

УДК 616.12-008.334-08:616.379-008.64

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ

© *Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Горайнов И.И.*

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , p ФНО α p₁), лептина, растворимой изоформы лиганда 40 (p CD40L), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), жесткости артериального русла у 60 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Установлены более выраженные изменения показателей иммунного статуса и структурно-функциональных свойств артериального русла у больных СД 2 типа с ожирением в сравнении с показателями у больных СД 2 типа и ИМТ < 25 кг/м². Определены достоверные корреляционные связи между провоспалительной цитокинемией, уровнем p CD40L, MCP-1, лептина и жесткостью артериального русла у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением. Определено, что фенофибрат наряду с гиполипидемическим обладает плеiotропным противовоспалительным и вазопротективным действиями.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, лептин, растворимая изоформа лиганда 40L, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, механические свойства сосудистой стенки, фенофибрат, сахарный диабет, ожирение.

CHANGES IN PARAMETERS OF IMMUNE INFLAMMATION ACTIVITY AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE VESSEL WALL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS UNDER THERAPY

Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyreva A.V., Goryainov I.I.

Department of internal diseases № 1 of Kursk State Medical University, Kursk

This article contains the results of the research of serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , p TNF- α p₁), leptin, soluble isoform of 40L ligand (p CD40L), monocytic chemoattractant protein (MCP-1), and arterial vasculature rigidity in 60 patients with type 2 diabetes mellitus (DM). It was found out that more prominent changes of immune status parameters and structural-functional properties of the arterial vasculature occurred in patients with type 2 DM and obesity, compared to the parameters in patients with type 2 DM and BMI < 25 kg/m². The significant correlation relationships were determined between proinflammatory cytokinemia, levels of p CD40L, MCP-1, leptin and arterial vasculature rigidity in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. It was determined, that in addition to lipid-lowering effect, Fenofibrate has also pleiotropic anti-inflammatory and vasoprotective activities.

Keywords: proinflammatory cytokines, leptin, soluble isoform of 40L ligand, monocytic chemoattractant protein, mechanical properties of a vessel wall, Fenofibrate, diabetes mellitus, obesity.

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Он занимает лидирующее место среди причин смертности в развитых странах. Количество больных СД постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизацией территории, увеличением распространенности малоподвижного образа жизни и ожирения [10]. Следует отметить, что у больных СД 2 типа частота артериальной гипертензии и ИБС значительно выше, чем у людей без диабета, что позволяет объяснить раннее развитие сердечно-сосудистых осложнений [2]. При этом к числу независимых факторов сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа относятся увеличение индекса массы тела (ИМТ), гипергликемия, дислипидемия и др. [2, 4]. Получены убедительные данные о том, что провоспалительные цитокины рассматриваются в качестве маркеров атероскле-

ротического риска [3, 11]. Есть немногочисленные данные о повышении сывороточной концентрации p CD40L у больных сахарным диабетом с гиперхолестеринемией, острой ишемией мозга, стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом. Повышение уровня p CD40L рассматривается в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятного прогноза у больных ИБС [14].

В последние годы установлено, что независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией является лептин. Наряду с влиянием на метаболизм липидов в сосудистой стенке, окислительной модификацией липопротеинов плазмы крови, снижением параоксисаназной активности и холестерина ЛПВП, лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, воспаления, эндотелиальной дисфункции [15, 18, 19].

Надо отметить, что прогностическая функция лептина и р CD40L при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при СД 2 типа, изучена недостаточно.

Известно, что большое значение в инициации воспаления в эндотелии сосудистой стенки играют моноциты, макрофаги, адгезия и миграция моноцитов в сосудистую стенку, превращение их в макрофаги с последующей активацией липидов [20]. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1) является одним из цитокинов, ответственных за миграцию моноцитов в интиму в местах формирования атеросклеротических бляшек. Уровень MCP-1 в крови дискутируется в качестве маркера клинического атеросклероза, в связи с чем, являлось актуальным исследование уровня MCP-1 у больных СД 2 типа с ожирением с целью уточнения его участия в формировании нарушенной эластичности сосудистой стенки.

В последние годы выявлена тесная взаимосвязь патологических изменений, связанных с нарушением механических свойств стенок артерий и частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений [6, 9, 13]. Жесткость артериальной стенки названа независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии [6, 9]. Поэтому изучение взаимосвязи между активностью иммунного воспаления и параметрами жесткости сосудистой стенки имеет важное значение с позиций изучения механизмов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа с ожирением. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении индивидуального прогноза заболевания, но и дает новые цели для терапевтического вмешательства.

В связи с чем, целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей иммунного статуса, липидного профиля у больных СД 2 типа с ожирением под влиянием терапии фенофибратом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 60 больных СД 2 типа, среди них 25 мужчин (58%) и 35 женщин (42%). Средний возраст составил $41 \pm 6,5$ лет. Длительность СД 2 типа у обследованного контингента колебалась от 1 года до 5 лет. Степень тяжести течения и фазы компенсации сахарного диабета определялись согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] с учетом клинико-лабораторных признаков (контроль базальной и суточной гликемии и глюкозурии, уровня глико-

зилированного гемоглобина), данных осмотра окулиста и невролога.

Критериями включения в исследование являлись следующие: СД 2 типа средней тяжести, удовлетворительный контроль СД (гликемия натощак $< 7,0$ ммоль/л; гликемия постпрандиальная $< 19,0$ ммоль/л; HbA1c $< 7\%$); АГ не выше 1 степени; индекс массы тела свыше 30 кг/м^2 , соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,85 у женщин и более 0,9 у мужчин; информированное согласие пациента о включении в исследование.

Критериями исключения являлись: АГ выше 1 степени, тяжелое течение СД 2 типа; нестабильная компенсация СД (HbA1c $> 10\%$); хроническая сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; диабетическая нефропатия; хроническая почечная недостаточность.

Группу сравнения составили 32 больных СД 2 типа с ИМТ менее 25 кг/м^2 в возрасте 36-49 лет, 18 мужчин и 12 женщин.

Группу контроля составили 24 лица без нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил $40,2 \pm 6,3$ лет.

Исследования параметров жесткости артериального русла и показателей иммунного статуса проводились дважды: до начала лечения и после 6 месяцев терапии.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса VPLab.

Определялись: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIX – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)}{РТТ}$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Оценка липидного спектра крови проводилась с помощью реактивов Ольвекс Диагностикум, Россия.

Содержание в сыворотке крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкциям к тест-системам («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Уровень р ФНО α p1 в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом (Biosource,

Бельгия). Количественное содержание MCP-1 изучали иммуноферментным методом с использованием тест-систем (ОМБ, г. Москва). Содержание лептина оценивали иммуноферментным методом – DRV (Германия), р CD40L – Bender MedSystems (Австрия).

Лечение больных включало: диету – диетотерапию; пероральные сахароснижающие препараты, производные сульфаниламидов второй генерации глибенкламид (манинил – 5,0) – 32 пациента, гликлазид (диабетон) – 28 человек, комбинированную терапию (манинил 5,0 + сиофор 850) – 30 больных. После определения исходных параметров терапия больных СД 2 типа была дополнена микронизированной формой фиброевой кислоты – фенофибратом в дозе 145 мг 1 раз в сутки.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Спирмена с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом роли дислипидемии в качестве ведущего фактора сердечно-сосудистого риска проведено исследование липидного спектра у больных СД 2 типа, установившее, что у больных с СД 2 типа с ИМТ < 25 кг/м² уровень холестерина составил 4,7±0,2 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 3,7±0,12 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) был равен 3,9±0,5. Содержание холестерина и ТГ у больных с ИМТ>35 кг/м² превосходили аналогичные показатели у больных СД 2 типа без ожирения соответственно на 18,3±1,1% и 26,0±2,1%. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был на 9,1±0,9% (p<0,05) выше, чем у больных СД с ИМТ>35 кг/м². Коэффициент атерогенности у больных СД 2 типа с ожирением был достоверно выше показателя в группе сравнения и составлял 5,4±0,6.

Проведенные исследования жесткости артериального русла показали наличие у всех обследованных больных СД 2 типа изменений исходных показателей, определяющих эластичность сосудистой стенки, большая степень выраженности которых определена у больных СД 2 типа с ИМТ>35 кг/м² (табл. 1). У больных этой группы определено достоверное снижение в сравнении с контролем и показателем у больных СД 2 типа без ожирения величины РТТ, соответственно в 1,3±0,3% и в 1,2±0,1 раза (p<0,05). Индекс ригидности (ASI) у пациентов с ожирением составил 55,8±2,5 и 46,4±3,1 – у больных с ИМТ<25 кг/м², что превышало контрольные значения в 1,5±0,4 и 1,2±0,2 раза (p<0,05) соответственно. Индекс аугментации (AIx) был выше у больных с СД и ожирением в 1,4±0,3 раза по сравнению с его величиной у больных СД 2 типа с ИМТ<25 кг/м² (p<0,05). Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)_{max}, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, у больных СД 2 типа с ИМТ>35 кг/м² была меньше контроля в 1,4±0,3 раза (p<0,05) и 1,2±0,1 раза (p<0,05) - показателя у больных СД 2 типа с ИМТ<25 кг/м².

У больных СД с ожирением выявлено повышение систолического индекса площади S_{sys} в 1,4±0,3 раза (p<0,05) в сравнении с контролем и в 1,2±0,2 раза (p<0,05) в сравнении с аналогичным показателем у больных СД 2 типа с ИМТ<25 кг/м². Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с СД 2 типа с ИМТ>35 кг/м² на 21,9±1,8% (p<0,05) в сравнении с контролем (119,8±4,1 см/с). У больных СД без ожирения СРПВ была выше контроля на 13,3±0,8% (p < 0,05).

Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов показало достоверно более высокий их уровень у больных СД 2 типа с ожи-

Таблица 1

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных СД 2 типа (M±m)

Параметры	Контроль (n=24)	Больные СД 2 типа	
		ИМТ<25кг/м ² (n=32)	ИМТ>35кг/м ² (n=60)
РТТ (мс)	165,2±1,8	137,5±3,1 ^{*1,2}	129,4±2,7 ^{*1}
(dPdt) _{max}	1204,7±11,5	902,2±6,8 ^{*1}	962,3±6,4 ^{*1,2}
ASI	37,1±1,7	46,4±3,1 ^{*1}	55,8±2,5 ^{*1,2}
AIx (%)	-30,7±2,2	-23,3±1,7 ^{*1}	-16,2±1,2 ^{*1,2}
S _{sys} (%)	53,5±1,6	62,4±2,1 ^{*1}	73,5±3,1 ^{*1,2}

Примечание: в этой и следующей таблице * отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), цифры рядом со звездочкой указывают по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных СД 2 типа (M±m)

Параметры	Контроль (n=24)	Больные СД 2 типа	
		ИМТ<25кг/м ² (n=32)	ИМТ>35кг/м ² (n=60)
ФНО α (пг/мл)	30,1±3,6	61,2±3,4 ^{*1}	76,2±5,2 ^{*1,2}
p ФНО α p ₁ (пг/мл)	2,2±0,4	3,6±0,3 ^{*1}	4,2±0,2 ^{*1,2}
ИЛ-1 β (пг/мл)	34,2±3,9	54,1±2,9 ^{*1}	69,9±3,6 ^{*1,2}
ИЛ-6 (пг/мл)	15,2±3,9	48,3±4,1 ^{*1}	62,3±6,7 ^{*1,2}

рением (табл. 2). У больных этой группы содержание ФНО α в 2,5±1,1 раза, ИЛ-1 β – в 2,4±0,2 раза, ИЛ-6 – в 4,1±1,2 раза превосходило значения контроля и, соответственно, в 1,2±0,4 (p<0,05), 1,3±0,1 (p<0,05) и 1,3±0,2 (p<0,05) раза содержание исследуемых цитокинов у больных СД 2 типа без ожирения.

Следует отметить, что в проведенных к настоящему времени клинических исследованиях показано, что увеличение концентрации p ФНО α p₁ коррелирует с развитием атеросклероза и его осложнений в основной популяции. Считают, что p ФНО α p₁ обеспечивает большинство биологических активностей ФНО α [3].

Оценка его содержания у больных СД 2 типа установила увеличение его концентрации в 1,6±0,3 раза у больных с ИМТ<25 кг/м² в сравнении с контролем (табл. 2). При наличии у больных СД 2 типа ожирения, уровень p ФНО α p₁ был в 1,9±0,1 раза выше контроля и в 1,17±0,4 раза превышал значение в группе больных СД 2 типа без ожирения.

Изучение содержания MCP-1 в сыворотке крови больных СД 2 типа показало его увеличение при СД 2 типа с ожирением в сравнении с контролем (110,4±3,2 пг/мл) в 1,6±0,3 раза (p<0,05) и в 1,3±0,2 раза (p<0,05) - показателя у больных СД 2 типа с ИМТ<25 кг/м². Наибольшая концентрация имела место в группе больных СД 2 типа с ожирением и гиперлипидемией (198,4±7,4 пг/мл, p<0,05).

Лептин рассматривается в настоящее время как один из маркеров сердечно-сосудистого риска [15, 16]. Проведенные исследования показали, что у всех больных СД 2 типа имеет место повышение уровня лептина в сыворотке крови 13,7±1,4 нг/мл (p<0,05) в сравнении с контрольной группой (4,9±0,54 нг/мл). Следует отметить, что концентрация лептина у больных СД 2 типа с ожирением на 33,1±2,1% превышала его уровень у больных СД 2 типа с ИМТ<25 кг/м². Максимальная концентрация лептина (18,1±0,9 нг/мл, p<0,01) была отмечена у больных с ожирением и дислипидемией. Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина, ОХ и ТГ (r=0,58, p<0,05; r=0,62, p<0,05 соответственно).

В настоящее время p CD40L рассматривается как важный маркер воспаления и тромбообразования, повышение его уровня является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [14, 18].

Определение содержания p CD40L у больных СД 2 типа с ожирением и ИМТ<25 кг/м² установило достоверное увеличение его концентрации в сравнении с контрольной группой. Уровень p CD40L у больных СД 2 типа с ожирением превышал значения контроля (5,1±1,2 нг/мл) в 2,6±0,3 раза (p<0,05) и в 1,4±0,2 раза (p<0,05) - его содержание у больных СД 2 типа без ожирения. Наибольший уровень p CD40L определен в сыворотке крови больных СД 2 типа с ожирением и гиперлипидемией (15,2±0,8 нг/мл).

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки, показателями иммунного статуса и липидного профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и СРПВ (r=0,47, p<0,05); ИЛ-6 и СРПВ (r=0,49, p<0,05); ФНО α и СРПВ (r=0,51, p<0,05); p ФНО α p₁ и СРПВ (r=0,47, p<0,05); уровнем лептина и СРПВ (r=0,63, p<0,05), p CD40L и СРПВ (r=0,55, p<0,05); MCP-1 и СРПВ (r=0,48, p<0,05); между ИЛ-1 β и АIх (r=0,42, p<0,05); ИЛ-6 и АIх (r=0,44, p<0,05); ФНО α и АIх (r=0,62, p<0,05); p ФНО α p₁ и АIх (r=0,39, p<0,05); MCP-1 и АIх (r=0,42, p<0,05); уровнем лептина, p CD40L и АIх (r=0,49, p<0,05; r=0,51, p<0,05 соответственно). Прямая корреляционная зависимость установлена между уровнем лептина, pCD40L и индексом ASI (r=0,45, p<0,05; r=0,47, p<0,05 соответственно); уровнем холестерина, триглицеридов и СРПВ (r=0,51, p<0,05; r=0,53, p<0,05 соответственно).

Полученные результаты подтверждают мультифакториальную природу поражения сосудистого русла, свидетельствуют о патогенетической роли иммунного воспаления и дислипидемии в прогрессировании жесткости сосудов при СД 2 типа. Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) обладают свойствами индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции, так ФНО α активирует лейкоциты, участву-

ющие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO, что потенцирует повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1 β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. При хронических заболеваниях ФНО α также способен индуцировать инсулинорезистентность и дислипидемию [3]. Увеличение концентрации р ФНО α р1 коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [5]. ИЛ-6 вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий [7, 13].

По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [7, 8]. Особенно важно, что ИЛ-6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апо В/апо А1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП) [12]. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие прямой достоверной взаимосвязи между уровнем лептина и ИЛ-6 ($r=0,68$, $p<0,01$), уровнем лептина и индексом массы тела ($r=0,62$, $p<0,05$), содержанием ИЛ-6 и ИМТ ($r=0,59$, $p<0,05$) и ОХ, ТГ ($r=0,52$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$ соответственно).

Известно, что МСР-1 рассматривается в качестве субклинического маркера атеросклеротического поражения сосудистого русла и отражает также активность иммунного воспаления и активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета [7]. Поэтому повышение его уровня в сыворотке крови приводит к потенцированию эндотелиальной дисфункции и увеличению жесткости сосудистого русла.

Установлено, что свойствами лептина наряду с влиянием на метаболизм липидов в сосудистой стенке являются и другие проатерогенные эффекты, такие как участие в процессах гемостаза, активации функции тромбоцитов, гипертрофии гладкомышечных клеток. Высокий уровень лептина в плазме крови ассоциируется с прогресси-

рованием эндотелиальной дисфункции, окислительным стрессом, провоспалительной и противовоспалительной цитокинемией [16, 17, 19], что лежит в основе повышения жесткости артерий. Воспаление и тромбоз играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из механизмов, связывающих воспаление и тромбообразование, является активация сигнальной системы CD40/CD40L, CD40 и CD40 лиганд – трансмембранные гликопротеиды, относящиеся к семейству рецепторов ФНО и семейству ФНО соответственно. CD40 и CD40L экспрессируются различными клетками атеросклеротической бляшки: В-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками [14, 18].

Результаты исследований показали, что на фоне приема фенофибратов в течение шести месяцев уровень холестерина и триглицеридов у больных СД 2 типа с ожирением снизился соответственно на $12,5\pm 0,6\%$ и $14,3\pm 0,7\%$ ($p<0,05$), индекс атерогенности плазмы уменьшился на $15,4\pm 0,4\%$ ($p<0,05$), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности увеличился на $9,8\pm 0,6\%$ ($p<0,05$).

После 6 месяцев терапии фенофибратом определено снижение провоспалительной цитокинемии, уровень ФНО α уменьшился на $16,2\pm 0,3\%$ ($p<0,05$), ИЛ-1 β – на $12,3\pm 0,2\%$ ($p<0,05$), ИЛ-6 – на $15,4\pm 0,4\%$ ($p<0,05$), р ФНО α р1 на $15,6\pm 0,2\%$ ($p<0,05$). Установлено достоверное снижение концентрации лептина на $9,5\pm 0,4\%$, р CD40L на $14,4\pm 0,2\%$ ($p<0,05$), МСР-1 на $13,6\pm 0,3\%$ ($p<0,05$) у больных СД 2 типа с ожирением.

Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений и маркером терапии [6]. Определение показателей жесткости сосудистого русла на фоне лечения фенофибратом показало достоверное увеличение РТТ на $9,1\pm 0,4\%$, у больных СД 2 типа с ожирением также отмечено увеличение максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt)max (мм рт.ст./сек.) на $23,2\pm 0,2\%$ ($p<0,05$). Индекс ригидности (ASI) у больных СД 2 типа с ожирением на фоне терапии фенофибратом снизился на $9,9\pm 0,2\%$ ($p<0,05$). Индекс аугментации (AIx), определяющий эластичность сосудистой стенки, уменьшился в $1,7\pm 0,2$ раза ($p<0,05$). После проведенного лечения у больных этой группы установлено достоверное снижение СРПВ на $9,1\pm 0,2\%$.

СРПВ является классическим маркером жесткости артерий, предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с коронарной патологией и рассматривается в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий. СРПВ зависит от артериальной растяжимости и жестко-

сти: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ [5, 8, 12]. Установленное в нашем исследовании снижение СРПВ на фоне терапии фенофибратом потенциально связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, что определяет перспективность применения производных фиброевой кислоты у данной категории больных и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии фенофибрата на механизмы, обуславливающие повышение жесткости сосудистого русла (гиперлипидемия, активность иммунного воспаления), что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. У больных СД 2 установлено достоверное повышение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки в большей степени при наличии ожирения.

2. Повышение артериальной жесткости у больных СД 2 типа сопряжено с увеличением в сыворотке крови уровня цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , р ФНО α р1), лептина, р CD40L.

3. Терапия фенофибратом оказывает корригирующее влияние на нарушения иммунного статуса, липидного спектра крови и упруго-эластических свойств сосудистого русла у больных СД 2 типа с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под ред. И.И. Дедова., М.В. Шестаковой. – М., 2009. – Выпуск 4. – 103 с.
2. *Бондарь И.А., Гражданкина Д.В.* Роль мозгового натрий-уремического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа // Сах. диабет. – 2011. – № 3. – С. 31-35.
3. *Вацурина Т.В., Сергеева Т.В.* Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 171-181.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Суянов Ю.И.* Сахарный диабет в России: проблемы и решения. – М., 2008. – С. 3-6.
5. *Иваненко В.В., Ротарь О.П., Конради А.О.* Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 15-18.
6. *Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В., Атаманчук Н.М., Марченко И.В., Чаляби Т.А., Лопатин Ю.М.* Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. // Сердечная недостаточность. – Т. 4, № 2. – 2003. – С. 95-97.
7. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. – СПб, 2008. – 552 с.
8. *Клебанова Е.М., Балаболкина М.И.* Гормоны жировой ткани и их роль в патогенеза сахарного диабета 2 типа // Леч.врач. – 2010. – № 11. – С. 12-16.
9. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Баркова Б.А., Виллевайце С.В.* Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С.10-16.
10. *Маслова О.В., Суянов Ю.И.* Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сах. диабет. – 2011. – № 3. – С. 6-11.
11. *Палеев Н.Р.* Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клин. мед. – 2004. – № 5. – С. 4-7.
12. *Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.* Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите // Научно-практ. ревматология. – 2011. – № 4. – С. 64-72.
13. *Прасолов А.В.* Влияние бисопролола на иммунные маркеры кардиоваскулярного риска, эластические свойства сосудистой стенки и вариабельности ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 53-59.
14. *Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О.* Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. – № 7. – С. 101-111.
15. *Ahima R.S., Flier J.S.* Leptin // Ann Rev Physiol. – 2000. – N 62. – P. 413-417.
16. *Beitowski J.* Leptin and atherosclerosis. // Atherosclerosis. – 2006. – № 189. – P.47-60.
17. *Hulimann D., Enseleit F., Ruschitzka F.* Rheumatoid arthritis, inflammation and atherosclerosis // Rheumatol. – 2004. – Vol. 29, № 8. – P. 760-768.
18. *Katakami N., Kaneto H., Matsuhisa M., Miyatsuka T., Sakamoto K., Kawamori D., Yoshiuchi K., Nakamura Y., Kato K., Yamamoto K., Kosugi K., Hori M., Yamasaki Y.* Association of soluble CD40 ligand with carotid atherosclerosis in Japanese type with diabetic patients // Diabetologia. – 2006. – № 49 (7). – P. 1670-1676.
19. *Wailace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A., Sattar N.* Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) // Circulation. – 2000. – № 104. – P. 3052-3056.
20. *Wilkinson I.B., Quasem A.* Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo // Circulation. – 2009. – Vol. 105 (2). – P. 213-217.