи между диабетом и ишемической болезнью сердца (ИБС) пока полностью не обозначены, вследствие этого интенсивно продолжаются поиск и изучение других причин, в частности, процессов сосудистого воспаления, ускоряющих и усугубляющих развитие атеросклеротического поражения сосудов и их осложнений, что определяет актуальность изучаемой нами проблемы.*

Цель. *Провести сравнительный анализ и выявить особенности параметров липидного спектра и маркеров сосудистой воспалительной реакции у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией без и в сочетании с СД 2 типа (СД2).*

Методы. *Обследованы 169 пациентов (60,3±9,8 лет) с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Пациенты распределены: 1-я группа – больные ИБС (n=123), 2-я группа – ИБС с СД2 (n=46). Исследованы параметры липидного профиля, маркеры сосудистой воспалительной реакции, маркеры эндотелиальной дисфункции. Исследование биохимических параметров проводилось в группах пациентов до проведения коронароангиографии (КАГ).*

Результаты. *В обеих группах пациентов выявлено превышение референсных значений атерогенных параметров липидного профиля (ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ). Зарегистрировано достоверное превышение уровня маркеров сосудистого воспаления (вч-СРБ, гомоцистеина, ИЛ-1β) и нормативных значений ФНО-α, ММР-9, эндотелина-1 в группе пациентов с ИБС и СД2, что свидетельствует о наличии более выраженного процесса сосудистой воспалительной реакции в данной группе больных.*

Заключение. *Системный характер сосудистой воспалительной реакции более выражен у пациентов с ИБС и СД2 по сравнению с пациентами без диабета, что свидетельствует о наличии повышенного потенциала в развитии нежелательных сосудистых осложнений.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа; ишемическая болезнь сердца; липидный профиль; маркеры воспаления*

Lipid profile and markers of vascular inflammation in patients with stable angina in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus

© Tatiana I. Petelina, Natalia A. Musikhina, Liudmila I. Gapon, Irina V. Emeneva, Elena A. Gorbatenko

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Background. *The mechanisms underlying the close relationship between diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD) have not been fully understood. The pathophysiological processes of vascular inflammation that accelerate and enhance the development of atherosclerotic vascular lesions and their complications warrant further study.*

Aims. *To compare lipid profiles and inflammatory markers in patients with CAD and stable angina in the presence and absence of type 2 DM.*

Materials and methods. *A total of 169 patients were examined: Group 1 included 123 patients with CAD but without DM; Group 2 consisted of 46 patients with CAD and DM. The biochemical parameters were estimated before coronary angiography.*

Results. *The lipid profile in both groups of patients revealed elevated levels of atherogenic markers (TC, LDL, VLDLP and TG). Patients in Group 2 had significantly increased levels of vascular inflammatory markers (hs-CRP, homocysteine, IL-1β), TNF-α, MMP-9 and endothelin-1 compared to those in Group 1.*

Conclusions. *Our results indicate that the vascular inflammatory response was more pronounced in patients with CAD and DM and that they have an increased risk of developing adverse vascular complications.*

Keywords: *diabetes mellitus; coronary artery disease; lipid profile; inflammation*

CC BY-NC-SA 4.0

© Russian Association of Endocrinologists, 2017

Received: 02.12.2016. Accepted: 12.04.2017.

Во всех странах заболеваемость сахарным диабетом (СД) катастрофически растет, и на сегодняшний день это одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире. Его эпидемия продолжает расширяться: по последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла 387 млн человек. Согласно данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2015 г. в России зарегистрировано 4,1 млн случаев, из них число больных СД 2 типа (СД2) составило 3,7 млн [1]. Между тем, по данным эпидемиологических исследований, выполненных в период 2002–2010 гг. в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ, истинная распространенность данного заболевания была в 3–4 раза выше официально зарегистрированного числа больных и достигала 9–10 млн случаев, что составило около 7% населения. К 2030 г. ожидается увеличение количества пациентов до 438,7 млн, что составит 7,7% взрослого населения [2, 3]. В настоящее время проблема СД и вызванных им осложнений выходит на первый план среди важнейших проблем мирового здравоохранения [4].

При СД2 риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается в 2–4 раза по сравнению с популяцией без СД. СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 4–6 раз, последние обусловливают 75% госпитализаций и 80% смертей больных СД [2]. В ряде крупных исследований, в том числе во Фремингемском исследовании (1979 г.), исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (1993 г.), MONICA (Multi national monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease) и TIMI (Thrombolysis in Myocardial Ingarction) (199–2006 гг.) показано, что наличие СД определяло превышение риска развития ИБС у мужчин на 66% и женщин на 203%; СД является независимым от содержания холестерина, курения и артериального давления фактором коронарного риска; пятилетняя смертность после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также смертность больных с нестабильной стенокардией и ИМ без элевации ST в группе пациентов с СД в два раза выше, чем в группе без СД. В соответствии с патоморфологическими и ангиографическими данными для ИБС для больных СД характерно более распространенное (трехсосудистое поражение), диффузное (многосегментарное поражение в одной артерии) и дистальное поражение коронарных артерий, кроме того, атеросклероз при СД2 чаще имеет мультифокальный характер и наряду с коронарными артериями распространяется и на другие артериальные бассейны [2, 5].

Несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с СД, механизмы тесной взаимосвязи между диабетом и ИБС пока полностью не обозначены, вследствие этого интенсивно продолжается поиск других причин, ускоряющих и усугубляющих развитие атеросклеротического поражения сосудов и их осложнений при сочетании клинических состояний [2, 6]. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых повреждений при атеросклерозе важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты, активно обсуждается роль хронического воспалительного процесса. Наличие СД ассоциировано с повышением уровня маркеров субклинического системного воспаления, известно, что содержание маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), цитокины, фибриноген, лейкоциты периферической крови, более высокое, чем у больных ИБС без СД [6, 7]. На протяжении последних десятилетий инсулинорезистентность (ИР) не только рассматривают как фактор риска атеросклероза, но описывается сходство в патогенезе этих двух состояний. Предполагают, что атеросклероз и ИР имеют схожие патофизиологические механизмы, главным образом за счет действия двух главных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [9]. Наряду с общепризнанными и широко использующимися лабораторными маркерами, такими как СРБ, гомоцистеин, эндотелин-1 и цитокины, в настоящее время в литературе большое внимание уделяется новым биохимическим факторам воспалительной реакции – таким, как матриксные металлопротеиназы (ММП), ингибиторы активности матриксных металлопротеиназ (ТИМП), система сигнальных молекул «рецептор CD40–лиганд CD40» и другие, которые играют важную роль в инициации ранних атеросклеротических изменений, их прогрессировании и развитии острых тромботических осложнений [10]. Повышение уровня маркеров воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции является фактором повышенного риска развития острых атеротромботических событий, особенно после выполненного чрескожного вмешательства, как у больных ИБС, так и при сочетании ИБС с СД [1]. Степень активности системного воспаления у пациентов с ИБС и СД можно рассматривать как наиболее важную характеристику процессов, приводящих к ускоренному развитию повреждений в сосудистой стенке и деструктивных изменений в атеросклеротических бляшках, определяющих актуальность изучаемой проблемы.

Цель

Провести сравнительный анализ и выявить особенности параметров липидного спектра и маркеров сосудистой воспалительной реакции у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией без и в сочетании с СД2.

Материалы и методы

Обследовано 169 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте 60,3±9,8 лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Пациенты распределены на 2 группы. 1-я группа – больные ИБС (n=123), 2-я группа – ИБС с СД2 (n=46). Исследование лабораторных параметров сыворотки крови проводилось в группах больных исходно при поступлении в стационар до проведения коронароангиографии (КАГ).

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия (дата заседания Этического комитета 15.10.2014 г., протокол №12). Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях.

Критериями исключения явились: наличие острого коронарного синдрома давностью менее 30 дней, острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, СД 1 типа, хронической сердечной недостаточности (ХСН) функционального класса (ФК) IV (по NYHA), онкологических и психических заболеваний.

Диагностика форм ИБС и сопутствующей патологии проводилась в соответствии с действующими рекомендациями ЕОК и ВНОК, EASD. Объем диагностических мероприятий включал: клиническое обследование, лабораторные и инструментальные методы оценки состояния коронарного кровообращения (селективную КАГ).

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

Натощак производился забор венозной крови в одноразовые пробирки системы Vacuette (Япония), кровь центрифугировали 15 мин при 2500 оборотах на центрифуге Sigma (Германия). Сыворотку крови пациентов аликвотировали для дальнейшего замораживания (при –70°С). Перед исследованием замороженные аликвоты тщательно перемешивали.

На биохимическом автоматическом анализаторе CobasIntegra 400 plus (Швейцария) исследовали параметры липидного обмена. Определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом; липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – прямым энзиматическим колориметрическим методом; методом иммунотурбидиметрии были получены концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо-В), липопротеинов а (Лп (а)) с помощью аналитических наборов и контрольных материалов «RocheDiagnosticsGmb» (Германия).

В качестве биохимических маркеров воспаления определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ, референсные значения 0–3,0 мг/л) – иммунотурбидиметрическим методом аналитическим набором «C-reactive proteins» (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания); интерлейкин-1бета (ИЛ-1β), референсные значения 0–5,0 пг/мл, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), референсные значения 0–8,11 пг/мл – «сэндвич» и гомоцистеин (HYC), референсные значения 5,0–15,0 мкмоль/л – конкурентными методами (твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа) аналитическими наборами: интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), гомоцистеин соответственно на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США); методом «иммуноферментного сэндвича» – растворимый CD40 – лиганд (sCD40 L) с использованием наборов Human sCD40L Elisa на анализаторе BenderMedSystems, Австрия; рецептор CD40 и матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9), референсные значения 20,3–77,2 нг/мл – Bender Med Systemsane Bioscience company, Австрия; тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), референсные значения 92–116 нг/мл – Human TIMP-1 Elisa K.t Invitrogen, США на анализаторе PersonalLab, Италия.

Углеводный обмен оценивали по содержанию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Концентрацию глюкозы крови определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе CobasIntegra 400 plus. Гликированный гемоглобин определяли хроматографическим методом с помощью анализатора Bio-Rad D10, США.

Расчетным путем были вычислены: ХС ЛПОНП: ЛПОНП=ТГ/2,2; индекс атерогенности: (ИА) = ОХС – ЛПВП/ЛПВП; коэффициент атерогенности (КА) = Апо В/Апо А-I.

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

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

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Между группами использовался t-критерий Стьюдента для обнаружения различий в количественных переменных нормального распределения, непараметрический критерий Манна-Уитни – для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными. Сравнение групп между собой проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Данные представлены в виде M±SD – «среднее значение ± среднеквадратичное отклонение», $p<0,05$. Оценка взаимосвязи признаков, подчиняющихся нормальному и ненормальному распределениям, проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена соответственно.

Результаты и их обсуждение

Характеристика клинико-анамнестических данных в группах пациентов с ИБС с отсутствием и наличием

Таблица 1

Характеристика клинико-анамнестических данных в группах пациентов с ИБС с отсутствием и наличием СД2 (M±SD)

Показатели	Пациенты с ИБС (n=123)	Пациенты с ИБС и СД2 (n=46)	p
Возраст, лет	61,7±9,02	59,7±9,89	0,577
М. Ж.	43 (35%) 80 (65%)	20 (43,5%) 26 (56,5%)	0,308
Не курят Курят	90 (73,2%) 33 (26,8%)	38 (82,6%) 8 (17,4%)	0,203
Длительность СД, годы	7,5±4,20	6,5±5,13	0,617
Длительность ИБС, годы	12,7±9,70	8,6±6,25	0,148
Наличие АГ Длительность АГ, годы	110 (89,4%) 11,7±5,12	44 (95,7%) 9,8±6,13	0,206 0,167
Степень АГ: 1 2 3	 1 (12,2%) 26 (23,6%) 69 (62,7%)	 0 3 (6,8%) 41 (93,2%)	0,001
ФК стенокардии напряжения: 1 2 3	 15 (12,2%) 84 (68,3%) 24 (19,5%)	 2 (4,3%) 27 (58,73%) 17 (37,0%)	0,054
ФК ХСН: 1 2 3	 12 (9,8%) 97 (78,9%) 14 (11,4%)	 1 (2,2%) 28 (60,9%) 17 (37,0%)	0,001
ИМТ, кг/м^2	35,9±3,91	33,0±4,76	0,114
Дислипидемия нет есть	 15 (12,2%) 108 (87,8%)	 2 (4,3%) 44 (95,7%)	0,131
Процент стеноза КА: менее 50% 50–74% 75% и более	 41 (33,3%) 50 (40,7%) 32 (26,0%)	 23 (50,0%) 4 (8,7%) 19 (41,3%)	0,032

Примечание: n – количество пациентов, % – количество пациентов в процентах, p – достоверность различий.

СД2 представлена в табл. 1.

Включенные в исследование пациенты 1-й и 2-й групп не имели статистически достоверных различий (p>0,05): по возрасту, гендерному признаку, по перенесенному инфаркту миокарда в анамнезе (мужской пол 62,6% и 65,2%, женский пол 37,4% и 34,8%), по отдельным факторам риска, наличию и длительности сопутствующей патологии, факту курения, наличию дислипидемии, длительности артериальной гипертонии (АГ), ИБС, СД2. Основное количество пациентов в обеих группах имели II ФК стенокардии напряжения (68,3% и 58,7%) и I степень ожирения (52,8% и 45,7%) соответственно. Достоверно группы различались по степени АГ и ФК сердечной недостаточности (NYHA), где процент пациентов с 3-й степенью АГ и ФК III был значимо выше в группе пациентов с СД (p<0,001). Процент пациентов со значимым стенозом (>50% просвета сосуда) в 1-й группе составил 66,7%, во 2-й группе – 50%, при этом стенозы >75% встречались чаще в группе больных – с СД2 (26% и 41,3% соответственно).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по принимаемой лекарственной терапии на амбулаторном этапе: бета-блокаторы (63,6% и 86,4%), диуретики (72,7% и 59,1%), статины (27,3% и 31,8%), дезагреганты (45,5% и 72,7%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (62,45% и 54,5%; 36,4% и 22,7% соответственно), антагонисты кальция (45,5% и 27,3%; p<0,05) соответственно в 1-й и 2-й группах, таблетированные сахароснижающие препараты (99,4%) – в группе пациентов с СД2.

Характеристика биохимических показателей в группах пациентов с ИБС с отсутствием и наличием СД2 на исходном этапе исследования представлена в табл. 2.

Оценка липидного спектра, при отсутствии достоверных различий между группами, показала наличие превышения референсных значений атерогенных параметров среди пациентов как с отсутствием, так и наличием СД2 (p>0,05): ЛПНП, ТГ, ЛПОНП. Уровень ОХС был достоверно выше во 2-й группе пациентов (p=0,028), уровень ЛП (а) (p=0,015) – в 1-й группе.

Хорошо известно, что СД2, наряду с характерными количественными изменениями, присущи важные качественные изменения в липидном спектре, дополнительно усиливающие его атерогенный потенциал. В результате неферментативного гликозилирования апобелков происходит нарушение клиренса ЛПНП и накопление мелких плотных частиц этого класса. Эти изменения структуры липопротеинов рассматриваются как одна из важнейших причин ускоренного развития атеросклероза при СД2 [11].

В нашем исследовании зарегистрирована равнозначная распространенность повышенного значения ЛПОНП среди обеих групп; уровень ЛПВП менее 1,0 ммоль/л в группе с СД2, выявленный у 20 пациентов (45,3% случаев); гипертриглицеридемия (значения ТГ более 1,75 ммоль/л) – у 41 пациента (89,1% случаев); более высокое значение ЛПНП среди пациентов с СД2 (2,91±1,01 и 3,01±0,80 ммоль/л).

Наличие прямых корреляционных взаимосвязей средней силы (r=0,4–0,5) между гликированным гемоглобином и показателями атерогенной дислипидемии: ОХС (p=0,02), ЛПОНП (p=0,04), ИА (p=0,01), Апо-В (p=0,01) и ТГ (p=0,003) среди пациентов с СД2 ассоциированы с понятием диабетической дислипидемии. Последняя представляет собой специфический вариант атерогенной дислипидемии, способствующий развитию атеросклероза независимо от повышения уровня ОХС и общей фракции ЛПНП. Диабетическая дислипидемия соотносится с риском развития ИБС так же, как изолированная умеренная гиперхолестеринемия [12].

Среднее значение ЛП (а) в 1-й и 2-й группе пациентов находилось на пограничном уровне (30,51±27,05 и 20,61±19,95 мг/дл соответственно), но по возможности развития сердечно-сосудистых катастроф, ввиду структурного сходства ЛП (а) с плазминогеном, позволяет рассматривать его как конкурентного антагониста последнего и может ассоциироваться с повышенным риском возникновения тромбоза коронарных артерий. Согласно ретроспективным исследованиям, повышенные уровни ЛП (а) связаны с прогрессированием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, ранее

Таблица 2

Характеристика биохимических показателей в группах пациентов с ИБС с отсутствием и наличием СД2 на исходном этапе исследования (M±SD)

Показатели	Пациенты с ИБС (n=123)	Пациенты с ИБС и СД2 (n=46)	p
Липидный спектр			
ОХС, ммоль/л	4,93±1,22	5,43±1,12	0,028
ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,26	1,10±0,22	0,170
ЛПНП, ммоль/л	2,91±1,01	3,01±0,80	0,603
ТГ, ммоль/л	2,02±0,83	2,23±1,15	0,549
ЛПОНП, ммоль/л	0,76±0,29	0,83±0,315	0,215
ИА	3,70±1,19	4,11±1,53	0,081
ЛП-(а), мг/дл	30,51±27,05	20,61±19,95	0,015
Апо-А1, мг/дл	149,01±24,85	153,42±27,16	0,322
Ап-В, мг/дл	86,52±21,89	91,73±22,17	0,173
Маркеры воспаления			
вч-СРБ, мг/л	3,01±1,19	3,52±1,21	0,007
ФНО-α, пг/мл	9,81±3,21	10,83±3,61	0,056
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,34±5,61	15,73±6,33	0,001
ИЛ-1β, пг/мл	4,41±1,27	5,25±1,65	0,002
ИЛ-6, пг/мл	3,73±2,58	4,34±3,37	0,357
ИЛ-8, пг/мл	16,22±12,96	19,84±16,37	0,166
CD 40, нг/мл)	90,44±36,18	92,05±40,85	0,623
sCD40L, нг/мл	3,51±1,01	3,54±1,16	0,873
TIMP-1, нг/мл	90,22±17,24	90,16±15,09	0,967
MMP-9, нг/мл	95,93±31,02	92,64±31,10	0,878
Маркеры эндотелиальной дисфункции			
Эндотелин-1, фмоль/л	1,02±0,414	0,90±0,477	0,114
Нитриты, нмоль/л	3,02±1,24	2,94±1,30	0,599
Углеводный обмен			
Глюкоза крови, ммоль/л	5,4±0,79	7,6±1,98	0,000
HbA_{1c}, %	5,5±0,50	7,1±1,00	0,000

Примечание: n – количество пациентов, p – достоверность различий.

не имевших стенозов [13, 14].

Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома ИР, а цитокины служат предикторами сосудистых осложнений СД2 [9].

Во 2-й группе пациентов отмечена существенная гиперактивация маркеров системного и местного воспалительного ответов: hs-CRP (p=0,007), гомоцистеина (p=0,001), ФНО-α (p=0,056). В рамках нормативных значений, но с тенденцией к повышению значений были отмечены уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с 1-й группой.

Кроме того, в группе с наличием СД2 отмечено достоверное повышение уровня цитокина ИЛ-1β (p=0,002). ИЛ-1β является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. В литературе имеются сведения, что нарушение коронарного кровотока с ишемией миокарда ведет к повышению его содержания в крови. Вместе с тем, имеются сообщения и об отсутствии системной активации ИЛ-1β как при стабильной, так и нестабильной стенокардии. Существует мнение, что инициация вялотекущего воспаления, связанная с повышением базового уровня вч-СРБ, ведет к ИР, а индукторами воспаления являются провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-6 и ИЛ-1β [15–18].

В настоящее время повышение уровня гомоцистеина в плазме крови рассматривается как существенный фактор риска атеросклеротического поражения сосудов. Полагают, что гомоцистеин подвергается аутоокислению с образованием свободных радикалов, повреждающих эндотелий сосудов, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, которая запускает сложный каскад ферментативных реакций, приводящих к индукции синтеза ОХС и окислению ЛПНП, что стимулирует процессы атерогенеза [19, 20]. Проведено свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований, которые подтвердили, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является одним из значимых самостоятельных факторов риска раннего и быстрого прогрессирования атеросклероза и тромбоза артерий. В клинических исследованиях отмечено, что ГГЦ за счет окислительного стресса способствует развитию ИР и дисфункции бета-клеток, ускоряя развитие СД [21]. Кроме того, Fonseca V. и соавт. в своем исследовании на крысах показали, что увеличение концентрации гомоцистеина в крови может возникать на фоне гиперинсулинемии, возникающей в результате инъекций инсулина, что может вызывать порочный круг при инсулинозависимом типе течения СД.

Методом бинарной логистической регрессии выявлено, что у пациентов 1-й группы при росте гомоцистеина на 1 мкмоль/л риск СД2 повышается в 1,1 раза (ОШ=1,115; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,011–1,229; p=0,03); в условиях повышенного уровня вч-СРБ более 3 мг/л при дальнейшем его увеличении на 1 мг/л вероятность СД2 возрастает в 3,8 раза (ОШ=3,819; 95% ДИ 1,551–9,404; p=0,004).

В 1-й и 2-й группах выявлены повышенные, но достоверно не различимые значения показателей локальной воспалительной реакции – ММП-9 и снижение показателей ТИМП-1, что совпадает с результатами проведенных экспериментальных и клинических исследований, где при СД2 отмечается тенденция к нарастанию уровня провоспалительных цитокинов и протеиназ при снижении активности противовоспалительных медиаторов. Вместе с тем приводятся данные и о снижении продукции провоспалительных цитокинов при СД, осложненном макроангиопатией [22].

Среди индикаторов сигнальной системы воспаления: CD40, sCD40L в нашем исследовании не зарегистрировано достоверных различий и повышенных значений в обеих группах.

Основная биологическая роль sCD40L, принадлежащего к семейству рецепторов ФНО-α, заключается во взаимодействии с CD40. Основными источниками циркулирующей в крови sCD40L в настоящее время считают активированные тромбоциты. Поступление в кровоток sCD40L способствует повышению тромбогенного потенциала крови, в частности путем стимуляции экспрессии тканевого фактора в клетках, имеющих его. Исследова-

ния данного маркера в основном имеют экспериментальный характер, данные клинических исследований малочисленны [10].

Следует, однако, отметить, что прогностическая значимость показателей, используемых в настоящее время для оценки функции эндотелия, также остается малоизученной. Предполагают, что при СД2 гипергомоцистеинемия может усугублять эндотелиальную дисфункцию, ускорять развитие атеросклеротических процессов, вызывать оксидативный стресс, снижать тромборезистентность, повышать агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. В экспериментальных и клинических исследованиях получены многочисленные свидетельства о наличии эндотелиальной дисфункции у больных СД2. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу С, что может вызывать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность [20].

В нашей работе достоверной разницы в уровнях эндотелина 1–21 и нитритов в основных группах пациентов выявлено не было, однако уровень эндотелина-1 был выше референсных значений в обеих группах пациентов.

Методом корреляционного анализа в исследуемых группах выявлены прямые связи средней силы (r=0,4–0,5) у пациентов с ИБС с СД2: вч-СРБ и ОХС (p=0,004), Апо-В (p=0,02); ИЛ-1β и атерогенных фракций: ОХС (p=0,01), ТГ (p=0,04) и ИА (p=0,01); эндотелина-1 с маркерами системного и местного воспаления: эндотелина-1 с вч-СРБ (p=0,02), ФНО-α (p=0,01), MMP-9 (p=0,05); CD 40 с ТГ (p=0,03), что согласуется с теорией об атеросклерозе как о процессе, сочетающем воспаление и тромбообразование. Отмечены связи между стажем СД2 с ИМТ (p=0,002) и уровнем гомоцистеина (p=0,02). Гипергомоцистеинемия более 15 мкмоль/л во 2-й группе пациентов встречалась достоверно чаще, чем в группе без СД2 и была значимо взаимосвязана с уровнем гликемии (p=0,04, r=0,40). В 1-й группе выявлены прямые взаимосвязи средней силы (r=0,4) стажа курения с атерогенными параметрами липидного спектра: ТГ (p=0,03) и ЛПНП (p=0,03); вч-СРБ с гомоцистеином (p=0,028), ИЛ-6 (p=0,031).

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие тесной взаимосвязи параметров липидного профиля и маркеров сосудистого воспаления у пациентов обеих группах, что может обусловливать их роль как в инициации атеросклеротических изменений, так и в деструкции имеющихся атеросклеротических бляшек.

Заключение

Результаты сравнительного анализа изучаемых биохимических характеристик свидетельствуют о том, что у больных ИБС, стабильной стенокардией в сочетании с СД2, по сравнению с пациентами ИБС без СД, на фоне равноценно повышенных уровней атерогенных параметров липидного профиля и дезорганизации эндотелиальной системы зарегистрирована значимая гиперактивация маркеров сосудистого воспалительного ответа за счет параметров вч-СРБ, гомоцистеина и интерлейкина 1β. Степень активности системного воспаления в условиях хронической гипергликемии у пациентов с ИБС и СД можно рассматривать как наиболее важную характеристику, свидетельствующую о наличии высокого риска развития нежелательных сосудистых осложнений, в том числе дестабилизации атеросклеротической бляшки и развития атеротромбоза.

Дополнительная информация

Финансирование работы

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

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Петелина Т.И. – концепция, дизайн работы, анализ результатов, написание текста статьи; Мусихина Н.А. – анализ результатов, написание текста статьи; Гапон Л.И. – концепция работы, написание текста статьи; Еменева И.В. – сбор материалов, написание текста статьи; Горбатенко Е.А. – статистическая обработка собранного материала.

Список литературы | References

1. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №5. – С. 406-413. [Golukhova EZ, Kuznetsova EV. Myocardial revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus: An overview of modern techniques. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):406-413. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM8031
2. Волков В.И., Серик С.А. Сахарный диабет и коронарный атеросклероз. // Атеросклероз. -2011. – Т. 7. – №2 – С. 16-22. [Volkov VI, Serik SA. Diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;7(2):16-22. (in Russ.)]
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
5. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., и др. Влияние сахарного диабета второго типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Кардиология. – 2012. – №11 – С. 33-41. [Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Effect of diabetes of the second type on the

prevalence of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Cardiology*. 2012;11:33-41. (in Russ.)]
6. Muir RL. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *J Vasc Nurs*. 2009;27(2):26-30. doi: 10.1016/j.jvn.2009.03.001
7. Безбородова Т.А., Тарасов А.А, Резникова Е.А., и др. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом. // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13. – №1 – С. 28-33. [Bezborodova TA, Tarasov AA, Reznikov EA, et al. Diagnostic use of new pathogenic markers of vascular lesions in diabetic patients. *Cytokines and inflammation*. 2014;13(1):28-33. (in Russ.)]
8. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. // Русский медицинский журнал. – 1999. – №5 – С. 44-49. [Titov VN. The generality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Russian Medical Journal*. 1999;(5):44-49. (in Russ.)]
9. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда. // Цитокины и воспаление. – 2012. – №2 – С. 44-50. [Gruzdev OV, Barbarash OL, Akbasheva OE. markers of insulin resistance and inflammation in acute myocardial infarction. *Cytokines and inflammation*. 2012;(2);44-50. (in Russ.)]
10. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Орлова О.В., и др. CD 40 лиганд у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5.- №7 – С. 101-111. [Shevchenko OP, Prirodova OF, Orlova OV, et al. CD 40 ligand in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2006;5(7):101-111. (in Russ.)]
11. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции. // Русский медицинский журнал. – 2008. – №11:1561. [Janashia PH, Mirina EY. Violation of lipid metabolism in type 2 diabetes and its correction options. *Russian Medical Journal*. 2008;(11):1561 (in Russ.)]
12. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(Supplement 1):S83-S86. doi: 10.2337/diacare.26.2007.S83
13. Discepolo W, Wun T, Berglund L. Lipoprotein(a) and thrombocytes: potential mechanisms underlying cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(3-4):314-321. doi: 10.1159/000093224
14. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, et al. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):446-452. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.047
15. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. 2007;56(3):872-878. doi: 10.2337/db06-0922
16. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевин Н.А., и др. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца. // Кардиология. – 2012. – №4 – С. 4-8. [Gusev DE, Potievsky BG, Raychevin NA, et all. Markers of inflammation in different forms of coronary heart disease. *Cardiology*. 2012;(4):4-8 (in Russ.)]
17. Климонтов В.В., Тян Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 295-302. [Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, Myakina NE, Lykov AP, Konenkov VI. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):295-302. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM7928
18. Бабаева А.Р., Тарасов А.А.. Безбородова Т.А., и др. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 1. – №33 – С. 308. [Babayev AR, Tarasov AA, Bezborodov TA, et al. The concept of systemic inflammation in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2010;1(33):308. (in Russ.)]
19. Кравчук Н.А. Гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа. // Здоровье Украины. – 2012. – №4 – С. 52-56. [Kravchuk NA. Hyperhomocysteinemia, cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Health Ukrainy*. 2012;(4):52-56. (in Russ.)]
20. Давыдчик Э.В., Снежитский В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. // Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. – 2015. – №1 – С. 9-13. [Davidchek EV, Snezitckyi VA, Niconova LV. Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and Diabetes mellitus. *Education Establishment Grodno State Medical University*. 2015;(1): 9-13. (in Russ.)]
21. Potter K. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *Clin.Biochem*. 2008;45: 27-30.
22. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS One*. 2008;3(3):e1774. doi: 10.1371/journal.pone.0001774

Информация об авторах [Authors Info]

Петелина Татьяна Ивановна, д.м.н., с.н.с. [**Tatiana I. Petelina**, MD, PhD, senior research associate]; адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111 [address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026 Russian Federation]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6251-4179; eLibrary SPIN: 5896-5350; раб.тел.: 8(3452)20-42-37; e-mail: petelina@cardio.tmn.ru

Мусихина Наталья Алексеевна, к.м.н. [Natalia A. Musikhina, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9607-7245; eLibrary SPIN: 9244-6574; email: musikchina@cardio.tmn.ru. Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., профессор [Liudmila I. Gapon, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3620-0659; eLibrary SPIN: 2291-2342; email: gapon@cardio.tmn.ru. Еменева Ирина Владимировна, аспирант [Irina V. Emeneva, MD, PhD canidate]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9998-5409; email: osipova@cardio.tmn.ru. Горбатенко Елена Александровна [Elena A. Gorbatenko]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0858-2933; email: elena@cardio.tmn.ru.

Цитировать:

Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Еменева И.В., Горбатенко Е.В. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20. — №3. — С. 194-200. doi: 10.14341/7959

To cite this article:

Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Emeneva IV, Gorbatenko EA. Lipid profile and markers of vascular inflammation in patients with stable angina in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):194-200. doi: 10.14341/7959