

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.

*НИЗАМЕТДИНОВА У.Ж., ХУДАЙБЕРГАНОВА Д.Х.
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ,
ТАШКЕНТ, УЗБЕКИСТАН*

Актуальность. Частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом (СД) выше, чем в среднем в популяции, а прогноз жизни у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД хуже по сравнению с прогнозом у пациентов без диабета. Учитывая большую распространенность СД среди населения и высокую смертность больных диабетом, связанную с сердечно-сосудистой патологией, изучение механизмов развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД остается одной из наиболее актуальных задач кардиологии и диабетологии [1]. В последние десятилетия активно обсуждается роль хронического воспалительного процесса в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и СД [2, 3]. ИБС у больных СД в сравнении с пациентами без этого заболевания развивается в более раннем возрасте и характеризуется более тяжелым поражением коронарных артерий с вовлечением дистального русла [2,3]. 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.

Целью работы явилось изучение маркеров сосудистого воспалительного процесса у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы исследования. Обследовано 69 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте $60,3 \pm 9,8$ лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Пациенты были распределены в 2 группы: 1 группа – пациенты с ИБС, стабильной стенокардией ($n=30$), 2 группа – пациенты с ИБС, стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа ($n=39$). В обеих группах пациентов ИБС была равноценно представлена в виде стабильной стенокардии напряжения в рамках I, II и III ФК. Во 2-й группе пациенты имели СД 2 типа в состоянии компенсации и субкомпенсации (HbA1C от 7,0 до 8,0%). В качестве биохимических маркеров воспаления определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ, референсные значения 0–3,0 мг/л) и фибриноген – иммунотурбидиметрическим методом аналитическим набором «С-reactive

proteins» (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания). Углеводный обмен оценивали по содержанию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Расчетным путем были вычислены: ХС ЛПОНП: ЛПОНП=ТГ/2,2; индекс атерогенности: (ИА) = ОХС – ЛПВП/ЛПВП; Исследование вазорегулирующей функции эндотелия проводилось с использованием проб с реактивной гиперемией (РГ). Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерение ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128XP/10 США, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. В исходном состоянии измеряли диаметр ПА и максимальную скорость кровотока в ней. Затем для получения увеличенного кровотока, вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до полного прекращения кровотока в ПА на 5 минут. Статистический анализ данных исследования проводился с использованием пакетов статистических программ EXCEL и Statistica 6.0. Рассчитаны средние величины, их стандартные ошибки и доверительный 95%-й интервал.

Полученные результаты.

Включенные в исследование пациенты 1-й и 2-й групп не имели статистически достоверных различий (p>0,05): по возрасту, гендерному признаку, по отдельным факторам риска, наличию и длительности сопутствующей патологии, факту курения, наличию дислипидемии, длительности ИБС, СД2. 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%), антиагреганты (45,5% и 72,7%), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (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 СД 2.

Таблица 1. Характеристика биохимических показателей в группах пациентов с ИБС с отсутствием и наличием СД2 на исходном этапе исследования

Показатели	Пациенты с ИБС (n=33)	Пациенты с ИБС и СД 2 (n=36)	p
ОХС, ммоль/л	4,80±0,11	5,61±1,23	0,008
ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,26	1,10±0,22	0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,01	3,01±0,80	0,01
ТГ, ммоль/л	2,02±0,83	2,23±1,15	0,01

ЛПОНП, ммоль/л	0,76±0,29	0,83±0,3	0,03
ИА	3,70±1,19	4,11±1,53	0,01
СРБ, мг/дл	3,90±2,90	5,06±4,33	0,05
Фибриноген, мг/дл	380	410	0,01

n – число пациентов, p – достоверность различий

Сравнительный анализ лабораторных параметров липидного профиля на исходном этапе выявил достоверное превышение уровня общего ХС, ЛПНП во 2-й группе пациентов с ИБС и СД по сравнению с 1-й группой (табл.2). Полученные результаты согласуются с литературными данными о наличии более выраженного нарушения атерогенного профиля липидов у пациентов с наличием гипергликемии на фоне ИБС [3, 10]. Оценка параметров воспалительной реакции зарегистрировала достоверно более высокий уровень СРБ и фибриногена во 2-й группе пациентов, соответственно 1,3 раза и 1,1 раза больше чем в 1-й группе. В 1-й группе отмечается тенденция к повышению уровня СРБ и фибриногена. Предполагают, что при СД2 повышение СРБ может усугублять эндотелиальную дисфункцию, ускорять развитие атеросклеротических процессов, вызывать оксидативный стресс, снижать тромборезистентность, повышать агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. У больных 1 группы в покое диаметр ПА составил 4,47±0,06 мм. В фазу реактивной гиперемии (сразу после декомпрессии) отмечалось увеличение диаметра ПА на 7,4%, составляя 5,17±0,89 мм (P>0,05).

У больных второй группы исходный диаметр составил 3,30±0,48мм., что на 25,9% ниже данного показателя больных 1 группы, что свидетельствует о более выраженных нарушениях функции эндотелия у этой группы больных. Измерение данного параметра сразу после пробы с РГ показал, что он увеличился 7,4% от исходного уровня, составляя 3,97±1,054 мм (P>0,05) соответственно, что сохранялось и на 60 секунде после пробы, составляя 3,83±0,72мм. Согласно данным литературы именно пациенты с СД обладают более выраженной степенью эндотелиальной дисфункции, наряду со степенью выраженности атеросклероза, риском прогрессирования стеноза коронарных артерий.

Оценка корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами во 2-й группе выявила наличие прямых корреляций между достоверно высокими показателями атерогенных липидов, качественным показателем наличия СД и повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1C и ЛПНП; r=0,4 при p=0,01; СД и ЛПНП; r=0,3 при p=0,03; HbA1C и ТГ; r=0,3 при p=0,03), что может свидетельствовать об участии нарушения углеводного обмена в патогенезе коронарного атеросклероза

Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома инсулинорезистентности, а цитокины служат предикторами сосудистых осложнений СД2 [5]. В настоящее время повышение уровня маркеров воспаления в плазме крови рассматривается как существенный фактор риска атеросклеротического поражения сосудов. Наличие СД ассоциировано с повышением уровня маркеров субклинического системного воспаления. В частности, обнаружено, что уровень СРБ положительно коррелирует с уровнем гликозилированного гемоглобина [6]. У больных ИБС, страдающих СД, содержание маркеров воспаления, таких как СРБ, фибриноген, лейкоциты периферической крови, более высокое, чем у больных ИБС без СД [7]. Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие тесной взаимосвязи параметров липидного профиля и маркеров сосудистого воспаления у пациентов обеих групп, что может обуславливать их роль как в инициации атеросклеротических изменений. Степень активности системного воспаления у пациентов можно рассматривать, как наиболее важную характеристику процессов, приводящих к развитию деструктивных изменений атеросклеротической бляшки. Повышение уровня провоспалительных цитокинов СРБ и фибриногена у пациентов с ИБС без и с наличием СД 2 типа описаны в литературных источниках [13, 14].

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 СРБ, и фибриногена. Исходя из полученных результатов осуществление динамического контроля за представленными лабораторными маркерами может иметь важную прогностическую ценность в плане разработки и осуществления мер по своевременной коррекции проводимой медикаментозной терапии, что, повышая приверженность пациентов к лечению, безусловно, приведет к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

- Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек. *Consilium medicum*. 2001;1 (10):464–468.
- Лукьянчиков В.С., Зверева И.В. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа. *Русский медицинский журнал*. 2008;4:14–20.

- Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. Русский медицинский журнал. 2009;5:44–49.
- Серик С.А., Степанова С.В., Волков В.И. Воспалительная активация при стабильной и нестабильной стенокардии // Укр. терапевт. журн. – 2002. – № 4. – С. 38-43.
- Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point // Thrombosis J. – 2003. – Vol. 1, № 1. – P. 4-14.
- Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // Amer. J. Cardiology. – 1999. – Vol. 83, № 3. – P. 376-382.
- Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST) // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 16. – P. 2055-2059.
- Ikonomidis I., Andreotti F., Economou E. et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 8. – P. 793-798.
- Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91, № 11. – P. 988-998.
- Ono K., Matsumori A., Shioi T. et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 2. – P. 149-156.
- Opal S.M., DePalo V.A. Anti-Inflammatory cytokines // Chest. – 2000. – Vol. 117, № 4. – P. 1162-1172.
- Orus J., Roig E., Perez-Villa F. et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure // J. Heart. Lung Transplant. – 2000. – Vol. 19, № 5. – P. 419-425.
- Parissis J.T., Adamopoulos S., Karas S.M. et al. An overview of inflammatory cytokines cascade in chronic heart failure // Hellenic J. Cardiology. – 2002. – № 43. – P. 18-28.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M. et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 18. – P. 2149-2153.
- Robbins M., Topol E. J. Inflammation in acute coronary syndromes // Cleveland Clinic. J. Med. – 2002. – Vol. 69 (Suppl. 2). – P. 130-142.