

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Тарасов Андрей Анатольевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ
В РАЗВИТИИ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

14.01.04. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант-
заведующий кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
доктор медицинских наук, профессор
БАБАЕВА Аида Руфатовна

Волгоград – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение. Актуальность исследования.....	4
ЧАСТЬ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА	
Глава 1. Современный подход к оценке факторов риска развития сердечно- сосудистых заболеваний.....	20
Глава 2. Дисфункция эндотелия и иммунное воспаление как факторы развития и прогрессирования коронарного атеросклероза.....	33
Глава 3. Дисфункция эндотелия и иммунное воспаление как факторы развития и прогрессирования ангиопатий при сахарном диабете 2 типа	64
ЧАСТЬ II. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Глава 4. Дизайн и методы исследования.....	89
4.1 Дизайн исследования.....	89
4.2 Общая характеристика пациентов.....	95
4.3 Методы исследования.....	97
Глава 5. Сравнительная оценка маркёров эндотелиальной дисфункции, уровня ауто- антител и провоспалительных цитокинов в основных и в контрольной группах..	120
5.1. Особенности течения сердечно-сосудистой патологии в группах и закономерности распределения исследованных показателей.....	120
5.2. Циркулирующие маркёры эндотелиальной дисфункции	124
5.3. Ключевые провоспалительные цитокины.....	126
5.4. Уровни аутоантител к компонентам соединительной ткани.....	128
5.5. Показатель функции эндотелия.....	130
Глава 6. Анализ взаимосвязей маркёров эндотелиальной дисфункции, уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов.....	132
6.1. Взаимосвязи маркёров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при бессимптомном атеросклерозе.....	133
6.2. Взаимосвязи маркёров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при ИБС.....	136
6.3. Взаимосвязи маркёров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа.....	139
Глава 7. Сравнительный анализ показателей маркёров ЭД, провоспалительных цитоксинов и аутоантител в зависимости от ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней.....	142
7.1. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от наличия СД 2 типа в отсутствие ИБС и при ИБС.....	142
7.2. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от наличия ИБС при СД 2 типа.....	146
7.3. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от наличия метаболического синдрома.....	148
7.4. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от тяжести поражения миокарда и почек.....	152
Глава 8. Комплексная оценка вклада традиционных факторов риска в развитие серечно-сосудистых осложнений у лиц в основных группах.....	158
8.1. Оценка информативности SCORE в стратификации риска развития серечно-сосудистых осложнений при бессимптомном атеросклерозе.....	158
8.2. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие серечно-сосудистых осложнений при бессимптомном атеросклерозе.....	161

8.3. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС.....	163
8.4. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа без ИБС.....	165
8.5. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа и ИБС.....	167
Глава 9. Комплексная оценка вклада маркёров эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов и аутоантител в развитие сердечно-сосудистых событий при БАС, ИБС, СД 2 типа и МС.....	170
9.1. Кластерный анализ вклада изученных показателей в течение бессимптомного атеросклероза.....	171
9.2. Кластерный анализ вклада изученных показателей в течение ИБС в отсутствие сахарного диабета 2 типа.....	173
9.3. Анализ вклада изученных показателей при СД 2 типа в отсутствие ИБС.....	175
9.4. Анализ вклада изученных показателей при СД 2 типа и ИБС.....	176
9.5. Анализ вклада изученных показателей в зависимости от наличия метаболического синдрома.....	178
Глава 10. Информативность внесения маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в систему стратификации сердечно-сосудистого риска...	185
10.1. Информативность оценки традиционных факторов риска при бессимптомном атеросклерозе.....	185
10.2. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при бессимптомном атеросклерозе.....	187
10.3. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и ЭД при бессимптомном атеросклерозе.....	191
10.4. Информативность оценки традиционных факторов риска при ИБС.....	208
10.5. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при ИБС.....	213
10.6. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и ЭД при ИБС.....	216
10.7. Информативность оценки традиционных факторов риска при СД 2 типа в отсутствие ИБС.....	228
10.8. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при СД 2 типа в отсутствие ИБС.....	231
10.9. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и ЭД при СД 2 типа без сопутствующей ИБС.....	234
10.10. Информативность оценки традиционных факторов риска при СД 2 типа и ИБС.....	244
10.11. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при СД 2 типа и ИБС.....	248
10.12. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и ЭД при СД 2 типа и сопутствующей ИБС.....	251
Обсуждение результатов исследования.....	264
Выводы.....	284
Практические рекомендации.....	287
Список использованных сокращений.....	288
Список литературы.....	290

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжают оставаться одной из важнейших проблем всемирного здравоохранения, оставаясь в РФ ведущей причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения [103]. Заболеваемость ИБС в РФ растет, а по показателю смертности от сердечно-сосудистых заболеваний страна находится на одном из первых мест среди развитых стран [105]. В настоящее время в структуре причин смертности заболевания системы кровообращения в РФ по-прежнему занимают лидирующее место, обуславливая почти половину летальных исходов[119].

По данным Heart Disease and Stroke Statistics: A Report From the American Heart Association, в США в 2016 году смертность от ССЗ составляла 219 случаев на 100000 населения, в РФ (Российский статистический ежегодник, 2017) в этом же году – 616 случаев на 100000 населения, снизившись к 2018 году до показателя 574 случая на 100000 населения (Российский статистический ежегодник, 2019).

Целенаправленное проведение профилактических мероприятий в развитых странах позволило снизить частоту инфарктов миокарда и показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в основном лишь у лиц раннего и среднего взрослого возраста [142,300,334,335]. В старших возрастных группах данный показатель остается стабильным и составляет 2-3% в год [81,134].

В 2006 году ООН своей Резолюцией признала сахарный диабет одной из наиболее актуальных неинфекционных эпидемий, угрожающих человечеству. Распространенность СД увеличивается во всем мире, и, по данным ВОЗ, к 2045 году заболеваемость СД 2 типа достигнет 629 миллионов человек в год (Atlas IDF, 8th ed., 2019). Сердечно-сосудистые осложнения при СД 2 типа являются основной причиной инвалидизации и смертности больных, и наличие СД автоматически относит пациента к категории высокого и очень высокого риска [350].

По абсолютному числу зарегистрированных больных СД 2 типа, которое составляет более 12 миллионов человек, РФ занимает 5 место в мире (Atlas IDF, 7th

ed., 2015). На долю макрососудистых осложнений (в первую очередь ИБС, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и хроническую сердечную недостаточность) приходится до 80% неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа (Дедов И. И., 2012). При наличии поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний при СД 2 типа используется понятие «экстремальный риск» [132,283].

Данные тенденции диктуют необходимость поиска новых путей снижения смертности от ассоциированных с атеросклерозом заболеваний. В условиях широкого использования тромболизиса и инвазивных методов лечения острых коронарных синдромов показатели смертности от ИМ в РФ остаются относительно стабильными. Поэтому основные усилия должны быть направлены на предотвращение развития обострений ИБС, что представляется возможным лишь при детальном изучении основных молекулярных механизмов повреждения сосудистой стенки при атеросклерозе, выявлении наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз, и оценке возможностей для их коррекции.

Проблема точности при стратификации у лиц с субклиническим атеросклерозом, в особенности в отсутствие классических факторов высокого риска, а также при уже имеющейся ИБС и при СД, а также в ряде других ситуаций, для российского здравоохранения в настоящее время стоит достаточно остро.

Как показывают статистические данные, применение современной системы стратификации риска (SCORE) для определенных категорий лиц может быть малоэффективным [332]. И в системе SCORE, и во Фремингемской системе стратификации риска у 30-40% лиц с низким и промежуточным риском последний значительно недооценивается, поэтому существующие системы стратификации недостаточно эффективны у лиц без высокого риска, в особенности, в раннем и среднем взрослом возрасте [19].

В то же время клиническая практика показывает, что более чем у 70% лиц, госпитализированных по поводу ИБС, ранее не отмечалось повышения уровня ЛПНП, более чем у 60% - уровня триглицеридов, и у 45% больных ИБС не обнаруживалось снижения уровня ЛПВП [332].

Ни в США, ни в Европе, ни в РФ на сегодняшний день не существует единой для фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений системы стратификации риска. Эффективность традиционных применяемых подходов не всегда высока, а результаты иногда противоречивы и неоднозначны, что среди медицинских специалистов известно как парадокс Роуза [98].

Остро стоит вопрос выявления так называемых «уязвимых пациентов», то есть лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшем будущем, требующих наиболее активных лечебно-диагностических вмешательств. Данный вопрос имеет наибольшую актуальность для бессимптомных пациентов, имеющих субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов.

Проблема недостаточной предсказательной способности применяемых в широкой практике методов оценки риска остается актуальной до настоящего времени и попытки ее решения осуществляются по двум направлениям. Первое направление заключается в выявлении с помощью методов прямой визуализации клинически значимых атеросклеротических изменений и использовании их для оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Второе направление предполагает привнесение в существующие системы стратификации дополнительных маркеров, которые позволили бы существенно повысить их предсказательную способность.

При этом, согласно рекомендациям экспертов, каждый такой маркер-реклассификатор изменять величину риска при внесении в систему стратификации, а также характеризоваться простотой, достоверностью и приемлемой стоимостью измерения [18].

С учетом того, что в настоящее время основным эффектором и мишенью при развитии атеросклероза считается эндотелий [55,420,427], изучение роли циркулирующих маркеров ЭД в патогенезе и клинике ИБС, а также влияния изменений их содержания на прогноз больных и течение заболевания, может являться перспективным направлением оценки риска развития осложнений при коронарном атеросклерозе, и, следовательно, мишенью для фармакотерапии

[154,176,307].

Другим направлением в решении данной проблемы может служить изучение роли и характера изменений провоспалительных цитокинов, являющихся молекулярной основой воспалительного процесса (low-grade inflammation), лежащего в основе развития и прогрессирования атеросклероза [38,84,86].

Данные проведенных иммунологических исследований при ИБС показывают, что по мере прогрессирования заболевания в его развитии начинают принимать участие иммунные механизмы, а именно аутоантитела к различным структурным компонентам сердечно-сосудистой системы: липидным компонентам атеросклеротических бляшек, к миокарду и к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки [56,85]. В целом ряде исследований показана негативная роль аутоиммунных процессов в развитии и течении данного заболевания [37,39,72]. Поэтому изучение влияния аутоиммунных процессов на течение коронарного атеросклероза также может быть перспективным направлением в плане оценки риска при атеросклерозе и, следовательно, для профилактики его осложнений.

Использование наряду с инструментальными визуализационными методами (оценка состояния комплекса интима-медия в каротидных артериях, индекс коронарного кальция) оценки современных «циркулирующих» маркёров показывает их высокую прогностическую значимость. Так, внесение новых факторов риска, таких как вч-СРБ в шкалу Reynolds Score [396], увеличило индивидуальный риск в сравнении с FRS (классическая Фремингемская система оценки риска) почти в 2 раза.

Согласно рекомендациям экспертов [18,98,140], перспективный маркёр должен обладать простым, достоверным и недорогим способом измерения, должен быть значимым фактором риска «больших» осложнений ИБС и быть потенциально корригируемым параметром, то есть его уровень должен влиять на величину риска в процессе терапии.

Исследование уровней аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки, циркулирующих маркёров ЭД и ключевых провоспалительных цитокинов как маркёров сердечно-сосудистого риска в целом соответствуют

предъявляемым требованиям в отношении простоты, достоверности и доступности выполнения измерительных методик в реальной клинической практике.

Фундаментальная теория патогенеза атеросклероза, принятая в настоящее время [38,59,87], предполагает, что на этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, которое возникает под действием факторов риска морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур[67]. Причиной этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку ФР (пульсовой волны при АГ, метаболитов табачного дыма, катехоламинов, продуктов гликозилирования и других). Под действием первичного повреждения эндотелий экспрессирует цитокины, факторы роста, который обуславливают низкоактивный воспалительный ответ (Low-Grade Inflammation), что приводит к активации в сосудистой стенке взаимосвязанных с ним систем и механизмов (активация системы матриксных металлопротеиназ, экспрессия белков теплового шока, увеличение продукции реактивных форм азота). Обнажение субэндотелиальных структур в результате дисфункции эндотелия и дезорганизация соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в результате активации воспалительных механизмов индуцируют гуморальный иммунный ответ в виде продукции аутоантител к антигенам нестабильных атеросклеротических бляшек и компонентам соединительной ткани сосудистой стенки.

В то же время остаются недостаточно изучеными взаимосвязи циркулирующих маркёров ЭД с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе повреждения сосудистой стенки, малоизученным остаётся вклад циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления в развитие сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях атеросклеротического процесса, имеется мало данных о вкладе ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител и эндотелиальных факторов в повреждение сосудистой стенки в зависимости от наличия СД и МС.

Изучение роли циркулирующих маркёров ЭД, отражающих различные

функции сосудистого эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и эндотелиальной NO-синтазы), ключевых провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, а также аутоантител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки (коллагену I и III типов, сульфатированным гликозаминогликанам и гиалуроновой кислоте) раскрывает молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждения сосудистой стенки при атеросклерозе, диабетической макроангиопатии коронарных сосудов, и выявить наиболее значимые в плане развития неблагоприятных исходов прогностические маркеры, улучшает качество диагностики ИБС и субклинического атеросклероза, оптимизирует алгоритм обследования больных, что в дальнейшем предоставляет выбор возможности коррекции течения заболевания, и, следовательно, улучшения прогноза.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления кафедры факультетской терапии ВолгГМУ «Роль системного воспаления в развитии сосудистых поражений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией». Тема диссертации утверждена Ученым Советом ВолгГМУ (протокол №4 от 08 декабря 2010 года).

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось раскрытие ключевых звеньев патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа, а также разработка нового подхода к стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений на основе оценки маркеров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления у лиц с БАС, при ИБС и при СД 2 типа для выявления наиболее уязвимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений лиц при данных состояниях.

Задачи исследования

1. Сравнительная оценка показателей, характеризующих ЭД (уровень ЭТ-1, ффВ, eNOS и проба с ЭЗВД), активность системного иммунного воспаления

(сывороточные концентрации ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) и содержание аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в сыворотке крови (анти-К, анти-ХиС и анти-ГК), у лиц из контрольной группы, у лиц с БАС, у больных ИБС, СД 2 типа в зависимости от наличия манифестной ИБС, поражения органов-мишеней и наличия СД 2 типа и МС.

2. Комплексная оценка взаимосвязи показателей, характеризующих ЭФ, неспецифический и аутоиммунный компоненты воспаления между собой, с «классическими» факторами риска и со структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, определяющими течение заболевания, в исследованных группах больных при помощи корреляционного анализа.
3. Сравнительная оценка показателей маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки при БАС, у больных ИБС и у больных СД 2 типа в зависимости от тяжести поражения органов-мишеней (миокарда и почек).
4. Комплексная оценка вклада традиционных факторов риска и вклада маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет проспективного наблюдения при помощи кластерного анализа и выделение профиля маркёров, наиболее информативных в плане оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в исследованных когортах больных.
5. Сравнительная оценка информативности определения показателей из профиля традиционных факторов риска и из профиля маркёров ЭД и иммунного воспаления в основных группах при помощи ROC-анализа путем определения AUC, и анализа таблиц сопряженности 2x2 с вычислением статистик связи и оценкой относительного риска (RR).
6. Оценка эффективности включения в систему стратификации риска, основанную на оценке наиболее информативных традиционных факторов, показателей ЭД и иммунного воспаления, оценка RR, NNT и коэффициента риска HR.

7. Разработка алгоритма стратификации наиболее уязвимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений лиц в исследованных группах на основе оценки профиля традиционных факторов риска и показателей маркёров ЭД и иммунного воспаления.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ показателей, характеризующих активность системного неспецифического воспалительного ответа – ключевых провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки (суммарных антител к коллагену I и III типа, ГК и ХС) у больных манифестными хроническими формами ИБС, у больных СД 2 типа, у лиц с БАС и в группе контроля (лица без признаков атеросклеротического поражения сосудов). Показано, что ИБС как клинически манифестная форма коронарного атеросклероза характеризуется более выраженными сдвигами со стороны изученных биомаркеров ЭД (ффВ, ЭТ-1, eNOs), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), аутоантител к коллагену, ГК и ХиС.

Впервые выполнен комплексный анализ взаимосвязи инструментальных и биохимических (уровней ЭТ-1, ффВ, eNOS) показателей, характеризующих ЭФ, уровня ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки. У больных манифестными хроническими формами ИБС, при СД 2 типа у лиц с БАС выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь между исследованными маркерами ЭД, провоспалительными цитокинами и уровнем антител к компонентам соединительной ткани между собой с одной стороны и с традиционными ФР и поражением органов мишеней – с другой стороны.

Впервые изучены особенности изменения уровня маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в зависимости от поражения органов-мишеней, наличия МС и СД 2 типа. Показано, что у пациентов с

сопутствующим МС или СД 2 типа имело место достоверное превышение уровня провоспалительных цитокинов, маркеров ЭД и антител к компонентам соединительной ткани по сравнению с группами БАС и ИБС без указанных метаболических расстройств.

Впервые с целью оценки вклада изученных циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления в частоту и тяжесть развития сердечно-сосудистых осложнений в когортах больных БАС, ИБС, СД 2 типа и МС проведен кластерный анализ и выделены кластеры наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений маркёров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от наличия манифестной ИБС, наличия СД 2 типа и МС. Выявлено, что среди исследованных маркёров наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят такие показатели, как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ; при ИБС – eNOs, ФНО- α , анти-К и анти-ГК. У лиц с СД 2 типа без ИБС – ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ.; при ИБС на фоне СД 2 типа - ффВ, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК. При БАС на фоне МС основной вклад вносят уровни ИЛ-1 β , анти-ГК и ПФЭ, в отсутствие МС - eNOs, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК. При ИБС на фоне МС основной вклад вносят такие маркёры как eNOs, анти-К, анти-ГК и ПФЭ, в отсутствие МС - ЭТ-1, eNOs, ФНО- α , ИЛ-6, анти-ГК и ПФЭ.

Впервые дана оценка прогностической значимости определения маркёров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов и уровня аутоантител к компонентам соединительной ткани при БАС, при СД 2 типа и при клинически выраженных формах ИБС. Установлено, что при БАС среди маркёров иммунного воспаления и ЭД наиболее информативны уровень ИЛ-1 β , анти-К, анти-ГК и анти-ХиС; при ИБС в отсутствие СД 2 типа – уровень eNOs и анти-ГК. При СД 2 типа в отсутствие ИБС - уровень антител к ХиС и ПФЭ; при ИБС на фоне СД 2 типа – уровень ИЛ-6 и уровень антител к ГК.

Впервые определены дискриминационные значения для прогностически значимых показателей при БАС, при СД 2 типа и при ИБС и дана оценка риска наступления неблагоприятных клинических исходов и предложен инновационный

алгоритм стратификации «уязвимых» больных в указанных группах с использованием уровней циркулирующих маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки. Наиболее эффективным для выявления максимально уязвимых в плане развития ССО пациентов при наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска по совокупности показателей при БАС является дополнительная оценка уровней ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл) и анти-К (дискриминант 0,23 мкг/мл); при ИБС в отсутствие СД 2 типа – оценка уровней анти-ГК (дискриминант 2,7 U) и eNOs (дискриминант 235 пг/мл); у лиц с СД 2 типа без ИБС – оценка ПФЭ (дискриминант <5%) и уровня анти-ХиС (дискриминант 1,9 U); при ИБС на фоне СД 2 типа – оценка уровня ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл).

Научно-практическая значимость работы и внедрение результатов исследования в клиническую практику

В результате проведенного исследования раскрыты ключевые звенья патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа: получены доказательства взаимосвязи воспалительных иммунных механизмов, продукции аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки с развитием ЭД и атерогенезом; выявлены особенности изменений профиля циркулирующих маркёров иммунного воспаления и ЭД в зависимости от наличия манифестной ИБС, наличия МС, СД 2 типа и от тяжести поражения миокарда и почек; продемонстрирован вклад маркёров иммунного воспаления и ЭД в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС, при ИБС и при СД 2 типа.

С практической точки зрения работа позволяет использовать инновационный подход к оценке 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: на основе полученных данных разработан алгоритм оценки риска ССО, предполагающий включение в систему стратификации маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления.

Путем статистического анализа нами установлено, что при БАС среди маркёров иммунного воспаления и ЭД наиболее информативны уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл; RR 2,8), анти-К (дискриминант 0,23 мкг/мл; RR 8,3), анти-ГК (дискриминант 1,82 U; RR 7,5) и анти-ХиС (дискриминант 1,7 U; RR 5,1); при ИБС в отсутствие СД 2 типа – уровень eNOs (дискриминант 235 пг/мл; RR 1,7) и анти-ГК (дискриминант 2,7 U; RR 2,0). В когорте лиц с СД 2 типа без ИБС – уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U, RR 3,8) и ПФЭ (дискриминант <5%, RR 3,9); при ИБС на фоне СД 2 типа – уровень ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл, RR 2,1) и уровень антител к ГК (дискриминант 3,33 U, RR 2,4).

При БАС профиль традиционных факторов риска, в наибольшей степени ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включает ИК более 15 пачко x лет, возраст старше 57 лет и абдоминальное ожирение (RR 4,82). При наличии данного профиля абсолютный 5-тилетний риск составляет 37,5%. С практической точки зрения эффективно внесение в профиль таких показателей как уровень ИЛ-1 β при значениях выше 66 пг/мл, при этом выявляются лица с абсолютным риском 66,7% (RR 8,5, HR 2,00, NNT 1,7), или уровня анти-К при значениях показателя выше 0,23 мкг/мл, при этом стратифицируются больные с абсолютным риском 63,6% (RR 7,3, HR 2,06, NNT 1,8).

При ИБС в отсутствие СД 2 типа профиль традиционных факторов риска, в наибольшей степени ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включает возраст старше 63 лет, уровень вч-СРБ выше 4,25 мг/л, ФВ левого желудочка менее 50% и рСКФ менее 50 мл/мин/1,73м² (RR 2,33). При наличии данного профиля абсолютный 5-тилетний риск составляет 69,2%. С практической точки зрения эффективно внесение в профиль таких показателей как уровень анти-ГК при значениях выше 2,7 U, при этом выявляются лица с абсолютным риском 80,0% (RR 2,7, HR 1,20, NNT 2,0), или показателя сывороточного уровня eNOs при значениях ниже 235 пг/мл, при этом выявляются лица с абсолютным риском 83,3% (RR 2,6, HR 5,83, NNT 1,9).

При ИБС на фоне СД 2 типа профиль традиционных факторов риска, в наибольшей степени ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включает уровень HbA_{1c} выше 6,9%, уровень вч-СРБ выше 4,75 мг/л и рСКФ менее 43 мл/мин/1,73м² (RR 2,08). При наличии данного профиля абсолютный 5-тилетний риск составляет 77,8%. С практической точки зрения эффективно внесение в профиль показателя уровня ИЛ-6 при значениях выше 32 пг/мл. При этом выявляются лица с абсолютным риском 85,7% (RR 2,3, HR 1,71, NNT 2,1).

У лиц с СД 2 типа без сопутствующей ИБС профиль традиционных факторов риска, в наибольшей степени ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включает уровень HbA_{1c} выше 7,8% и уровень САД выше 145 мм.рт.ст. (RR 2,97). При наличии данного профиля абсолютный 5-тилетний риск составляет 71,4%. С практической точки зрения эффективно внесение в профиль таких показателей как ПФЭ при значениях менее 5%, что позволит выявлять больных с абсолютным риском 83,3% (RR 3,6, HR 5,83, NNT 1,7), или показателя сывороточной концентрации анти-ХиС; при значениях данного маркера выше 1,9 U выявляются лица с абсолютным риском 80,0% (RR 3,1, HR 1,20, NNT 2,0).

Разработанные методы оценки риска внедрены и используются на практике в учреждениях здравоохранения города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ: ГУЗ «Клиническая больница №4», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» и ГУЗ «Клиническая больница №11».

Положения, выносимые на защиту

1. Атеросклеротическое поражение сосудов даже в отсутствие клинических проявлений характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, сочетающейся с низко-интенсивным системным воспалением и иммунным ответом на компоненты соединительной ткани сосудистой стенки, о чем свидетельствуют гиперэкспрессия циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции,

провоспалительных цитокинов и антител к коллагену и гликозаминогликанам у пациентов с бессимптомным атеросклерозом.

2. ИБС как клинически манифестная форма коронарного атеросклероза характеризуется более выраженными сдвигами со стороны изученных биомаркеров ЭД (ффВ, ЭТ-1, eNOs), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), аутоантител к коллагену, ГК, ХиС, что отражает патогенетическое значение иммунного воспаления в повреждении сосудистой стенки и нарушении функции эндотелия при этом заболевании.
3. Степень обнаруженных сдвигов со стороны изученных биомаркеров повреждения сосудистой стенки при БАС и ИБС зависит от нарушения углеводного обмена: у пациентов с сопутствующим МС или СД 2 типа имело место достоверное превышение уровня провоспалительных цитокинов, маркеров ЭД и антител к компонентам соединительной ткани по сравнению с группами БАС и ИБС без указанных метаболических расстройств.
4. Достоверная корреляционная взаимосвязь между исследованными маркерами ЭД, провоспалительными цитокинами и уровнем антител к компонентам соединительной ткани при БАС, ИБС и метаболических расстройствах подтверждает патогенетическую роль иммунного воспаления в нарушении эндотелиальной функции и позволяет рассматривать иммунные реакции как важное звено в механизме развития коронарного атеросклероза.
5. Обнаруженная взаимосвязь между выраженностью ЭД, системного воспаления, иммунными сдвигами с одной стороны и традиционными ФР, а также поражением органов мишеней – с другой стороны при ИБС, БАС и метаболических нарушениях свидетельствует о важном вкладе механизмов иммунного воспаления в развитие органных поражений при ИБС, МС и СД 2 типа.
6. Проспективный анализ развития сердечно-сосудистых событий в наблюдаемых группах свидетельствует о том, что исходно высокий уровень ряда маркеров системного воспаления и антител к компонентам соединительной ткани ассоциирован с более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

7. По результатам многофакторного кластерного, регрессионного и ROC-анализа определены наиболее значимые профили исследованных биомаркеров в качестве дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска при БАС, ИБС, СД 2 типа и при сочетании ИБС и СД 2 типа. Наряду с традиционными факторами риска предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при БАС являются высокий уровень ИЛ-1 β и антител к коллагену I и III типов, при ИБС – высокий уровень антител к ГК и сниженное содержание eNOs, при СД 2 типа – ПФЭ и уровень антител к ХиС, при сочетании ИБС и СД 2 типа – повышенный уровень ИЛ-6.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным дизайном, достаточным клиническим материалом, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также использованием современных методов статистической обработки данных, таких как кластерный анализ, ROC-анализ и анализ таблиц сопряженности.

Результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов и в виде публикаций тезисов на Российском Национальном Конгрессе кардиологов и Конгрессе кардиологов стран СНГ, Москва, 2009; VIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология-2006»; Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях», Москва, 2006; IV конференции с международным участием «Диагностика в клинической медицине», Москва, 2007; XI Всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология-2009»; Всероссийском научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология-2010»; Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний», Москва, 2010; V Национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2010; Всероссийском научно-

образовательном форуме «Профилактическая кардиология – 2011»; I Евразийском конгрессе кардиологов, Минск, 2011; конференции «Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии», Москва, 2011; VII Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике», СПб, 2012; форуме «Вопросы неотложной кардиологии – 2012»; Российском Национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки - к практике», СПб, 2013; VIII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», Международной научной-практической конференции стран ШОС и БРИКС «Сердечно-сосудистые заболевания - от профилактики до интервенции, объединяя усилия», Уфа, 2015, Европейском конгрессе «ESC Congress» (Paris, 2011, 2019), Европейском конгрессе «EuroPrevent 2016» (Sophia Antipolis, France, 2015), Европейском конгрессе «Frontiers in Cardiovascular Biology» (Barcelona, Spain – 2014, Florence, Italy – 2016, Vienna, Austria, 2018), EuroPrevent Congress 2017, Malaga, Spain.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 89 научных работ. В изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, опубликовано 18 статей; в приложениях к изданиям, рекомендованным ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, - 13 работ, в иностранных журналах - 11 публикаций, из них 2 статьи и 9 тезисов научных статей. Всего в изданиях, включенных в базы Scopus и Web of Science, опубликована 21 работа.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из части первой – обзора литературы, включающего 3 главы, и части второй – собственных исследований (7 глав).

В главах, посвященных результатам собственных исследований (главы 4-10), проведена сравнительная оценка маркеров ЭД, уровня аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки и ключевых

провоспалительных цитокинов у лиц в основных и в контрольной группе (глава 5) и анализ взаимосвязей исследованных параметров между собой и с основными клиническими и лабораторными показателями (глава 6). Одна из глав посвящена сравнительной оценке исследованных показателей в зависимости от тяжести поражения органов-мишеней, наличия ИБС, наличия МС и СД 2 типа (глава 7), еще две - комплексной оценке вклада традиционных факторов риска (глава 8) и маркёров эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов и аутоантител (глава 9) в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия ИБС и ассоциированных клинических состояний.

Глава 10 посвящена оценке прогностического значения показателей ЭД и иммунного воспаления и информативности включения маркёров иммунного воспаления и ЭД в систему стратификации риска, основанную на оценке наиболее информативных традиционных факторов.

Завершается работа обсуждением полученных результатов, выводами и практическими рекомендациями. Диссертация изложена на 287 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц и 111 рисунков. Библиографический указатель состоит из 435 источников, из них 138 представлено источниками отечественной и 297 - зарубежной литературы.

ЧАСТЬ I
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ФАКТОРОВ РИСКА
РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Профилактика ССЗ определяется как скоординированная система мер на популяционном или индивидуальном уровне, направленная на устранение или минимизацию последствий ССЗ и связанной с ними инвалидности [139]. На индивидуальном уровне профилактика ССЗ предполагает коррекцию ФР у лиц с установленным диагнозом ССЗ или повышенным риском их развития. Эффективно проведенные профилактические мероприятия предотвращают до 80% ССЗ и их осложнений [197,299].

За последние три десятилетия более половины случаев снижения смертности от ССЗ было связано с изменением уровня факторов риска среди населения, прежде всего со снижением уровней ОХС, АД и снижением распространенности курения. Эта благоприятная тенденция частично повсеместно нивелируется увеличением других факторов ССР, главным образом, ожирения, СД 2 типа и старения населения [309,337,367]. К настоящему времени разработаны и рекомендованы к использованию около 10 систем для оценки риска: Фрамингемская [202], SCORE [196], Reynolds [345,396], AS-SIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [424], Q-Risk [263,264], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) [157], CUORE [240], Объединенные когортные уравнения [242], Arriba [289] и Globorisk [249]. На практике эффективность большинства систем оценки риска примерно одинакова, если применять их к популяциям, сравнимым с теми, на которых эта

система оценки была разработана. Однако, качественные и количественные характеристики ФР имеют различия между странами и регионами.

Традиционно большинство систем оценивает только риск событий, относящихся к ИБС; однако в последнее время ряд систем оценки рисков оценивают риск всех ССЗ [167,202,242,264]. Адаптированная для РФ система SCORE оценивает 10-летний риск первого фатального атеросклеротического события, включающий проявления ИБС, инсульта и аневризму брюшной аорты. Показатели нефатальных событий во многом зависят от критериев их оценки и используемых методов. Данные SCORE свидетельствуют о том, что общий риск ССС примерно в три раза превышает риск фатальных ССЗ у мужчин, и в 4 раза – у женщин [406].

Роль ХС-ЛПВП в оценке риска по SCORE ранее неоднократно пересматривалась и в настоящее время определение ХС-ЛПВП считается важным при уровне риска менее 5%. Включение уровня ТГ малоинформативно при учете ОХ и ХС-ЛПВП [218]. Учет дополнительных факторов риска, таких как ИМТ, семейный анамнез и новые маркеры риска, для данной системы также малоинформативен [423], а также неудобен к представлению в формате таблицы.

Шкала SCORE используется для относительно здоровых людей без манифестного ССЗ и без высокого риска, связанного с другими причинами (СД, ХБП и др.). В шкале SCORE не используется понятие порогового уровня риска.

Согласно SCORE, РФ вместе с Албанией, Алжиром, Арменией, Азербайджаном, Беларусью, Болгарией, Египетом, Грузией, Казахстаном, Кыргызстаном, Латвией, Македонией, Молдавией, Сирией, Таджикистаном, Туркменистаном, Украиной и Узбекистаном относится к странам очень высокого риска по SCORE, для населения которых уровень риска более чем в два раза выше, чем для стран низкого риска (сердечно-сосудистая смертность $>450/100000$ для мужчин и $> 350/100000$ для женщин), и отмечается низкое отношение мужского риска к женскому, что демонстрирует высокий риск среди женского населения.

В популяционных исследованиях показано, что курение сигарет является независимым фактором риска развития ИБС, АГ, ФП, аневризмы аорты, хронической обструктивной болезни легких и других заболеваний [186,269, 324,395].

Риск развития ИБС у курящих пациентов повышен в 2-4 раза [395]. В крупном эпидемиологическом исследовании [357], охватывавшем почти 2000000 человек, установлено, что у курящих лиц по сравнению с никогда не курившими достоверно в 1,5 раза повышается риск нестабильной стенокардии, в 2 раза - ИМ и в 2,7 раза - сердечно-сосудистой смерти. Центральным исследованием, изучившим вклад различных факторов риска в развитие ИМ, в настоящее время является исследование INTERHEART [429]. Вклад курения в популяционный атрибутивный риск ИМ был самым высоким – до 35,7%. Курение повышает относительный риск ИМ – 2,87 и по данному показателю занимает второе место среди 9 основных факторов риска, уступая только дислипидемии типа ApoB/ApoA1 – 3,25 [429]. Также курение повышает риск развития фибрилляции предсердий и ее осложнений [187,287].

По данным исследования Pujades-Rodriguez M. [357], отношение рисков развития хронической сердечной недостаточности у курящих в настоящее время и никогда не куривших составило 1,6.

Риск инсульта достоверно выше у курящих больных обоего пола по сравнению с некурящими, и находится в прямой зависимости возрастает в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день [291,336].

Курение повышает и риск смерти от инсульта [257,380,398], а также усиливает эффекты других факторов риска инсульта, в том числе высокого систолического АД [329].

Курительный статус, согласно рекомендациям Европейской сети по предупреждению курения и табака (European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl – ENSP), оценивается следующим образом: активные курильщики, среди которых выделяют ежедневных курильщиков - людей, которые курят ежедневно, по крайней мере, на протяжении трех месяцев, и случайных

курильщиков - людей, которые курят, но не ежедневно; некурящих - людей, которые выкурили менее 100 сигарет за свою жизнь, и бывших курильщиков - людей, который прекратили курение по крайней мере на шесть месяцев [116].

Отдаленные благоприятные изменения в случае отказа от курения включают уменьшение риска развития ИБС и её осложнений в два раза и снижение риска инсульта до уровня некурящего человека через 5-15 лет, а также уменьшение риска злокачественных новообразований через 10 лет и более [212,304,402,403,404]. Таким образом, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты отказа от курения проявляются через 5-15 лет.

В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике указано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений зависит от длительности курения и количества выкуриваемых сигарет [58].

Поэтому если ранее в Национальных и международных рекомендациях по стратификации сердечно-сосудистого риска учитывалось только активное курение, то с 2017 года [58,141] рекомендуется учитывать как факт активного курения, так и индекс курения, т.н. анамнез курения, на прогностическую важность которого ряд зарубежных авторов указывал и ранее [296,360].

Кроме основных факторов ССР, включенных в шкалы, предложены и другие факторы риска, которые могут быть полезны при его определении, т.н. реклассификаторы. Рабочая группа ESC рекомендует оценку реклассификаторов, если это сделает определение риска более точным. К таковым относятся социально-экономический статус: социальная изоляция или отсутствие социальной поддержки, семейный анамнез ранних ССЗ, ИМТ и центральное ожирение, индекс кальцификации коронарных артерий по данным КТ, атеросклеротические бляшки, выявленные при ДС БЦА, ЛПИ, семейный анамнез и другие [311].

Семейный анамнез ранних ССЗ у родственников первой линии — у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин в возрасте до 65 лет повышает риск ССЗ. При этом с повышением риска ССЗ вследствие отягощенного индивидуального анамнеза ассоциируется с рядом генетических маркеров (полиморфизмом гена ингибитора киназ P16INK4a, полиморфизмом генов, кодирующих eNOs, -

NOS3G894T и других), эффективность определения которых в рутинной клинической практике в настоящий момент обсуждается.

Психосоциальные факторы (низкий социально-экономический статус, недостаточная социальная поддержка, стресс на работе и в семье, депрессия и тревога) должны рассматриваться как возможные реклассификаторы при прогнозировании ССР у лиц, чей риск по шкале SCORE находится в пределах пограничных значений.

Биомаркеры крови и мочи имеют ограниченное дополнительное влияние на величину риска ССЗ, определенную по шкале SCORE. Их можно классифицировать на воспалительные (например, вч-СРБ, фибриноген), тромботические (гомоцистеин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2), маркеры, связанные с метаболическими нарушениями (например, аполипопротеины), маркеры ЭД (ЭТ-1, eNOs) и орган-специфические (например, почечные, сердечные). С точки зрения стратификации риска не имеет значения, является ли биомаркер причинно-связанным с ССЗ или является маркером субклинического состояния [311], однако, отсутствие убедительной доказательной базы не позволяет рекомендовать использование благоприятного профиля биомаркеров для реклассификации пациента в группу более низкого риска, использованию их без отнесения пациента к конкретной клинической группе, а также использованию их без учета доказанных классических факторов риска.

Вч-СРБ — один из наиболее интенсивно изучаемых и обсуждаемых биомаркеров. В крупных проспективных исследованиях было показано, что вч-СРБ является интегративным показателем для множества метаболических и воспалительных процессов, и фактором риска с ОР, сравнимым с ОР классических факторов риска. Однако, его вклад в существующие методы оценки риска ССЗ, невелик [311], и при значениях концентрации в диапазоне выше 10 мг/л эффективность оценки СРБ как ФР малоэффективна [135,311].

Биомаркеры являются наиболее активно изучаемыми в настоящее время потенциальными факторами риска. Наибольший объем научной информации,

помимо вч-СРБ, в настоящее время накоплен относительно сывороточного амилоида А, ИЛ-6, ФНО- α и некоторых других молекул [284,362].

В целом, изучение метаболизма как фактора риска ССЗ в дополнение к традиционным факторам является наиболее перспективным направлением для улучшения прогнозирования, однако, эффективность внесения биомаркёров в системы стратификации в дополнение к традиционным факторам риска подлежит дальнейшему изучению [311].

Показательным в этом плане является введение в широкую клиническую практику в США шкалы Reynolds, валидированной для преимущественно женской части населения и включающей в основной профиль сразу два реклассификатора: уровень вч-СРБ и семейный анамнез [345].

Информативность выявления доклинической стадии атеросклеротического поражения крупных сосудов для стратификации риска в настоящее время также является предметом дискуссии [311]. При этом использование SCORE у больных с БАС ограничено, так как БАС рассматривается как одна из основных детерминант риска наряду с манифестным ССЗ, СД и тяжелой ХБП, вследствие чего информативность данного подхода считается недостаточной и рекомендуется сразу относить больного с БАС к группе очень высокого риска.

В настоящее время обсуждаются такие методы оценки состояния сосудистой стенки как определение коронарного кальция, обнаружение атеросклеротической бляшки по результатам УЗИ артерий, оценка ЛПИ и ТКИМ сонных артерий.

Коронарная кальцификация измеряется путем электронного пучка или мультиспиральной КТ. Кальцификации указывают на позднюю стадию субклинического коронарного атеросклероза [399]. С другой стороны, атеросклеротическое поражение коронарных артерий не обязательно сопровождается кальцификацией. Степень кальцификации коррелирует с общим объемом атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [399] и кальцификация коронарных артерий не является надежным показателем стабильности или нестабильности атеросклеротической бляшки [178]. Коронарная кальцификация имеет очень высокую отрицательную

прогностическую ценность: индекс кальцификации Агатстона, равный нулю, имеет отрицательную прогностическую ценность около 100% в плане исключения значимого коронарного стенозирования [246].

Многие проспективные исследования продемонстрировали связь коронарной кальцификации с ИБС, и индекс Агатстона является независимым предиктором ИБС [259]. Измерение коронарной кальцификации может сделать прогнозирование ССР более точным, если использовать его в дополнение к традиционным факторам риска. Есть данные, что определение индекса кальцификации может быть полезным для пациентов с риском 5-10% по шкале SCORE [348,408].

УЗИ сонных артерий. Результаты популяционных исследований продемонстрировали корреляцию между степенью выраженности атеросклероза в одной области сосудистого русла и вовлеченностью других артерий [338]. В связи с этим, целесообразно проводить раннее выявление поражения артерий у внешне здоровых лиц в области периферических сосудов, в частности, сонных артерий. При ультразвуковом исследовании сонных артерий для оценки риска используется показатель ТКИМ, и различные характеристики атеросклеротических бляшек.

ТКИМ отражает не только ранний атеросклероз, но и гипертрофию/гиперплазию гладкомышечного слоя. Установлено повышение ССР по мере нарастания значения ТКИМ [338], и значение ТКИМ $>0,9$ мм считается высоким. Связь риска развития инсульта с ТКИМ носит нелинейный характер с более быстрым нарастанием коэффициента риска при низких значениях ТКИМ, по сравнению с высокими значениями ТКИМ. Связанный с ТКИМ риск развития ССС тоже носит нелинейный характер [188,338]. Величина ТКИМ является независимым предиктором ССЗ, и имеет большее прогностическое значение у женщин, по сравнению с мужчинами.

В настоящее время отсутствуют единые стандарты определения и измерения ТКИМ, измерение ТКИМ отличается низкой воспроизводимостью и высокой вариабельностью результатов у одного и того же пациента.

Бляшка обычно определяется как фокальное утолщение стенки сосуда на $\geq 50\%$ или как фокальная область с ТКИМ $\geq 1,5$ мм, которая выступает в просвет сосуда [383]. Бляшки могут характеризоваться численностью, размерами, неравномерностью и эхоплотностью (просвечивающиеся или кальцифицированные).

Развитие бляшек связано с коронарными и цереброваскулярными событиями. Просвечивающиеся бляшки приводят к повышенному риску ишемических церебро-васкулярных событий, по сравнению с кальцифицированными бляшками [188]. Результаты многих исследований говорят в пользу того, что измерение площади и толщины бляшки в дополнение к ТКИМ повышает точность прогнозирования ССЗ.

Жесткость сосудистой стенки обычно оценивается с использованием измерения скорости распространения пульсовой волны в аорте или аортального индекса аугментации, повышение сосудистой жесткости обычно связано с повреждением сосудистой стенки [413].

Хотя зависимость между сосудистой жесткостью и ССЗ непрерывная, скорость распространения пульсовой волны 12 м/с принята как признак значительного нарушения аортальной функции у пациентов среднего возраста, страдающих АГ. Мета-анализ показал, что сосудистая жесткость является предиктором развития ССЗ и уточняет риск [413].

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) является легко определяемым и хорошо воспроизводимым тестом для выявления бессимптомного атеросклеротического поражения сосудов. ЛПИ $< 0,90$ указывает на $\geq 50\%$ стеноз на отрезке между аортой и дистальными артериями нижних конечностей. Благодаря приемлемой чувствительности (79%) и специфичности (90%) [222], снижение ЛПИ $< 0,90$ считается надежным маркером атеросклероза периферических артерий [262]. ЛПИ, указывающее на значительное заболевание периферических артерий (ЗПА), предоставляет дополнительную информацию к медицинскому анамнезу пациента, так как 50-89% пациентов с ЛПИ $< 0,9$ не имеют типичных признаков перемежающейся хромоты [317]. У бессимптомных лиц старше 55 лет снижение

ЛПИ отмечается в 12-27% случаев. Значение ЛПИ обратно коррелирует с риском ССЗ [223].

ЭхоКГ является чувствительным методом диагностики ГЛЖ, оценки его систолической и диастолической функции. Исследование может дать точную количественную оценку массы ЛЖ и его геометрических параметров. Патологические состояния сердца, выявленные с помощью ЭхоКГ, имеют дополнительную прогностическую способность [327,390].

Снижение сократительной функции миокарда левого желудочка является одним из основных факторов риска внезапной сердечной смерти. Критичным является снижение фракции выброса менее 40%. У больных с застойной сердечной недостаточностью абсолютный риск внезапной смерти очень высок и может составлять 35 – 40 % [20].

Имеются данные об ассоциации дисфункции миокарда с показателем годовой общей смертности от ХСН (отношение шансов 10,3), а также с ФП, при этом с увеличением тяжести ХСН встречаемость ФП неуклонно возрастает, достигая 45 % у пациентов с III–IV ФК [97], а также с риском развития МИ [233]. Тем не менее, ввиду отсутствия убедительных доказательств, что ЭхоКГ является рекласификатором у бессимптомных пациентов, и в связи с определенными трудностями в её проведении, этот метод не рекомендован для улучшения прогнозирования ССР у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

При этом остаётся не до конца ясной роль различных маркеров ХБП в стратификации риска ССЗ.

Показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохраненной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и

госпитализации[241]. В исследовании ARIC частота новых сердечно-сосудистых событий составила 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возростала почти вдвое на 3-4 стадиях [308]. Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. При терминальной частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка и ишемической болезни сердца составляет соответственно около 75% и 40%. Более половины смертей при терминальной ХПН связаны с ССЗ[221,356].

В свою очередь, вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. Было показано, что сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73м² в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек, а более трети больных, перенесших инфаркт миокарда, соответствуют критериям ХБП 3-5 стадии[150,193,261]. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA[316].

Многочисленные эпидемиологические данные указывают на то, что при СД уровень гликемии, АД и дислипидемия являются основными факторами риска развития микро- и макрососудистых осложнений [145,239]. Их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений изучался в таких крупных исследованиях как UKPDS, HOPE и ADVANCE[145,215,239,435].

Показано, что взаимосвязь между гликемией натощак и сосудистым риском имеет нелинейную U-образную зависимость, и риск прогрессивно увеличивается при уровне гликемии натощак более 5,59 ммоль/л [64,145].

Finnish observation study [281] продемонстрировало, что при СД 2 значение в развитии ССЗ имеют не только показатели гликемического контроля, но и другие «негликемические» факторы риска: артериальная гипертензия и дислипидемия.

В исследовании ADVANCE было показано, что взаимосвязь между уровнем HbA1c и риском макрососудистых и микрососудистых событий, а также общей смертностью, носит нелинейный характер: ниже уровня 7,0% не изменяется риск макрососудистых событий и смертности, а ниже уровня 6,5% – риск микрососудистых осложнений. Выше этих значений риск сосудистых осложнений увеличивался значительно: каждый 1% повышения уровня HbA1c ассоциируется с увеличением риска макрососудистых событий на 38%, микрососудистых – на 40%, смертности – на 38% [145,435].

Пациенты с более коротким анамнезом СД 2 типа без диагностированного атеросклероза могут получить положительный эффект в отношении сердечнососудистой системы на фоне активного контроля за гликемией. Напротив, потенциальные риски интенсивного контроля за гликемией могут перевешивать положительные эффекты у пациентов, с длительно существующим СД 2 типа, поэтому для больных СД важен расчет индивидуального сердечно-сосудистого риска [64].

Ожирение в настоящее время рассматривается как одна из «неинфекционных» эпидемией, и становится серьезной проблемой здравоохранения [339,385]. Эпидемиологические исследования показали, что ожирение связано с повышенным риском развития нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ССЗ [412]. Показано, что ожирение влияние ожирения на риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий так же сильно, как влияние курения и некорректируемой АГ [347].

Под МС в настоящее время понимают совокупность метаболических отклонений, включая абдоминальное ожирение, пониженный уровень ХС-ЛПВП, повышенный – ХС-ЛПНП и ТГ, АГ, гипергликемия и другие нарушения [434]. В качестве дополнительных метаболических критериев в настоящее время рассматриваются маркёры ЭД, уровни провоспалительных цитокинов, биомаркёры жировой ткани, микроальбуминурия, СРБ и другие показатели [220].

Наличие МС тесно ассоциировано с заболеваемостью СД 2 типа, и вдвое увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [375].

Известны по крайней мере четыре определения этого синдрома, но главным критерием МС во всех случаях является АО [148]. Глобальное исследование INTERHEART показало, что АО является намного более значимым детерминантом ССЗ, чем ИМТ [428].

Относительный риск ИМ и МИ у людей с АО составляют 1,5-2,5 по сравнению с людьми без АО [375].

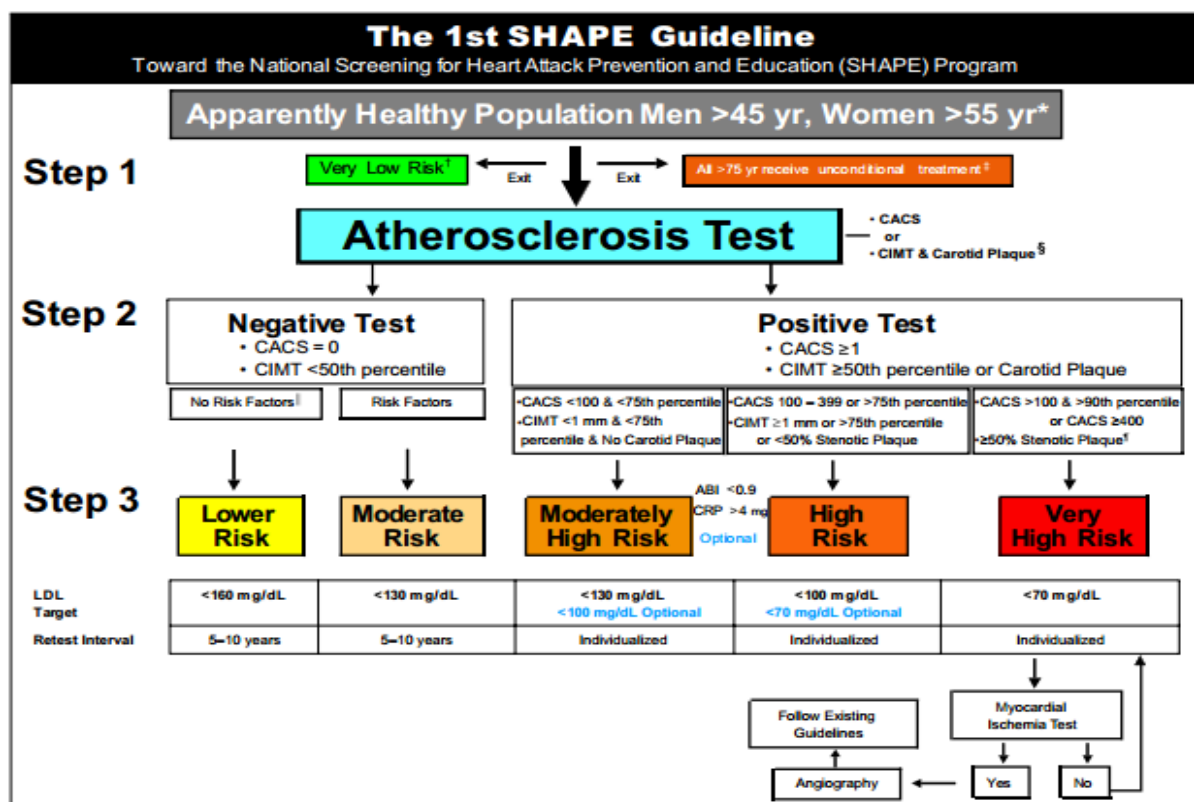


Figure 4. Flow chart of the First Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Guideline. ABI = ankle-brachial index; CACS = coronary artery calcium score; CIMT = carotid intima-media thickness; CRP = C-reactive protein; LDL = low-density lipoprotein. *No history of angina, heart attack, stroke, or peripheral arterial disease. †Population aged >75 years is considered high risk and must receive therapy without testing for atherosclerosis. ‡Must not have any of the following: total cholesterol level 200 mg/dL (5.18 mmol/L), blood pressure >120/80 mm Hg, diabetes mellitus, smoking, family history of coronary heart disease (CHD), or the metabolic syndrome. †Pending the development of standard practice guidelines. ‡High cholesterol, high blood pressure, diabetes, smoking, family history of CHD, or the metabolic syndrome. † For stroke prevention, follow existing guidelines.

Рисунок 1. Схема первичного скрининга для SHAPE [332].

Несмотря на многочисленные данные о прогностическом значении различных ФР, ни ESC, ни РКО в настоящее время не принят единый алгоритм выделения в группе лиц с очень высоким ССР так называемых «ранимых» пациентов, с высоким риском развития инфаркта и инсульта в ближайшем будущем.

Концепция «ранимого» пациента была представлена Исследовательской группой по скринингу и образованию с целью профилактики сердечных приступов Общества по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений (SHAPE I, II и III)

под эгидой ACC в 2010 году. «Ранимый» пациент определялся как имеющий высокий (>5%) риск развития сердечно-сосудистого события в ближайший год.

В руководстве SHAPE предполагался неинвазивный скрининг бессимптомных мужчин в возрасте 45-75 лет и бессимптомных женщин в возрасте 55-75 лет (за исключением лиц с низким риском) для выявления и лечения субклинического атеросклероза [330,331,332].

В целом, авторами была продемонстрирована эффективность оценки кальцификации коронарных артерий и ТКИМ в отношении риска ССС и предложен алгоритм стратификации «ранимых» пациентов (рисунок 1), основанный на выделении среди бессимптомных пациентов лиц с признаками БАС и использовании классических и «метаболических» факторов в дополнение к данным инструментальных исследований для уточнения риска в данной когорте [330,331,332].

ГЛАВА 2. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В настоящее время одним из объектов пристального внимания исследователей остается сосудистый эндотелий, который считается как органом-мишенью для артериальной гипертензии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе данных состояний [55,420,427]. Вырабатывая различные биологически активные вещества, нормально функционирующий эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атробогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [23,108,219,410] (таблица №1).

Изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД) в настоящее время находится на этапе накопления знаний о состоянии эндотелия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и сбора информации о влиянии лекарственных препаратов на эндотелиальную функцию (ЭФ). На этом пути достигнуты определенные результаты. На сегодняшний день доказано, что ЭД лежит в основе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний [176], и это определяет отношение к ЭД как к самостоятельному объекту терапевтического воздействия. Имеются доказательства положительного влияния на ЭФ большинства препаратов, применяемых в кардиологической практике, в особенности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [307] и статинов[154].

Эндотелий представляет собой клеточную однослойную выстилку внутренней поверхности сосудов. Помимо механической буферной функции, эндотелий регулирует сосудистый тонус, тромбообразование, фибринолиз и угнетает адгезию тромбоцитов, лейкоцитов к сосудистой стенке и макрофагальную активность.

Так, на поверхности эндотелия происходят антикоагуляционные реакции тромбина, простаглицлин ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, проявляет

свои эффекты тканевой активатор плазминогена – один из основных факторов системы фибринолиза, ингибитором которого является тромбоксан А₂ [153,180].

Таблица №1. Факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функцию (цит. по А. Х. Каде [57])

<i>Факторы, вызывающие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки</i>	
Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Большой эндотелин	Оксид азота (NO)
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Тромбоксан А ₂	Эндотелиновый фактор деполяризации
Простагландин H ₂	Адреномедулин
<i>Факторы прокоагуляционные и антикоагуляционные</i>	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный фактор роста (ТФРβ)	Оксид азота (NO)
Ингибитор ТАП	Тканевой активатор плазминогена (ТАП)
Фактор фВ	Простациклин (PGI ₂)
Ангиотензин IV (AT IV)	Тромбомодулин
Эндотелин I (ЭТ I)	
Фибронектин	
Тромбоспондин	
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	
<i>Факторы, влияющие на рост сосудов и гладкомышечных клеток</i>	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин I (ЭТ I)	Оксид азота (NO)
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	Натриуретический пептид С
Эндотелиальный фактор роста (ECGF)	Гепариноподобные ингибиторы роста
<i>Факторы провоспалительные и противовоспалительные</i>	
Провоспалительные	Противовоспалительные
Фактор некроза опухоли α (ФНО-α)	Оксид азота (NO)
Супероксидные радикалы	
С-реактивный белок (С-РБ)	

Ф.Т.Агеев, А.Г.Овчинников, В.Ю.Мареев, Ю.Н.Беленков [4] к основным функциям эндотелия относят следующие: высвобождение вазоактивных агентов, таких как оксид азота, эндотелин, ангиотензин I и, возможно, ангиотензин II, простациклин, тромбоксан; препятствие коагуляции и участие в фибринолизе:

тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует "прилипанию" - адгезии - тромбоцитов к стенке сосуда, образование простаглицина и NO - естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина - белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов; иммунные функции: представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-1, стимулятора Т-лимфоцитов, и других цитокинов; ферментативная активность: экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензин-превращающего фермента[407]; участие в регуляции роста гладкомышечных клеток: секреция эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста; защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний: обеспечение сохранности способности эндотелия к ответу на вазодилатирующие стимулы, такие как ацетилхолин[231].

Регуляция сосудистого тонуса, опосредованная эндотелием, происходит в ответ на определенные физические и химические стимулы, при этом синтез и высвобождение оксида азота (NO) представляет один из ее основных механизмов. Его физиологические антагонисты, такие как эндотелин-1, тромбоксан A₂ и другие, также продуцируются либо репрезентируются эндотелием [305].

Эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота, NO) образуется в эндотелии из L-аргинина под действием на последний эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Функции NO включают обеспечение адекватного сосудистого тонуса в покое, ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и моноцитов, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток. Нормальными стимуляторами выработки NO являются повышение силы сдвига на эндотелий (shear stress), вызванное ламинарным током крови, химические факторы, такие как ацетилхолин, брадикинин, серотонин и другие активные молекулы [231].

В эндотелии функционирует конституционально экспрессируемая изоформа фермента (eNOS), катализирующая образование сравнительно небольших количеств NO. Но для оценки биологической активности имеет значение не только

количество, но и источник NO. Известны 3 изоформы NO-синтаз: нейрональная или мозговая (nNOS, тип I), индуцибельная (inducible) NO-синтаза (iNOS, тип II) и эндотелиальная (eNOS, тип III) [100]. В макрофагах, нейтрофилах, гепатоцитах, мезангиальных и гладкомышечных клетках синтез NO определяет индуцибельная NO-синтаза (iNOS), при стимуляции которой продукция NO может возрастать в десятки раз, при этом NO приобретает цитотоксические свойства. Возможно, именно по этой причине при определении роли NO в патогенезе различных ангиопатий получены противоречивые данные, что может быть связано преимущественно с различными методическими подходами к оценке синтеза NO. В ряде работ, посвященных ЭД, о продукции NO судили, оценивая активность различных типов NOS; одни авторы выявляли снижение их активности, другие - фиксировали повышение [15]. В целом высокая активность iNOS наблюдается у больных с тяжелой эндотелиальной дисфункцией, например, в остром периоде инсульта и осложненном сахарном диабете [349]. В то же время активность eNOS, имеющей ключевое значение в развитии ЭД при атеросклерозе, обычно снижена, однако, общее количество NO при этом может быть даже увеличено за счет продукции его другими типами NO-синтаз [418]. Таким образом, более информативным для оценки ЭФ в сравнении с определением метаболитов NO в крови или моче [15], можно считать исследование количества или активности eNOS в крови или супернатантах.

Эндогенным ингибитором NO является асимметричный диметиларгинин (АДМА) [325], уровень которого в плазме прямо коррелирует с уровнем холестерина и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [302]. Метаболически АДМА тесно связан с таким фактором сердечно – сосудистого риска как гомоцистеин, поэтому многими авторами наряду с гипергомоцистеинемией уровень АДМА рассматривается как маркер ЭД [9,51].

Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является одним из основных эффектов, возникающих при накоплении гомоцистеина в организме. Повышенный уровень АДМА в плазме крови тесно ассоциирован с гипергомоцистеинемией. В большинстве случаев снижение активности eNOS под

влиянием гомоцистеина возникает за счет асимметричного диметиларгинина, накапливающегося в эндотелиоцитах. Механизм этого явления, по-видимому, состоит в том, что гомоцистеин в клетке превращается в S-аденозилгомоцистеин — мощный ингибитор диметиларгинин-диметиламиногидролазы [52]. Данные литературы указывают на то, что развитие эндотелиальной дисфункции может зависеть как от сочетания этих факторов, так и от отсутствия одного из них [9,51].

NO может быть инактивирован свободными радикалами, что объясняет существование корреляции между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [156].

Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (ЭГПФ) участвует в вазодилатации, однако, в настоящее время он недостаточно изучен. Известно, что он способен вызывать гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток и снижать их чувствительность к разнообразным констрикторным влияниям [57]. Выделение ЭГПФ вызывает открытие калиевых каналов гладкомышечных клеток, что сопровождается расслаблением сосудов. Характерно, что в отличие от NO, ЭГПФ выделяется эндотелием не постоянно, а только под действием определенных стимулов (ацетилхолин, брадикинин, тромбин, гистамин, субстанция P, АДФ, АТФ и др.) [305]. Ряд авторов [214] идентифицировали ЭГПФ как K^+ , который выделяется эндотелиоцитами в миоэндотелиальное пространство стенки артерии при действии на последнюю адекватного раздражителя.

Эндотелин-1(ET-1) вырабатывается эндотелием. Является одним из наиболее активных вазоконстрикторов; как NO и простаглицлин, ET-1 обладает коротким временем полураспада и так же действует в основном локально. Одной из его функций является обеспечение базальной сосудистой резистентности. Помимо регуляции функции крупных сосудов, эндотелин также играет роль в контроле функционального состояния микроциркуляторного русла [153,180].

P(platelet) - селектин. Репрезентируется под действием тромбопластина тромбоцитами, оседающими на базальную мембрану, что происходит в результате повреждения целостности эндотелия сосудов и нарушения его функционального

состояния, когда подлежащие слои становятся доступными для взаимодействия с клетками крови и другими активными молекулами[224,319].

E(endothelial) - селектин. Синтезируется клетками эндотелия под влиянием провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α). Так же как и P-селектин, при повреждении эндотелиальной выстилки сосудов репрезентируется на поверхности эндотелиальных клеток. В совокупности P- и E-селектины обеспечивают плотную адгезию моноцитов и лимфоцитов к эндотелию, участвуют в начальных этапах атерогенеза. Повышенный уровень P-селектина в сравнении с уровнем E-селектина считается более высокочувствительным предиктором развития атеросклероза [224,319].

Фактор фон Виллебранда (ффВ) высвобождается клетками эндотелия сосудов в ответ на их повреждение. Взаимодействует с гликопротеидными комплексами GP Ib / IX и GP a_v / IIIa, индуцируя адгезию тромбоцитов и комплексом GP IIb / IIIa, индуцируя их агрегацию [152,224]. Также способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг другу, т. е. усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Синтез ффВ, в отличие от NO, осуществляется практически целиком в эндотелиальных клетках, а повышение его уровня в крови, равно как и его коллаген-связывающей способности, является надежным маркером ЭД [15,343].

Тромбомодулин. Эндотелий сосудов синтезирует одноцепочный гликопротеид - тромбомодулин, выполняющий функцию рецептора тромбина. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза. Эндотелий сосудов посредством рецептора-тромбомодулина блокирует самый активный фактор свертывания – тромбин. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества: образует вместе с противосвертывающими протеинами C и S (кофактор протеина S) антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию и тормозит фибринолиз [66].

Молекула межклеточной адгезии ICAM (intercellular adhesion molecule) -1 и рецептор, ответственный за адгезию тромбоцитов (vascular cell adhesion molecule) -

1, VCAM-1, принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и выделены в группу молекул клеточной адгезии. Эти молекулы адгезии регулируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Количество адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток прямо коррелирует с концентрацией одного из основных предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений, С-реактивного протеина (CRP), в сыворотке крови [224,319].

Тканевой активатор плазминогена (ТРА) продуцируется эндотелиальными клетками, период полусуществования в крови около 4 минут, циркулирует в крови в комплексе со своим ингибитором [87].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) - гликопротеид, синтезирующийся в том числе и эндотелиальными клетками, основная его функция – ингибирование ТРА. Продукция стимулируется ИЛ-1 и ФНО- α , ростовыми факторами [87]. Фибринолизин и его главный фактор плазмин относятся к механизмам предотвращения тромбообразования. Образование и активация плазмينا регулируется, в основном, двумя агентами сосудистого эндотелия: тканевым ингибитором плазминогена (t-РА) и главным ингибитором t-РА – ингибитором I типа активатора плазминогена (РАI-1). В месте образования фибрина t-РА превращает неактивный плазминоген в плазмин. Предполагается, что отложение небольших количеств фибрина на эндотелии и их растворение находится в прямой зависимости от динамического равновесия между процессом коагуляции и фибринолизом. Нарушение последнего характеризуется снижением активности t-РА и повышением уровня и активности РАI-1. Недавно проведенные исследования показали, что концентрация t-РА (ассоциированная с высоким уровнем РАI-1 и низким базальным уровнем активности t-РА) повышена в доклинической стадии атеросклероза и таким образом может служить маркером будущего коронарного или цереброваскулярного нарушения кровообращения [278].

По данным V.Dzau [213], на мембране эндотелиальных клеток расположена также и основная часть ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), при этом 90% всего объема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приходится на

органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является неперенным атрибутом эндотелиальной дисфункции [108].

Таким образом, являясь высокоактивным эндокринным органом, эндотелий обеспечивает регуляцию тонуса сосудов, процессы гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток, модуляцию свертывания крови и фибринолиза, а также процессов воспаления [256].

Эндотелиальной дисфункцией (ЭД) называют нарушение одной или нескольких функций эндотелия [305].

Не существует универсального определения термина «эндотелиальная дисфункция», которое бы охватывало весь спектр возможных нарушений нормальной функции эндотелия [90].

Н. Н. Петрищев с соавт. [108] выделяют внутри ЭД также понятие «стимуляция эндотелия», при которой под действием различных факторов происходит увеличение активности eNOS, циклооксигеназы-1 и других ферментов эндотелиоцитов с увеличением образования NO, простаглицлина и других активных субстанций, высвобождение накопленных в эндотелиоцитах факторов, а также «активацию эндотелия», сопровождающуюся экспрессией генов и активацией синтетических процессов в эндотелиоцитах.

По мнению ряда авторов, нарушение функции эндотелия не является специфичным для атеросклеротического процесса [90]. С учетом большого количества биологических «стимулов», к которым чувствителен эндотелий, ЭД отмечается при многих инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваниях [384].

По мнению Д. Небиеридзе [100], ЭД – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А, ингибитор тканевого активатора плазминогена)

[230]. Наиболее часто ЭД связывают с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД)[183]; также под ЭД понимается нарушение взаимодействия эндотелия с лейкоцитами, тромбоцитами и нарушение продукции эндотелием биологически активных факторов [183].

Поэтому в определенных ситуациях (например, гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся причиной вазоконстрикции как за счет снижения продукции NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелиальных факторов констрикции: сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаноидов типа тромбоксана A₂, ЭТ-1 и др. При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной "дилатирующей" способности эндотелия и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [4].

Многие клинические состояния сопровождаются эндотелиальной дисфункцией, среди них – ИБС, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, сердечная недостаточность. Большинство доказанных факторов риска атеросклероза коррелируют с выявлением ЭД уже на доклинической стадии. При этом возможна корреляция суммарной интенсивности факторов риска и выраженности ЭД, которая сохраняется в дальнейших клинических стадиях, участвуя в формировании ишемических проявлений [180,184]. Поэтому в настоящее время ЭД рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза [371,387].

При ЭД наблюдают усиление процессов агрегации и адгезии тромбоцитов, адгезии моноцитов, лейкоцитов. Одновременно повышается проницаемость эндотелия для моноцитов, липопротеидов. Факторы активированных тромбоцитов и макрофагов могут вызывать активацию миграции и пролиферации гладкомышечных клеток интимы. Большое внимание уделяется снижению местной биодоступности NO из-за сниженной его продукции и/или повышенной деградации при контакте со свободно-радикальными соединениями кислорода.

Дефицит NO может играть основную роль в ЭД и клинических проявлениях атеросклероза. Так, например, была выявлена парадоксальная вазоконстрикция на внутриартериальное введение ацетилхолина в коронарные артерии, пораженные атеросклерозом, особенно – в участках стенозов (то же возможно и при физической, психической нагрузке, холодном тесте) [180]. ЭД сосудов микроциркуляторного русла может вести к нарушению локальной перфузии при отсутствии грубых изменений в магистральных артериях, что имеет место при вариантной стенокардии и некоторых других схожих в патогенетическом плане состояниях [180].

Современные методы оценки функции эндотелия можно разделить на две большие группы: оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (функциональные методы) и определение циркулирующих маркеров ЭД (биохимические методы), которые также могут носить функциональный характер (измерение биохимических показателей до и после стимуляции) [57,77].

Исторически одним из первых предложенных для диагностики повреждения эндотелия тестов явился клинико-лабораторный, предполагающий определение степени десквамации эндотелиальных клеток, которая оценивалась по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови (Hladovec J., 1978) [265], и он до сих пор не потерял своего клинического значения [1,6].

Суть функциональных методов состоит в оценке изменения диаметра магистральной артерии или объемного кровотока по ней или в мелких резистивных сосудах части тела в целом в ответ на стимуляцию эндотелия. Последняя достигается за счет повышения скорости тока в магистральной артерии (при пробе с реактивной гиперемией или при введении эндотелий-независимых вазодилататоров в дистальное русло), или при инфузии в артерию эндотелий-зависимых вазодилататоров, таких как ацетилхолин, метахолин, серотонин, брадикинин и т. д. В последнем случае сравнивают реакцию сосудов на эндотелий-зависимый стимул с реакцией на эндотелий-независимый вазодилататор, например –нитроглицерин или нитропруссид натрия[305].

К биохимическим методам оценки функции эндотелия относятся исследования уровня маркеров системной биодоступности NO, уровень ЭТ-1, ффВ, ТРА, PAI-1, адгезивных молекул [48,152,184,305]. В связи с этим при использовании биохимических (циркулирующих) маркёров ЭД для объективизации исследования принимают во внимание, что по скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) их можно разделить на следующие группы:

- Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь, например, NO, простагландин. Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, в частности, с изменением напряжения сдвига или действием вазоактивных веществ, цитокинов. Почти любое повреждение эндотелия сопровождается либо нарушением синтеза, либо биодоступность этой группы веществ.

- Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (ффВ, P-селектин, тканевой активатор плазминогена). При действии катехоламинов, гистамина, тромбина, активированных фрагментов системы комплемента, цитокинов, вазопрессина и др. происходит высвобождение ффВ и t-РА в кровь, и перемещение на мембрану эндотелиоцита P-селектина с незначительным поступлением его в кровь (растворенный P-селектин). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

- Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) и частично выделяются в кровь (растворимые ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), либо секретируются (ЭТ-1, PAI-1).

- Факторы, являющиеся внутриклеточными белками (eNOs, тканевой фактор, аннексин-V) либо являющиеся мембранными рецепторами эндотелия

(тромбомодулин, рецептор протеина С). Уменьшение высвобождения этих факторов в кровь наблюдается при необратимом повреждении эндотелия и апоптозе, увеличение – при стимуляции.

При истинной дисфункции эндотелия происходит уменьшение синтеза факторов первой и четвертой группы, индуцируется синтез конформационно измененных эндотелиальных факторов, или происходит нерегулируемый синтез каких-либо эндотелиальных факторов;

При стимуляции эндотелия повышается содержание в крови факторов преимущественно второй и первой группы;

При активации эндотелия повышается содержания в крови факторов 1, 2 и 3 групп;

При повреждении или ускоренной деградации эндотелиальных клеток в крови изменяется содержание факторов второй или четвертой группы.

Как правило, в конкретной клинической ситуации могут сочетаться несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия, поэтому в крови происходит изменение содержания нескольких факторов, относящихся к различным группам [108]. Поскольку проявления дисфункции эндотелия при разных заболеваниях отличаются, как и степень нарушения образования отдельных эндотелиальных факторов, целесообразно, заключающуюся в нарушении образования оксида азота, простациклина, ЭГПФ, эндотелина-1 и других вазоактивных веществ; гемостатическую - изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов; адгезионную, представляющую из себя гипер- или гипоекспрессию эндотелиальных молекул адгезии и ангиогенную: избыточное образование ангиогенных факторов и изменение чувствительности эндотелия к ангиогенным факторам.

Вазомоторная форма дисфункции эндотелия. Эндотелий-зависимая вазодилатация в основном связана с синтезом в эндотелии оксида азота, ЭГПФ и простациклина. Другие вазодилататоры, образующиеся в эндотелии (адренomedуллин, натрийуретический пептид С), имеют меньшее значение в регуляции сосудистого тонуса. Кроме эндотелий-зависимой вазодилатации,

выделяют также и механизмы эндотелий-зависимой вазоконстрикции, связанные с синтезом в эндотелии тромбксана A₂, ЭТ-1, ангиотензина II. Согласно принципу антагонистической регуляции, образование вазоконстрикторных веществ происходит, как правило, при стимуляции выработки вазодилататоров. Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также от типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях; артериолах, венулах, венах и даже в одинаковых сосудах в разных регионах.

Гемостатическая форма дисфункции эндотелия. Среди веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс, можно выделить две группы — тромбогенные и атромбогенные факторы. К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбиногенез, угнетающим фибринолиз, относятся ффВ, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорную кислоту, тромбксан A₂, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся NO, простаглицлин, экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбиногенез, активируют фибринолиз и тем самым определяют тромборезистентность [82]. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных; это обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме [109,111].

Тромбогенные свойства эндотелия тесно связаны с апоптозом. Одним из наиболее ранних признаков апоптоза является экспозиция на клеточной мембране фосфатидилсерина. Перемещение фосфатидилсерина происходит при участии специальной транслоказы. Этот процесс является неотъемлемой частью апоптоза,

независимо от типа клеток и пускового механизма активации программы гибели клеток.

На поверхности апоптотических клеток при участии фосфатидилсерина активируются прокоагулянтные реакции: образование протромбиназного комплекса и тромбиногенез. В крови идентифицированы микрочастицы плазматической мембраны эндотелия, на поверхности которых экспрессирован фосфатидилсерин. В норме их количество невелико, но значительно вырастает при остром коронарном синдроме, тромбоцитопенической пурпуре, рассеянном склерозе, сепсисе и ряде других заболеваний. Эти микрочастицы рассматриваются как маркеры стимуляции и повреждения эндотелия, а также апоптоза. В физиологических условиях их появление связано с репаративными процессами. Микрочастицы поддерживают генерацию малых количеств тромбина, который активирует протеин С. При большом поступлении микрочастиц плазматической мембраны эндотелия и тромбоцитов увеличивается прокоагулянтная активность крови за счет экспрессии на их поверхности фосфатидилсерина.

Таким образом, апоптотические клетки, в том числе эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудов, обладают значительной прокоагулянтной активностью, поэтому повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток ассоциированы с претромботическими состояниями [108]. Аннексин А5 связывается с фосфатидилсерином, формирует «антитромботический щит» и снижает риск тромбоза, связанного с апоптозом. Уровень аннексина А5 и антител к нему значительно повышен при остром коронарном синдроме, особенно при инфаркте миокарда [112].

Адгезионная форма дисфункции эндотелия. Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия — физиологический, постоянно протекающий процесс, осуществляющийся при участии специальных адгезивных молекул. На «люменальной» поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, межклеточные и сосудистые клеточные молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), ИЛ-1[82]. Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, окисленных ЛПНП, тромбина и

других стимулов. При участии Р- и Е-селектинов осуществляется роллинг лейкоцитов, а ICAM-1, VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию [109,110]. Показано, что развитие адгезионной формы ЭД тесно связано с метаболическими нарушениями и системным воспалительным ответом [31].

Ангиогенная форма дисфункции эндотелия. В процессе неоангиогенеза выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. Процесс неоангиогенеза является обязательным компонентом процесса заживления ран, воспаления, опухолевого роста, а также имеет место при длительной гипоксии. На различных этапах неоангиогенеза исключительно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиопоэтины; кроме того, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза, образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям (пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете, неоваскулярной глаукоме, ретиноваскулиту) [7].

Функциональные методы выявления эндотелиальной дисфункции предполагают:

- инвазивные и неинвазивные исследования артерий. Впервые *in vivo* у людей ЭД была продемонстрирована в 1986 г при коронарной ангиографии, когда при инфузии ацетилхолина в артерии, пораженные атеросклерозом, была продемонстрирована вазоконстрикция. Позже был предложен метод оценки функции эндотелия сосудов микроциркуляторной системы миокарда при помощи внутрисосудистой доплерографии и расчета объемного кровотока [352].

- исследования периферических артерий, которые можно проводить аналогично описанным для коронарных артерий, используя дуплексную

сонографию. Оценку микроциркуляторного русла (предплечья или голени) также проводят с помощью венозной окклюзионной плетизмографии.

Более сложные методики используются при проведении крупных медицинских исследований. Так, в артерию возможно введение ацетилхолина, ацетилхолина в комбинации с ингибитором NO (N-монометил-L-аргинином), только L-NMMA (при этом комбинация позволяет выявить эндотелий-зависимый эффект ацетилхолина; L-NMMA без ацетилхолина – NO-зависимый компонент базального тока) [352].

- неинвазивные исследования коронарных артерий. Позитронно-эмиссионная томография представляет возможность неинвазивной оценки миокардиальной перфузии. При сравнении базального кровотока и кровотока после фармакологической стимуляции дипиридамолом и аденозином определяется коронарный резерв перфузии. В отношении дипиридамола считается, что эндотелий-независимый вазодилатирующий эффект может провоцировать эндотелий-зависимую дилатацию за счет усиления скорости тока крови и повышения силы сдвига на эндотелий артерий [305].

Неинвазивный ультразвуковой метод для определения ЭД периферических артерий с использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением (7 МГц) был описан в 1992г. D. Celermajer et al. [184]. Продемонстрировано изменение диаметра плечевой / бедренной артерии в ответ на усиление тока крови при пробе с реактивной гиперемией до и после ее транзиторной окклюзии путем компрессии плеча/бедренной манжетой сфигмоманометра выше места локации сосуда. В норме восстановление кровотока по плечевой артерии после ее окклюзии приводит ко временному увеличению напряжения сдвига [184], что в свою очередь сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ с вазодилататорной активностью, что и обуславливает увеличение диаметра плечевой артерии. Прирост ее диаметра у здоровых лиц через 30-90 секунд составляет не менее 10% [184].

В 2003 году Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. и Горлов А.П. для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации предложили методику, в которой

вместо дуплексного сканирования успешно использовалась фотоплетизмография[27,70].

Основным недостатком существующих подходов к оценке эндотелиальной дисфункции является отсутствие четких диагностических критериев, что не позволяет делать выводы о степени выраженности ДЭ и контролировать динамику состояния эндотелия на фоне лечения различными препаратами.

Принято считать, что состояние эндотелий – зависимой вазомоторной функции *in vivo* достоверно отражает продукцию NO эндотелием. Показана корреляция результатов теста с присутствием факторов риска атеросклероза и тяжестью его течения[183,352]. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в настоящее время используется как потенциально наиболее информативный функциональный маркер ЭД [46].

Неправильно функционирующий эндотелий, не образуя достаточных количеств NO, активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии, которые относятся к «циркулирующим» маркерам ЭД [224,319].

К наиболее распространенным и часто определяемым в медицинских исследованиях биохимическим (циркулирующим) маркерам ЭД относятся:

- маркеры системной биодоступности NO.

Непосредственное определение NO в крови затруднено из-за малого времени его полураспада - несколько секунд[229]. Продукция NO оценивается по содержанию в плазме крови и в моче конечных продуктов метаболизма NO (нитрита, нитрата) при хемолюминисцентном анализе или газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Измерение содержания циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) позволяет оценить долю NO, имевшего функциональный эффект на эндотелиальные клетки и отличить сниженную продукцию NO от повышенной деградации. Концентрации данных веществ чрезвычайно малы, имеется значительная зависимость от других источников нитрита и нитрата, в том числе пищевых, поэтому клиническое применение данного метода ограничено [15,352].

- «Большой» эндотелин и ЭТ-1.

Большой эндотелин (“Big Endothelin”) – малоактивный предшественник эндотелина, «проэндотелин», содержащий 38 аминокислотных остатков, обладает менее выраженной по сравнению с ЭТ-1 вазоконстрикторной активностью *in vitro*. Конечный процессинг большого эндотелина осуществляется при участии эндотелин-превращающего фермента до «классического» ЭТ, содержащего 21 аминокислотную последовательность.

Эндотелин (ЭТ-1, ЭТ – 1-21). Японский исследователь М. Янагисава и соавт. [426] описал новый эндотелиальный пептид, активно сокращающий гладкомышечные клетки сосудов. Открытый пептид, названный ЭТ и содержащий 21 аминокислоту, сразу стал предметом интенсивного изучения. Эндотелины сегодня - одни из самых изучаемых биоактивных регуляторов. Они представляют собой группу пептидов, состоящую из трех изомеров (ЭТ-1(1-21), ЭТ-2, ЭТ-3), отличающихся некоторыми вариациями и последовательностью расположения аминокислот. Имеется большое сходство между структурой ЭТ и некоторыми нейротоксическими пептидами (яды скорпиона, роющей змеи и др.).

Основной механизм действия всех ЭТ заключается в увеличении содержания в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов ионов кальция, что вызывает спазм сосудов, стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к вазоконстрикции и утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра [115].

ЭТ-1 представляет эндотелиальный пептид с наиболее выраженными вазоконстрикторными и митогенными свойствами [286]. Он синтезируется только эндотелиальными клетками. Измеряется иммуно-биохимическими методами. Установлено, что повышенный уровень ЭТ-1 связан с повреждением эндотелиоцитов и поэтому считается «классическим» маркером ЭД, хотя в связи со значительными колебаниями концентрации у людей, независимо от сосудистого статуса, применение ЭТ-1 как независимого маркера отличается большой неточностью [305,352].

- eNOs – эндотелиальная синтаза оксида азота. NO - нестабильный гормон с периодом полураспада в несколько секунд, образующийся из L-аргинина под действием NO-синтазы[229]. Существуют три изомера NO-синтазы [75]: нейрональная, nNOs; индуцибельная, iNOs и эндотелиальная, eNOs [114]. В эндотелии и тромбоцитах функционирует конституционально экспрессируемая изоформа фермента (eNOS), катализирующая образование сравнительно небольших количеств NO. В макрофагах, нейтрофилах, гепатоцитах, мезангиальных и гладкомышечных клетках синтез NO определяет индуцибельная NO-синтаза (iNOS), при стимуляции которой продукция NO может возрастать в десятки раз, при этом NO приобретает цитотоксические свойства [15]. Интересно, что генерация оксида азота iNOS в β -клетках поджелудочной железы в рамках аутоиммунного процесса участвует в деструкции клеток и развитии СД 1 типа [15,26].

Содержание eNOs в системном кровотоке отражает, с одной стороны, процессы повреждения эндотелиальных клеток и апоптоза, с другой стороны – повышение концентрации eNOs в кровотоке может быть обусловлено активацией эндотелия [108]. Одновременно с этим, повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток, как было показано выше, ассоциированы с гиперкоагуляционными состояниями [108]. Концентрация eNOs в крови и супернатантах может быть определена с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

- TPA, PAI-1 определяются в крови также методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Их повышение более характерно для острых атеросклеротических осложнений[278] и является маркёром активации эндотелия [108].

- ффВ – гликопротеин, синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками, определяется коагулометрически (активность) и методом ELISA (концентрация). ФфВ – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Образование ффВ в сосудах разных областей существенно различается: в легких, сердце, скелетных мышцах выявлен высокий уровень т-РНК ффВ, а в почках и печени – низкий.

Важнейшая функция этого фактора заключается в том, что он является носителем-стабилизатором для прокоагулянтного протеина FVIII:C, который циркулирует в сыворотке в виде нековалентно связанного комплекса и является белком адгезии в процессах гемостаза [73,137].

Повышенные уровни антигена ффВ/активности являются индикатором повреждения эндотелия, либо его активации и стимуляции [108]. При ряде заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (сахарный диабет, атеросклероз, опухоли различной локализации, гестоз и т.д.), уровень ффВ в крови значительно повышается. Снижение концентрации данного фактора отмечается при гипотиреозе и системной красной волчанке [137]. Уровень ффВ коррелирует с выраженностью факторов риска атеросклероза, устранение которых сопровождается его снижением [275,326]. Повышенный его уровень свидетельствует либо об эндотелиальном повреждении, либо, вероятнее, о повышенной активации эндотелиоцитов [48, 164].

- VCAM-1, E-селектин, ICAM-1, P-селектин представляют собой так называемые адгезивные молекулы. Циркулирующие растворимые формы адгезивных молекул обнаруживаются в плазме, являются чувствительными маркерами воспалительного процесса, измеряются иммуно-биохимическими методами [152], повышение отмечается при активации эндотелия [108].

- тромбомодулин (растворимый рецептор CD-141) - блокирует самый активный фактор свертывания – тромбин, определяется методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) [48], отражает стимуляцию эндотелия [108].

В последнее время для оценки ЭД были предложены функциональные методы, предполагающие исследование изменений биохимических показателей, характеризующих реакцию эндотелия сосудистой стенки на непродолжительную ишемию. По мнению Н.И. Лутай [77], динамика уровня ффВ при проведении пробы с реактивной гиперемией отражает функциональное состояние эндотелия. У пациентов с дисфункцией эндотелия отмечается увеличение уровня ффВ более чем на 50% от исходного после компрессии плечевой артерии, а у больных с нормальной вазодилатацией – его снижение. С этой же целью Домашенко М.А.

применил определение в крови такого маркера ЭД как ТРА до и после проведения функциональной манжеточной пробы [48].

В качестве потенциально наиболее информативных биохимических циркулирующих маркеров ЭД при хронических формах сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются ЭТ-1 [57,108], ффВ [108], неспецифические маркёры системного воспалительного ответа (low-grade inflammation) - цитокины [31], а также показатель уровня и/или активности NO-образующего фермента – eNOS [100].

В настоящее время диагностическая ценность функционально-биохимических подходов в отношении оценки ЭД продолжает изучаться, имеется необходимость стандартизации данных методик и используются они, в основном, с исследовательской целью.

Также настоящее время имеются немногочисленные данные о влиянии ЭД, выявленной с помощью нитроглицериновой пробы при коронаро-ангиографии, на прогноз сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с малоизмененными коронарными артериями, подтвержденные результатами длительных наблюдений[147,247].

Закончен также ряд исследований, включавших оценку степени эндотелиальной дисфункции в основном у лиц, страдающих клинически выраженным атеросклерозом. При этом большинство исследований было посвящено оценке эффективности таких групп лекарственных препаратов как ИАПФ [155,170,174,305,352,372] и статины [158,297] и влияние на функцию эндотелия рассматривалось в этих исследованиях как суррогатная точка (таблица №2).

Следует отметить, что положительное влияние на функцию эндотелия отмечено также для ацетилсалициловой кислоты и для некоторых дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) и β -адреноблокаторов. Механизм действия АСК как антиагреганта при сердечно-сосудистых заболеваниях реализуется преимущественно через влияние на тромбоцитарное звено гемостаза, регуляцию активности простаглицлина и тромбоксана, ЭФ и

тромбообразование. Рядом экспериментальных и клинических исследований было показано, что АСК может индуцировать образование NO-синтазы в эндотелиальных клетках[282].

В исследовании с участием карведилола отмечено улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, а также снижение уровня эндотелина -1 и сосудистых молекул клеточной адгезии (VCAM-1) при приеме данного препарата [53,312].

Предотвращая разрушение внутриклеточного NO, β -адреноблокаторы способны тормозить адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности эндотелиальной клетки через подавление экспрессии адгезивных молекул (ICAM и VCAM), P- и E-селектина, инициирующих процессы воспаления и атерогенеза [185].

Показано также влияние дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов на увеличение базального высвобождения NO и повышения экспрессии NO-синтазы. Нифедипин способен приводить к увеличению концентрации NO за счет антиоксидантных механизмов, ингибировать отложение ацетилированных ЛПНП в эндотелиальной клетке за счет NO-эффекта [106]. При гиперхолестеринемии на фоне терапии нифедипином показано улучшение эндотелиальной функции за счет уменьшения разрушения NO [321].

Амлодипин за счет увеличения продолжительности полураспада NO улучшает функцию эндотелия, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокин-опосредованный апоптоз. Липофильные АК уменьшают экспрессию молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Механизм антиагрегантного действия АК связан со способностью угнетать синтез тромбоксана A₂ и стимулировать высвобождение простаглицлина и NO. Исследованиями последних лет показано усиление высвобождения брадикинина под воздействием АК [160,195,194]. В исследовании VALUE прием амлодипина лицами, страдающими АГ, сопровождался достоверным снижением частоты ИМ [279].

В исследовании клиники *Maino*, проведенном в Японии и включавшем 20 человек с верифицированной ИБС без тяжелого стеноза коронарных артерий, у

которых при ангиографическом исследовании коронарных артерий ацетилхолиновый тест показал эндотелиальную дисфункцию восходящей передней ветви левой коронарной артерии, дальнейшая судьба этих пациентов прямо коррелировала со степенью выявленной эндотелиальной дисфункции коронарных артерий[305].

Таблица №2. Исследования, в которых оценивались показатели, характеризующие степень ЭД

Исследование	Препарат	Количество больных	Наличие ИБС	Функциональные методы оценки ЭД	Биохимические методы оценки ЭД
Maiho(Япония)	-	20	+	КАГ, ЭЗВД	-
TREND	квинаприл	129	+	КАГ, ЭЗВД	-
QUIET	квинаприл	1750	+	КАГ, ЭЗВД	-
BANFF	квинаприл	80	+	УЗДГ, ЭЗВД a.brachialis	-
PERFECT (EUROPA)	периндоприл	12000	+	УЗДГ, ЭЗВД a.brachialis	-
PERTINENT (EUROPA)	периндоприл	12000	+	-	ф.Виллебранда

Исследование TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) проводилось двойным слепым методом под контролем плацебо. В нем участвовали 129 пациентов с подтвержденной ИБС. В качестве диагностического критерия оценки ЭД использовалась коронароангиография с инфузией ацетилхолина, которая у всех пациентов выявила признаки эндотелиальной дисфункции. В дальнейшем после 6 месяцев лечения квинаприлом реакция сужения исследуемых коронарных сегментов на ацетилхолин была значительно меньше, в то время как у пациентов в группе плацебо она оставалась неизменной. Таким образом, ингибитор АПФ приводил к значительному улучшению коронарной эндотелиальной дисфункции[372].

Исследование QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) также было двойным слепым и проводилось под контролем плацебо. Оно было посвящено исследованию клинической релевантности ингибитора АПФ квинаприла на эндотелий. Включало 1750 пациентов, страдающих ИБС, использовалась коронарография. Не было

обнаружено влияния квинаприла на конечные точки, тем не менее, в одной из подгрупп пациентов была проведена повторная коронароангиография. Она показала, что у участников исследования с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности больше 125 мг/дл в процессе изменений коронарных артерий при приеме квинаприла прогрессия патологических изменений была меньше, чем в группе плацебо[352].

В исследовании BANFF (Brachial Artery ultrasound Normalization of Forearm Flow) у 80 пациентов с ИБС сравнивали действие квинаприла на эндотелиально-зависимое расширение сосудов в *arteria brachialis* с другими лекарственными препаратами. Улучшение эндотелиальной функции было зафиксировано лишь в группе, принимавшей квинаприл, и оно касалось увеличения диаметра сосудов, связанного с током крови. При применении других препаратов не было зафиксировано улучшения эндотелиальной функции[155].

Исследование PERFECT (дополнительный проект исследования EUROPA, включавшее более 12000 больных ИБС), где изучалось влияние периндоприла на скорость изменения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии ультразвуковым методом высокого разрешения, показало достоверное улучшение этого показателя на фоне приема ИАПФ[170]. В другом фрагменте исследования EUROPA, PERTINENT, исследовалось влияние периндоприла на эндотелиальную функцию путем оценки уровня фактора Виллебранда, и была показана связь этого показателя с прогнозом у больных со стабильной ИБС [174].

В исследованиях Rizzoni показано положительное влияние приема лизиноприла на эндотелиальную функцию при помощи пробы с использованием ацетилхолина у больных АГ и ГЛЖ [366].

Resink et al., изучая нефропротективное действие ИАПФ, выявили их положительное влияние на баланс ET-1 и NO, что положительно отражалось на внутриклубочковой гемодинамике [361].

По меньшей мере в девяти завершенных на сегодняшний день (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AF/TexCAPS, HPS, ASCOTT-LLA, MIRACL, REVERSAL) [1,154,158,297,370,416] крупнейших исследованиях по профилактике

ИБС с общим числом включенных больных более 40000 человек с использованием статинов показано их положительное влияние на конечные точки, что было объяснено, помимо их гиполипидемического эффекта, положительным влиянием на функцию эндотелия. При этом показатели эндотелиальной дисфункции оценивались как суррогатные точки [4,334,366,], целенаправленно – лишь в двух законченных исследованиях [1,205], посвященных статинам, в то время как основное внимание, помимо конечных точек, было сосредоточено на изменениях липидного спектра под влиянием проводимой терапии.

Таблица №3. Исследования с участием статинов, в которых целенаправленно оценивались показатели, характеризующие степень ЭД

Исследование	Препарат	Количество больных	Наличие ИБС	Функциональные методы оценки ЭД	Биохимические методы оценки ЭД
CARE	Правастатин	4159	+	-	«гемостатические» маркеры ЭД
WOSCOPS	Правастатин	6595	-	-	«гемостатические» маркеры ЭД, эндогенный NO

Следует отметить, что в исследования WOSCOPS, AF/TexCAPS, ASCOTT-LLA были включены больные с дислипидемией и общим высоким риском, не страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями [45] (таблица №3).

Таким образом, во многих исследованиях была показана обратимость ЭД в основном за счет медикаментозной терапии [152,183,334,370], в значительно меньшем количестве - за счет снижения действия факторов риска атеросклероза.

Помимо этого, в крупных исследованиях многими авторами продемонстрирован системный характер ЭД: ее наличие в центральных артериях коррелирует с определением ее в периферических артериях (при этом учитывают, в основном, корреляцию периферических показателей с состоянием коронарных и почечных артерий) [153,361]. В ряде работ российских исследователей [15,107] изучена прогностическая роль некоторых маркёров ЭД при ИБС. Показано, что концентрация sICAM-1 выше при выраженной систолической дисфункции левого желудочка и при наличии ИМ в анамнезе. Складывается мнение [152,153], что первичное системное изменение состояния эндотелия может вести в дальнейшем к

развитию атеросклероза в участках с наибольшей предрасположенностью. В настоящее время связь характеристик системной ЭД с развитием заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, требует дальнейшего изучения [152,153,180,184].

В целом, ЭД до настоящего времени в крупных исследованиях изучалась в связи с исследованием тех или иных свойств антигипертензивных препаратов (в основном, ИАПФ) и статинов (целенаправленно – в небольшом количестве исследований в связи с открытием плейотропных эффектов этой группы препаратов) [45,205]. Комплексной оценки ЭД в этих исследованиях не выполнялось, как промежуточные суррогатные точки определялись 1-2 показателя (в подавляющем большинстве случаев – функциональные – проба с ЭЗВД), в большинстве исследований обсуждалась вторичная профилактика ИБС. У лиц без клинически выраженного атеросклероза исследование ЭД проведено лишь в небольшом количестве исследований, в основном, при АГ [45,158], СД [192,422] и дислипидемиях [45,297], спектр циркулирующих маркеров ЭД в полном объеме не исследовался. Данные о комплексном исследовании функции эндотелия у лиц без ИБС и с низким сердечно-сосудистым риском на данный момент отсутствуют.

Таким образом, комплексная оценка функции эндотелия с помощью доступных клинической практике высокочувствительных и наиболее информативных методов оценки ЭД позволит улучшить диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, расширить знания о механизмах их возникновения и прогрессирования, и, следовательно, оптимизировать лечение пациентов.

В последние десятилетия большое распространение получила теория, рассматривающая развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза в тесной связи с хроническим системным воспалительным процессом [38,78,84,86]. Вплоть до настоящего времени активно накапливаются данные о воспалительных и регуляторных механизмах, участвующих в возникновении и прогрессировании ИБС [87,253,254,251,381].

Целым рядом исследований установлено, что поражение сосудистой стенки при коронарном атеросклерозе связано с развитием воспаления,

сопровождающегося активацией мононуклеаров, фагоцитов, лимфоцитов а также гиперпродукцией медиаторов воспаления [59,78,80,88,162,277,328,344].

Общность воспаления и атеросклероза обусловлена в первую очередь тем, что оба эти состояния обуславливаются одними и теми же клетками рыхлой соединительной ткани: эндотелиальными и гладкомышечными, фибробластами, моноцитами и макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и, в меньшей степени, Т-и В- лимфоцитами [59].

И при воспалении, и при атеросклерозе адгезию моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия активируют одни и те же белки клеточных взаимодействий: интегрины на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е-селектин на мембране эндотелия и Р-селектин - тромбоцитов [162]. При обоих состояниях происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами [59]. В обеих ситуациях активированные нейтрофилы в реакции "респираторного взрыва" [328] усиливают образование супероксид-радикалов и активируют перекисное окисление белков и липидов; одновременно с белками перекисному окислению подвергаются и поли-ЖК в составе поли-ЭХ ЛПНП [277]. Как при воспалении, так и при атеросклерозе, гибель функциональных фагоцитов путем некроза приводит к активации синтеза клетками хемоаттрактантов и секреции интерлейкинов [59,88].

Как при воспалении, так и при атеросклерозе, в ответ на секрецию клетками рыхлой соединительной ткани ИЛ-6, гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, α -1 ингибитор протеиназ, липопротеин- α и фибриноген [328,344].

Клинически как воспаление, так и процесс атерогенеза, могут продолжаться длительное время, при этом периоды обострения чередуются с периодами ремиссии. Синдром воспаления неспецифичен: физиологические проявления его во многом одинаковы в ответ на микробную или вирусную инфекции, циркуляцию в крови денатурированных макромолекул белка (ЛПНП, клеточные

макроферменты, иммунные комплексы), а также в ответ на гибель клеток путем некроза [236].

При воспалении нейтрофилы, как функциональные фагоциты, поглощают и обезвреживают внедрившиеся в организм микроорганизмы, а моноциты - макрофаги (также функциональные фагоциты) поглощают в крови и тканях эндогенные макромолекулы белка после их физиологической денатурации (перекисное окисление, гликирование, формирование иммунных комплексов) [80]. Следовательно, синдром воспаления и атерогенез состоят из одних и тех же патологических реакций.

Процессы, участвующие в локальном воспалении при атерогенезе, включают миграцию и активацию форменных элементов крови, продукцию и разрушение матриксных белков сосудистой стенки, гибель клеток, фиброз и структурное ремоделирование, и приводят к непосредственному повреждению стенок коронарных сосудов [59,76,87].

В ряде работ [15,107] изучена прогностическая роль неспецифических маркёров системного воспаления в связи с тяжестью течения ИБС. Показано, что концентрация СРБ и неоптерина выше при наличии ИМ в анамнезе, при этом степень повышения данных воспалительных маркёров коррелирует с тяжестью перенесенного ИМ и степенью имеющейся систолической дисфункции левого желудочка.

Особое внимание в связи с этим уделяется также дисбалансу клеточных медиаторов, регулирующих активность клеток, их пролиферацию и апоптоз. Медиаторами межклеточного взаимодействия и иммунорегуляции являются цитокины, среди которых ключевую роль в развитии иммунного воспаления играют фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [86]. В результате проведенных экспериментальных и клинических исследований установлено, что при ИБС отмечается тенденция к нарастанию уровня провоспалительных цитокинов при снижении активности противовоспалительных медиаторов [146,228,251,320,390].

Интерлейкин-1 (IL(ИЛ)-1) объединяет в себе два протеина - ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Обе молекулы имеют аффинитет к одному рецептору и вызывают схожие биологические эффекты [126,210,272]. Основными продуцентами ИЛ-1 являются моноциты и макрофаги, ИЛ-1 образуются также В-лимфоцитами. ИЛ-1 β может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе [340]. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов для клеток крови и увеличение прокоагулянтной активности крови [210,340]. ИЛ-1 β повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом; способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток [210,272,340]. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [340].

В исследованиях показано, что уровень этого цитокина коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза по данным коронарной ангиографии [163].

Фактор некроза опухолей - альфа (ФНО- α) является первичным медиатором воспаления, который вовлекается в патогенез большинства иммунопатологических процессов [120,126,298]. Как известно, он играет основную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада [126].

Ряд фактов свидетельствует о важной роли ФНО- α в развитии атеросклероза. У мышей, лишенных гена ФНО- α рецептора, наблюдается ускоренный атерогенез [373], а у мышей, лишенных гена ФНО- α , отсутствует гиперплазия интимы артерии после ее механического повреждения [433]. В клинических исследованиях показано, что увеличение концентрации ФНО- α (равно как и его рецепторов) коррелирует с развитием атеросклероза и его осложнений у человека [165,217,365,397].

Интраартериальное введение ФНО- α здоровым добровольцам вызывает нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличивает концентрацию ИЛ-6 [190].

ФНО- α продуцируется преимущественно мононуклеарными фагоцитами и является мощным провоспалительным цитокином, который регулирует апоптоз и межклеточное взаимодействие, усиливает секрецию простагландинов [126]. ФНО- α усиливает экспрессию на эндотелии молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, увеличивает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [122]. Клинические наблюдения продемонстрировали, что определение уровня ФНО- α может являться одним из лабораторных маркеров успешной постишемической реперфузии миокарда [76].

С учетом индуцируемых патологических реакций, ИЛ-1 β и ФНО- α , в отличие от ИЛ-6, считаются «летальными» цитокинами, так как длительное присутствие их высоких концентраций в системном кровотоке ассоциировано при большинстве заболеваний с неблагоприятным прогнозом для жизни [126].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – провоспалительный и гепатоцит-активирующий фактор [126], который высвобождается моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия в ответ на стимуляцию ИЛ-1 [122]. ИЛ-6 существенно влияет на синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами (СРБ, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, ингибиторы протеиназ, фибриноген, липопротеин А) [68].

По сравнению с ИЛ-1 и ФНО- α , ИЛ-6 в большей степени влияет на синтез острофазовых белков [126,298]. Основная биологическая функция ИЛ-6 – иммунорегуляторное действие [122]. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ-1 и ФНО- α , ИЛ-6 подавляет их образование (последние, наоборот, стимулируют его выделение) и поэтому относится к так называемым «поздним» цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции при коронарном атеросклерозе [76,122,126].

В популяционных исследованиях показано неблагоприятное прогностическое значение повышения «базального» уровня ИЛ-6 как у мужчин, так и у женщин как в плане развития острых сосудистых осложнений, так и смерти, независимо от наличия ИБС или СД [255,364,414].

Уровень ИЛ-6 коррелируют с выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарной ангиографии [163,243], при этом отмечена ассоциация высокого уровня ИЛ-6 с повышенным риском развития коронарных осложнений [290].

Системное воспаление характеризуется определенными нарушениями биохимического и клеточного состава крови и отражает провоспалительные изменения, которые проявляются накоплением в крови не только хемокинов и цитокинов – медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, но и молекул адгезии, активацией клеточных элементов – моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, развитием системного оксидативного стресса [68,126].

Одним из неперенных условий атеросклеротического поражения сосудов является повреждение эндотелия, которое открывает путь для взаимодействия тромбоцитов с гладкомышечными клетками и коллагеном сосудистой стенки, а также оксидативный стресс. Установлено, что наиболее ранними событиями, происходящими в сосудистой стенке, являются взаимодействие полиморфно-ядерных лейкоцитов с эндотелиальными клетками и их активация [38,108].

Таким образом, на ранних этапах развития атеросклеротического процесса реализуются начальные фазы развития цитокинового ответа в виде активации иммунокомпетентных цитокин-продуцирующих клеток (макрофагов, лимфоцитов, моноцитов) и нарастания продукции провоспалительных цитокинов [76,102]. При осложненном течении в случае развития острого коронарного синдрома происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов в кровь, что знаменует развитие цитокинемической фазы воспалительного ответа, который приобретает системный характер [318]. На этом этапе в крови у больных ИБС регистрируется аномально высокий уровень провоспалительных цитокинов и других молекул, реализующих системный воспалительный ответ, и пониженный – противовоспалительных [102,120,298].

ГЛАВА 3. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АНГИОПАТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза была впервые сформулирована сотрудниками Института экспериментальной медицины РАМН и подробно изложена в коллективной монографии "Иммунореактивность и атеросклероз" [56] и в монографии "Атеросклероз и иммунное воспаление" [85] в конце XX века. В качестве антигенов авторами рассматривались модифицированные ЛПНП, формирующие иммунные комплексы со специфическими аутоантителами в сосудистой стенке [56,85,86,88,89,419].

Предложенная советскими учеными аутоиммунная теория атерогенеза наряду с доказательствами участия в нем воспалительных процессов и предположительной ролью некоторых инфекционных агентов (*Chlamidia* и *Mycoplasma*) [295,303] позволили в дальнейшем даже разработать теоретическую концепцию иммунизации от данного заболевания [61,252].

С накоплением знаний о патогенетических механизмах повреждения сосудистой стенки, в качестве аутоантигенов стали рассматриваться поврежденные в результате перекисного окисления, воспалительного процесса, механического напряжения компоненты соединительнотканного матрикса [9,39].

В настоящее время накоплено определенное количество данных о роли аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза. К ним относятся следующие факты: выявлены признаки экспрессии аутоантигенов (ЛПНП, HSP - 60/65, β 2-ГП-I) в атеросклеротической бляшке; увеличение уровня аутоантител к окисленным ЛПНП и фосфолипидам связано с прогрессированием атеросклероза; аутореактивные Т-лимфоциты, специфичные к окисленным ЛПНП, выделены из атеросклеротических бляшек человека; антитела к комплексу кардиолипин- β 2-ГП-I усиливают захват ЛПНП макрофагами; иммунизация β 2-ГП-I стимулирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом ЛНП рецепторов; иммунизация HSP

- 65 стимулирует развитие атеросклероза у кроликов с нормальным уровнем холестерина[86,89,405].

Иммунологические маркеры атеросклероза приобретают все большее значение и становятся объектом интенсивных исследований в кардиологии[90]. К ним относят белки острой фазы воспаления, показатели активации иммунитета и, в особенности, органонеспецифичные аутоантитела и иммунные комплексы [91,362].

Изучение этих показателей позволяет по-новому подойти к оценке факторов риска, прогнозированию осложнений и исходов атеросклеротического процесса. Эта проблема представляется особенно актуальной в свете данных о том, что вклад "классических" факторов риска составляет лишь около 50% от общего риска осложнений атеросклероза [90,91].

Немалую роль в развитии данной концепции сыграли накопленные ревматологами сведения об особенностях течения атеросклеротического процесса при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах [90].

Еще в 1976 году М.В. Urowitz и соавт. [401] обратили внимание на бимодальный характер смертности при СКВ, обусловленный тем, что фатальные сердечно-сосудистые катастрофы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, нередко развивались у женщин молодого возраста.

Британские исследователи D.J.Grainger и H.W.L.Bethell в 2002 году [244] выявили достоверное повышение уровня антинуклеарных антител у больных с выраженным трехсосудистым поражением коронарного русла, что предположительно, по мнению авторов, доказывает общность патологических процессов, лежащих в основе поражения сосудов при ревматических заболеваниях и атеросклерозе.

По данным проспективных исследований, примерно у 10% пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани аутоиммунного генеза наблюдаются клинические проявления атеросклероза: стенокардия, ИМ, поражение мозговых или периферических артерий, а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов [144].

В целом ряде клинических исследований подтверждено участие аутоиммунного воспаления в развитии атеросклероза у больных аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани [136]. Наиболее изученными с патогенетической точки зрения аутоантителами, участвующими в повреждении сосудистой стенки при аутоиммунных заболеваниях и приводящих к развитию атеросклеротического процесса, являются антитела к фосфолипидам (аФЛ), антитела к окисленному липопротеиду низкой плотности (анти-оЛПНП), антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА) и антитела к стрессорным белкам теплового шока (а-HSP60) [92,267].

Изучение роли аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки, участвующим в её повреждении при коронарном атеросклерозе, в настоящее время находится на стадии накопления фактических данных.

В большинстве проведенных на данный момент исследований, посвященных сердечно-сосудистым заболеваниям, антитела к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки при коронарном атеросклерозе изучались применительно к различным формам ОКС, и повышенный уровень аутоантител ассоциировался с неблагоприятным течением заболевания [37,39,72].

I и III типы коллагена являются основными коллагеновыми пептидами сосудистой стенки и миокарда. Тканевая (в том числе иммунная) специфичность коллагена не абсолютна, так как имеются данные о взаимозамене преобладающих типов коллагена в условиях патологии [121].

По определению, коллагены - это белки, которые содержат несколько повторов аминокислотной последовательности -Gly-X-Y-, в X-положении которой чаще всего расположен пролин, а в Y-положении – 4 - гидроксипролин и обычно состоят из трех цепей с повторяющимися 29 последовательностями, обладая способностью к образованию характерной тройной спирали. По меньшей мере 19 белков и более 30 генных продуктов определены в настоящее время как принадлежащие к коллагенам [181,191].

Коллагены I, III, IV и V типов широко представлены в ткани сердечной мышцы и в сосудах. Коллаген I типа имеет фибриллярную структуру, обладает повышенной механической жесткостью, образует соединительнотканый матрикс миокарда, обуславливая его механические свойства, синтезируется фибробластами сосудистой стенки и межклеточного матрикса. Патоморфологические исследования [127,314] показали, что у здоровых людей в миокарде преобладает фибриллярный коллаген I типа, располагающийся в виде узких прослоек между мышечными волокнами. В процессе ремоделирования общее количество коллагена в миокарде значительно увеличивается, утолщаются межмышечные коллагеновые прослойки, коллаген откладывается в виде муфт вокруг кровеносных сосудов. При этом в ишемизированных участках начинает преобладать функционально неполноценный ретикулярный коллаген III типа с беспорядочной ориентацией волокон, в то время как в незатронутых атеросклеротическим процессом зонах в избытке накапливается коллаген I типа [314,315].

В норме коллаген III типа образует ретикулярные волокна. По сравнению с коллагеном I типа при физиологической пространственной конформации волокон он более эластичен, в коронарных сосудах синтезируется преимущественно гладкомышечными клетками.

Коллагены IV и V типов имеют аморфную структуру и образуют базальные мембраны кровеносных сосудов.

В стенке коронарных сосудов, помимо коллагена I типа, присутствует также коллаген III типа и в значительно меньших количествах - коллагены IV и V типа. Данные морфологических и гистохимических исследований [121] свидетельствуют, что в нормальном сосуде коллаген III типа составляет до 70% общего количества этого белка.

Показано [121,314], что при ИБС в стенке коронарных сосудов имеет место избыточное образование коллагена I типа, сопровождающееся нарушением соотношения коллаген I/III, что особенно выражено в проекции атеросклеротических бляшек, где формируется густая коллагеновая сеть.

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что коллаген в определенных условиях может являться аутоантигеном [121,129].

Доказательством этому служат многочисленные эксперименты с коллаген-индуцированными артритом. В экспериментах Bouvet у трети мышей после введения гомологичного коллагена II типа развивался артрит, клинически и гистологически похожий на ревматоидный артрит у людей, обнаруживался в крови ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела и антитела к коллагену II типа [171]. Trentham наблюдал развитие аутоиммунных реакций у кроликов в ответ на введение аутологичного коллагена II типа [400].

Несмотря на то, что коллагены составляют до 1/3 общего белка организма, их доступность для иммунокомпетентных клеток невелика, поскольку базальная мембрана сосудов практически непроницаема для высокомолекулярных веществ, к которым относится коллаген; при этом молекула коллагена малорастворима, а его основные антигенные детерминанты скрыты в результате сложной трёхспиральной архитектуры молекулы [121,129].

Фибриллярный коллаген из-за своей малой растворимости и взаимодействия с другими компонентами внеклеточного матрикса контактирует с внутрисосудистым компонентом только после нарушения структуры ткани с изменением целостности сосудистой стенки, при этом активируются тромбоцитарный и сосудистый звенья гемостаза [121,129].

В норме количество антител к коллагену невелико, хотя показано участие специфических аутоантител к коллагену в его физиологическом метаболизме, что подтверждается фактом их обнаружения у практически здоровых людей [238].

В условиях воспаления при повреждении сосудистой стенки происходит увеличение проницаемости базальной мембраны, резко возрастает активность коллагеназ, происходит распад трёхспиральной молекулы и попадание фрагментов коллагена в кровоток [129]. При активации или некрозе клеток, синтезирующих коллаген, в кровоток попадает также большое количество проколлагена и патологических глобулярных и микрофибриллярных коллагеновых структур, которые, в отличие от нативных молекул, высокоиммуногенны [121,129,171,400].

Показано, что аутоантитела к коллагену обнаруживаются у больных как с острыми, так и с хроническими формами ИБС, при этом уровень аутоантител к коллагену при всех формах ИБС значительно превышает таковой у лиц без ИБС [77].

Гиалуроновые кислоты (ГК) - группа кислых гликозаминогликанов — высокомолекулярные линейные биополимеры, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил- D-глюкозамина, соединенных β -(1→4)- и β -(1→3)-связями.

ГК широко представлены в тканях человека и животных, где являются важнейшим компонентом основного вещества соединительной ткани, синовиальной жидкости, стекловидного тела; в больших количествах обнаружены в пупочном канатике, коже, оболочках яйцеклеток, а также в роговице, костях, клапанах сердца.

Молекулярная масса ГК очень велика и составляет $0,086 \times 10^6$ — 10×10^6 . ГК легко связывают и образуют очень вязкие растворы, в которых молекулы этих кислот могут формировать замкнутые трехмерные структуры.

Как «цементирующие» компоненты основного вещества соединительной ткани ГК влияют на ее проницаемость, определяют барьерную и защитную функцию межклеточного вещества.

Синтез ГК происходит в мезенхимальных тканях, в молодых фибробластах и в тучных клетках. Обмен ГК в организме совершается быстро — период биологической полужизни их молекул составляет около 2-х суток.

Катаболизируются ГК при помощи ферментов гиалуронидаз, обеспечивающих гидролиз и деполимеризацию их молекул. Гиалуронидазы содержатся практически во всех органах и тканях. При патологических состояниях обмен ГК нарушается, что приводит к их локальному накоплению, повышению гидратации тканей и усилению тканевой проницаемости [121].

За период, прошедший со времени открытия ГК в 1934 г., произошел переход от первоначальной точки зрения, согласно которой ГК считали пассивным структурным компонентом межклеточного матрикса, обеспечивающим

проницаемость мембран для определенных субстанций, к признанию того факта, что эта широко распространенная макромолекула динамически включается во многие биологические процессы — от модуляции клеточной миграции и дифференцировки во время эмбриогенеза до регуляции метаболизма, заживления ран, воспаления и метастазирования [166,207].

Если в XX веке ГК отводилась роль наполнителя межклеточного пространства, то развитие экспериментальных и теоретических методов исследований в настоящее время выявило у ГК свойства регуляторов ряда биологических процессов, таких как миграция фибробластов и пролиферация эпителиальных клеток, стимуляция ангиогенеза, активация компонентов гемостаза [355].

Известно, что биологические свойства (в том числе – иммунная активность) ГК меняются в зависимости от ее молекулярного веса. Низкомолекулярные фрагменты ГК, образующиеся при воспалении и повреждении тканей под действием гиалуронидаз и свободных радикалов, обладают провоспалительными и иммуностимулирующими свойствами [162,166].

Тетра- и олигосахара ГК в месте повреждения связываются с рецепторами CD44, RHAMM, LYVE-1, TLR2 и TLR4, расположенными на поверхности различных иммунокомпетентных клеток (моноцитов, Т-лимфоцитов, макрофагов и других), что приводит к внутриклеточной индукции синтеза провоспалительных цитокинов (макрофагальных воспалительных белков: МВБ-1 α и МВБ-1 β ; белка хемотаксиса моноцитов; интерлейкинов: ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-1 β ; ФНО- α и развитию каскада воспалительных реакций [209,216].

Тегмеерс с соавт. [392,393] показали, что тетра-и гексасахара ГК обладают иммуностимулирующей активностью и вызывают иммунофенотипическое созревание моноцитарных дендритных антиген-презентирующих клеток.

В исследованиях Tesar и Zaman с соавт. [394,430] показали, что фрагменты ГК с молекулярной массой 135 кДа вызывают созревание дендритных клеток и стимулируют выработку специфических антител. Малые фрагменты ГК (тетра-и

гексасахара) приводят к увеличению размеров дендритных клеток и увеличивают продукцию ими цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-12 [430].

В то же время высокомолекулярная гиалуроновая кислота, не являясь сильным антигеном, является противовоспалительным агентом, приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов [168], способствует индукции регуляторных Т-клеток, подавляет фагоцитарную активность моноцитов и реакцию антиген—антитело, препятствует активации лимфоцитов [207,209].

Сульфатированные гликозаминогликаны (с-ГАГ) представлены наиболее распространенными хондроитин-4-сульфатом (хондроитинсульфат (ХС) А), хондроитин-6-сульфатом (хондроитинсульфат С) и дерматан-сульфатом (хондроитинсульфат В) [121].

Хондроитин-сульфаты А и С стенок артерий соединены со специфическим белковым "кором". Белковый компонент составляет 17-22% от молекулы хондроитинсульфат-протеина. С гиалуроновыми кислотами хондроитинсульфаты способны образовывать различные по величине агрегаты [121]. При нарушении целостности структуры сосудистой стенки в сосудистом русле появляются ГАГ с измененной структурой, что приводит к патологическим иммунным реакциям и вызывает антителообразование к ним [292].

В соответствии с данными, полученными Бовиным Н.В. с соавт. в 2013 году [17], к гликанам направлено значительное число так называемых естественных антител, являющихся по природе аутоантителами, генерируемых В-1 клетками.

Естественные аутоантитела к гликанам можно разделить на три группы:

- консервативные, то есть практически одинаковые как в отношении специфичности, так и их уровня в крови, у всех здоровых людей
- аллоантитела, которые направлены к антигенам групп крови
- пластические антитела, относящиеся к первой или второй группе, но рассматриваемые как потенциальные патогены, так как их уровень заметно изменяется при заболеваниях и некоторых временных состояниях, в частности, таких, как воспаление, гестоз.

Антитела третьей группы в настоящее время являются перспективными маркерами ряда воспалительных и опухолевых заболеваний [353].

Среди естественных антител, выявленных и изученных в течение последнего десятилетия, следует отметить такие, как антитела к сульфатированным (4-HSO, Gaip1-4GalNAc (4'-O-SuLN)-терминированным) гликанам и гиалуроновой кислоте (HA).

Биологическая функция перечисленных аутоантител, особенно относящихся к «пластической» группе, по мнению группы исследовавших их авторов[17], пока остается не до конца раскрытой.

В большинстве работ, посвященных СД и диабетическим осложнениям, изменения в различных звеньях системы иммунитета рассматриваются как маркеры высокой активности воспалительного процесса, свидетельствующие об участии в патогенезе аутоиммунных механизмов [411]. При СД 2 типа воспаление и активация моноцитов важны в плане усиления инсулинорезистентности и могут вызывать уменьшение секреции инсулина панкреатическими клетками [421].

Virella G. и соавторы выделили антитела к окисленным ЛПНП (oxLDL) и модифицированным конечными продуктами гликозилирования ЛПНП (AGE-LDL) у пациентов с СД. Они показали, что эти антитела соответствуют IgG-изотипу, подклассу 1 и 3, и имеют хорошо описанные провоспалительные свойства. Эти аутоантитела к модифицированным липопротеинам имеют аффинность к образованию устойчивых комплексов липопротеин – антитело, у которых также были показаны проатерогенные и провоспалительные свойства. С другой стороны, AGE-LDL и oxLDL способны взаимодействовать с другими клетками и вызывать клеточную дисфункцию и высвобождение провоспалительных медиаторов. Но AGE-LDL и oxLDL также иммуногенны[411].

Ванеева Н.П. с сотрудниками исследовала иммунные нарушения при диабетической ретинопатии. Они выявили органоспецифические антитела к ткани почек, печени, сердца, легких, общему белку миелина в сыворотке крови и слезной жидкости у больных с диабетической ретинопатией на фоне СД. Кроме того, ими было обнаружено наличие антител к нативной и денатурированной ДНК,

коллагену, эластину, что может свидетельствовать о генерализованном поражении соединительной ткани [25].

Диагностическое значение определения антител к соединительнотканым антигенам в настоящее время изучено недостаточно и продолжает изучаться. Так Балашова Л.М. отметила заметное увеличение антителозависимого иммунного ответа при диабетической ретинопатии, связанного с появлением антител к коллагену II и IV типа в слезной жидкости и сыворотке крови у больных СД [11]. Романенко И.А. и соавторы определяли антитела к ГК у больных с впервые выявленным СД 2 типа и показали, что уровень антител к ГК у больных с СД достоверно превышал показатели контрольной группы. Ими была обнаружена тесная корреляционная связь между уровнем антител к ГК и нарушениями микроциркуляции [118]. Wijnhoven T.J. и соавторы исследовали антитела к гепарансульфату у пациентов с СД 1 типа, имеющих микроальбинурию. У всех пациентов был повышен уровень антител LKIV69 базальной мембраны проксимальных канальцев. У некоторых пациентов был повышен уровень антител HS4C3 в почечном мезангии, особенно у лиц с микроальбинурией в течение 8-10 лет [421].

Хотя ряд исследователей в конце прошлого века настаивал на том, что диабетическая макроангиопатия является самостоятельным патологическим процессом, а не ранним и резко выраженным атеросклерозом [138], в настоящее время большинство ученых [50,76] сходятся на том, что это один и тот же патологический процесс, имеющий ряд особенностей.

Специфических морфологических отличий от атеросклеротических изменений у людей без нарушений углеводного обмена диабетическая макроангиопатия не имеет [5,68]. Проведенные в начале XXI века исследования показали, что атеросклероз и диабетическая макроангиопатия имеют общие патогенетические черты [5,225]. При этом существует точка зрения [29], что СД типа 2, в отличие от СД 1 типа, решающего влияния на развитие макроангиопатий не оказывает, так как на момент постановки диагноза больные обычно имеют

несколько других независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [94].

Атеросклероз на фоне нарушенного углеводного обмена при СД имеет ряд особенностей: так, у больных СД поражение артерий прогрессирует значительно быстрее, атерогенез протекает на фоне выраженной гиперкоагуляции, при этом практически нивелируется гендерные различия в реализации предрасположенности к заболеванию, чаще отмечается генерализованное поражение сосудов сразу нескольких бассейнов, что позволяет оценивать хроническую гипергликемию как один из наиболее важных и прогностически значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [98].

Системное воспаление при СД характеризуется определенными нарушениями биохимического и клеточного состава крови и отражает провоспалительные изменения, которые проявляются накоплением в крови хемокинов и цитокинов – медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, молекул адгезии, активацией клеточных элементов – моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, развитием системного оксидативного стресса [68].

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6) участвуют в поддержании как местного, так и системного воспаления у больных СД и ряд авторов отводят им ведущую патогенетическую роль в развитии диабетических ангиопатий [60].

В настоящее время установлено, что для СД, в особенности - осложненного ангиопатиями, характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови [76,258]. Как причины повышения рассматриваются гипергликемия, провоспалительное действие конечных продуктов гликозилирования, накопление окисленных ЛПНП в сосудистой стенке, которые способны стимулировать экспрессию эндотелиоцитами ИЛ-1 и ФНО- α [29,43].

В исследованиях показано, что при СД концентрация ИЛ-1 в крови прямо коррелирует с уровнем гликемии, а наиболее высокий уровень ИЛ-1, по литературным данным, отмечается на ранних этапах развития диабетической ангиопатии [199].

Результаты исследований, касающиеся роли ФНО- α при СД, противоречивы. Ряд исследователей отводят ему одну из ключевых ролей не только в развитии сосудистых осложнений [68,76,323], признают значение данного цитокина как медиатора, приводящего к системному воспалительному ответу при СД, но и отводят ему роль одного из основных патогенетических факторов, способствующих возникновению инсулинорезистентности при СД 2 типа [268].

Вместе с тем имеются сообщения, в которых приводятся данные о сниженной продукции данного медиатора при СД, осложненном тяжелой макроангиопатией [199]. Ряд экспериментальных исследователей отводят ему протективную роль в развитии хронического системного воспаления при СД, объясняя тем самым его невысокий уровень при данном патологическом состоянии [276]. Гетерогенность имеющихся данных о содержании ФНО- α в крови при СД может также быть связана с особенностями цитокинового ответа при СД, который носит фазный характер [102].

В ряде работ отмечено значительное повышение уровня IL-6 при СД [248], а также показано участие этого цитокина в патогенезе эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа [151].

Развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД также имеет свои особенности. Эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми и в условиях хронической гипергликемии глюкоза способна беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов. По градиенту концентрации глюкоза также поступает в головной мозг, эритроциты крови, хрусталик глаза, эпителий тонкого кишечника. Биохимические последствия повышения внутриклеточного содержания глюкозы различны, но основными считают активацию полиолового пути обмена глюкозы, активацию протеинкиназы С, провоспалительный статус эндотелия, образование конечных продуктов гликозилирования, окислительный стресс [125,200].

Полиоловый или сорбитоловый «шунт» - один из обходных путей метаболизма глюкозы, функционирование которого в инсулиннезависимых тканях в условиях высокого трансмембранного транспорта глюкозы уменьшает нагрузку

на ферменты гликолитического пути окисления. В норме в полиоловый путь обмена включается не более 5% глюкозы, однако в условиях гипергликемии и инсулинрезистентности его роль значительно возрастает. В полиоловом пути метаболизма глюкоза под действием фермента альдозоредуктазы превращается в полигидроксильный спирт сорбитол, большие количества которого увеличивают внутриклеточное осмотическое давление. Обнаружено, что гипергликемия усиливает экспрессию гена альдозоредуктазы, НАДФ – зависимого фермента, конкурентно ослабляя действие других ферментов, зависящих от НАДФ, в частности эндотелиальной NO – синтазы [341]. Возникающие изменения имеют сходство с тканевой гипоксией и иногда определяются как «гипергликемическая псевдогипоксия». Не исключается, что этот процесс может быть одной из причин апоптоза эндотелиальных клеток, однако в полной мере участие полиолового пути метаболизма глюкозы в развитии эндотелиальной дисфункции остается неясным.

Активация протеинкиназы C β (PKC β) может объяснять связь между воспалением, эндотелиальной дисфункцией и инсулинрезистентностью при сахарном диабете [294,306]. Протеинкиназы – это семейство серин/треонин киназ, которые воздействуют на регуляцию передачи сигнала на плазматической мембране разнообразных типов клеток. Под контролем этой группы ферментов реализуются многие процессы: регуляция клеточного роста, синтез экстрацеллюлярного матрикса, экспрессия НАДФ – оксидазы [322].

Протеинкиназа C β – важная изоформа, которая активируется в эндотелиальных клетках диацилглицеролом при гипергликемии и повышенной концентрации свободных жирных кислот. По некоторым данным, накопление диацилглицерола при этих условиях происходит в результате нарушения митохондриальной утилизации субстрата. PKC β ингибируется PI-3- киназой, таким образом снижая фосфорилирование эндотелиальной NO- синтазы [322]. Подавление PKC β улучшает биодоступность оксида азота и уменьшает активность воспаления в эндотелии в экспериментальных моделях [273]. Избыточная активность этого фермента приводит к изменению структуры и увеличению

проницаемости базальной мембраны, избыточной пролиферации, нарушению закономерностей внутриорганного кровотока [288].

Повышение внутриклеточной концентрации глюкозы приводит к неферментному гликозилированию белков, липидов, нуклеиновых кислот и образованию промежуточных субстанций (оснований Шиффа, соединений Амадори, дезоксиглюкозона, метилглиоксаля), присоединение которых к свободным аминогруппам лизина и аргинина является заключительным этапом синтеза конечных продуктов гликозилирования. КППГ, наиболее изученными из которых считают карбоксиметиллизин, карбоксиэтиллизин, пентозидин и гидроксимидазолон, являются стабильными молекулами и накапливаются в тканях. Патологическое воздействие КППГ обусловлено необратимым изменением конфигурации белков базальной мембраны сосудов, нарушением метаболизма протеогликанов, обеспечивающих отрицательный заряд и свойства зарядселективности мембраны, утрата которых приводит к увеличению её проницаемости. В результате воздействия КППГ на специфические рецепторы макрофагов и эндотелиоцитов усиливается продукция цитокинов, ростовых факторов, ламинина, фибронектина и коллагена IV типа в мезангиальных клетках. Кроме того, КППГ способны влиять на ядерные структуры клеток, а также поддерживать окислительный стресс. Накопление КППГ является своеобразной точкой отсчета в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений СД [62]. Достаточно недолгого периода углеводной декомпенсации для образования этих соединений и в дальнейшем их присутствие будет оказывать долгосрочное влияние на характер течения диабета независимо от качества гликемического контроля [54].

Возможно, накопление КППГ в эндотелии сосудов, структуре базальной мембраны представляет собой один из механизмов формирования «гипергликемической» или «метаболической» памяти [271]. В результате проведенных исследований DCCT [211] и последующего наблюдательного исследования EDIS было установлено, что при снижении Hb A1c в группе пациентов с предшествующей декомпенсацией углеводного обмена неизменно продолжается прогрессирование диабетических осложнений. Эти данные

позволили предположить, что более жесткий и эффективный гликемический контроль не может нивелировать последствия длительно существовавшей хронической гипергликемии, и предшествующие высокие уровни глюкозы увеличивают риск развития сосудистых осложнений СД [271]. Концепция «метаболической» памяти» в настоящее время остается недостаточно изученной, конкретные механизмы, ответственные за её формирование выясняются. В исследованиях, проведенные в культуральной среде эндотелиальных клеток человека и на экспериментальной модели животных было выявлено, что под воздействием гипергликемии происходят ремоделирование цепей ДНК, связанные с активацией ядерного фактора NFκB, которые сохраняются и после восстановления уровня глюкозы [260].

Существование феномена «метаболической» памяти» имеет особое значение для пациентов с СД 2 типа, так как значительный период времени, прошедший до установления диагноза, проходит в условиях хронической гипергликемии.

В 2007 году Leonardo M Fabbri и Klaus F Rabe [296], анализируя взаимосвязь ограничения воздушного потока при ХОБЛ с коморбидными состояниями, наиболее часто встречающимися у этой группы больных, пришли к логическому заключению, что ряд сердечно-сосудистых нозологий (в первую очередь АГ, ХСН и ИБС) и метаболических нарушений имеют множественные патогенетические связи с ХОБЛ в виде системного воспаления, склонности к гиперкоагуляции и дисфункции сосудистого эндотелия[296].

Эти заболевания развиваются одновременно и имеют в большинстве случаев единый этиологический фактор. У мужчин в большинстве случаев это табакокурение. У некурящих больных и у женщин со сниженным ОФВ₁ основным независимым фактором развития сердечно-сосудистых осложнений является метаболический синдром и реже – загрязнение окружающей среды. Эти факторы ассоциируются с ранним развитием и быстрым прогрессированием кардиоваскулярной патологии [300]. «Наиболее значимый общий механизм, с помощью которого основные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как

табакокурение, гиперлипидемия, ожирение и гипертония приводит сердечно-сосудистым осложнениям при ХОБЛ, - это системное воспаление», - считают авторы[296].

С описанным таким образом синдромом хронического системного воспаления (СХСВ) связаны в 20% случаев – ХСН [368], в 50% - метаболический синдром и СД; дисфункция левого желудочка, АГ и патология периферических артерий - более чем в 50% случаев [203,310], в 20-30% - СД [203]; АГ при СД и ожирении имеет место у 70-80% больных с СХСВ. С возрастом количество коморбидных факторов, ведущих к сердечно-сосудистым катастрофам, увеличивается; экспоненциально – после 65 лет [172].

Диагностическими критериями СХСВ, по мнению Leonardo M Fabbri, Klaus F Rabe [296], следует считать:

- возраст более 40 лет
- курение более 10 пачко-лет в анамнезе
- респираторные симптомы или нарушение ФВД, совместимые с ХОБЛ
- дисфункцию (систолическую и/или диастолическую) левого желудочка
- СД и метаболический синдром
- повышенный уровень вч-С-реактивного протеина (более 0,8 мг/л)

Для диагноза СХСВ необходимо по меньшей мере три вышеуказанных компонента [296]. Данный подход в настоящее время считается одним из наиболее перспективных, так как позволяет комплексно оценить риск и изучить патогенез сердечно-сосудистых осложнений у большой группы больных, страдающих различными по своей сути заболеваниями, но приводящими в итоге к необратимым поражениям сосудистой стенки и кардиоваскулярным осложнениям с позиции единого процесса, называемого systemic low-grade inflammation (системное воспаление низкой активности) [175]. Low-grade inflammation признается в настоящее время независимым фактором развития большинства сердечно-сосудистых заболеваний [254], инсульта [87], диабетических осложнений [354,382] и смертности от всех причин [226].

Barzilay [159] с соавт. при наличии факторов риска рассматривают помимо данного фактора в качестве основного механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний также эндотелиальную дисфункцию (рисунок 2).



Рисунок 2. Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний по Barzilay & Freeland, 2003, перев. с англ. [159].

Показано, что целый ряд метаболических и гемодинамических факторов могут оказывать влияние на ЭФ при СХСВ. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия нарушают эндотелий-зависимое расслабление сосудистой стенки[201]. Как инсулин, так и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) могут оказывать негативное действие на эндотелиальные клетки путем стимуляции синтеза ДНК и увеличением активности протеинкиназы С в сосудистом эндотелии, что приводит к увеличению тонуса сосудов и развитию атеросклероза [274].

Персистирующая гипергликемия также ухудшает течение сосудистых заболеваний. В высоких концентрациях глюкоза оказывает прямое токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов. Это токсическое действие может вести к уменьшению эндотелий-зависимого расслабления сосудов, увеличению

вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза [301].

В целом признается, что нарушение ЭФ при СД 2 типа приводит к более тяжелым последствиям, чем при диабете 1 типа, что связано с более пожилым возрастом пациентов и уже имеющимся у них до развития СД поражением сосудистой стенки [359].

В исследованиях Paolisso с сотр. [342,409] показана положительная роль длительной адекватной инсулинотерапии в плане её влияния на ЭФ. Исследование на небольшой группе пациентов, проведенное Pistrosh, показало значение инсулинорезистентности как одного из основных факторов, нарушающих ЭФ при СД 2 типа [351].

В более позднем исследовании, в котором изучалась взаимосвязь между активностью гена АПФ и ЭД, был сделан вывод, что на ранних стадиях СД 2 типа и у здоровых лиц [425] наличие DD-генотипа АПФ связано с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, и данное патологическое состояние может ассоциироваться с нарушением метаболизма в цепи L-аргинин-NO [173].

В исследовании Taddei показано увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации при эссенциальной АГ под влиянием калия [386].

Этим же автором также продемонстрировано ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью при нарушении циклооксигеназного метаболизма, уменьшающего эндотелий-зависимую вазодилатацию [388,389].

Отечественные ученые Лебедев П.А. с соавт. при проведении неинвазивного фотоплетизмометрического теста с эндотелий-зависимой вазодилатацией при АГ обнаружили ухудшение таких показателей, как индекс жесткости, индекс отражения и интегральный ПФЭ по мере прогрессирования данного заболевания [70].

В настоящее время имеется относительно небольшое число сравнительных исследований ЭД у больных ожирением. Показано, что нормализация веса потенциально способна улучшить ЭФ [369].

Снижение циркулирующих маркёров ЭФ и нормализация цитокинового статуса были отмечены Ziccardi у женщин после целенаправленного снижения веса на 10% в течение одного года [432].

Табакокурение в значительной степени связано с атеросклерозом и является основным фактором риска развития острого коронарного синдрома [189,335].

В настоящее время 75% внезапных сердечных смертей в результате острого коронарного тромбоза происходят у табакокурильщиков [177].

Табакокурение вызывает дисфункцию эндотелия, и пассивное курение связано с дозозависимым ухудшением эндотелий-зависимой дилатации у здоровых молодых людей, являясь предиктором раннего поражения артериальной стенки[270].

Поток-опосредованная дилатация значительно снижается у пассивных и активных курильщиков по сравнению с некурящими. У пассивных курильщиков существует обратная зависимость между интенсивностью воздействия табачного дыма и поток-опосредованной дилатацией [270].

Табакокурение связано с повышенным риском атеротромбозов. При наличии дисбаланса между прокоагулянтной и фибринолитической системами, с высвобождением повышенных количеств ффВ эндотелиальными клетками, образование тромбов в конечном итоге может приводить к сосудистой окклюзии, чему также может способствовать секреция эндотелием повышенных количеств ИЛ-1 с проявлением адгезионной формы ЭД [179,182,206].

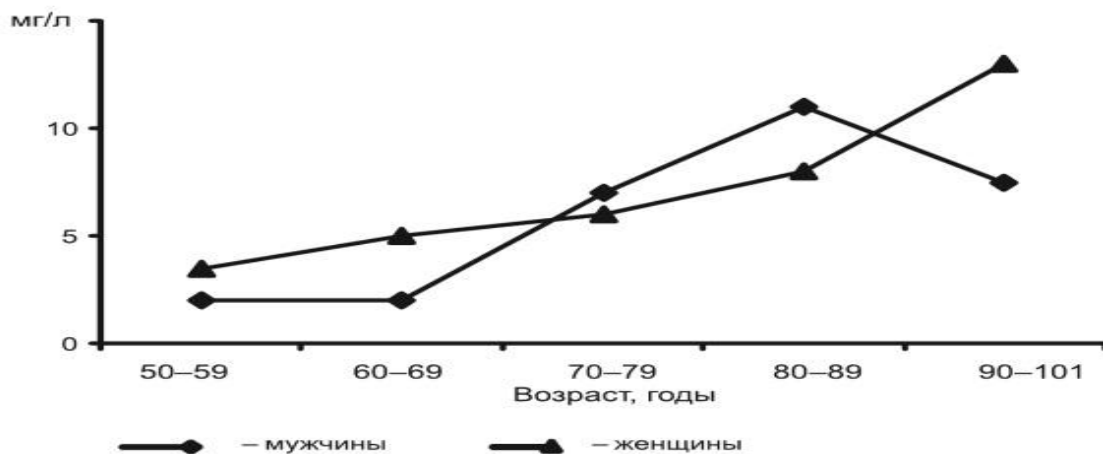


Рисунок 3. Концентрация СРБ в зависимости от возраста.

Относительно связи возраста и хронического системного воспалительного процесса в 2003 году исследователем лаборатории медицинской химии Венского госпиталя святой Софии А. Лапиным [69] были опубликованы данные на примере оценки уровня вч-СРБ (рисунок 3), увеличивающегося в норме с возрастом.

В 2012 году группой ученых из Новосибирска было описано зависимое от возраста усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов (исследована экспрессия генов 16 медиаторов воспаления) в культуре клеток фибробластов. Как наиболее зависимые от возраста в плане активации авторы указывают гены ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 β [22].

Группа исследователей под руководством Долининой Л.Ю. при изучении влияния курения на уровень СРБ и провоспалительных цитокинов установила, что у курящих пациентов уровень СРБ и ФНО- α в сыворотке крови достоверно выше, чем у некурящих, что подтверждает роль курения в развитии системного воспаленного процесса [47].

Установлено также, что при стабильном течении ХОБЛ уровни провоспалительных цитокинов также повышены [2,235], что отражается в наличии прямой корреляции между тяжестью ХОБЛ и концентрациями СРБ, ФНО- α [227], ИЛ-6 [237] и ряда других провоспалительных цитокинов.

При метаболическом синдроме системное воспаление решающим образом сказывается на метаболической и секреторной функции жировой ткани и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов [16]. В настоящее время установлено, что секретируемые адипоцитами гормоноподобные вещества - адипокины - участвуют в регуляции не только энергетических, но и иммунологических процессов [285,313]. Помимо адипокинов жировая ткань вырабатывает такие медиаторы, как ФНО- α , трансформирующий фактор роста- β , ИЛ-6, эстрогены, апелин и другие активные субстанции. Не вызывает сомнения тот факт, что развитие метаболического синдрома тесно ассоциировано с дисфункцией иммунной системы, как клеточного, так и гуморального ее звеньев, и многие исследователи в этой области рассматривают

метаболический синдром в качестве модели субклинического хронического воспаления [104].

В исследовании под руководством И.И. Чукаевой [133] выявлены взаимосвязи между выраженностью системного воспалительного ответа в виде повышения уровня СРБ и провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 со степенью нарушения углеводного обмена при метаболическом синдроме. В этой же группе больных отмечена корреляция ИМТ и уровня ФНО- α .

Рядом авторов отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных с дисфункцией ЛЖ [129,131].

Одновременно с этим наименее изучен вопрос о наличии аутоантител при заболеваниях, ассоциированных с СХСВ.

В настоящее время рядом авторов высказывается мнение об участии аутоиммунных механизмов в патогенезе первичной АГ [208,417].

В последнее время относительно неосложненной АГ появились доказательства наличия антител-агонистов к α_1 -, β - адренергическим рецепторам, АТ₁-рецепторам и рецепторам фактора роста тромбоцитов (PDGFR α) [417].

α_1 -Адренергические рецепторы опосредуют различные сердечно-сосудистые эффекты, такие как сокращение клеток гладких мышц сосудов, инотропный эффект, гипертрофия и ремоделирование миокарда. Антитела-агонисты к α_1 -АР выявлены у 44% пациентов с тяжелой АГ и лишь у 12% нормотензивных пациентов. У пациентов с резистентной гипертензией антитела к α_1 -АР выявлены в 51% случаев, причем после иммуноадсорбции у этих пациентов АД существенно снизилось [417].

Считается, что ангиотензин II играет важную роль в развитии АГ, поскольку действует как активирующий фактор в клетках гладких мышц сосудистой стенки, вызывая их сокращение, и приводит к сосудистому ремоделированию. Антитела-агонисты к рецепторам АТ₁ предположительно способствуют проявлению подобного эффекта. Эти антитела описаны у пациентов со злокачественной гипертензией и преэклампсией и тесно ассоциированы с резистентной гипертензией (определяются у 43–46% пациентов с резистентной гипертензией,

тогда как в группе нерифрактерной АГ — только у 13%). Антитела к АТ₁ стимулируют повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ в гладкомышечных клетках сосудистой стенки; индуцируют передачу сигналов в сосудистых клетках, включая активацию AP-1 (activator protein-1 — активирующий протеин-1) и NF-κB (оба этих фактора принимают участие в процессах воспаления); стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке, экспрессию моноцитами тканевого фактора и, возможно, продукцию активных форм кислорода [415,431]; а также через рецепторы к АТ₁ могут индуцировать пролиферацию клеток гладких мышц сосудистой стенки [208].

В единичных исследованиях, посвященных механизмам прогрессирования гипертонической болезни после перенесенного инсульта, показано, что возникающий дисбаланс нейроиммунных связей может приводить к развитию аутоиммунных реакций к антигенам мозга [169]. В ретроспективном наблюдении проф. С.А. Дамбиновой и соавт. было показано, что повышение титров антител к NR2-пептиду, являющемуся фрагментом NMDA-рецепторов, экспрессированных преимущественно на эндотелии гематоэнцефалического барьера и в структурах центральной нервной системы, ассоциируется с увеличением риска инсульта и транзиторной ишемической атаки [204]. ИЛ-17 и ИЛ-6 являются единственными известными в настоящее время цитокинами, которые модулируют процессы сосудистого воспаления, участвуют в формировании гипертензивных реакций и опосредует аутоиммунный ответ [232,346] после инсульта. Целенаправленного изучения патогенетической роли нейроиммунных маркеров и их прогностической ценности у больных с АГ, перенесших ишемический инсульт, не проводилось. Кроме того, аутоиммунные реакции, по-видимому, в данном случае отражают не столько тяжесть и характер течения АГ, сколько тяжесть и глубину поражения мозговых структур.

Нами не обнаружены сведения об исследованиях, в которых бы целенаправленно изучалось содержание аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки при различных стадиях АГ.

При метаболическом синдроме и абдоминальном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани в избытке синтезируют ряд гормонально-активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, ФНО- α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены. Тип А инсулинорезистентности характеризуется снижением абсолютного числа рецепторов к инсулину и чаще встречается у высоких молодых женщин со склонностью к гирсутизму и нарушению репродуктивной функции. Инсулинорезистентность типа В обусловлена наличием аутоантител, блокирующих инсулиновые рецепторы. При этом типе инсулинорезистентности у больных обнаруживаются аутоиммунные маркеры в виде антител к ДНК и антинуклеарных факторов [71].

Показано, что при абдоминальном ожирении и сопутствующих ему нарушениях липидного спектра модифицированные ЛПНП и ЛПОНП приобретают антигенные свойства и инициируют развитие аутоиммунных реакций, которым в настоящее время придается существенное значение в атерогенезе [56,59].

Аутоантитела к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки при МС и СД 2 типа также до настоящего времени детально не изучались.

При ХСН ишемической и неишемической этиологии сотрудниками ВолгГМУ И.А. Зборовской и С.И.Черновой [130] изучено содержание антител к коллагену I и III типов. Показано, что у больных ХСН, ассоциированной с АГ без атеросклеротических изменений магистральных артерий, содержание антител к коллагену зависит от тяжести АГ. У больных ХСН ишемического генеза повышенные уровни антител к коллагену определяются чаще, чем у больных без ХСН [129]. Выявлена взаимосвязь содержания антител к коллагену I и III типа с тяжестью ИБС, а также различия в уровне аутоантител к коллагену в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ: у больных с концентрической гипертрофией левого желудочка абсолютные значения аутоантител к коллагену I и III типа выше, чем при концентрическом ремоделировании [131].

В настоящее время активно развивается иммунная теория старения, которая основана на современных научных данных о том, что аутоиммунитет является важнейшей регуляторной системой организма [49].

Для лиц пожилого и старческого возраста характерно повышение уровня антител к нативной ДНК и аутоантител к β -2-гликопротеину-1 [113]. Клинически в данной группе пациентов могут отмечаться воспалительные заболевания преимущественно костно-суставной системы и позвоночника [378].

В настоящее время сформулировано положение о том, что хронические системные воспалительные процессы, которые протекают более активно у лиц пожилого возраста, имеют ряд общих патогенетических черт [113], основой которых является аутоиммунный механизм.

У части пациентов изменяется содержание аутоантител к тромбоцитам, что может проявляться коагулопатиями, у ряда лиц повышен уровень аутоантител к антигенам щитовидной железы без явных клинических и лабораторных признаков гипотиреоза [378]. «Консервативные» антитела к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки в норме в старческом и пожилом возрасте не описаны [378].

Нами не обнаружены ни отечественные, ни зарубежные литературные данные об аутоантителах, ассоциированных с никотиновой зависимостью.

Также встречаются немногочисленные сообщения, описывающие аутоиммунные нарушения при бронхолегочной патологии. В противоположность «неосложненному» табакокурению, у больных ХОБЛ, табакокурение при которой является основным этиологическим фактором, описан ряд аутоантител, появление которых в организме, однако, связывается в первую очередь с повреждением легких [143] и их роль в формировании сердечно-сосудистой патологии детально не изучена.

При ХОБЛ наиболее изучены антитела к эластазе нейтрофилов [3], которые также ассоциируются с ревматоидным артритом и васкулитами [101].

В работах Belen N. И Sauleda J. с соавт. [160], посвященных исследованиям аутоиммунной природы ХОБЛ, показано, что у 34 % пациентов с данной

патологией были аномально высокие уровни титров антинуклеарных антител (ANA), что в 11 раз превышало аналогичные показатели в контрольной группе. Ганцева Х.Х. и соавт. в 2012 году при ХОБЛ обнаружили аутоантитела к ДНК, β 2-ГП-I, Fc-Ig и β 1-адренорецепторам, а также к ANCA – маркеру, по их мнению, дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ [32].

Следовательно, аутоиммунный ответ на основные соединительнотканые компоненты сосудистой стенки (коллаген, сульфатированные ГАГ и гиалуроновую кислоту) при СХСВ изучен недостаточно, и клинико-патогенетическая роль данных аутоантител при СХСВ требует дополнительного изучения и оценки.

Таким образом, в настоящее время накопилось достаточно как экспериментальных, так и клинических данных, показывающих, что маркёры эндотелиальной дисфункции, провоспалительные цитокины и аутоантитела к компонентам соединительной ткани являются достаточно информативными и чувствительными маркёрами патологических процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе при прогрессировании атеросклероз-ассоциированных ангиопатий.

Поскольку современными исследованиями подтверждается патогенетическая роль иммунопатологических реакций в развитии сосудистых повреждений, в последние годы обсуждается вопрос об использовании иммунологических маркёров в качестве целей для фармакологической коррекции.

С практических позиций чрезвычайно важным остается вопрос об особенностях течения и возможных исходах сердечно-сосудистого заболевания у отдельно взятого больного с учетом его клинико-иммунологического профиля. В связи с этим данная работа посвящена уточнению ключевых звеньев патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа, а также разработке нового подхода к прогнозированию и стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений на основе оценки уровня маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления у лиц с БАС, при ИБС и при СД 2 типа.

ЧАСТЬ II

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 4. ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Дизайн исследования.

Проведенное исследование по дизайну соответствовало когортному проспективному наблюдательному исследованию в параллельных группах (рисунок 4). Дизайн и протокол исследования были рассмотрены и одобрены Региональным Независимым Этическим Комитетом (протокол №112-2010 от 29 марта 2010 года).

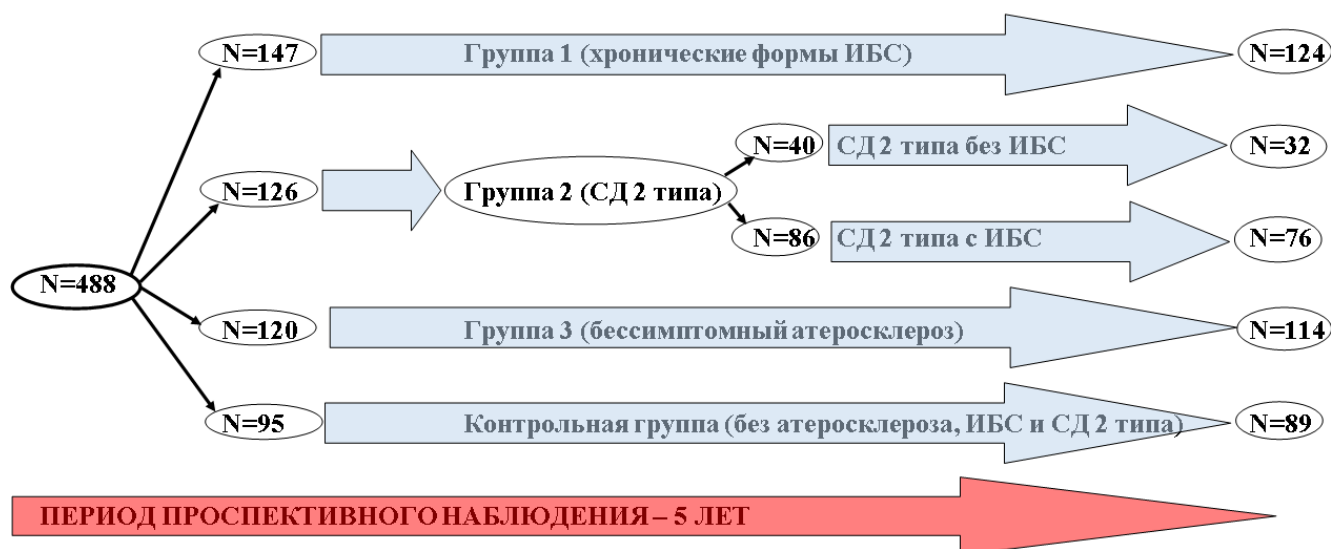


Рисунок 4. Дизайн исследования

В исследование было включено 488 человек, из которых нами были сформированы три основные группы пациентов: первая – из лиц, имеющих клинические и/или инструментальные признаки ИБС, вторая – из лиц, страдающих СД 2 типа, третья – из лиц без клинических и инструментальных признаков ИБС, не страдающих СД, у которых по результатам дополнительно проведенных в процессе скрининга инструментальных исследований был выявлен БАС. Группы формировались из пациентов, проходящих диспансеризацию, обследование и лечение в клиниках кафедры факультетской терапии ВолгГМУ в 2010 – 2018 годах.

Формирование контрольной группы больных без признаков атеросклеротического поражения крупных сосудов и не имеющих СД проводилось из числа пациентов, проходящих диспансеризацию, обследование и лечение в клиниках кафедры факультетской терапии ВолгГМУ в связи с АГ 1-2 степени, дислипидемиями и имеющих 1-2 дополнительных фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Первый этап исследования включал комплексную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов в основных группах и в группе контроля, определение циркулирующих маркёров ЭД, аутоантител и уровня ключевых провоспалительных цитокинов с целью их сравнительной оценки. На данном этапе проведены корреляционный анализ, сравнительный анализ показателей маркёров ЭД, провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в зависимости от наличия манифестной ИБС у лиц без СД и при СД 2 типа, от наличия МС в группе лиц с БАС и у больных ИБС, а также в зависимости от наличия ИБС при СД 2 типа, и сравнительная оценка показателей маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки у больных ИБС и у больных СД 2 типа в зависимости от тяжести поражения органов-мишеней (миокарда и почек).

Второй этап предполагал проспективное наблюдение за больными из основных групп и из контрольной группы. 5-летний мониторинг за больными осуществлялся как на стационарном, так и на амбулаторном этапе.

В качестве конечных точек во всех группах рассматривались следующие сердечно-сосудистые события: все формы ОКС, МИ или ТИА, возникновение любой клинической формы ФП в период проспективного наблюдения при отсутствии подтвержденной ФП на момент включения и случаи смерти от сердечно-сосудистых осложнений. При статистическом анализе использовалась конечная точка, включающая любое из вышеперечисленных событий.

На данном этапе была проведена комплексная оценка вклада традиционных факторов риска и исследованных показателей иммунного воспаления и ЭД в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет проспективного наблюдения в зависимости от наличия ИБС, наличия МС и СД 2 типа, сравнительная оценка прогностической значимости профиля традиционных факторов риска и профиля маркеров ЭД и иммунного воспаления, проведен кластерный, ROC-анализ и анализ статистик сопряженности 2x2, оценена эффективность включения в систему стратификации риска, основанную на оценке наиболее информативных традиционных факторов, показателей ЭД и иммунного воспаления и разработан алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе профиля традиционных факторов риска и показателей маркеров ЭД и иммунного воспаления.

В зависимости от поставленных задач при анализе данных на обоих этапах исследования из больных, включенных в основные группы, формировались подгруппы больных. Для оценки зависимости изучаемых процессов от наличия ИБС из группы лиц с СД 2 типа были сформированы 2 подгруппы: когорта с бессимптомными больными СД 2 типа и когорта с больными СД 2 типа в сочетании с ИБС. Для уточнения связи метаболических нарушений и инсулинорезистентности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и анализа роли исследованных маркеров с этим процессом была сформирована подгруппа лиц с БАС на фоне МС и подгруппа лиц с БАС без МС, а также когорта пациентов с ИБС на фоне МС и когорта лиц с ИБС без МС.

Оценка эффективности включения показателей ЭД и иммунного воспаления в систему стратификации риска, основанную на оценке наиболее информативных традиционных факторов, была проведена отдельно в когорте больных СД 2 типа без ИБС и в когорте больных СД 2 типа, имеющих манифестные формы ИБС.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practices) [36], в исследование включались больные, не относящиеся к «уязвимым» социальным группам, таким как беременные женщины, студенты, военнослужащие, больные с тяжелыми

некурабельными заболеваниями и лица с выраженными нарушениями психики и органов чувств.

В группы больных ИБС и СД 2 типа не включались лица с симптомным атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов, кроме коронарного, а также перенесшие обострение ИБС менее 3 месяцев назад.

В контрольную группу не включались пациенты, имеющие диагностические критерии МС.

Также в исследование не включались больные с хроническими воспалительными заболеваниями в активной стадии, лица с онкологическими заболеваниями, лица с отклонениями в результатах лабораторно-инструментальных обследований неустановленного генеза (анемии, лихорадка), больные с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, больные активным туберкулезом, больные с неудовлетворительным контролем СД ($HbA_{1c} > 9\%$), а также лица, злоупотребляющие алкоголем и принимающие психоактивные препараты. Пациенты с крайне тяжелой и терминальной сердечной недостаточностью (14 и более баллов по ШОКС больного с ХСН), осложненным течением ретинопатии и хронической болезнью почек 5 стадии ($рСКФ$ менее 15 мл/мин/1,73м² по уравнению СКD-EPI) в исследование также не включались.

С учетом имеющихся данных о независимом влиянии глюкозотоксичности [301] и особенностей патогенетических механизмов развития диабетических микро- и макроангиопатий [8,13] на эндотелиальную функцию и маркёры системного воспаления, мы не включали в основную группу лиц с БАС больных, страдающих верифицированным СД. Больные СД 2 типа были выделены нами в отдельную группу, все они имели макроангиопатии различной локализации. Лица с другими нарушениями углеводного обмена (нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной тощачковой гликемией) могли быть включены как в группу ИБС, так и в группу лиц с БАС.

Общими критериями исключения из исследования являлись нежелание или невозможность для больного продолжать дальнейшее участие в исследовании,

потеря связи с больным и смерть по причинам, не относящимся к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ведение пациентов в период наблюдения осуществлялось в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению соответствующих заболеваний и состояний («Диагностика и лечение АГ» [93], «Диагностика и лечение стабильной стенокардии»[95], «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности»[97], «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза»[45], «Диагностика и лечение метаболического синдрома»[94], «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий»[96], «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»[41] и др.).

Таким образом, результаты проведенного исследования получены в условиях реальной клинической практики. Базисная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, получаемая больными до момента их включения в исследование, соответствовала Национальным рекомендациям ВНОК и РКО, в дальнейшем – также внедряемым стандартам лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В течение последующих лет наблюдения за больными до момента достижения ими конечных точек значительных изменений в объеме базисной терапии не происходило, ведение пациентов в этот отрезок времени соответствовало действующим рекомендациям и стандартам. Поэтому можно считать, что все больные находились в равных условиях и получали необходимое лечение в полном объеме. Факторы, не позволяющие пациентам получать лечение основного заболевания в полном объеме, рассматривались нами как критерии невключения или исключения из исследования.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [311], биомаркёры имеют ограниченное прогностическое значение и используются как реклассификаторы, при этом их рекомендовано использовать в случаях, если больной отнесен к определенной клинической группе риска.

Использованный нами алгоритм оценки эффективности определения маркёров иммунного воспаления и ЭД для стратификации риска неблагоприятных событий следовал Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [311].

Для оценки прогностической 5-тилетней значимости включения в систему стратификации риска маркёров ЭД и иммунного воспаления мы проанализировали отличный от профиля SCORE набор доказанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включавший помимо присутствующих в системе SCORE факторов риска (пол, возраст, уровень общего холестерина, САД) другие неучтенные в данной системе параметры (индекс курения, наличие АО, гликированный гемоглобин, уровень ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ, ФВ левого желудочка и рСКФ), а также наиболее эффективные реклассификаторы (вч-СРБ).

Анализируемыми клиническими группами являлись лица с БАС, ИБС в отсутствие СД 2 типа, СД 2 типа, имеющие бессимптомное атеросклеротическое поражение крупных сосудов, и не страдающие ИБС и лица ИБС, протекающей на фоне СД 2 типа.

Спектр анализируемых традиционных факторов риска выбирался отдельно для каждой клинической группы.

Для анализа вклада исследованных маркёров и традиционных факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в каждой из групп нами был использован кластерный анализ, при помощи которого выбирался спектр наиболее значимых маркёров.

В дальнейшем при помощи ROC-анализа нами оценивалась информативность определения каждого из традиционных факторов риска и каждого маркёра из выделенного профиля, а также определялись дискриминационные значения для подтвердивших информативность показателей.

Не подтвердившие свою информативность традиционные факторы риска из профиля исключались, не подтвердившие информативность маркёры в дальнейшем при анализе не использовались.

В результате при помощи анализа статистик сопряженности для каждой из клинических групп нами был выделен профиль традиционных факторов риска, ассоциированный с наибольшим относительным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Маркёры ЭД и иммунного воспаления использовались в качестве реклассификаторов, позволяющих выделить среди лиц с неблагоприятным профилем традиционных факторов риска наиболее уязвимых пациентов, при этом для оценки эффективности включения каждого маркёра использовались такие показатели как NNT и HR.

4.2. Общая характеристика пациентов

В первый этап исследования было включено 488 человек. Во второй этап исследования - 435 пациентов, закончивших 5-тилетний период наблюдения, включая достигших конечных точек. Из начавших исследование и прошедших скрининг в первую группу (ИБС) было включено 147 человек, во вторую (СД 2 типа) – 126 человек, в третью группу (БАС) – 120 человек и в контрольную группу – 95 человек. Из первой группы через 5 лет закончили исследование 124 человека, из второй – 108, из третьей – 114 человек, из контрольной - 89.

Таблица №4. Основные характеристики больных в основных группах и в контрольной группе на момент включения

	ХИБС	СД	БАС	Контроль
Возраст, лет, М±σ	62,5±6,2	61,5±5,6	55,9±5,7	54,3± 3,9
Мужчин, %	61,2	44,4	54,2	63,2
Риск по SCORE, %, М±σ	н/п	н/п	5,1±1,4	4,8±0,6

Примечание: н/п - неприменимо

По возрастному и гендерному составу основные группы и контрольная группа значимых различий не имели (таблица №4).

Почти у половины больных ИБС имело место сочетание нескольких клинических форм заболевания. Наиболее частым сочетанием являлась ХСН и

нарушения сердечного ритма (68,4% пациентов). Метаболический синдром был диагностирован у 71,4% лиц из группы ИБС и у 69,2% лиц из группы БАС.

Таблица №5. Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели у больных в основных группах и в контрольной группе, $M \pm \sigma$

	ИБС	СД	БАС	Контроль
Индекс курения, пачко×лет	12,2±7,3	9,4±7,5	11,4±7,1	9,6±2,5
ОХ, ммоль/л	5,9±1,2	5,8±1,1	5,3±1,2	4,9±0,9
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,3	1,1±0,2	1,0±0,3	1,2±0,3
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,1	3,8±0,8	3,9±0,9	3,6±0,7
вч-СРБ, мг/мл	4,2±1,3	4,9±1,6*	3,4±0,8	3,8±0,6
Уровень систолического АД, мм.Нг	146±13	149±12	137±15	138±10
ФВ левого желудочка, %	48,8±6,2*	47,8±5,9*	57,0±4,5	62,4±10,1
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	54±18* **	49±13* **	86,8±18,4	116±25
НbA _{1c} , %	4,9±0,3	7,1±1,1* **	4,2±0,4	4,1±0,6

*- $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

**- $p < 0,05$ в сравнении с бессимптомным атеросклерозом, t-критерий

Примечание: н/п - неприменимо

В группе лиц с СД 2 типа длительность заболевания от момента постановки диагноза варьировала от 5 до 14 лет, в среднем – $9,5 \pm 3,2$ года. Все больные СД 2 типа имели различные варианты диабетической микроангиопатии или их сочетания различной степени выраженности.

Также все больные СД 2 типа на момент включения по результатам проведенных дополнительных исследований имели признаки макроангиопатий в виде атеросклеротического поражения аорты и её ветвей. У 40 человек (31,7%) в группе СД клинико-инструментальных признаков ИБС выявить не удалось, и мы считали, что в данной когорте лиц диабетические макроангиопатии протекают бессимптомно. У 86 больных СД были диагностированы различные формы ИБС. Основные клинические и лабораторно-инструментальные показатели, определяющие прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях для больных из основных групп и для группы контроля, представлены в таблице №5.

Таким образом, основные отличия между основными и контрольной группой касались функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

4.3. Методы исследования

4.3.1. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов

Из пациентов, включенных в исследование, были сформированы три основные группы: первая – из лиц, имеющих на момент включения клинические и инструментальные признаки ИБС, вторая – из лиц, страдающих СД 2 типа и третья – из лиц без признаков ИБС и СД, у которых на момент включения по результатам дополнительно проведенных в процессе скрининга инструментальных исследований был выявлен бессимптомный атеросклероз.

Контрольная группа была сформирована для сравнительной оценки выраженности изменений изучаемых нами маркеров ЭД, воспалительных и аутоиммунных реакций.

Диагностика и дифференциальная диагностика различных форм ИБС, СД, АГ и нарушений липидного обмена проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и РКО, действительными на момент проведения обследования [30,98] (в дальнейшем – также в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии). Диагноз нарушений углеводного обмена и СД 2 типа выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» выпуски 5 и 6 от 2011 и 2013 года соответственно, в рамках подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007 - 2011г» [41,42].

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, включающее в себя опрос и сбор анамнеза, физикальное обследование и антропометрию, лабораторные и инструментальные исследования. Анамнестические данные включали информацию о характере и длительности заболевания, наличии или отсутствии наследственной отягощенности, характере проводимой терапии. Антропометрическое исследование проводилось для оценки наличия и степени выраженности избытка массы тела и для стандартизации

данных ряда инструментальных исследований (ЭЗВД, др.).

Наличие АО определяли по величине окружности талии, измеренной на середине расстояния между гребнями подвздошных костей и нижним краем реберной дуги.

Диагноз МС ставился в соответствии с принятыми в РФ критериями [40,94]: центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин в сочетании с дополнительными критериями: уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АД препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Диагноз МС считался верифицированным при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных критериев.

Комплекс лабораторных исследований включал общий анализ крови и мочи, маркёры инфекционных заболеваний (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С). Стандартное биохимическое исследование включало определение уровня билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), мочевины, креатинина с расчетом рСКФ по формуле СКД-ЕРІ, общего белка и белковых фракций, электролитов крови, липидного спектра, показателей коагулограммы (ТВ, ПТИ, МНО, АЧТВ).

Состояние углеводного обмена при скрининге оценивалось по данным исследования «тощаковой» гликемии в плазме венозной крови. При необходимости определялся суточный профиль гликемии и уровень гликированного гемоглобина.

Всем больным проводились инструментальные исследования: электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография или флюорография органов грудной клетки, эхокардиография. Диагностика АГ осуществлялся путем измерения «офисного» АД, по показаниям выполнялись самоконтроль АД и СМАД. В качестве показателя, характеризующего тяжесть АГ, нами было принято систолическое АД, значение которого входит в настоящее время в общепринятые системы стратификации сердечно-сосудистого риска.

Систолическая функция ЛЖ оценивались эхокардиографическим методом согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [97] с использованием следующих показателей: фракция выброса (ФВ), ударный и минутный объемы (УО, МО), сердечный индекс (СИ), фракция укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (ФУ), скорость увеличения давления в полости ЛЖ в начале периода изгнания (dP/dt), и других. Расчет ФВ проводили в В-режиме биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) [74].

При наличии симптомов и признаков, характерных для ХСН при ФВ более 40% для подтверждения диагноза оценивали дополнительные структурно-функциональные параметры ЛЖ и при необходимости определяли содержание NT-pro-BNP в крови с референсным значением 125 пг/мл.

Диастолическую функцию ЛЖ также оценивали эхокардиографическим методом согласно Национальным рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [97] на основании исследования трансмитрального кровотока с определением следующих показателей [74,333]: снижение скорости \acute{e} или повышение соотношения E/\acute{e} , повышение индекса объема левого предсердия >34 мл / м и индекс массы миокарда ЛЖ >95 г / м² у женщин и >115 г / м² у мужчин.

Консультации специалистов (офтальмолога, невролога и хирурга) проводились при наличии соответствующих показаний.

Индекс курения рассчитывался всем больным, включенным в исследование.

Дополнительное обследование для выявления бессимптомного атеросклероза включало ультразвуковое исследование стенок аорты и сонных артерий, определение толщины комплекса интима-медия, инструментальную оценку особенностей кровотока в периферических сосудах (ЛПИ) и расчет индекса жесткости по данным фотоплетизмографии по методике Власовой С.П. и Лебедева П.А. (2003) [27], за нормальные показатели которого, по рекомендации авторов, принимались значения 8,0-11,5 м/с.

Дополнительное обследование для выявления бессимптомного атеросклероза у больных без ранее верифицированной ИБС проводилось мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 45 лет.

БАС диагностировался на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. Как критерии для диагностики атеросклероза учитывались: толщина комплекса интима-медия (ТКИМ) $\geq 1,3$ мм, или локальное утолщение на 0,5 мм (или на 50 % от ТКИМ в близлежащих участках), что в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, является критерием наличия атеросклеротической бляшки, увеличение ТКИМ в интервале $\geq 0,9$ мм и $< 1,3$ мм в сочетании с изменением хотя бы одного параметра из нижеперечисленных: утолщение стенок аорты по данным УЗИ, снижение ЛПИ или увеличение индекса жесткости по данным фотоплетизмометрии.

Значения ТКИМ в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов в области бифуркации сонной артерии менее 0,9 мм расценивались как нормальные и дополнительных исследований для диагностики бессимптомного атеросклероза не проводилось.

После проведения скрининга определялась концентрация вч-СРБ иммуноферментным методом при помощи набора «СРБ-ИФА-Best», «Вектор-Best[™]», Новосибирск, с чувствительностью 0,05 г/л.

В группе лиц, страдающих СД 2 типа, дополнительно проводилась диагностика хронических осложнений СД.

Диагностика и определение стадии ХБП проводились в соответствии с

Национальными рекомендациями, рСКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ [99].

Для диагностики кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии применялась проба с ортостатической гипотонией (снижение АД ≥ 30 мм Нг при перемене положения тела больного с горизонтального на вертикальное), проба Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании).

Для выявления сердечно - сосудистой патологии использовался алгоритм кардиологического обследования больного сахарным диабетом [41], дополнительные обследования проводились по рекомендации врача - кардиолога с учетом клинических особенностей течения заболевания у данной категории пациентов.

Забор материала (крови) для количественного определения циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления производился по обычным правилам, утром натощак. Функциональная проба с реактивной гиперемией предполагала отмену пролонгированных лекарственных препаратов в среднем за 18 часов до исследования. Весь этот период времени больные ИБС находились в стационаре под наблюдением врача и при необходимости могли принимать короткодействующие лекарственные препараты по потребности. Скрининг и дополнительное обследование лиц, не страдающих ИБС, проводились как в стационаре, так и амбулаторно. Данные обследования пациентов заносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту.

Первый этап исследования включал комплексную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов в основных группах и в группе контроля, определение циркулирующих маркёров ЭД, аутоантител и уровня ключевых провоспалительных цитокинов с целью их сравнительной оценки.

Второй этап заключался в динамическом наблюдении за больными в течение 5 лет. Мониторинг лиц из основных групп осуществлялся как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. В ходе наблюдения за больными из основных групп ежегодно проводились осмотры больных и анализ медицинской документации, в ходе которых устанавливался факт достижения больными конечных точек

исследования путём оценки динамики состояния, сбора анамнеза и изучения имеющейся на руках больных медицинской документации. При необходимости проводились повторные осмотры и дополнительные обследования с целью анализа динамики состояния пациентов, при необходимости давались рекомендации по коррекции базисной терапии. Анализ сердечно-сосудистых событий в группе контроля проводился по медицинской документации поликлиник и прилагающихся выписок из медицинских карт стационарного больного.

4.3.2. Оценка сосудистой жесткости и исследование ЭЗВД

Оценка сосудистой жесткости и исследование ЭЗВД осуществлялись с помощью серийно выпускаемого кардиомониторного комплекса «МИТАР-01-РД» включающего ЭКГ-монитор, пульсоксиметр и позволяющего вести наблюдение с монитора и распечатывать данные фотоплетизмографического сигнала и колебаний периферического пульса, по методике Лебедева П.А., Калакутского Л.И., Власовой С.П. и Горлова А.П. (2004 год) [70].

Скорость распространения пульсовой волны по сосудам не зависит от скорости течения крови, но определяется эластичностью сосуда, толщиной его стенки, диаметром и плотностью крови [28]. При проведении фотоплетизмографии (ФПГ) участок тканей, в котором исследуется кровоток, например, палец руки, располагают на пути луча света между источником излучения и фотоприемником. Поскольку поглощение света в тканях пропорционально объему крови, проходящему через освещаемый участок, то, усиливая сигнал фотоприемника, можно зарегистрировать изменения его амплитуды, обусловленные артериальной пульсацией сосуда.

Фотоприемник преобразует интенсивность ослабленного тканями светового излучения в электрические сигналы, отображающиеся на графическом дисплее и выводящиеся для графической записи. Контур объемной пульсовой волны формируется в результате взаимодействия между левым желудочком и сосудами большого круга кровообращения. Пальцевая фотоплетизмограмма отражает слияние двух объемных пульсовых волн (пиков) (рисунок 5). Первый пик

образуется за счет систолической, прямой волны, имеющей амплитуду A_1 , формируемой объемом крови в систолу, передающимся напрямую от левого желудочка к пальцам верхних конечностей.

Второй пик образуется за счет отраженной волны с амплитудой A_2 , которая возникает из-за отражения объема крови, передающегося по аорте и крупным магистральным артериям к нижним конечностям, и направляющегося обратно в восходящий отдел аорты и далее к пальцам верхних конечностей.

Для оценки выраженности отраженной волны используется показатель – индекс отражения (ИО), представляющий собой отношение амплитуды отраженной волны A_2 , к амплитуде прямой волны A_1 , выраженное в процентах: $\text{ИО} = (A_2 / A_1) \times 100\%$. Отраженная волна отстоит от прямой систолической на время отражения T , которое определяется прохождением пульсовой волны вниз и отражением ее обратно (рисунок 5). Время отражения зависит от скорости распространения пульсовой волны и расстояния, которое она должна пройти. Расстояние в значительной степени определяется ростом обследуемого. Поэтому для характеристики распространения пульсовой волны определяется специальный показатель – индекс жесткости (ИЖ), как отношение роста обследуемого L , (в метрах) ко времени отражения пульсовой волны T , (в сек.), $\text{ИЖ} = L / T$.

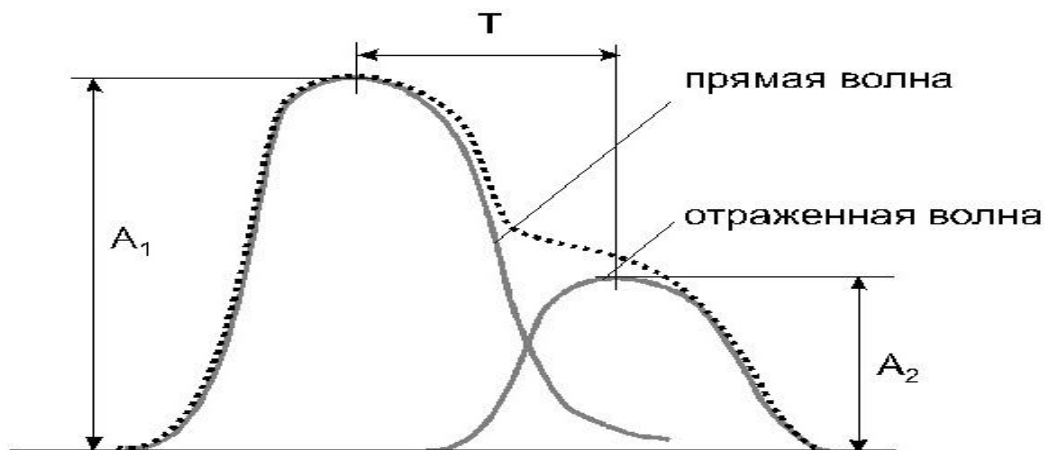


Рисунок 5. Основные параметры ФПГ.

ИЖ определяется скоростью распространения пульсовой волны: чем больше скорость распространения, тем меньше время отражения и тем раньше, по отношению к систоле, возвращается отраженная волна. Чем более ригиден сосуд, тем меньше время отражения, тем больше ИЖ.

Таким образом, контур периферической объемной пульсовой волны, полученный с помощью пальцевой фотоплетизмографии, определяется главным образом характеристиками большого круга кровообращения, скоростью распространения волны давления в аорте и крупных эластических артериях, а также тонусом мелких артерий, от которого зависит индекс отражения.

Регистрация ФПГ проводится в положении лежа с указательного пальца правой руки обследуемого, после пятиминутного отдыха, непрерывно в течение 2 минут. Для обработки выбираются не менее трех одинаковых, снятых при произвольной задержке дыхания, следующих друг за другом пульсовых волн. Оцениваются исходные параметры ФПГ: индекс отражения (ИО, %), время отражения (Т, с), индекс жесткости (ИЖ, м/с). Нормальный показатель индекса жесткости для лиц взрослого и пожилого возраста (по классификации ВОЗ и МОТ), определенный при помощи данной методики, составляет 8-11,5 м/с.

Для инструментальной оценки функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией. Реактивная гиперемия создавалась путем окклюзии плечевой артерии манжетой на уровне верхней трети плеча давлением выше систолического на 30 мм рт.ст. Давление сохранялось в течение 5 минут и затем быстро стравливалось. Параметры ФПГ: индекс отражения и время отражения оценивались в динамике на третьей минуте постокклюзионного кровотока.

В норме постокклюзионный кровоток характеризуется пиковым увеличением объемной и линейной скорости кровотока, которое происходит в первые 30 секунд после снятия окклюзии, с постепенным снижением скорости кровотока. В ответ на увеличенный кровоток происходит увеличение напряжения сдвига на эндотелии с выработкой им вазодилатирующих веществ, что приводит к релаксации резистивных сосудов и проводящих мышечных артерий в основных местах отражения. На ФПГ это выражается в снижении индекса отражения и увеличении времени отражения на 3-й минуте.

Показателем функции эндотелия (ПФЭ) является величина снижения индекса отражения на третьей минуте ($ИО_{3 \text{ мин}}$), по сравнению с исходным значением ($ИО_{исх}$), выраженная в процентах:

$$\text{ПФЭ} = [(\text{ИО}_{\text{исх}} - \text{ИО}_{3 \text{ мин}}) / \text{ИО}_{\text{исх}}] \times 100\%$$

Функция эндотелия считается сохранённой при ПФЭ более 20%. Значения 10-20% свидетельствуют о сниженной ЭФ. ПФЭ менее 10 % расценивается как ЭД.

По литературным данным, значения ПФЭ не зависят от возраста, пола и антропометрических характеристик пациента, снижение ПФЭ определяется наличием сердечно-сосудистого заболевания [28].

4.3.3. Специальное лабораторное обследование

Для определения сывороточной концентрации эндотелина-1, ффВ и eNOS, провоспалительных цитокинов и суммарных антител класса IgG к коллагену I и III типов, антител к ХС и ГК образцы крови забирались у пациентов утром натощак, до планового приема лекарственных препаратов. Путем центрифугирования с антикоагулянтом получали сыворотку, которую и использовали для постановки анализов. Сыворотку для определения растворимых маркёров ЭД хранили не более 7 суток при температуре 3-5°C, не замораживая; сыворотка для определения провоспалительных цитокинов и антител к компонентам соединительной ткани замораживалась и хранилась в замороженном виде при температурах порядка -30°C не дольше 6 месяцев, повторное использование однажды размороженной сыворотки не допускалось.

Методика определения концентрации эндотелина-1

Для определения содержания ЭТ-1 в сыворотке крови использовался иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1 – 21) человека в сыворотке, плазме, моче, слюне и супернатантах клеточных культур производства компании «Biomedica», Австрия. Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток выдерживались до достижения комнатной температуры (18 – 26° С). В лунки вносились по 50 мкл стандартов, образцов и контролей в дублях, в каждую ячейку добавлялись детектирующие антитела (по 200 мкл), тщательно перемешивались. Стрипы инкубировались под пленкой в течение 24 часов при комнатной температуре.

После инкубации ячейки 5-тикратно промывались 300 мкл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки добавлялся ферментный конъюгат (по 200 мкл) и в течение часа стрипы инкубировались под пленкой при комнатной температуре (18 - 26° С). После удаления содержимого ячейки 5-тикратно промывались 300 мкл разведенным буфером для промывок.

Далее во все ячейки вносился субстрат (по 200 мкл) и стрипы инкубировались в течение 30 минут в защищенном от света месте. Реакция останавливалась внесением 50 мкл стоп - реагента и измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией эндотелина-1: 0 фмоль/мл, 0,625 фмоль/мл, 1,25 фмоль/мл, 2,5 фмоль/мл, 5 фмоль/мл, 10 фмоль/мл (ось абсцисс). Концентрацию эндотелина-1 в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

Методика определения концентрации ффВ.

Для определения содержания ффВ в сыворотке крови использовался иммуноферментный набор для количественного определения ффВ Technozym® vWF:AgELISA производства фирмы «Technoclone», Австрия. Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток выдерживались до достижения комнатной температуры (20 – 25° С). В лунки вносились по 50 мкл калибраторов, образцов и контролей в дублях и в каждую ячейку добавлялся рабочий раствор конъюгата (по 50 мкл). Стрипы инкубировались в течение 45 минут при температуре 37° С.

После инкубации ячейки 3-хкратно промывались 200 мкл разведенного буфера для промывок. Далее во все ячейки вносился раствор субстрата (по 100 мкл) и стрипы инкубировались под пленкой в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакция останавливалась внесением 100 мкл стоп - реагента и

измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ффВ: 0 ед/мл, 0,14 ед/мл, 0,38 ед/мл, 0,67 ед/мл, 1,40 ед/мл (ось абсцисс). Концентрацию ффВ в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

Методика определения концентрации eNOS

Для определения содержания eNOS в сыворотке крови использовался иммуноферментный набор для количественного определения человеческой эндотелиальной синтазы оксида азота производства компании «R&D Systems», UK. Перед началом анализа все реагенты и образцы сывороток выдерживались до достижения комнатной температуры (18 – 25° С). В лунки вносили по 100 мкл рабочего раствора белкового буфера и добавляли по 100 мкл стандартов, образцов сыворотки и контрольных образцов в дублях. Стрипы инкубировались под пленкой в течение 2 часов при комнатной температуре на шейкере при 500 об/мин.

После инкубации содержимое ячеек полностью удалялось, ячейки 3-кратно промывались 400 мкл разведенным буфером для промывок. Далее во все ячейки добавлялся ферментный конъюгат поликлональных антител к e-NOS (по 200 мкл) и в течение 2 часов стрипы инкубировались под пленкой при комнатной температуре (18 - 25° С) на шейкере. После удаления содержимого ячейки 3-кратно промывались 400 мкл разведенным буфером для промывок.

Далее во все ячейки вносился субстратный раствор (по 200 мкл) и стрипы инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре на столе, защищая от света. Реакция останавливалась внесением 50 мкл стоп - раствора и измерялась оптическая плотность растворов в ячейках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией eNOS: 0 пг/мл, 62,5 пг/мл, 125 пг/мл, 250 пг/мл, 500 пг/мл, 1000 пг/мл, 2000 пг/мл, 4000 пг/мл (ось абсцисс). Концентрацию eNOS в исследуемых образцах сыворотки определяли по значениям оптической плотности, используя калибровочную кривую.

Методика определения концентрации ИЛ-1 β

Для определения содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови использовался набор реагентов для количественного определения ИЛ-1 β в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ. Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток размораживались и нагревались до 18-25 градусов окружающим воздухом в течение 30 минут. В лунки вносились предварительно разведенные буферным раствором в соотношении 1:1 контрольные образцы и исследуемые сыворотки (по 100 мкл), инкубировались в течение 120 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 об/мин.

После инкубации стрипы 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением Твина 1:25, как рекомендовано производителем набора реагентов.

Далее в лунки вносился раствор конъюгата №1 – биотинилированные антитела к ИЛ-1 бета - в количестве 100 мкл. Стрипы инкубировались под пленкой в течение 60 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 ОБ/МИН, затем 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина. Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора конъюгата №2 – стрептавидин-пероксидаза хрена. Стрипы инкубировались в шейкере при комнатной температуре в течение 30 минут, затем 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина. Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора тетраметилбензоата, ТМБ, с добавлением субстратного буферного раствора в концентрации, указанной производителем. Стрипы инкубировались в защищенном от света месте при

комнатной температуре в течение 30 минут. Далее реакция останавливалась добавлением 100 мкл раствора стоп-реагента и измерялась оптическая плотность растворов в лунках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм в течение 15 минут после остановки реакции относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ИЛ-1 β : 0 пг/мл, 5 мг/мл, 20 пг/мл, 40 пг/мл, 100 пг/мл и 250 пг/мл (ось абсцисс). Используя калибровочную кривую, в дальнейшем по значениям оптической плотности определяли концентрацию ИЛ-1 β в исследуемых образцах сыворотки.

Методика определения концентрации ФНО- α

Для определения содержания ФНО- α в сыворотке крови использовался набор реагентов для количественного определения ФНО- α в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ. Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток размораживались и нагревались до 18-25 градусов окружающим воздухом в течение 30 минут. В лунки вносились предварительно разведенные буферным раствором в соотношении 1:1 контрольные образцы и исследуемые сыворотки (по 100 мкл), инкубировались в течение 120 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 об/мин.

После инкубации стрипы 5-кратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина 1:25, как рекомендовано производителем набора реагентов.

Далее в лунки вносился раствор конъюгата №1 – биотинилированные антитела к ФНО- α - в количестве 100 мкл. Стрипы инкубировались под пленкой в течение 60 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 ОБ/МИН, затем 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина. Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора конъюгата №2 – стрептавидин-пероксидаза хрена. Стрипы инкубировались в

шейкере при 700 об/мин при комнатной температуре в течение 30 минут, затем 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением Твина. Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора тетраметилбензоата (ТМБ), с добавлением субстратного буферного раствора в концентрации, указанной производителем. Стрипы инкубировались в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее реакция останавливалась добавлением 100 мкл раствора стоп-реагента и измерялась оптическая плотность растворов в лунках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм в течение 15 минут после остановки реакции относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ФНО- α : 0 пг/мл, 5 мг/мл, 15 пг/мл, 40 пг/мл, 100 пг/мл и 250 пг/мл (ось абсцисс). Используя калибровочную кривую, в дальнейшем по значениям оптической плотности определяли концентрацию ФНО- α в исследуемых образцах сыворотки.

Методика определения концентрации ИЛ-6

Для определения содержания ИЛ-6 в сыворотке крови использовался набор реагентов для количественного определения ИЛ-6 в биологических жидкостях и культуральных средах человека производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ. Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток размораживались и нагревались до 18-25 градусов окружающим воздухом в течение 30 минут. В лунки вносились предварительно разведенные буферным раствором в соотношении 1:1 контрольные образцы и исследуемые сыворотки (по 100 мкл), инкубировались в течение 120 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 об/мин.

После инкубации стрипы 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина 1:25, как рекомендовано производителем набора реагентов.

Далее в лунки вносился раствор конъюгата №1 – биотинилированные антитела к ИЛ-6 - в количестве 100 мкл. Стрипы инкубировались под пленкой в течение 60 минут при комнатной температуре в шейкере при 700 ОБ/МИН, затем 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением Твина. Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора конъюгата №2 – стрептавидин-пероксидаза хрена. Стрипы инкубировались в шейкере при 700 ОБ/МИН при комнатной температуре в течение 30 минут, затем 5-тикратно промывались 300 мкл моющего раствора фосфатно-солевого буфера с добавлением твина. Далее в каждую лунку вносилось по 100 мкл раствора тетраметилбензоата, ТМБ, с добавлением субстратного буферного раствора в концентрации, указанной производителем. Стрипы инкубировались в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее реакция останавливалась добавлением 100 мкл раствора стоп-реагента и измерялась оптическая плотность растворов в лунках с помощью спектрофотометра «Униплан» вертикальным лучом с длиной волны 450 нм в течение 5 минут после остановки реакции относительно воздуха.

Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией ИЛ-6: 0 пг/мл, 5,6 мг/мл, 16,7 пг/мл, 50 пг/мл, 150 пг/мл и 300 пг/мл (ось абсцисс). Используя калибровочную кривую, в дальнейшем по значениям оптической плотности определяли концентрацию ИЛ-6 в исследуемых образцах сыворотки.

Методика определения суммарных аутоантител к коллагену I и III типов

Для определения содержания антител к коллагену в сыворотке крови использовался набор реагентов для количественного определения производства ООО НПО «Иммунотекс», Ставрополь, предназначенный для количественного определения в сыворотке человека IgG-аутоантител к коллагенам I и III типов.

Перед постановкой проб набор реагентов и образцы сывороток при необходимости размораживались и нагревались до 18-25 градусов окружающим воздухом в течение 30 минут. Согласно прилагаемой инструкции, исследуемые

сыворотки и контрольные образцы предварительно разводились промывающим раствором до соотношения 1:10.

Во все лунки планшета вносилось по 90 мкл рабочего промывающего раствора, в лунки А-Е первого и второго ряда по 10 мкл калибровочных проб, в остальные лунки А-Н с 3-го по 12 ряд вносилось по 10 мкл предварительно разведенных сывороток. Далее закрытый крышкой планшет перемешивался на шейкере в течение 30 секунд, после чего инкубировался в течение часа при температуре 37°C. Далее жидкость из лунок удалялась, планшет промывался с добавлением в каждую лунку по 200 мкл рабочего промывающего раствора, согласно инструкции, трижды.

Далее во все лунки планшета вносили по 100 мкл рабочего раствора конъюгата и инкубировали в течение часа при температуре 37°C. Далее жидкость из лунок удалялась, планшет промывался с добавлением в каждую лунку по 200 мкл дистиллированной воды, согласно инструкции, трижды.

Далее во все лунки вносилось по 100 мкл предварительно разведенного субстрата – тетраметилбензоата, ТМБ, и планшет инкубировался при комнатной температуре в течение 3-15 минут в зависимости от степени развития голубого окрашивания.

Далее во все лунки добавлялось по 50 мкл стоп-реагента, при этом содержимое лунок изменяло окраску на желтый цвет.

Оптическая плотность образцов измерялась на спектрофотометре «Униплан» вертикальным сканированием при длине волны 450 нм в течение не более 5 минут. Построение калибровочной кривой осуществлялось по значениям оптической плотности раствора в контрольных лунках (ось ординат). В качестве контролей использовались растворы с заданной концентрацией анти-коллаген I и III типов - IgG 0, 2, 10, 20 и 50 мкг/мл (ось абсцисс). Используя калибровочную кривую, в дальнейшем по значениям оптической плотности определяли суммарную концентрацию антител к коллагену I и III типов в исследуемых образцах сыворотки.

Методика определения аутоантител к хондроитин-сульфату и гиалуроновой кислоте

Для определения антител к ХС и ГК в качестве антигена использовался коммерческий препарат хондроитин-сульфата в концентрации 50 мкг/мл (разведение исследуемой сыворотки 1:32) и коммерческий препарат гиалуроновой кислоты производства ООО ICN-Pharmaceuticals, Inc (рабочее разведение – 100 мкг/мл). Сыворотка для определения антител к ГК использовалась в разведении 1:8. В качестве конъюгата использовали антитела диагностические к иммуноглобулину человека, меченые пероксидазой, производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи.

Субстратная смесь включала ортофенилендиамин. Результаты цветной реакции оценивали на спектрофотометре с вертикальным лучом «Униплан».

Для изучения оптимальных условий проведения метода иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ необходимо определять оптимальную концентрацию сорбируемого антигена, влияние температурных и временных режимов на сенсibilизацию планшетов каждым конкретным антигеном, а также провести выбор наиболее эффективного комплексирующего буфера.

Для сенсibilизации планшетов использовали в качестве антигена ХС в концентрациях от 5 мкг до 500 мкг в 1 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР) с рН 7,4 и гиалуроновую кислоту в концентрациях от 10 до 500 мкг в 1 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР) с рН 7,4. Влияние времени инкубации и температуры на сорбцию антигенов изучали, выдерживая планшеты с внесёнными антигенами в течение 1, 4, 12, 18 и 24 часа при температуре 4°C, 20°C и 37°C.

Иммунопероксидазный конъюгат (ИПК) растворяли в забуференном физрастворе в объеме 2 мл. Данный раствор хранили при температуре 4-6°C не более 2-х недель. Препарат титровали до разведений 1:10, 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800, после чего определяли оптимальную концентрацию ИПК.

Сыворотки титровались ЗФР с добавлением Твина-20 (0,05%) – ЗФРТ - до концентраций от 1:4 до 1:64.

В соответствии с результатами проведенных исследований были выбраны следующие параметры сенсibilизации планшетов антигенами: ХС – 50 мкг в 1 мл в течение 18 часов при температуре 20°C и гиалуроновая кислота – 100 мкг в 1 мл в течение 24 часов при температуре 20°C. Оптимальное разведение ИПК составило 1:400, оптимальный титр сывороток для ХС – 1:32, для ГК– 1:8.

Антитела к ХС и гиалуроновой кислоте определялись параллельно на двух различных планшетах для ИФА (Dynatech, Германия).

1. Во все лунки полистироловых планшетов вносили по 0,1 мл ХИС разведенного забуференным физраствором (ЗФР) до концентрации 50 мкг/мл и гиалуроновой кислоты, разведенной ЗФР до концентрации 100 мкг/мл. Инкубировали планшеты с раствором ХИС при 20°C в течение 18 часов, планшет с раствором гиалуроновой кислоты при 20°C в течение 24 часов. За это время происходило связывание антигенов с поверхностью полистиролового планшета. После инкубации растворы антигенов удалялись из всех лунок, лунки планшета с раствором коллагена в дальнейшем промывались карбонат-бикарбонатным буферным раствором, лунки планшета с раствором гиалуроновой кислоты – ЗФР в течение 3-х минут.

2. В лунки А1, А2, А3 и А4 планшетов вносили по 0,1 мл ЗФРТ. Далее во все остальные лунки вносили по 0,1 мл исследуемой сыворотки с добавлением ЗФРТ в разведении 1:8. В одном планшете анализировали до 92 сывороток. Планшет инкубировали в течение 1 часа при 37°C, после чего проводили трехкратную отмывку по 3 минуты ЗФРТ.

3. В лунки планшетов, за исключением А1 и А2, вносили антитела диагностические против иммуноглобулинов человека, меченные пероксидазой, производства НИИЭМИ им. Н.Ф. Гамалеи (ИПК). ИПК вносили в объеме 0,1 мл в разведении 1:400. В лунки А1 и А2 вносили по 0,1 мл ЗФРТ. Планшеты инкубировали в течение 1 часа при температуре 37°C, после чего все лунки планшетов промывались пятикратно по 3 минуты ЗФРТ.

4. Во все лунки планшетов вносили по 0,1 мл хромогена, приготовленного по следующей схеме: на 10 мл цитратно-фосфатного буфера с $pH=5,4$ – 4 мг красителя ортофенилендиамина и 0,14 мл субстрата - 3% перекиси водорода. Таким образом, лунки A1 и A2 являлись контролем субстрата, лунки A3 и A4 – контролем конъюгата. При качественной постановке реакции окраска в контрольных лунках не развивалась. В опытных лунках развивалось желто-коричневое окрашивание, интенсивность которого находилась в прямой зависимости от концентрации антител в сыворотке.

5. Результаты оценивали через 60 минут после внесения хромогена на спектрофотометре с вертикальным лучом «Униплан» по интенсивности поглощения продукта окисления ортофенилендиамина при длине волны 492 нм относительно лунки A1. Результаты выражали в единицах оптической плотности (ед.оп.пл.) относительно суммы значений отрицательных контролей конъюгата (сумма оптической плотности в лунках A3 и A4).

4.3.4. Статистическая обработка результатов

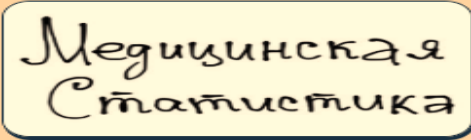
Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием классических параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения величин. Для определения характера распределения полученных нами экспериментальных данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова.

Ввиду того, что распределение показателей в большинстве исследованных нами выборок нормального характера не носило, то для описания подобных выборок и различий между ними мы использовали следующие непараметрические критерии: медиана (25-й и 75-й перцентили), U-критерий Манна-Уитни для оценки различий между выборками, образованными абсолютными числовыми значениями, χ^2 -критерий Пирсона для определения различий между выборками, образованными относительными числовыми значениями (процентами или долями); χ^2 -критерий Фишера для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака.

При нормальном распределении использовали средние арифметические величины и среднюю ошибку σ , для оценки различий между выборками - t -критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Корреляционный анализ, с учетом неправильного типа распределения величин, проводили, вычисляя коэффициент ранговой корреляции по Spearman [34]. При $p < 0,05$ и $r < 0,03$ взаимосвязь параметров считали слабой, при $p < 0,05$ и $r = 0,3 - 0,6$ - средней, при $p < 0,05$ и $r > 0,06$ взаимосвязь расценивали как сильную, во всех случаях при $p > 0,05$ взаимосвязь достоверного характера не носила [33,34].

Для оценки прогностических характеристик определения маркёров аутоиммунного воспаления, неспецифических воспалительных маркёров и маркёров ЭД использовали ROC-анализ (SPSS 16.0).



**Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом
(онлайн калькулятор)**

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть			
Фактор риска отсутствует			
<i>ВСЕГО</i>			

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	
Относительный риск (RR)	
Стандартная ошибка относительного риска (S)	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	
Снижение относительного риска (RRR)	
Разность рисков (RD)	
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	
Чувствительность (Se)	
Специфичность (Sp)	

Рисунок 6. Электронная таблица 2x2 онлайн-калькулятора (<http://www.medstatistic.ru>)

Относительный риск (RR) оценивали с помощью таблиц 2x2. Для этого пользовались on-line калькуляторами «Анализ таблиц сопряженности 2x2 с

вычислением статистик связи (с поправкой Иэйтса)», находящимися по электронному адресу <http://www.medstatistic.ru> и <http://www.biometrica.tomsk.ru> (рисунок 6).

При проведении кластерного анализа и ROC-анализа принимались во внимание конечные точки, достигнутые больными.

Для оценки вклада циркулирующих маркёров ЭД, аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки и ключевых провоспалительных цитокинов в развитие сердечно-сосудистых осложнений в когортах больных БАС, ИБС и СД 2 типа в течение периода проспективного наблюдения нами был проведен кластерный анализ, реализованный в программе Statistica 10.0. В задачу проведенного нами кластерного анализа также входила сравнительная оценка спектра наиболее значимых показателей в зависимости от наличия ИБС, наличия СД 2 типа и МС, а также выделение профиля наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений маркёров.

Лица, завершившие наблюдение, в зависимости от характера развившихся у них неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по совокупности параметров были отнесены к определенному кластеру. При проведении кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) использовались показатели цитокиновой панели, уровни маркёров ЭД, концентрация аутоантител, вч-СРБ и ПФЭ, в качестве зависимых – клинические исходы, имевшие место у больных, заданные нами полуколичественно: 0 – конечная точка не достигнута, 1 – конечная точка достигнута. Использовалась функция программы Quick k-mean кластерный анализ с числом итераций 50, число кластеров k определялось опытным путем исходя из поставленной задачи.

Сравнительный отдельный анализ информативности определения уровней циркулирующих маркёров ЭД, аутоиммунных воспалительных маркёров и уровня ключевых провоспалительных цитокинов в отношении достижения конечных точек проводился с использованием функции построения ROC - кривых пакета статистических программ SPSS 16.0., позволяющей определить для отдельно взятого показателя дискриминационное значение.

Референсные показатели характеризуют границу интервала, в котором находится большинство значений для когорты здоровых лиц, в то время как дискриминационный показатель – это точка разделения для принятия решения о разграничении нормы и патологии в конкретной клинической ситуации.

Информативность тестов определяли по показателю AUC (Area Under the Curve). Интервальные значения AUC для оценки качества теста: 0,9 - 1,0 «великолепное», 0,8 – 0,9 «отличное», 0,7 - 0,8 «очень хорошее», 0,6 — 0,7 «хорошее». Далее для каждой группы больных определялись наиболее информативные показатели, в наибольшей степени влияющие на прогноз развития конкретного сердечно-сосудистого события.

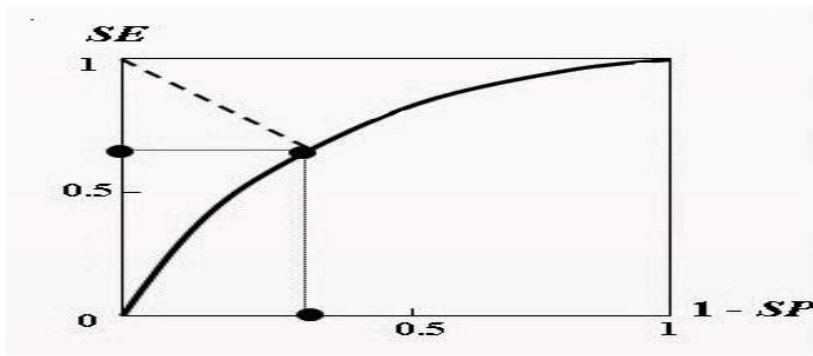


Рисунок 7. Схема определения дискриминационного значения с использованием ROC-кривой.

Дискриминант для маркёров, соответствующий их наиболее значимому влиянию на прогноз заболевания, определялся как точка на ROC-кривой, расположенная ближе всего к левому верхнему углу и рассчитанная как $L_{(0,1)} = \sqrt{(1 - \text{специфичность, SP})^2 + (1 - \text{чувствительность, SE})^2}$ [250] (рисунок 7).

Определив дискриминационное значение, в дальнейшем при помощи анализа таблиц сопряженности 2x2 с вычислением статистик связи оценивали относительный риск (RR), доверительные интервалы (CI) и число лиц, нуждающихся в лечении для предотвращения одного неблагоприятного исхода (NNT), в отношении кластера маркёров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в каждой группе [124].

NNT (Number Needed to Treat, число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, ЧБНЛ) -

эпидемиологический показатель, используемый в оценке эффективности медицинского вмешательства [293]. ЧБНЛ показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход в сравнении с контрольной группой. ЧБНЛ находится в обратной зависимости от абсолютного уменьшения риска и является важным медико-экономическим показателем. При оценке риска NNT, близкий к 1,0, свидетельствует о том, что система стратификации выявляет максимально возможное число лиц, требующих активного вмешательства для предотвращения неблагоприятного исхода.

Для сравнительной оценки эффекта внесения дополнительных параметров в систему стратификации риска определяли коэффициент риска (Hazard Ratio, HR) – отношение частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте с измененным значением параметра к частоте наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте с нормальным значением исследуемого параметра.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ОСНОВНЫХ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ

5.1. Особенности течения сердечно-сосудистой патологии в группах и закономерности распределения исследованных показателей

В группе ИБС 5-тилетний период проспективного наблюдения завершили 124 пациента (84,3%), при этом достигнуто 42 конечных точки исследования. Данные представлены в таблице №6.

Таблица №6. Кумулятивная 5-тилетняя частота достижения конечных точек у больных ИБС

	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Количество, чел x лет	6	14	21	33	42
% от закончивших исследование	4,8	11,3	16,9	26,6	33,9

В группе СД завершили второй этап исследования 108 пациентов (85,7%), при этом достигнуто 43 конечных точки исследования. Из завершивших наблюдение в группе СД 2 типа, имеющих сопутствующую ИБС, было 76 человек, без ИБС на момент включения - 32 пациента. Данные представлены в таблице №7.

Таблица №7. Кумулятивная 5-тилетняя частота достижения конечных точек у больных СД

СД 2 типа без ИБС и с ИБС					
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Количество, чел x лет	5	13	20	29	43
% от закончивших исследование	4,6	12,1	18,5	26,9	39,8
СД 2 типа без ИБС					
Количество, чел x лет	2	4	7	9	11
% от закончивших исследование	6,3	12,5	21,8	28,1	34,4
СД 2 типа с ИБС					
Количество, чел x лет	3	9	13	20	32
% от закончивших исследование	3,9	11,8	17,1	26,3	42,1

В группе лиц с БАС из 120 человек завершили 5-тилетний период проспективного наблюдения 114 пациентов (95%), за это время было достигнуто 16 конечных точек исследования, все имевшие место летальные исходы наступили от острых осложнений. Данные представлены в таблице №8.

Таблица №8. Кумулятивная 5-тилетняя частота достижения конечных точек в группе лиц с БАС

	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Количество, чел x лет	2	4	8	11	16
% от закончивших исследование	1,8	3,5	7,1	9,6	14,0

Таблица №9. Кумулятивная 5-тилетняя частота достижения конечных точек в контрольной группе

	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Количество, чел x лет	0	0	1	2	4
% от закончивших исследование	0	0	1,1	2,2	4,5

В контрольной группе завершили 5-тилетний период проспективного наблюдения 89 пациентов (93,7%), за это время было достигнуто 4 конечных точки: 2 случая ФП, ОКС и ТИА. Данные представлены в таблице №9.

Данные о частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах больных представлены в таблице №10.

Таблица №10. Относительный риск и количество лиц с ССО в группах

Показатель / Группа	RR	95% CI	NNT	Относительное число лиц с ССО через 5 лет
Контроль	1,0	н/п	н/п	4,5%
Все бессимптомные больные	н/п	н/п	н/п	9,8%
БАС	3,123	1,182-9,014*	10,5	14,1%**
ИБС	7,546	2,804-20,258*	3,4	33,9%**
СД 2 типа	8,859	3,307-23,732*	2,8	39,8%**

*, ** - $p < 0,05$, критерий χ^2 ,
н/п - неприменимо

Относительный 5-тилетний риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (см. главу 3) у больных в контрольной группе, в отличие от лиц из группы с бессимптомным атеросклерозом, был в 3,7 раза ниже (рисунок 8), в сравнении с группой больных ИБС – в 7,5 раз ниже (рисунок 9), и в сравнении с группой больных СД 2 типа – в 9 раз ниже (рисунок 10).

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	16	98	114
Фактор риска отсутствует	4	85	89
<i>ВСЕГО</i>	20	183	203

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.140
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.045
Относительный риск (RR)	3.123
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.541
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.082
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	9.014
Снижение относительного риска (RRR)	2.123
Разность рисков (RD)	0.095
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	10.481
Чувствительность (Se)	0.800
Специфичность (Sp)	0.464

Рисунок 8. Относительный риск развития неблагоприятных исходов при наличии БАС в сравнении с контрольной группой

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	42	82	124
Фактор риска отсутствует	4	85	89
<i>ВСЕГО</i>	46	167	213

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.339
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.045
Относительный риск (RR)	7.536
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.504
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.804
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	20.258
Снижение относительного риска (RRR)	6.536
Разность рисков (RD)	0.294
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.404
Чувствительность (Se)	0.913
Специфичность (Sp)	0.509

Рисунок 9. Относительный риск развития неблагоприятных исходов при наличии ИБС в сравнении с контрольной группой

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	43	65	108
Фактор риска отсутствует	4	85	89
<i>ВСЕГО</i>	47	150	197

Расчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.398
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.045
Относительный риск (RR)	8.859
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.503
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3.307
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	23.732
Снижение относительного риска (RRR)	7.859
Разность рисков (RD)	0.353
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.831
Чувствительность (Se)	0.915
Специфичность (Sp)	0.567

Рисунок 10. Относительный риск развития неблагоприятных исходов при наличии СД 2 типа в сравнении с контрольной группой

Таким образом, контрольная группа характеризовалась наименьшим 5-летним относительным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в контрольной группе была достоверно ниже, чем в группе лиц с БАС.

Характер распределения большинства полученных данных достоверно нормальному распределению не соответствовал. Поэтому расчёты проводили с использованием непараметрических статистических методов, результаты представляли в виде Me (25-й;75-й перцентиль), для определения достоверности различий между выборками использовали U-критерий Манна-Уитни [24].

5.2. Циркулирующие маркёры эндотелиальной дисфункции

Результаты определения «базальных» уровней эндотелина-1, ффВ и eNOs у больных в основных и в контрольной группе представлены в таблице №11.

Таблица №11. Уровни циркулирующих маркеров ЭД у пациентов с ИБС, СД, бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе, Ме (межквартильный интервал)

	Эндотелин-1, фмоль/мл	ффВ, U/мл	eNOs, пг/мл
ИБС	4,26 (2,58;5,92)* [’]	1,76 (1,11;2,39) * [’]	221,1 (106,5;390,4) * [’]
СД	1,87 (0,49; 3,25)*	5,37 (4,59;6,15)* [’] ^{’’}	244,2(103,8; 384,6)* [’]
БАС	1,26 (0,58;1,94)*	1,39 (0,80;1,98)	324,9 (171,2;478,5)
Контроль	0,53 (0,17;0,73)	1,04(0,41;1,18)	381,0 (279,1;427,6)

*- $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, U-критерий

[’]- $p < 0,05$ в сравнении с группой БАС, U-критерий

^{’’}- $p < 0,05$ в сравнении с группой ИБС, U-критерий

Нами обнаружено повышение сывороточного уровня циркулирующих маркёров ЭД при БАС, при ИБС и при СД 2 типа в сравнении с группой контроля. Изменение уровня всех циркулирующих маркёров ЭД в группе ИБС по сравнению с группой БАС носило достоверный характер. Медиана уровня эндотелина-1 при БАС в свою очередь достоверно превышала таковую в контрольной группе. У больных СД 2 типа медиана уровня ЭТ-1 также достоверно превышала аналогичный показатель для группы контроля, а медианы уровней eNOs и ффВ достоверно отличались от аналогичных показателей как в группе контроля, так и в группе лиц с БАС. При этом уровень ффВ у больных СД достигал максимальных значений и достоверно превышал аналогичные показатели для группы ИБС.

Соответственно данным проведенных в нашей клинике исследований [117], дискриминационные значения «базальной» концентрации циркулирующих маркёров ЭД, определенные при помощи ROC-анализа, для лиц, не имеющих признаков сосудистого поражения и не страдающих СД, составляют: для ЭТ-1 – не более 0,66 фмоль/мл, для ффВ не более – 1,07 U/мл, для eNOs – не менее 338 пг/мл.

Эти данные позволили нам рассчитать абсолютное и относительное количество лиц в каждой группе, имеющих отклонения в содержании данных

параметров. Результаты представлены в таблице №12.

Таблица №12. Количество лиц в основных и в контрольной группе, имеющих отклонения в содержании циркулирующих маркёров ЭД

	ЭТ-1>0,66 фмоль/мл		ффВ>1,07 U/мл		eNOs,<338 пг/мл	
	N	%	N	%	N	%
ИБС	145	98,6** *	119	80,9** *	102	69,4** *
СД	105	83,3*	126	100,0 ** *	97	76,9** *
БАС	84	70,0*	81	67,5*	64	53,3
Контроль	21	22,1	31	32,6	42	44,2

*- $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, критерий χ^2
 **- $p < 0,05$ в сравнении с группой БАС, критерий χ^2

Различия в содержании циркулирующих маркёров ЭД в основных группах по сравнению с контрольной группой показывают, что наличие бессимптомно протекающего атеросклеротического процесса, манифестные формы ИБС и СД 2 типа характеризуются нарушением ЭФ. В наибольшей степени сывороточные концентрации циркулирующих маркёров ЭД изменяются при наличии манифестного заболевания в виде ИБС и при СД 2 типа.

Далее нами был проанализирован спектр изменений циркулирующих маркёров ЭД в основных группах больных. Данные представлены в таблице №13.

Таблица №13. Спектр циркулирующих маркёров ЭД в основных группах

	ИБС		СД		БАС	
	N	%	N	%	N	%
Повышение только ЭТ-1	12	8,2	0	0	6	5,0
Повышение только ффВ	1	0,7	6	4,8	7	5,8
Снижение только eNOs	0	0	0	0	11	9,2
Повышение ЭТ-1 и ффВ	32	21,8	23	18,3	31	25,8
Изменение ЭТ-1 и eNOs	16	10,9	0	0	10	8,3
Изменение ффВ и eNOs	1	0,7	15	11,9	6	5,0
Изменение всех маркёров	85	57,8	82	65,1	37	30,8
Все маркёры в норме	0	0	0	0	11	9,2

Как видно, при БАС наиболее типичными вариантами ЭД являлись стимуляция и активация эндотелия, истинная ЭД встречалась менее чем в 1/3 случаев. Для ИБС была характерна активация и истинная ЭД, при СД 2 типа в подавляющем большинстве случаев отмечалась истинная ЭД.

5.3. Ключевые провоспалительные цитокины

Результаты определения «базальных» уровней ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) у больных в основных группах и в контрольной группе представлены в таблице №14.

Таблица №14. Уровни провоспалительных цитокинов в основных и в контрольной группе, Ме (межквартильный интервал)

	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
ИБС	97,3 (54,9;139,7)*	19,9 (7,1;32,9)*	25,1 (17,4;32,8)* **
СД	180,1(153,4;206,8) ' * **	36,8 (23,5;50,1) ' * **	30,2 (22,4;38,1) * **
БАС	73,2 (34,4;98,0)*	19,4 (6,5;32,3)*	12,1 (6,2;18,0)
Контроль	36,6 (20,8;47,1)	9,2 (5,9;15,3)	8,8 (4,5;13,8)

*- $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, U-критерий

**- $p < 0,05$ в сравнении с группой БАС, U-критерий

'- $p < 0,05$ в сравнении с группой ИБС, U-критерий

Из таблицы видно, что в группах ИБС и БАС уровни большинства провоспалительных цитокинов был достоверно повышен, при этом в группе ИБС нами отмечено достоверное повышение уровня всех исследованных цитокинов. При СД уровень исследованных цитокинов также превышал аналогичные показатели как для группы контроля, так и для группы лиц с БАС.

Медианы уровней ИЛ-1 β и ФНО- α при СД 2 типа были также достоверно выше аналогичных показателей для группы ИБС.

Соответственно данным проведенных в нашей клинике исследований [13], дискриминационные значения «базальной» концентрации провоспалительных цитокинов, определенные при помощи ROC-анализа, для лиц, не имеющих признаков сосудистого поражения и не страдающих СД, составляют: для ИЛ-1 β – 42 пг/мл, для ФНО- α – 12 пг/мл, для ИЛ-6 – 10,8 пг/мл.

Это позволило нам рассчитать абсолютное и относительное количество лиц в каждой группе, имеющих повышенное содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Результаты представлены в таблице №15.

Как следует из представленных данных, количество больных с повышенным уровнем маркёров системного воспаления в основной группе лиц с ИБС достоверно превышало аналогичный показатель для контрольной группы, а для ИЛ-6 – и для

группы лиц с БАС.

В группе БАС число лиц с повышением уровня ФНО- α и ИЛ-1 β было также достоверно выше аналогичного показателя для контрольной группы.

Таблица №15. Количество лиц в основных и в контрольной группе, имеющих повышенные уровни провоспалительных цитокинов

	ИЛ-1 β >42 пг/мл		ФНО- α >12 пг/мл		ИЛ-6>10,8 пг/мл	
	N	%	N	%	N	%
ИБС	140	95,2*	101	68,7*	147	100* **
СД	126	100* **	126	100* **	126	100* **
БАС	91	75,8*	86	71,7*	64	53,3
Контроль	34	35,8	32	33,7	36	37,9

*- $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, критерий χ^2
 **- $p < 0,05$ в сравнении с группой БАС, критерий χ^2

В группе больных СД количество больных с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов также достоверно превышало аналогичный показатель как для группы контроля, так и для группы лиц с БАС.

Таким образом, наличие бессимптомно протекающего атеросклеротического процесса, манифестные формы ИБС и СД 2 типа характеризуются развитием системного воспалительного ответа, сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов.

Практически во всех случаях СД 2 типа был ассоциирован с гиперцитокинемией.

Набольшие изменения, касающиеся сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, регистрировались при наличии манифестного заболевания в виде ИБС (для ИЛ-6) и при СД 2 типа (для ИЛ-1 β и ФНО- α).

Полученные нами данные подтверждают развитие системного воспалительного ответа с продукцией ключевых провоспалительных цитокинов при БАС, стабильной ИБС и СД 2 типа.

Степень изменения уровня провоспалительных цитокинов отражает тяжесть сосудистых поражений: наличие СД 2 типа и манифестных форм ИБС характеризуются более выраженными изменениями сывороточной концентрации уровней ключевых провоспалительных цитокинов, чем бессимптомное атеросклеротическое поражение в отсутствие СД 2 типа.

5.4. Уровни аутоантител к компонентам соединительной ткани

Результаты определения «базальных» уровней аутоантител к компонентам соединительной ткани (коллагену I и III типов, хондроитин-сульфату и гиалуроновой кислоте) у больных в основных группах и в контрольной группе представлены в таблице №16.

Таблица №16. Уровни аутоантител к компонентам соединительной ткани в основных и в контрольной группе, Ме (межквартильный интервал)

	Анти-К, мкг/мл	Анти-ХС, U	Анти-ГК, U
ИБС	0,28 (0,13;0,43)* **	2,14(1,36;2,07)* **	2,79 (1,78;3,79)* **
СД	0,30(0,16;0,44)* **	2,10(1,33;2,87) * **	3,06(2,27;3,85)* **
БАС	0,23 (0,13;0,36)*	1,74 (0,90;2,58)	2,05 (1,14;2,96)
Контроль	0,18 (0,09;0,29)	1,67 (1,14;2,27)	2,01 (0,54;2,57)

*- $p < 0,05$ в сравнении с группой БАС, U - критерий

** - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, U - критерий

Из таблицы видно, что наличие БАС, ИБС и СД 2 типа ассоциировано с иммунными реакциями на компоненты соединительной ткани сосудистой стенки.

Уровни большинства исследованных аутоантител в основных группах в сравнении с группой контроля были достоверно повышены, при этом в группах ИБС и СД 2 типа отмечено достоверное повышение уровня всех исследованных аутоантител в сравнении как с контрольной группой, так и с группой лиц с БАС.

Медианы концентраций анти-К и анти-ХиС в группе БАС также в свою очередь достоверно превышали аналогичные показатели для контрольной группы.

Наиболее высокие уровни суммарных аутоантител к коллагену I и III типов и аутоантител к ГК отмечены при СД 2 типа, в то всемя как антители к ХиС – при ИБС.

Соответственно данным проведенных в нашей клинике исследований [10], референсные значения «базальной» концентрации аутоантител к компонентам соединительной ткани, определенные при помощи ROC-анализа, для лиц, не имеющих признаков сосудистого поражения и не страдающих СД, составляют: для анти-К – 0,20 мкг/мл, для анти-ХиС – 1,70 U, для анти-ГК – 2,10 U.

Это в свою очередь позволило нам рассчитать абсолютное и относительное количество лиц в каждой группе, имеющих повышенное содержание антители к компонентам соединительной ткани в сыворотке крови. Результаты представлены

в таблице №17.

Таблица №17. Количество лиц в основных и в контрольной группе, имеющих повышенный уровень антител к компонентам соединительной ткани

	Анти-К>0,20 мкг/мл		Анти-ХС>1,70 U		Анти-ГК>2,10 U	
	N	%	N	%	N	%
ИБС	92	62,6*	101	68,7* **	100	68,0* **
СД	106	84,1* **	80	63,5* **	115	92,3* **
БАС	61	50,8*	47	39,2	55	45,8
Контроль	26	27,4	32	33,6	28	29,5

*- $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, критерий χ^2

**- $p < 0,05$ в сравнении с группой БАС, критерий χ^2

Представленные данные демонстрируют, что как абсолютные показатели аутоиммунных маркёров, так и количество больных в группах с БАС и ИБС превышают таковые в контрольной группе; при этом вышеуказанные различия между группами больных с ИБС и контрольной группой во всех случаях носят достоверный характер. При СД 2 типа гиперпродукция аутоантител к коллагену и к ГК отмечается у подавляющего числа больных.

Количество больных ИБС с повышенным уровнем аутоантител к ХиС и ГК достоверно отличается от такового как в контрольной группе, так и в группе лиц с БАС, а количество лиц с повышенным уровнем анти-К в группе с БАС почти в два раза достоверно превышает аналогичный показатель в группе контроля.

Следовательно, БАС, стабильная ИБС и СД 2 типа характеризуется гиперпродукцией аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки, что подтверждается повышением уровней анти-К, анти-ХиС и анти-ГК в данных группах больных.

Полученные данные указывают на наличие аутоиммунного компонента в виде продукции аутоантител в рамках системного воспалительного ответа при БАС, стабильной ИБС и СД 2 типа.

Степень изменения уровня аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки отражает тяжесть сосудистых поражений: диабетическая ангиопатия при СД 2 типа и коронарный атеросклероз при манифестной ИБС ассоциированы с более выраженными изменениями их

сывороточных концентраций, чем бессимптомное атеросклеротическое поражение в отсутствие СД 2 типа.

5.5. Показатель функции эндотелия

Результаты определения ПФЭ у больных в основных группах и в контрольной группе представлены в таблице №18.

Таблица №18. ПФЭ у пациентов с ИБС, СД 2 типа, бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе, Ме (межквартильный интервал)

	ИБС	СД 2 типа	БАС	Контроль
ПФЭ,%	1,9(-9,9;13,7)* **	-3,7 (-14,4;6,9)* **	17,2(8,7;25,7)*	27,2(22,9;31,5)

** - $p < 0,05$ в сравнении с бессимптомным атеросклерозом, χ^2 -критерий
* - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, χ^2 -критерий

С учетом общепринятой методики интерпретации данных исследования ПФЭ [70], мы оценили количество больных со сниженной функцией эндотелия, ЭД и парадоксальными реакциями на спровоцированную ишемию у лиц в каждой из исследованных групп. Результаты представлены в таблице №19.

Таблица №19. Количество лиц с ИБС, СД, бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе, имеющих сниженный ПФЭ.

	ИБС		СД 2 типа		БАС		Контроль	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Сниженная ФЭ (ПФЭ 10-20%)	42	28,6*	7	5,6	47	39,2*	6	6,3
ЭД (ПФЭ<10%), включая парадоксальную реакцию	102	69,4* **	118	93,7* **	24	20,0*	2	2,1
Парадоксальная реакция (ПФЭ<0)	54	36,7* **	78	61,9* **	5	4,2	0	0

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, критерий χ^2

** - $p < 0,05$ в сравнении с группой лиц с БАС, критерий χ^2

Интегральный инструментальный показатель функции эндотелия, отражающий преимущественно его вазомоторную реакцию на спровоцированную ишемию, закономерно ухудшался по мере прогрессирования атеросклероз-ассоциированного поражения сосудистой стенки. При этом в группе БАС в 20% нами была отмечена ЭД и почти в 40% - сниженная ФЭ, что достоверно отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе, а в 4% - выявлена парадоксальная реакция на ишемию.

При ИБС по данным пробы с ЭЗВД преобладали признаки ЭД, примерно у ¼ больных имело место снижение функции, а более чем у 1/3 отмечались парадоксальные реакции. Наибольшее количество случаев ЭД по данным ЭЗВД отмечено нами при СД 2 типа, парадоксальные реакции отмечены почти у 2/3 пациентов. Данные закономерности подтверждают наши предшествующие наблюдения, свидетельствующие о развитии тяжелой ЭД на поздних стадиях сердечно-сосудистого заболевания.

Таким образом, БАС, стабильная ИБС и СД 2 типа характеризуются развитием ЭД, системного воспалительного ответа и продукцией аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки.

Следует подчеркнуть, что количественное содержание циркулирующих маркеров ЭД, ПФЭ, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки отражает тяжесть сосудистых поражений: наличие СД 2 типа и манифестных форм ИБС характеризуются более выраженными изменениями данных показателей, чем бессимптомное атеросклеротическое поражение в отсутствие СД 2 типа. Важным результатом является тот факт, что даже в отсутствие клинических проявлений атеросклеротическое поражение сосудов характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, сочетающейся с низко-интенсивным системным воспалением и иммунным ответом на компоненты соединительной ткани сосудистой стенки. Доказательством этого феномена является обнаружение маркеров эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и антител к коллагену и гликозаминогликанам у пациентов с бессимптомным атеросклерозом. Хроническая ИБС как клинически манифестная форма коронарного атеросклероза характеризуется более выраженными сдвигами со стороны изученных биомаркеров ЭД (фФВ, ЭТ-1, eNOs), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), аутоантител к коллагену, ГК, ХиС, что отражает патогенетическое значение иммунного воспаления в повреждении сосудистой стенки и нарушении функции эндотелия при этом заболевании.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

В каждой из основных групп пациентов нами проведено изучение взаимосвязей уровня циркулирующих маркеров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов, уровня аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки и ПФЭ с такими показателями как возраст больных, индекс курения (пачко×лет), показатели липидного обмена (ОХ, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП), величина систолического АД, абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ, в группе СД 2 типа – также с уровнем гликированного гемоглобина.

Также в основных группах мы изучили взаимосвязи исследованных нами маркёров иммунного воспаления и ЭД между собой.

Комплексная оценка взаимосвязи показателей, характеризующих ЭФ, неспецифический и аутоиммунный компоненты воспаления между собой, с «классическими» факторами риска и со структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, определяющими течение заболевания, была проведена нами уточнения основных механизмов, лежащих в основе повреждения сосудистой стенки при БАС, ИБС и СД 2 типа, и для раскрытия возможной патогенетической роли исследованных маркёров в развитии сосудистых поражений в исследованных когортах пациентов.

Для проведения корреляционного анализа использовался пакет программ SPSS 16.0, с использованием методики непараметрического анализа по Spearman.

При $p < 0,05$ и $r < 0,03$ взаимосвязь параметров считали слабой, при $p < 0,05$ и $r = 0,3 - 0,6$ - средней, при $p < 0,05$ и $r > 0,06$ взаимосвязь расценивали как сильную, во всех случаях при $p > 0,05$ взаимосвязь достоверного характера не носила, при $p < 0,01$ взаимосвязь между исследуемыми параметрами расценивалась как высокодостоверная.

6.1. Взаимосвязи маркёров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при бессимптомном атеросклерозе

При БАС нами выявлены следующие взаимосвязи маркёров ЭД и иммунного воспаления (рисунок 11): с традиционными факторами риска из исследованных нами параметров наибольшее количество взаимосвязей образовывали провоспалительные цитокины: уровень ФНО- α достоверно коррелировал с ИК ($r=0,152$) и возрастом ($r=0,174$) уровень ИЛ-6 – с возрастом ($r=0,227$), ИК ($r=0,235$), уровнем ОХ ($r=0,157$), ХС-ЛПНП ($r=0,191$), САД ($r=0,152$) и вч=СРБ ($r=0,177$).

С уровнем ХС-ЛПВП коррелировали уровни анти-К ($r=-0,250$) и анти-ХиС ($r=-0,247$). Уровень анти-ХиС также коррелировал с уровнем САД ($r=-0,184$), а уровень анти-ГК – с наличием АО ($r=0,231$).

Из циркулирующих маркёров ЭД и ПФЭ достоверные взаимосвязи с ФР обнаружили у ЭТ-1 – маркёр достоверно коррелировал с наличием АО ($r=0,177$).

Циркулирующие маркёры ЭД и ПФЭ в группе БАС коррелировали с показателями липидного обмена (ЭТ-1 – с ХС-ЛПВП ($r=-0,255$), eNOs с уровнем ОХ ($r=0,149$), ПФЭ – с возрастом ($r=0,232$), и уровнем ОХ ($r=0,182$).

Как видно, выявленные взаимосвязи маркёров ЭД и иммунного воспаления при БАС не носили характера сильных зависимостей. Это может свидетельствовать о том, что при БАС уровни маркёров ЭД и иммунного воспаления хотя и взаимодействуют с классическими ФР, но одновременно с этим являются достаточно независимыми от выраженности классических факторов риска показателями.

Одновременно с этим при БАС количество и сила взаимосвязей маркёров ЭД и иммунного воспаления между собой были значительно более выраженными, чем взаимосвязи с классическими ФР.

Так, наибольшее число достоверных взаимосвязей с исследованными нами показателями при БАС образовывали уровни аутоантител и ПФЭ.

Уровень анти-К достоверно ($r=0,228$) коррелировал с уровнем ФНО- α , анти-ХиС ($r=0,649$), анти-ГК ($r=0,3201$) и ПФЭ ($r=-0,169$).

	ЭТ1	ФФВ	енОs	ИП1	ФНО	ИП6	Колп	ХИС	ГК	ПФЭ	ИК	Возр	ОХ	ХСЛПНП	ХСЛПВН	САД	АО	вЧСРБ	ФВ	СКФ
ЭТ1	1,000	.530⁺	-.131	-.035	-.168⁺	-.089	-.146	.056	.150	-.269⁺	-.064	-.065	.075	-.040	.047	.036	.177⁺	-.030	-.055	.000
ФФВ	.530⁺	1,000	.077	.354	.033	.167	.056	.272	.050	.002	.242	.241	.208	.331	.304	.349	.028	.374	.277	.498
енОs	-.131	.077	1,000	-.039	-.053	-.089	-.117	.009	.040	-.299⁺	-.041	-.116	.008	.071	-.094	.109	.048	.024	-.094	-.090
ИП1	-.035	.354	-.039	1,000	-.007	.297⁺	.108	.234⁺	.176⁺	-.086	-.009	-.039	-.057	-.022	-.048	-.001	-.009	-.062	-.115	.107
ФНО	-.168⁺	.033	-.053	.472	1,000	.180⁺	.025	.246⁺	.139	-.246⁺	.152⁺	.174⁺	.005	.001	-.130	-.075	-.048	-.030	.129	.096
ИП6	-.089	-.165⁺	.185⁺	.297⁺	.180⁺	1,000	.102	.137	.091	-.045	.235⁺	.227⁺	.157⁺	.191⁺	-.002	.152⁺	-.070	.177⁺	.079	.016
Колп	-.146	.016	.117	.108	.228⁺	.102	1,000	.649⁺	.320⁺	-.045	-.027	.011	-.047	-.018	-.250⁺	-.056	.144	-.125	.073	-.109
ХИС	.056	-.033	.009	.234⁺	.245⁺	.137	.649⁺	1,000	.483⁺	-.227⁺	.141	.107	-.063	.010	-.247⁺	-.184⁺	.135	-.066	.106	-.089
ГК	.150	.000	.040	.176⁺	.139	.091	.320⁺	.483⁺	1,000	-.194⁺	.023	.032	.052	-.066	-.067	.013	.231⁺	.333	.036	.003
ПФЭ	-.269⁺	-.095	.299⁺	-.086	-.246⁺	-.045	-.000	-.227⁺	-.194⁺	1,000	.065	-.039	.045	.095	.108	.064	-.048	.012	-.029	-.008
	-.002	.150	.000	.175	.003	.312	.033	.006	.017	.	.241	.335	.314	.150	.121	.244	.300	.450	.275	.466

Рисунок 11. Коэффициент корреляции r по Среаттап между основными показателями при БАС (красным цветом выделены достоверные корреляции)

Анти-ХиС, помимо этого, образовывали достоверные связи с уровнем ИЛ-1 β ($r=0,234$), уровнем ФНО- α ($r=0,246$), уровнем анти-ГК ($r=0,483$) и ПФЭ ($r=-0,227$).

Анти-ГК также достоверно коррелировали с уровнем ИЛ-1 β ($r=0,176$) и ПФЭ ($r=-0,194$).

Провоспалительные цитокины в группе БАС также образовывали достоверные взаимосвязи с между собой и с маркерами ЭД: уровень ИЛ-1 β коррелировал с уровнем ИЛ-6 ($r=0,297$), уровень ФНО- α – с ПФЭ ($r=-0,246$) и концентрацией ЭТ-1 ($r=-0,168$), а уровень ИЛ-6 – также с ффВ ($r=-0,185$) и концентрацией eNOs ($r=0,185$). Уровень ЭТ-1 также коррелировал с концентрацией ффВ ($r=0,530$) и ПФЭ ($r=-0,269$).

Таким образом, наиболее достоверные взаимосвязи в когорте лиц с БАС отмечены нами между уровнем суммарных антител к коллагену I и III типов и уровнями анти-ХиС ($r=0,649$) и анти-ГК ($r=0,320$); уровнем анти-ХиС и уровнем анти-ГК ($r=0,483$); содержанием ИЛ-1 β и уровнем анти-ГК ($r=0,483$). Уровень ЭТ-1 достоверно коррелировал с концентрацией ффВ ($r=0,530$).

Выявленные взаимосвязи между маркерами иммунного воспаления и ЭД между собой при БАС носили более значимый характер и отмечались чаще, чем аналогичные взаимосвязи с классическими ФР, что может свидетельствовать об участии маркеров ЭД и иммунного воспаления при БАС в едином патогенетическом процессе повреждения сосудистой стенки.

Достоверная корреляционная взаимосвязь между исследованными маркерами ЭД, провоспалительными цитокинами и уровнем антител к компонентам соединительной ткани на ранних доклинических стадиях поражения сосудистой стенки подтверждает патогенетическую взаимосвязь иммунного воспаления в нарушении эндотелиальной функции и позволяет рассматривать иммунные реакции как важное звено в повреждении сосудистого эндотелия и в развитии ЭД, лежащих в основе прогрессирования атеросклеротического процесса.

6.2. Взаимосвязи маркёров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при ИБС

При ИБС нами выявлены следующие корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами (рисунок 12): с традиционными факторами риска из исследованных нами показателей наибольшее количество взаимосвязей также как и при БАС образовывали провоспалительные цитокины: уровень ИЛ-1 β достоверно коррелировал с показателями липидного обмена: ОХ ($r=-0,211$), ХС-ЛПНП ($r=-0,139$) и ХС-ЛПВП ($r=-0,162$), ФНО- α – с наличием АО ($r=0,161$) и уровнем вч-СРБ ($r=0,245$), ИЛ-6 – также с уровнем вч-СРБ ($r=0,168$).

Уровень анти-ХиС коррелировал с ИК ($r=-0,255$), а уровень анти-ГК – с возрастом ($r=0,-176$), уровнем ОХ ($r=0,-279$), наличием АО ($r=0,166$) и уровнем ХС-ЛПВП ($r=-0,190$).

Среди маркёров ЭД достоверные взаимосвязи с ФР имели ЭТ-1 ($r=-0,255$ для ХС-ЛПВП) и eNOs ($r=0,149$ для уровня ОХ).

Как видно, выявленные взаимосвязи маркёров ЭД и иммунного воспаления при ИБС, также как и при БАС, не носили характера сильных зависимостей. Это может свидетельствовать о том, что также как и при БАС, при ИБС уровни маркёров ЭД и иммунного воспаления хотя и взаимодействуют с классическими ФР, но одновременно с этим являются независимыми от них показателями.

Одновременно с этим при ИБС количество и сила взаимосвязей маркёров ЭД и иммунного воспаления между собой были значительно более выраженными, чем взаимосвязи с классическими ФР, а также более многочисленными, чем при БАС.

Так, в группе больных с ИБС уровень ЭТ-1 достоверно коррелировал с такими показателями как концентрация ффВ ($r=0,309$), eNOs ($r=-0,209$), ИЛ-6 ($r=0,384$), уровень анти-ХиС ($r=0,142$) и ПФЭ ($r=-0,362$).

ФфВ, помимо ЭТ-1, был взаимосвязан с ПФЭ ($r=-0,142$), а eNOs – с уровнями ИЛ-1 β ($r=-0,153$), анти-К ($r=-0,217$), анти-ХиС ($r=0,176$) и анти-ГК ($r=-0,160$), а также ПФЭ ($r=-0,460$).

Провоспалительные цитокины образовывали достоверные взаимосвязи между собой (ИЛ-1 β и ИЛ-6, $r=0,176$) и с уровнями аутоантител (ИЛ-1 β и анти-ГК, $r=0,327$, ФНО- α и анти-К, $r=0,153$, ИЛ-6 и анти-К, $r=0,187$, и анти-ГК, $r=0,139$). Уровни аутоантител были взаимосвязаны между собой (анти-К и анти-ХиС, $r=0,306$, анти-К и анти-ГК $r=0,384$), и множество иммуновоспалительных маркёров – с ПФЭ: ИЛ-1 β ($r=-0,208$), ИЛ-6 ($r=-0,256$), анти-К ($r=-0,430$) и анти-ГК ($r=-0,377$).

Кроме того, при ИБС исследованные нами показатели иммунного воспаления и ЭД образовывали достоверные корреляционные взаимосвязи с функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, характеризующими состояние органов-мишеней: с рСКФ и ФВ, чего не было отмечено в группе с БАС: с рСКФ коррелировали концентрации таких маркёров как ЭТ-1 ($r=0,166$), eNOs ($r=-0,147$), ПФЭ ($r=-0,215$), с ФВ – ИЛ-6 ($r=0,146$), анти-К ($r=-0,164$) и ПФЭ ($r=0,136$), однако, все эти корреляции носили характер слабых взаимосвязей.

Наиболее тесные и достоверные взаимосвязи при ИБС имели место между уровнем ЭТ-1 и сывороточной концентрацией ффВ ($r=0,309$), уровнем ИЛ-6 ($r=0,384$) и ПФЭ ($r=-0,362$); между уровнем ффВ и ПФЭ ($r=-0,460$); ИЛ-1 β с анти-ГК, $r=0,327$; анти-К и анти-ХиС, $r=0,306$; анти-К и анти-ГК ($r=0,384$), ПФЭ с анти-К ($r=-0,430$) и анти-ГК ($r=-0,377$).

Таким образом, уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД при ИБС взаимосвязаны между собой, а также с традиционными факторами риска ССЗ, что говорит о патогенетической роли исследованных маркёров в развитии коронарного атеросклероза.

Установленные нами достоверные взаимосвязи свидетельствуют о том, что наряду с традиционными факторами риска показатели иммунного воспаления и ЭД могут рассматриваться как важные предикторы сердечно-сосудистых событий, поскольку механизмы иммунно-опосредованного системного и локального воспаления принимают участие в патогенезе поражения сосудистой стенки при ИБС.

6.3. Взаимосвязи маркёров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа

Взаимосвязи, выявленные нами при СД 2 типа, представлены на рисунке 13.

При СД 2 типа число корреляций с традиционными ФР было минимальным среди всех основных групп и касалось следующих взаимосвязей: уровня ЭТ-1 с уровнем HbA_{1c}, ($r=-0,139$), содержания eNOs и ИК ($r=0,200$), концентрации ффВ и вч-СРБ ($r=-0,139$), ИЛ-1 β и вч-СРБ ($r=-0,222$) и ПФЭ с уровнем ТГ ($r=-0,183$).

При СД 2 типа, также как и при ИБС, количество и сила взаимосвязей маркёров ЭД и иммунного воспаления между собой были значительно более выраженными, чем взаимосвязи с классическими ФР, а также более многочисленными, чем при БАС.

Так, в группе больных СД 2 типа уровень ЭТ-1 достоверно коррелировал с такими показателями как концентрация ффВ ($r=0,215$), ИЛ-1 β ($r=0,234$), ИЛ-6 ($r=0,252$), уровень анти-К ($r=0,179$), анти-ХиС ($r=0,184$), анти-ГК ($r=0,268$) и ПФЭ ($r=-0,306$).

ФфВ, помимо ЭТ-1, был взаимосвязан с уровнем анти-К ($r=0,231$), а eNOs – с уровнем анти-ГК ($r=-0,187$).

Провоспалительные цитокины имели достоверные взаимосвязи с ПФЭ: (ИЛ-1 β , $r=0,-193$, и ИЛ-6, $r=-0,290$) и ауранем аутоантител (ИЛ-6 с анти-К, $r=0,248$, и анти-ГК, $r=0,314$). Уровни аутоантител были взаимосвязаны между собой (уровень анти-К с уровнем анти-ХиС, $r=0,311$, и анти-ГК ($r=0,377$), а уровни анти-ГК и анти-ХиС – между собой ($r=0,246$).

Кроме того, при СД 2 типа исследованные нами показатели иммунного воспаления и ЭД образовывали достоверные корреляционные взаимосвязи с функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, характеризующие состояние органов-мишеней, сила которых превосходила таковую в группе ИБС: с рСКФ коррелировали концентрации таких маркёров как eNOs ($r=0,206$), ИЛ-6 ($r=-0,222$), анти-К ($r=-0,192$) и анти-ГК ($r=-0,282$), с ФВ – уровень ффВ ($r=0,182$), и анти-ГК ($r=-0,234$).

Наиболее тесные взаимосвязи при СД 2 типа отмечены нами между уровнем суммарных антител к коллагену I и III типов с уровнем анти-ХиС ($r=0,311$) и анти-ГК ($r=0,377$).

Обращало на себя внимание, что в ряду БАС→СД 2 типа→ИБС увеличивалось количество и сила взаимосвязей маркёров ЭД и иммунного воспаления между собой, кроме того, при ИБС и СД 2 типа маркёры ЭД и иммунного воспаления образовывали достоверные взаимосвязи с показателями, характеризующими поражением органов-мишеней при ССЗ и определяющими прогноз: с рСКФ и с ФВ.

Это позволяет сделать вывод, что маркёры иммунного воспаления и ЭД являются относительно независимыми от традиционных ФР показателями, их взаимодействие при ИБС и СД 2 типа с ними минимально, при этом при ИБС и СД 2 типа отмечаются взаимосвязи показателей маркёров иммунного воспаления и ЭД с морфо-функциональными показателями, определяющими прогноз, что может быть свидетельством их патогенетической роли в развитии поражения органов-мишеней.

Во всех основных группах больных отмечено большое количество достоверных взаимосвязей маркёров иммунного воспаления и ЭД между собой.

Достоверная корреляционная взаимосвязь между исследованными маркерами ЭД, провоспалительными цитокинами и уровнем антител к компонентам соединительной ткани при БАС, ИБС и метаболических расстройствах подтверждает патогенетическую роль иммунного воспаления в нарушении эндотелиальной функции. Можно сделать заключение, что это взаимодействие обусловлено участием исследованных молекул в едином процессе повреждения сосудистой стенки при ИБС и СД 2 типа, и позволяет рассматривать иммунновоспалительные реакции как принципиальное звено в механизме развития коронарного атеросклероза, в том числе на фоне СД 2 типа.

ГЛАВА 7.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАРКЁРОВ ЭД, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И АУТОАНТИТЕЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АССОЦИИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

7.1. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от наличия СД 2 типа в отсутствие ИБС и при ИБС

Для сравнительной оценки уровня исследованных показателей у бессимптомных больных и у лиц с ИБС в зависимости от наличия хронической гипергликемии нами проведена сравнительная оценка маркёров ЭД и иммунного воспаления в группе лиц с БАС и в когорте больных СД 2 типа, не страдающих ИБС, а также в группе лиц с ИБС без сопутствующего СД 2 типа и в когорте больных СД 2 типа, имеющих ИБС. Данные представлены в таблице №20.

Наличие СД 2 типа у лиц без ИБС в сравнении с группой лиц с БАС без СД 2 типа было ассоциировано с достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ффВ (медианы 5,48 U/ml и 1,39 U/ml соответственно), ИЛ-1 β (медианы 172,8 пг/мл и 97,3 пг/мл соответственно), ФНО- α (медианы 35,5 пг/мл и 19,9 пг/мл соответственно), анти-ХиС (медианы 2,09 U и 1,74 U соответственно) и анти-ГК (медианы 2,76 U и 2,05 U соответственно), достоверно более низким уровнем eNOS (медианы 248,4 пг/мл и 324,9 пг/мл соответственно), и худшим ПФЭ (медианы 17,2% и -4,6% соответственно) по данным теста с ЭЗВД.

Также в когорте лиц с СД 2 типа без сопутствующей ИБС нами отмечены более высокие уровни ЭТ-1 (медианы 1,58 фмоль/л и 1,25 фмоль/л соответственно), ИЛ-6 (медианы 24,4 пг/мл и 25,1 пг/мл соответственно), уровня суммарных антител к коллагену I и III типов (медианы 0,27 мкг/мл и 0,23 мкг/мл соответственно), однако, данные отличия достоверного характера не носили.

Таблица №20. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей у лиц без ИБС в зависимости от наличия СД 2 типа, Me (межквартильный интервал)

	ЭГ-1, фмоль/л		ФФВ, U/ml		eNOs, пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл		ФНО- α , пг/мл					
	Me	(IQR)	Me	(IQR)	Me	(IQR)	Me	(IQR)	Me	(IQR)				
БАС	1,26	(0,58;1,94)	1,39	(0,80;1,98)	324,9	(171,2;478,5)	97,3	(54,9;139,7)	19,9	(7,1;32,9)				
СД без ИБС	1,58	(0,39;2,77)	5,48	(4,75;6,21)**	248,4	(90,1;406,7)**	172,8	(148,7;196,9)**	35,5	(26,8;34,2)**				
	ИЛ-6, пг/мл		Анти-К, мкг/мл		Анти-Хис, U		Анти-ГК, U		ПФЭ, %					
БАС	25,1	(17,4;32,8)	0,23	(0,13;0,36)	1,74	(0,90;2,58)	2,05	(1,14;2,96)	17,2	(8,7;25,7)				
СД без ИБС	27,4	(19,2;35,6)	0,27	(0,20;0,34)	2,09	(1,32;2,86)**	2,76	(2,03;3,49)**	-4,6	(-15,1;5,9)**				
Количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей														
	ЭГ-1		ФФВ		eNOs		ИЛ-1β		ФНО-α					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
БАС	84	70,0	81	67,5	64	53,3	91	75,8	86	71,7				
СД без ИБС	30	75,0	40	100*	28	70,0*	40	100*	40	100*				
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК		ПФЭ, %					
	N	%	N	%	N	%	N	%	>20%	10-20%	<10%			
БАС	64	53,3	61	50,8	47	39,2	55	45,8	49	40,8	47	39,2	24	20,0
СД без ИБС	40	100*	35	87,5*	26	65,0*	33	82,5*	1	2,5*	4	10,0*	35	87,5*

**- $p < 0,05$, U-критерий, *- $p < 0,05$, критерий χ^2

Таблица №21. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей у лиц с ИБС в зависимости от наличия СД 2 типа, Me (межквартильный интервал)

	ЭГ-1, фмоль/л		ФФВ, U/ml		eNOs, нг/мл		ИЛ-1β, нг/мл		ФНО-α, нг/мл					
ИБС без СД	4,26 (2,58;5,92)		1,76(1,11;2,39)		221,1 (106,5;390,4)		97,3 (54,9;139,7)		19,9 (7,1;32,9)					
ИБС+СД	1,96(0,62;3,30)**		5,32(4,48;6,16)**		239,5(115,9;363,1)		186,2(155,3;217,1)**		37,9(23,6;52,2)**					
	ИЛ-6, нг/мл		Анти-К, мкг/мл		Анти-ХиС, U		Анти-ГК, U		ПФЭ, %					
ИБС без СД	25,1 (17,4;32,8)		0,28 (0,13;0,43)		2,14(1,36;2,07)		2,79 (1,78;3,79)		1,9(-9,9;13,7)					
ИБС+СД	29,9(22,2;37,6)		0,31(0,15;0,47)		2,08(1,36;2,80)		3,14(2,39;3,89)**		-3,3(-13,1;6,5)					
Количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей														
	ЭГ-1		ФФВ		eNOs		ИЛ-1β		ФНО-α					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
ИБС без СД	145	98,6	119	80,9	102	69,4	140	95,2	101	68,7				
ИБС+СД	75	87,2	86	100*	69	80,2	86	100	86	100*				
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-ХиС		Анти-ГК		ПФЭ, %					
	N	%	N	%	N	%	N	%	>20%	10-20%	<10%			
ИБС без СД	147	100	92	62,6	101	68,7	100	68,0	3	2,0	42	28,6	102	69,4
ИБС+СД	86	100	71	82,6*	54	62,7	82	95,3*	0	0	3	3,5*	83	96,5*

**-p<0,05, U-критерий.

*-p<0,05, критерий χ²

Когорта лиц с ИБС на фоне СД 2 типа (таблица 21) в сравнении с группой лиц с ИБС без сопутствующего СД характеризовалась достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1 (медианы 4,26 фмоль/л и 1,96 фмоль/л соответственно), ффВ (медианы 5,32 U/ml и 1,76 U/ml соответственно), ИЛ-1 β (медианы 186,2 пг/мл и 97,3 пг/мл соответственно), ФНО- α (медианы 37,9 пг/мл и 19,9 пг/мл соответственно), анти-ГК (медианы 3,14 U и 2,79 U соответственно), и достоверно большим числом лиц в когорте лиц ИБС с истинной ЭД по данным теста с ЭЗВД (медианы 96,5% против 69,4% соответственно).

При с ИБС на фоне СД 2 типа также отмечены более высокие уровни ИЛ-6 (медианы 29,9 пг/мл и 25,1 пг/мл соответственно), уровня суммарных антител к коллагену I и III типов (медианы 0,31 мкг/мл и 0,28 мкг/мл соответственно) и худший показатель ПФЭ по данным теста с ЭЗВД (медианы 1,9% и -3,3% соответственно), однако, достоверного характера данные различия не носили.

Таким образом, нами выявлены достоверны различия в содержании циркулирующих маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в основных когортах больных в зависимости от наличия у них СД 2 типа.

В отсутствие ИБС наличие СД 2 типа было ассоциировано с достоверным ухудшением показателей для подавляющего большинства исследованных параметров: ффВ, eNOs, ИЛ-1 β , ФНО- α , антител к ХиС, антител к ГК и ПФЭ. Показатели ЭТ-1, ИЛ-6, анти-К также были выше в когорте лиц с СД 2 типа, хотя достоверного характера различия не носили.

При ИБС изменения касались для таких показателей как ффВ, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, анти-К, анти-ГК и ПФЭ, при этом для ффВ, ИЛ-1 β , ФНО- α , анти-ГК носили достоверный характер.

Выявленные нами закономерности свидетельствуют о важном значении такого фактора как хроническая гипергликемия для развития ЭД и формировании иммуновоспалительных реакций в патогенезе сосудистых поражений при СД 2 типа.

7.2. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от наличия ИБС при СД 2 типа

Для сравнительной оценки уровня изученных показателей при СД 2 типа в зависимости от наличия ИБС нами проведена сравнительная оценка маркёров ЭД и иммунного воспаления в когорте лиц с СД 2 типа, не имеющих ИБС и в когорте лиц с СД 2 типа, имеющих сопутствующую ИБС.

Данные представлены в таблице №22.

Из таблицы видно, что в группе больных СД 2 типа при наличии манифестных форм ИБС в сравнении с когортой лиц с СД 2 типа, не имеющих ИБС, отмечены достоверно более высокие базальные сывороточные концентрации ЭТ-1 (медиана 1,58 против 1,96 фмоль/л), анти-К (медиана 0,27 мкг/мл против 0,31 мкг/мл) и анти-ГК (медиана 2,76 U против 3,14 U).

В когорте больных СД 2 типа с сопутствующей ИБС содержание сывороточная концентрация eNOs, концентрации ключевых провоспалительных цитокинов хотя и отличались от аналогичных показателей в группе лиц с СД 2 типа без сопутствующей ИБС (медианы для eNOs 239,5 пг/мл против 248,4 пг/мл, для ИЛ-1 β 186,2 пг/мл против 172,8 пг/мл, для ФНО- α 37,9 пг/мл против 35,5 пг/мл и для ИЛ-6 29,9 пг/мл против 27,4 пг/мл), однако, достоверного характера данные различия не носили.

Уровень антител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки, таким, как антитела к к ГК был выше в когорте лиц с ИБС (медиана 3,14 U против 2,76 U), однако, достоверного характера это различие также не носило.

Число лиц с ЭД по результатам теста с ЭЗВД в когорте больных СД 2 типа с сопутствующей ИБС также превышало аналогичный показатель в группе лиц с СД 2 типа без сопутствующей ИБС (96,5% против 87,5%), однако, достоверного характера различия также не носили.

Таким образом, нами выявлены достоверные различия в содержании исследованных нами циркулирующих маркёров дисфункции эндотелия (ЭТ-1) и

Таблица №22. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей у лиц с СД 2 типа в зависимости от наличия ИБС, Me (межквартильный интервал)

	ЭТ-1, фмоль/л		фФВ, U/ml		eNOs, нг/мл		ИЛ-1 β , нг/мл		ФНО- α , нг/мл					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
СД без ИБС	1,58(0,39;2,77)		5,48(4,75;6,21)		248,4(90,1;406,7)		172,8(148,7;196,9)		35,5(26,8;34,2)					
СД+ИБС	1,96(0,62;3,30)**		5,32(4,48;6,16)		239,5(115,9;363,1)		186,2(155,3;217,1)		37,9(23,6;52,2)					
	ИЛ-6, пг/мл		Анти-К, мкг/мл		Анти-Хис, U		Анти-ГК, U		ПФЭ, %					
СД без ИБС	27,4(19,2;35,6)		0,27(0,20;0,34)		2,09(1,32;2,86)		2,76(2,03;3,49)		-4,6(-15,1;5,9)					
СД+ИБС	29,9(22,2;37,6)		0,31(0,15;0,47)**		2,08(1,36;2,80)		3,14(2,39;3,89)**		-3,3(-13,1;6,5)					
Количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей														
	ЭТ-1		фФВ		eNOs		ИЛ-1β		ФНО-α					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
СД без ИБС	30	75,0	40	100	28	70,0	40	100	40	100*				
СД+ИБС	75	87,2*	86	100	69	80,2*	86	100	86	100*				
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК		ПФЭ, %					
	N	%	N	%	N	%	N	%	>20%	10-20%	<10%			
СД без ИБС	40	100	35	87,5	26	65,0	33	82,5	1	2,5	4	10,0	35	87,5
СД+ИБС	86	100	71	82,6	54	62,7	82	95,3*	0	0	3	3,5*	83	96,5

**-р<0,05, U-критерий.

*-р<0,05, критерий χ^2

аутоантител к компонентам соединительной ткани (суммарные антитела к коллагену I и III типов и антитела к гиалуроновой кислоте) сосудистой стенки в зависимости от наличия у больных СД 2 типа манифестных форм хронической ИБС.

Выявленные нами закономерности свидетельствуют о том, что наличие манифестного сердечно-сосудистого заболевания при СД 2 типа характеризуется различиями в спектре циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления, что может говорить о патогенетических особенностях повреждения сосудистой стенки при СД 2 типа в зависимости от стадии атеросклеротического процесса.

7.3. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от наличия метаболического синдрома

Для сравнительной оценки уровня исследованных показателей у лиц с БАС в зависимости от наличия МС нами проведена сравнительная оценка маркёров ЭД и иммунного воспаления в когорте лиц с БАС, имеющих МС (83 человека) и в когорте больных БАС без критериев МС (37 человек).

Данные представлены в таблице №23.

Наличие МС при БАС характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1 (медиана 1,33 фмоль/л против 1,09 фмоль/л), анти-ХиС (медиана 1,80 U против 1,59 U) и анти-ГК (медиана 2,19 U против 1,74 U), а также достоверно более низким числом лиц с нормальной функцией эндотелия по данным теста с ЭЗВД (38,6% против 45,9%).

Также при наличии МС при БАС нами отмечено повышение уровня ффВ (), ФНО- α (медиана 1,39 U/ml против 1,37 U/ml), сывороточной концентрации суммарных антител к коллагену I и III типов (медиана 0,23 мкг/мл против 0,21 мкг/мл) и снижение ПФЭ (16,9% против 17,8%), однако, достоверного характера различия также не носили.

Таблица №23. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей в зависимости от наличия МС в группе лиц с БАС, Ме (межквартильный интервал)

	ЭТ-1, фмоль/л	ффВ, U/ml	eNOs, пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ПФЭ, %			
						>20%	10-20%	<10%	
БАС без МС	1,09(0,41;1,77)	1,37(0,74;2,01)	315,2(153,4;476,9)	74,4(32,1;116,7)	19,3(5,7;32,9)				
БАС с МС	1,33(0,67;1,99)**	1,39(0,81;1,97)	329,2(178,5;478,9)	72,6(35,3;109,9)	19,7(8,3;31,1)				
	ИЛ-6, пг/мл	Анти-К, мкг/мл	Анти-Хис, U	Анти-ГК, U	ПФЭ, %				
БАС без МС	12,3(7,1;17,5)	0,21(0,12;0,31)	1,59(0,78;2,40)	1,74(1,01;2,47)	17,8(8,9;26,7)				
БАС с МС	11,9(5,6;18,2)	0,23(0,13;0,34)	1,80(0,95;2,65)**	2,19(1,24;3,13)**	16,9(8,6;25,2)				
Количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей									
	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1β	ФНО-α				
	N	N	N	N	N				%
	%	%	%	%					
БАС без МС	24	18	20	27	27				72,9
БАС с МС	60	63	44	64	59				71,1
	ИЛ-6	Анти-К	Анти-Хис	Анти-ГК					
	N	N	N	N					
	%	%	%	%					
БАС без МС	22	15	14	12	17				18,9
БАС с МС	42	46	33	33	32				20,5

**- $p < 0,05$, U-критерий,

*- $p < 0,05$, критерий χ^2

Таблица №24. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей в зависимости от наличия МС в группе лиц с ИБС, Ме (межквартильный интервал)

	ЭТ-1, фмогль/л		ФФВ, U/ml		eNOS, нг/мл		ИЛ-1 β , нг/мл		ФНО- α , нг/мл					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
ИБС без МС	3,95(2,38;5,50)		1,72(1,03;2,39)		227,0(94,3;359,7)		93,2(50,2;136,1)		18,6(8,9;28,3)					
ИБС с МС	4,38(2,68;6,07)**		1,77(1,13;2,41)		257,1(111,2;403,1)		98,9(56,7;141,1)		23,2(14,5;31,9)**					
	ИЛ-6, нг/мл		Анти-К, мкг/мл		Анти-Хис, U		Анти-ГК, U		ПФЭ, %					
ИБС без МС	24,3(16,9;31,7)		0,29(0,15;0,43)		2,17(1,33;3,01)		2,58(1,59;3,57)		2,9(-9,7;15,5)					
ИБС с МС	25,4(17,6;33,2)		0,27(0,12;0,39)		2,13(1,38;2,48)		2,89(1,90;3,88)		1,4(-10,1;12,9)					
Количество лиц с отклонениями в значении исследованных показателей														
	ЭТ-1		ФФВ		eNOS		ИЛ-1β		ФНО-α					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
ИБС без МС	41	97,6	38	90,5	30	71,4	39	92,8	19	45,2				
ИБС с МС	104	99,0	81	77,1	72	68,6	101	96,2	82	78,1*				
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК		ПФЭ, %					
	N	%	N	%	N	%	N	%	>20%	10-20%	<10%			
ИБС без МС	42	100	30	71,4	33	78,6	34	80,9	1	2,4	6	14,3	35	83,3*
ИБС с МС	105	100	62	59,1	68	64,8	66	62,6	2	1,9	36	34,2*	67	63,8

**- $p < 0,05$, U-критерий,

*- $p < 0,05$, критерий χ^2

Для сравнительной оценки уровня исследованных показателей у лиц с ИБС в зависимости от наличия МС нами проведена сравнительная оценка маркёров ЭД и иммунного воспаления в когорте лиц с ИБС, имеющих МС (105 человек) и в когорте больных ИБС без критериев МС (42 человека).

Данные представлены в таблице №24.

Наличие МС при ИБС характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1 (медиана 4,38 фмоль/л против 3,95 фмоль/л) и ФНО- α (медиана 23,2 пг/мл против 18,6 пг/мл).

Также наличие МС при ИБС было ассоциировано с более высокой концентрацией ффВ (медиана 1,77 U/ml против 1,72 U/ml), ИЛ-1 β (медиана 98,9 пг/мл против 93,2 пг/мл), ИЛ-6 (медиана 25,4 пг/мл против 24,3 пг/мл), уровня антител к гиалуроновой кислоте (медиана 2,59 U против 2,58 U), а также более низким ПФЭ (1,4% против 2,9%), однако, достоверного характера различия также не носили.

Нами показано, что нарушение углеводного обмена ассоциировано с более выраженными изменениями маркёров ЭД и иммунного воспаления: сочетание МС и БАС характеризуется повышением уровня ффВ, ИЛ-1 β , суммарных антител к коллагену и ухудшением показателей ЭЗВД. Наличие МС при ИБС ассоциировано с достоверно более высоким уровнем ффВ.

Таким образом, нами выявлены отличия в содержании циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления, а также различия в ЭЗВД в зависимости от наличия манифестной ИБС, наличия СД 2 типа и МС. Это свидетельствует о наличии патогенетических особенностей повреждения сосудистой стенки при данных состояниях.

Обнаруженные особенности изменения маркёров ЭД, системного воспаления и иммунных свидетельствует о различном вкладе данных механизмов в повреждение сосудистой стенки в зависимости от наличия ИБС, МС и СД 2 типа.

7.4. Сравнительный анализ исследованных маркёров в зависимости от тяжести поражения миокарда и почек

Для оценки исследуемых показателей в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии ХБП мы разделили больных на клинические группы согласно принятым в РФ классификациям ХСН и ХБП.

Данные показатели мы оценили в когортах больных ИБС без СД 2 типа и у лиц с ИБС на фоне СД 2 типа. Данные представлены в таблицах № 25 и №26.

Наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС в отсутствие СД 2 типа характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-6, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, а также достоверно более низким сывороточным уровнем eNOs.

Снижение рСКФ (таблица №26) при ИБС в отсутствие СД 2 типа характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями анти-ХиС и анти-ГК, более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs и достоверно большим количеством лиц с повышенным уровнем ФНО в подгруппах.

Таким образом, при ИБС в отсутствие СД 2 типа нами выявлены различия в содержании циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от величины ФВ ЛЖ и рСКФ.

Наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС на фоне СД 2 типа (таблица №27) характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ФНО- α , анти-ХиС и анти-ГК, а также достоверно более низким сывороточным уровнем eNOs.

Снижение рСКФ (таблица №28) при ИБС на фоне СД 2 типа характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs.

Таблица №25. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей в зависимости от ФВ в группе лиц с ИБС, Ме (межквартильный интервал)

	ЭГ-1, фмоль/л	ФФВ, U/ml	eNOS, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	ПФЭ, %				
						>20%	10-20%	<10%	%	
ФВ >50%	4,19(2,57;5,81)	1,71(1,02;2,40)	273,1(120,4;425,6)	103,1(58,3;148,2)	20,6(8,3;32,9)					
ФВ 41-50%	4,25(2,58;5,93)	1,80(1,17;2,43)	230,0(100,8;459,2)**	89,5(49,3;129,7)	17,6(9,8;28,4)					
ФВ ≤40%	4,54(2,70;6,36)**	1,79(1,19;2,38)	237,9(84,7;391,1)**	99,6(58,1;141,2)	24,5(5,3;43,7)**					
	ИЛ-6, пг/мл	Анти-К, мкг/мл	Анти-Хис, U	Анти-ГК, U	ПФЭ, %					
ФВ >50%	26,6(18,9;34,3)	0,27(0,14;0,40)	2,11(1,39;2,83)	2,66(1,68;3,64)	2,9(-9,7;15,5)					
ФВ 41-50%	24,1(16,3;31,9)	0,28(0,13;0,43)	2,14(1,30;2,98)	2,81(1,78;3,84)	1,3(-10,4;12,9)					
ФВ ≤40%	22,9(16,2;29,6)**	0,31(0,18;0,44)**	2,27(1,49;3,04)**	3,13(2,04;4,22)**	0,6(-9,8;10,9)					
Количество лиц с отклонениями в значении исследованных показателей										
	ЭГ-1		ФФВ		eNOS		ИЛ-1β		ФНО-α	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ФВ >50%	64	100	48	75,0	39	60,9	60	93,8	45	70,3
ФВ 41-50%	61	98,4	54	87,1	47	75,8*	59	95,2	40	64,5
ФВ ≤40%	20	95,2	17	80,9	16	76,2*	21	100	16	76,2
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ФВ >50%	64	100	33	51,6	40	62,5	43	67,2	3	4,7
ФВ 41-50%	62	100	41	66,1	45	72,6	39	62,9	0	0
ФВ ≤40%	21	100	18	85,7*	16	76,2	18	85,7*	0	0

**- $p < 0,05$ в сравнении с первым значением в столбце, U-критерий
 *- $p < 0,05$ в сравнении с первым значением в столбце, критерий χ^2

Таблица №26. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей в зависимости от рСКФ в группе лиц с ИБС, Me (межквартильный интервал)

рСКФ	ЭТ-1, фмоль/л		фФВ, U/ml		eNOS, пг/мл		ИЛ-1 β , пг/мл		ФНО- α , пг/мл					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
>60 мл/мин/1,73м ²	4,82(2,21;6,42)		1,81(0,95;3,11)		263,0(214,4;356,8)		102,3(74,5;124,9)		20,8(16,5;24,7)					
45-59 мл/мин/1,73м ²	4,12(3,78;5,67)		1,70(1,24;2,87)		256,8(185,2;325,7)		96,9(72,1;118,5)		20,5(15,3;24,9)					
30-44 мл/мин/1,73м ²	3,92(2,68;5,27)		1,72(1,35;2,96)		244,7(186,3;269,2)**		90,7(68,2;106,3)		18,7(12,4;22,3)					
15-29 мл/мин/1,73м ²	4,26(3,21;4,95)		1,64(0,95;3,24)		228,8(175,4;284,3)**		102,5(75,6;123,5)		18,4(14,6;25,6)					
	ИЛ-6, пг/мл		Анти-К, мкг/мл		Анти-Хис, U		Анти-ГК, U		ПФЭ, %					
>60 мл/мин/1,73м ²	26,6(18,5;33,8)		0,31(0,024;0,37)		2,04(1,63;2,52)		2,62(2,14;3,47)		2,6(-8,6;11,4)					
45-59 мл/мин/1,73м ²	24,6(17,4;32,7)		0,26(0,22;0,35)		2,09(1,75;2,63)		2,76(2,24;3,28)**		2,4(-7,8;9,5)					
30-44 мл/мин/1,73м ²	24,3(17,1;30,6)		0,27(0,18;0,38)		2,27(1,84;2,86)**		2,71(2,38;3,56)**		-4,6(-15,6;2,3)**					
15-29 мл/мин/1,73м ²	27,6(20,7;38,0)		0,30(0,21;0,37)		2,24(1,85;3,12)**		2,82(2,12;3,57)**		-4,7(-18,4;1,2)**					
Количество лиц с отклонениями в значении исследованных показателей														
	ЭТ-1		фФВ		eNOS		ИЛ-1β		ФНО-α					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
>60 мл/мин/1,73м ²	40	100	39	97,5	27	67,5	39	97,5	31	77,5				
45-59 мл/мин/1,73м ²	59	100	36	61,0	30	50,8	56	94,9	50	84,4				
30-44 мл/мин/1,73м ²	36	94,7	34	89,5	36	94,7*	35	92,1	16	42,1*				
15-29 мл/мин/1,73м ²	10	100	10	100	9	90,0*	10	100	4	40,0*				
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК		ПФЭ, %					
	N	%	N	%	N	%	N	%	>20%	10-20%	<10%			
>60 мл/мин/1,73м ²	40	100	33	82,5	19	47,5	18	45,0	2	5,0	8	20,0	30	75,0
45-59 мл/мин/1,73м ²	59	100	30	50,8	36	61,0	37	62,7	1	1,7	12	20,3	46	77,9
30-44 мл/мин/1,73м ²	38	100	21	55,3	36	94,7*	36	94,7*	0	0	18	47,4*	20	52,6
15-29 мл/мин/1,73м ²	10	100	8	80,0	10	100*	9	90,0*	0	0	4	40,0*	6	60,0

**-p<0,05 в сравнении с первым значением в столбце, U-критерий

*-p<0,05 в сравнении с первым значением в столбце, критерий χ^2

Таблица №27. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значенных исследованных показателей в зависимости от ФВ в группе лиц с ИБС и СД 2 типа, Ме (межквартильный

	ЭТ-1, фмоль/л	ФФВ, U/ml	eNOs, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл									
ФВ >50%	1,45 (0,86;2,34)	5,40(2,88;6,24)	257,8 (184,2;312,7)	177,6(154,3;231,2)	35,0(25,1;41,3)									
ФВ 41-50%	1,92(1,25;2,57)	5,32(3,52;6,18)	239,7(215,3;328,9)	189,4(126,7;235,6)	37,4(26,4;42,7)									
ФВ <40%	2,19(1,68;2,95)**	5,28(4,12;6,54)	159,2(96,54;221,6)**	179,2(135,4;264,8)	40,3(32,9;46,3)**									
	ИЛ-6, пг/мл	Анти-К, мкг/мл	Анти-Хис, U	Анти-ГК, U	ПФЭ, %									
ФВ >50%	30,6(22,5;38,4)	0,43(0,35;0,49)	2,04(1,68;2,54)	3,12(2,34;3,51)	-4,8(-15,4;2,3)									
ФВ 41-50%	29,7(25,6;36,8)	0,28(0,23;0,38)	2,03(1,75;2,63)	3,07(2,11;3,27)	-3,1(-14,8;3,4)									
ФВ <40%	30,7(23,7;38,3)	0,36(0,29;0,45)	2,24(1,85;2,97)**	3,34(2,84;3,68)**	-3,6(-12,1;2,7)									
Количество лиц с отклонениями в значении исследованных показателей														
	ЭТ-1		eNOs		ИЛ-1β		ФНО-α							
	N	%	N	%	N	%	N		%					
ФВ >50%	5	100	5	100	2	40,0	5	100	5	100				
ФВ 41-50%	48	80,0	60	100	47	78,3*	60	100	60	100				
ФВ <40%	20	95,2	21	100	17	80,9*	21	100	21	100				
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК		ПФЭ, %					
	N	%	N	%	N	%	N	%	>20%	10-20%	<10%			
ФВ >50%	5	100	4	80,0	3	60,0	5	100	0	0	0	5	100	
ФВ 41-50%	60	100	48	80,0	42	70,0	56	93,3	1	1,7	3	5,0	56	93,3
ФВ <40%	21	100	19	90,4	13	61,9	21	100	0	0	1	4,8	20	95,2

**-p<0,05 в сравнении с первым значением в столбце, U-критерий

*-p<0,05 в сравнении с первым значением в столбце, критерий χ^2

Таблица №28. Содержание исследованных маркеров и количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей в зависимости от рСКФ в группе лиц с ИБС и СД 2 типа, Me (межквартильный

рСКФ	ЭТ-1, фмоль/л	фФВ, U/ml	eNOs, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	ПФЭ, %				
						>20%	10-20%	<10%	%	
>60 мл/мин/1,73м ²	1,67 (1,32;2,14)	5,49 (3,25;6,47)	262,5(183,4;325,7)	197,6(157,9;231,4)	33,1(26,5;34,7)					
45-59 мл/мин/1,73м ²	1,74(1,36;3,65)	5,34(4,27;6,12)	246,9(196,5;285,7)	192,3(163,1;241,3)	35,6(29,6;38,4)					
30-44 мл/мин/1,73м ²	2,22 (1,84;3,83)	5,16(4,24;5,68)	232,9(195,4;263,7)	180,6(154,0;205,8)	39,6(32,1;42,9)					
15-29 мл/мин/1,73м ²	2,32(1,90;3,12)**	5,67(4,92;6,32)	208,1(159,6;251,8)**	173,0(145,2;196,4)**	42,8(38,7;46,5)**					
	ИЛ-6, пг/мл	Анти-К, мкг/мл	Анти-Хис, U	Анти-ГК, U	ПФЭ, %					
>60 мл/мин/1,73м ²	27,0(23,5;32,4)	0,27(0,22;0,31)	1,71(1,32;2,37)	2,73(2,41;3,24)	-5,0(-12,5;1,2)					
45-59 мл/мин/1,73м ²	29,5(26,3;34,6)	0,28(0,25;0,34)	2,08(1,52;2,64)	3,19(2,68;3,54)	-2,3(-15,6;3,9)					
30-44 мл/мин/1,73м ²	31,1(25,8;36,9)	0,33(0,28;0,36)**	2,06(1,74;2,590)	3,20(2,84;3,56)	-2,6(-14,5;4,3)					
15-29 мл/мин/1,73м ²	31,0(25,7;36,5)	0,34(0,29;0,38)**	2,70(2,21;3,12)**	3,27(1,95;3,84)**	-7,8(-16,7;1,1)**					
Количество лиц с отклонениями в значениях исследованных показателей										
	ЭТ-1	фФВ	eNOs	ИЛ-1β	ФНО-α					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
>60 мл/мин/1,73м ²	12	100	12	100	8	66,7	12	100	12	100
45-59 мл/мин/1,73м ²	23	79,3	29	100	21	72,4	29	100	29	100
30-44 мл/мин/1,73м ²	30	81,1	37	100	29	78,4	37	100	37	100
15-29 мл/мин/1,73м ²	8	100	8	100	8	100*	8	100	8	100
	ИЛ-6		Анти-К		Анти-Хис		Анти-ГК		ПФЭ, %	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
>60 мл/мин/1,73м ²	12	100	9	75,0	5	41,7	12	100	0	0
45-59 мл/мин/1,73м ²	29	100	23	79,3	17	58,6	29	100	1	3,4
30-44 мл/мин/1,73м ²	37	100	32	86,5*	24	64,9	34	91,9	0	0
15-29 мл/мин/1,73м ²	8	100	7	87,5*	8	100*	7	87,5	0	0

**-p<0,05 в сравнении с первым значением в столбце, U-критерий

*-p<0,05 в сравнении с первым значением в столбце, критерий χ²

Таким образом, при ИБС на фоне СД 2 типа нами также выявлены различия в содержании циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от величины ФВ ЛЖ и рСКФ.

Характерно, что по мере прогрессирования систолической дисфункции ЛЖ при ИБС в отсутствие СД 2 типа, и при СД 2 типа отмечались равнонаправленные изменения маркёров ЭД и ключевых провоспалительных цитокинов: повышался уровень ЭТ-1, ФНО- α и снижалась концентрация eNOs в сыворотке. В отсутствие СД 2 типа по мере снижения ФВ ЛЖ также отмечен выраженный иммунный ответ в виде повышения содержания анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, а при наличии СД 2 типа – повышение концентрации анти-ХиС и анти-ГК, что может свидетельствовать об участии аутоантител к компонентам соединительной ткани в процессах ремоделирования ЛЖ.

Снижение рСКФ в отсутствие СД 2 типа было ассоциировано в первую очередь с выраженным иммунным ответом - повышением базальной концентрации анти-ХиС и анти-ГК и признаками ЭД - низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs. При СД 2 типа - с выраженными иммуновоспалительными сдвигами – повышением базальной концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α , анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, а также ЭД - более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1 и более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs.

Для систолической дисфункции ЛЖ помимо признаков ЭД характерно нарастание уровня аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки, при снижении рСКФ – независимо от наличия СД 2 типа - отмечается выраженная ЭД, а при СД 2 типа по мере ухудшения почечной функции нарастает продукция аутоантител.

Таким образом, уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД при ИБС отражают не только тяжесть поражения органов-мишеней, но и патогенетические механизмы, участвующие в этом процессе.

ГЛАВА 8. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВКЛАДА ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ В ОСНОВНЫХ ГРУППАХ

8.1. Оценка информативности SCORE в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений при бессимптомном атеросклерозе

Все больные БАС, согласно выраженности традиционных факторов риска по шкале SCORE (пол, возраст, статус курения, уровень ОХ и систолическое АД), были разделены на 3 группы: группа среднего риска (10-тилетний риск фатальных осложнений <5%), группа высокого риска (5-10%) и группа очень высокого риска (>10%). В таблице №29 представлено количество достигнутых за 5 лет конечных точек при БАС в зависимости от риска по SCORE.

Таблица №29. Количество достигнутых конечных точек в группе БАС в зависимости от риска по SCORE

<5% (низкий риск)			5-10% (высокий риск)			>10% (очень высокий риск)		
ССО+	ССО-	%	ССО+	ССО-	%	ССО+	ССО-	%
6	56	9,7	8	29	21,6	2	13	13,3

При помощи статистик сопряженности 2 x 2 с поправкой Иэйтса нами были определены RR и 95% CI для подгрупп с риском <10% и >10% по SCORE. Подгруппа лиц с риском >10% выступала как контрольная (рисунок 14).

Как следует из приведенных данных, при использовании системы SCORE имеет место недооценка риска у лиц с БАС (индекс SCORE <10% - RR 1,1; 95% CI 0,267-4,210). Это подтверждает недостаточную информативность данной системы стратификации риска развития сердечно-сосудистых событий при БАС.

Для оптимизации оценки 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений при БАС нами была выполнена комплексная оценка вклада традиционных факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет проспективного наблюдения при помощи кластерного

анализа и выделение группы показателей, наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	14	85	99
Фактор риска отсутствует	2	13	15
ВСЕГО	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.141
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.133
Относительный риск (RR)	1.061
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.703
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.267
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.210
Снижение относительного риска (RRR)	0.061
Разность рисков (RD)	0.008
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	123.750
Чувствительность (Se)	0.875
Специфичность (Sp)	0.133

Рисунок 14. Таблица сопряженности 2x2 для групп с риском <10% и >10% (контроль) по SCORE при БАС

Также была проведена комплексная оценка вклада маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет проспективного наблюдения и выделение профиля маркёров, наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений; выполнена сравнительная оценка прогностической значимости выделенных традиционных факторов риска и выделенных маркёров ЭД и иммунного воспаления при помощи ROC-анализа путем определения AUC, определены дискриминационные значения для наиболее значимых показателей путем построения ROC-кривых, проведена оценка относительного риска (RR) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5-ти лет проспективного наблюдения на основе традиционных факторов риска и оценка

эффективности включения в систему стратификации риска показателей ЭД и иммунного воспаления.

На основе проведенного статистического анализа был разработан алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при БАС на основе традиционных факторов риска и показателей маркёров ЭД и иммунного воспаления.

Для оценки вклада циркулирующих маркёров ЭД, аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки и ключевых провоспалительных цитокинов в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет наблюдения кластерный анализ, реализованный в Statistica 10.0, был проведен также в когортах больных ИБС и СД 2 типа.

В задачу кластерного анализа входило выделение группы традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, в каждой из когорт больных. Лица, завершившие наблюдение, в зависимости от развившихся у них неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, по совокупности изменений исследованных параметров были отнесены к определенному кластеру.

При проведении данного этапа кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) использовались показатели, входящие в общепринятые системы стратификации риска при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Зависимыми переменными являлись клинические исходы, имевшие место у больных в течение 5-тилетнего периода проспективного наблюдения, которые были заданы нами полуколичественно: 0 – конечная точка не достигнута, 1 – конечная точка достигнута. Использовалась функция программы Quick k-mean кластерный анализ с числом итераций 50, число кластеров k определялось опытным путем исходя из поставленной задачи - выделения кластера лиц с наибольшей частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение периода проспективного наблюдения с целью сравнительной оценки вклада традиционных факторов риска в каждой из когорт.

8.2. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при бессимптомном атеросклерозе

При проведении данного этапа кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) в группе лиц с бессимптомным атеросклерозом использовались следующие показатели: индекс курения, пол, возраст, уровень общего холестерина, уровень САД, окружность талии (ОТ) - наличие АО и уровень вч-СРБ.

Результаты кластерного анализа вклада этих факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при бессимптомном атеросклерозе представлены на рисунке 15 (скриншот). Из рисунка видно, что у больных из кластеров 1 и 2 сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет не было, они развивались у лиц из кластера 3.

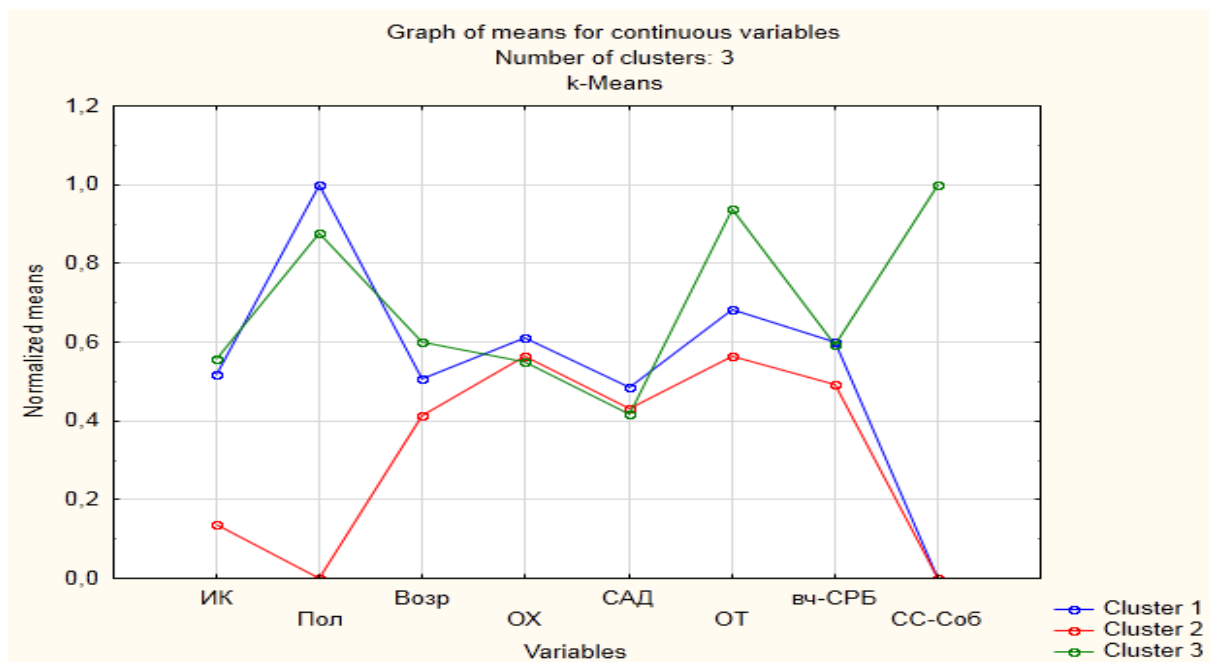


Рисунок 15. Кластеры больных при бессимптомном атеросклерозе.

На рисунке 16 (скриншот) представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Centroids for k-means clustering (БАС база 5 лет)										
Number of clusters: 3										
Total number of training cases: 114										
Cluster	ИК	Пол	Возр	ОХ	САД	ОТ	вч-СРБ	СС-Соб	Number of cases	Percentage(%)
1	13,96970	1,000000	56,18182	5,386364	139,0909	0,681818	3,492424	0,000000	66	57,89474
2	3,68750	0,000000	53,71875	5,159375	135,9375	0,562500	2,968750	0,000000	32	28,07018
3	15,00000	0,875000	58,56250	5,087500	135,0000	0,937500	3,468750	1,000000	16	14,03509

Рисунок 16. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Кластер 3 с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии характеризовался максимальными показателями индекса курения (центроид среднего значения 15 пачко x лет против 3,6 и 13,9 пачко x лет в кластерах 2 и 1 соответственно), максимальным возрастным показателем (центроид среднего значения возраста в кластере 58,6 лет против 53,7 и 56,1 соответственно в кластерах 2 и 1) и наибольшей частотой абдоминального ожирения (у 93,7% лиц против 56,2% и 68,1% соответственно в кластерах 2 и 1).

Таким образом, при бессимптомном атеросклерозе среди общепринятых факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносили такие показатели как индекс курения, возраст и абдоминальное ожирение.

Выделенные нами факторы риска соответствуют основной концепции патогенеза атеросклероза, согласно которой на ранних стадиях на сосудистый эндотелий воздействуют такие факторы риска как токсичные продукты горения табака, АГ, липидные и метаболические факторы, тесно ассоциированные с АО и МС. АО как основополагающий компонент МС, по-видимому, оказалось одним из наиболее значимых в плане развития ССО факторов, так как тесно ассоциировано с «липидными» ФР, АГ, а также с дополнительными факторами, такими как гиперурикемия, НТГ, синдром обструктивного апноэ сна, низкая физическая активность и многими другими.

8.3. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при ИБС

При проведении данного этапа кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) в группе лиц с ИБС использовались следующие показатели: индекс курения, пол, возраст, уровень общего холестерина, уровень САД, окружность талии (наличие АО), уровень вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ.

Результаты кластерного анализа вклада этих факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлены на рисунке 17. Из рисунка видно, что у больных из кластеров 1 и 3 сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет не было, они развивались у лиц из кластера 2.

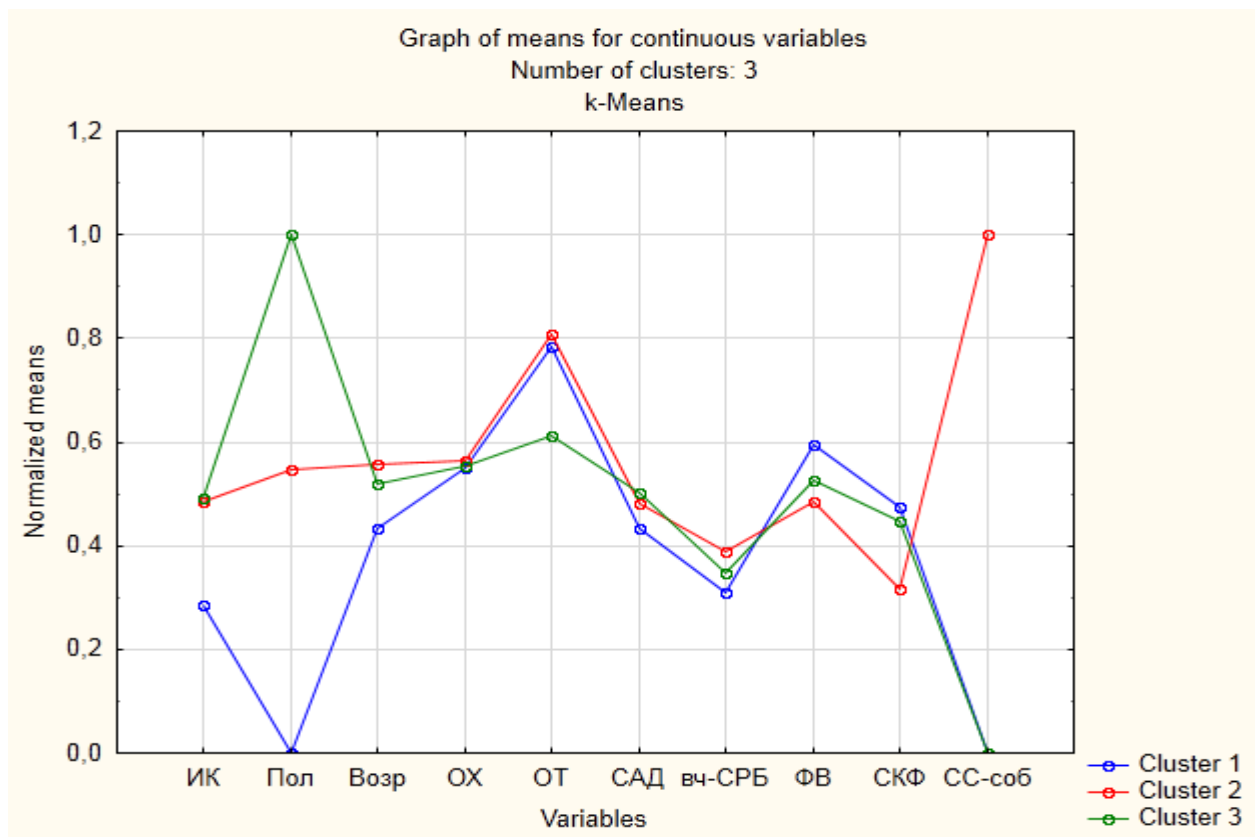


Рисунок 17. Кластеры больных ИБС.

На рисунке 18 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Centroids for k-means clustering (ИБС кластерный анализ (3))												
Number of clusters: 3												
Total number of training cases: 124												
Cluster	ИК	Пол	Возр	ОХ	ОТ	САД	вч-СРБ	ФВ	СКФ	СС-сoб	Number of cases	Percentage(%)
1	7,75000	0,000000	61,28571	5,901429	0,785714	143,7500	3,935714	51,10714	56,60714	0,000000	28	22,58065
2	13,09524	0,547619	64,64286	5,980952	0,809524	146,5476	4,478571	47,90476	43,76190	1,000000	42	33,87097
3	13,24074	1,000000	63,83333	5,916667	0,611111	147,6852	4,185185	49,24074	54,24074	0,000000	54	43,54839

Рисунок 18. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Кластер 2 с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии характеризовался максимальным возрастным показателем (центроид среднего значения возраста 64,6 лет против 61,3 года и 63,8 года в кластерах 1 и 3 соответственно), максимальным показателем уровня ОХ (центроид среднего значения в кластере 5,98 ммоль/л против 5,90 ммоль/л и 5,91 ммоль/л в кластерах 1 и 3 соответственно), и наибольшей частотой абдоминального ожирения (центроид среднего значения в кластере 80,9% против 78,5% и 61,1% в кластерах 1 и 3 соответственно), высоким уровнем вч-СРБ (центроид среднего значения в кластере 4,48 мг/л против 3,93 мг/л и 4,18 мг/л в кластерах 1 и 3 соответственно), низкой ФВ (центроид среднего значения в кластере 47,9% против 49,2% и 51,1% в кластерах 1 и 3 соответственно) и максимально низкой рСКФ (центроид среднего значения в кластере 43,8 мл/мин/1,73м² против 56,6 мл/мин/1,73м² и 54,2 мл/мин/1,73м² в кластерах 1 и 3 соответственно).

Таким образом, в исследованной нами когорте больных ИБС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносили такие показатели как возраст, уровень ОХ, абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ.

При манифестной ИБС помимо классических факторов риска своё прогностическое значение подтвердили маркёры поражения органов-мишеней – ФВ ЛЖ и рСКФ, что говорит о единстве патологических процессов, приводящих к поражению сосудистой стенки при ИБС, органной дисфункции и сердечно-сосудистым осложнениям.

8.4. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа без ИБС

В когорте лиц с СД 2 типа из завершивших 5-летний период наблюдения ИБС при первичном скрининге не была диагностирована у 32 человек, закончивших исследование.

При проведении данного этапа кластерного анализа при СД 2 типа в отсутствие ИБС в качестве предикторов использовались следующие показатели: индекс курения, пол, возраст, уровень ХС-ЛПНП, уровень ХС-ЛПВП, уровень ТГ, показатель HbA1c, уровень САД и уровень вч-СРБ.

Результаты кластерного анализа вклада этих факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа в отсутствие ИБС представлены на рисунке 19.

Из рисунка видно, что у больных из кластера 3 сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет не было, они чаще развивались у лиц из кластера 1 и у всех – из кластера 2.

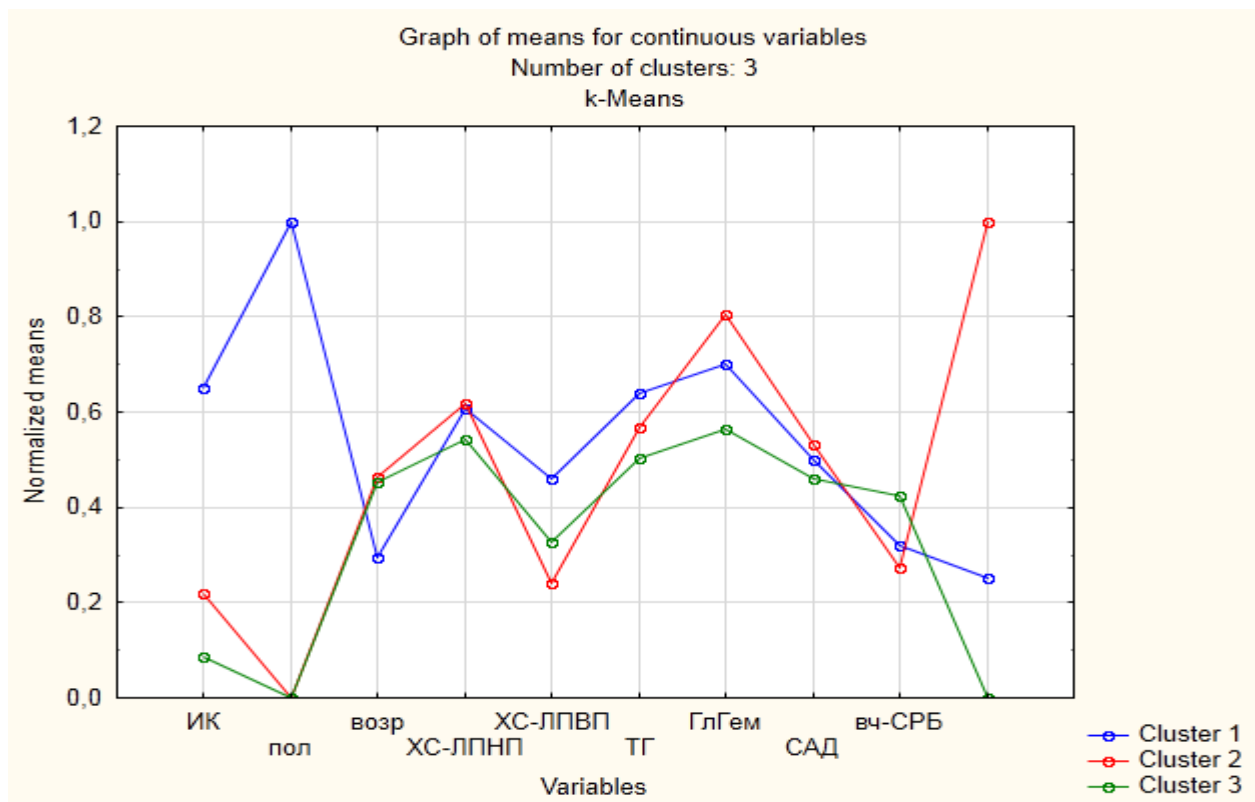


Рисунок 19. Кластеры больных СД 2 типа без ИБС.

На рисунке 20 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Centroids for k-means clustering (СД без ИБС)												
Number of clusters: 3												
Total number of training cases: 32												
Cluster	ИК	пол	возр	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПВП	ТГ	ГлГем	САД	вч-СРБ	СССоб	Number of cases	Percentage(%)
1	16,25000	1,000000	59,50000	3,645000	1,150000	2,950000	7,287500	150,0000	5,012500	0,250000	8	25,00000
2	5,44444	0,000000	63,22222	3,680000	0,888889	2,722222	7,744444	151,6667	4,655556	1,000000	9	28,12500
3	2,20000	0,000000	62,93333	3,456667	0,993333	2,513333	6,680000	148,0000	5,773333	0,000000	15	46,87500

Рисунок 20. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Видно, что кластеры больных, чаще достигавших конечных точек, различались по таким показателям как уровень ХС-ЛПНП, уровень триглицеридов, по уровню гликированного гемоглобина и уровню систолического АД.

Так, центроиды среднего значения для уровня ХС-ЛПНП в кластере 2 и 1, где развивались неблагоприятные сердечно-сосудистые события, составили 3,68 ммоль/л и 3,64 ммоль/л соответственно, против 3,46 ммоль/л года в кластере 3, где неблагоприятных событий отмечено не было.

Центроиды среднего значения для ТГ в этих же кластерах составили 2,72 ммоль/л и 2,95 ммоль/л соответственно, против 2,51 ммоль/л года в кластере 3.

Уровень HbA1c в кластерах 2 и 1 также был максимальным (центроиды средних значений 7,7% и 7,3% соответственно), а в кластере 3 центроид среднего значения уровня HbA1c составил 6,7%.

Уровень САД был максимальным в кластере 2 (центроид среднего значения 151,7 мм.рт.ст.), в кластерах 1 и 3 центроиды среднего значения данного показателя составили 150,0 мм.рт.ст. и 148,0 мм.рт.ст. соответственно.

Таким образом, в исследованной нами когорте больных СД 2 типа без ИБС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносили такие показатели как концентрация ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и уровень систолического АД.

8.5. Кластерный анализ вклада традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа и ИБС

В когорте лиц с СД 2 типа, завершивших 5-летний период наблюдения, ИБС при первичном скрининге была диагностирована у 76 человек, закончивших исследование.

При проведении данного этапа кластерного анализа при СД 2 типа в качестве предикторов использовались следующие показатели: индекс курения, пол, возраст, уровень ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, показатель HbA1c, уровень САД, уровень вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ.

Результаты кластерного анализа вклада традиционных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа в сочетании с ИБС представлены на рисунке 21.

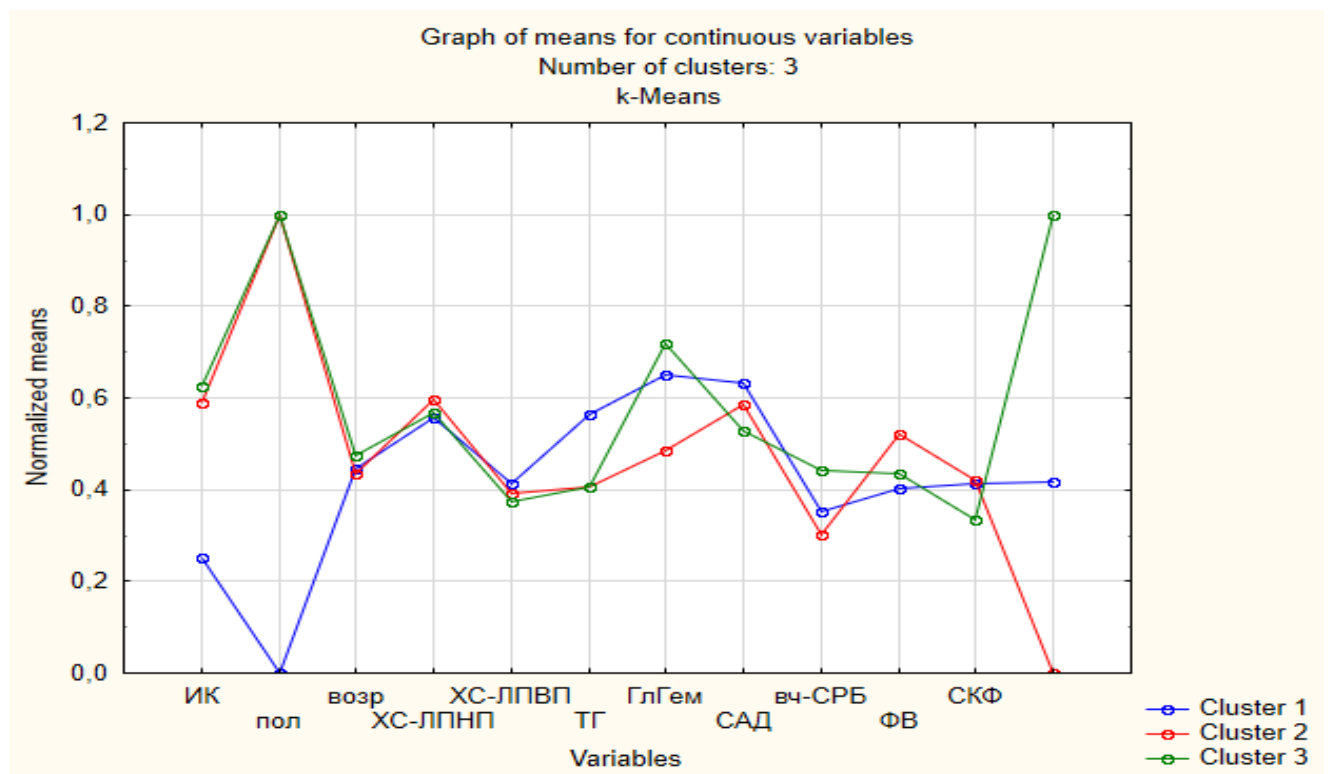


Рисунок 21. Кластеры больных СД 2 типа с ИБС.

На графике видно, что у больных из кластера 2 сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет не было, они чаще развивались у лиц из кластера 1 и у всех – из кластера 3.

На рисунке 22 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Centroids for k-means clustering (СД с ИБС база через 5 лет)														
Number of clusters: 3														
Total number of training cases: 76														
Cluster	ИК	пол	возр	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПВП	ТГ	ГлГем	САД	вч-СРБ	ФВ	СКФ	СССоб	Number of cases	Percentage(%)
1	6,27778	0,000000	61,55556	3,572222	1,225000	2,813889	7,100000	151,8667	4,747222	48,47222	45,50000	0,416667	36	47,36842
2	14,69565	1,000000	61,30435	3,686957	1,186957	2,282609	6,334783	149,3478	4,434783	50,91304	46,04348	0,000000	23	30,26316
3	15,58824	1,000000	62,29412	3,605882	1,147059	2,282353	7,400000	146,4706	5,317647	49,11765	41,11765	1,000000	17	22,36842

Рисунок 22. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Видно, что кластеры больных, достигших конечных точек, значительно различались по таким показателям как возраст, уровень HbA1c, сывороточная концентрация вч-СРБ, ФВ и рСКФ.

Так, центроид среднего значения для возраста для кластера 3 составил 62,3 лет, в кластере 1 – 61,6 лет, в кластере 2 – 61,3 года. Центроид среднего значения уровня HbA1c в кластере 3 был максимальным и составлял 7,4%, в кластере 1 – 7,1% и в кластере 2 – 6,3%.

Центроид среднего значения концентрации вч-СРБ был максимальным в кластере 3 (5,31 мг/л) против 4,74 мг/л и 4,43 мг/л в кластерах 1 и 2 соответственно.

ФВ была максимальной в кластере 2, где событий за период наблюдения не отмечено (51%), 48,4% в кластере 1 и 49,1% в кластере 3.

Значение рСКФ было наихудшим в кластере 3 (центроид среднего значения 41,1 мл/мин/1,73м²), тогда как в кластерах 1 и 2 центроиды значения данного показателя составили 45,5 мл/мин/1,73м² и 46,0 мл/мин/1,73м² соответственно).

Таким образом, в исследованной нами когорте больных СД 2 типа с сопутствующей ИБС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносили такие показатели как возраст, уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ.

Таким образом, по данным кластерного анализа среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет при БАС вносят такие показатели как индекс курения, возраст и абдоминальное ожирение; при ИБС – возраст, уровень ОХ, абдоминальное

ожирение, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ. У лиц с СД 2 типа в отсутствие ИБС – уровень ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и САД; при ИБС на фоне СД 2 типа - возраст, уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ.

**ГЛАВА 9. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВКЛАДА МАРКЁРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ И АУТОАНТИТЕЛ В РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ БЕССИМПТОМНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ,
ИБС, СД 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Для оценки патогенетических отличий, касающихся вклада маркёров ЭД и молекул иммунного воспаления в развитие сердечно-сосудистых осложнений, нами были выделены следующие когорты (всего 8) больных для сравнительного анализа (рисунок 23):

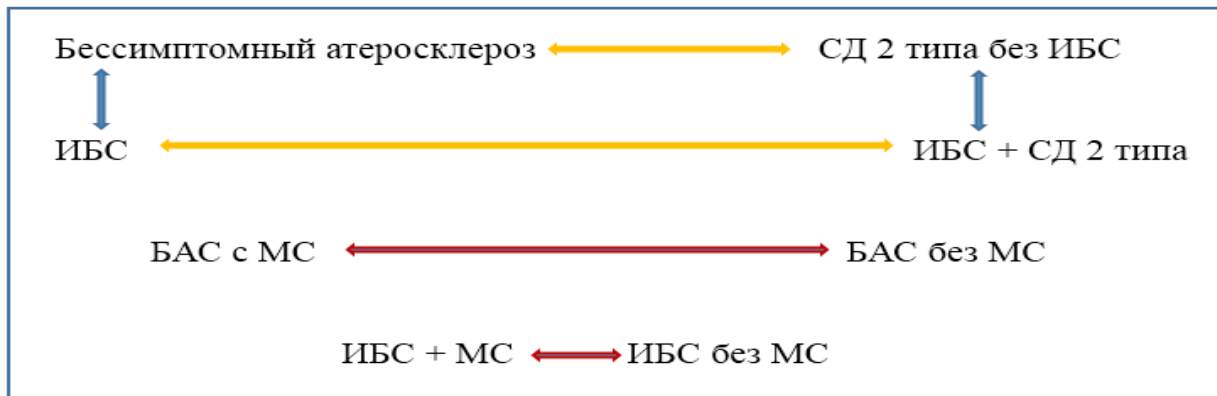


Рисунок 23. Когорты больных для сравнительного анализа

Для оценки роли исследованных нами маркёров в развитии сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия ИБС была сформирована когорта 1, включавшая в себя лиц с установленным БАС и когорта 2 с пациентами с ИБС без СД 2 типа. Для оценки зависимости изучаемых процессов от наличия ИБС была обследована когорта 3, представленная бессимптомными больными с СД 2 типа и когорта 4 – лицами с ИБС на фоне СД 2 типа. Для уточнения связи метаболических нарушений и инсулинорезистентности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и анализа вклада исследованных маркеров в этот процесс была сформирована когорта 5, включавшая группу БАС на фоне МС когорта 6 - группа лиц с БАС без МС, а также когорта 7, в которую вошли пациенты с ИБС на фоне МС и когорта 8 - лица с ИБС без МС. Кроме того, для объективной оценки

патогенетических особенностей ЭД и иммунного воспаления на фоне хронической гипергликемии был необходим сравнительный анализ когорты 3, представленной группами больных СД 2 типа без ИБС и когорты 1 - лиц с БАС без СД 2 типа, а также когорты 4, состоявшей из пациентов с ИБС на фоне СД 2 типа и когорты 2 – из больных ИБС без СД 2 типа.

При проведении данного этапа кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) использовались показатели уровня ключевых провоспалительных цитокинов, уровни маркёров ЭД, концентрация аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки и инструментальный ПФЭ.

Зависимыми переменными являлись клинические исходы, имевшие место у больных в течение 5-тилетнего периода проспективного наблюдения, которые были заданы нами полуколичественно: 0 – конечная точка не достигнута, 1 – конечная точка достигнута. Использовалась функция программы Quick k-mean кластерный анализ с числом итераций 50, число кластеров k определялось опытным путем исходя из поставленной задачи - выделения кластера лиц с наибольшей частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение периода проспективного наблюдения с целью выделения неблагоприятного профиля маркёров ЭД и иммунного воспаления в каждой из когорт.

9.1. Кластерный анализ вклада изученных показателей в течение бессимптомного атеросклероза

Результаты кластерного анализа вклада исследованных нами параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в группе бессимптомного атеросклероза представлены в графической форме на рисунке 24.

Из рисунка видно, что сердечно-сосудистые осложнения развивались у больных из кластера 3, тогда как у лиц из кластеров 1 и 2 осложнений в течение 5 лет не было отмечено.

На рисунке 25 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

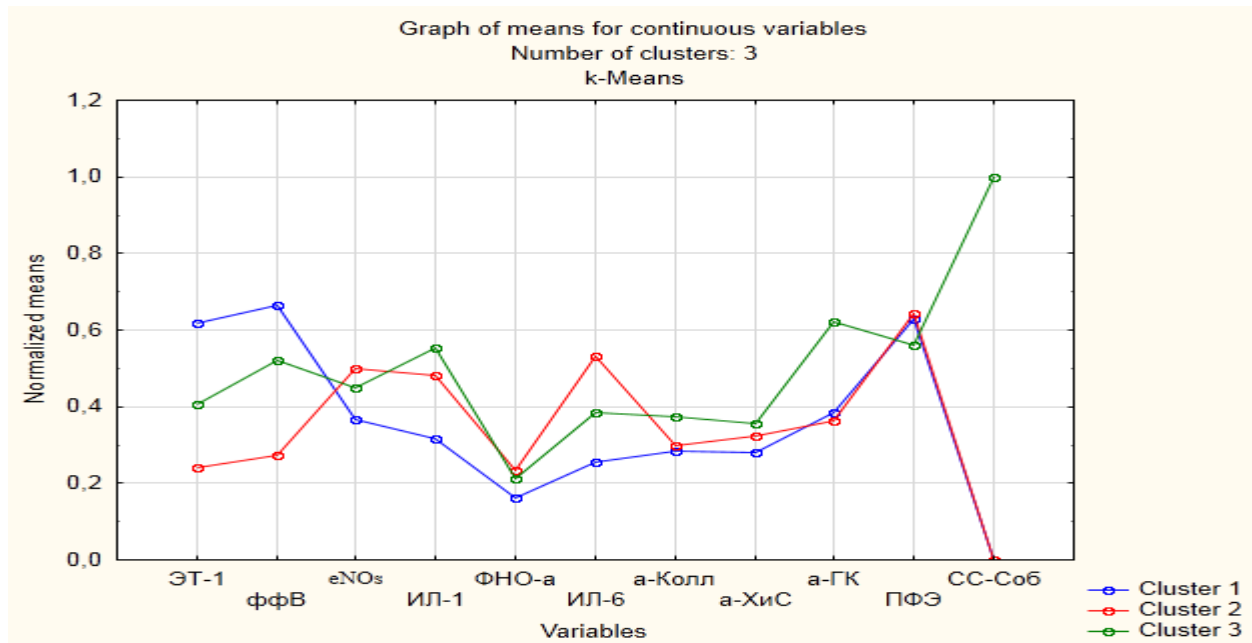


Рисунок 24. Кластеры больных при бессимптомном атеросклерозе.

Centroids for k-means clustering (БАС база 5 лет)													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 114													
Cluster	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО-а	ИЛ-6	а-Колл	а-ХиС	а-ГК	ПФЭ	СС-Со6	Number of cases	Percentage(%)
1	1,625962	1,751538	301,7115	58,38462	17,23077	8,86538	0,220000	1,567308	1,879615	18,13462	0,000000	52	45,61404
2	0,763696	0,973478	371,1739	80,89130	22,02174	15,19565	0,226739	1,730435	1,804130	18,63043	0,000000	46	40,35088
3	1,138125	1,467500	344,8750	90,68750	20,75000	11,87500	0,262500	1,856250	2,786875	15,93750	1,000000	16	14,03509

Рисунок 25. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Кластер 3 с осложненным в течение 5 лет течением атеросклеротического процесса характеризовался более высоким показателем концентрации ИЛ-1 β (центроиды среднего значения ИЛ-1 β 90,6 пг/мл против 80,8 пг/мл и 58,3 пг/мл в кластерах 2 и 1 соответственно), максимальным среди всех кластеров содержанием аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки (центроиды средних значений для суммарных антител к коллагену I и III типа 0,26 мк/мл в кластере 3 против 0,23 и 0,22 мк/мл в кластерах 2 и 1 соответственно, центроиды средних значений для антител к ХиС 1,85 U против 1,73 U и 1,56 U в кластерах 2 и 1 соответственно и центроиды средних значений для антител к ГК 2,78 U в кластере 3 против 1,80 U и 1,87 U кластерах 2 и 1 соответственно), а также

наихудшим ПФЭ (центроид среднего значения 15,93% против 18,6% и 18,1% в кластере №2 и кластере №1 соответственно).

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят такие показатели, как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ.

9.2. Кластерный анализ вклада изученных показателей в течение ИБС в отсутствие сахарного диабета 2 типа

Результаты кластерного анализа вклада исследованных нами параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в группе больных ИБС без сопутствующего сахарного диабета 2 типа представлены в графической форме на рисунке 26.

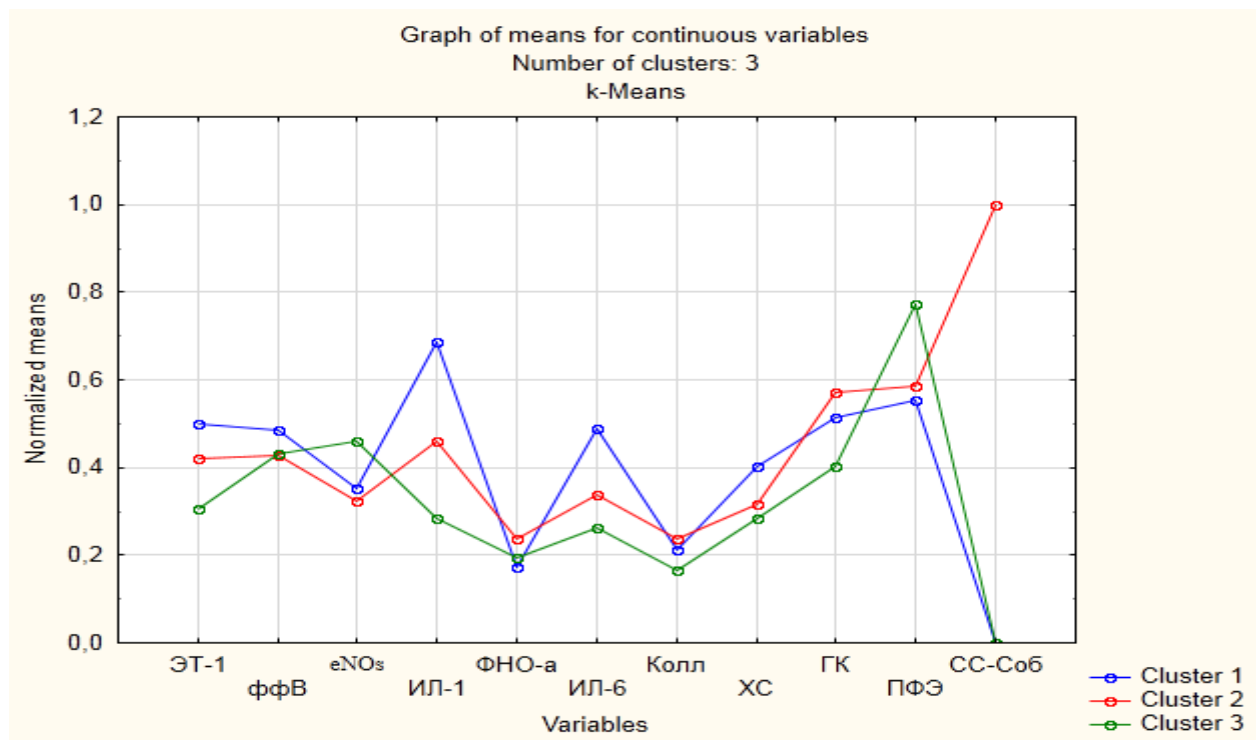


Рисунок 26. Кластеры больных в когорте лиц с ИБС.

Из графика видно, что сердечно-сосудистые осложнения развивались у больных из кластера 2, тогда как у лиц из кластеров 1 и 3 осложнений в течение 5 лет не было отмечено.

Centroids for k-means clustering (ИБС кластерный анализ (3))													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 124													
Cluster	ЭТ-1	ФФВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО-α	ИЛ-6	Колл	ХС	ГК	ПФЭ	СС-Соб	Number of cases	Percentage(%)
1	5,202703	1,864865	257,0270	128,6216	17,94595	30,08108	0,258108	2,532432	2,708108	-0,162162	0,000000	37	29,83871
2	4,476190	1,711905	242,4524	91,6667	22,33333	24,78571	0,278095	2,200000	2,938095	1,428571	1,000000	42	33,87097
3	3,455556	1,724444	318,4889	62,4889	19,46667	22,15556	0,220222	2,073333	2,248889	9,755556	0,000000	45	36,29032

Рисунок 27. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

На рисунке 27 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Кластер 2 лиц с развившимися в течение 5 лет неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями характеризовался более низкими значениями сывороточной концентрации eNOs (центроиды средних значений для eNOS 242 пг/мл против 257 пг/мл и 318 пг/мл в кластерах 1 и 3 соответственно), максимальным среди всех кластеров содержанием ФНО-α (центроид среднего значения для ФНО-α в кластере 2 - 22,3 пг/мл против 17,9 мкг/мл в кластере 1 и 19,5 пг/мл в кластере 3) и высоким уровнем суммарных антител к коллагену I и III типов (центроид средних значений для антител к коллагену 0,28 мкг/мл против 0,26 мкг/мл и 0,22 мкг/мл в кластерах 1 и 2 соответственно) и гиалуроновой кислоте (центроид среднего значения для антител к ГК 2,93 U в кластере 2 против 2,71 U и 2,23 U кластерах 1 и 3 соответственно).

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС в отсутствие СД 2 типа вносят показатели таких маркёров как eNOs, ФНО-α, суммарные антитела к коллагену I и III типов и антитела к гиалуроновой кислоте.

9.3. Анализ вклада изученных показателей при СД 2 типа в отсутствие ИБС

В когорте лиц с СД 2 типа из завершивших 5-летний период наблюдения ИБС при первичном скрининге не была диагностирована у 32 человек, закончивших исследование.

Результаты кластерного анализа вклада исследованных параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе больных СД 2 типа, не имеющих манифестных форм ИБС, представлены в графической форме на рисунке 28.

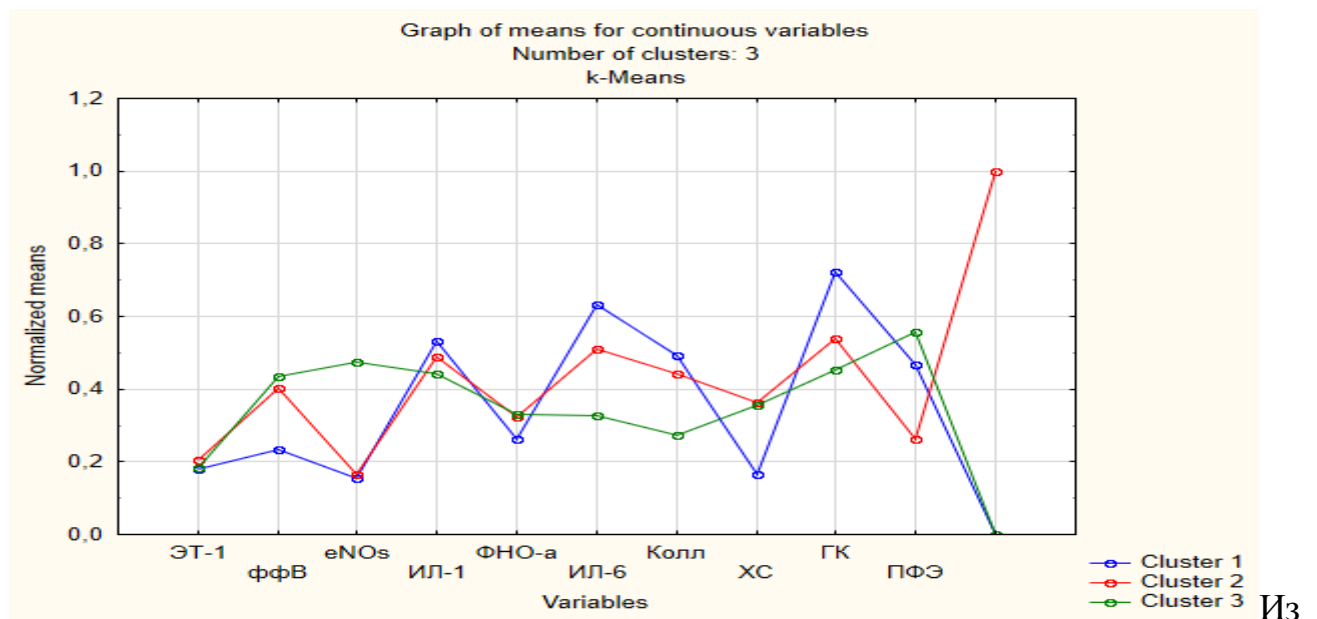


Рисунок 28. Кластеры больных в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС.

Из графика видно, что сердечно-сосудистые осложнения развивались у больных из кластера 2, тогда как у лиц в кластерах 1 и 3 сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет наблюдения отмечено не было. На рисунке 29 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Centroids for k-means clustering (СД без ИБС база 5 лет)													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 32													
Cluster	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО-а	ИЛ-6	Колл	ХС	ГК	ПФЭ	СССоб	Number of cases	Percentage(%)
1	1,477500	4,960000	155,0000	180,0000	31,75000	34,75000	0,312500	1,475000	3,342500	-4,0000	0,000000	4	12,50000
2	1,658182	5,490909	160,1818	175,1818	33,90909	31,27273	0,298182	2,172727	2,859091	-13,1818	1,000000	11	34,37500
3	1,507647	5,588235	344,2353	170,2941	34,17647	26,11765	0,248824	2,147059	2,633529	0,0588	0,000000	17	53,12500

Рисунок 29. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Кластер 2 лиц, не страдающих ИБС, с развившимися в течение 5 лет неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями при СД 2 типа характеризовался более высоким показателем сывороточной уровня ЭТ-1, (цетриод среднего значения 1,66 фмоль/л в кластере 2 против 1,48 фмоль/л и 1,51 фмоль/л в кластерах 1 и 3 соответственно), максимальной концентрацией аутоантител к ХиС (цетриод среднего значения в кластере 2 - 2,17 U против 1,47 U и 2,15 U в кластерах 1 и 3 соответственно), а также наихудшим ПФЭ (центриод среднего значения в кластере 2 – -13,2% против -4% и 0,1% в кластерах 1 и 3 соответственно) .

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа в отсутствие ИБС вносили такие показатели как ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ.

9.4. Анализ вклада изученных показателей при СД 2 типа и ИБС

В аналитическую группу больных с СД 2 типа, страдающих ИБС, вошли 76 закончивших наблюдение пациентов из 86 исходно включенных в исследование.

Результаты кластерного анализа в данной группе в графической форме представлены на рисунке 30, оптимальное число кластеров для анализа k равно 3.

У больных с СД 2 типа с ИБС наибольшая частота и тяжесть развития сердечно-сосудистых событий отмечена в кластере 3, в кластерах 1 и 2 осложнения в течение 5 лет не развивались.

На рисунке 31 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

У больных в кластере 3 в сравнении с кластером 1 и 2 отмечен максимальный уровень ффВ (центриод среднего значения 5,67 U/мл против 5,3 U/мл и 4,9 U/мл в кластерах 2 и 1 соответственно), максимальный уровень ИЛ-6 (центриод среднего значения 34,2 пг/мл против 32,2 пг/мл и 25,4 пг/мл в кластерах 2 и 1

соответственно), максимальный уровень суммарных антител к коллагену I и III типов (центроид среднего значения 0,36 мкг/мл против 0,33 мкг/мл и 0,24 мкг/мл в кластерах 2 и 1 соответственно).и к гиалуроновой кислоте (центроид среднего значения 3,6 U против 3,4 U и 2,5 U в кластерах 2 и 1 соответственно).

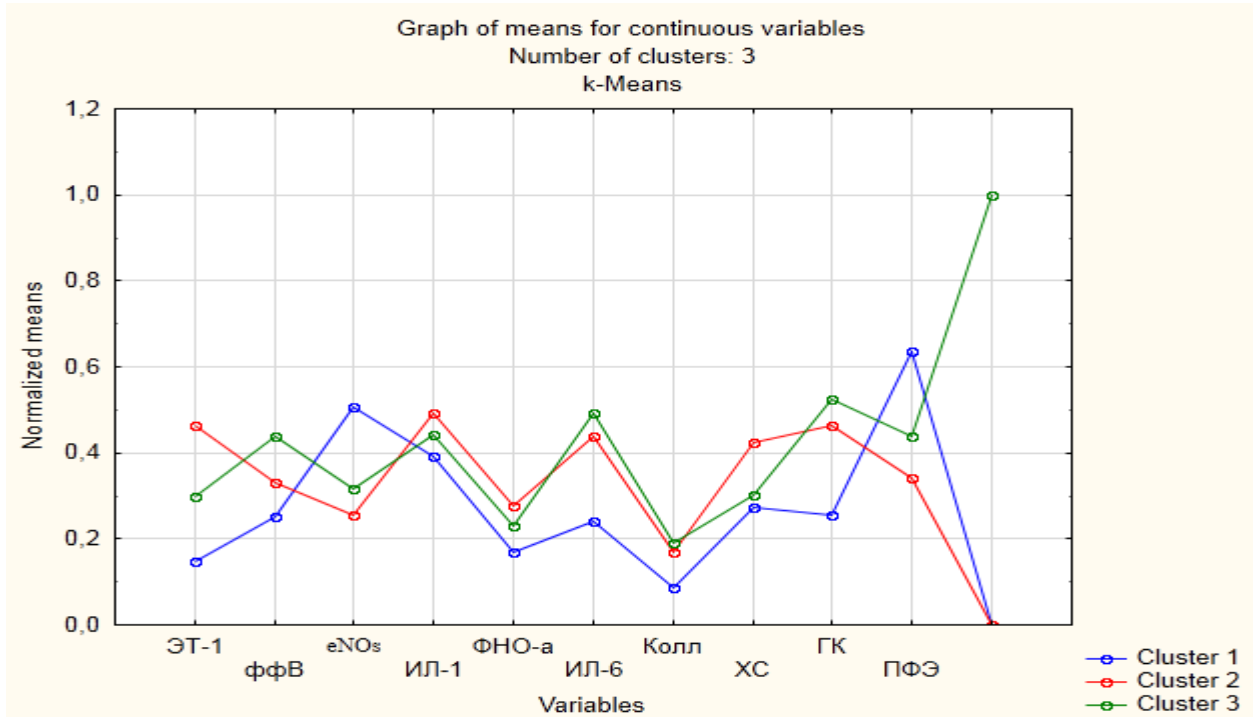


Рисунок 30. Кластеры больных СД 2 типа с ИБС.

Centroids for k-means clustering (СД с ИБС база через 5 лет)													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 76													
Cluster	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО-а	ИЛ-6	Колл	ХС	ГК	ПФЭ	СССоб	Number of cases	Percentage(%)
1	1,126154	4,957692	315,3077	175,6538	34,57692	25,42308	0,238846	1,942308	2,536154	3,69231	0,000000	26	34,21053
2	3,105000	5,255556	178,0000	192,0000	42,00000	32,38889	0,335000	2,505556	3,350000	-9,66667	0,000000	18	23,68421
3	2,079688	5,668750	210,6250	183,9687	38,81250	34,18750	0,360625	2,043750	3,584688	-5,28125	1,000000	32	42,10526

Рисунок 31. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот).

Таким образом, при СД 2 типа у лиц с сопутствующей ИБС профиль маркёров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ффВ, ИЛ-6, уровень суммарных антител к коллагену I и III типов и антител к ГК.

9.5. Анализ вклада изученных показателей в зависимости от наличия метаболического синдрома

Для уточнения связи метаболических нарушений и инсулинорезистентности с развитием сердечно-сосудистых осложнений и анализа вклада исследованных маркеров в этот процесс были сформированы когорты, включавшие лиц с БАС на фоне МС лиц с БАС без МС, а также когорты, в которые вошли пациенты с ИБС на фоне МС и лица с ИБС без МС.

Согласно Национальным рекомендациям [94], основанием для диагностики МС служило наличие у пациента АО в сочетании с двумя и более из числа следующих критериев: АД $> 140/90$ мм рт.ст., повышение уровня ТГ $> 1,7$ ммоль/л, снижение концентрации ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение содержания ХС-ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови натощак $> 6,1$ ммоль/л или глюкоза в плазме крови через 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста в пределах $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

В когорте лиц с БАС на фоне МС 5-летний период проспективного наблюдения закончили 83 человека, достигнуто 15 конечных точек, в когорте лиц с БАС без МС окончили период проспективного наблюдения 36 человек, достигнута 1 конечная точка; в когорте лиц с ИБС на фоне МС 5-тилетний период проспективного наблюдения закончили 89 человек, достигнуто 33 конечных точки, в когорте лиц с ИБС без МС окончили период проспективного наблюдения 35 человек, достигнуто 9 конечных точек.

Результаты кластерного анализа вклада исследованных параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе больных БАС, не имеющих МС, представлены в графической форме на рисунке 32.

На рисунке 33 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Как видно из рисунка, неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данной когорте развивались у лиц из кластера 1.

Данный кластер характеризовался наихудшим среди всех кластеров показателем сывороточной концентрации eNOs (центроид среднего значения в кластере 203,5 пг/мл против 467,7 пг/мл и 265,6 пг/мл в кластерах 2 и 3 соответственно), максимальным содержанием суммарных аутоантител к коллагену I и III типов (центроид среднего значения 0,25 мкг/мл против 0,18 мкг/мл и 0,16 мкг/мл в кластерах 2 и 3 соответственно), антител к ХиС (центроид среднего значения 1,87 U против 1,33 U и 1,12 U в кластерах 2 и 3 соответственно), и антител к ГК (центроид среднего значения 1,88 U против 1,70 U и 0,99 U в кластерах 2 и 3 соответственно).

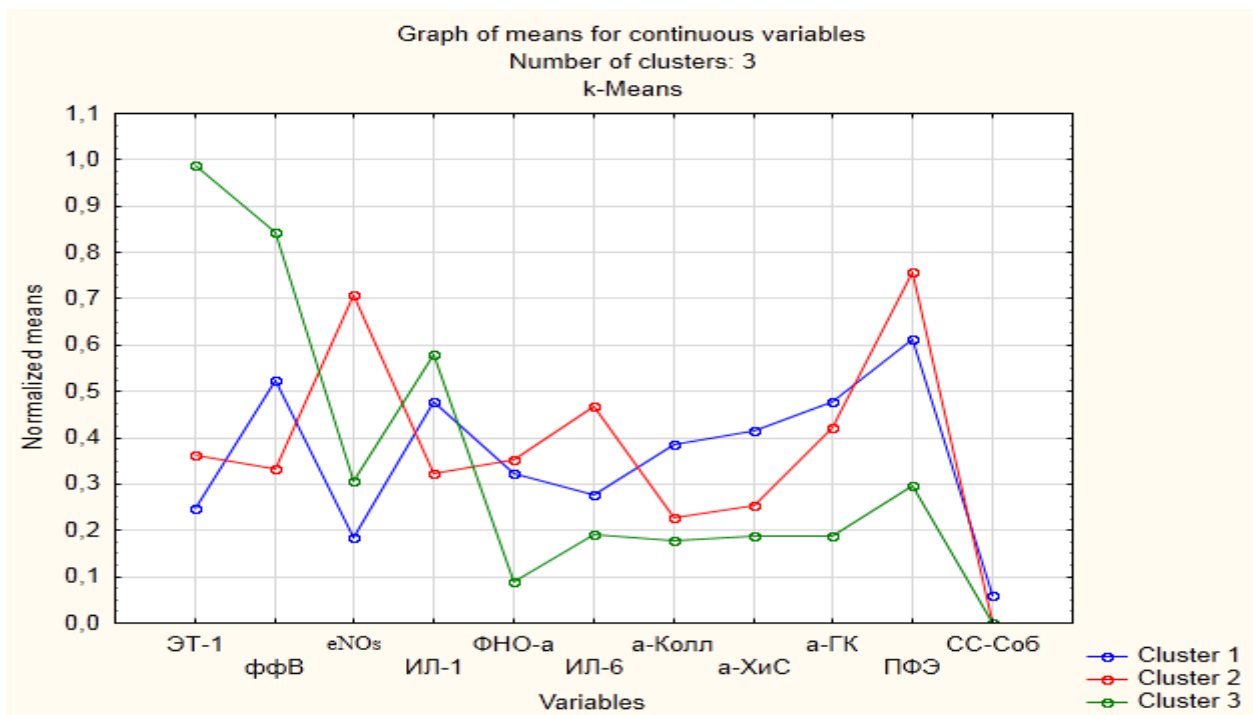


Рисунок 32. Кластеры больных БАС без МС

Centroids for k-means clustering (БАС база 5 лет без МС)													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 36													
Cluster	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО-а	ИЛ-6	а-Колл	а-ХиС	а-ГК	ПФЭ	СС-Со6	Number of cases	Percentage(%)
1	0,773529	1,470588	203,4706	80,88235	20,58824	10,82353	0,254118	1,870588	1,875882	17,64706	0,058824	17	47,22222
2	1,038000	1,089333	467,7333	59,80000	21,86667	14,80000	0,182000	1,333333	1,704667	22,26667	0,000000	15	41,66667
3	2,475000	2,107500	265,7500	94,75000	10,00000	9,00000	0,160000	1,125000	0,992500	7,50000	0,000000	4	11,11111

Рисунок 33 . Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот)

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС в

отсутствие МС вносят такие показатели как eNOs, суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и антитела к ГК.

Результаты кластерного анализа вклада исследованных параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе больных БАС с МС представлены в графической форме на рисунке 34. Как видно из рисунка, неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данной когорте развивались у лиц из кластеров 2 и 3.

На рисунке 35 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Кластеры 2 и 3 характеризовались максимальной базальной сывороточной концентрацией ИЛ-1 β (центроид среднего значения в кластере 2 - 69,6 пг/мл, в кластере 3 – 104,9 пг/мл против 66,5 пг/мл в кластере 1), максимальной сывороточной концентрацией анти-ГК (центроид среднего значения в кластере 2 – 2,23 U, в кластере 3 – 2,99 U против 1,96 U в кластере 1), а также наихудшим ПФЭ (центроид среднего значения в кластере 2 – 16,0%, в кластере 3 – 16,2% против 18,3% в кластере 1).

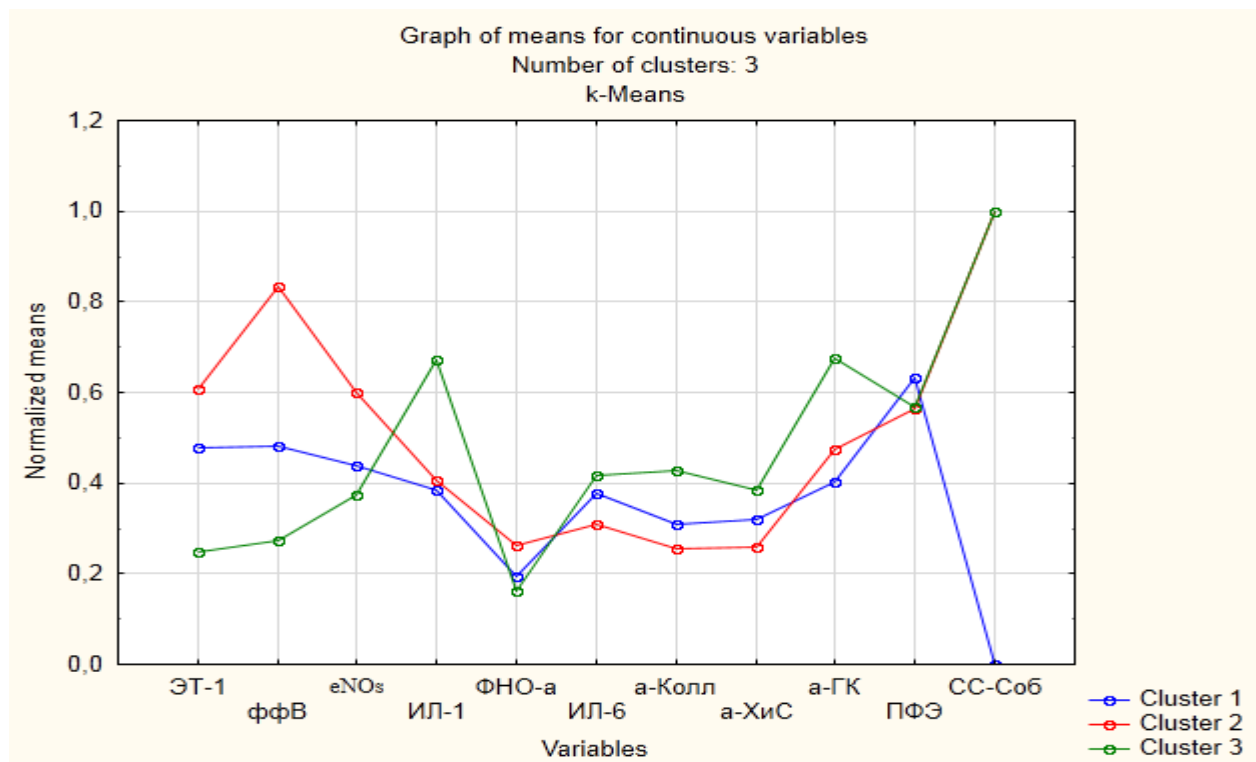


Рисунок 34. Кластеры больных БАС на фоне МС

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС на фоне МС вносят такие показатели как ИЛ-1 β , анти-ГК и ПФЭ.

Результаты кластерного анализа вклада исследованных параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе больных ИБС, не имеющих МС, представлены в графической форме на рисунке 36.

Centroids for k-means clustering (БАС база 5 лет с МС)													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 78													
Cluster	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО-а	ИЛ-6	а-Колл	а-ХиС	а-ГК	ПФЭ	СС-СоБ	Number of cases	Percentage(%)
1	1,307419	1,396613	339,0645	66,5484	19,33871	11,67742	0,231452	1,716129	1,957097	18,27419	0,000000	62	79,48718
2	1,602857	2,092857	423,0000	69,5714	24,14286	10,14286	0,204286	1,485714	2,231429	16,00000	1,000000	7	8,97436
3	0,776667	0,981111	306,6667	104,8889	17,22222	12,55556	0,288889	1,966667	2,992222	16,22222	1,000000	9	11,53846

Рисунок 35. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот)

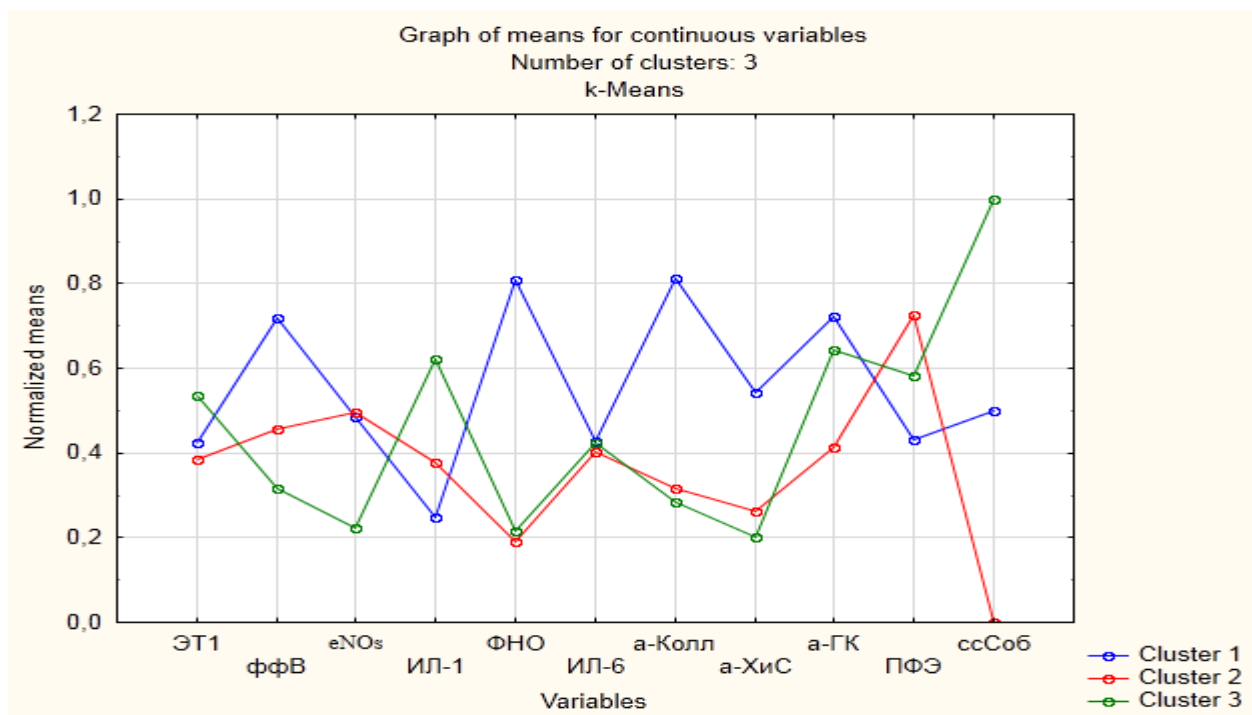


Рисунок 36. Кластеры больных ИБС без МС

Как видно из рисунка, неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данной когорте развивались у лиц из кластеров 1 и 3. На рисунке 37 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Данные кластеры характеризовались наихудшим среди всех кластеров показателем сывороточной концентрации eNOs (центроид среднего значения в кластере 1 – 278,5 пг/мл, в кластере 3 – 162,7 пг/мл против 282,4 пг/мл в кластере

2), максимальной базальной сывороточной концентрацией ЭТ-1 (центроид среднего значения в кластере 1 – 4,18 фмоль/л, в кластере 3 – 5,09 фмоль/л против 3,87 фмоль/л в кластере 2), максимальной сывороточной концентрацией ФНО- α (центроид среднего значения в кластере 1 – 61,8 пг/мл, в кластере 3 – 20,9 пг/мл против 19,3 пг/мл в кластере 2), ИЛ-6 (центроид среднего значения в кластере 1 – 25,0 пг/мл, в кластере 3 – 24,9 пг/мл против 24,3 пг/мл в кластере 2), анти-ГК (центроид среднего значения в кластере 1 – 3,20 U, в кластере 3 – 2,91 U против 2,09 U в кластере 2), а также наихудшим ПФЭ (центроид среднего значения в кластере 1 – -1%, в кластере 3 – 4,6% против 9,8% в кластере 2).

Centroids for k-means clustering (ИБС без МС для КА)													
Number of clusters: 3													
Total number of training cases: 35													
Cluster	ЭТ1	фФВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО	ИЛ-6	а-Колл	а-ХиС	а-ГК	ПФЭ	сСсОб	Number of cases	Percentage(%)
1	4.175000	2.325000	278.5000	62.0000	61.75000	25.00000	0.477500	3.250000	3.200000	-1.00000	0.500000	4	11.42857
2	3.866667	1.695833	282.4167	80.0417	19.25000	24.29167	0.235417	2.295833	2.091667	9.83333	0.000000	24	68.57143
3	5.085714	1.357143	162.7143	114.8571	20.85714	24.85714	0.220000	2.085714	2.914286	4.57143	1.000000	7	20.00000

Рисунок 37. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот)

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС в отсутствие МС вносят такие маркеры как ЭТ-1, eNOs, ФНО- α , ИЛ-6, антитела к ГК и ПФЭ.

Результаты кластерного анализа вклада исследованных параметров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте больных ИБС, протекающей на фоне МС, представлены в графической форме на рисунке 38.

Как видно из рисунка, неблагоприятные сердечно-сосудистые события в данной когорте развивались у лиц из кластера 2.

На рисунке 39 представлены средние значения исследованных нами показателей по кластерам.

Кластер 2 характеризовался наихудшим показателем сывороточной концентрации eNOs (центроид среднего значения в кластере 248,1 пг/мл против 300,1 пг/мл в кластере 1), максимальной базальной сывороточной суммарных аутоантител к коллагену (центроид среднего значения в кластере 2 - 0,28 мкг/мл

против 0,23 мкг/мл в кластере 1), антител к ГК (центроид среднего значения в кластере 2 – 2,88 U, в кластере 1 – 2,61 U) и наихудшим ПФЭ (центроид среднего значения в кластере 2 –1%, в кластере 1 – 3,5%).

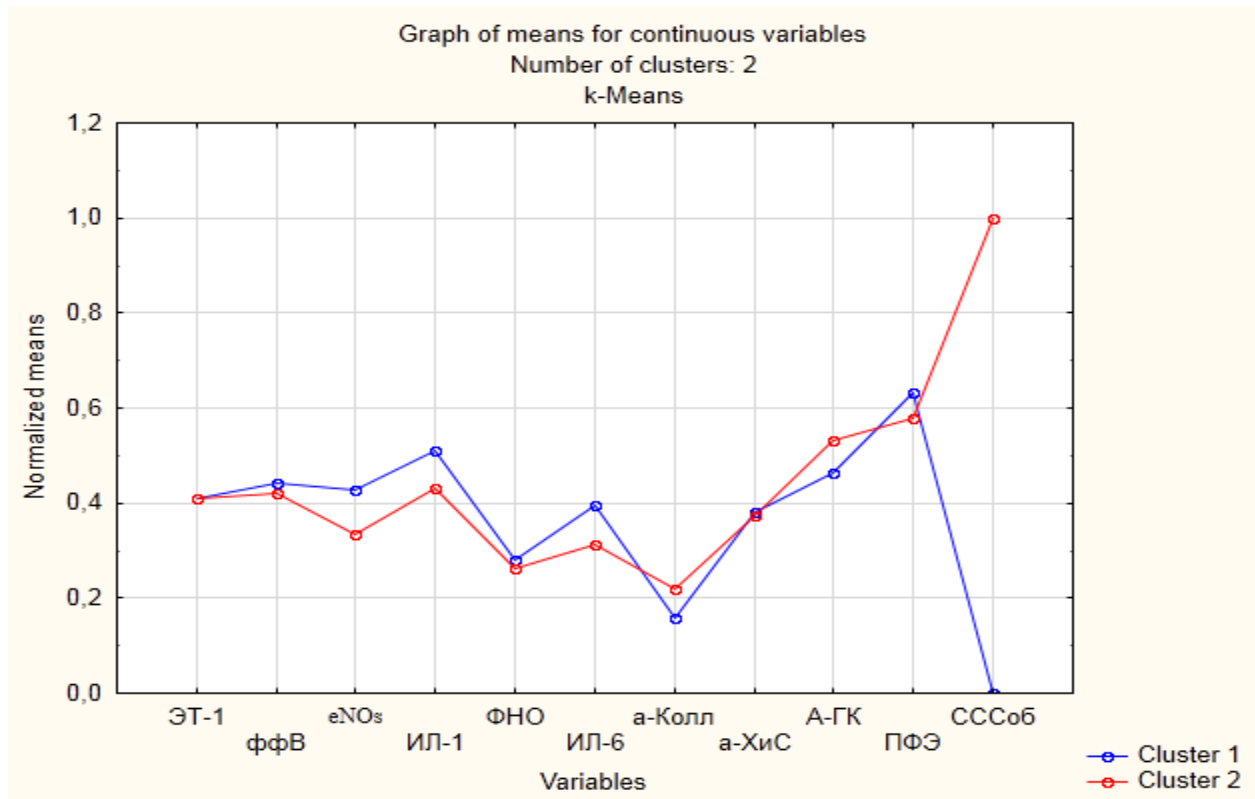


Рисунок 38. Кластеры больных ИБС на фоне МС

Centroids for k-means clustering (ИБС с МС СВЭД для КА)													
Number of clusters: 2													
Total number of training cases: 89													
Cluster	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1	ФНО	ИЛ-6	а-Колл	а-ХиС	А-ГК	ПФЭ	СССоБ	Number of cases	Percentage(%)
1	4,385714	1,807143	300,1429	99,85714	18,53571	26,83929	0,228393	2,217857	2,614286	3,500000	0,000000	56	62,92135
2	4,403030	1,751515	248,0606	86,54545	17,72727	23,96970	0,280303	2,196970	2,878788	1,000000	1,000000	33	37,07865

Рисунок 39. Центроиды для средних значений исследованных показателей в каждом кластере (скриншот)

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что среди исследованных маркёров наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят такие показатели, как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ; при ИБС – eNOs, ФНО- α , анти-К и анти-ГК. У лиц с СД 2 типа без ИБС – ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ.; при ИБС на фоне СД 2 типа - ффВ, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК. При БАС на фоне МС основной вклад вносят уровни ИЛ-1 β , анти-ГК и

ПФЭ, в отсутствие МС - eNOs, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК. При ИБС на фоне МС основной вклад вносят такие маркёры как eNOs, анти-К, анти-ГК и ПФЭ, в отсутствие МС - ЭТ-1, eNOs, ФНО- α , ИЛ-6, анти-ГК и ПФЭ.

ГЛАВА 10. ИНФОРМАТИВНОСТЬ ВНЕСЕНИЯ МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В СИСТЕМУ СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

10.1. Информативность оценки традиционных факторов риска при бессимптомном атеросклерозе

Исходя из результатов первого этапа кластерного анализа, нами установлено, что при бессимптомном атеросклерозе среди общепринятых факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносят такие показатели как индекс курения, возраст и абдоминальное ожирение.

Для оценки информативности оценки индекса курения и возраста сердечно-сосудистого риска нами был применен ROC-анализ. Информативность оценки индекса курения была определена нами при помощи показателя AUC (площади под кривой), рисунок 40.

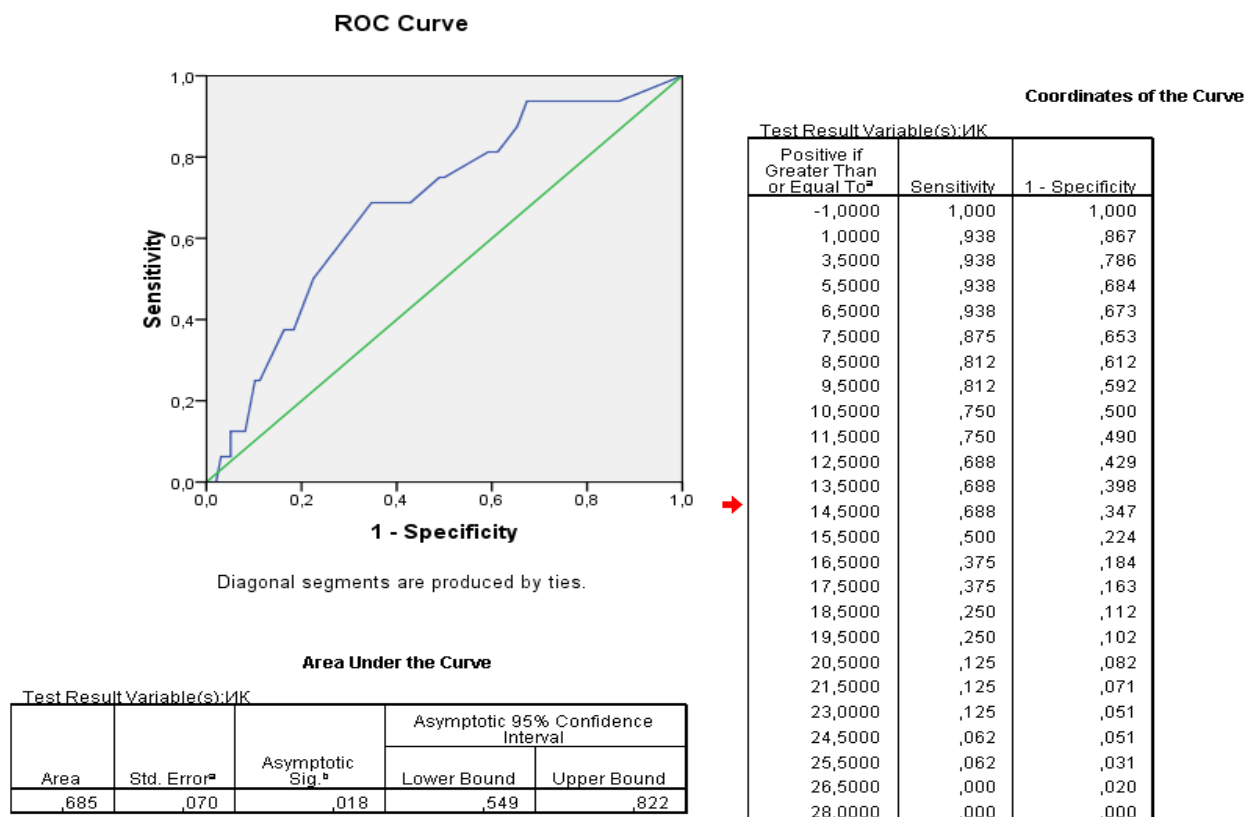


Рисунок 40. Информативность оценки индекса курения и дискриминационное значение показателя по результатам ROC-анализа

Как видно из рисунка 40, информативность оценки индекса курения может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,685$) при значении дискриминанта 14 пачко х лет.

Информативность учета возраста как фактора риска была также определена нами при помощи ROC – анализа (рисунок 41).

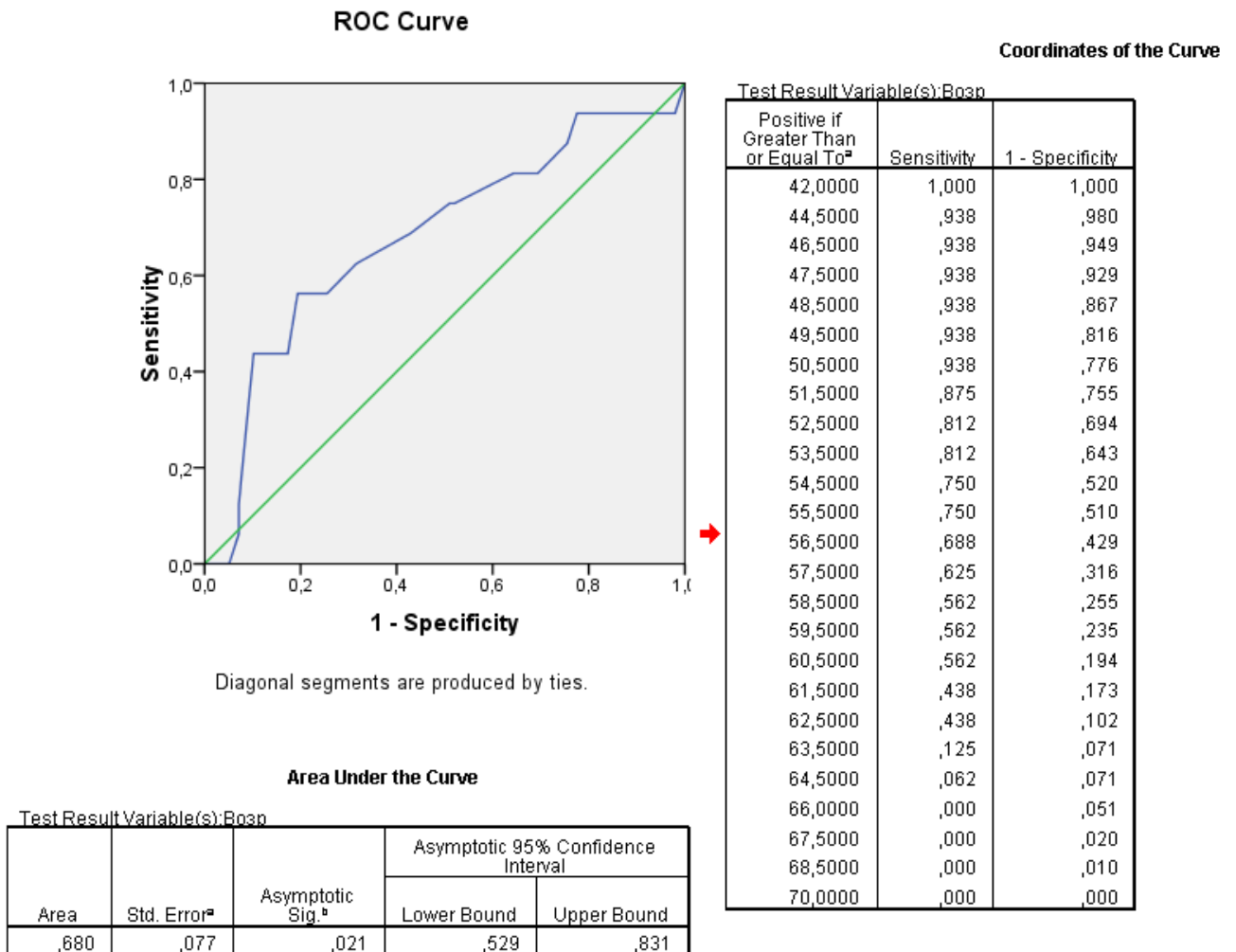


Рисунок 41. Информативность оценки возраста и дискриминационное значение показателя по результатам ROC-анализа

Как видно из рисунка, информативность данного показателя также может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,680$), значение дискриминанта – 57 лет.

Факт наличия абдоминального ожирения как фактор риска был оценен нами при помощи критерия χ^2 Фишера. Частота встречаемости абдоминального ожирения по результатам кластерного анализа в кластере 3 достоверно ($p=0,032$) отличилась от таковой в кластере 1 и высоко достоверно ($p=0,01$) – в кластере 2. Следовательно, абдоминальное ожирение при бессимптомном атеросклерозе

является фактором, достоверно вносящим вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, среди традиционных факторов риска, оценка которых наиболее информативна в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при БАС, нами были выделены: возраст старше 57 лет, индекс курения 15 и более пачко x лет и наличие абдоминального ожирения.

10.2 Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при бессимптомном атеросклерозе

По результатам второго этапа кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят

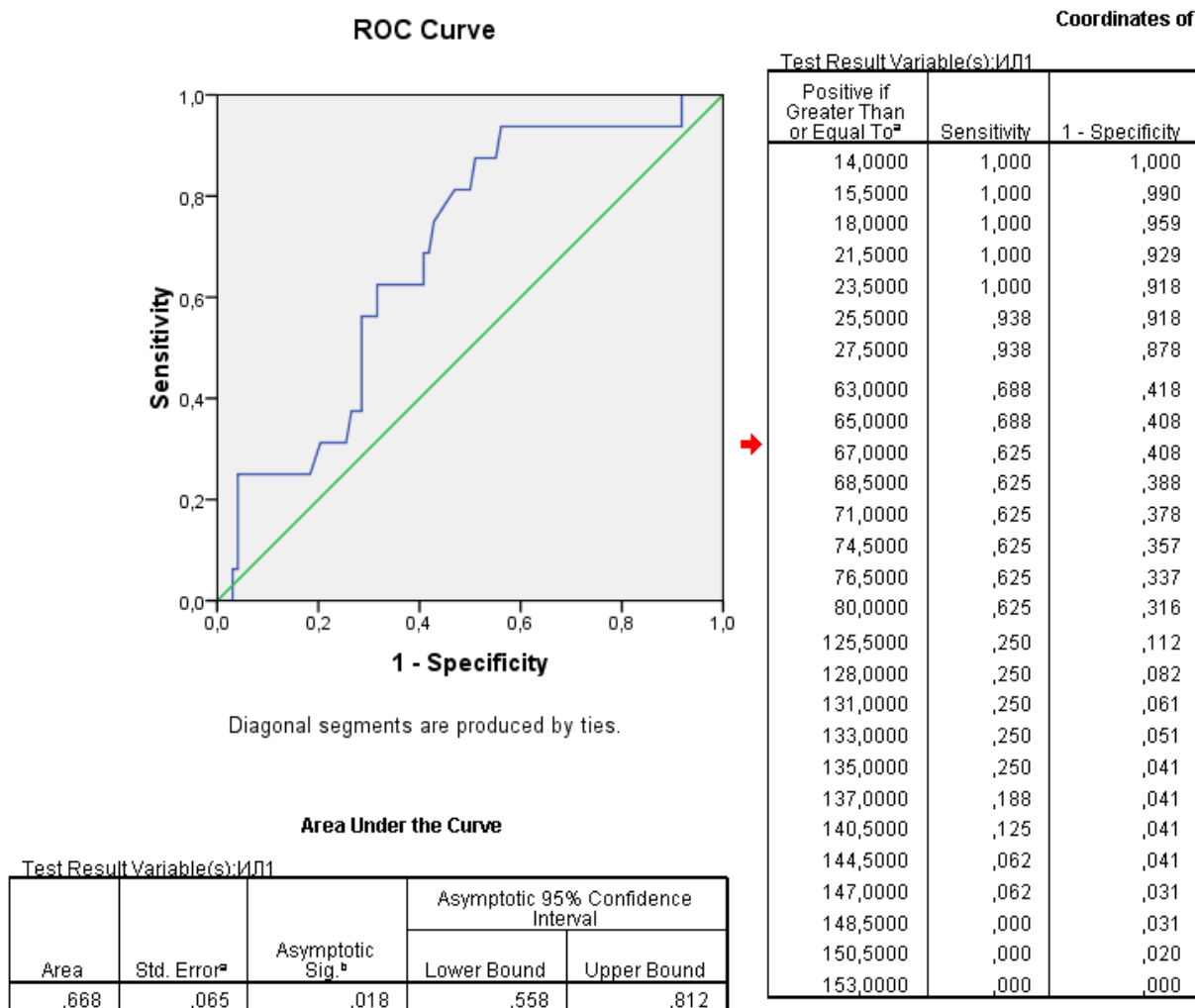


Рисунок 42. Информативность оценки уровня ИЛ-1 β и дискриминационное значение показателя по результатам ROC-анализа

такие показатели, как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ.

Для оценки информативности определения этих показателей нами был применен ROC-анализ. Информативность оценки каждого из маркёров была определена нами при помощи показателя AUC (площади под кривой).

Как видно из рисунка 42, информативность оценки уровня ИЛ-1 β при БАС может быть оценена как «хорошая» (AUC=0,668) при значении дискриминанта 66 пг/мл.

Результаты ROC-анализа для суммарных антител к коллагену I и III типов приведены на рисунке 43.

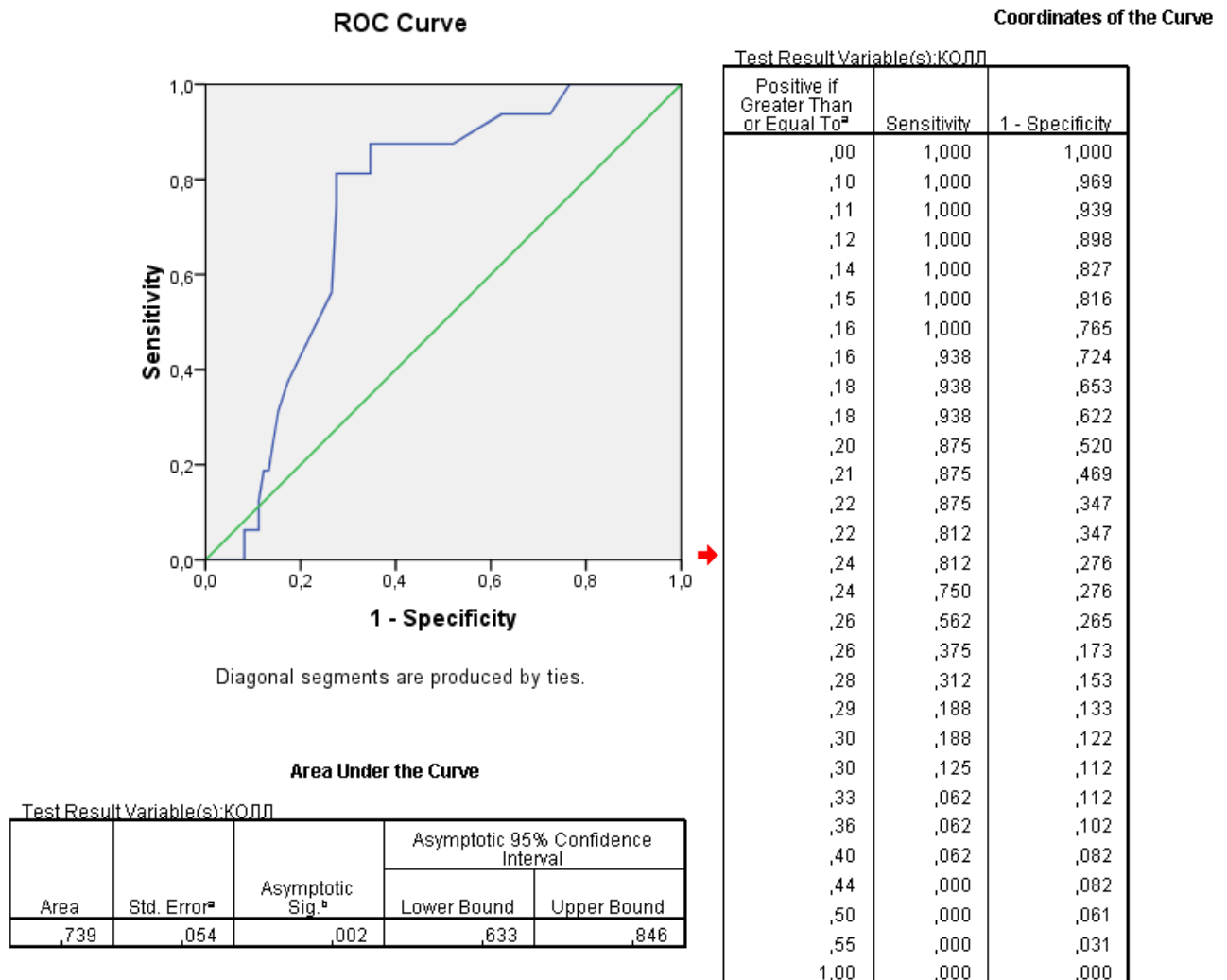


Рисунок 43. Информативность оценки уровня анти-К и дискриминационное значение показателя по результатам ROC-анализа

Как видно из графика на рисунке 43, информативность оценки уровня анти-К при БАС может быть оценена как «очень хорошая» ($AUC=0,739$) при значении дискриминанта $0,23$ мкг/мл.

Результаты ROC-анализа для антител к ХиС приведены на рисунке 44.

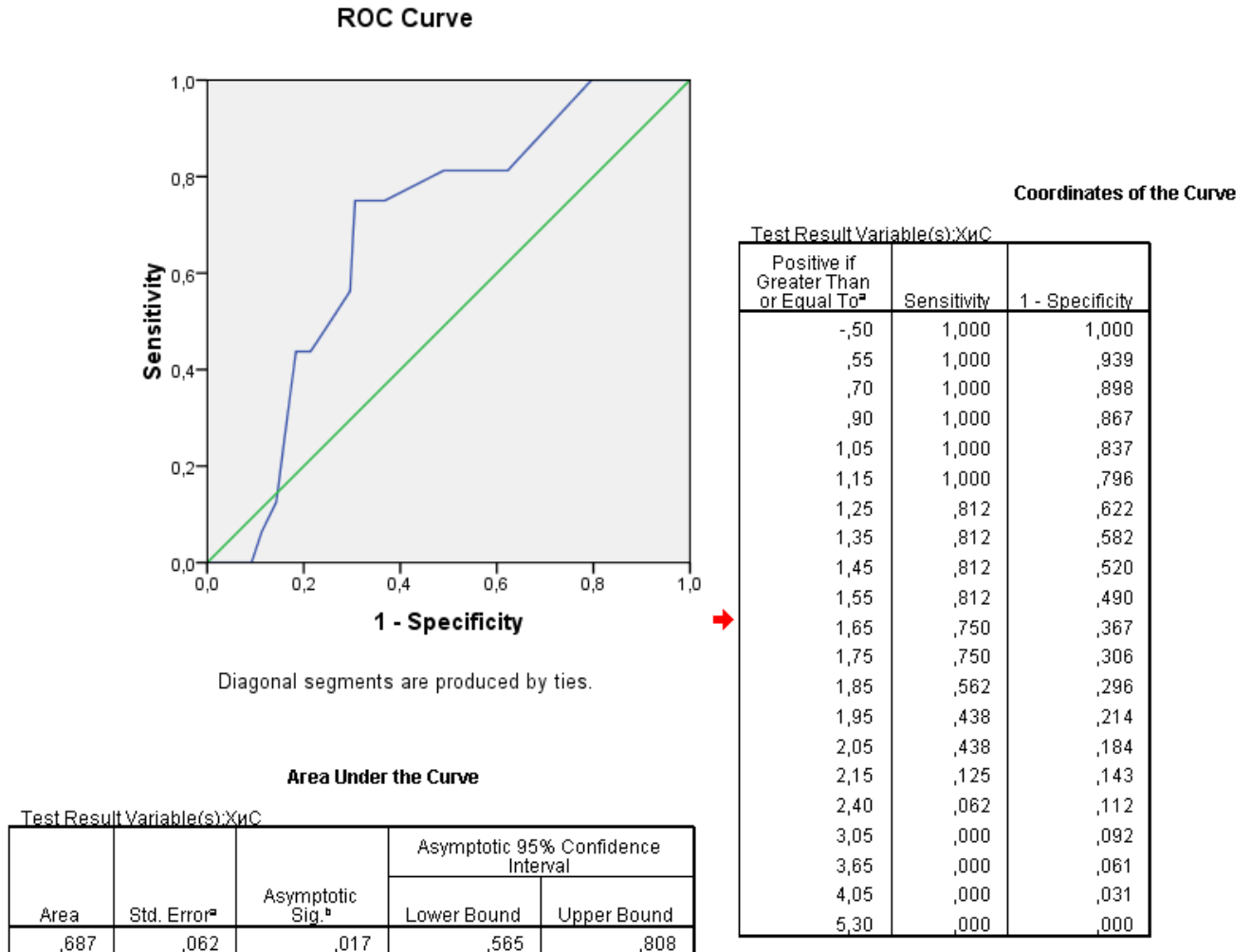


Рисунок 44. Информативность оценки уровня анти-ХиС и дискриминационное значение показателя по результатам ROC-анализа

Как видно из рисунка 44, информативность оценки уровня анти-ХиС при БАС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,687$) при значении дискриминанта $1,70$ U.

Результаты ROC-анализа для антител к ГК приведены на рисунке 45.

Как видно из представленного графика, информативность оценки уровня анти-ГК при БАС может быть оценена как «отличная» ($AUC=0,805$) при значении дискриминанта $1,82$ U.

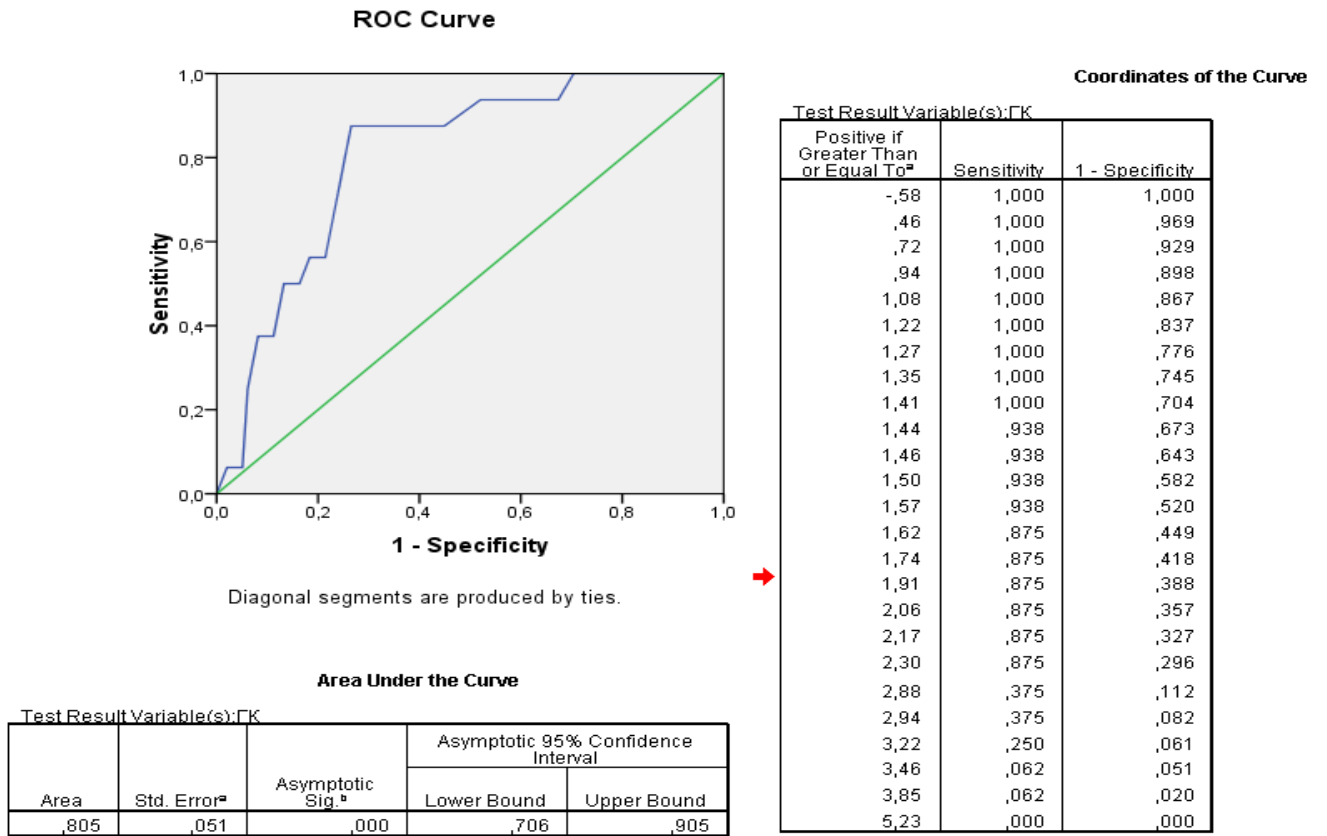


Рисунок 45. Информативность оценки уровня анти-ГК и дискриминационное значение показателя по результатам ROC-анализа ROC Curve

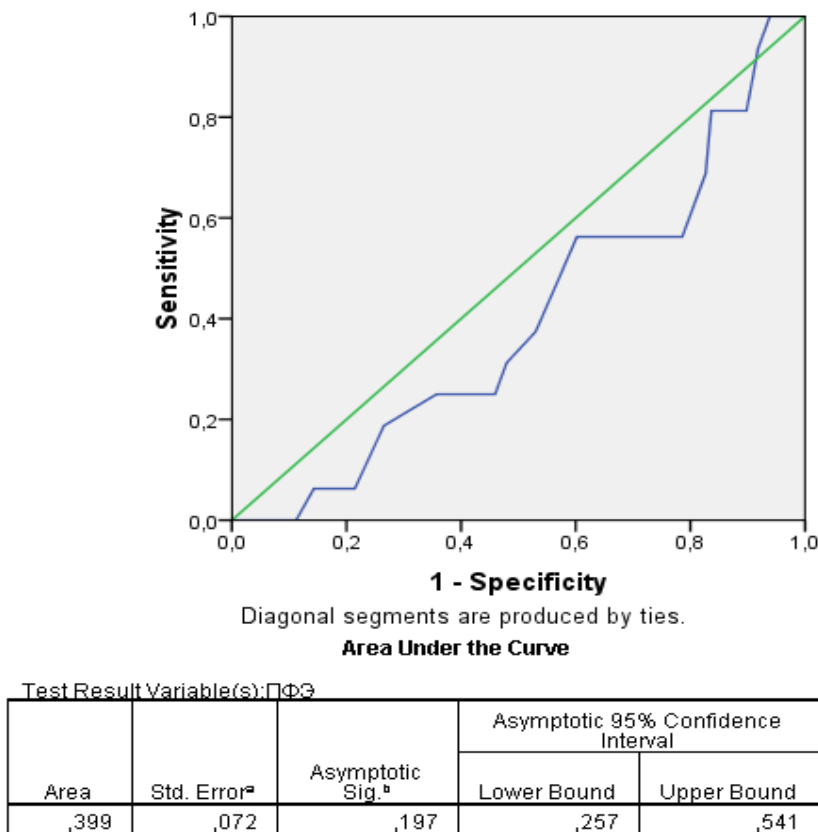


Рисунок 46. Информативность оценки уровня ПФЭ

Результаты ROC-анализа для ПФЭ приведены на рисунке 46. Как видно, по результатам ROC-анализа, оценка ПФЭ при бессимптомном атеросклерозе с целью стратификации 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте малоинформативна ($AUC < 0,5$).

Таким образом, наибольшей информативностью по результатам ROC-анализа среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий при БАС обладают сывороточные концентрации аутоантител к ГК (дискриминант 1,82 U), суммарных антител к коллагену I и III типов (дискриминант 0,23 мкг/мл), сывороточная концентрация антител к ХиС (дискриминант 1,7 U) и уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл).

10.3. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при бессимптомном атеросклерозе

На основании проведенного кластерного и ROC-анализа нами были определены традиционные факторы риска, оценка которых наиболее информативна в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при БАС. К таковым относятся возраст старше 57 лет и индекс курения 15 пачко x лет и более и наличие абдоминального ожирения.

Для каждого показателя из группы традиционных факторов риска при помощи статистик сопряженности 2 x 2 с поправкой Иэйтса нами были определены RR, 95% CI и NNT (рисунок 47).

Как видно, возраст старше 57 лет при БАС ассоциирован с 2,5-кратным (RR 2,53), но недостоверным (нижняя граница 95%CI 0,940<1) увеличением 5-тилетнего риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 7,9.

На следующем рисунке 48 представлены аналогичные данные для индекса курения.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	11	42	53
Фактор риска отсутствует	5	56	61
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.208
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.082
Относительный риск (RR)	2.532
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.506
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.940
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.821
Снижение относительного риска (RRR)	1.532
Разность рисков (RD)	0.126
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	7.963
Чувствительность (Se)	0.688
Специфичность (Sp)	0.571

Рисунок 47. Таблица сопряженности 2x2 для возраста

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	11	33	44
Фактор риска отсутствует	5	65	70
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.250
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.071
Относительный риск (RR)	3.500
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.504
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.304
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	9.397
Снижение относительного риска (RRR)	2.500
Разность рисков (RD)	0.179
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	5.600
Чувствительность (Se)	0.688
Специфичность (Sp)	0.663

Рисунок 48. Таблица сопряженности 2x2 для индекса курения

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	15	63	78
Фактор риска отсутствует	1	35	36
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.192
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.028
Относительный риск (RR)	6.923
Стандартная ошибка относительного риска (S)	1.013
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.951
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	50.413
Снижение относительного риска (RRR)	5.923
Разность рисков (RD)	0.165
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	6.078
Чувствительность (Se)	0.938
Специфичность (Sp)	0.357

Рисунок 49. Таблица сопряженности 2x2 для абдоминального ожирения

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	9	15	24
Фактор риска отсутствует	7	83	90
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.375
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.078
Относительный риск (RR)	4.821
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.449
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.002
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	11.614
Снижение относительного риска (RRR)	3.821
Разность рисков (RD)	0.297
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.364
Чувствительность (Se)	0.563
Специфичность (Sp)	0.847

Рисунок 50. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска при БАС

Видно, что ИК более 15 лет при БАС ассоциирован с 3,5-кратным (RR 3,50) достоверным увеличением 5-тилетнего риска при NNT 5,6.

На рисунке 49 представлена таблица 2x2 для абдоминального ожирения.

Видно, что наличие АО при БАС ассоциировано с более чем 6-кратным (RR 6,92), но также недостоверным (нижняя граница 95%CI 0,951<1) увеличением 5-тилетнего риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 6,1.

Аналитические характеристики для профиля традиционных факторов риска, включающего возраст, ИК и АО, представлены на рисунке 50.

Видно, что использование выделенного профиля традиционных факторов риска при определенных нами дискриминационных значениях достоверно выявляет лиц с RR 4,82 при NNT 3,3, что превосходит по эффективности использование традиционных факторов риска по отдельности.

На основании кластерного и ROC-анализа нами также были определены маркёры ЭД и иммунного воспаления с наибольшей информативностью в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при БАС. К таковым были отнесены сывороточные концентрации аутоантител к ГК (дискриминант 1,82 U), уровень суммарных антител к коллагену I и III типов (дискриминант 0,23 мкг/мл), сывороточная концентрация антител к ХиС (дискриминант 1,7 U) и уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл).

На рисунке 51 представлены аналитические характеристики оценки RR для аутоантител к ГК при БАС.

Из рисунка видно, что сывороточная концентрации аутоантител к ГК выше 1,82 U при БАС ассоциирована с более чем 7-кратным (RR 7,51) достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 4,5.

Далее на рисунке 52 представлены аналогичные данные для уровня суммарных антител к коллагену I и III типов.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	14	41	55
Фактор риска отсутствует	2	57	59
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.255
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.034
Относительный риск (RR)	7.509
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.732
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.787
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	31.547
Снижение относительного риска (RRR)	6.509
Разность рисков (RD)	0.221
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4.532
Чувствительность (Se)	0.875
Специфичность (Sp)	0.582

Рисунок 51. Таблица сопряженности 2x2 для анти-ГК при БАС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	13	26	39
Фактор риска отсутствует	3	72	75
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.333
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.040
Относительный риск (RR)	8.333
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.609
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.524
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	27.510
Снижение относительного риска (RRR)	7.333
Разность рисков (RD)	0.293
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.409
Чувствительность (Se)	0.813
Специфичность (Sp)	0.735

Рисунок 52. Таблица сопряженности 2x2 для антител к коллагену при БАС

Из рисунка видно, что сывороточная концентрации суммарных антител к коллагену I и III типов более 0, 23 мкг/мл при БАС ассоциирована с более чем 8-кратным (RR 8,33) достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 3,4.

На рисунке 53 представлены аналитические характеристики оценки RR для сывороточной концентрации аутоантител к ХиС.

Из рисунка видно, что сывороточная концентрации аутоантител к ХиС, превышающая 1,7 U, при БАС ассоциирована с более чем 5-кратным (RR 5,14) достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 4,3.

На рисунке 54 представлены аналогичные показатели для сывороточной концентрации ИЛ-1 β .

Из рисунка 54 видно, что сывороточная концентрации ИЛ-1 β , превышающая 66 пг/мл, при БАС ассоциирована с более чем 2-кратным (RR 2,82) достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 7,0.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	12	30	42
Фактор риска отсутствует	4	68	72
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.286
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.056
Относительный риск (RR)	5.143
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.544
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.772
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	14.929
Снижение относительного риска (RRR)	4.143
Разность рисков (RD)	0.230
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4.345
Чувствительность (Se)	0.750
Специфичность (Sp)	0.694

Рисунок 53. Таблица сопряженности 2x2 для антител к ХиС при БАС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	11	39	50
Фактор риска отсутствует	5	59	64
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.220
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.078
Относительный риск (RR)	2.816
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.505
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.046
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	7.581
Снижение относительного риска (RRR)	1.816
Разность рисков (RD)	0.142
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	7.048
Чувствительность (Se)	0.688
Специфичность (Sp)	0.602

Рисунок 54. Таблица сопряженности 2x2 для концентрации ИЛ-1 β

Аналитические характеристики для традиционных факторов риска и маркёров ЭД и иммунного воспаления приведены в таблице №30.

Таблица №30. Аналитические характеристики определения уровня маркёров при БАС.

Показатель	RR	95% CI	NNT
Возраст	2,532	0,940-6,821	7,9
ИК	3,500	1,304-9,397*	5,6
АО	6,923	0,951-50,413	6,1
Возраст+ИК+АО	4,821	2,002-11,614*	3,3
ИЛ-1 β	2,816	1,046-7,581*	7,0
Анти-ГК	7,509	1,787-31,547*	4,5
Анти-К	8,333	2,524-27,510*	3,4
Анти-ХИС	5,143	1,772-14,929*	4,3

*-p<0,05

Далее мы проанализировали аналитические характеристики при добавлении каждого подтвердившего эффективность маркёра иммунного воспаления к профилю традиционных факторов риска.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	7	5	12
Фактор риска отсутствует	9	93	102
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.583
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.088
Относительный риск (RR)	6.611
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.401
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3.012
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	14.509
Снижение относительного риска (RRR)	5.611
Разность рисков (RD)	0.495
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.020
Чувствительность (Se)	0.438
Специфичность (Sp)	0.949

Рисунок 55. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с включением уровня антител к гиалуроновой кислоте
Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом
(онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	7	4	11
Фактор риска отсутствует	9	94	103
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.636
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.087
Относительный риск (RR)	7.283
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.392
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3.380
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	15.690
Снижение относительного риска (RRR)	6.283
Разность рисков (RD)	0.549
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.822
Чувствительность (Se)	0.438
Специфичность (Sp)	0.959

Рисунок 56. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с включением уровня антител к коллагену

Так, при использовании профиля из 4 показателей с включением уровня антител к ГК (рисунок 55) выявляются лица с RR более 6, NNT 2,0 и HR 1,40.

При использовании профиля из 4 показателей с включением уровня суммарных антител к коллагену (рисунок 56) выявляются лица с более чем семикратным (7,28) повышением RR при одновременном снижении показателя NNT до 1,8 и HR 2,06.

При включении в профиль такого показателя как уровень ИЛ-1 β (рисунок 57) выявляются лица с RR 8,50, показателем NNT 1,7 и HR 2,00.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	8	4	12
Фактор риска отсутствует	8	94	102
ВСЕГО	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.667
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.078
Относительный риск (RR)	8.500
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.396
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3.911
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	18.474
Снижение относительного риска (RRR)	7.500
Разность рисков (RD)	0.588
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.700
Чувствительность (Se)	0.500
Специфичность (Sp)	0.959

Рисунок 57. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с включением уровня ИЛ-1 β

При включении в профиль традиционных факторов риска показателя уровня аутоантител к ХиС (рисунок 58) выявляются лица с RR более 7 и показателем NNT 2,0 и HR 0,95. Данные представлены в таблице №31.

Таким образом, при БАС включение в систему стратификации наряду с традиционными факторами таких показателей иммунного воспаления как ИЛ-1 β , анти-К и анти-ГК улучшает качество оценки риска, позволяя выявлять больных, у которых при наличии профиля традиционных факторов абсолютный риск развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5 лет в 1,5-2 раза выше, и значимо уменьшать число больных, нуждающихся в активных лечебно-диагностических мероприятиях для предотвращения одного неблагоприятного события (NNT), более чем в 1,5 раза.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	8	6	14
Фактор риска отсутствует	8	92	100
<i>ВСЕГО</i>	16	98	114

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.571
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.080
Относительный риск (RR)	7.143
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.411
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3.194
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	15.972
Снижение относительного риска (RRR)	6.143
Разность рисков (RD)	0.491
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.035
Чувствительность (Se)	0.500
Специфичность (Sp)	0.939

Рисунок 58. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с включением уровня антител к ХиС

По совокупности показателей при БАС наиболее эффективно добавление к профилю традиционных факторов риска таких маркёров как ИЛ-1 β и анти-К.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Больной Р., 58 лет, врач-хирург, проходил обследование к ГУЗ КБ №4 в связи с повышением цифр АД до 150/90 мм.рт.ст. Повышения АД отмечал в течение 3 последних лет после ночных дежурств, последний месяц отмечал «распирание» в голове на фоне подъемов АД, в связи с чем и обратился за медицинской помощью.

Таблица №31. Аналитические характеристики при включении в систему стратификации риска показателей иммунного воспаления при БАС

Показатель *	RR	95% CI	NNT
Возраст+ИК+АО	4,821	2,002-11,614**	3,3
Возраст+ИК+АО + ИЛ-1 β	8,500	3,911-18,474**	1,7
Возраст+ИК+АО + Анти-ГК	6,611	3,012-14,509**	2,0
Возраст+ИК+АО + Анти-К	7,283	3,380-16,590**	1,8
Возраст+ИК+АО + Анти-Хис	7,143	3,194-15,972**	2,0
Возраст+ИК+АО	37,5%	7,8%	NR
	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР	Доля лиц с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР	
	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР и положительном маркёре	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР и отрицательном маркёре	
Возраст+ИК+АО + ИЛ-1 β	66,7%+	33,3%	2,00
Возраст+ИК+АО + Анти-ГК	58,3%+	41,7%	1,40
Возраст+ИК+АО + Анти-К	63,6%+	30,8%	2,06
Возраст+ИК+АО + Анти-Хис	57,1%+	60,0%	0,95

+ $-r < 0,05$ в сравнении с профилем КФР, критерий χ^2

** $-r < 0,05$, контроль – группа без указанного профиля КФР

Примечание: * оцениваемый профиль/маркёр выделен жирным шрифтом

В анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний нет, курильщик со стажем курения около 16 пачко x лет.

При физикальном обследовании: сложение правильное, ОТ 98 см. ИМТ 32 кг на м². АД на обеих руках 150/80 мм.рт.ст. Тоны чистые, умеренный акцент 2 тона над аортой, ЧСС 78 в минуту. В легких хрипов нет, ЧД 17 в минуту. Отеков нет. Лабораторные данные: общий анализ крови и мочи в норме. Уровень креатинина 94,0 мкмоль/л, рСКФ 87 мл/мин/1,73м². Глюкоза плазмы крови натощак 5,4 ммоль/л. Общий холестерин 4,4 ммоль/л, ХС-ЛПНП 3,6 ммоль/л, ХС-ЛПВП 0,6 ммоль/л, триглицериды 2,3 ммоль/л.

Инструментальные исследования: ЭКГ – синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС, начальные признаки гипертрофии левого желудочка. ЭхоКГ: ФВ 52%, камеры сердца не расширены, признаки концентрического ремоделирования левого желудочка, диастолическая дисфункция 1 типа. СМАД – АГ 2 степени в дневное и ночное время, нон-дипер.

Консультации специалистов: окулист – гипертоническая ангиопатия сетчатки ОУ.

Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, АГ 2 степени, риск 3 (высокий).

Назначена терапия периндоприлом 8 мг утром и амлодипином 5 мг на ночь, рекомендован средиземноморский тип диеты, уменьшение потребления поваренной соли, отказ от курения. На этом фоне через 2 месяца достигнуты целевые значения АД. Жалобы стали меньше беспокоить.

Через 4 месяца после начала плановой терапии включен в исследование.

Проведены дополнительные обследования: ДС БЦА - ТКИМ 1,4 мм, на основании чего диагностирован бессимптомный атеросклероз, бляшек в каротидных артериях не выявлено. АД 130/80 мм.рт.ст., ЧСС 78 в минуту, ИМТ стабилен, ОТ 97 см. вч-СРБ – 2,5 мг/л. 10-тилетний риск ССО по SCORE оценен равным 8% (рисунок 59).

Рекомендовано дополнить антигипертензивную терапию также низкими дозами аспирина.

Проведены дополнительные специальные лабораторно-инструментальные обследования: ПФЭ - +7% (соответствует критериям эндотелиальной дисфункции), ЭТ-1 - 1,45 фмоль/л, ффВ - 1,48 ед./мл, eNOs - 235 пг/мл, ИЛ-1 β - 143 пг/мл, ФНО- α - 14 пг/мл, ИЛ-6 - 8 пг/мл. Суммарные антитела к коллагену I и III типов - 0,26 мкг/мл, уровень антител к ХиС - 1,2 U, к гиалуроновой кислоте - 2,87 U.

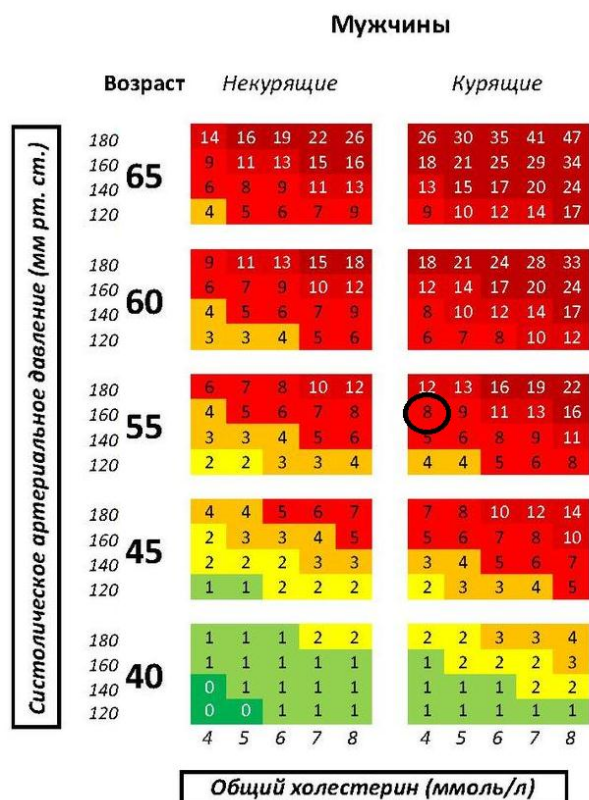


Рисунок 59. Риск по SCORE у пациента

На 3-м году наблюдения был госпитализирован в ПИТ кардиологического отделения в связи с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в отведениях II, III, avF. Коронарография: окклюзия правой коронарной артерии в дистальной трети 2 сегмента, дистальные отделы не контрастируются. Выполнена реканализация окклюзии с последующим стентированием стентом с лекарственным покрытием, с хорошим эффектом.

Выписан с рекомендациями по лечению, которые выполнял.

На 5-м году наблюдения - внезапная коронарная смерть в общественном месте.

Данный пример демонстрирует малую информативность оценки классических параметров, включенных в шкалу SCORE, у данного пациента. По

В течение первого года наблюдения состояние оставалось стабильным, на 2-м году наблюдения отмечалось «ускользание» антигипертензивного эффекта принимаемых препаратов с подъемами офисного АД до 150-160 /90-100 мм.рт.ст., что потребовало усиления антигипертензивной терапии: увеличения дозы амлодипина до 10 мг в сутки и добавление в схему лечения диуретика индапамида в дозе 2,5 мг однократно утром. АД удалось стабилизировать на цифрах 130-140/80-90 мм.рт.ст.

На 3-м году наблюдения был госпитализирован в ПИТ кардио-

шкале SCORE риск был исходно недооценен. Пациент не имел повышенного уровня ОХ, «целевые» значения АД были достигнуты, уровень триглицеридов, ХС-ЛПНП и наличие ожирения SCORE не учитывает; неблагоприятными факторами прогноза при оценке риска выступали АГ, табакокурение, пол и возраст.

Показательно также, что, несмотря на утолщение КИМ в каротидной зоне, атеросклеротических бляшек в сонных артериях выявлено не было. Атеросклеротический процесс развивался преимущественно в коронарном бассейне.

Из маркёров системного воспаления и ЭД у больного были изменены следующие показатели (с учетом референсного значения для лиц без сердечно-сосудистых заболеваний): значительно повышены сывороточные уровни ЭТ-1 (более, чем в 2 раза), ИЛ-1 β (более, чем в 3 раза); умеренно повышены – уровни ффВ, ФНО- α , суммарных антител к коллагену и уровень антител к гиалуроновой кислоте и умеренно снижена сывороточная концентрация eNOs. Отмечена ЭД по результатам пробы с ЭЗВД.

По совокупности оцененных нами классических факторов риска (возраст, ИК и наличие абдоминального типа ожирения), больной относился к категории лиц очень высокого риска развития ССО в течение 5 лет, абсолютный риск развития событий при сочетании этих факторов, согласно нашим данным, составляет не менее 37,5%. Дополнительные предложенные нами реклассификаторы (ИЛ-1 β и уровень суммарных антител к коллагену), при внесении которых в систему стратификации абсолютный риск составляет, по нашим данным, 66,7% и 63,6% соответственно, показали следующие значения: сывороточный уровень ИЛ-1 β у больного (143 пг/мл) значительно превышал пороговое значение (66 пг/мл) для максимально уязвимых пациентов, равно как и уровень суммарных антител к коллагену I и III типов - 0,26 мкг/мл - превышал пороговое значение 0,23 мкг/мл.

Таким образом, течение сердечно-сосудистого заболевания и развитие нефатальных и фатальных осложнений в течение 5 лет наблюдения в данном клиническом примере подтвердило эффективность предложенного нами подхода для стратификации максимально уязвимых пациентов при БАС.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

Больной Е., 57 лет, работник торговли, наблюдался в поликлинике ГУЗ КБ СМП №7 в связи с метаболическим синдромом: абдоминальным ожирением 1 степени, плохо контролируемой АГ 2 степени, дислипидемией и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Повышения АД отмечал в течение как минимум 10 лет, лечился нерегулярно, часто менял лекарственные препараты, на фоне чего отмечал частые подъемы АД до 160-170 мм.рт.ст., которые субъективно не ощущал. С пубертатного возраста избыточный вес.

Работа связана со стрессом, питается нерегулярно, ест много и редко (2-3 раза в день), часто во второй половине дня и в ночное время.

В анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний нет, курильщик со стажем курения более 15 пачко x лет.

При физикальном обследовании: сложение гиперстеническое, ОТ 114 см. ИМТ 34 кг на м². АД на обеих руках 170/100 мм.рт.ст. Тоны сердца чистые, акцент 2 тона над аортой, ЧСС 70 в минуту. В легких хрипов нет, ЧД 18 в минуту. Отеков нет.

Лабораторные данные: общий анализ крови и мочи в норме. Уровень креатинина 86,0 мкмоль/л, рСКФ 87,5 мл/мин/1,73м². Глюкоза плазмы крови натощак 6,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,3%. Общий холестерин 6,4 ммоль/л, ХС-ЛПНП 3,7 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,4 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л.

Инструментальные исследования: ЭКГ – синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия. ЭхоКГ: ФВ 53%, передне-задний размер левого предсердия 45 мм, признаки концентрической гипертрофии левого желудочка, диастолическая дисфункция 1 типа. NT-pro-BNP – 82 пг/мл. СМАД – АГ 2 степени в дневное и ночное время, нон-дипер.

Консультации специалистов: окулист – гипертоническая ангиопатия сетчатки ОУ.

Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, неконтролируемая АГ 2 степени. Метаболический синдром: ожирение 1 степени, дислипидемия 2а типа, нарушенная толерантность к глюкозе, риск 4 (очень высокий).

Назначена терапия лизиноприлом 20 мг утром и амлодипином 10 мг на ночь, индапамидом 2,5 мг утром, антигипертензивная терапия дополнена препаратами центрального действия (моксонидин), рекомендован средиземноморский тип диеты, уменьшение потребления поваренной соли, отказ от курения. Рекомендован прием малых доз ацетилсалициловой кислоты и статинов. На этом фоне через 3 месяца достигнуты значения АД в пределах целевых (140/90) значений и больной был включен в исследование.

Проведены дополнительные обследования: вч-СРБ – 3,05 мг/л, ДС БЦА - ТКИМ 1,3 мм, над областью бифуркации во внутренней сонной артерии справа – бляшка с незначительным стенозом просвета внутренней сонной артерии до 25-30%. Диагностирован бессимптомный атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий.

Диагноз пересмотрен: Гипертоническая болезнь II (по современной классификации – III) стадии, АГ 2 степени, достигнуты целевые значения АД. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Метаболический синдром: ожирение 1 степени, дислипидемия 2а типа, нарушенная толерантность к глюкозе, риск 4 (очень высокий).

10-тилетний риск ССО по SCORE на момент включения оценен равным 11% (рисунок 60).

Проведены дополнительные специальные лабораторно-инструментальные обследования: ПФЭ - +17% (соответствует критериям сниженной эндотелиальной функции), ЭТ-1 - 0,7 фмоль/л, ффВ – 0,68 ед./мл, eNOs - 236 пг/мл, ИЛ-1 β - 83 пг/мл, ФНО- α – 12 пг/мл, ИЛ-6 – 6 пг/мл. Суммарные антитела к коллагену I и III

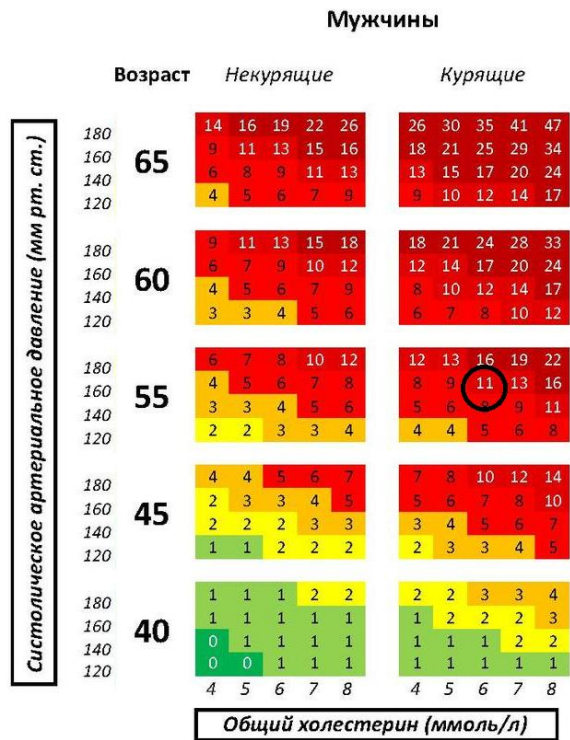


Рисунок 60. Риск по SCORE у пациента

СМП№7 с впервые возникшим пароксизмом трепетания предсердий 2:1, в тахиформе с ЧСЖ 170 в минуту, гемодинамически-значимым (АД 80/40).

Выполнена электрическая кардиоверсия, синусовый ритм восстановлен, для поддержания синусового ритма назначен пропанорм, на фоне которого периодически отмечал короткие приступы неритмичного сердцебиения. При ХМ-ЭКГ на фоне приема антиаритмика выявлены короткие пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий до 10 раз за время мониторирования длительность более 3 минут каждый, проходящие самостоятельно. При трансторакальном и чреспищеводном ЭхоКГ-исследовании признаков тромбоза полостей предсердий не выявлено. Выписан с целевыми значениями АД. Вместо приема антиагрегантов рекомендовано длительное лечение прямыми оральными антикоагулянтами.

На 3-м году наблюдения был госпитализирован в неврологическое отделение КБ №4 с ишемическим инсультом на фоне пароксизма фибрилляции предсердий.

Из маркёров системного воспаления и ЭД у больного были изменены следующие показатели (с учетом референсного значения для лиц без сердечно-сосудистых заболеваний): значительно повышены сывороточные уровни ИЛ-1 β

типов – 0,31 мкг/мл, уровень антител к ХиС – 1,8 U, к гиалуроновой кислоте – 3,45 U.

В течение первых 1,5 лет наблюдения состояние оставалось стабильным, отмечалось улучшение показателей липидного и углеводного обмена через 1 год наблюдения: глюкоза плазмы крови натощак 5,6 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,0%. Общий холестерин 5,8 ммоль/л, ХС-ЛПНП 3,2 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,5 ммоль/л, триглицериды 1,2 ммоль/л.

В конце 2 года наблюдения был госпитализирован с рабочего места в кардиологическое отделение ГУЗ КБ

(почти в 2 раза), суммарных антител к коллагену и уровень антител к гиалуроновой кислоте (более, чем в 1,5 раза); умеренно повышены – уровни ЭТ-1, антител к ХиС; более чем на треть была снижена сывороточная концентрация eNOs. Отмечено снижение функции эндотелия по результатам пробы с ЭЗВД.

По совокупности оцененных нами классических факторов риска (возраст, ИК и наличие абдоминального типа ожирения), больной относился к категории лиц очень высокого риска развития ССО в течение 5 лет, абсолютный риск развития событий при сочетании этих факторов, согласно нашим данным, составляет не менее 37,5%. Дополнительные предложенные нами при БАС реклассификаторы показали следующие значения: сывороточный уровень ИЛ-1 β у больного (83 пг/мл) превышал пороговое значение (66 пг/мл) для максимально уязвимых пациентов, уровень суммарных антител к коллагену I и III типов - 0,31 мкг/мл - также значительно превышал пороговое значение в 0,23 мкг/мл.

Таким образом, течение сердечно-сосудистого заболевания и развитие осложнений в течение периода наблюдения в данном клиническом примере также подтвердило эффективность предложенного нами подхода для стратификации максимально уязвимых пациентов при БАС.

10.4. Информативность оценки традиционных факторов риска при ИБС

Исходя из результатов первого этапа кластерного анализа при ИБС в отсутствие СД 2 типа, нами установлено, что при данном состоянии среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносят такие показатели как возраст, уровень ОХ, абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ.

Для оценки информативности таких показателей как возраст, уровень ОХ, вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ в наступлении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС нами был применен ROC-анализ. Информативность

оценки данных показателей была определена нами при помощи показателя AUC (площади под кривой).

Информативность учета возраста как фактора 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлена на рисунке 61.

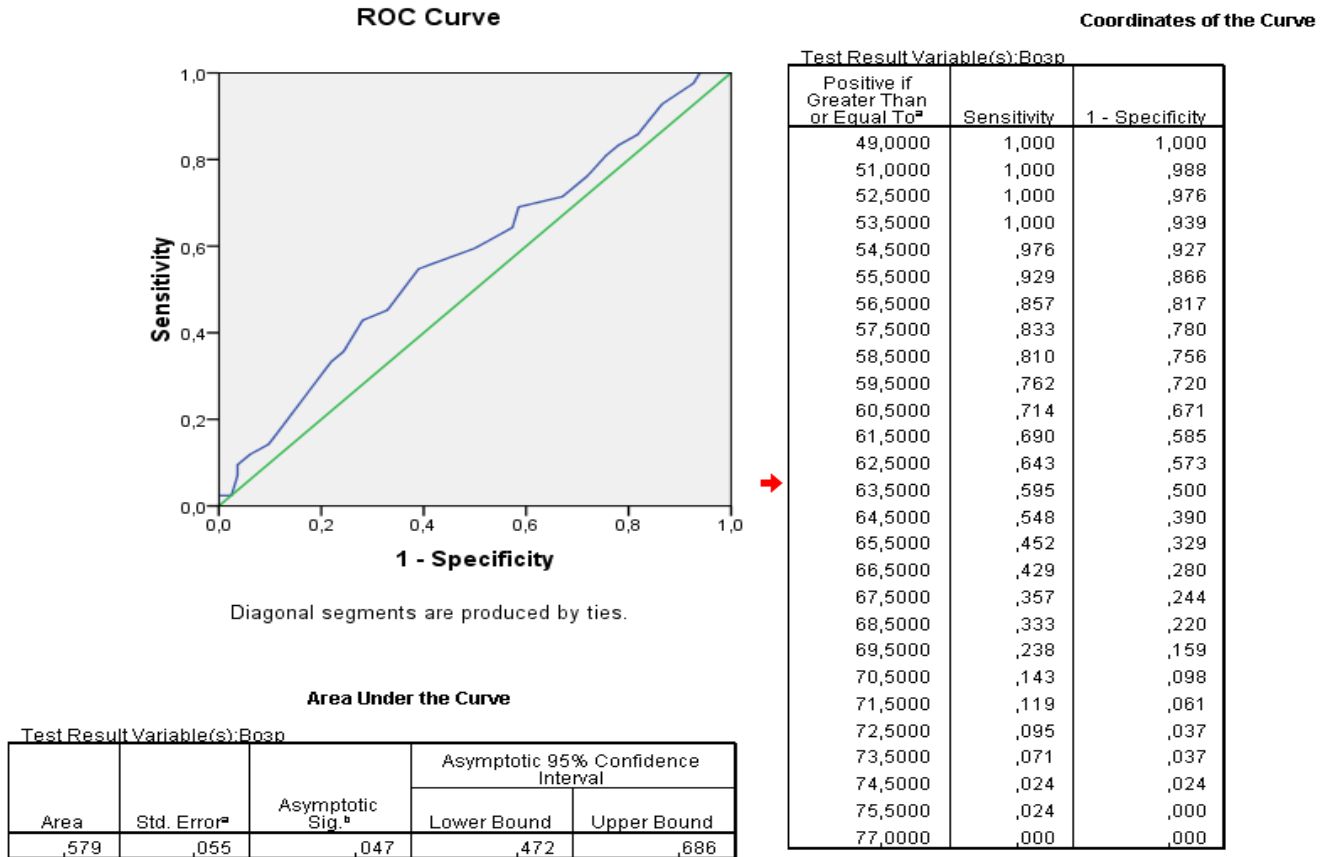


Рисунок 61. Информативность учета возраста и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

Как видно из рисунка, информативность данного показателя может быть оценена как «удовлетворительная» ($AUC=0,579$), значение дискриминанта – 63 года.

Информативность оценки ОХ при ИБС представлена на рисунке 62.

Как видно из графика на рисунке 62, информативность оценки ОХ при ИБС также может быть оценена как «удовлетворительная» ($AUC=0,506$) при значении дискриминанта 5,8 ммоль/л.

Информативность оценки концентрации вч-СРБ при ИБС представлена на рисунке 63.

Как видно из графика на рисунке 63, информативность оценки вч-СРБ при ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,594$) при значении

дискриминанта 4,25 мг/мл.

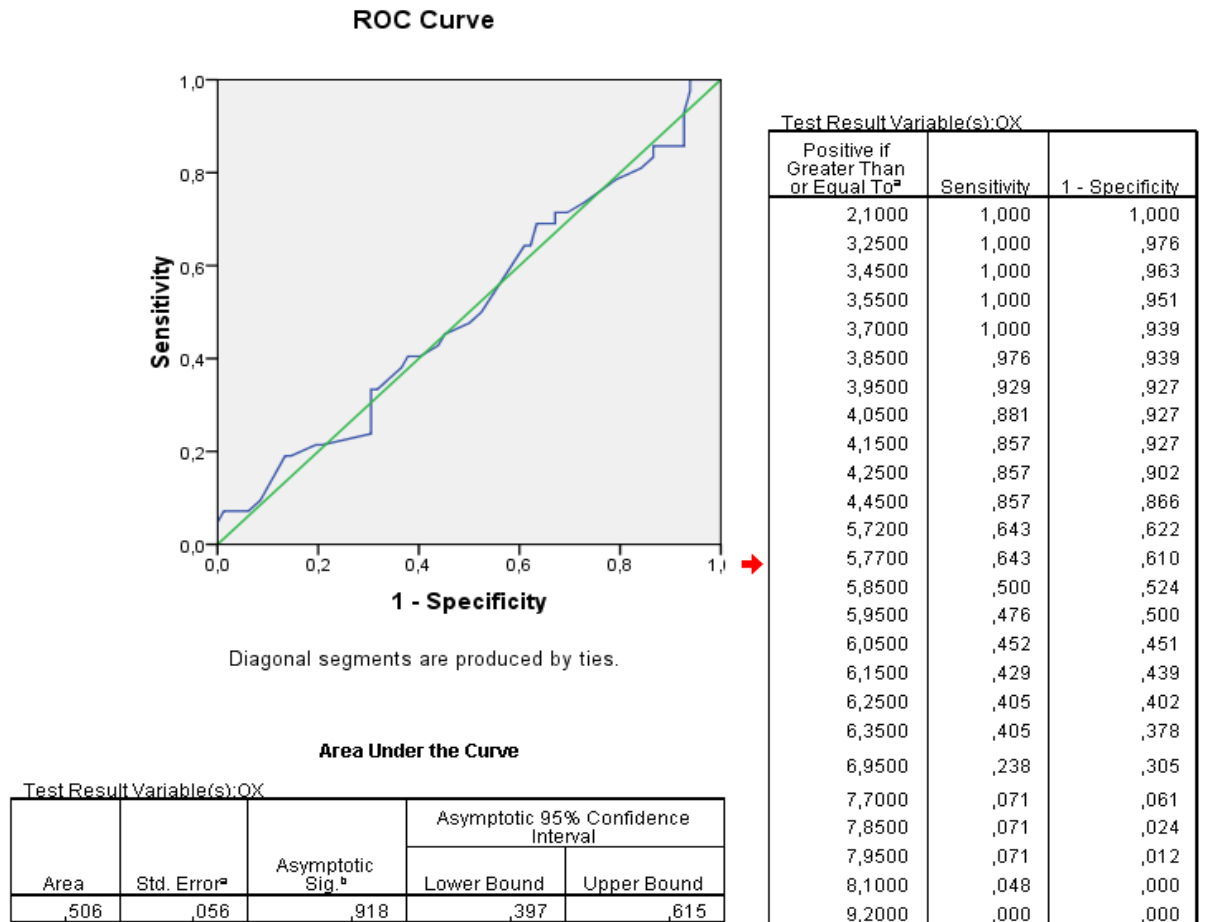


Рисунок 62. Информативность оценки уровня ОХ дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

Информативность оценки ФВ как фактора развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлена на рисунке 64.

Как видно из графика на рисунке 64, информативность оценки ФВ при ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,601$) при значении дискриминанта 50%.

Информативность оценки рСКФ как фактора развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлена на рисунке 65.

Как видно из графика на рисунке 65, информативность оценки рСКФ при ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,677$) при значении дискриминанта 50 мл/мин/1,73м².

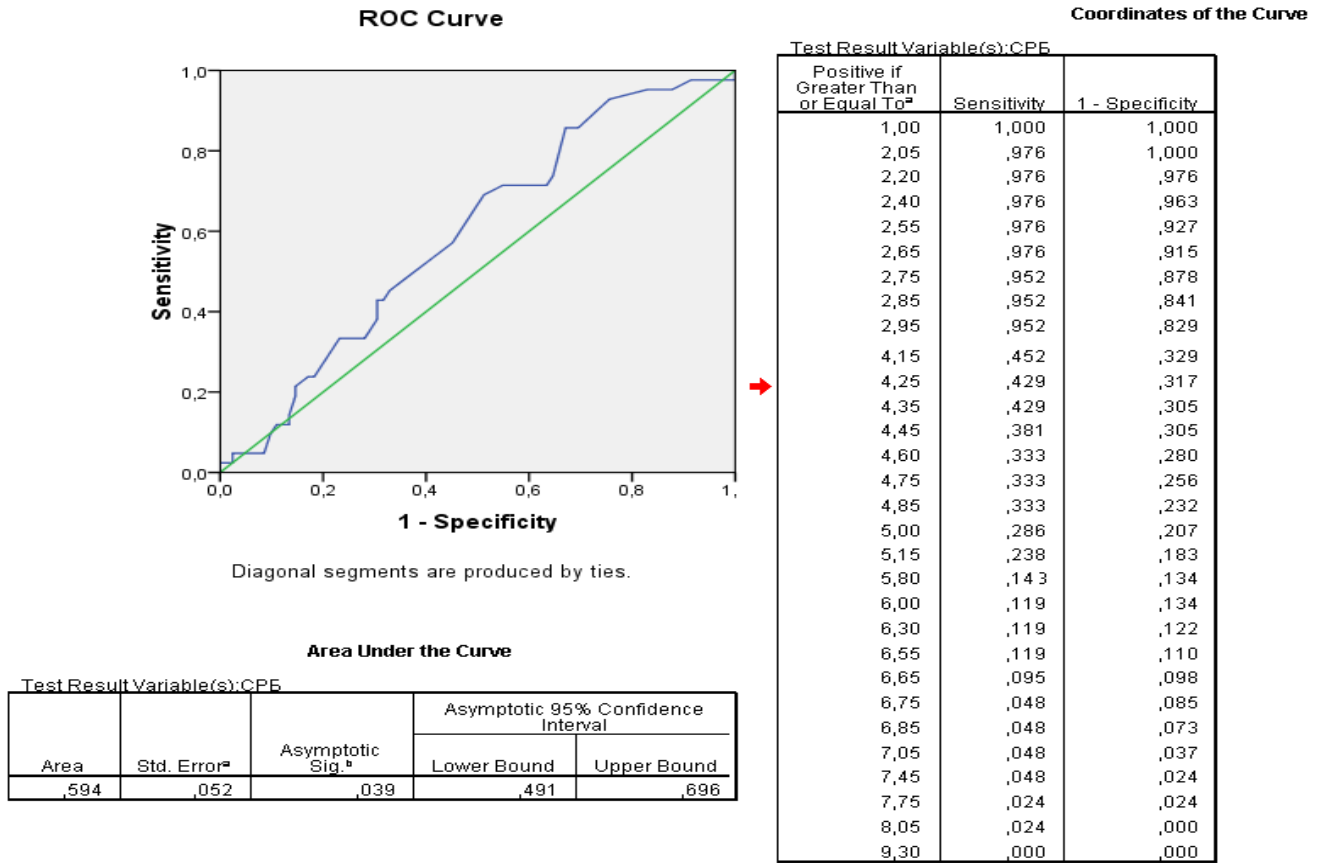


Рисунок 63. Информативность оценки вч-СРБ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

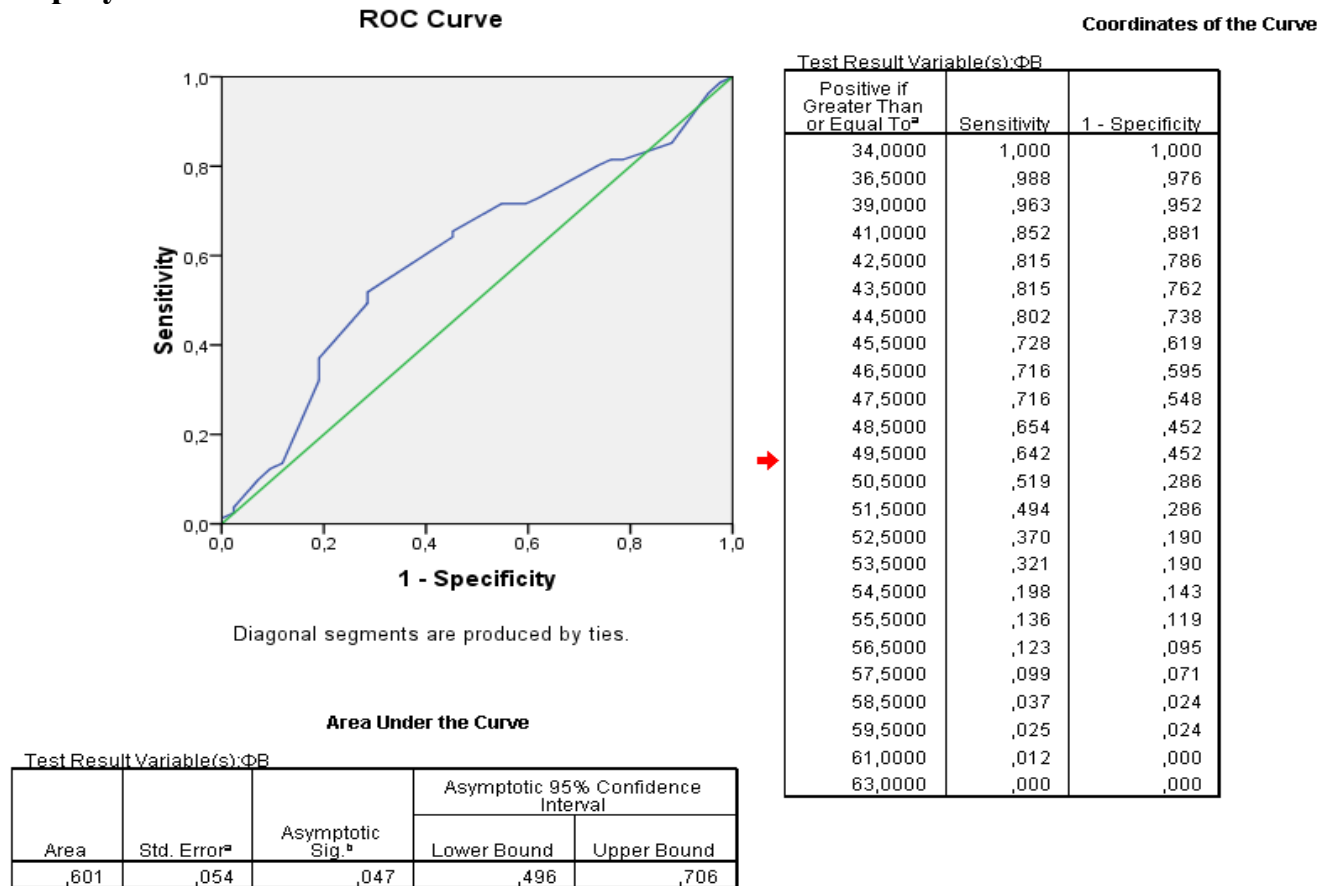


Рисунок 64. Информативность оценки ФВ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

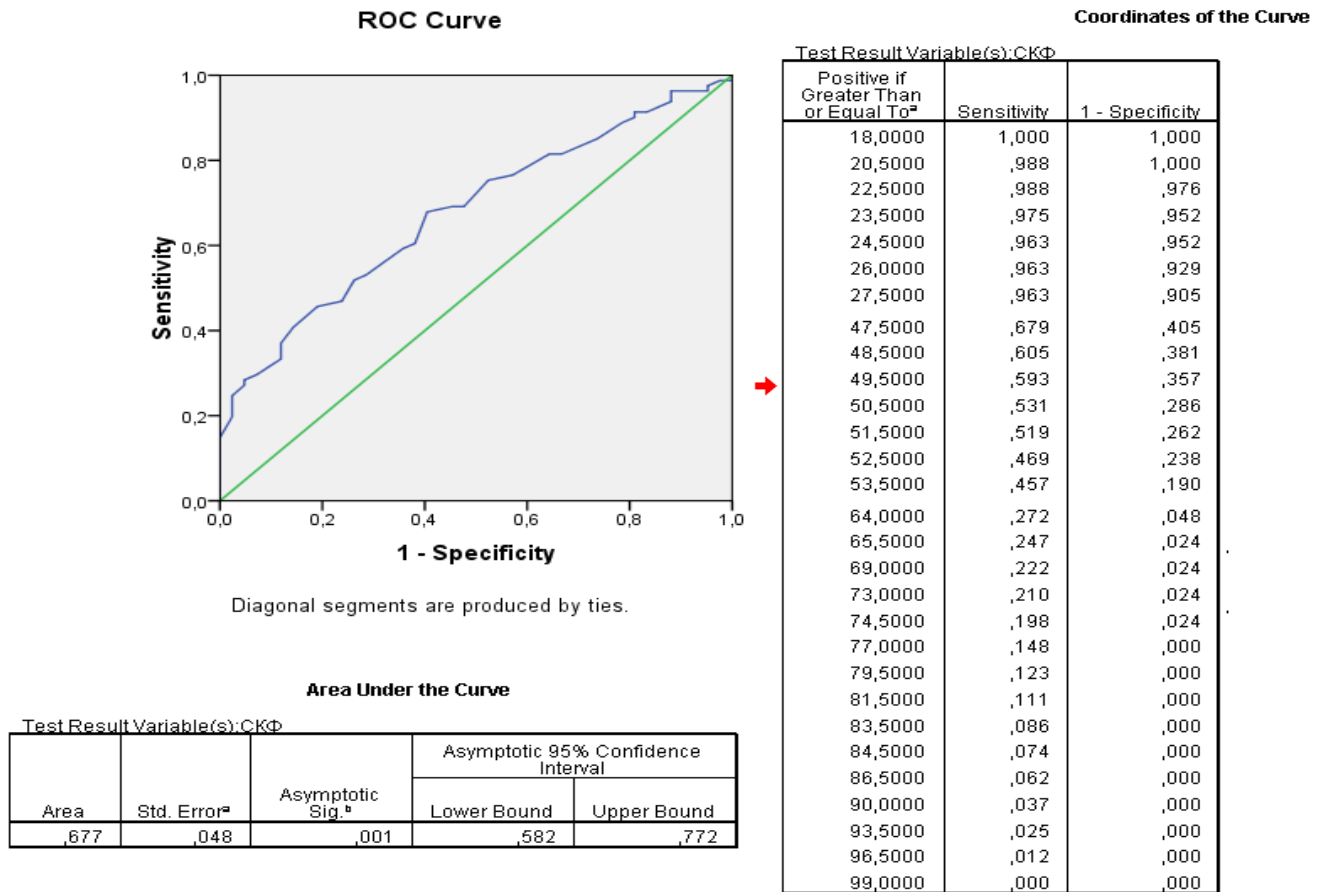


Рисунок 65. Информативность оценки рСКФ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

Факт наличия абдоминального ожирения как фактор риска при ИБС был оценен нами при помощи критерия χ^2 Фишера. Частота встречаемости абдоминального ожирения по результатам кластерного анализа в кластере 2 (80,9%) отличилась от таковой в кластере 1 (78,6%) и 3 (61,1%) недостоверно ($p=0,21$ и $p=0,09$ соответственно). Исходя из этого, мы не включили абдоминальное ожирение в профиль факторов, в наибольшей степени ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС.

Таким образом, среди традиционных факторов риска, оценка которых наиболее информативна в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, нами были выделены следующие: возраст старше 63 лет, уровень вч-СРБ $>4,25$ мг/л, ФВ левого желудочка менее 50% и рСКФ менее 50 мл/мин/1,73м².

10.5. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при ИБС

По результатам второго этапа кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС вносят такие показатели, как уровень eNOs, ФНО- α , содержание суммарных антител к коллагену I и III типов и антител к ГК.

Для оценки прогностической значимости определения этих показателей нами был применен ROC-анализ. Информативность оценки каждого из маркёров была определена нами при помощи показателя AUC (площади под кривой).

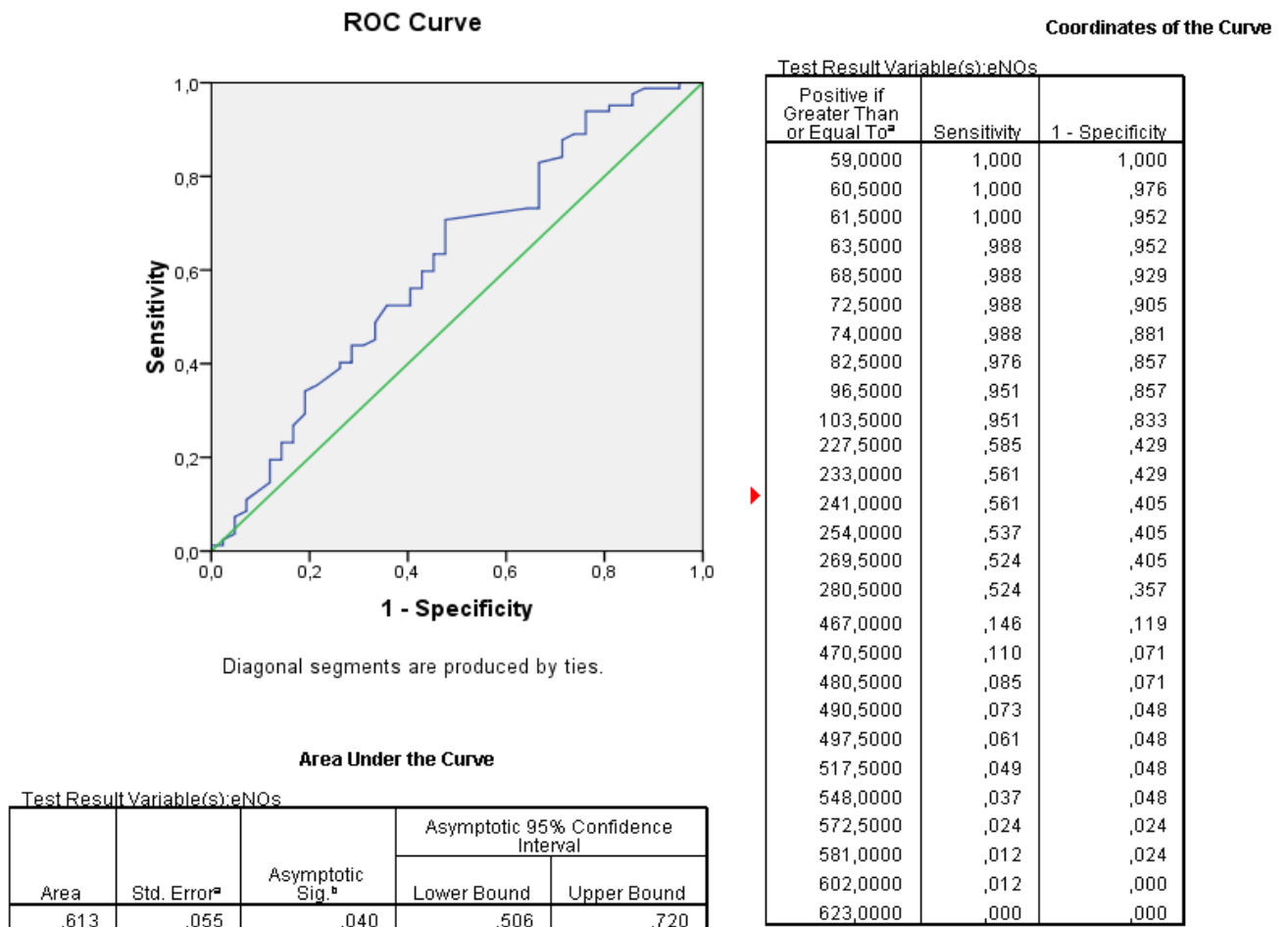


Рисунок 66. Информативность оценки уровня eNOs и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

Как видно из рисунка 66, информативность оценки уровня eNOs при ИБС может быть оценена как «хорошая» (AUC=0,613) при значении дискриминанта 235

пг/мл.

Информативность оценки уровня ФНО-α как фактора развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлена на рисунке 67.

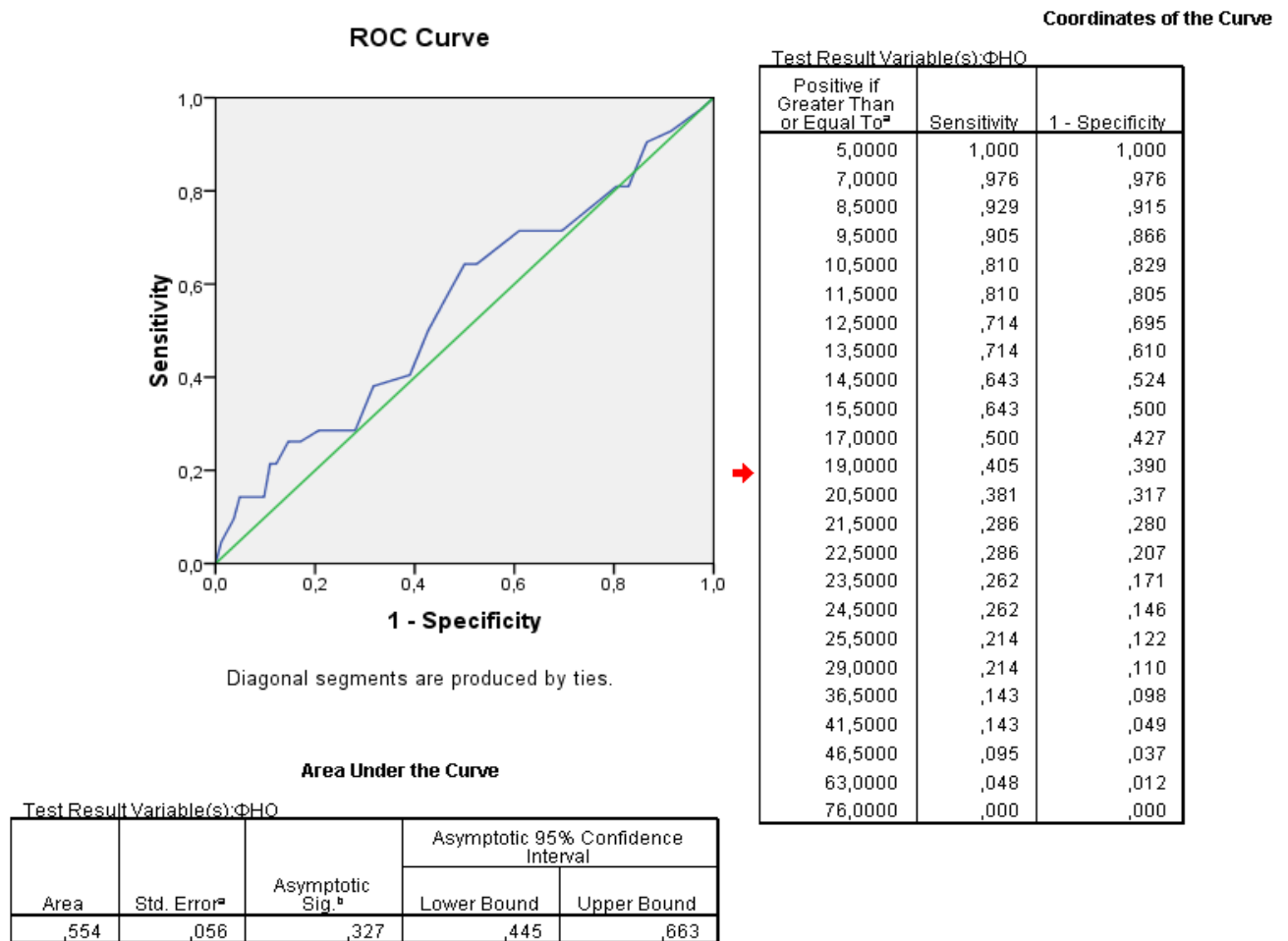
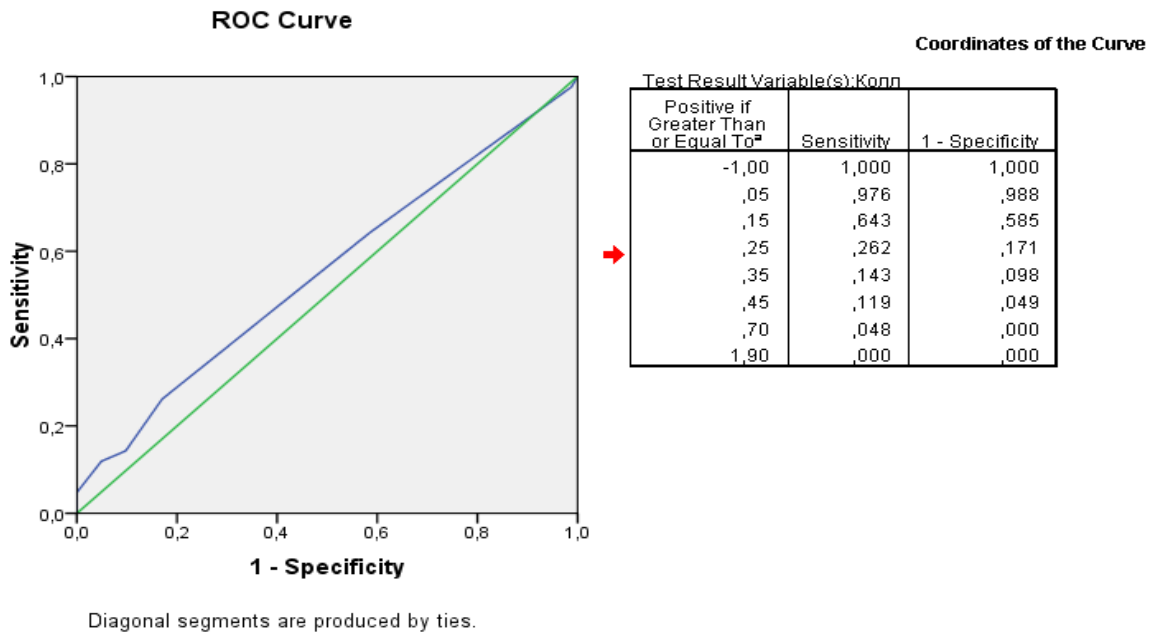


Рисунок 67. Информативность оценки уровня ФНО-α и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

Как видно из графика, информативность оценки уровня ФНО-α при ИБС может быть оценена как «удовлетворительная» (AUC=0,554) при значении дискриминанта 20 пг/мл.

Информативность оценки уровня суммарных антител к коллагену как фактора развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлена на рисунке 68.

Как видно из представленных данных, информативность оценки уровня суммарных антител к коллагену при ИБС может быть оценена как «удовлетворительная» (AUC=0,551) при значении дискриминанта 0,30 мкг/мл.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s):Konn

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,551	,056	,357	,441	,660

Рисунок 68. Информативность оценки уровня суммарных антител к коллагену и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

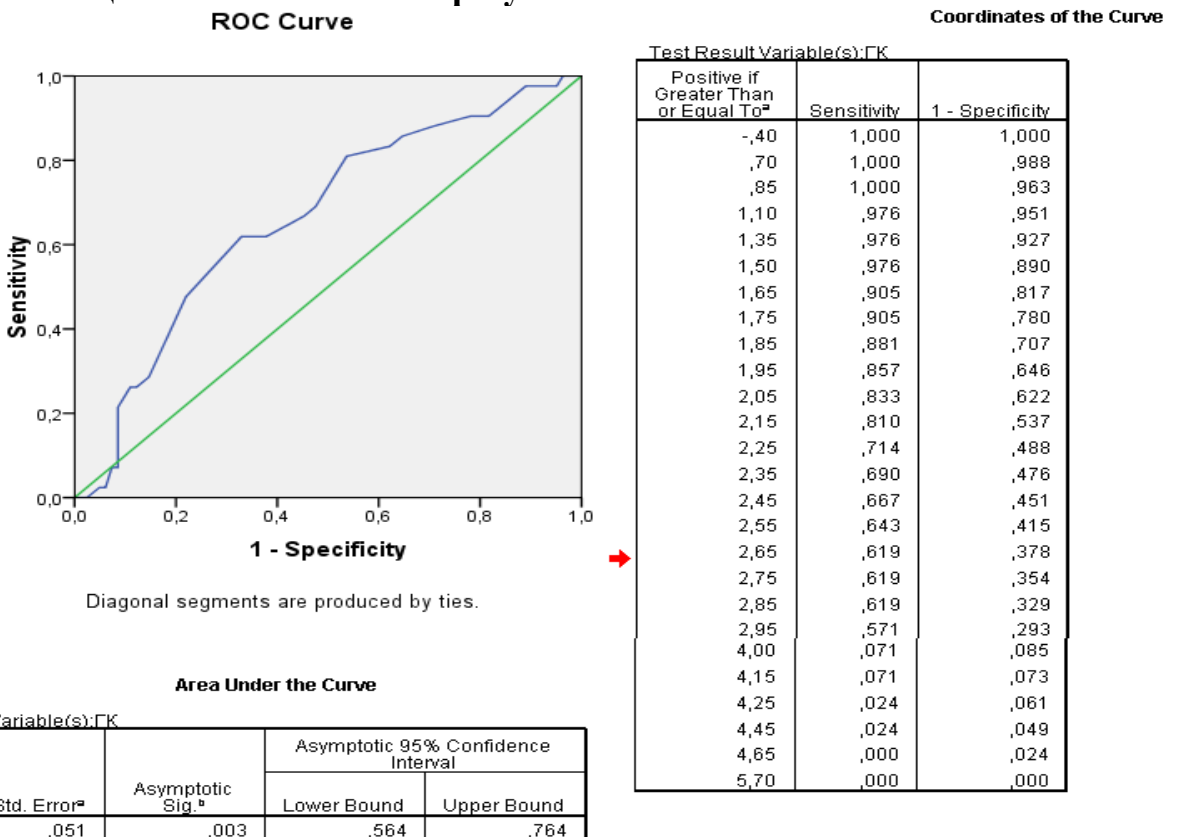


Рисунок 69. Информативность оценки уровня антител к ГК и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа

Информативность оценки уровня антител к гиалуроновой кислоте как фактора развития сердечно-сосудистых осложнений при ИБС представлена на рисунке 69.

Как видно из графика, информативность оценки уровня антител к гиалуроновой кислоте при ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,664$) при значении дискриминанта 2,7 U.

Таким образом, наибольшей информативностью среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС обладают сывороточные концентрации eNOs (дискриминант 235 пг/мл) и антител к ГК (дискриминант 2,7 U).

10.6. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при ИБС

На основании проведенного кластерного и ROC-анализа нами были определены традиционные факторы риска, оценка которых наиболее информативна в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС в отсутствие СД 2 типа. В данный профиль вошли следующие показатели: возраст старше 63 лет, уровень вч-СРБ $>4,25$ мг/л, ФВ левого желудочка $<50\%$ и рСКФ менее 50 мл/мин/1,73м². Из маркёров ЭД и иммунного воспаления наиболее информативными в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС отмечаются у сывороточной концентрации eNOs (дискриминант 235 пг/мл) и антител к ГК (дискриминант 2,7 U).

Для каждого показателя из группы традиционных факторов риска при помощи статистик сопряженности 2 x 2 с поправкой Иэйтса нами были определены RR, 95% CI и NNT.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	24	39	63
Фактор риска отсутствует	18	43	61
<i>ВСЕГО</i>	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.381
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.295
Относительный риск (RR)	1.291
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.255
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.783
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.128
Снижение относительного риска (RRR)	0.291
Разность рисков (RD)	0.086
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	11.645
Чувствительность (Se)	0.571
Специфичность (Sp)	0.524

Рисунок 70. Таблица сопряженности 2x2 для возраста

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	<i>ВСЕГО</i>
Фактор риска есть	21	23	44
Фактор риска отсутствует	21	59	80
<i>ВСЕГО</i>	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.477
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.263
Относительный риск (RR)	1.818
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.245
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.125
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.939
Снижение относительного риска (RRR)	0.818
Разность рисков (RD)	0.215
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4.656
Чувствительность (Se)	0.500
Специфичность (Sp)	0.720

Рисунок 71. Таблица сопряженности 2x2 концентрации СРБ

Как видно, возраст старше 63 лет при ИБС (рисунок 70) ассоциирован с 30%-ным (RR 1,29), но недостоверным (нижняя граница 95%CI 0,783<1) увеличением 5-тилетнего риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 11,6.

Уровень СРБ выше 4,25 мг/л при ИБС (рисунок 71) ассоциирован с 80%-ным (RR 1,82) достоверным увеличением 5-тилетнего риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 4,7.

На рисунке 72 представлены аналогичные данные для ФВ. Видно, что ФВ менее 50% при ИБС ассоциирована с достоверным увеличением относительного 5-тилетнего риска развития неблагоприятных событий на 68% (RR 1,68) при NNT 5,6.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	23	29	52
Фактор риска отсутствует	19	53	72
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.442
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.264
Относительный риск (RR)	1.676
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.251
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.025
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.741
Снижение относительного риска (RRR)	0.676
Разность рисков (RD)	0.178
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	5.605
Чувствительность (Se)	0.548
Специфичность (Sp)	0.646

Рисунок 72. Таблица сопряженности 2x2 для ФВ

На рисунке 73 представлены данные для рСКФ. рСКФ менее 50 мл/мин/1,73м² при ИБС ассоциирована с достоверным увеличением относительного 5-тилетнего риска развития неблагоприятных событий в 2 раза (RR 2,07) при NNT 4,2. Аналитические характеристики оценки профиля традиционных факторов риска при ИБС представлены на рисунке 74.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	28	33	61
Фактор риска отсутствует	14	49	63
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.459
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.222
Относительный риск (RR)	2.066
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.274
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.208
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.532
Снижение относительного риска (RRR)	1.066
Разность рисков (RD)	0.237
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4.223
Чувствительность (Se)	0.667
Специфичность (Sp)	0.598

Рисунок 73. Таблица сопряженности 2x2 для рСКФ

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	9	4	13
Фактор риска отсутствует	33	78	111
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.692
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.297
Относительный риск (RR)	2.329
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.236
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.468
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.695
Снижение относительного риска (RRR)	1.329
Разность рисков (RD)	0.395
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.532
Чувствительность (Se)	0.214
Специфичность (Sp)	0.951

Рисунок 74. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска при ИБС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	22	27	49
Фактор риска отсутствует	20	55	75
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.449
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.267
Относительный риск (RR)	1.684
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.248
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.035
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.740
Снижение относительного риска (RRR)	0.684
Разность рисков (RD)	0.182
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	5.485
Чувствительность (Se)	0.524
Специфичность (Sp)	0.671

Рисунок 75. Таблица сопряженности 2x2 для eNOs

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	26	29	55
Фактор риска отсутствует	16	53	69
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.473
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.232
Относительный риск (RR)	2.039
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.261
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.222
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.402
Снижение относительного риска (RRR)	1.039
Разность рисков (RD)	0.241
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	4.152
Чувствительность (Se)	0.619
Специфичность (Sp)	0.646

Рисунок 76. Таблица сопряженности 2x2 для антител к ГК

Видно, что использование выделенного профиля традиционных факторов риска при ИБС достоверно выявляет лиц с RR 2,33 при NNT 2,5, что также превосходит по эффективности использование традиционных факторов риска по отдельности.

На основании кластерного и ROC-анализа нами были определены маркёры ЭД и иммунного воспаления с наилучшими аналитическими характеристиками в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС в отсутствие СД 2 типа. К таковым были отнесены сывороточные концентрации eNOs (дискриминант 235 пг/мл) и антител к ГК (дискриминант 2,7 U). Аналитические характеристики оценки данных параметров представлены на рисунках 75 и 76.

Из таблиц на рисунках видно, что сывороточная концентрации eNOs ниже 235 пг/мл при ИБС ассоциирована с достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 68% (RR 1,68) при NNT 5,5. Уровень анти-ГК выше 2,7 U при ИБС ассоциирован с 2-кратным достоверным увеличением 5-тилетнего относительного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (RR 2,04) при NNT 4,2.

Аналитические характеристики оценки традиционных факторов риска и маркёров ЭД и иммунного воспаления приведены в таблице №32.

Таблица №32. Аналитические характеристики определения уровня маркёров при ИБС.

Показатель	RR	95% CI	NNT
Возраст	1,291	0,783-2,128	11,6
СРБ	1,818	1,125-2,939*	4,7
ФВ	1,676	1,025-2,741*	5,6
pСКФ	2,066	1,208-3,532*	4,2
Возраст+СРБ+ФВ+pСКФ	2,329	1,468-3,695*	2,5
eNOs	1,684	1,035-2,740*	5,5
Анти-ГК	2,039	1,222-3,402*	4,2

*-p<0,05

Далее мы проанализировали возможность использования каждого подтвердившего эффективность маркёра иммунного воспаления при его добавлении к профилю традиционных факторов риска.

При включении в профиль показателя уровня антител к ГК (рисунок 77) выявляются лица с RR более 2,68, NNT, близким к 2 и HR 1,20.

При включении в профиль показателя сывороточной концентрации eNOs (рисунок 78) выявляются лица с RR более 2,65, NNT 1,9 и HR 5,83.

Данные представлены в таблице №33.

Таким образом, при ИБС включение в систему стратификации наряду в добавление к профилю традиционных факторов показателей иммунного воспаления и ЭД улучшает качество оценки риска, позволяя выявлять больных, у которых при наличии профиля традиционных факторов абсолютный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5 лет в 1,2-5 раз выше, и значимо уменьшать число больных, нуждающихся в активных лечебно-диагностических мероприятиях для предотвращения одного неблагоприятного события (NNT), более чем в 1,5 раза.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	8	2	10
Фактор риска отсутствует	34	80	114
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.800
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.298
Относительный риск (RR)	2.682
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.214
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.765
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.077
Снижение относительного риска (RRR)	1.682
Разность рисков (RD)	0.502
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.993
Чувствительность (Se)	0.190
Специфичность (Sp)	0.976

Рисунок 77. Таблица сопряженности 2x2 для кластера традиционных факторов риска с включением концентрации анти-ГК

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	5	1	6
Фактор риска отсутствует	37	81	118
ВСЕГО	42	82	124

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.833
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.314
Относительный риск (RR)	2.658
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.228
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.701
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.153
Снижение относительного риска (RRR)	1.658
Разность рисков (RD)	0.520
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.924
Чувствительность (Se)	0.119
Специфичность (Sp)	0.988

Рисунок 78. Таблица сопряженности 2x2 для кластера традиционных факторов риска с включением концентрации eNOs

По совокупности показателей при ИБС добавление к профилю традиционных факторов риска показателя уровня eNOs более эффективно.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №3

Больной Е., 67 лет, пенсионер, инвалид 3 группы, в прошлом – военный, наблюдался в ГУЗ «Клиническая поликлиника №4» в связи с ИБС. Постинфарктным кардиосклерозом, ХСН, АГ.

С 50-тилетнего возраста подъемы АД до 160/90 мм.рт.ст., с 56 лет наблюдался и лечился в связи со стенокардией. В возрасте 60 лет перенес ИМ нижней стенки ЛЖ, лечился стационарно, КАГ не проводилась, приступы ангинозных болей после ИМ на фоне назначенного лечения перестали беспокоить, но через 3-4 года стал отмечать одышку смешанного характера при повседневных физических нагрузках.

Таблица №33. Аналитические характеристики при включении в систему стратификации риска показателей иммунного воспаления при ИБС

Показатель*	RR**	95% CI	NNT
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ	2,329	1,468-3,695+	2,5
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ+анти-ГК	2,682	1,765-4,077+	2,0
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ+eNOS	2,658	1,701-4,153+	1,9
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ	69,2%	29,7%	НР
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ+анти-ГК	80,0%+	66,7%	1,20
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ+eNOS	83,3%+	14,3%	5,83

Примечание: * оцениваемый профиль/маркёр выделен **жирным шрифтом**
 +-r<0,05 в сравнении с профилем КФР, критерий χ^2
 ** контроль – группа без указанного профиля

7 лет назад после перенесенного ИМ полностью прекратил курение табака, индекс курения на тот момент составлял около 8 пачко x лет. Сахарным диабетом не страдает, ОНМК и нарушения сердечного ритма в анамнезе отрицает.

Постоянно принимает ИАПФ (на момент первичного скрининга периндоприл А 10 мг в сутки), спиронолактон 25 мг утром, мочегонные (торасемид 10 мг утром), β -адреноблокаторы (бисопролол 10 мг 1 раз в день), кардиомагнил и розувастатин 10 мг вечером. Контроль АД – на уровне достигнутой АГ 1 степени (не выше 160/90 мм.рт.ст.), периодически самостоятельно увеличивает дозировку торасемида до 20 мг в сутки при усилении одышки и при появлении отеков на голенях и стопах до исчезновения симптомов.

При физикальном обследовании: сложение нормостеническое, ОТ 86 см. ИМТ 26 кг на м2. АД 150/80 мм.рт.ст. Тоны сердца приглушены, акцент 2 тона над аортой, легкий систолический шум в области верхушки без проведения, ЧСС 60 в минуту. В легких хрипов нет, ЧД 18 в минуту. Печень +2 см, пастозность нижних конечностей.

Лабораторные данные: общий анализ крови в норме. В моче умеренная протеинурия 0,04 г/л, осадок без особенностей. Уровень креатинина 120,2 мкмоль/л, рСКФ 49 мл/мин/1,73м². Глюкоза плазмы крови натощак 4,2 ммоль/л. Общий холестерин 6,9 ммоль/л, ХС-ЛПНП 4,8 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 0,8 ммоль/л.

Инструментальные исследования: ЭКГ – синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия, крупноочаговые изменения в нижней стенке ЛЖ (патологические зубцы Q во II, III и aVF отведениях).

ЭхоКГ: ФВ 38%, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия, признаки диастолической дисфункции по смешанному типу, диффузный гипокинез стенок ЛЖ, акинез нижнего, выраженный гипокинез заднебокового и верхушечного сегментов. Расчетное давление в ЛА 35 мм.рт.ст. Митральная и трикуспидальная регургитация 1-2 степени.

СМАД – АГ 1 степени в дневное и ночное время. ХМ-ЭКГ – на протяжении всего периода мониторинга преобладает синусовый ритм, тяжелых нарушений ритма и проводимости не отмечено, в дневное время 2 эпизода ишемической депрессии сегмента ST в отведениях от передней стенки длительностью 5 и 8 минут соответственно, во время подъемов по лестнице. Тест 6-тиминутной ходьбы – 320 метров (II ФК ХСН по NYHA).

Консультации специалистов: окулист – гипертонический ангиосклероз сетчатки OU.

Выставлен диагноз: ИБС. Постинфарктный (Q-позитивный ИМ нижней стенки в 2004 году) кардиосклероз. ХСН IIБ стадии со сниженной ФВ, достигнут ФК 2. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2 степени, достигнута 1 степень АГ, дислипидемия 2а типа, хроническая болезнь почек 3а стадии (pСКФ 49 мл/мин/1,73м²), риск 4 (очень высокий).

Больной включен в исследование.

Проведены дополнительные обследования: вч-СРБ – 7,7 мг/л, ПФЭ – -17% (соответствует парадоксальной реакции), ЭТ-1 - 5,2 фмоль/л, ффВ – 2,20 ед./мл, eNOs - 218 пг/мл, ИЛ-1 β - 64 пг/мл, ФНО- α – 75 пг/мл, ИЛ-6 – 38 пг/мл. Суммарные антитела к коллагену I и III типов – 0,57 мкг/мл, уровень антител к ХиС – 1,7 U, гиалуроновой кислоте – 3,3 U.

Периндоприл заменен на кандесартан (титрование дозы до 16 мг в сутки), спиронолактон – на эплеренон 50 мг в сутки, доза розувастатина увеличена до 20 мг в сутки. Рекомендован средиземноморский тип диеты, уменьшение потребления поваренной соли.

На этом фоне через 1 год достигнуты целевые значения АД (130/80 мм.рт.ст.). Общий холестерин 4,3 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,6 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,1 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л. Калий 5,2 ммоль/л. ЭхоКГ – ФВ 40%, тест 6-тиминутной ходьбы – 400 метров (II ФК ХСН по NYHA). В течение первого года необходимости увеличивать дозировки мочегонных препаратов не возникала.

В течение второго и третьего года наблюдения также стабильное состояние, без госпитализаций, проводилось плановое лечение. На 4 году наблюдения -

экстренная госпитализация в ПИТ отделения кардиологии КБ СМП №7 в связи с впервые возникшим пароксизмом ФП в тахиформе, осложненным отеком легких. Синусовый ритм удалось восстановить, но удержать в дальнейшем не удалось, выбрана тактика контроля частоты сокращений желудочков. На этом фоне – быстрое прогрессирование ХСН.

Из маркёров системного воспаления и ЭД у больного были изменены следующие показатели (с учетом референсного значения для лиц без сердечно-сосудистых заболеваний): имели место признаки выраженной ЭД как по лабораторным данным (выраженное повышение уровня ЭТ-1, умеренное – ффВ и значительное снижение концентрации eNOs), так и по результатам теста с ЭЗВД в виде парадоксальной реакции на спровоцированную ишемию. Также были значительно повышены сывороточные уровни исследованных ключевых провоспалительных цитокинов - ФНО- α и ИЛ-6, и умеренно – ИЛ-1 β ; из аутоантител отмечено повышение уровня суммарных антител к коллагену (почти в 3 раза) и уровня антител ГК (в 1,5 раза).

По совокупности оцененных нами классических факторов риска (возраст, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ), больной относился к категории лиц очень высокого риска развития ССО в течение 5 лет, абсолютный риск развития событий при сочетании этих факторов, согласно нашим данным, составляет не менее 69,2%. Дополнительные предложенные нами при ИБС в отсутствие СД 2 типа реклассификаторы показали следующие значения: сывороточный уровень антител к ГК у больного (3,3 U) превышал пороговое значение (2,7 U) для максимально уязвимых пациентов, что соответствует коэффициенту риска HR 1,6; уровень eNOs – 218 пг/мл - также был значительно ниже порогового для максимально уязвимых пациентов (235 пг/мл), что соответствует коэффициенту риска HR 5,86.

Таким образом, течение сердечно-сосудистого заболевания и развитие осложнений в течение периода наблюдения в данном клиническом примере также подтвердило эффективность предложенного нами подхода для стратификации максимально уязвимых пациентов при ИБС в отсутствие СД 2 типа.

10.7. Информативность оценки традиционных факторов риска при СД 2 типа в отсутствие ИБС

Исходя из результатов первого этапа кластерного анализа, при СД 2 типа в отсутствие ИБС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносят такие показатели как концентрация ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и уровень систолического АД.

Для оценки информативности использования этих показателей для стратификации риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий мы воспользовались ROC-анализом.

Информативность определения уровня ХС-ЛПНП как фактора 5-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных представлена на рисунке 79.

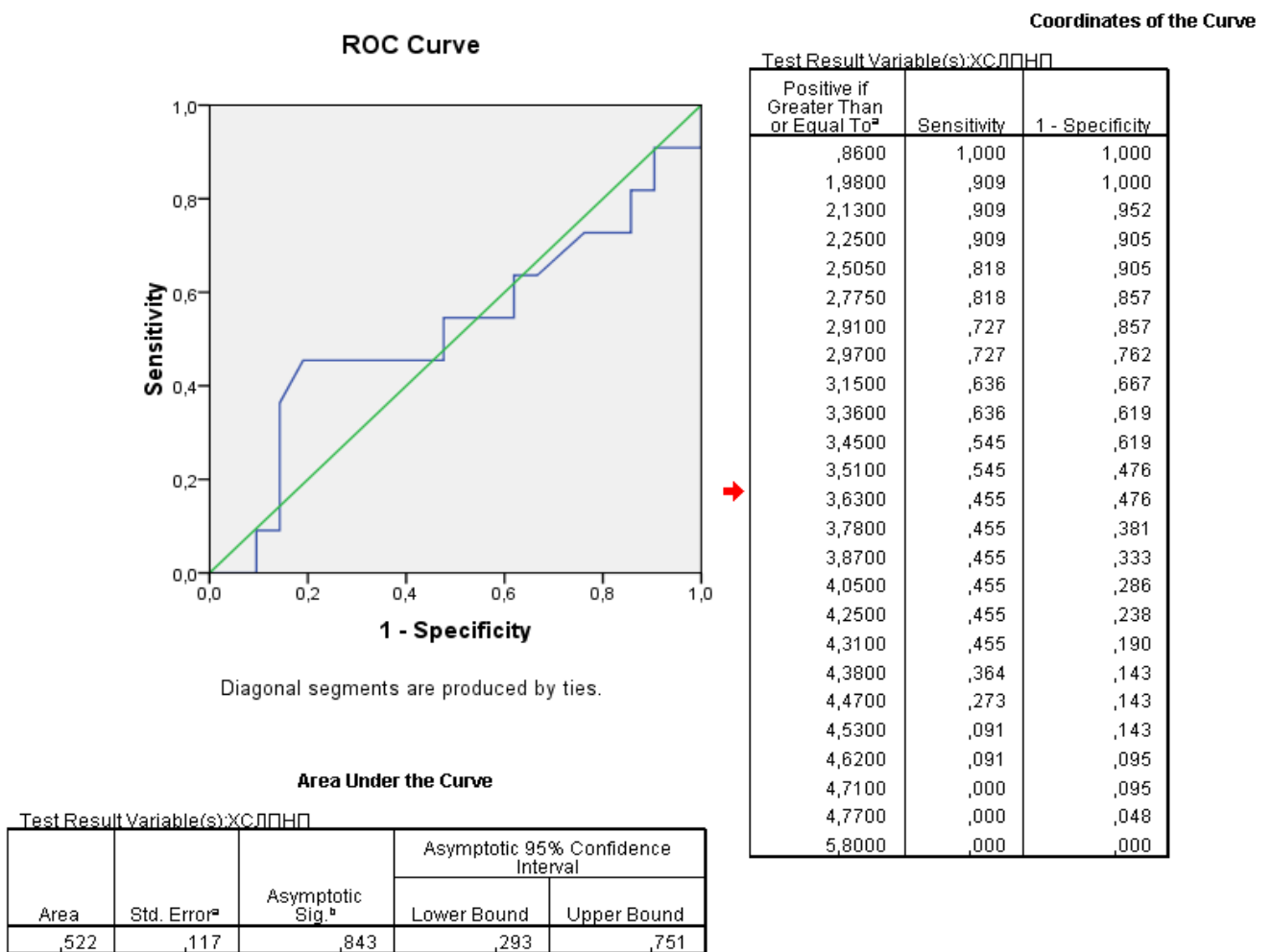


Рисунок 79. Информативность уровня ХС-ЛПНП и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа без ИБС

Как видно из результатов ROC-анализа, оценка уровня ХС-ЛПНП у лиц, страдающих СД 2 типа без ИБС, с целью стратификации 5-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, может быть оценена как «удовлетворительная» (AUC=0,522) с дискриминационным значением 3,6 ммоль/л.

Информативность определения уровня ТГ при СД 2 типа в отсутствие ИБС представлена на рисунке 80.

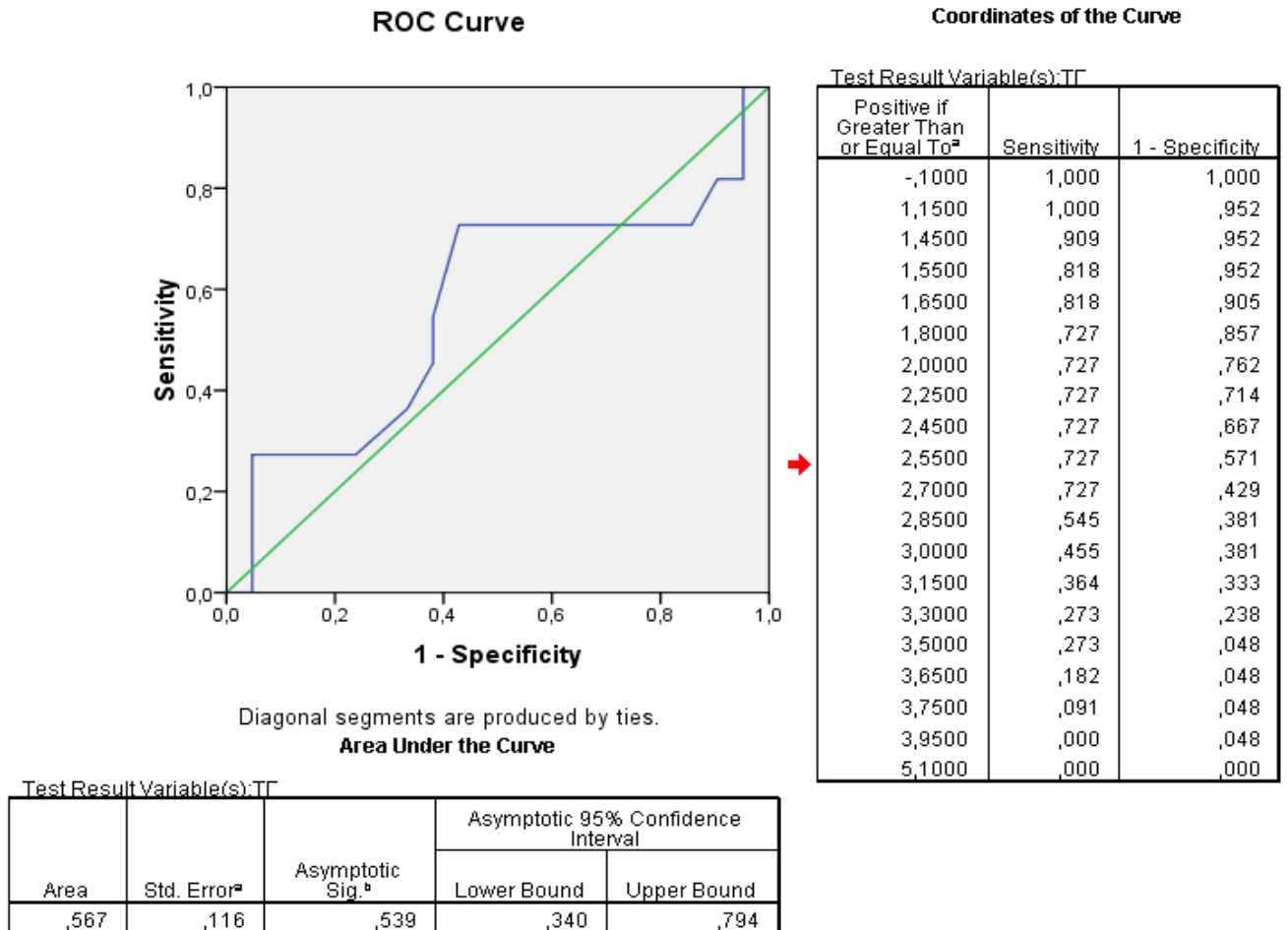


Рисунок 80. Информативность оценки уровня ТГ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа

Как видно из результатов ROC-анализа, информативность уровня ТГ у лиц, страдающих СД 2 типа без ИБС, с целью стратификации 5-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, также может быть оценена как «удовлетворительная» (AUC=0,567) с дискриминационным значением 2,5 ммоль/л.

Информативность оценки концентрации HbA_{1c} представлена на рисунке 81.

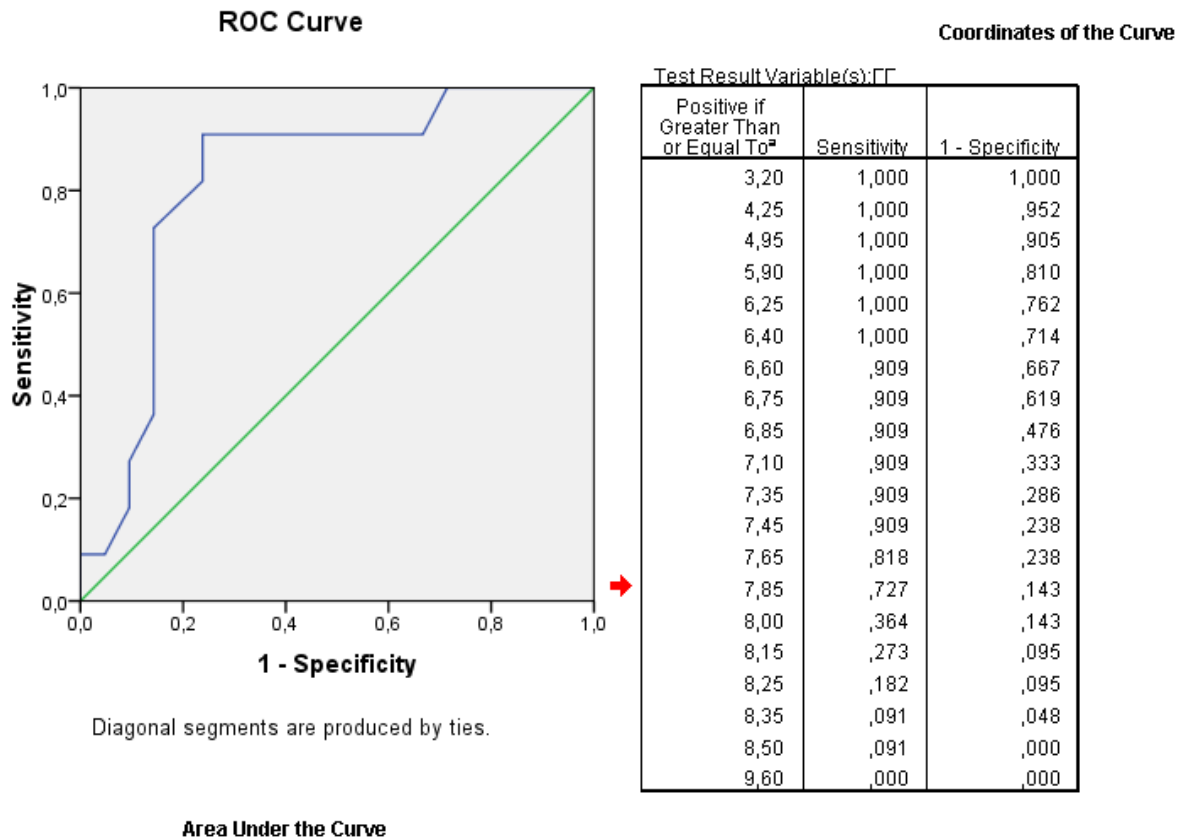


Рисунок 81. Информативность оценки HbA_{1c} и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа

Как видно из графика на рисунке, информативность оценки концентрации HbA_{1c} при СД 2 типа может быть оценена как «отличная» (AUC=0,820) при значении дискриминанта 7,8%.

Информативность оценки уровня САД при СД 2 типа в данной когорте представлена на рисунке 82. Как видно из рисунка, информативность оценки уровня САД при СД 2 типа без ИБС может быть оценена как «хорошая» (AUC=0,623) при значении дискриминанта 145 мм.рт.ст.

Таким образом, профиль наиболее информативных в прогностическом плане традиционных факторов риска в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС включает уровень HbA_{1c} с дискриминационным значением более 7,8% и уровень систолического АД выше 145 мм.рт.ст.

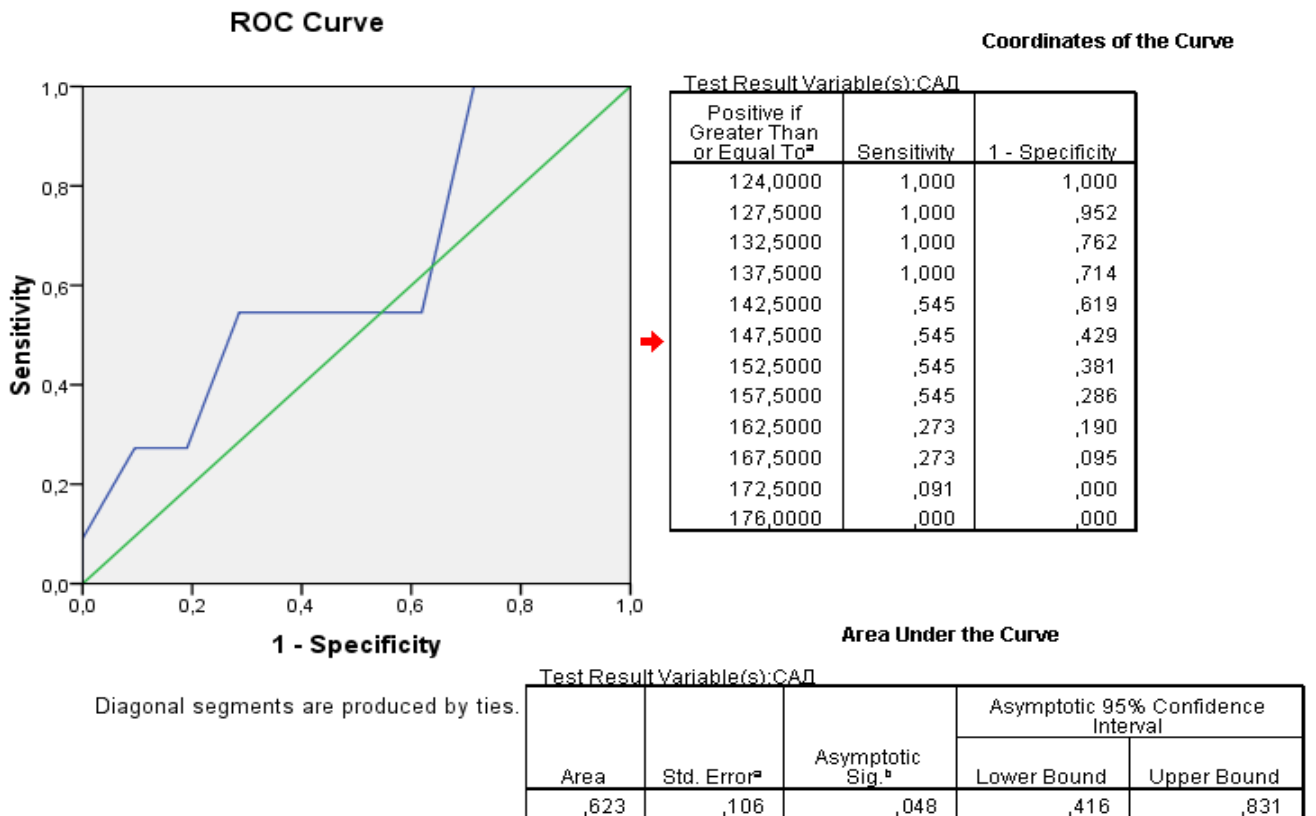


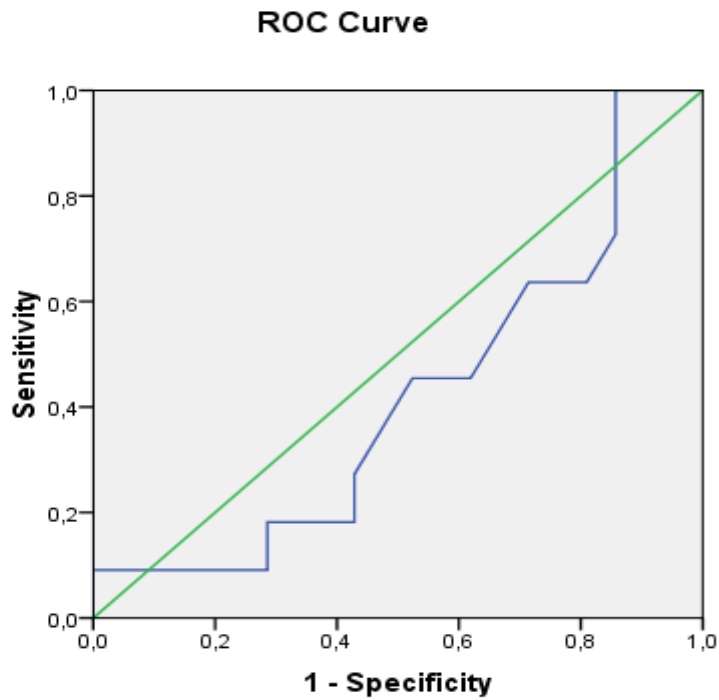
Рисунок 82. Информативность оценки САД и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа без ИБС

10.8. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при СД 2 типа в отсутствие ИБС

Исходя из результатов второго этапа кластерного анализа, при СД 2 типа в отсутствие ИБС профиль наиболее значимых в прогностическом плане маркёров ЭД и иммунного воспаления включает ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ.

Для оценки информативности использования этих показателей для стратификации риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий мы воспользовались ROC-анализом.

Информативность определения уровня ЭТ-1 как фактора 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных представлена на рисунке 83.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): ЭТ1

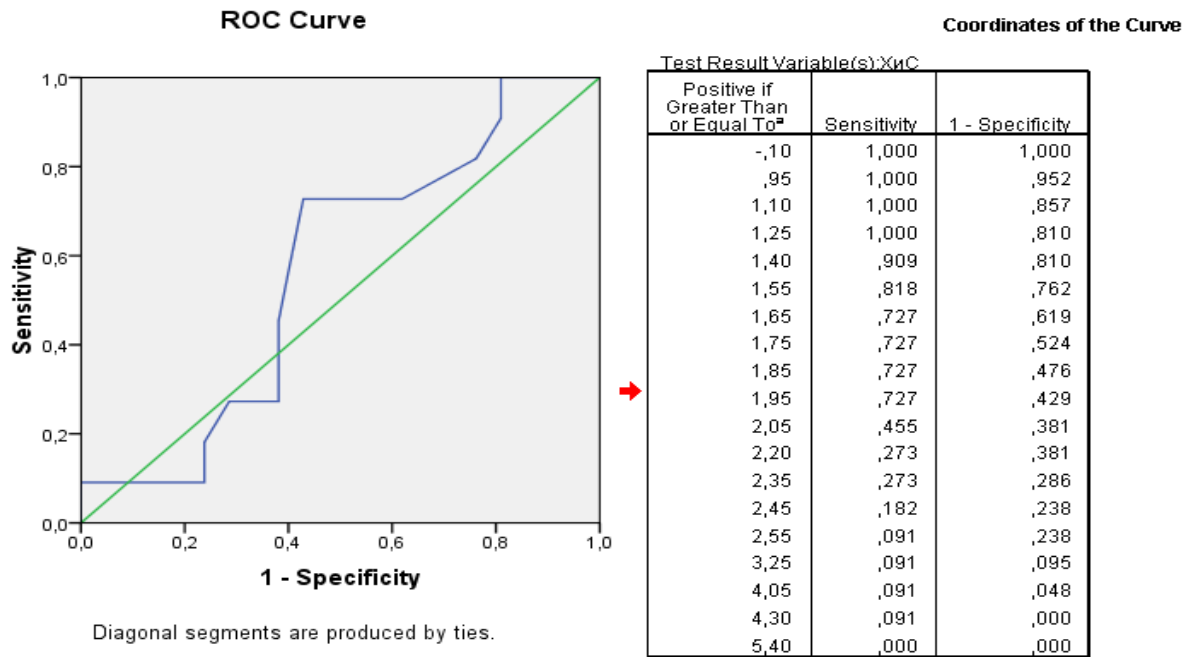
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,418	,107	,451	,208	,627

Рисунок 83. Информативность оценки уровня ЭТ-1 по результатам ROC-анализа при СД 2 типа без ИБС

Как видно из результатов ROC-анализа, оценка уровня ЭТ-1 при СД 2 типа без ИБС с целью стратификации 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений неэффективна ($AUC < 0,5$).

Информативность определения уровня антител к ХиС в данной когорте представлена на рисунке 84. Как видно из графика на рисунке, информативность оценки уровня антител к ХиС при СД 2 типа без ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC = 0,567$) при значении дискриминанта 1,9 U.

Информативность определения ПФЭ в данной когорте представлена на рисунке 85. Как видно из графика, информативность оценки ПФЭ при СД 2 типа без ИБС может быть оценена как «отличная» ($AUC = 0,835$) при значении дискриминанта 5%.

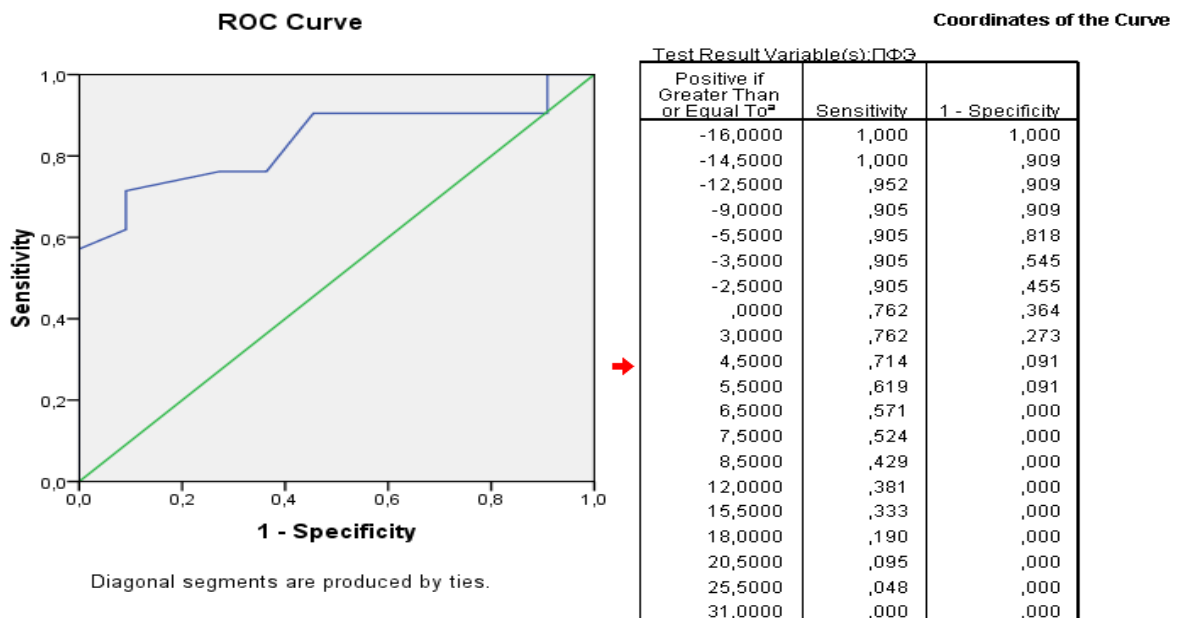


Area Under the Curve

Test Result Variable(s): χ^2

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,567	,104	,039	,362	,772

Рисунок84. Информативность оценки уровня анти-ХиС и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа без ИБС



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): ПФЭ

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,835	,071	,002	,696	,975

Рисунок 85. Прогностическое значение оценки ПФЭ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа без ИБС

Таким образом, наибольшей информативностью среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа в отсутствие ИБС обладают сывороточный уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U) и ПФЭ (дискриминант 5%).

10.9. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа без сопутствующей ИБС

На основании проведенного кластерного и ROC-анализа нами были определены традиционные факторы риска, оценка которых наиболее информативна в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа в отсутствие ИБС.

В профиль традиционных факторов риска уровень HbA_{1c} с дискриминационным значением более 7,8% и уровень систолического АД 145 мм.рт.ст. и выше.

Среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа без ИБС наилучшими характеристиками обладали сывороточный уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U) и ПФЭ (дискриминант 5%).

Для каждого показателя из профиля традиционных факторов риска при помощи статистик сопряженности 2 x 2 с поправкой Иэйтса нами были определены RR, 95% CI и NNT (рисунки 86 и 87).

Из представленной на рисунке таблицы видно, что уровень HbA_{1c} более 7,8% при СД 2 типа в отсутствие ИБС ассоциирован с 2-кратным (RR 2,04), но недостоверным увеличением 5-тилетнего относительного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 3,4.

Уровень систолического АД выше 145 мм.рт.ст. при СД 2 типа в отсутствие ИБС ассоциирован с недостоверным увеличением относительного 5-тилетнего риска развития неблагоприятных событий на 36% (RR 1,36) при NNT 9,4.

При этом профиль (показатель HbA_{1c} + уровень систолического АД) традиционных факторов риска в данной когорте при определенных нами дискриминационных значениях достоверно выявляет лиц с RR 2,98 при NNT 2,1 (рисунок 88).

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	4	3	7
Фактор риска отсутствует	7	18	25
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.571
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.280
Относительный риск (RR)	2.041
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.458
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.831
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	5.010
Снижение относительного риска (RRR)	1.041
Разность рисков (RD)	0.291
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.431
Чувствительность (Se)	0.364
Специфичность (Sp)	0.857

Рисунок 86. Таблица сопряженности 2x2 для HbA_{1c} при СД 2 типа без ИБС

На основании кластерного и ROC-анализа нами также были определены маркёры ЭД и иммунного воспаления с наилучшими аналитическими характеристиками в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений для когорты лиц с СД 2 типа без ИБС. К таковым были отнесены сывороточный уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U) и ПФЭ (дискриминант 5%).

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	6	9	15
Фактор риска отсутствует	5	12	17
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.400
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.294
Относительный риск (RR)	1.360
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.491
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.519
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.561
Снижение относительного риска (RRR)	0.360
Разность рисков (RD)	0.106
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	9.444
Чувствительность (Se)	0.545
Специфичность (Sp)	0.571

Рисунок 87. Таблица сопряженности 2x2 для систолического АД при СД 2 типа без ИБС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	5	2	7
Фактор риска отсутствует	6	19	25
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.714
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.240
Относительный риск (RR)	2.976
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.429
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.284
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.896
Снижение относительного риска (RRR)	1.976
Разность рисков (RD)	0.474
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.108
Чувствительность (Se)	0.455
Специфичность (Sp)	0.905

Рисунок 88. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска при СД 2 типа без ИБС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	8	5	13
Фактор риска отсутствует	3	16	19
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.615
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.158
Относительный риск (RR)	3.897
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.573
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.267
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	11.991
Снижение относительного риска (RRR)	2.897
Разность рисков (RD)	0.457
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.186
Чувствительность (Se)	0.727
Специфичность (Sp)	0.762

Рисунок 89. Таблица сопряженности 2x2 для уровня антител к ХиС при СД 2 типа без ИБС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	9	8	17
Фактор риска отсутствует	2	13	15
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.529
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.133
Относительный риск (RR)	3.971
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.697
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.013
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	15.561
Снижение относительного риска (RRR)	2.971
Разность рисков (RD)	0.396
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.525
Чувствительность (Se)	0.818
Специфичность (Sp)	0.619

Рисунок 90. Таблица сопряженности 2x2 для ПФЭ при СД 2 типа без ИБС

На рисунке 89 представлены аналитические характеристики оценки RR для аутоантител к ХиС.

Из таблицы на рисунке видно, что сывороточная концентрации аутоантител к ХиС, превышающая 1,9 U, при СД 2 типа без сопутствующей ИБС ассоциирована с более чем 3-кратным (RR 3,89) и достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте при NNT 2,2.

На следующем рисунке 90 представлены аналитические характеристики определения ПФЭ. Из рисунка видно, что снижение ПФЭ ниже 5% при СД 2 типа без сопутствующей ИБС ассоциировано с более чем 3-кратным (RR 3,97) достоверным увеличением 5-тилетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при NNT 2,5.

Показатели эффективности использования традиционных факторов риска и маркёров ЭД и иммунного воспаления при СД 2 типа без сопутствующей ИБС представлены в таблице №34.

Таблица №34. Аналитические характеристики определения уровня маркёров в когорте СД 2 типа без ИБС

Показатель	RR	95% CI	NNT
НbA1 _c	2,041	0,831-5,010	3,4
САД	1,360	0,519-3,561	9,4
НbA1 _c +САД	2,976	1,284-6,896*	2,1
Анти-ХиС	3,897	1,267-11,991*	2,2
ПФЭ	3,971	1,013-15,561*	2,5

*-p<0,05

Далее мы проанализировали аналитические характеристики включения каждого подтвердившего эффективность маркёра иммунного воспаления в профиль из традиционных факторов риска.

Так, включение в систему в добавление к профилю традиционных факторов риска уровня антител к ХиС (рисунок 91) достоверно выявляет лиц с RR 3,09, NNT 1,8 и HR 1,60. Включение в профиль наряду с профилем из традиционных факторов риска ПФЭ (рисунок 92) достоверно выявляет лиц с RR 3,61, NNT 1,7 и HR, равным 5,83. Данные представлены в таблице №35.

Таблица №35. Аналитические характеристики при включении в систему стратификации риска показателей иммунного воспаления и ЭД при СД 2 типа без ИБС.

Показатель*	RR	95% CI	NNT
НbA1 _c +САД	2,976	1,284-6,896**	2,1
НbA1 _c +САД+Анти-Хис	3,086	1,423-6,689**	1,9
НbA1 _c +САД + ПФЭ	3,611	1,643-7,939**	1,7
НbA1 _c +САД	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР 71,4%	Доля лиц с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР 24,0%	NR
НbA1 _c +САД+Анти-Хис	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР и положительном маркёре 80,0%+	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР и отрицательном маркёре 50,0%	1,60
НbA1 _c +САД + ПФЭ	83,3%+	14,3%	5,83

+ $p < 0,05$ в сравнении с профилем КФР, критерий χ^2
 **- $p < 0,05$, контроль – группа без указанного профиля КФР

Примечание: * оцениваемый профиль/маркёр выделен жирным шрифтом

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	4	1	5
Фактор риска отсутствует	7	20	27
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.800
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.259
Относительный риск (RR)	3.086
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.395
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.423
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.689
Снижение относительного риска (RRR)	2.086
Разность рисков (RD)	0.541
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.849
Чувствительность (Se)	0.364
Специфичность (Sp)	0.952

Рисунок 91. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с включением показателя антител к ХиС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	5	1	6
Фактор риска отсутствует	6	20	26
ВСЕГО	11	21	32

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.833
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.231
Относительный риск (RR)	3.611
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.402
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.643
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	7.939
Снижение относительного риска (RRR)	2.611
Разность рисков (RD)	0.603
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1.660
Чувствительность (Se)	0.455
Специфичность (Sp)	0.952

Рисунок 92. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с включением ПФЭ

Таким образом, при СД 2 типа в отсутствие ИБС включение показателя уровня антител к ХиС и ПФЭ в систему стратификации риска в добавление к профилю традиционных факторов улучшает качество оценки риска, позволяя выявлять больных, у которых абсолютный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5 лет более чем в 1,5-5 раз выше и уменьшать более чем на 20% количество больных, нуждающихся в активных лечебно-диагностических мероприятиях для предотвращения одного неблагоприятного события.

По совокупности характеристик в данной когорте больных наиболее эффективно добавление к профилю традиционных факторов риска такого маркера как ПФЭ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №4

Пациентка К., 64 лет, пенсионерка, наблюдалась в поликлинике ГУЗ КБ СМП №7 у эндокринолога и терапевта в связи СД 2 типа и АГ.

СД диагностирован 4 года назад, 2 года соблюдала диету, 2 года назад назначен метформин в дозе 1000 мг в сутки, который и принимала до момента включения в исследование.

Повышения АД отмечала «с молодости», до невысоких цифр, связывала с особенностями профессии (до пенсии работала школьным учителем музыки), перманентная терапия АГ назначалась неоднократно, но больная по своему усмотрению прекращала лечение при стабилизации АД, на момент первичного скрининга принимала лозартан 50 мг утром.

В анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний нет, никогда не курила.

При физикальном обследовании: сложение гиперстеническое, ОТ 105 см. ИМТ 32 кг на м². АД на обеих руках 145/90 мм.рт.ст. Тоны сердца чистые, ритмичные, ЧСС 84 в минуту. В легких хрипов нет, ЧД 18 в минуту. Отеков нет.

Лабораторные данные: общий анализ крови и мочи в норме. Тест на микроальбуминурию отрицательный. Уровень креатинина 81,0 мкмоль/л, рСКФ 66

мл/мин/1,73м². Гликированный гемоглобин 8,3%. Общий холестерин 3,5 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,1 ммоль/л, ХС-ЛПВП 0,6 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л.

Инструментальные исследования: ЭКГ – синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭхоКГ: ФВ 52%, признаки концентрической гипертрофии левого желудочка, диастолическая дисфункция 1 типа. NT-pro-BNP – 96 пг/мл. СМАД – АГ 1 степени в ночное время, найт-пикер.

Консультации специалистов: окулист – гипертонический ангиосклероз сетчатки ОУ. Признаков диабетического поражения сетчатки не выявлено.

Невролог: диабетическая полинейропатия, начальная стадия.

ДС БЦА - ТКИМ 1,2 мм. Бляшек в каротидной зоне нет. Фотоплетизмография: ИЖ 14 м/с. ЛПИ 0,87 – диагностирован субклинический атеросклероз.

Ангиохирург: диабетическая макроангиопатия сосудов нижних конечностей, доклиническая стадия.

Выставлен диагноз: Сахарный диабет, тип 2, целевой гликированный гемоглобин менее 7%. Гипертоническая болезнь II стадии, АГ 1 степени. Ожирение 1 степени, риск 4 (очень высокий).

Включена в исследование. Проведена коррекция лечения: метформин заменен на глибомет 2,5/400 мг 2 раза в день, в течение месяца дозировка увеличена до 3 таблеток в сутки, усилена антигипертензивная терапия – назначен индапамид 2,5 мг утром и увеличена дозировка лозартана до 100 мг в сутки в 2 приема. Назначен аторвастатин в суточной доз 20 мг и кмшечно-растворимая форма ацетилсалициловой кислоты – 100 мг 1 раз в сутки.

Проведены дополнительные обследования: вч-СРБ – 4,05 мг/л. ПФЭ - 6% (соответствует критериям эндотелиальной дисфункции), ЭТ-1 - 1,26 фмоль/л, ффВ – 5,4 ед./мл, eNOs - 373 пг/мл, ИЛ-1β - 161 пг/мл, ФНО-α – 31 пг/мл, ИЛ-6 – 20 пг/мл. Суммарные антитела к коллагену I и III типов – 0,17 мкг/мл, уровень антител к ХиС – 0,9 U, к гиалуроновой кислоте – 2,14 U.

На этом фоне через 3 месяца достигнуты значения АД в пределах целевых (140/90) значений, HbA_{1c} снизился до 7,9%. СМАД – преимущественно нормотония в дневное и ночное время. Дипер.

В течение 5 лет наблюдения состояние оставалось стабильным, на фоне явного повышения приверженности к терапии – достигнуто целевое АД, уровень HbA_{1c} снизился и колебался в пределах 7-8%, сердечно-сосудистых событий за это время не отмечено, хотя по данным ДС БЦА через 5 лет - ТКММ 1,4 мм, в общей сонной артерии – формирующаяся атеросклеротическая бляшка. Фотоплетизмография: ИЖ 15 м/с. ЛПИ 0,83 – инструментальные признаки прогрессирования бессимптомного атеросклеротического сосудистого поражения.

Из маркёров системного воспаления и ЭД у больного были изменены следующие показатели (с учетом референсного значения для лиц без сердечно-сосудистых заболеваний): значительно повышены сывороточные уровни ЭТ-1, ффВ (более, чем в 4 раза), ИЛ-1 β , ФНО- α , (в 3-4 раза), умеренно – уровень ИЛ-6 и антител к гиалуроновой кислоте.

Отмечена умеренная ЭД по результатам пробы с ЭЗВД.

По совокупности оцененных нами классических факторов риска (уровень HbA_{1c} и САД), больная относилась к категории лиц очень высокого риска развития ССО в течение 5 лет, абсолютный риск развития сердечно-сосудистых событий при сочетании этих факторов при СД 2 типа, согласно нашим данным, составляет не менее 71,4%. Дополнительные предложенные нами для данной когорты реклассификаторы не подтвердили наличие экстремального риска у больной: ПФЭ был выше дискриминационного значения для отнесения к данной группе, уровень антител к ХИС – ниже. При таких значениях реклассифицирующих показателей абсолютный риск уменьшается в 2-5 раз, что было подтверждено особенностями течения заболевания у данной больной: несмотря на прогрессирование атеросклеротического процесса в течение 5 лет наблюдения, сердечно-сосудистых осложнений в данном случае не отмечено.

Таким образом, течение сердечно-сосудистого заболевания и развитие осложнений в течение периода наблюдения в данном клиническом примере также

подтвердило эффективность предложенного нами подхода для стратификации максимально уязвимых пациентов при СД 2 типа в отсутствие ИБС.

10.10. Информативность оценки традиционных факторов риска при СД 2 типа и ИБС

Исходя из результатов первого этапа кластерного анализа, при СД 2 типа и ИБС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносят такие показатели как возраст, уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ.

Для оценки информативности этих показателей для стратификации риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий мы воспользовались ROC-анализом.

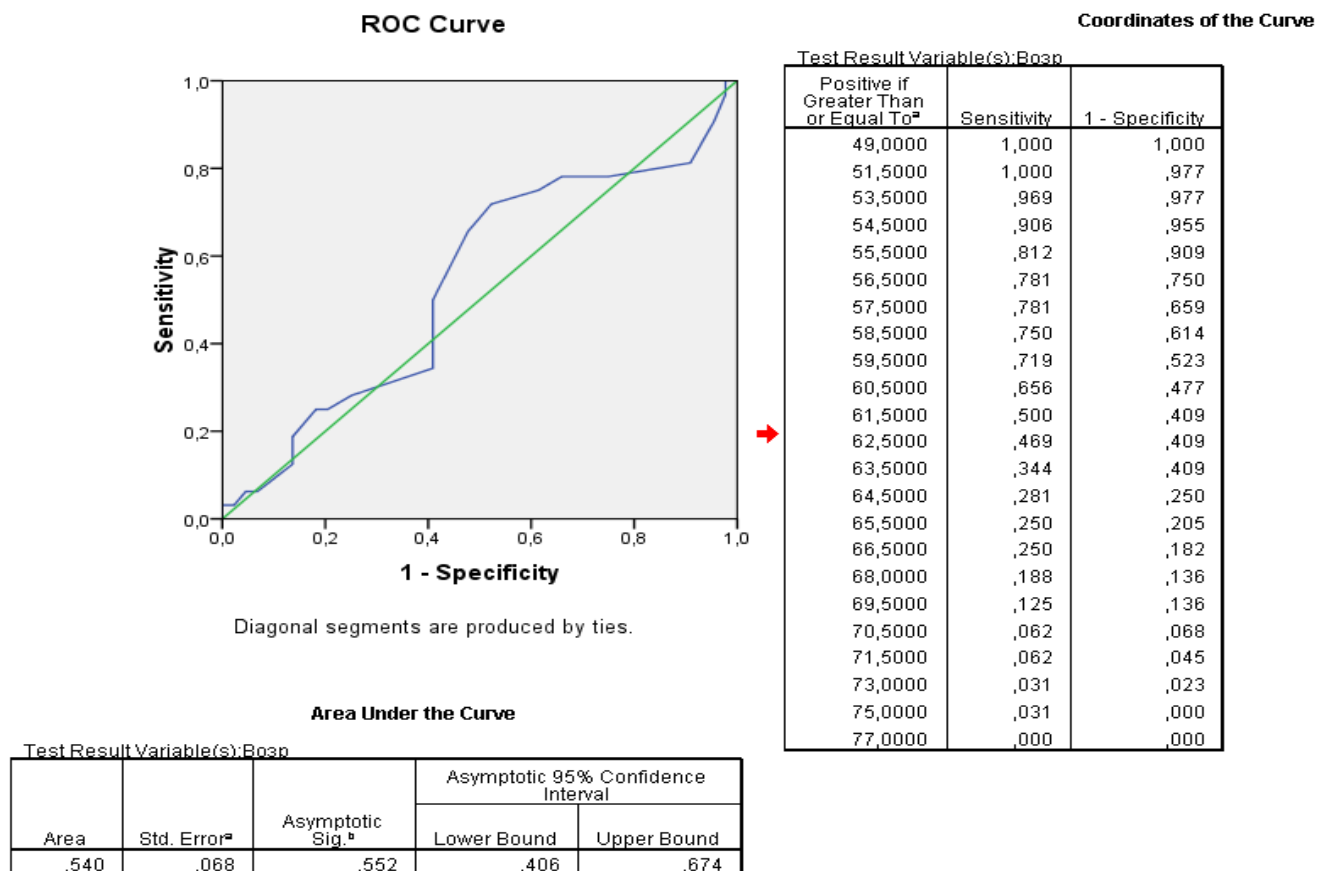


Рисунок 93. Информативность учета возраста по результатам ROC-анализа при СД 2 типа с сопутствующей ИБС

Информативность учета возраста как фактора 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных представлена на рисунке 93.

Как видно из графика, 5-тилетняя информативность учета возраста при СД 2 типа с сопутствующей ИБС может быть оценена как «удовлетворительная» ($AUC=0,540$) при значении дискриминанта 62 года.

Информативность оценки концентрации HbA_{1c} представлена на рисунке 94.

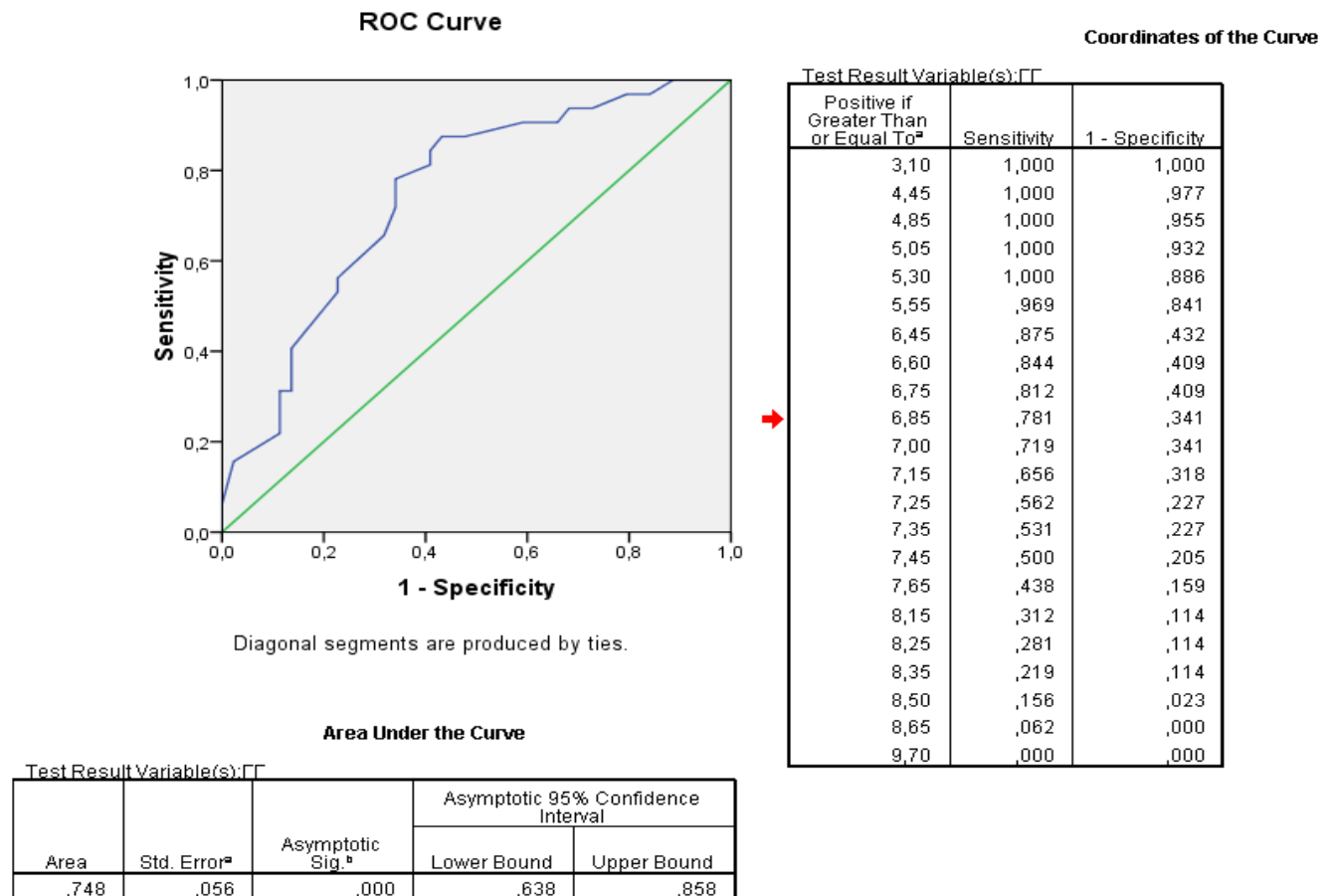


Рисунок 94. Информативность оценки HbA_{1c} и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

Как видно из графика, информативность оценки концентрации HbA_{1c} при СД 2 типа на фоне ИБС может быть оценена как «очень хорошая» ($AUC=0,748$) при значении дискриминанта 6,9%.

Информативность оценки уровня $vч$ -СРБ в данной когорте представлена на рисунке 95. Как видно из рисунка , информативность оценки уровня $vч$ -СРБ при СД 2 типа с ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,612$) при значении

дискриминанта 4,75 мг/л.

Информативность оценки ФВ при ИБС на фоне СД 2 типа представлена на рисунке 96. Как видно из рисунка, использование показателя ФВ в данной когорте больных для стратификации риска развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет малоинформативно (AUC менее 0,5).

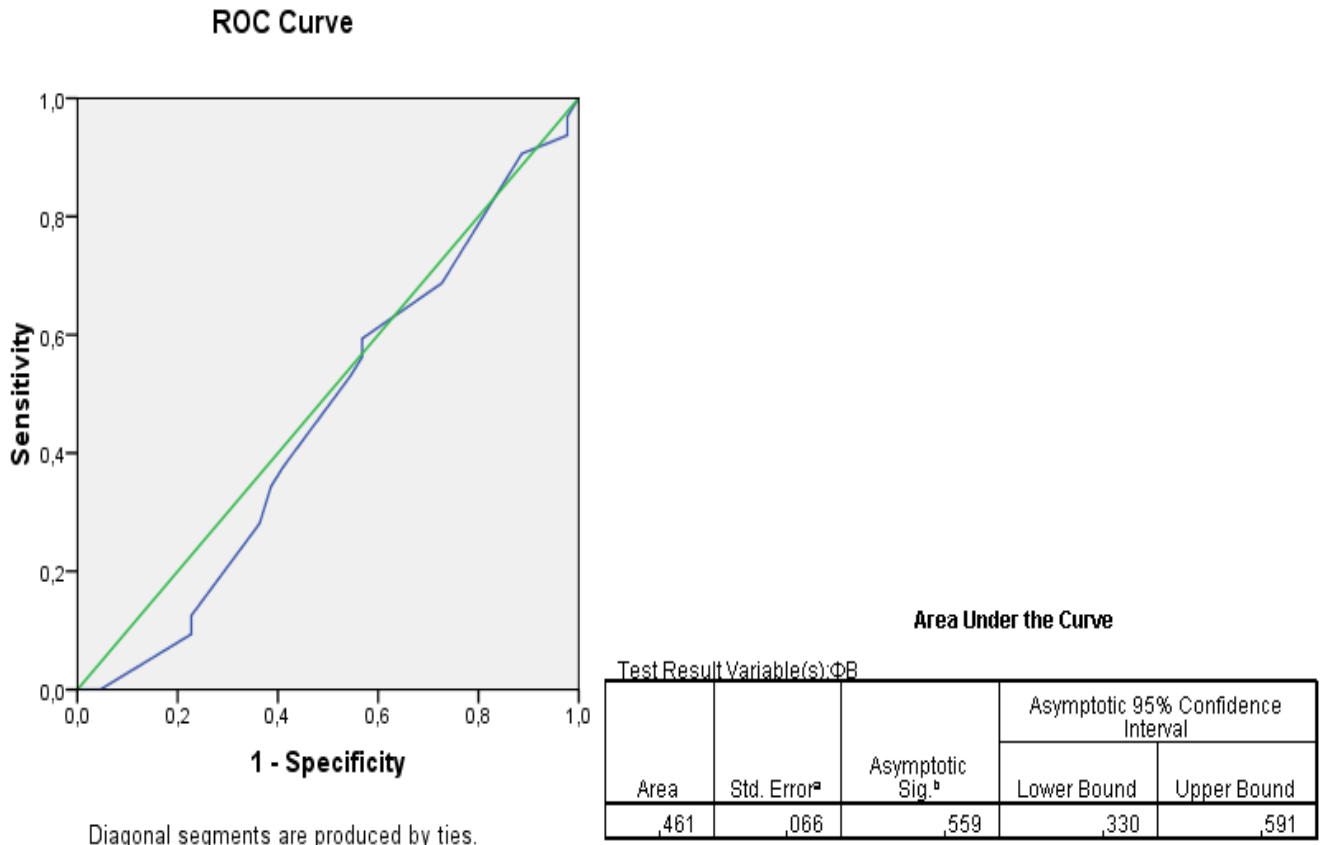


Рисунок 95. Информативность оценки ФВ при СД 2 типа и ИБС

Информативность оценки рСКФ при СД 2 типа с ИБС представлена на рисунке 97. Как видно из рисунка 97, информативность оценки рСКФ в данной когорте может быть оценена как «хорошая» (AUC=0,647) при значении дискриминанта 43 мл/мин/1,73м².

Таким образом, традиционными факторами риска, которые наиболее информативны в плане оценки 5-тилетней вероятности наступления сердечно-сосудистых осложнений при ИБС в когорте больных с СД 2 типа, являются уровень HbA_{1c} с дискриминационным значением более 6,9%, уровень вч-СРБ выше 4,75 мг/л и рСКФ менее 43 мл/мин/1,73м².

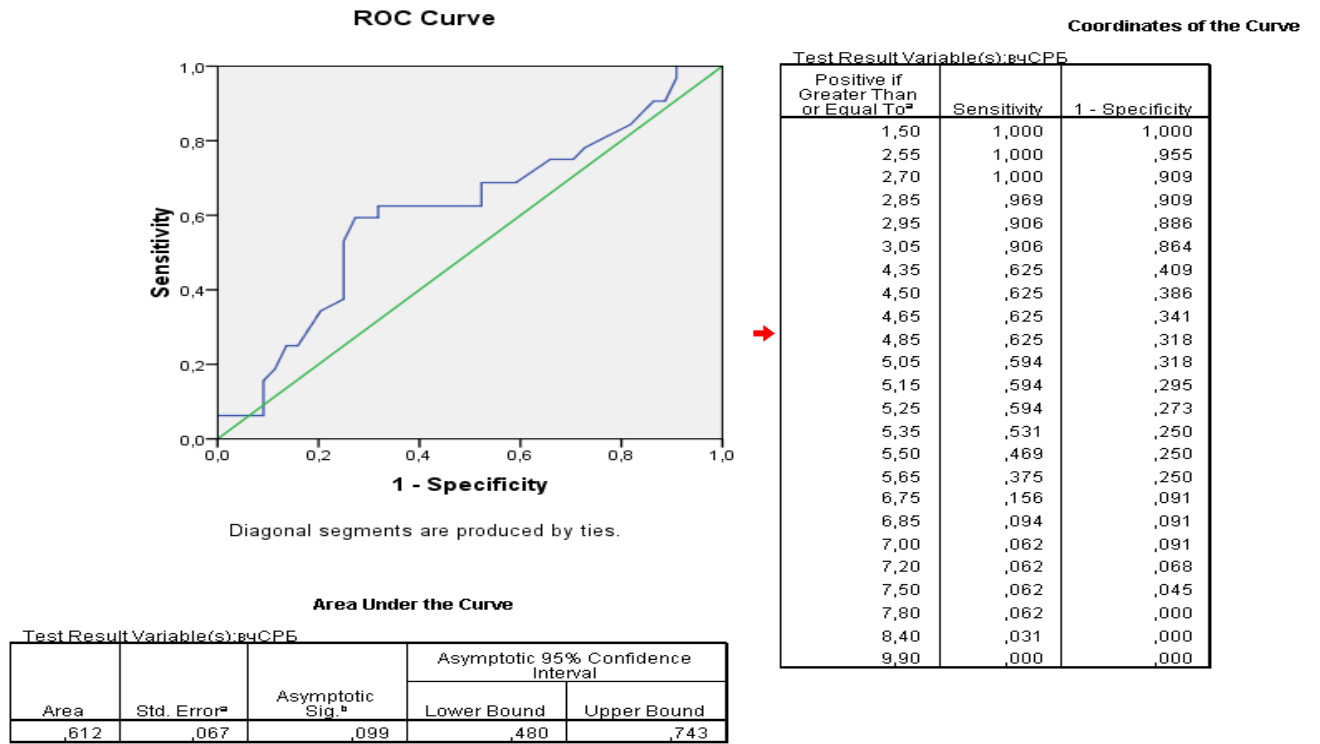


Рисунок 96. Информативность оценки уровня вч-СРБ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

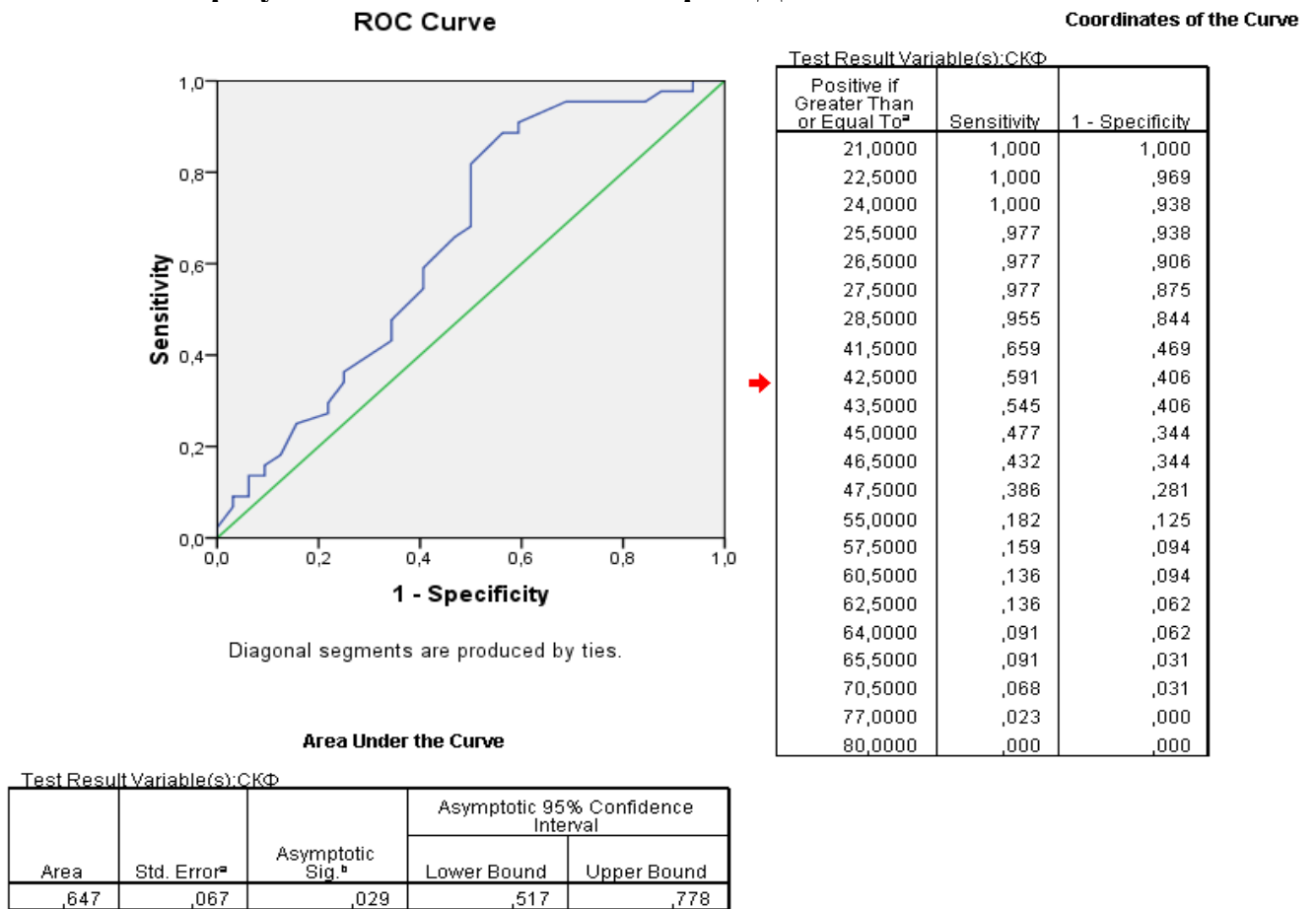


Рисунок 97. Информативность оценки рСКФ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

10.11. Информативность оценки маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления при СД 2 типа и ИБС

Исходя из результатов второго этапа кластерного анализа, при СД 2 типа с сопутствующей ИБС среди маркёров ЭД и иммунного воспаления наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносят такие показатели как ффВ, ИЛ-6, уровень суммарных антител к коллагену I и III типов и антител к ГК.

Для оценки информативности оценки этих показателей в наступлении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий мы воспользовались ROC-анализом.

Информативность определения уровня ффВ как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных представлена на рисунке 98.

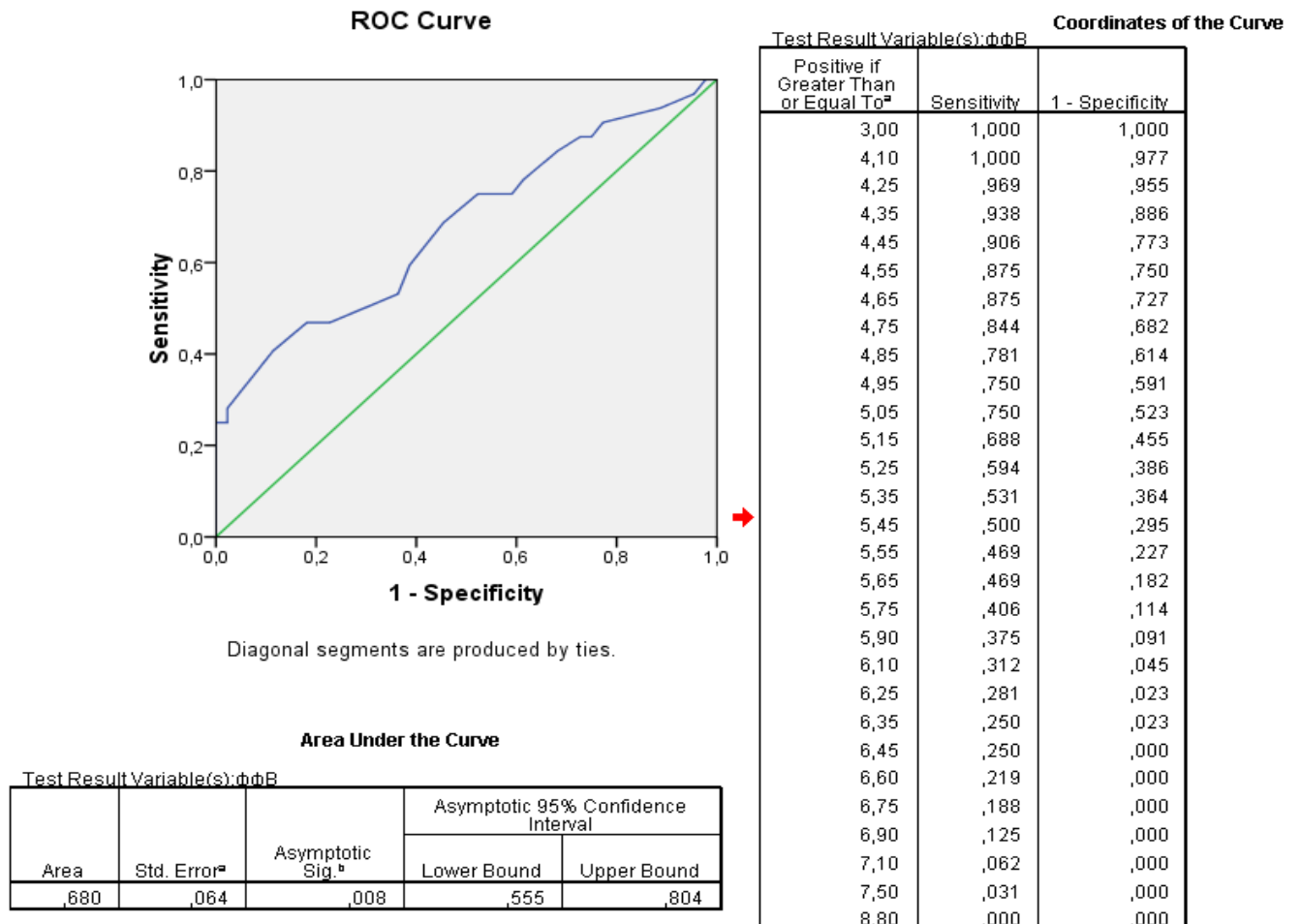


Рисунок 98. Информативность оценки уровня ффВ и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

Информативность определения уровня ИЛ-6 как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных представлена на рисунке 99.

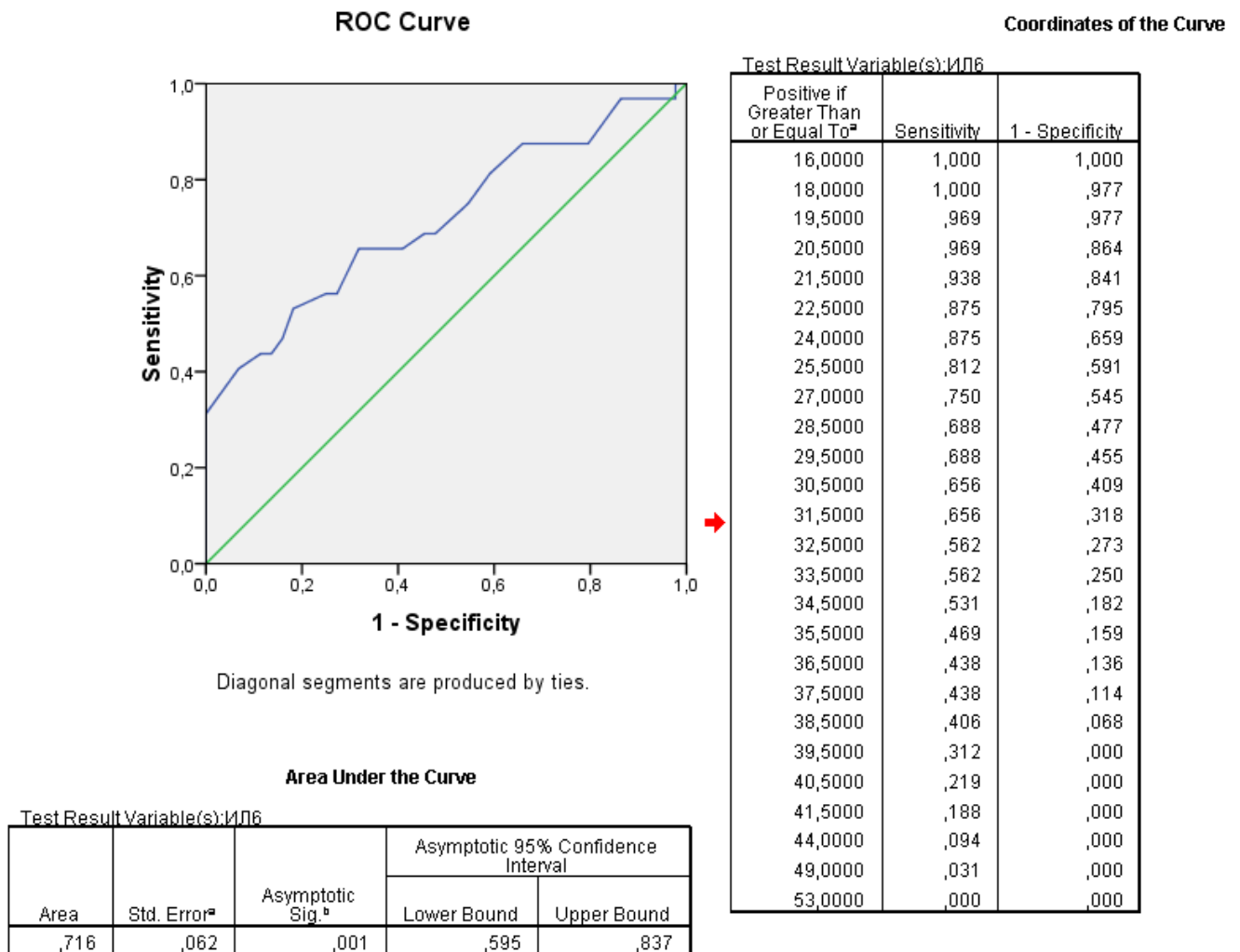


Рисунок 99. Информативность оценки уровня ИЛ-6 и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

Как видно из графика на рисунке, информативность оценки уровня ИЛ-6 при СД 2 типа с сопутствующей ИБС может быть оценена как «очень хорошая» (AUC=0,716) при значении дискриминанта 32 пг/мл.

Информативность определения уровня антител к ГК как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа с сопутствующей ИБС представлена на рисунке 100.

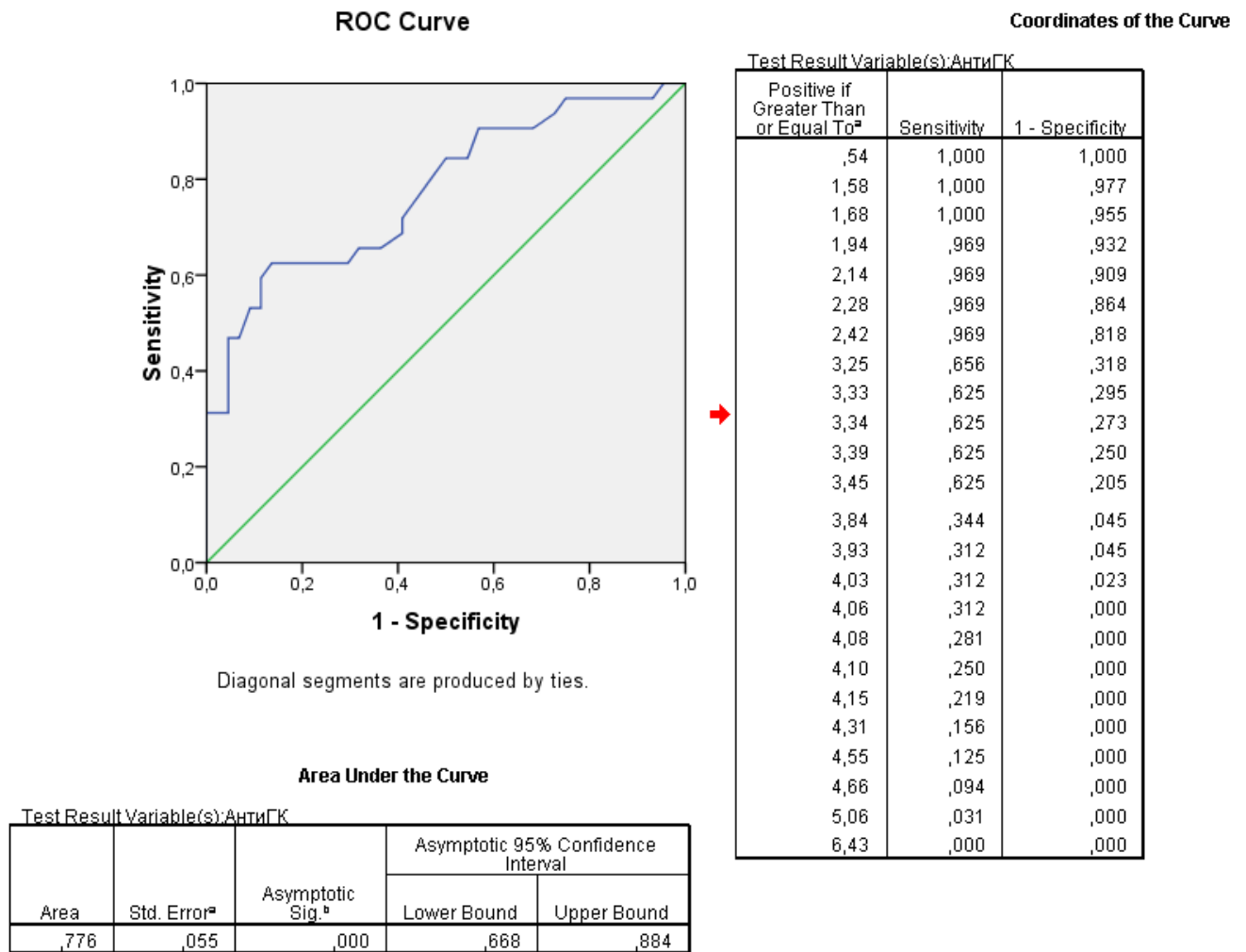


Рисунок 100. Информативность оценки анти-ГК и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

Как видно из графика, информативность оценки определения антител к ГК при СД 2 типа с сопутствующей ИБС может быть оценена как «очень хорошая» ($AUC=0,776$) при значении дискриминанта 3,33 U.

Информативность определения уровня суммарных антител к коллагену как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных представлена на рисунке 101.

Как видно из графика, информативность оценки определения уровня суммарных антител к коллагену при СД 2 типа с сопутствующей ИБС может быть оценена как «хорошая» ($AUC=0,669$) при значении дискриминанта 0,32 мкг/мл.

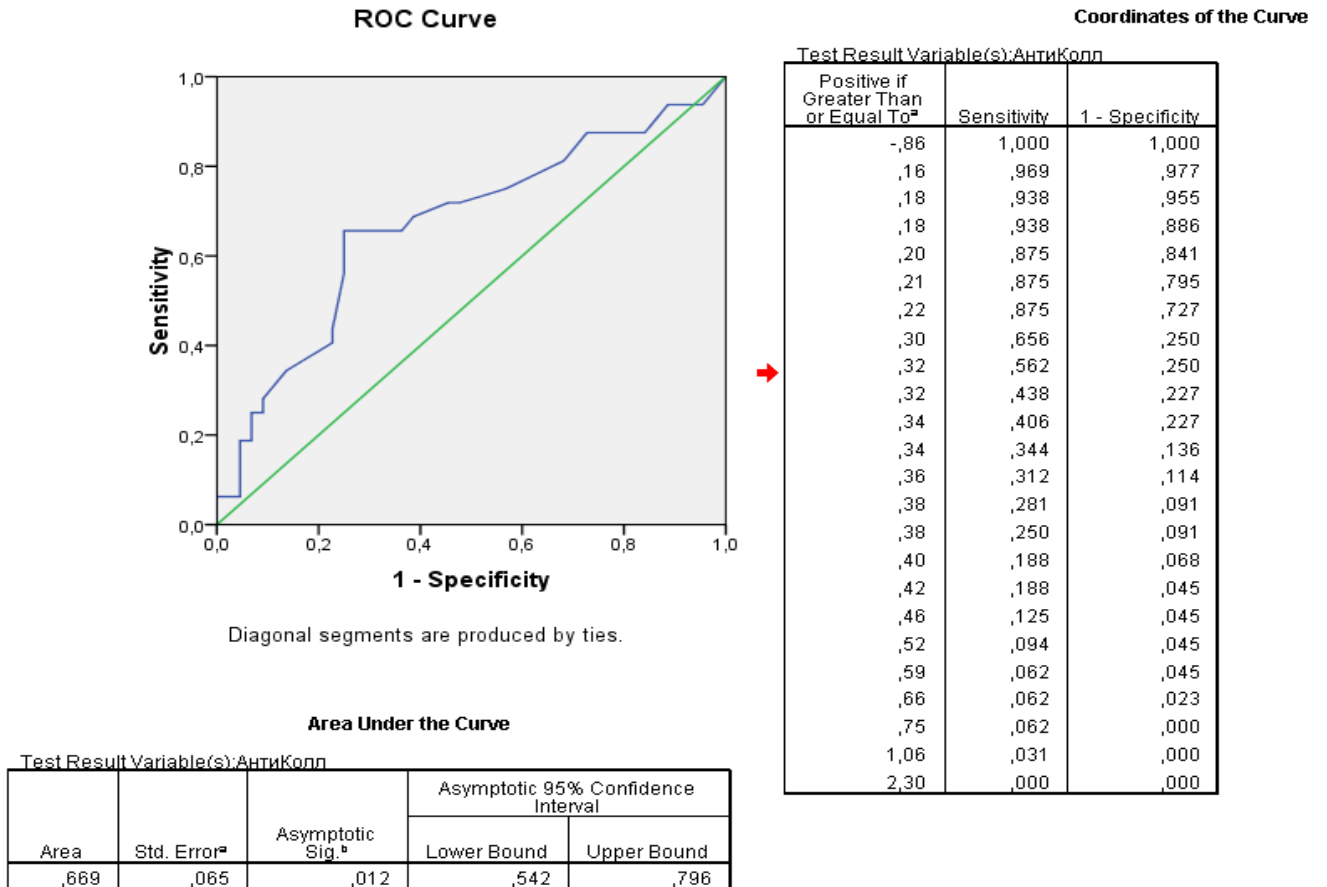


Рисунок 101. Информативность оценки уровня антител к коллагену и дискриминационное значение по результатам ROC-анализа при СД 2 типа и ИБС

Таким образом, наибольшей информативностью среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа и сопутствующей ИБС обладает сывороточный уровень ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл) и уровень антител к ГК (дискриминант 3,33 U).

10.12. Аналитические характеристики системы оценки при внесении показателей иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа и сопутствующей ИБС

На основании проведенного кластерного и ROC-анализа нами был выделен профиль традиционных факторов риска, оценка которых наиболее информативна

в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа в сочетании с ИБС.

В данный профиль вошли следующие показатели: уровень HbA_{1c} с дискриминационным значением 6,9%, уровень вч-СРБ выше 4,75 мг/л и рСКФ менее 43 мл/мин/1,73м². Среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте наибольшей информативностью обладали сывороточный уровень ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл) и уровень антител к ГК (дискриминант 3,3 U).

Для каждого показателя из профиля традиционных факторов риска при помощи статистик сопряженности 2 x 2 с поправкой Иэйтса нами были определены RR, 95% CI и NNT.

Как видно (рисунок 102), уровень HbA_{1c} выше 6,9% в когорте лиц с СД 2 типа и ИБС ассоциирован с почти 3-кратным достоверным увеличением (RR 2,89), 5-тилетнего относительного риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 2,6.

Уровень вч-СРБ выше 4,75 мг/л в данной когорте (рисунок 103) ассоциирован с 2-кратным достоверным увеличением (RR 2,06), 5-тилетнего относительного риска неблагоприятных сосудистых событий при NNT 3,3.

рСКФ менее 43 мл/мин/1,73м² в данной когорте (рисунок 104) ассоциирована с 50% -ным (RR 1,51), но недостоверным увеличением риска неблагоприятных событий при NNT 5,8.

Профиль выделенных нами традиционных факторов риска при определенных нами дискриминационных значениях достоверно выявляет в данной когорте больных с RR 2,08 при NNT 2,5 (рисунок 105).

Уровень ИЛ-6 выше 32 пг/мл (рисунок 106) ассоциирован с более чем 2-кратным (RR 2,08) достоверным увеличением риска неблагоприятных событий в данной когорте при NNT 3,1.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	25	17	42
Фактор риска отсутствует	7	27	34
ВСЕГО	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.595
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.206
Относительный риск (RR)	2.891
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.360
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.428
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	5.855
Снижение относительного риска (RRR)	1.891
Разность рисков (RD)	0.389
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.568
Чувствительность (Se)	0.781
Специфичность (Sp)	0.614

Рисунок 102. Таблица сопряженности 2x2 для уровня HbA_{1c}

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	20	14	34
Фактор риска отсутствует	12	30	42
ВСЕГО	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.588
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.286
Относительный риск (RR)	2.059
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.283
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.182
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.585
Снижение относительного риска (RRR)	1.059
Разность рисков (RD)	0.303
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.306
Чувствительность (Se)	0.625
Специфичность (Sp)	0.682

Рисунок 103. Таблица сопряженности 2x2 для уровня вч-СРБ

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	18	17	35
Фактор риска отсутствует	14	27	41
<i>ВСЕГО</i>	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.514
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.341
Относительный риск (RR)	1.506
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.272
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0.884
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2.567
Снижение относительного риска (RRR)	0.506
Разность рисков (RD)	0.173
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	5.786
Чувствительность (Se)	0.563
Специфичность (Sp)	0.614

Рисунок 104. Таблица сопряженности 2x2 для рСКФ

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	7	2	9
Фактор риска отсутствует	25	42	67
<i>ВСЕГО</i>	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.778
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.373
Относительный риск (RR)	2.084
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.238
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.306
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.326
Снижение относительного риска (RRR)	1.084
Разность рисков (RD)	0.405
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.471
Чувствительность (Se)	0.219
Специфичность (Sp)	0.955

Рисунок 105. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска при СД 2 типа и ИБС

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	18	11	29
Фактор риска отсутствует	14	33	47
ВСЕГО	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.621
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.298
Относительный риск (RR)	2.084
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.267
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.235
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.516
Снижение относительного риска (RRR)	1.084
Разность рисков (RD)	0.323
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.098
Чувствительность (Se)	0.563
Специфичность (Sp)	0.750

Рисунок 106. Таблица сопряженности 2x2 для ИЛ-6

Уровень анти-ГК выше 3,3 U (рисунок 107) в когорте лиц с СД 2 типа и ИБС ассоциирован с более чем 2-кратным (RR 2,36) достоверным увеличением риска неблагоприятных событий при 2,8.

Показатели эффективности использования традиционных факторов риска и маркёров ЭД и иммунного воспаления при СД 2 типа с сопутствующей ИБС представлены в таблице №36.

Далее мы проанализировали аналитические характеристики включения каждого подтвердившего эффективность маркёра иммунного воспаления в профиль традиционных факторов риска.

Так, внесение в профиль уровня ИЛ-6 (рисунок 108) достоверно выявляет лиц с RR 2,27, NNT 2,1 и HR 1,71.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	21	13	34
Фактор риска отсутствует	11	31	42
ВСЕГО	32	44	76

Расчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.618
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.262
Относительный риск (RR)	2.358
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.292
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.330
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.180
Снижение относительного риска (RRR)	1.358
Разность рисков (RD)	0.356
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.811
Чувствительность (Se)	0.656
Специфичность (Sp)	0.705

Рисунок 107. Таблица сопряженности 2x2 для анти-ГК

Таблица №36. Аналитические характеристики определения уровня маркёров в когорте лиц с СД 2 типа и ИБС

Показатель	RR	95% CI	NNT
HbA _{1c}	2,891	1,428-5,855*	2,6
вч-СРБ	2,059	1,182-3,585*	3,3
pСКФ	1,506	0,884-2,567	5,8
HbA _{1c} +вч-СРБ+pСКФ	2,084	1,306-3,326*	2,5
ИЛ-6	2,084	1,235-3,516*	3,1
Анти-ГК	2,358	1,330-4,180*	2,8

*-p<0,05

Внесение в профиль уровня антител к ГК (рисунок 109) достоверно выявляет лиц с RR 1,86 при NNT, равным 2,9 и HR 3,75.

Данные представлены в таблице №37 .

Таким образом, при СД 2 типа и сопутствующей ИБС включение показателей уровня анти-ГК и ИЛ-6 в систему стратификации риска в добавление к профилю традиционных факторов улучшает качество оценки риска, позволяя выявлять больных, у которых абсолютный риск развития неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий в ближайшие более чем в 1,7-3,7 раз выше и уменьшать более чем на 25% количество больных, нуждающихся в активных лечебно-диагностических мероприятиях для предотвращения одного неблагоприятного события.

С учетом показателей NNT и HR, в когорте лиц с СД 2 типа и сопутствующей ИБС с практической точки зрения может быть эффективно включение в профиль факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений обоих показателей – и уровня ИЛ-6, и уровня анти-ГК. По совокупности характеристик в данной когорте больных оба показателя могут быть эффективно использованы для выявления наиболее уязвимых лиц при ИБС на фоне СД 2 типа.

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	6	1	7
Фактор риска отсутствует	26	43	69
ВСЕГО	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.857
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.377
Относительный риск (RR)	2.275
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.219
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.482
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.491
Снижение относительного риска (RRR)	1.275
Разность рисков (RD)	0.480
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.082
Чувствительность (Se)	0.188
Специфичность (Sp)	0.977

Рисунок 108. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с внесением уровня ИЛ-6

Расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом (онлайн калькулятор)

Введите данные в таблицу сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	ВСЕГО
Фактор риска есть	3	1	4
Фактор риска отсутствует	29	43	72
ВСЕГО	32	44	76

Рассчитать

Результаты:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.750
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.403
Относительный риск (RR)	1.862
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.322
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.990
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3.503
Снижение относительного риска (RRR)	0.862
Разность рисков (RD)	0.347
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2.880
Чувствительность (Se)	0.094
Специфичность (Sp)	0.977

Рисунок 109. Таблица сопряженности 2x2 для профиля традиционных факторов риска с внесением уровня антител к ГК

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №5

Больная Ф, 63 года, пенсионер, инвалид 2 группы, в прошлом – работник РЖД (проводник), наблюдалась в ГУЗ «Клиническая поликлиника №4» в связи с ИБС, постоянной формой фибрилляции предсердий, АГ, ХСН, СД 2 типа.

В анамнезе АГ около 15 лет, постоянная форма ФП в течение 5 лет, ранее – частые пароксизмы на фоне подъемов АД. 7 лет назад диагностирован СД 2 типа, лечение гликлазидом 30 мг в сутки.

Жалуется на одышку смешанного характера при обычных физических нагрузках, часто появляющиеся отеки на нижних конечностях, проходящие после усиления мочегонной терапии, в течение 3 последних лет.

Таблица №37. Аналитические характеристики при включении в систему стратификации риска показателей иммунного воспаления и ЭД при СД 2 типа и ИБС.

Показатель*	RR	95% CI	NNT
НbA1 _c +вч-СРБ+рСКФ	2,084	1,306-3,326**	2,5
НbA1 _c +вч-СРБ+рСКФ+ИЛ-6	2,275	1,482-3,491**	2,1
НbA1 _c +вч-СРБ+рСКФ+анти-ГК	1,862	1,990-3,503**	2,9
НbA1_c+вч-СРБ+рСКФ	Доля лип с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР 77,8%	Доля лип с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР 37,3%	
	Доля лип с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР и положительном маркёре	Доля лип с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР и отрицательном маркёре	НР
НbA1 _c +вч-СРБ+рСКФ+ИЛ-6	85,7%+	50,0%	1,71
НbA1 _c +вч-СРБ+рСКФ+анти-ГК	75,0%+	20,0%	3,75

+ $-p < 0,05$ в сравнении с профилем КФР, критерий χ^2
 **- $r < 0,05$, контроль – группа без указанного профиля КФР
Примечание: * оцениваемый профиль/маркёр выделен жирным шрифтом

ИМ, ОНМК в анамнезе нет. Индекс курения около 12 пачко x лет.

Постоянно принимает дигоксин 0,125 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг в сутки, ИАПФ (на момент первичного скрининга периндоприл А 5 мг в сутки), спиронолактон 25 мг утром, мочегонные (торасемид 5 мг утром), АСК и аторвастатин 20 мг вечером. Контроль АД – на уровне достигнутой АГ 1 степени (не выше 150/90 мм.рт.ст.), периодически самостоятельно при усилении одышки и при появлении отеков на голенях и стопах увеличивает дозировку торасемида до 10 мг в сутки, самостоятельно в/м вводит фуросемид, до исчезновения симптомов. Последнее стационарное лечение в связи с декомпесацией ХСН 1 год назад.

При физикальном обследовании: сложение нормостеническое, ОТ 82 см. ИМТ 27 кг на м2. АД 150/85 мм.рт.ст. Тоны сердца приглушены, аритмичные (мерцательная аритмия), ЧСЖ 100 в минуту, ЧП 84 в минуту. В легких хрипов нет, ЧД 20 в минуту. Печень +2 см, пастозность нижних конечностей.

Лабораторные данные: общий анализ крови в норме. В моче протеинурия 0,4 г/л, осадок без особенностей. Уровень креатинина 160 мкмоль/л, рСКФ 29 мл/мин/1,73м². Гликированный гемоглобин 8,2%. Общий холестерин 3,9 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,3 ммоль/л, ХС-ЛПВП 0,4 ммоль/л, триглицериды 2,7 ммоль/л.

Инструментальные исследования: ЭКГ – фибрилляция предсердий, умеренная тахисистолия, резкое отклонение ЭОС влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии обоих желудочков.

ЭхоКГ: атеросклероз аорты, митрального, аортального клапанов, ФВ 38%, дилатация левого желудочка и левого предсердия, диастолическая функция не типизируется, расчетное давление в ЛА 42 мм.рт.ст. Митральная регургитация 2 степени. Умеренная легочная гипертензия.

СМАД – АГ 1 степени в дневное и ночное время. Нон-дипер. Тест 6-тиминутной ходьбы – 280 метров (III ФК ХСН по NYHA).

Консультации специалистов: окулист – гипертонический ангиосклероз сетчатки OU.

Выставлен диагноз: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклеротическое поражение митрального и аортального клапанов, регургитация 2 степени. ХСН ПБ стадии со сниженной ФВ (38%), ФК 3. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнута АГ 1 степени, риск 4 (очень высокий).

Сахарный диабет, тип 2, целевой HbA_{1c} менее 7%. Диабетическая нефропатия, протеинурическая стадия, хроническая болезнь почек 4 стадии (pСКФ 29 мл/мин/1,73м²).

Больная включена в исследование.

Проведены дополнительные обследования: вч-СРБ – 6,8 мг/л, ПФЭ – -16% (соответствует парадоксальной реакции), ЭТ-1 - 1,56 фмоль/л, ффВ – 5,5 ед./мл, eNOs - 206 пг/мл, ИЛ-1 β - 158 пг/мл, ФНО- α – 30,0 пг/мл, ИЛ-6 – 39,1 пг/мл. Суммарные антитела к коллагену I и III типов – 0,43 мкг/мл, уровень антител к ХиС – 2,7 U, к гиалуроновой кислоте – 5,4 U.

Доза периндоприла А увеличена до 10 мг в сутки, дигоксин и бисопролол отменены, назначен метопролол замедленного высвобождения 50 мг утром и 25 мг вечером, доза торасемида увеличена до 10 мг в сутки, спиронолактон заменен на эплеренон 50 мг в сутки, отменена АСК, назначен ривароксабан 20 мг 1 раз в день и продолжен прием аторвастатина 20 мг вечером. Рекомендована низкокалорийная диета средиземноморского типа, исключение потребления поваренной соли. Доза гликлазида увеличена до 60 мг в сутки.

На этом фоне через 3 месяца одышка меньше беспокоит, отеков нет, тест 6-минутной ходьбы 350 метров (II ФК ХСН по NYHA). АД сохраняется на уровне 150/80, калий 5,3 ммоль/л, HbA_{1c} 7,9%.

В течение первого года наблюдения – госпитализация в связи с ОНМК по ишемическому типу.

Из маркёров системного воспаления и ЭД у больного были изменены следующие показатели (с учетом референсного значения для лиц без сердечно-сосудистых заболеваний): отмечено повышение циркулирующих маркёров ЭД: умеренное - уровня ЭТ-1, значительное – ффВ и умеренное снижение

концентрации eNOs. По результатам теста с ЭЗВД также отмечена выраженная ЭД в виде парадоксальной реакции. Также были значительно повышены сывороточные уровни исследованных ключевых провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, отмечено повышение уровня аутоантител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки: суммарных антител к коллагену – в 2 раза, антител к ХиС – в 1,5 раза и к ГК (в 2,5 раза).

По совокупности оцененных нами классических факторов риска (HbA_{1c}, уровень вч-СРБ и рСКФ), больная относилась к категории лиц очень высокого риска развития ССО в течение 5 лет, абсолютный риск развития событий при сочетании этих факторов, согласно нашим данным, составляет не менее 77,8%. Дополнительный предложенный нами для ИБС, протекающей на фоне СД 2 типа реклассификатор ИЛ-6 также превышал дискриминационное значение 32 пг/мл, что, по нашим данным, ассоциируется с дополнительным увеличением абсолютного риска ССО в 1,7 раза.

Таким образом, течение сердечно-сосудистого заболевания и развитие осложнений в течение периода наблюдения в данном клиническом примере подтвердило эффективность предложенного нами подхода для стратификации максимально уязвимых пациентов при ИБС и СД 2 типа.

В результате статистического анализа нами установлено, что при БАС среди маркёров иммунного воспаления и ЭД наиболее информативны уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл; RR 2,8), анти-К (дискриминант 0,23 мкг/мл; RR 8,3), анти-ГК (дискриминант 1,82 U; RR 7,5) и анти-ХиС (дискриминант 1,7 U; RR 5,1); при ИБС в отсутствие СД 2 типа – уровень eNOs (дискриминант 235 пг/мл; RR 1,7) и анти-ГК (дискриминант 2,7 U; RR 2,0). В когорте лиц с СД 2 типа, не имеющих ИБС, – уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U, RR 3,8) и ПФЭ (дискриминант <5%, RR 3,9); при ИБС на фоне СД 2 типа – уровень ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл, RR 2,1) и уровень антител к ГК (дискриминант 3,33 U, RR 2,4).

При оценке клинической эффективности внесения данных маркёров в профиль традиционных факторов риска нам удалось показать, что наиболее эффективным для выявления максимально уязвимых в плане развития ССО

пациентов при наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска по совокупности показателей при БАС является дополнительная оценка уровней ИЛ-1 β (RR 8,5, HR 2,0, NNT 1,7) и анти-К (RR 7,3, HR 2,1, NNT 1,8); при ИБС в отсутствие СД 2 типа – оценка уровней анти-ГК (RR 2,7, HR 1,2, NNT 2,0) и eNOs (RR 2,6, HR 5,8, NNT 1,9); у лиц с СД 2 типа без ИБС – оценка ПФЭ (RR 3,6, HR 5,8, NNT 1,7) и уровня анти-ХиС (RR 3,1, HR 1,6, NNT 1,9); при ИБС на фоне СД 2 типа – оценка уровня ИЛ-6 (RR 2,3, HR 1,7, NNT 2,1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью настоящего исследования, направленного на уточнение патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при ИБС и СД 2 типа и разработку на основании полученных данных новых подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска, были решены основные задачи по исследованию наиболее значимых маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и гуморального иммунного ответа на компоненты соединительной ткани в когортах лиц с БАС, ИБС, СД 2 типа, а также у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа.

Основопологающим принципом в оценке прогностической значимости исследованных маркеров был тщательный статистический анализ зависимости частоты сердечно-сосудистых событий, в т.ч. фатальных исходов заболевания, от исходных значений исследованных показателей. Следует подчеркнуть, что период проспективного наблюдения колебался от 5 до 8 лет, что позволила нам достаточно объективно оценить вклад того или иного нарушения в развитие неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Важным аспектом нашей работы был анализ особенностей нарушения функции эндотелия и иммуновоспалительных сдвигов на различных стадиях атеросклеротического процесса, а именно – на доклинической стадии (когорты лиц с БАС), при манифестной ИБС, при СД 2 типа с клиническими признаками ангиопатии, в т.ч. макроангиопатии. Такой дизайн исследования дал нам возможность оценить патогенетическую роль исследованных маркеров в развитии коронарного атеросклероза и учесть влияние метаболического дисбаланса, прежде всего, нарушений углеводного обмена, в этот процесс. Кроме того, нами была изучена взаимосвязь между тяжестью клинических признаков сердечно-сосудистой патологии, поражения органов мишеней (микарда, почек) и метаболических расстройств с одной стороны и выраженностью сдвигов со стороны исследованных показателей – с другой стороны. Наряду с этим был проведен анализ взаимосвязи всех изученных циркулирующих маркеров между собой с

целью уточнения роли механизмов иммунного воспаления в патогенезе эндотелиальной дисфункции.

По результатам проведенного исследования нами обнаружено повышение уровня циркулирующих маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки при БАС, при ИБС и при СД 2 типа в сравнении с контрольной группой. При этом подавляющее число исследованных маркёров при ИБС и при СД 2 типа были изменены в большей степени, чем при БАС; во всех основных группах уровни исследованных маркёров значительно превышали аналогичные показатели в группе контроля. Количество больных с измененными уровнями маркёров также было достоверно выше в основных группах, чем в контрольной.

Выявленная закономерность свидетельствует о большей выраженности системного воспалительного ответа при наличии манифестных форм ССЗ, о более выраженной активации и стимуляции эндотелия при них. Low-grade inflammation и ЭД при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях приводят к активации в сосудистой стенке взаимосвязанных с ними систем и механизмов (активация системы матриксных металлопротеиназ, экспрессия белков теплового шока hsp90, hsp84, hsp70, hsp27, hsp20, увеличение продукции реактивных форм азота и др.), что приводит к дезорганизации соединительнотканного матрикса сосудистой стенки, «обнажению» антигенных детерминант и развитию гуморального иммунного ответа в виде продукции аутоантител. Высокие уровни циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления при манифестных формах ССЗ и при СД 2 типа свидетельствуют о более выраженном воспалительном ответе и более значимой ЭД при данных состояниях и более активном синтезе аутоантител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки при них. Антитела, в свою очередь, депонируясь на наиболее уязвимых участках сосудистой стенки, вызывают ее дополнительное повреждение, замыкая тем самым порочный патогенетический круг.

У лиц без ИБС при наличии СД 2 типа выявлены более высокие по сравнению с лицами без СД 2 типа уровни таких маркёров как ффВ, ИЛ-1 β , ФНО-

α , анти-ХиС и анти-ГК, и более низкие - eNOS, а у лиц с ИБС при наличии СД 2 типа – более высокие уровни ЭТ-1, ффВ, ИЛ-1 β , ФНО- α и анти-ГК.

Нами установлено, что нарушение углеводного обмена ассоциировано с более выраженными изменениями маркёров ЭД и иммунного воспаления: сочетание МС и БАС характеризуется повышением уровня ффВ, ИЛ-1 β , суммарных антител к коллагену и ухудшением показателей ЭЗВД. Наличие МС при ИБС ассоциировано с достоверно более высоким уровнем ффВ.

При СД 2 типа у лиц с манифестными формами ИБС наряду с повышением ИЛ-6 отмечается высокая концентрация аутоантител к ХиС и ГК. СД 2 типа без признаков ИБС характеризуется гиперэкспрессией ффВ, до стоверно более низким уровнем eNOs, значительным повышением всех ключевых провоспалительных цитокинов, повышением уровня антител к коллагену I и III типов. При сочетании СД с ИБС имеет место ЭД в виде достоверного повышения уровней ЭТ-1 и ффВ, гиперцитокинемия и более высокий уровень суммарных антител к коллагену I и III типов и ГК.

Нами отмечено, что степень изменения уровня провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД отражает также и тяжесть сосудистых поражений: в отсутствие СД 2 типа манифестные формы ИБС характеризуются более выраженными изменениями сывороточной концентрации циркулирующих маркёров ЭД, ИЛ -6 и суммарных антител к коллагену I и III типов.

ПФЭ также в сравнении с группой контроля был достоверно снижен в основных группах, при этом наихудший ПФЭ отмечен в группе СД 2 типа. И у лиц с СД 2 типа без ИБС, и у больных с ИБС при наличии СД 2 типа ПФЭ также был достоверно хуже.

При БАС наиболее частой формой ЭД являлась стимуляция и активация эндотелия, при ИБС - активация и истинная ЭД, при СД 2 типа в подавляющем большинстве случаев отмечалась истинная ЭД.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что БАС, стабильная ИБС и СД 2 типа характеризуются развитием ЭД, системного вопалительного ответа и

продукцией аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки, что подтверждается повышением уровней ЭТ-1, ффВ, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, снижением сывороточной концентрации eNOs и ухудшением ПФЭ.

Выявленные закономерности отражают ухудшение ЭФ и нарастание иммуно-воспалительных реакций по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. На фоне хронической гипергликемии указанные изменения выражены в большей степени, что подчеркивает негативное влияние глюкозотоксичности на ЭФ и ее роль в развитии иммуно-воспалительных реакций, участвующих в повреждении сосудистой стенки при СД 2 типа.

Уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД взаимосвязаны между собой, а также с традиционными факторами риска ССЗ, что говорит о патогенетической роли исследованных маркёров в развитии сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа. Также уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД коррелируют с основными структурно-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы и отражают тяжесть поражения органов-мишеней.

Так, во всех основных группах исследованные нами показатели образовывали достоверные корреляционные взаимосвязи как между собой, так и с классическими факторами риска. При ИБС и СД 2 типа обнаружены также достоверные связи с показателями, характеризующими состояние органов-мишеней.

Наибольшее количество достоверных взаимосвязей во всех основных группах больных маркёры иммунного воспаления и ЭД образовывали между собой, значительно меньшее число взаимосвязей – с классическими факторами риска. В группах лиц с ИБС и СД 2 типа обнаружены также взаимосвязи исследованных маркёров с показателями, характеризующими состояние органов-мишеней, ФВ и рСКФ.

Наличие большого количества взаимосвязей между маркёрами воспаления и ЭД свидетельствует о том, что исследованные показатели отражают участие эндотелия, иммунных и воспалительных механизмов в едином процессе повреждения сосудистой стенки при атеросклерозе. Сравнительно меньшее число взаимосвязей с традиционными ФР сердечно-сосудистых заболеваний может свидетельствовать об относительно независимом влиянии исследованных нами показателей на прогноз заболевания. Наличие взаимосвязей исследованных параметров с показателями, характеризующими состояние органов-мишеней и определяющими прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (ФВ и рСКФ), может свидетельствовать о патогенетической роли исследованных нами молекул на поздних стадиях сердечно-сосудистого заболевания.

Нами установлено, что поражение миокарда и почек при ИБС как на фоне СД 2 типа, так и в его отсутствие сопровождается значительным ухудшением ЭФ и нарастанием иммуно-воспалительных изменений.

Так, при сравнительной оценке уровня исследованных маркёров в зависимости от ФВ ЛЖ при ИБС нами отмечено, что наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС в отсутствие СД 2 типа характеризуется достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-6, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, а также более низким сывороточным уровнем eNOs, а наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС на фоне СД 2 типа ассоциировано с более высокими уровнями ЭТ-1, ФНО- α , анти-ХиС и анти-ГК, а также достоверно более низким сывороточным уровнем eNOs и сниженным ПФЭ.

При сравнительной оценке уровня исследованных маркёров в зависимости от рСКФ при ИБС на фоне СД 2 типа отмечена ассоциация снижения данного показателя с достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs. При ИБС в отсутствие СД 2 типа - с высокими базальными концентрациями анти-ХиС и анти-ГК, более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs.

Имеется достаточное число литературных и экспериментальных данных об ассоциации систолической дисфункции ЛЖ с цитокиновым дисбалансом [129,130,131]. При этом изменение уровня ключевых провоспалительных цитокинов, по мнению авторов, отражает динамику воспалительного процесса, развивающегося в организме в ответ на снижение сократительной способности ЛЖ, сердечно-сосудистое ремоделирование и гипоперфузию внутренних органов, в первую очередь, почек.

Нами в свою очередь продемонстрировано изменение не только цитокинового дисбаланса по мере прогрессирования сердечной и почечной дисфункции, но и выявлена динамика изменения сывороточных концентраций циркулирующих маркеров ЭД и уровня аутоантител к компонентам соединительной ткани. Изменение уровня циркулирующих молекул, отражающих функцию эндотелия, таких как ЭТ-1, ффВ, и уровня аутоантител к компонентам соединительной ткани может рассматриваться не только как свидетельство активации и стимуляции эндотелия. Система эндотелина и ффВ в высоких концентрациях обладают прокоагулянтным действием, ЭТ-1, являясь мощным вазоконстриктором, вступает в анатагонизм с простаглицлинами, что может способствовать повреждению почек и ремоделированию миокарда. Повышение уровня эндотелина-1 в плазме при хронической СН было выявлено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Имеются литературные данные о синергизме миокардиальных эффектов ЭТ-1 и альдостерона. Наиболее существенное повышение пула ЭТ-1 в экспериментальных исследованиях было зарегистрировано в миокарде ЛЖ. Таким образом, можно говорить о патогенетической роли изученных нами циркулирующих маркеров ЭД в прогрессировании дисфункции ЛЖ и почек.

Полученные нами данные продемонстрировали зависимость нарушения ЭД и иммуно-воспалительных сдвигов от таких факторов как стадия сердечно-сосудистого заболевания, наличие СД 2 типа, МС и поражения органов-мишеней.

При этом в большей степени уровень маркеров зависел от наличия манифестной ИБС и наличия СД 2 типа. В группах больных ИБС независимо от

наличия СД 2 типа в сравнении с группой БАС было достоверно изменено большинство показателей ЭД и иммунного воспаления, при СД 2 типа независимо от наличия ИБС также было изменено большинство изученных маркёров, в наибольшей степени при ИБС на фоне СД 2 типа – уровень ЭТ-1, анти-К и анти-ГК. Наличие МС характеризовалось неблагоприятным профилем таких показателей как ЭТ-1, ФНО- α , анти-ХиС и анти-ГК.

При сравнительной оценке уровня маркёров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от ФВ ЛЖ и рСКФ отмечена тенденция к повышению ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-6, анти-ХиС и анти-ГК и eNOs во всех группах независимо от наличия СД 2 типа.

Выявленные нами закономерности иммуновоспалительного ответа и нарушения ЭФ демонстрируют роль таких факторов как хроническая гипергликемия, поражение миокарда, а также почечной дисфункции и метаболических нарушений в патогенезе атеросклеротической ангиопатии при ИБС и СД 2 типа. При этом наличие данных факторов влияет на профиль иммуновоспалительных маркёров, формируя индивидуальные особенности иммуновоспалительного ответа и нарушения ЭФ в каждой отдельно взятой клинической группе пациентов.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [311], биомаркёры используются как реклассификаторы, при этом их рекомендовано использовать в случаях, если больной отнесен к определенной клинической группе риска.

Использованный нами алгоритм оценки эффективности определения маркёров иммунного воспаления и ЭД для стратификации риска неблагоприятных событий следовал Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [311].

Для оценки прогностической 5-тилетней значимости включения в систему стратификации риска маркёров ЭД и иммунного воспаления мы проанализировали отличный от профиля SCORE набор доказанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включавший помимо присутствующих в системе SCORE

факторов риска (пол, возраст, уровень общего холестерина, САД) другие неучтенные в данной системе параметры (индекс курения, наличие АО, гликированный гемоглобин, уровень ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ, ФВ левого желудочка и рСКФ), а также наиболее эффективные реклассификаторы (вч-СРБ).

Анализируемыми клиническими группами являлись лица с БАС, ИБС в отсутствие СД 2 типа, лица с СД 2 типа, имеющие бессимптомное атеросклеротическое поражение крупных сосудов, и не страдающие ИБС и лица ИБС, протекающей на фоне СД 2 типа, то есть группы больных, имеющие ограничения при использовании шкалы SCORE при стратификации риска ввиду его недооценки.

Исходно нами было установлена недостаточная информативность системы SCORE для стратификации риска развития сердечно-сосудистых событий при значении менее 10% при БАС.

В дальнейшем при разработке подхода к стратификации 5-тилетнего риска спектр анализируемых традиционных факторов риска выбирался отдельно для каждой клинической группы.

Для анализа вклада исследованных маркёров и традиционных факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в каждой из групп нами был использован кластерный анализ, при помощи которого выбирался спектр наиболее значимых маркёров.

В группе лиц с БАС в качестве основных предикторов анализировались такие показатели как индекс курения, пол, возраст, уровень ОХ, уровень САД, наличие АО и уровень вч-СРБ. В группе лиц с ИБС без СД 2 типа - индекс курения, пол, возраст, уровень ОХ, уровень САД, наличие АО, уровень вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ.

Включение АО в группу основных предикторов в этих когортах позволило оценить вклад МС в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а включение таких показателей как ФВ и рСКФ в группе лиц с ИБС – вклад поражения органов мишеней.

Нами установлено, что среди традиционных факторов риска при БАС наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносили такие показатели как индекс курения, возраст и абдоминальное ожирение, вклад которых по результатам кластерного анализа превосходил вклад таких параметров как пол, уровень ОХ, уровень САД и концентрацию вч-СРБ; при ИБС - возраст, уровень ОХ, абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ. Вклад этих факторов при ИБС оказался выше, чем таких показателей как индекс курения, пол и уровень САД. Показательно, что при наличии манифестного сердечно-сосудистого заболевания оба параметра, характеризующие поражение органов-мишеней, вносили значительный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В когорте больных СД 2 типа в отсутствие ИБС анализировались такие показатели как индекс курения, пол, возраст, уровень ХС-ЛПНП, уровень ХС-ЛПВП, уровень ТГ, показатель HbA1c, уровень САД и уровень вч-СРБ, в когорте лиц с СД 2 типа, страдающих ИБС, - индекс курения, пол, возраст, уровень ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, показатель HbA1c, уровень САД, уровень вч-СРБ, ФВ левого желудочка и рСКФ.

Включение показателей липидного спектра (уровень ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ) и гликированного гемоглобина при СД 2 типа позволило оценить вклад «гликемических» и «негликемических» факторов риска в развитие сердечно-сосудистых событий при СД 2 типа.

Нами установлено, что среди традиционных факторов риска у лиц с СД 2 типа в отсутствие ИБС наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносили такие показатели как уровень ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и уровень систолического АД, то есть классические «гликемические» и «негликемические» параметры контроля СД 2 типа, при этом вклад таких показателей как индекс курения, пол, возраст, уровень ХС-ЛПВП и уровень вч-СРБ оказался значительно ниже.

В когорте лиц с СД 2 типа, страдающих ИБС, наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносили возраст, уровень HbA1c, уровень вч-

СРБ, ФВ и рСКФ, вклад которых по результатам кластерного анализа превосходил вклад таких параметров как индекс курения, пол, уровень ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ и уровень САД.

Также как и в отсутствие СД 2 типа, при наличии манифестного сердечно-сосудистого заболевания параметры, характеризующие поражение органов-мишеней, вносили значительный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и при СД.

В дальнейшем при помощи ROC-анализа нами оценивалась информативность определения каждого из традиционных факторов риска и каждого маркера из выделенного профиля, а также определялись дискриминационные значения для подтвердивших прогностическую информативность показателей.

При БАС по результатам ROC-анализа весь профиль изначально выделенных классических факторов риска подтвердил свою прогностическую информативность.

При ИБС в отсутствие СД 2 типа по результатам ROC-анализа информативность оценки подтвердили такие предикторы как возраст, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ. Уровень ОХ и наличие АО при ИБС по прогностической информативности уступали вышеперечисленным параметрам.

В когорте лиц с СД 2 типа в отсутствие ИБС по результатам ROC-анализа подтвердили эффективность оценки уровень HbA1c и САД; оценка уровня ХС-ЛПНП и концентрация ТГ аналогичной информативности не показали.

В когорте больных СД 2 типа и ИБС по результатам ROC-анализа прогностическую информативность определения подтвердили HbA1c, уровень вч-СРБ и рСКФ. Их оценка по результатам ROC-анализа была более информативной, чем оценка таких показателей как возраст и ФВ левого желудочка.

Более низкая информативность определения отдельных классических факторов риска может быть обусловлена их нелинейной зависимостью от показателей абсолютного риска, что снижает информативность оценки при использовании прерывистых шкал с дискриминационными значениями. Низкая

информативность оценки наличия такого показателя как ожирение при ИБС может быть объяснена «парадоксом ожирения», широко обсуждаемым в российской и зарубежной литературе [58].

Вклад маркеров ЭД и иммунного воспаления в развитие неблагоприятные исходов в течение 5 лет наблюдения схематически представлен на рисунке 110.

Среди маркёров иммунного воспаления и ЭД при БАС по результатам кластерного анализа наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений вносили такие показатели как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ. При ИБС в отсутствие СД 2 типа - eNOs, ФНО- α , анти-К и анти-ГК.

	ЭТ-1	ффВ	eNOs	ИЛ-1 β	ФНО- α	ИЛ-6	анти-К	a-ХиС	a-ГК	ПФЭ
БАС										
ИБС										
СД 2 типа без ИБС										
СД 2 типа + ИБС										
БАС										
СД 2 типа без ИБС										
ИБС без СД 2 типа										
ИБС + СД 2 типа										
БАС без МС										
БАС с МС										
ИБС без МС										
ИБС с МС										

Рисунок 110. Сравнительный вклад исследованных маркёров в различных когортах больных.

У больных СД 2 типа в отсутствие ИБС по результатам кластерного анализа наибольший вклад в частоту развития осложнений в течение 5 лет проспективного наблюдения вносили такие маркёры как ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ, при наличии манифестной ИБС при СД 2 типа - ффВ, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК.

В отсутствие СД 2 типа различные типы аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки вносили значительный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, что подчеркивает важную роль

аутоиммунных реакций в развитии осложнений при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях.

При наличии МС у бессимптомных лиц наибольший вклад в развитие осложнений вносили ИЛ-1 β , анти-ГК и ПФЭ, при ИБС при наличии МС - eNOs, анти-К, анти-ГК и ПФЭ. В обоих когортах лиц с МС важное значение имела ЭЗВД.

В отсутствие МС у бессимптомных лиц наибольший вклад в развитие осложнений вносили eNOs, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, при манифестной ИБС - ЭТ-1, eNOs, ФНО- α , ИЛ-6, анти-ГК и ПФЭ.

Таким образом, исследованные нами маркёры ЭД, системного воспалительного ответа и аутоантитела к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки при БАС, стабильной ИБС и СД 2 типа вносят вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений, при этом спектр наиболее значимых маркёров различен и зависит от наличия ИБС и метаболических нарушений (хронической гипергликемии и наличия метаболического синдрома). Степень изменения уровня провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД отражает тяжесть сосудистых поражений, уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД взаимосвязаны между собой, а также с традиционными факторами риска ССЗ, что говорит о патогенетической роли исследованных маркёров в развитии сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа.

При разработке алгоритма оценки риска маркёры ЭД и иммунного воспаления использовались в качестве реклассификаторов, позволяющих выделить среди лиц с неблагоприятным профилем традиционных факторов риска наиболее уязвимых пациентов, при этом для оценки эффективности включения каждого маркёра использовались такие показатели как NNT и HR.

Не подтвердившие свою информативность традиционные факторы риска из профиля исключались, не подтвердившие информативность маркёры иммунного воспаления при дальнейшем анализе в качестве реклассификаторов не использовались.

При помощи анализа статистик сопряженности для каждой из клинических групп нами был выделен профиль традиционных факторов риска, ассоциированный с наибольшим относительным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

При БАС в профиль подтвердивших информативность «классических» факторов риска вошли такие показатели как возраст старше 57 лет, ИК выше 15 пачко-лет и наличие АО. Наличие данного профиля было ассоциировано с повышением RR в 4,8 раза.

При ИБС в отсутствие СД 2 типа в профиль подтвердивших информативность традиционных факторов риска вошли такие показатели как возраст старше 63 лет, уровень вч-СРБ $>4,25$ мг/л, ФВ левого желудочка менее 50% и рСКФ менее 50 мл/мин/1,73м². Наличие данного профиля было ассоциировано с повышением RR в 2,3 раза.

При СД 2 типа в отсутствие манифестной ИБС в профиль подтвердивших информативность «классических» факторов риска вошли такие показатели как уровень HbA1c выше 7,8% и уровень систолического АД более 145 мм.рт.ст. Наличие данного профиля было ассоциировано с повышением RR в 2,9 раза.

При ИБС на фоне СД 2 типа в профиль подтвердивших информативность традиционных факторов риска вошли такие показатели как HbA1c с выше 6,9%, уровень вч-СРБ выше 4,75 мг/л и рСКФ менее 43 мл/мин/1,73м². Наличие данного профиля было ассоциировано с повышением RR в 2,1 раза.

Среди маркёров иммунного воспаления и ЭД наибольшей информативностью обладали следующие из исследованных: при БАС – анти-ГК (дискриминант 1,82 U) при значении RR 7,5, NNT 4,5; анти-К (дискриминант 0,23 мкг/мл) при значении RR 8,3, NNT 3,4; анти-ХиС (дискриминант 1,7 U) при значении RR 5,1, NNT 4,3 и уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл) при значении RR 2,8, NNT 7,0; при ИБС - концентрации eNOs (дискриминант 235 пг/мл) при значении RR 1,1, NNT 5,5 и анти-ГК (дискриминант 2,7 U) при значении RR 2,0 и NNT 4,2; при СД 2 типа в отсутствие манифестной ИБС – анти-ХиС (дискриминант 1,9 U) при значении RR 3,9, NNT 2,2 и ПФЭ (дискриминант 5%) при значении RR

3,9, NNT 2,5; при ИБС на фоне СД 2 типа - ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл) при значении RR 2,1, NNT 3,1 и уровень анти-ГК (дискриминант 3,33 U) при значении RR 2,4 и NNT 2,8.

При БАС наличие выделенного нами профиля традиционных факторов риска было ассоциировано с абсолютным 5-тилетним риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, равным 37,5%, при ИБС - 69,2%, при СД 2 типа в отсутствие манифестной ИБС – 71,4%, при ИБС на фоне СД 2 типа – 77,8%. Таким образом, необходимость выделения наиболее уязвимых больных в наибольшей степени была актуальна для когорты лиц с БАС.

При БАС три маркёра из четырёх подтвердили свою эффективность как реклассификаторы риска – при использовании в качестве дополнительного критерия такого показателя как ИЛ-1 β выявлялись больные с абсолютным 5-тилетним риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, равном 66,6% (коэффициент риска HR 2,00), при использовании такого показателя как анти-ГК - 58,3% (HR 1,40), при использовании такого показателя как анти-К - 63,6% (HR 2,06). Не подтвердил при БАС своей эффективности как реклассификатор риска такой показатель как анти-ХиС (HR 0,95).

Наиболее эффективными для выявления уязвимых в плане развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий пациентов при БАС по совокупности показателей нами были выделены ИЛ-1 β и анти-К, показавшие при включении в систему стратификации наибольшее влияние на величину RR, наилучшие значения NNT (1,7 и 1,8) и практически одинаковые коэффициенты риска HR (2,00 и 2,06).

При ИБС в отсутствие СД 2 типа оба выделенных маркёра – уровни анти-ГК и eNOs - эффективно выявляли наиболее уязвимых больных (абсолютный 5-тилетний риск при использовании показателя уровня анти-ГК - 80,0%, при использовании уровня eNOs – 83,3%). Профили с обоими маркёрами практически одинаково влияли на величину RR, однако по такому показателю как HR eNOs имело преимущество перед анти-ГК (5,83 против 1,20 соответственно) за счет более низкого абсолютного риска при показателях, не выходящих за референсное

значение. Показатель NNT был также несколько лучше для eNOs (1,9 против 2,0). Следует, однако, учитывать, что в настоящее время определение концентрации eNOs методом иммуноферментного анализа в несколько раз превосходит по себестоимости определение анти-ГК при помощи этой же методики.

При СД 2 типа в отсутствие ИБС оба выделенных маркера также эффективно выявляли наиболее уязвимых больных (абсолютный 5-тилетний риск при включении в профиль показателя уровня анти-ХиС 80,0%, при включении ПФЭ – 83,3%). Показатель HR для ПФЭ (5,83) превышал таковой для анти-ХиС (1,60), однако, по такому показателю как NNT (1,7 против 1,9) данные маркеры друг перед другом значимого преимущества не имели.

Определение концентрации анти-ХиС и оценка ПФЭ при помощи теста с ЭЗВД являются эффективными реклассификаторами для выявления пациентов с экстремальным риском развития ССО в когорте лиц с СД 2 типа без манифестной ИБС.

В группе лиц с ИБС на фоне СД 2 типа оба выделенных маркера – уровни ИЛ-6 и анти-ГК – также эффективно выявляли наиболее уязвимых больных (абсолютный 5-тилетний риск при использовании показателя уровня ИЛ-6 – 85,7%, при использовании уровня анти-ГК – 75,0%). Коэффициент риска HR был выше при использовании в качестве дополнительного критерия стратификации анти-ГК (3,75 против 1,71) за счет более низкого показателя абсолютного риска при значениях, не превышающих референсные. Однако, профили с включением уровня ИЛ-6 характеризовались более высоким RR (2,28 против 1,86) и лучшим значением NNT (2,1 против 2,9). Профиль с включением анти-ГК в данной когорте уступал по значению RR профилю традиционных факторов риска (2,08), что не позволило рекомендовать использование данного маркера в клинической практике из-за отсутствия явных преимуществ перед классическими факторами риска.

Таким образом, определение ИЛ-6 следует считать более предпочтительным для стратификации уязвимых в плане развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий пациентов в когорте лиц с ИБС на фоне СД 2 типа.

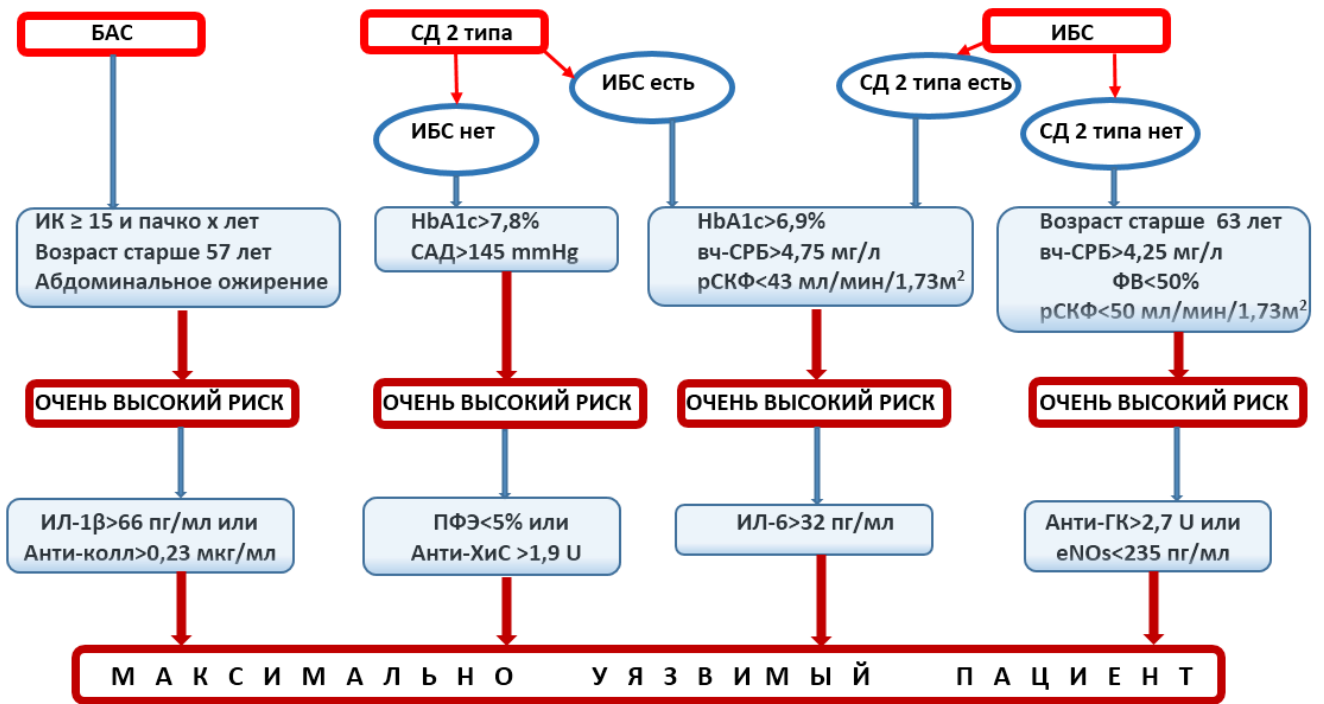


Рисунок 111. Алгоритм стратификации максимально уязвимых пациентов на основе оценки традиционных факторов риска и маркёров иммунного воспаления и ЭД

При БАС наиболее эффективными традиционными факторами риска показали себя ИК, возраст и абдоминальное ожирение. Возраст, курение и АГ традиционно считаются наиболее значимыми факторами риска у больных, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний [398]. Наши данные не только подтверждают роль курительного статуса как критерия стратификации, но и дают его количественную оценку, что делает стратификацию риска более информативной.

Согласно нашим данным, при БАС наличие АО является более надежным критерием при стратификации риска, чем наличие АГ. Данную закономерность легко объяснить с позиции наличия у больного с АО метаболического синдрома, который, помимо АО, включает в себя АГ и ряд метаболических расстройств (дислипидемию, гипергликемию, гиперурикемию и пр.). Связь АО с АГ носит достоверный характер – согласно литературным данным, до 90% лиц с АО имеют АГ различной степени выраженности, а у лиц с АО, не имеющих АГ, последняя, по-видимому, носит скрытый характер и требует дополнительных обследований

для верификации, в частности, многосуточного мониторинга АД [40, 104]. Нам удалось подтвердить большую по сравнению с АД значимость наличия АО у больных субклиническим атеросклеротическим поражением периферических артерий.

При СД 2 типа в отсутствие ИБС ведущими традиционными факторами риска являются показатели гликемического контроля – гликированный гемоглобин - и АД. Показатели липидного контроля, согласно нашим данным, несколько уступают им по информативности в данной когорте лиц. При СД 2 типа и ИБС показатель гликемического контроля остается одним из наиболее значимых, наряду с традиционным показателем активности системного воспаления – вч-СРБ и показателем, характеризующим поражение органа мишени при ИБС и СД 2 типа – рСКФ. На этом фоне показатели липидного контроля и АД показали меньшую прогностическую значимость в данной когорте. Характерно, что при наличии ИБС у лиц с СД 2 типа не подтвердил достаточной прогностической информативности такой показатель как ФВ. Это может быть объяснено с позиции наличия у подавляющего числа больных СД 2 типа с сопутствующим ССЗ диастолической дисфункции ЛЖ, что снижает значимость изолированной оценки ФВ левого желудочка как фактора риска при СД 2 типа. Вч-СРБ при СД 2 типа, по нашему мнению, является не только показателем активности хронического системного воспаления, обусловленного атеросклеротическим процессом, но и показателем тяжести хронических заболеваний, ассоциированных с СД 2 типа (ожирения, дисфункции левого желудочка, многососудистого характера поражения, нефропатии), что и делает его значимым прогностическим фактором.

При ИБС в отсутствие СД 2 типа наиболее значимыми из традиционных факторов риска показали себя возраст, ФВ левого желудочка, рСКФ и уровень вч-СРБ. Характерно, что при манифестном ССЗ в профиль наиболее информативных традиционных ФР вошли показатели, характеризующие функциональное состояние органов мишеней при ИБС – миокарда и почек, при этом наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС показало себя независимым от наличия диастолической дисфункции фактором в данной когорте пациентов.

На основании проведенного анализа полученных данных нами предложен следующий алгоритм выявления наиболее уязвимых в плане развития сердечно-сосудистых событий больных в исследованных когортах (рисунок 111).

Данный алгоритм дает возможность выделить максимально уязвимых в плане развития неблагоприятных ССО в течение ближайших 5 лет пациентов среди лиц, имеющих бессимптомное атеросклеротическое поражение крупных артерий как при наличии СД 2 типа, так и в его отсутствие, а также среди лиц с манифестными хроническими формами ИБС при наличии СД 2 типа и в его отсутствии.

Алгоритм предполагает оценку традиционных факторов риска и дополнительных реклассификаторов, отражающих активность иммунного воспаления и наличие ЭД.

При наличии неблагоприятного профиля (рисунок 111) традиционных факторов риска пациента из соответствующей клинической группы следует расценивать как имеющего очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 5 лет. Для выявления среди таких пациентов лиц с экстремальным сердечно-сосудистым риском, требующих максимально активных и наиболее эффективных лечебно-диагностических мероприятий, мы рекомендуем определять циркулирующие маркёры ЭД и оценивать ЭЗВД при помощи ПФЭ. При БАС для этой цели эффективно определение уровня ИЛ-1 β или суммарных аутоантител к коллагену I и III типов, при ИБС в отсутствие СД 2 типа – уровня антител к ГК и eNOs, при СД 2 типа без манифестной ИБС – ПФЭ и анти-ХиС, при ИБС, протекающей на фоне СД 2 типа, - уровень ИЛ-6.

При отклонении от предложенных нами дискриминационных значений пациент с неблагоприятным профилем традиционных факторов может быть отнесен к категории максимально уязвимых лиц с экстремальным сердечно-сосудистым риском.

Предложенные нами дискриминационные значения являются оптимальными. По нашему мнению, профиль традиционных факторов риска и

реклассификаторов не теряет своей информативности и при показателях, несколько отличающихся от них.

Так, при БАС при снижении порога возраста до 55 лет и ИК до 10 пачко x лет RR профиля традиционных факторов риска составляет 3,6, при ИБС в отсутствие СД 2 типа при снижении порога возраста до 60 лет, уровня вч-СРБ до 4,0 мг/л, ФВ до 53% и рСКФ до 55 мл/мин/1,73 м² – 2,1; однако, применяемый дискриминант для реклассификаторов (маркёров иммунного воспаления и ЭД) в таких случаях должен быть несколько выше (около 80 пг/мл для ИЛ-1 β и 0,25 мкг/мл для уровня суммарных антител к коллагену I и III типов при БАС и уровень антител к ГК более 3,0 U и сывороточная концентрация eNOs ниже 210 пг/мл при ИБС в отсутствие СД 2 типа). В целом, предложенный нами алгоритм стратификации риска ССО в данных клинических группах можно считать универсальным, и определение дискриминационных значений для реклассификаторов при иных пороговых значениях выделенных нами традиционных факторов риска является актуальной задачей, требующей в дальнейшем проведения дополнительных исследований.

В заключение необходимо отметить, что полученные нами результаты доказывают тот факт, что атеросклероз-ассоциированные сосудистые поражения уже на доклинической стадии характеризуются нарушением эндотелиальной функции, которая может быть следствием низкоинтенсивного иммунного воспаления с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и аутоантител, направленных против соединительнотканых компонентов сосудистой стенки.

При этом клиническая манифестация ИБС сопровождается более значимыми сдвигами со стороны показателей эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления, что подтверждает вклад исследованных механизмов в прогрессирование коронарного атеросклероза. Установленная нами зависимость уровня циркулирующих маркеров ЭД и иммунного воспаления от наличия и тяжести нарушений углеводного обмена говорит о роли иммунопатологического процесса в поражении сосудов при МС и СД 2 типа. Еще одним важным результатом явилась обнаруженная нами взаимосвязь между выраженностью ЭД,

системного воспаления, иммунными сдвигами с одной стороны и традиционными ФР, а также поражением органов мишеней с другой стороны. Эти закономерности можно рассматривать как доказательство участия механизмов иммунного воспаления в развитие органных поражений при ИБС, МС и СД 2 типа.

С учетом того, что исходно высокий уровень определенных маркеров системного воспаления и антител к компонентам соединительной ткани ассоциирован с более высокой частотой неблагоприятных сердечно – сосудистых событий по данным 5-летнего проспективного наблюдения, можно говорить о прогностической значимости исследованных показателей и возможности их использования в целях более точной оценки степени сердечно-сосудистого риска.

ВЫВОДЫ

1. БАС, стабильная ИБС и СД 2 типа характеризуются развитием ЭД, системного воспалительного ответа и продукцией аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки, что подтверждается повышением уровней ЭТ-1, ффВ, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, снижением сывороточной концентрации eNOs и ухудшением ПФЭ.
2. Уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД взаимосвязаны между собой, а также с традиционными факторами риска ССЗ, что говорит о патогенетической роли исследованных маркёров в развитии сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа.
3. Степень изменения уровня провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД отражает тяжесть сосудистых поражений: в отсутствие СД 2 типа манифестные формы ИБС характеризуются более выраженными изменениями сывороточной концентрации циркулирующих маркёров ЭД, ИЛ-6 и антител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки. При СД 2 типа у лиц с манифестными формами ИБС наряду с повышением ЭТ-1 отмечается высокая концентрация суммарных антител к коллагену I и III типов и антител к ГК.
4. Нарушение углеводного обмена ассоциировано с более выраженными изменениями маркёров ЭД и иммунного воспаления: сочетание МС и БАС характеризуется повышением уровня ЭТ-1, уровня анти-ХиС и анти-ГК. Наличие МС при ИБС - достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1 и ФНО- α .
5. СД 2 типа без признаков ИБС характеризуется гиперэкспрессией ффВ, достоверно более низким уровнем eNOS, значительным повышением ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), повышением уровня антител к ХиС, ГК и ухудшением ПФЭ. При сочетании СД с ИБС имеет место ЭД в виде достоверного повышения уровней ЭТ-1 и ффВ, цитокинемия в виде гиперэкспрессии ИЛ-1 β и ФНО- α и более высокий уровень антител ГК.

6. Уровни ключевых провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД коррелируют с основными структурно-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы и отражают поражение органов-мишеней.
7. Наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС в отсутствие СД 2 типа характеризуется достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-6, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, а также более низким сывороточным уровнем eNOs. Снижение рСКФ в этой же когорте - высокими базальными концентрациями анти-ХиС и анти-ГК, более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs.
8. Наличие систолической дисфункции ЛЖ при ИБС на фоне СД 2 типа ассоциировано с более высокими уровнями ЭТ-1, ФНО- α , анти-ХиС и анти-ГК, а также достоверно более низким сывороточным уровнем eNOs. Снижение рСКФ при ИБС на фоне СД 2 типа - с достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, более низкими значениями ПФЭ и базального сывороточного уровня eNOs.
9. По данным кластерного анализа среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет при БАС вносят такие показатели как индекс курения, возраст и абдоминальное ожирение; при ИБС – возраст, уровень ОХ, абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ. У лиц с СД 2 типа без ИБС – уровень ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и САД; при ИБС на фоне СД 2 типа - возраст, уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ.
10. Среди исследованных маркёров наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят такие показатели, как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ; при ИБС – eNOs, ФНО- α , анти-К и анти-ГК. У лиц с СД 2 типа без ИБС – ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ.; при ИБС на фоне СД 2 типа - ффВ, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК. При БАС на фоне МС основной вклад вносят уровни ИЛ-1 β , анти-ГК и ПФЭ, в отсутствие МС - eNOs, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК. При ИБС на фоне МС

основной вклад вносят такие маркёры как eNOs, анти-К, анти-ГК и ПФЭ, в отсутствие МС - ЭТ-1, eNOs, ФНО- α , ИЛ-6, анти-ГК и ПФЭ.

11. При БАС среди маркёров иммунного воспаления и ЭД наиболее информативны уровень ИЛ-1 β (дискриминант 66 пг/мл; RR 2,8), анти-К (дискриминант 0,23 мкг/мл; RR 8,3), анти-ГК (дискриминант 1,82 U; RR 7,5) и анти-ХиС (дискриминант 1,7 U; RR 5,1); при ИБС в отсутствие СД 2 типа – уровень eNOs (дискриминант 235 пг/мл; RR 1,7) и анти-ГК (дискриминант 2,7 U; RR 2,0). В когорте лиц с СД 2 типа, не имеющих ИБС, – уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U, RR 3,8) и ПФЭ (дискриминант <5%, RR 3,9); при ИБС на фоне СД 2 типа – уровень ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл, RR 2,1) и уровень антител к ГК (дискриминант 3,33 U, RR 2,4).
12. Наиболее эффективным для выявления максимально уязвимых в плане развития ССО пациентов при наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска по совокупности показателей при БАС является дополнительная оценка уровней ИЛ-1 β (RR 8,5, HR 2,0, NNT 1,7) и анти-К (RR 7,3, HR 2,1, NNT 1,8); при ИБС в отсутствие СД 2 типа – оценка уровней анти-ГК (RR 2,7, HR 1,2, NNT 2,0) и eNOs (RR 2,6, HR 5,8, NNT 1,9); у лиц с СД 2 типа без ИБС – оценка ПФЭ (RR 3,6, HR 5,8, NNT 1,7) и уровня анти-ХиС (RR 3,1, HR 1,6, NNT 1,9); при ИБС на фоне СД 2 типа – оценка уровня ИЛ-6 (RR 2,3, HR 1,7, NNT 2,1).
13. Алгоритм стратификации наиболее уязвимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений лиц при БАС должен включать выявление лиц с неблагоприятным профилем традиционных факторов риска и при его наличии – оценку сывороточного уровня ИЛ-1 β или анти-К; при ИБС в отсутствие СД 2 типа – оценку базального уровня eNOs или анти-ГК; у лиц с СД 2 типа в отсутствие ИБС – исследование ПФЭ или анти-ХиС; при ИБС на фоне СД 2 типа – оценку уровня ИЛ-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При БАС, ИБС и СД 2 типа целесообразно использовать индивидуальный подход к стратификации риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий путем определения маркеров ЭД, уровня аутоантител к компонентам соединительной ткани и провоспалительных цитокинов с использованием специального алгоритма.
2. При наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска для стратификации наиболее уязвимых больных эффективна дополнительная оценка маркеров ЭД и иммунного воспаления.
3. У лиц с БАС при наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска целесообразно определять базальные уровни ИЛ-1 β или анти-К. При уровне ИЛ-1 β выше 66 пг/мл или уровне анти-К выше 0,23 мкг/мл считать больных максимально уязвимыми в плане развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
4. При ИБС в отсутствие СД 2 типа - оценивать базальный уровень eNOs или анти-ГК. При уровне eNOs менее 235 пг/мл или уровне анти-ГК более 2,7 U считать больных максимально уязвимыми в плане развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
5. При СД 2 типа в отсутствие ИБС при наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска максимально уязвимыми считать пациентов, имеющих по данным теста на ЭЗВД ПФЭ менее 5%, либо с повышенным выше 1,9 U уровнем анти-ХиС.
6. При ИБС на фоне СД 2 типа - оценивать базальный уровень ИЛ-6. При значениях базального сывороточного уровня ИЛ-6 выше 32 пг/мл считать больных максимально уязвимыми в плане развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Список использованных сокращений

AUC – area under curve – площадь под кривой	АСК – ацетилсалициловая кислота
eNOs – endothelial NO-synthase – эндотелиальная синтаза оксида азота	АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ET – endothelin - эндотелин	АТ – антитела
FRS - Framingham Risk Score – Фрамингемская система оценки риска	АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
HbA1c – гликированный гемоглобин	ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
HR – Hazard Ratio – коэффициент риска	ГАГ – гликозаминогликан(ы)
NNT – Number Needed to Treat – число больных, которых необходимо лечить	ГК – гиалуроновая(ые) кислота(ы)
OR – Odds Ratio – отношение Шансов	ГУЗ – государственное учреждение здравоохранения
RR – Relative Risk – относительный риск	ДАП – диабетическая ангиопатия
SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation – система оценки коронарного риска	ДД – диастолическая дисфункция
SE – sensitivity - чувствительность	ДЭ – дисфункция эндотелия
SP – specificity - специфичность	ЗФР – забуференный физиологический раствор
АГ – артериальная гипертензия	ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
АД – артериальное давление	ИБС – ишемическая болезнь сердца
АДМА – асимметричный диметиларгинин	ИЖ – индекс жесткости
АК – антагонисты кальция	ИЛ - интерлейкин
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза	ИМ – инфаркт миокарда
анти-ГК – антитела к гиалуроновой кислоте	ИМТ – индекс массы тела
анти-К – антитела к коллагену	ИО – индекс отражения
анти-ХИС – антитела к хондроитин-сульфату	ИПК – иммунопероксидазный конъюгат
АО – абдоминальное ожирение	КПГ - конечные продукты гликозилирования
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент	ЛЖ – левый желудочек
АСБ – атеросклеротическая бляшка	ЛП – липопротеин(ы)
	ЛПВП – липопротеины высокой плотности
	ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
	ЛПНП – липопротеины низкой плотности
	ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
	МИ – мозговой инсульт
	МНО – международное

нормализованное отношение	системного воспаления
МС – метаболический синдром	ТКИМ – толщина комплекса
МУЗ – муниципальное учреждение	интима-медия
здравоохранения	ТМБ - тетраметилбензоат
ОКС – острый коронарный	ФВ – фракция выброса
синдром	ФВД – функция внешнего дыхания
ОНМК – острое нарушение	ФК – функциональный класс
мозгового кровообращения	ФЛ(П) - фосфолипаза
ОТ – окружность талии	ФНО – фактор некроза опухоли
ОХС – общий холестерин	ФП – фибрилляция предсердий
ПИТ – палата интенсивной	ФПГ – фотоплетизмография
терапии	(грамма)
ПНМК – преходящее нарушение	ФР – фактор(ы) риска
мозгового кровообращения	ффВ – фактор фор Виллебранда
ПТИ – протромбиновый индекс	ФЭ – функция эндотелия
ПФЭ – показатель функции	ХИС – хондроитин-сульфат
эндотелия	ХОБЛ – хроническая
РКО – Российское	обструктивная болезнь легких
кардиологическое общество	ХС – хондроитин-сульфат
рСКФ – расчетная СКФ	ХСН – хроническая сердечная
РФ – Российская Федерация	недостаточность
СД – сахарный диабет	ЧБНЛ - число больных, которых
СКФ – скорость клубочковой	необходимо лечить
фильтрации	ЭГПФ – эндотелиальный
СПВ – скорость пульсовой волны	гиперполяризующий фактор
СРБ – С-реактивный белок	ЭД – эндотелиальная дисфункция
ССЗ – сердечно-сосудистые	ЭЗВД – эндотелий-зависимая
заболевания	вазодилатация
ССО – сердечно-сосудистые	ЭКГ – электрокардиография
осложнения	(грамма)
ССР – сердечно-сосудистый риск	ЭТ - эндотелин
СХСВ – синдром хронического	

Список литературы

1. Абраменко Л.И., Баженова Е.А., Беляева О.Д. с соавт. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. // Русский медицинский журнал, 2002, Т.10, №19. – с. 874 – 879.
2. Авраменко Л.П. Показатели цитокинового профиля у женщин с хронической обструктивной болезнью легких / Л.П. Авраменко, Ж.В. Куимова, Т.В. Болотнова // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. - Т.10., №2. - С.7-9.
3. Агапова Ю.Р., Гулин А.В. Антитела к эластазе нейтрофилов на фоне гипоиммуноглобулинемии у пациентов с обострением бронхиальной астмы и ХОБЛ // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник №2. – 2013. – с. 25-34.
4. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // Consilium-Medicum, Том 3,- N 2,- 2001, с. 15-18.
5. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии: - М.: МИА, 2009. - 495 с.
6. Арсеничева О.В. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии коронарных осложнений при проведении интервенционных вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 - Иваново, 2006. - 18 с.
7. Астахов Ю. С., Петрищев Н. Н., Тульцева С. Н., Лисочкина А. Б., Шадричев Ф. Е. Тромбоз вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). — Санкт-Петербург, СПбГМУ, 2006. — 64 с.
8. Бабаева А.Р., Безбородова Т.А., Захарьина О.А. и др. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2010г.- Выпуск 1 (33) - с. 3-8.

9. Бабаева А.Р., Давыдов С.И., Емельянова А.Л. и др. Иммунологические методы объективизации диагноза острого коронарного синдрома. Волгоград, 2007. – 28 С.
10. Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Давыдов С.И., Емельянова А.Л. Иммунологические маркёры дисфункции сосудистого эндотелия в диагностике острого коронарного синдрома // Вестник ВолГМУ, Волгоград, 2006; 3(19). – С. 18-23.
11. Балашова Л.М. Ранняя диагностика диабетической ретинопатии – профилактика её пролиферативных форм // Клиническая геронтология, №7, 2006 – с. 22-30.
12. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии // Артериальная гипертензия, - 2004, - N 1.- С.12-15
13. Безбородова Т.А. с соавт. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 28-33.
14. Беленков Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум / Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 7-11.
15. Белокопытова И.С. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 - Москва, 2011. - 18 с.
16. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме // Бюллетень сибирской медицины, 2014, том 13, № 1, с. 20–26.
17. Бовин Н.В. Естественные антитела к гликанам // Биохимия, - 2013.-N 7.- С.1008-1022.
18. Бойцов С.А., Кухарчук В, В., Карпов Ю.А., Салтыкова М. М. от имени исследователей по программе «Апробация и внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений новых алгоритмов

- предупреждения, диагностики и лечения атеросклероза на примере ЗАО г. Москвы, 2010.
- 19.Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А., Сергиенко И. В., Драпкина О. М., Семенова А. Е., Уразалина С. Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 82-86.
- 20.Бойцов В.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (Резонанс). Российский кардиологический журнал 2011; (2): 59.
- 21.Бондарь И.А., Климонтов В.В., Поршенников И.А. Оксид азота и диабетические ангиопатии / Сахарный диабет, 1999, №4, с 35-39.
22. Боярских У.А., Суровцева М.Н., Сметанина М.А. и др. Увеличение экспрессии цитокинов, сопровождающее старение фибробластов человека *in vitro* // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т.10. вып.3. С. 11-18.
- 23.Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 3. - С. 201-208.
- 24.Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. DiaSoft, М., Спб, Киев, - 2005. – 603 с.
- 25.Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е., Теплинская Л.Е., Ветров Ю.Д. Иммунологическая аутоагрессия у больных диабетической ретинопатией при сахарном диабете I типа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2006.-N 7.-С.59-62.
- 26.Вербовая Н.Н., Лебедева Е.А. Роль гликозилированных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета // Пробл. эндокринолог. -2007. - № 1. - С. 43-46.

27. Власова С.П., Лебедев П.А., Калакутский Л.И. и соавт. Фотоплетизмограмма в оценке ремоделирования и реактивности артерий у больных с гипертонической болезнью // Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ “Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии”. –СПб, 2003. – С.164.
28. Власова С.П., Лебедев П.А., Калакутский Л.И. Эластичность периферических артерий как показатель эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью // Материалы X Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. –Москва, 2003. –С.243.
29. Восканьянц А. Н. Пролиферация клеток стенки артерий человека при атерогенезе как фактор проявления иммунного воспаления / Восканьянц А. Н., Нагорнев В. А. // Цитокины и воспаление. – 2004. –Т. 3, № 4. – С. 10-13.
30. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. – М., 2009.
31. Гавришева Н. А., Алексеева Г. В., Сесь Т. П., Беркович О. А., Панов А. В. Уровень липидов крови, фактора некроза опухолей-альфа и межклеточной адгезионной молекулы-1 у больных ишемической болезнью сердца // Медицинская иммунология. — 2002. — Т. 4, № 4–5. — С. 609–613.
32. Ганцева Х.Х. Определение содержания маркерных аутоантител для оценки системных проявлений у больных ХОБЛ // Х.Х. Ганцева, Д.М.Габитова, Л.Т.Сулейманова, Л.Д. Гумерова // Научные труды XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 23-26 октября, 2012 . - С.123-124.
33. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика / А.Н Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 476 с.
34. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / С. Гланц. – Практика. - Москва. – 1999.
35. Горбач Т.В., Губина-Вакулик Г.И., Юнусов В.Ю. Показатели функции эндотелия у новорожденных крысят – потомков «курящих» родителей //

- Научные ведомости БелГУ, серия «Медицина». Фармация. 2014, №11 (182), выпуск 26, - с. 150-154.
- 36.ГОСТ Р 52379 – 2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика «Good Clinical Practices, (GCP)» – М.: Стандартиформ, 2016. – 32 с.
- 37.Грицюк А.И., Швидкий А.Г., Федорич В.Н., Сидорова Л.П. Иммуно-энзимологические сопоставления в диагностике ишемической болезни сердца // Терапевтич. архив. - 1998. - N 7. - С.12-17.
- 38.Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / Гуревич В. С. // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 4–8.
- 39.Давыдов С.И. Клиническое значение определения антител к гликозаминогликанам при остром коронарном синдроме: автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 - Волгоград, 2004. - 18 с.
40. Данилова Л.И. Мурашко Н.В. Метаболический синдром: диагностические критерии, лечебные протоколы, Минск, 2005. – 36 с.
- 41.Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск / Дедов И. И., Шестакова М. В., Александров А. А. и др. - М., - 2011.
42. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск / Дедов И. И., Шестакова М. В., Александров А. А. и др. - М., - 2013.
- 43.Дедов И.И. Сахарный диабет / Дедов И.И., Шестакова М.В. – М., Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
- 44.Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике / Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
- 45.Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации группы экспертов секции атеросклероза ВНОК. М., 2011 – с.32.

46. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические указания / Самарский государственный аэрокосмический университет; Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Самара, 2004г., с 14-15.
47. Долинина Л. Ю. Сравнительный анализ маркеров воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. Ю. Долинина [и др.]. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. - СПб.: Изд-во СПбГМУ, - 2012г. т.19, N 3 - С. 70-73.
48. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта / Автореф. дисс... канд. мед. наук, Москва, 2006 – 31 с.
49. Донцов В. И., Крутько В. Н., Труханов А. И. Медицина антистарения. Фундаментальные основы. URSS. М., 2009.
50. Жидков С. А. Комплексное лечение и профилактика осложнений диабетической ангиопатии нижних конечностей / Жидков С. А., Кузьмин Ю. В., Гомбалецкий Д. В. // Медицинские новости. – 2003. – № 6. – С. 40-42.
51. Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, №2. – С. 119-127.
52. Жлоба А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, - 2007, - № 3(23) - с. 4-14.
53. Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.М., Хафизов Н.Х., Рассказова О.В. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, -2007; - 4: 19-24.
54. Занозина, О.В. Возможность влияния на метаболическую память у больных с сахарным диабетом 2 типа с помощью препарата «дибикор»./ О.В. Занозина,

- Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк, Ю.А. Занозина // Клиническая больница. – 2013. – №1 (04). – С.64.
- 55.Зотова И. В., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. - 2002. - Том: 42, N: 4. - С. 58-67.
- 56.Иммунореактивность и атеросклероз / Под ред. А. Н. Климова. — Л., 1986.
- 57.Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (часть 3). – стр. 611-617.
- 58.Кардиоваскулярная профилактика. М., 2017, 290 с.
- 59.Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. // Л. Медицина -1986. -С. 6-11.
- 60.Козлов А. В. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / Козлов А. В. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, №1. – С. 5-8.
- 61.Козлов В.А., Душкин М.И., Верещагин Е.И. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития // Цитокины и воспаление, 2008, № 1, - с. 4-7.
- 62.Колбина, М.В. Влияние конечных продуктов гликозилирования на формирование сосудистых осложнений при ишемической болезни и сахарном диабете 2 типа./ М.В. Колбина, Л.П. Фирсова, И.П. Елисеева, Л.Н. Елисеева // Вестник аритмологии. – 2005. – № 39 (1). – С.43.
- 63.Комякович А.П., Семенович А.А.Формула расчета среднего гемодинамического давления для условий покоя и физической нагрузки // Военная медицина - 2011.- N 2.-с.96-97.
- 64.Кононенко И.В., Смирнова О.М. Воздействие на факторы риска – реальный путь профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / Сахарный диабет, 2012;(4):103–108

65. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // Кардиология: Ежемесячный научно-практический журнал. - 2005. - Том 45, N1. - С. 63-71.
66. Кудряшева О. В., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. - 2000. - 40. - №8. - С. 65-70.
67. Кулешова Э.В., Панов А.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца / В книге: Кардиология. Акчурина Р.С., Алексеева Ю.А., Алебян Б.Г., Андрианов А.В. и др. Национальное руководство. Москва, 2015. С. 415-429.
68. Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (обзор литературы) / Куликова А.Н. // Цитокины и воспаление. – 2007. – №3. – С. 14-19.
69. Лапин А. Лабораторная диагностика в гериатрии // «Лабораторная медицина», – 2014. - №6. С 2-5.
70. Лебедев П.А., Калакуцкий Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / Самарский государственный аэрокосмический университет; Самара, 2004г., 18с.
71. Либерман И.С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // Российский кардиологический журнал. - N 1. – 2002. – с 12-18.
72. Логачева И.В., Лещинский Л.А., Зворыгин И.А. Иммунологические особенности больных с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) // Клинич. Медицина, 1999, №4, - С.23-25.
73. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Морозова В.Т., Долгов В.В. Лабораторная гематология. - М.: Издательство Юнимед-пресс., 2002. - 120 с.
74. Лукша Е.Б. Современные аспекты эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции левого желудочка у больных

- ишемической болезнью сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия, № 4.- 2010 – с. 99-101.
- 75.Лупинская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. - 2003. - Т.3. (7). - С.57-62.
- 76.Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / Лутай М. И. // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 1. – С. 23-24.
- 77.Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 5. – С. 45-49.
- 78.Мазуров В.И., Столов С.В., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 4. С. 13-23.
79. Маколкин В.И. Необходимые условия для назначения бета-адреноблокаторов // Лечащий врач, 2012.-N 7.-С.58-61.
- 80.Маянский Ф.Н. Кондиционирование нейтрофила. // Успехи соврем, биологии- 2000, том. 109. -вып.1. -С.90- 105.
- 81.Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году, 2013: Стат. Справочник. Минздрав России. – М., 2013. – 180 с.
- 82.Мельничникова О.С., Сироткина О.В., Назарова И.А., Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З., Лоховинина Н.Л., Кочанова Е.А., Вавилова Т.В. Интегральная система оценки тромбообразования в потоке у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 3 S1. С. 14a-14b.
- 83.Мкртумян А.М., Полукаров М., Стрюк Р.И., Давыдов А.Л. Диабетическая макроангиопатия. Возможность доклинической диагностики // Болезни сердца и сосудов, №2-3, - 2008, - с. 28-32.

- 84.Моисеев В. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / Моисеев В., Мерай И., Павликова Е., Моисеев В. // Врач. – 2003. – № 3. – С. 3-6.
- 85.Нагорнев В. А., Анестиади В. Х., Зота Е. Г. Атеросклероз и иммунное воспаление. — Кишинев, 1997.
- 86.Нагорнев В. А. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс / Нагорнев В. А., Восканьянц А. Н.// Вестн. РАМН. – 2004. – № 7. – С. 3-11.
- 87.Нагорнев В А. Патогенез атеросклероза. // СПб, ЗАО “Хромис” 2006.
- 88.Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз. // Успехи соврем, биологии. -1996. -том. II 6. -вып. 3. -С. 320-331.
- 89.Нагорнев В А, Мальцева С В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // Арх. патологии, 2005, в. 5, с. 6-11.
- 90.Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.5.
- 91.Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Терапевт. архив, 2002; 5:80—85.
- 92.Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник РАМН, 2003; 7:6—10.
93. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7(6). – Приложение 2.
- 94.Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6 (6). – Приложение 2.
95. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7(6). – Приложение 4.

96. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4(4). – Приложение 1.
97. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 14, № 7 (81), 2013 г.
98. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – Приложение 2.
99. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Спб, «Левша», 2012. – 54 с.
100. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал, 2006 г, том 14, № 2, с. 127-132.
101. Ненашева Н.В. Образование аутоантител к эластину и эластазе у больных ревматоидным артритом / Н.В. Ненашева, О.И.Емельянова, Ю.А.Трубенко, А.Б. Зборовский // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / Под ред. акад.РАМН А.Б. Зборовского. – Вып. 27. – Волгоград: ООО «Царицынская полиграфическая компания», - 2010. - С. 73-74.
102. Нефед В. Л. Диагностическое и прогностическое значение нарушений цитокинового статуса в развитии ангиопатий при сахарном диабете второго типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Нефед В. Л. – Саратов, 2008. – 24 с.
103. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики // Федеральный справочник, -2013. - с.257-264.

104. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: пособие / под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова. М.: Мед. книга, 2007. 266 с.
105. Оганов Р. Г., Поздняков Ю. М., Волков В. С. Ишемическая болезнь сердца. М., 2002. 305 с.
106. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов. // Кардиология. -2007. –Т.47,№ 8. - С. 52-65.
107. Палеев Ф. Н., Абудеева И. С., Москалец О. В. и др. // Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Кардиология. – 2009. - № 9. – С. 59-65.
108. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Власов Т. Д., Гавришева Н. А., Меншутина М. А. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилиум, - № 18, - 2007, - с. 31-35.
109. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д., Дубина М. В. Дисфункция эндотелия — ключевой фактор нарушений микроциркуляции // Вестник Российской военно-медицинской академии, - 2009, - № 2. — С. 41–42.
110. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Российский Физиологический Журнал им. И. М. Сеченова, 86 (2), 2010. - С. 148–163.
111. Петрищев Н. Н., Михайлова И. А. Лазер-индуцированный тромбоз сосудов. — Санкт-Петербург, СПбГМУ, 2011, 87 с.
112. Петрищев Н. Н., Васина Л. В. Аннексин А5 и дисфункция эндотелия // Ученые записки СПбГМУ имени акад. И. П. Павлова. — Том XI. — № 3. — 2004. — Приложение. — С. 45–47.
113. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2010. – 220 с.
114. Полунина Е.А., Шварц Ю.Г., Севостьянова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П. Прогностическое значение изучения vnr-полиморфизма intron

- 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 1. С. 37-42
115. Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Уровень эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С у больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. № 4 (103). С. 290-294.
116. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости. Рекомендации ENSP. Москва, Вашингтон. Брюссель, 2013. – 320 с.
117. Резникова Е.А. Клиническое значение оценки дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической ангиопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Резникова Елена Александровна. – Волгоград, 2014. – 36 с.
118. Романенко И.А. Клинико-патогенетические аспекты формирования сосудистых осложнений у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и больных сахарным диабетом 2-го типа, их диагностика и профилактика. Дис... докт. мед наук. Иваново, 2005.– 269 с.
119. Российский статистический ежегодник. М, 2017. – 690 с.
120. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сиб. мед. журн. – 2008. - № 6. - С. 5-8.
121. Серов В.В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) – М., «Медицина», 2000. – 312 с.
122. Симбирцев А. С. Цитокины – классификация и биологические функции / Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
123. Скворцов, А.А. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А.А. Скворцов, Н.И. Пожарская // Рус. мед. журн. 2000. - Т. 7, №3.-С. 16-19.
124. Славин М.Б. Методы статистического анализа в медицинских исследованиях. – М., «Медицина», - 2001. – 304 с.

125. Смагина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, новые терапевтические возможности: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Смагина Лилия Викторовна. – М., 2005. – 130 с.
126. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб., 1998. - 113 с.
127. Фролов В.А. Коллаген миокарда при лечении артериальной гипертензии нифедипином в эксперименте//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины,-2003г.,-Т.35.,-№1,-С. 21-24.
128. ХОБЛ. Федеральная программа. – М., 2004. – 59 с.
129. Чернова С. И. Клиническое и патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и антител к коллагену при хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Чернова С.И. – Волгоград, 2010. – 30 с.
130. Чернова С.И., Зборовская И.А. Изменение скорости пульсовой волны и содержание антител к коллагену I и III типа как показатели сосудистого ремоделирования у больных сердечной недостаточностью//Терапевт, 2010,-6, С.18-21
131. Чернова С.И. Содержание провоспалительных цитокинов и антител к коллагену I и III типа у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией//Терапевт, 2010,-6, С.14-17.
132. Чукаева И. И. Рекомендации по здоровому образу жизни: метод. пособие для терапевтов и врачей общей практики / Чукаева И. И., Касаткин В. Н., Ткачев С. И. и др. – М., 2006. – 32 с.
133. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н., Клепикова М.В. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом // Лечебное дело, - 2010 г. -№4. –с. 50-56.

134. Шальнова С.А, Вихирева О.в. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, №3, Т. 1. – 2005. - с. 54-56.
135. Шевченко О. П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии //Лаб. медицина. - 2003. - №6. - С. 35-38.
136. Шилкина Н., Савина Ж., Юнонин И., Масина И. Влияние аутоиммунного воспаления на развитие атеросклероза у больных системной красной волчанкой // Врач, - №10, - 2012, с. 13-18.
137. Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови./ Пер. с англ.- М.- СПб.: «Издательство Бином» - «Невский Диалект», 2004.- 216 с.
138. Эрдманис Д. Ф. Диабетические ангиопатии нижних конечностей: некоторые клинико-морфологические аспекты / Эрдманис Д. Ф. // Материалы XX Пленума Правления Всесоюзного научного общества хирургов. – Львов, 1985. – С. 136-138.
139. A Dictionary of Epidemiology, Fourth Edition - Edited by John M. Last, Robert A. Spasoff, and Susan S. Harris. American Journal of Epidemiology, Volume 154, Issue 1, 1 July 2001, Pages 93–94.
140. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults // J Am Coll Cardiol. 2010;56(25).
141. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal (2018), 39, 3021–3104
142. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? JACC 2003; 41: 1475-9
143. Abnormal levels of circulating autoantibodies detected in the blood of patients with COPD // Source: American Thoracic Society, Published on November 20, 2010.

144. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259—1264.
145. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560 –2572.
146. Ait-Oufella H1, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):969-79.
147. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation* 2000; 101: 948—954.
148. Alberti KG et al. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 2006, 23:469- 480.
149. Alberti K.G.M.M., Robert H. Eckel, Scott M. Grundy et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
150. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.

151. Andersen K. The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6 / Andersen K., Pedersen B. K. // *Horm. Metab. Res.* – 2008. – Sep; 40(9). – P. 635-9.
152. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. // *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34: 631-
153. Anderson T.J., et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. // *The American Journal of Cardiology* 1995; 75: 71B-74B.
154. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion // *N Engl J Med*-1995.- Vol. 332(8).-P.488-493.
155. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) // *J Am Coll Cardiol*.2000 Jan;35(1):60-6.
156. Annuk M, Zilmer M, Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2747-2752.
157. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study . *Circulation* 2002; 105: 310–315.
158. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Clinical significance of pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. // *Curr Med Chem*.2002 Oct;9(20):1831-50.
159. Barzilay J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treatments in endocrinology* 2003; 2: 85-94.
160. Belén Núñez, Jaume Sauleda, Josep Maria Antó et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function impairment in chronic obstructive pulmonary disease // Correspondence: Dr. Jaume Sauleda. Hospital Son Dureta. C/ Andrea Doria 55, 6a planta, 07014 Palma de Mallorca., Spain. Tel: +34 971 175124; Fax: +34971175228; e-mail: jaume.sauleda@ssib.es

161. Berkels R., Taubert D., Bartels H., Breitenbach T., Klaus W., Roesen R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanismus. *Pharmacology* 2004; 70:39-45.
162. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M., Frank J.S., Demer L.L., Edwards P.A., Watson A.D., Lusis A.J. Atherosclerosis: basic mechanism oxidation, inflammation, and genetic. // *Circulation* - 1995.-Vol. 91.-P. 2488-2496.
163. Biasucci L. M. Increasing levels of interleukin-1 Ra and interleukin-6 during the first two days of hospitalisation in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. // *Circulation*. – 1999. – V. 99. – P. 2079-2084.
164. Blann A.D., Lip G.Y.H. The endothelium in atherothrombotic disease assessment of function, mechanisms and clinical implications // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 1998. – Vol. 9. – P. 297-306.
165. Blann AD, McCollum CN. Increased levels of tumor necrosis factor receptors in atherosclerosis: no clear relationship with levels of tumor necrosis factor. *Inflammation* 22: 483—491.
166. Blundell C. D., Mahoney D. J., Cordell M. R. et al. Determining the molecular basis for the pH-dependent interaction between the link module of human TSG-6 and hyaluronan. *J Biol Chem* 2007; 282:12976—12988.
167. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100(Suppl 2): ii1–ii 67.
168. Bollyky P. L., Falk B. A., Wu R. P. et al. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol* 2009; 86:567—572.
169. Bornstein N.M. Antibodies to brain antigens following stroke / N.M. Bornstein, B. Aronovich, A.D. Korczyn [et al.] // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56. — P. 529-530.

170. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R, Simoons ML, Grobbee DE; EUROPA-PERFECT Investigators. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007 Aug;21(4):269-79.
171. Bouvet JP, Couderc J, Bouthillier Y, Franc B, Ducaillar A, Mouton D. Spontaneous rheumatoid-like arthritis in a line of mice sensitive to collagen-induced arthritis // *Arthritis Rheum.* 1990 Nov;33(11):1716-22.
172. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716–24.
173. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, et al. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension.* 2001;37:444–8
174. Brugts JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ, Ferrari R, Fox K, Simoons ML; EUROPA Investigators. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. // *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2148-55.
175. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of leukocyte biology* 2005; 78: 819-35
176. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23:233–246.
177. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 2007;336:1276–82.

178. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 297–303.
179. Bürrig KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Arterioscler Thromb.* 2001;11:1678–89.
180. Busse R., et al. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. // *Journal of Vascular Research* 1996; 33: 181-194.
181. Byers P.H., Pyeritz R.E., Uitto J. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. *Matrix* 1992; 12(4): 333-42.
182. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996; 334:150–4.
183. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? // *Journal of the American College of Cardiology* 30; 2: 325-332.
184. Celermajer D.S., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // *The Lancet* 1992; 340:1111-5.
185. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectine and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591–6.
186. Centers for Disease Control and Prevention. QuickStats: Number of Deaths from 10 Leading Causes - National Vital Statistics System, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2013;62(08);155.
187. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1160-6.
188. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epi demiol* 1997; 146: 483–494.

189. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest*. 2005; 108:364–9.
190. Chia S, Qadan M, Newton R, et al. Intraarterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 659—665.
191. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1994; 47: P. 29-80.14.
192. Clarkson P1, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low-density lipoprotein cholesterol levels // *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep;28(3):573-9.
193. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(3 Suppl 3): 71-7.
194. Cominacini L., Garbin U., Fratta Pacini A. et al. Lacidipine inhibits the activation of the transcription factor NF-kappaB and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. *J Hypertens* 1997; 15:1633-40.
195. Cominacini L., Pasini A.F., Pastorino A.M, et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J Hypertens* 1999;17:1837-41.
196. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, DeBacker G, DeBacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J* 2003; 24: 987–1003.
197. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham

- I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 541–549.
198. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, Muratori I, Bonura F, Vitale G, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006; 37: 482-6.
199. Corrales J. J. Decreased production of inflammatory cytokines by circulating monocytes and dendritic cells in type 2 diabetic men with atherosclerotic complications / Corrales J. J., Almeida M., Burgo R. M., Hernández P., Miralles J. M., Orfao A. // *J Diabetes Complications*. – 2007. – Jan-Feb; 21(1). P. 41-9.
200. Cosentino, F. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / F. Cosentino, TF Lüscher // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. –2008. – № 32(supplement 3) – P.54 – 61.
201. Creager M.A., Cooke G.P., Mendelsohn M. et al. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol.86. P.228-234.
202. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study . *Circulation* 2008; 117: 743–753.
203. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 309–16.
204. Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA [et al.]. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke / S.A. Dambinova, G.A. Khounteev, G.A. Izykenova [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1752-1762.
205. Davignon J, Leiter LA. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. // *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(1):29-40.
206. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J.* 2008;60:459–64.

207. Day A. J., de la Motte C. A. Hyaluronan cross-linking: a protective mechanism in inflammation? *Trends Immunol* 2005; 26:637—643.
208. Dechend R., Homuth V., Wallukat G. et al. (2000) AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*, 101: 2382–2387.
209. Delmage J. M., Powars D. R., Jaynes P. K., Allerton S. E. The selective suppression of immunogenicity by hyaluronic acid. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16:303—310.
210. Dinarello C, Biologic basis for interleukin-1 disease. // *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
211. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – V. 122. – P. 561–568.
212. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519-27.
213. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 2003; 153: 937-42.
214. Edwards J et al. K⁺ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries // *Nature*, – 1998. - № 396, p. 269-272.
215. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-865.
216. Egren U. M, Tammi R. H, Tammi M. I. Reactive oxygen species contribute to epidermal hyaluronan catabolism in human skin organ culture. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:996–1001.
217. Elkind MS, Cheng J, BodenAlbata B., et al. Tumor necrosis factor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 31—38.
218. Emerging Risk Factors Collaboration , Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard

- CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
219. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // *Cardiovasc Diabetol*. 2006 Feb 23;5:4.
220. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
221. Foley R, Murray A, Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489-495.
222. Fowkes FG, Murray GD, Newman AB, Lee RJ. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
223. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial . *JAMA* 2010; 303: 841–848.
224. Fayad Z.A., Fuster V. Clinical Imaging of the High-Risk or Vulnerable Atherosclerotic Plaque (*Circulation Research*. 2001;89:305.)
225. Fisman EZ, Adler Y, Tenenbaum A. Biomarkers in cardiovascular diabetology: interleukins and matrixins // *Adv Cardiol*. – 2008. – 45:44-64.
226. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes care* 2005; 28: 1769-78.
227. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther*. 2006. Vol. 19. P. 189–199.

228. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: Dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. // *Atherosclerosis* 2005; 145: 33-43
229. Furchgott R. E., Ignarro L. S., Murad F. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system. // Press Release: The 1998 Nobel Prize in Physiology of Medicine.
230. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989;3: 2007–2018.
231. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
232. Furuzawa-Carballeda J. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective / J. Furuzawa-Carballeda, M.I. Vargas-Rojas, A.R. Cabral // *Autoimmun. Rev.* — 2007. — Vol. 6. — P. 169-175.
233. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ (2001). "Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation". *JAMA.* 285 (22): 2864–70).
234. Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W., Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 94. – P. 2493-2503.
235. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004. Vol. 59. P. 574–580.
236. Ganapathi M.K., Schultz D., Makiewicz A., Samols D., Hu S.I., Brabenc A. Heterogenous nature of the acute phase response: differential regulation of human serum amyloid A, C-reactive protein and other acute phase proteins by cytokine in Hep3B cells. // *J. Immunol.* -2003.-Vol. 141.-P. 564-572.

237. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Respir Res.* 2010 May 25. Vol. 11. P. 63.
238. Gero S., Szondy E., Fust G. et al. Immunological investigations in human and experimental vascular diseases // *Immunity and atherosclerosis*, - London, 2003, P.171-188.
239. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, Yusuf S; HOPE investigators. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia.* 2005 Sep;48(9):1749-1755.
240. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 161–162.
241. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
242. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2935–2959.
243. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / Gotsman I., Stabholz A., Planer D., Pugatsch T., Lapidus L., Novikov Y., Masrawa S., Soskolne A., Lotan C. // *Isr Med Assoc J.* 2008. – Jul.;10(7):494-8.
244. Grainger DJ, Bethell HWL. High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis // *Ann Rheum Dis* 2002;61:11 1038.

245. Gueffic Y., Guilluy C., Guerin P. et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated PI3K-dependent Rac activation. *Cardiovasc Res* 2006; 72:339—348.
246. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451–457.
247. Hadi AR Hadi, Cornelia S Carr, Jassim Al Suwaidi. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome // *Vasc Health Risk Manag.* Sep 2005; 1(3): 183–198.
248. Hajer G. R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / Hajer G. R. , van Haeften T. W., Visseren F. L. // *Eur Heart J.* – 2008. – Dec; 29(24). –P. 2959-71.
249. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 339–355.
250. Hanley, J. A. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve / J. A. Hanley, B. J. McNeil // *Radiology.* – 1982. – V.143, № 1. – P. 29 – 36.
251. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword.// *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 508-519.
252. Hansson GK, Nilsson J. Vaccination against atherosclerosis? Induction of atheroprotective immunity. // *Semin Immunopathol.* 2009; 31: 95-101.

253. Hansson GK. Atherosclerosis-an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. // *Atherosclerosis*. 2009; 202: 2-10.
254. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
255. Harris T. B. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly / Harris T. B., Ferrucci I., Traxy R. P. et al. // *Am J. Med.* – 1999. – 106: 506-512.
256. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 19. – P. 23-27.
257. Hart C.L., Hole D.J., Smith G.D. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. *Stroke*. 1999;30(10):1999-2007.
258. Hartge M. M. The endothelium and vascular inflammation in diabetes / Hartge M. M., Unger T., Kintscher U. // *Diab. Vasc. Dis Res.* – 2007. – Jun;4(2):84-8.
259. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women . *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1506–1511.
260. Herrmann, J. The endothelium: Dysfunction and beyond. / J. Herrmann, A. Lerman // *J Nuclear Cardiology.* - № 8. – P.197 – 206.
261. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(8): 42-46.
262. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–21.
263. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study . *BMJ* 2007; 335: 136.
264. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336: 1475–1482.

265. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140 – 144.
266. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1577-1589.
267. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 1487—1494.
268. Hotamisligil G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. // *Science.* – 2003. – 259:87–91.
269. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You // U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
270. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation.* 2010; 92:2432–6.
271. Ihnat, M.A. The “metabolic memory”, the new challenge of diabetes / M.A. Ihnat, J.E. Thorpe, A. Ceriello // *Diabetic Medicine.* – 2007. - № 24. – P. 582 – 586.
272. Iida S., Komiyama N Balance between Interleukin-1 β and Interleukin-1 Receptor antagonist in the development of Atherosclerosis. A polymorphism in the Interleukin-1 Receptor antagonist. // *Circ J* 2009; 73: 1401-1402.
273. Inoguchi, T. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase / T. Inoguchi, T. Sonta, H. Tsubouchi, et al. // *Journal of the American Society of Nephrology.* –2003. – № 14(3). – P. S227–S232.

274. Inoguchi T., Xia P., Kunisaki M., Higashi S. et al. Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues // *Am. J. Physiol.* 2004. Vol.267. P.E369-E379.
275. Jansson J., Nilsson T., Johnsson O. Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death // *Brit. Heart J.* – 1991. – Vol. 66. – P. 351-355.
276. Jenny Nilsson-Ohman et al. Tumor Necrosis Factor-alpha Does Not Mediate Diabetes-Induced Vascular Inflammation in Mice / Jenny Nilsson-Ohman et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – 29:1465-1470.
277. Jialal, Devaraj R., Low density lipoprotein oxidation? Antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemical perspective. // *Clin. Chem.* - 1996.-Vol. 42.- P. 498-506.
278. Jokl R, Klein RL, Lopes-Virella MF, Colwell JA: Release of platelet plasminogen activator inhibitor-1 in whole blood is increased in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1150-1155.
279. Joseph, F. Felder neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction./ F. Joseph, Zhi-Hua, Zhang, M. Weiss, B. Robert. // *Am J Physiol.* -2004. –V. 287.- P. 791 - 797.
280. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* — 2004. — 363. — 2022-2031.
281. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care.* 2008 Apr;31(4):714-719.
282. Kakar, P. Hypertension: endothelial dysfunction, the prothrombotic state and antithrombotic therapy / P. Kakar, G.Y. Lip // *J. Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007. - V. 5(3). - P. 441-450.

283. Kannel W. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study / Kannel W., McGee D. // *Diabetes Care*. – 1979. – 2:120-126.
284. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, Di Angelantonio E, Gudnason V, Rumley A, Lowe GD, Jorgensen T, Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Mar ;35(9) :578-89.
285. Karim M., Bushell A.R., Wood K.J. Regulatory T-cells in transplantation // *Current Opinion in immunology*. 2002. V. 14, № 5. P. 584—591.
286. King AJ, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 2005; 256:1051-58.
287. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
288. Kobayashi, T. The PI3 – K/ Akt pathway: roles related to alteration in vasomotor response in diabetic models / T. Kobayashi, T. Matsumoto, K. Kamata // *Journal Smooth Muscle Res.*- 2005. - № 41 (6). – P.283 – 302.
289. Krones T, Keller H, Sonnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial . *Ann Fam Med* 2008; 6: 218–227.
290. Kuo L. T. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity / Kuo L. T., Yang N. I., Cheng W. J., Verma S., Hung M. J., Wang S. Y., Liu M. H., Chen S. Y., Wang C. H. // *Int. Heart J*. – 2008. – Jul.; 49(4):391-402.
291. Kurth T., Kase C.S, Berger K., et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34(12):2792-5.

292. Lark MW, Yeo T-K, Mar H et al. Arterial chondroitin sulfate proteoglycan: localization with a monoclonal antibody. // *J Histochem Cytochem* 2001; 36 (10): 1211–21.
293. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS (1988). «An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment». *N. Engl. J. Med.* 318 (26) : 1728—33.
294. Lee, T. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration; proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications / T. Lee, A. Saltsman, H. Ohashi, G. King // *Proc. Ntl Acad. Sci.* – 2009. – №86. – P. 5141-5145.
295. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. // *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 11-17.
296. Leonardo M Fabbri, Klaus F Rabe. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? // *Lancet* 2007; 370: 797–99.
297. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. // *Int J Cardiol.* 2002 Nov;86(1):5-18.
298. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice / P. Libby, M. P. Ridker, K. G. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. - Vol. 54, № 23. – P. 2129-2138.
299. Liu K, Davignus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012; 125: 996–1004.
300. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.

301. Lorenzi M., Cagloero E., Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death // *Diabetes*. 2005. Vol.34. P.621-627.
302. Luscher T., Tschudi M., Wenzel R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide) // *Internist*, - 1997, - Vol.38. – P. 411-419.
303. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. // *Tex Heart Inst J*. 2007; 34: 11-18.
304. Mahmud A, Feely J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7.
305. Mahnov N.A. Endothelial dysfunction: a definition for atherosclerosis models.//*Journal of The First International Scientific Distance Conference "Cardiovascular Surgery and Angiology - 2003"*, SPb, 2003; 110-113.
306. Mallat, Z. Rho-associated protein kinase contributes to early atherosclerotic lesion formation in mice. / Z. Mallat, A. Gojova, V. Sauzeau, et al. / *Circulation Research*. –2003. – № 93(9). – P.884–888.
307. Mancini G.B.L., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND trial (Treating of Reversal Endothelial Dysfunction Study) // *Circulation*-1996.-Vol.94.-P.258-265.
308. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):47-55.
309. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A., MedCHAMPS project team . A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;

310. Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226–32.
311. Massimo F. Piepoli et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* . 2016 Aug 1; 37(29) : 2315–2381.
312. Matsuda Y, Akita H, Terashima M, et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J*. 2000. - V. 140, №5. - P. 753 - 759.
313. Matthaei S, Stumvoll M., Kellerer M., Haring H.-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin re-sistance // *Endocr. Rev*. 1999. V. 21, № 6. P. 585—618.
314. McCullagh K.G., Balian G. Collagen characterisation and cell transformation in human atherosclerosis.//*Nature*,-1995;Vol.258.-P.73-75.
315. McCullagh K.G., Ehrhart L.A. Enhanced synthesis and cumulation of collagen in cholesterol-aggravated pigeon atherosclerosis.// *Atherosclerosis*,-1997,- Vol.26,-P.341-352.
316. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004.// *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (4 Suppl 2): – 38-45.
317. McDermott MM, Green I and P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study . *Ann Intern Med* 2002; 136: 873–883.

318. Methe H, Brunner S, Wiegand D, Nabauer M, Koglin J, Edelman ER. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes. // *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1939-1945.
319. Michael J., Ralf B., Sankar G. Characterization of the IB-kinase NEMO Binding Domain (*J. Biol. Chem.*, Vol. 277, Issue 48, 45992-46000, 2002).
320. Michael V. Autieri. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Networks in Atherosclerosis // *Vascular Medicine*, Volume 2012 (2012), Article ID 987629, 17 pages.
321. Michiaki Miyamoto, Kazuhiko Kotani, Shun Ishibashi and Nobuyuki Taniguchi. The Effect of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function as Assessed by Flow-Mediated Vasodilation in Hypertensive Patients // *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 453264.
322. Ming, XF. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells / XF. Ming, H. Viswambharan, C. Barandier, et al. // *Molecular and Cellular Biology*. –2002. – №22 (24). – P. 8467–8477.
323. Mirza,S et al. Type 2-Diabetes is Associated With Elevated Levels of TNFalpha, IL-6 and Adiponectin and Low Levels of Leptin in a Population of Mexican American: A Cross-Sectional Study / Mirza,S et al. // *Cytokine*. – 2012. – January; 57(1): 136–142.
324. Mokdad A.H., Marks J.S., Stroup D.F., Gerberding J.L. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291(10):1238-45.
325. Moncada S., Palmer M., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathology, pharmacology // *Pharmacol.rev.* – 1991/ - Vol.43/ - P/ 109-142.
326. Montalescot G., Philippe F., Vicaud E. and the French Investigators of the ESSENCE Trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease // *Circulation*. – 2008. – Vol. 98. – P. 294-299.
327. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Painsi A, Viola S, Poisa P, Rizzini D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry

- during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731–738.
328. Munro J.M., Cotran R.S., *Biology of disease. The pathogenesis of atherosclerosis; atherogenesis and inflammation. // Lab. Invest.- 2008.-Vol. 58.-P. 249-261.*
329. Nakamura K., Barzi F., Lam T.H., et al. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke*. 2008;39(6):1694-702.
330. Naghavi M, Libby P et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1664-72.
331. Naghavi M, Libby P et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772–1778.
332. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *AmJCardiol* 2006; 98(2A): 2H-15
333. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc. Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107-33.
334. Nissen S. for the REVERSAL Investigators “Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on progression of Coronary Atherosclerosis” //*JAMA* 2004; 291 (9):1071-80.
335. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation*. 1996;93:450–6.

336. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
337. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013.
338. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
339. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894).
340. Olofsson P, Sheikine Y, Jatta K, Ghaderi M, Samnegård A, Eriksson P et al. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development: The interleukin-1 β : interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis. // *Circ J* 2009; 73: 1531-1536.
341. Olukman, M. Apocynin restores endothelial dysfunction in streptozotocin diabetic rats through regulation of nitric oxide synthase and NADPH oxidase expressions / M. Olukman, CE Orhan, FG Çelenk, S. Ülker // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2010. – № 24(6). – P.415 – 423.
342. Paolisso G, Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? *Diabetologia*. 2006;39:357–63
343. Pasi K.J., Enayat M.S., Horrocks P.M., Wright A.D. et al. Qualitative and quantitative abnormalities of von Willebrand antigen in patients with diabetes mellitus // *Thromb. Res*. 1990. Vol.59. P.581-591.
344. Patel P., Carington D., Strachan D.P., Leatham E., Goggin P., Nitrfield T.C., Mendall M.A. Fibrinogen; a link between chronic infection and coronary heart disease. // *Lancet* -2004. -Vol. 343.-P. 1634-1635.

345. Paul M Ridker, Julie E. Buring, ScD; Nader Rifai, PhD; et al. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in WomenThe Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-619. doi:10.1001/jama.297.6.611.
346. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / C.J. Smith, H.C. Emsley, C.M. Gavin [et al.] // *BMC Neurol*. — 2004. — Vol. 4. — P. 223-228.
347. Peeters A et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(1) :24-32.
348. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98: 177–184.
349. Pfeilschifter J. Nitric oxide triggers the expression of proinflammatory and protective gene products in mesangial cells and the inflamed glomerulus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 347-348.
350. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*; 37:2315–2381.
351. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, et al. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care*. 2004;27:484–90
352. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H, Uprichard A, Cashin-Hemphill L, Lees RS; QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. // *Am J Cardiol*. 2001 May 1;87(9):1058-63.

353. Poletaev A.B., Churilov L.P. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health // Вестник Международной академии наук (Русская секция). — 2009. — № 1. — С. 11-16.
354. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001; 286: 327-34.
355. Prestwich G.D. Cross-linked hyaluronic acid hydrogel Films: new biomaterials for drug delivery / G.D. Prestwich, Y. Luo, K. Kirker // *J. Controlled Release.*- 2000.- V.69-P. 169-184.
356. Prevalence of low glomerularfiltration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III) *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1338-1349.
357. Pujades-Rodriguez M., George J., Shah A.D., et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *International Journal of Epidemiology.* 2015;44(1):129–41.
358. Raitakari O.T., et al. Testing for endothelial dysfunction. // *Annals of Medicine* 2000; 32: 293-304.
359. Rask-Madsen N, Ihlemann T, Krarup E, et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes.* 2001;50:2611–18.
360. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97(6): 596-601.
361. Resink T., Habn A., Scott-burden T. et al. // *Biochem Biops Res Comm* 1990; 168 (3): 1303-10.
362. Ridker P. M. Evaluating novel cardiovascular risk factor can we better predict heart attack? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933—937.

363. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836-43.
364. Ridker P. M. Plasma concentration of interleukin_6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M. J., Hennekens C. H. // *Circulation*. – 2000. – 101: 1767-1772.
365. Ridker PM, Rifai N, Pfefer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2149—2153.
366. Rizzoni D., Muiesan M.L., Porteri T. et al. // *J.Hyper* 1997; 15:0197 – 204.
367. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–1341.
368. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 706–11.
369. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:302–9.
370. Scandinavian Simvastatin survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
371. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotension II Receptor antagonists. Edited by Murray Epstein and Hans R. Brunner. Hanley Belfus, INC Philadelphia. 2001:279–289.
372. Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B, Mancini GB, Haber HE, Pitt B, Pepine CJ. Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. // *Am J Cardiol*.1997 Dec 15;80(12):1594-7.

373. Schreyer SA, Peschon JJ, LeBoeuf RC. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumornecrosis factor receptor p55. *J Biol Chem.* 1996;271: 26174—26178.
374. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
375. Seidell JC. Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Hormone and Metabolic Research*, 1997, 29(4) :155- 158.
376. Sex-based differences in early mortality after myocardial Text. / V.Vaccarino, L. Parsons, NR.Every, H V.Barron // *The New England Journal of Medicine.*— 1999.—Vol. 341P.217-225;
377. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. ASCOT-LLA: a multicentre controlled lipid-lowering trial. // *Lancet* 2003; 361:1149-58.
378. Shoenfeld Y. *Natural autoantibodies.* CRS Press. Boca Raton. 2000.
379. Smith K. A., "Annual Reviews of Immunology", 1984, v. 2, p. 319 33.
380. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(45);1226-8.
381. Soliman A, Kee P. Experimental models investigating the inflammatory basis of atherosclerosis. // *Curr Atheroscler Rep.* 2008; 10: 260-271.
382. Spranger J, Kroke A, Mohlik M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52: 812-7.
383. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93–111.

384. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation — is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1968—1971.
385. Swinburn B et al. Obesity prevention: a proposed framework for translating evidence into action. *Obesity Reviews*, 2005, 6(1) :23- 33.
386. Taddei S, Mattei P, Viridis A, et al. Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension*. 2004;23:485–90.
387. Taddei S, Viridis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia*. Issue 59. 1999. Vol 21., No.1:22–29.
388. Taddei S, Viridis A, Mattei P, et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*. 1993;21(6 Pt 2):929–33.
389. Taddei S, Viridis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;91:1981–7.
390. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1413–1420.
391. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):515-81.
392. Termeer C., Benedix F., Sleeman J. et al. Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2002; 195:99—111.
393. Termeer C. C., Hennies J., Voith U. et al. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J Immunol* 2000; 165:1863—1870.
394. Tesar B. M., Jiang D., Liang J. et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am J Transplant* 2006; 6:2622—2635.
395. The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers

for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA.

396. The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619
397. Thrift AG. Association between tumor necrosis factor receptor levels and carotid atherosclerosis: is the association limited to younger individuals? *Stroke* 2002; 33: 37—38.
398. Thun M.J., Apicella L.F., Henley S.J. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*. 2000;284(6):706-12.
399. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in non stenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002; 89: 757–760.
400. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis // *The journal of experimental medicine*; - Vol. 146, 1999. – p.857-868.
401. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976, 60: 221—225.
402. U.S. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
403. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Benefits of Smoking Cessation*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416. 1990.
404. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

405. Vaarala O. Immunology of atherosclerosis. In *Vascular manifestations of systemic autoimmune disease*. Ed, RA Asherson, R Cervera. CRC 2002; 61—70.
406. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including non fatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 377–383.
407. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illiano SC et al. Endothelium-dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl 5): S10-S16.
408. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009; 95: 1607–1611.
409. Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;24:325–30.
410. Verma SI, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):546-9.
411. Virella G, Lopes-Virella MF. The role of the immune system in the pathogenesis of diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 Jul.30;5:126.
412. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity . *Annual Review of Public Health,* 2001, 22:355- 375.

413. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327.
414. Volpato S. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women. The Women's Health and aging Study / Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L., et al. // *Circulation*. – 2001. – 103: 947— 953.
415. Wallukat G., Bochnig N., Homuth V. et al. (2003) Agonistic AT1 receptor autoantibodies and monocyte stimulation in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.*, 16(10): 827–833.
416. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*. 2002;106(13):1690-1695.
417. Wenzel K., Haase H., Wallukat G. et al. (2008) Potential relevance of α 1-adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. *PLoS ONE*, 3(11): e3742.
418. Wever R., Luscher T., Cosentino F. et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112.
419. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. // *Annu Rev Immunol*. 2004; 22: 361–364.
420. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1149-60.
421. Wijnhoven T. J., Lensen J. F., Rops A. L., van der Vlag J., Kolset S. O., Bangstad H. J., Pfeffer P., van den Hoven M. J., Berden J. H., van den Heuvel L. P., van Kuppevelt T. H. Aberrant heparan sulfate profile in the human diabetic kidney offers new clues for therapeutic glycomimetics. // *Am. J. Kidney Dis*. – 2006 - 48, 250–26.

422. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A., Johnstone M.T., Creager M.A. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:567–574.
423. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 92–97.
424. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172–176.
425. Xiang GD, He YS, Dai XJ, et al. Angiotensin-converting enzyme gene and the brachial artery endothelial dysfunction in type 2 diabetes without angiopathy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2004;21:355–9.
426. Yanagisawa M1, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. // *Nature* - 1988 -№31;332(6163):411-5.
427. Yang ZI, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Clin Med Res*. 2006 Mar;4(1):53-65.
428. Yusuf S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study . *Lancet*, 2005, 366 (9497):1640- 1649.
429. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study). *Lancet*. 2004; 364(9438):937–52.
430. Zaman A., Cui Z., Foley J. P. et al. Expression and role of the hyaluronan receptor RHAMM in inflammation after bleomycin injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33:447—454.
431. Zhu F., Sun Y., Liao Y. et al. (2008) Agonistic AT1 receptor autoantibody increases in serum of patients with refractory hypertension and improves Ca²⁺

- mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Cell. Mol. Immunol.*, 5(3): 209–217.
432. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105:804–9.
433. Zimmerman M, Selzman C, Reznikov LL, et al. Lack of TNF- α attenuates intimal hyperplasia after mouse carotid artery injury. *Am J Physiol Reg Integrat Comp Physiol* 2002; 283:p505—p512.
434. Zimmet P et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2005, 12(6):295-300.
435. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, Patel A, Neal B, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):636-643.