

# Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

<sup>1,2</sup>Барбараш О.Л., <sup>1</sup>Авраменко О.Е., <sup>1</sup>Осокина А.В., <sup>1</sup>Сумин А.Н., <sup>1</sup>Веремеев А.В.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

(директор — проф. О.Л.Барбараш)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово

(ректор — проф. В.М.Ивойнов)

**Цель.** Оценить роль неспецифической воспалительной реакции и дисфункции эндотелия в развитии сосудистых катастроф у пациентов с наличием сахарного диабета 2 типа (СД2) после перенесенного эпизода прогрессирующей стенокардии.

**Материалы и методы.** У 140 пациентов с нестабильной стенокардией (из них 63 пациента с СД2) в течение года после перенесенного эпизода нестабильной стенокардии регистрировали развитие сердечно-сосудистых событий. В госпитальном периоде острого коронарного синдрома анализировали активность воспаления по концентрации в крови про- и противовоспалительных факторов (С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкинов-6, -8, -10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )), уровень гликемии и гликированного гемоглобина.

**Результаты.** У пациентов с неблагоприятным годовым прогнозом концентрация ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-6 была значимо выше, чем в группе благоприятного прогноза ( $p < 0,05$ ). Уровень противовоспалительного фактора интерлейкина-10 был, наоборот, достоверно выше в группе благоприятного течения ишемической болезни сердца ( $p < 0,05$ ). У пациентов с СД2 концентрация С-реактивного белка и фибриногена была достоверно выше, чем в группе пациентов без сахарного диабета. Выявлена корреляционная связь уровня гликемии, оцененной на 10-е сутки госпитализации, с такими маркерами воспаления, как интерлейкин-6 и С-реактивный белок.

**Заключение.** Установлена высокой степени корреляционная связь между маркерами дислипидемии и воспаления на 10-е сутки с момента развития индексного события в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом, что указывает на сопряженность различных механизмов прогрессирования атеросклероза.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, неспецифическое воспаление, неблагоприятный прогноз, сахарный диабет

## Prognostic significance of proinflammatory factors in patients with progressive angina pectoris and type 2 diabetes mellitus

<sup>1,2</sup>Barbarash O.L., <sup>1</sup>Avramenko O.E., <sup>1</sup>Osokina A.V., <sup>1</sup>Sumin A.N., <sup>1</sup>Veremeev A.V.

<sup>1</sup>Research Institute for complex issues of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

**Aims.** Our study was aimed to assess the influence of non-specific inflammation and endothelial dysfunction on development of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and progressive angina pectoris.

**Materials and methods.** 140 patients (63 of them were also diabetic) received follow-up for cardiovascular events during 12 months after an episode of unstable angina pectoris. Upon hospitalization for acute coronary syndrome analyses were performed to assess the degree of systemic inflammation evaluating plasma concentration of pro- and anti-inflammatory markers (CRP, fibrinogen, IL-6, -8, -10, TNF- $\alpha$ ), as well as blood glucose and glycated haemoglobin HbA1c.

**Results.** TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were significantly higher in patients with unfavorable prognosis ( $p < 0.05$ ). On the contrary, an anti-inflammatory IL-10 was found to be more active in patients with better cardiovascular prognosis ( $p < 0.05$ ). Diabetic individuals were characterized with statistically significant elevation of CRP and fibrinogen, as compared to non-diabetic controls. We show a correlation of glycemic parameters, evaluated at 10th day of inpatient care, with IL-6 and CRP. We also established a strong correlation between markers of dyslipidemia and inflammation, evaluated at 10th day of hospitalization for cardiovascular event in patients with unfavorable prognosis, which suggests common nature of different mechanisms of atherosclerosis progression.

**Key words:** unstable angina, non-specific inflammation, unfavorable prognosis, diabetes mellitus

**С**ахарный диабет (СД) является одним из важнейших риск-факторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) у больных с СД намного выше, чем у лиц без СД [1, 2]. Ряд исследований, проведенных в различных странах, продемонстрировал, что СД является настолько мощным фактором риска развития кардиальной патологии, что его можно приравнять к эквивалентам ИБС. Результаты исследования OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) показали, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков у больных СД без предшествующего анамнеза ИБС и у больных без СД, имеющих в анамнезе указания на кардио-васкулярные заболевания [3]. Эти данные позволили Американской кардиологической ассоциации причислить СД к ССЗ.

В настоящее время в странах, достигших значительных успехов в борьбе с ИБС, больные СД являются единственной группой населения, в которой смертность от ИБС незначительно снижается среди мужчин и увеличивается среди женщин [3]. Данный факт является основанием к пересмотру значимости традиционных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза и острых сосудистых катастроф. Проведенные в последние годы исследования позволяют думать, что в качестве таких факторов могут выступать процессы субклинического воспаления, формирующие нестабильные атеросклеротические бляшки и способствующие возникновению и прогрессированию заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [4, 5].

**Цель** настоящего исследования заключалась в выяснении роли неспецифической воспалительной реакции и дисфункции эндотелия в развитии сосудистых катастроф, в частности, коронарных событий, у пациентов после перенесенного эпизода прогрессирующей стенокардии в зависимости от наличия СД.

## Материал и методы исследования

Обследовано 140 пациентов с нестабильной стенокардией, соответствующей IIВ классу по классификации Е. Braunwald (2000), с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена. Группа больных нестабильной стенокардией с СД 2 типа (СД2) представлена 63 пациентами, средний возраст которых составил  $57,76 \pm 5,51$  лет. В группе сравнения было обследовано 77 больных нестабильной стенокардией без СД2, средний возраст –  $56,45 \pm 7,29$  лет. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Критериями включения являлись: возраст до 70 лет; наличие прогрессирующей стенокардии – дестабилизации ранее существовавшей стабильной стенокардии с появлением характеристик III класса стенокардии по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества и/или приступов коронарной боли в покое, соответствующей IIВ классу по Е. Braunwald (2000) с отсутствием

диагностически значимого повышения кардиоспецифических ферментов (МВ-КФК и тропонина Т); отсутствие приема сахароснижающих препаратов либо их прием в стабильной дозе в течение последних 3 месяцев; подписанное информированное согласие для участия в исследовании. Критериями исключения являлись: развитие инфаркта миокарда (ИМ) в период данной госпитализации; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии, III функциональный класс и выше; СД I типа; использование инсулина в качестве сахароснижающей терапии; наличие клинически значимой сопутствующей патологии; инвазивные лечебные вмешательства на коронарных артериях (реваскуляризация миокарда) в период данной госпитализации.

На первые сутки пребывания пациента в стационаре проводили подробный сбор анамнеза, регистрацию ЭКГ, исследовали маркеры повреждения миокарда (КФК, МВ-КФК, тропонин Т) и уровень гликемии. На 10-е сутки лечения в стационаре оценивали антропометрические параметры: рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), измеряли артериальное давление и ЧСС; проводили эхокардиографию, доплерографию сонных артерий, суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца, оценивали липидограмму, про- и противовоспалительные факторы [С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, интерлейкины (ИЛ) -6, -8, -10, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), уровень гликемии и гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ )]. Определяли уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови соответственно холестеринэстеразным, колориметрическим и методом осаждения (наборами реактивов «Холестерин ФС «ДДС»», «Триглицериды ФС «ДДС»» и «Холестерин ЛПВП» ЗАО «Диакон ДС»). Для количественного определения СРБ в сыворотке крови применяли твердофазный иммуноферментный анализ с помощью анализатора – ридера «Униплан» производства отечественной фирмы «ПИКОН» (г. Москва) и стандартного набора планшет  $hsCRP$  ELISA группы компаний «Биохиммак». Для определения уровня ИЛ использовали сыворотку крови пациентов, предварительно замороженную и хранившуюся при температуре  $-200^{\circ}C$ . Использовали иммуноферментный анализатор – ридер «Униплан» производства отечественной фирмы «ПИКОН» (г. Москва) и стандартный набор планшет ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  фирмы ELISA (США). Оценку углеводного обмена проводили путем определения уровня гликемии натощак и по показателю  $HbA_{1c}$ . Для определения  $HbA_{1c}$  использовали быстрый ионообменный метод.

С первых суток пребывания в стационаре и в дальнейшем больные получали традиционную коронароактивную и сахароснижающую терапию по показаниям. Пациентам с СД2 была рекомендована диетотерапия с целью коррекции нарушений углеводного обмена. Эта группа пациентов на стационарном этапе была консультирована эндокринологом с целью контроля компенсации нарушения углеводного обмена и принимаемой сахароснижающей терапии (глибенкламид, гликлазид, метформин).

Таблица 1

Клинико-anamnestические характеристики пациентов с прогрессирующей стенокардией с наличием и отсутствием СД2 (M±SD)			
Показатели	С СД (n=63)	Без СД (n=77)	p
Возраст, годы	57,76±5,51	56,45±7,29	>0,05
Мужчины, n (%)	29 (46,03)	64 (83,12)	0,001
Женщины, n (%)	34 (53,96)	13 (16,88)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,82±5,42	28,41±3,86	0,001
Давность стенокардии, месяцы	65,26±58,63	50,36±42,99	>0,05
Курение, n (%)	30 (47,62)	42 (54,54)	>0,05
Распространенность АГ, n (%)	59 (93,65)	58 (75,32)	>0,05
САД, мм рт.ст.	144,52 ± 3,07	147,23 ± 5,54	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	92,86 ± 1,69	95,12 ± 4,46	>0,05
Наличие ПИКС, n (%)	27 (42,85)	28 (36,36)	>0,05
КШ в анамнезе, n (%)	5 (7,94)	5 (6,49)	>0,05
Стентирование КА в анамнезе, n (%)	4 (6,35)	8 (10,39)	>0,05
Стеноз ВСА, n (%)	21 (33,33)	33 (42,86)	>0,05
% поражения КА	42,36±9,38	34,66±4,47	>0,05

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

КА – коронарные артерии

ВСА – внутренние сонные артерии

Пациентов наблюдали в течение 1 года от момента поступления в стационар. «Конечными точками» в данном исследовании считали развитие повторного эпизода прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ), потребовавшее госпитализации в стационар, а также сердечно-сосудистой смерти. В течение года наблюдения 5 пациентов с СД выбыли из исследования из-за смены места жительства или отказа от повторного осмотра.

Статистическая обработка полученного материала проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ «STATISTICA-6.0». Использовались как параметрические (в случае нормального распределения), так и непараметрические критерии (в случае отличного от нормального распределения). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение от среднего (M±SD). Для выявления различий между группами использовался t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения признаков), U-критерий Манна-Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). Анализ связи различных клинических и функциональных показателей проводился с помощью

Таблица 2

Показатели липидного состава крови у пациентов с прогрессирующей стенокардией с наличием и отсутствием СД2 (M±SD)			
Показатели	С СД (n=63)	Без СД (n=77)	p
ОХС, ммоль/л	5,95±1,36	5,72±1,11	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,23±1,32	1,84±0,93	>0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,61±1,40	3,48±1,20	>0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,54	1,37±0,48	0,04
ИА, усл. ед.	4,33±2,00	3,50±1,23	0,02

Таблица 3

Показатели воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с прогрессирующей стенокардией с наличием и отсутствием СД2 (M±SD)			
Показатели	С СД (n=58)	Без СД (n=72)	p
СРБ, мг/л	4,97±2,99	3,68±2,19	0,002
Фибриноген, г/л	3,74±0,86	3,07±0,74	0,040
ФНО-α, пг/мл	5,29±2,02	4,81±3,83	>0,05
ИЛ-10, пг/мл	1,44±0,71	1,26±0,95	>0,05
ИЛ-8, пг/мл	2,72±1,99	3,54±3,16	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	5,00±2,70	2,55±2,43	>0,05

коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмена (r) в зависимости от нормальности распределения. Статистически значимыми считались показатели, у которых r-уровень не превышал 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Пациенты с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена не различались по продолжительности анамнеза стенокардии, наличию в анамнезе перенесенного ИМ, коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), частоте выявления синдрома артериальной гипертензии (АГ), хотя у пациентов с СД частота регистрации АГ была выше. Вместе с тем, анализируемые группы достоверно различались по величине ИМТ (табл. 1).

По данным III Национального исследования состояния здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена. Доказано, что риск смерти от ИБС среди больных диабетом, как и в общей группе, прямо пропорционально связан с концентрацией ОХ и ХС-ЛПНП в крови [6]. В настоящем исследовании не выявлено достоверных различий в концентрации ОХ, однако у пациентов с СД был достоверно ниже уровень ХС-ЛПВП, выше индекс атерогенности (ИА) (табл. 2).

Таким образом, при равном возрасте у пациентов с наличием и отсутствием СД сохраняются различия по ИМТ, нарушениям липидного обмена и тенденция к более частому выявлению у пациентов с СД синдрома АГ. Полученные результаты согласуются с данными крупных международных исследований, показавших, что при одном и том же числе имеющих традиционных факторов риска ИБС смертность от ССЗ у больных СД значительно выше. Это, возможно, связано с тем, что воздействие любого фактора риска на уровень сердечно-сосудистой смертности у больных диабетом в 3 раза выше, чем у лиц без диабета. По данным Фрамингемского исследования [7], даже после корректировки данных по возрасту, курению, уровням артериального давления (АД) и концентрации ОХ в крови, наличие СД повышало риск развития ИБС у мужчин на 66% и у женщин – на 203%.

Проведен анализ различий в показателях субклинического воспаления между группами больных прогрессирующей стенокардией с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена. Постановка этой задачи определилась появившимися в последние годы данными

о важной роли воспаления в возникновении и развитии атеросклероза и его клинических проявлений [8, 9, 10]. Становится очевидным, что воспалительные и иммунные механизмы лежат в основе не только появления и дальнейшего развития атеросклероза, но и способствуют разрыву атеросклеротической бляшки [11, 12]. В настоящем исследовании установлено, что группа пациентов с СД2 имела значимо более высокие значения провоспалительных факторов СРБ и фибриногена, чем лица без СД (табл. 3).

Определение корреляций подтвердило положительную связь между концентрациями фибриногена, с одной стороны, и ИА ( $r=0,3$ ,  $p=0,02$ ), уровнем ХС ( $r=0,26$ ,  $p=0,04$ ) – с другой, в группе лиц с СД2. В группе пациентов без СД2 эти связи были недостоверны. Данный факт подтверждает тесную связь нарушений липидного обмена и процессов воспаления в атерогенезе, в большей степени у пациентов с нарушением углеводного обмена.

Ранее доказано, что гиперхолестеринемия, повышенная концентрация ХС-ЛПНП в крови играют важную роль в возникновении и поддержании воспалительного процесса [8]. Модифицированные ХС-ЛПНП рассматриваются как важнейший элемент запуска воспалительных изменений в сосудистой стенке. Известно, что, связываясь с модифицированными ХС-ЛПНП, СРБ накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, а также вызывать экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка клетками эндотелия [13]. Степень повышения уровня СРБ, а, следовательно, и интенсивность воспалительного процесса сочетаются с повышенным риском коронарных осложнений [14].

Факт сохраняющихся на 10-е сутки остро коронарного синдрома (ОКС) повышенных значений провоспалительных маркеров согласуется с данными других исследований. Так, G.Liuzzo и соавт. [15] показали, что повышение концентрации СРБ в сыворотке крови сохраняется у 50% больных с ОКС в течение 3 месяцев после эпизода нестабильной стенокардии и является предвестником повторной дестабилизации атеросклеротической бляшки и рецидива ОКС.

Нами обнаружен более высокий уровень воспаления у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД после завершившегося эпизода ОКС. В ранее проведенных исследованиях показано, что повышение уровня маркеров воспаления в крови практически здоровых людей может выступать предиктором развития в будущем не только ССЗ, но и СД. При этом активность субклинического воспаления коррелировала с биохимическими маркерами инсулинорезистентности [16]. Существуют убедительные данные и о повышении уровня маркеров воспаления у больных с СД без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [17]. Имеются данные и том, что воспаление также способствует развитию и прогрессированию ате-

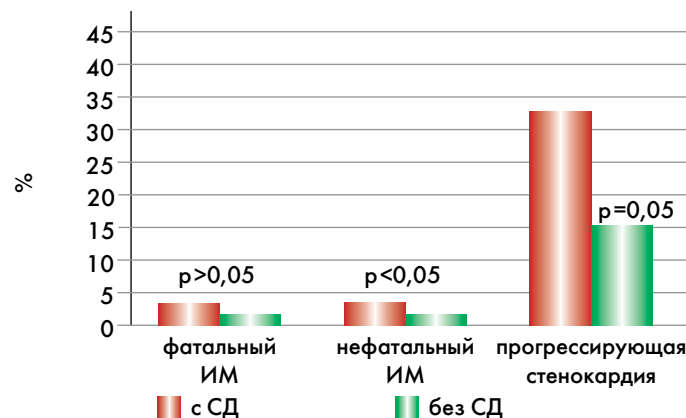


Рис. 1. «Конечные точки» в течение 1 года наблюдения у пациентов с прогрессирующей стенокардией с наличием и отсутствием СД2.

росклероза при СД. Дисфункция эндотелия, снижение биологической активности оксида азота, а также прочие факторы определяют активность воспалительного процесса при СД, а, значит, и атеросклероза. Для больных СД характерно наличие диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия. Гипергликемия приводит к снижению активности NO-синтазы и увеличению уровня продуктов перекисного окисления липидов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к нарушению синтеза и биодоступности оксида азота [18]. Приведенные выше данные литературы объясняют полученные в настоящем исследовании факты более выраженной воспалительной реакции у пациентов с СД.

Таким образом, пациенты с СД после перенесенного эпизода прогрессирующей стенокардии отличаются от пациентов без СД более высокими значениями маркеров воспаления. Необходимо отметить, что у пациентов с СД была выявлена прямая корреляционная связь между значениями гликированного гемоглобина и уровнем гликемии натощак, с одной стороны, и уровнем таких маркеров, как ИЛ-6 ( $r=0,71$ ,  $p=0,01$ ) и СРБ ( $r=0,63$ ,  $p=0,01$ ), определяемых на 10-е сутки лечения в стационаре, – с другой. Выявленный в настоящем исследовании факт корреляционной связи уровня гликемии с такими маркерами воспаления, как ИЛ-6 и СРБ, является крайне важным. Многофункциональный цитокин ИЛ-6, наряду с ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , является системным

Таблица 4

Показатели воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС с различным прогнозом (M $\pm$ SD)			
Показатели	Прогноз благоприятный (n=82)	Прогноз неблагоприятный (n=48)	P
СРБ, мг/л	4,11 $\pm$ 2,24	4,46 $\pm$ 3,20	>0,05
Фибриноген, г/л	3,53 $\pm$ 0,739	3,69 $\pm$ 0,90	>0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	4,16 $\pm$ 2,66	8,1 $\pm$ 2,88	0,017
ИЛ-10, пг/мл	1,46 $\pm$ 0,88	0,86 $\pm$ 0,46	>0,05
ИЛ-8, пг/мл	2,37 $\pm$ 2,02	6,37 $\pm$ 2,1	0,004
ИЛ-6, пг/мл	2,8 $\pm$ 2,0	4,5 $\pm$ 4,1	>0,05

медиатором иммунного ответа и воспаления [19]. Результаты исследования, проведенного с участием 15 тысяч здоровых добровольцев в рамках программы Physicians Health Study, свидетельствуют о том, что при исходно повышенном уровне ИЛ-6 риск развития ИМ выше, чем при нормальном [20]. Повышенная концентрация ИЛ-6 отмечена у пациентов с ИМ, нестабильной стенокардией и развитием сердечно-сосудистой смерти, что считается предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ОКС [16].

Оценка конечных точек проведена более чем у 90% пациентов, включенных в исследование. Выяснено, что у 50 (37%) пациентов в течение года развились конечные точки в виде требующих госпитализации новых эпизодов прогрессирующей стенокардии, повторных ИМ, в том числе фатальных. В целом у пациентов с СД частота регистрации конечных точек была большей, при этом в 2 раза чаще регистрировались эпизоды прогрессирования стенокардии (рис. 1).

Представленные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями [21], свидетельствующими о том, что как госпитальный, так и постгоспитальный прогноз у данной категории пациентов крайне неблагоприятен. Так, по данным регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), у больных с ранее установленным диагнозом СД госпитальная летальность от ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии составляет 6,3 и 3,9% соответственно. Эти показатели были значимо выше, чем у больных без СД – 5,1 и 2,9% соответственно [22]. Повышенный риск смерти, отмеченный у больных СД в острый период заболевания, сохраняется в течение нескольких лет.

В настоящем исследовании между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом годового периода на 10-е сутки ОКС не отмечено достоверных различий по возрасту, ИМТ, давности стенокардии, наличию в анамнезе ИМ, факту курения, распространенности АГ, стенозам внутренних сонных артерий (ВСА). При этом группы достоверно различались по наличию либо отсутствию у пациентов нарушения углеводного обмена – в группе с неблагоприятным прогнозом 60% пациентов имели СД2. Данный факт свидетельствует о трудностях в прогнозировании течения ОКС при оценке только клинических и анамнестических характеристик.

Кроме того, пациенты с развитием в течение года «конечных точек» характеризовались и достоверно большими значениями в крови ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  (табл. 4). Ранее показано, что повышенная экспрессия ФНО- $\alpha$  у больных, перенесших ИМ, является предиктором высокого риска коронарных осложнений [23]. Эти факты свидетельствуют о более высоком уровне субклинического воспаления у пациентов с последующим развитием сосудистых катастроф. Установлена высокой степени корреляционная связь между маркерами дислипидемии и воспаления в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом – ФНО- $\alpha$  и ХС-ЛПНП ( $r=0,90$ ,  $p=0,03$ ), что указывает на общность различных механизмов прогрессирования атеросклероза.

Можно думать, что сохраняющийся после эпизода ОКС высокий уровень субклинического воспаления способен дистантно инициировать процесс воспаления в других коронарных, а, возможно, и некоронарных сосудах, приводя к дестабилизации даже гемодинамически не значимой атероматозной бляшки с последующим развитием в зоне кровоснабжения острой сосудистой катастрофы.

В последующем был проведен анализ различий в основных клинико-функциональных и биохимических маркерах неблагоприятного прогноза у пациентов с наличием и отсутствием СД2. Среди больных с СД пациенты подгрупп с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не различались по возрасту, продолжительности анамнеза стенокардии, наличию в анамнезе ИМ, АКШ, ЧКВ, распространенности АГ, показателям липидограммы, наличию стенозов ВСА. У пациентов с неблагоприятным и благоприятным прогнозом не получено достоверных различий в значениях как гликемии при поступлении в стационар, так и уровня HbA<sub>1c</sub>. Вместе с тем у пациентов с неблагоприятным прогнозом выявлена положительная связь между уровнем гликемии и фибриногена ( $r=0,56$ ;  $p=0,04$ ), тогда как в группе благоприятного прогноза эта связь была недостоверной ( $r=0,49$ ;  $p=0,39$ ).

Проведенный в настоящем исследовании анализ уровня провоспалительных факторов продемонстрировал их важную роль в прогнозировании течения постгоспитального периода после перенесенного эпизода прогрессирующей стенокардии у пациентов с СД. Так, в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом были достоверно большие, чем в группе благоприятного прогноза, показатели ИЛ-8 и ИЛ-6 ( $p<0,05$ ). Уровень противовоспалительного фактора ИЛ-10 был, наоборот, достоверно выше в группе благоприятного течения ИБС ( $p<0,05$ ). Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки. В исследовании CAPTURE (Carotid ACCULINK/ACCUNET Postapproval Trail to Uncover Rare Events) (547 больных) у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ. У больных с высокими уровнями как СРБ, так и ИЛ-10, риск неблагоприятных событий оказался ниже, чем у больных с повышенным уровнем СРБ без увеличения ИЛ-10 [14].

Между пациентами без СД с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не выявлено достоверных различий по основным клинико-анамнестическим показателям, в том числе нарушениям липидного обмена. По уровню маркеров воспаления пациенты без СД2 с различным прогнозом различались только по уровню ИЛ-8 и ИЛ-6. Менее выраженными были корреляционные связи между показателями дислипидемии и маркерами воспаления. Таким образом, отсутствие СД у пациентов с ОКС предопределяет более благоприятное течение постгоспитального периода, что, по-видимому, связано с меньшей активностью процессов субклинического воспаления.

Подводя итог настоящего исследования, следует отметить, что у большинства пациентов после окончания госпитального периода по поводу эпизода ОКС (про-

грессирующей стенокардии), несмотря на улучшение клинической картины и нормализацию лабораторных показателей, персистирует процесс субклинического внутрисосудистого воспаления, определяя высокий риск формирования «нестабильных» атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и, следовательно, развитию острых сосудистых событий. С этих позиций наиболее уязвимой группой пациентов являются больные с СД. У них суммируются неблагоприятные метаболические эффекты, свойственные пациентам с изолированным атеросклерозом, и специфические для пациентов с СД явления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Таким образом, результаты проведенного исследо-

вания свидетельствуют о важной роли основных биохимических и иммунологических маркеров воспаления в сосудистой стенке пациентов с ОКС в прогнозировании риска развития последующих острых коронарных катастроф.

*Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.*

### Список литературы

- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Beteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136.
- Arenillas JF, Candell-Riera J, Romero-Farina G, Molina CA, Chacón P, Aguadé-Bruix S, Montaner J, de León G, Castell-Conesa J, Alvarez-Sabín J. Silent myocardial ischemia in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: associated factors. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1201-1206. Epub 2005 May 5.
- Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Apr;13(2):193-198.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
- Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1179-1182.
- Başaran Y, Başaran MM, Babacan KF, Ener B, Okay T, Gök H, Ozdemir M. Serum tumor necrosis factor levels in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Angiology*. 1993 Apr;44(4):332-337.
- Berezhnaya NM. Cytokine network regulation in pathology: rapid progress in knowledge and inevitable questions. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6(2):26-34. [Russian]
- Zorina VN, Trofimenko NA, Arkhipova SV, Zorina RM, Zorin NA. Alpha-2-macroglobulin complexes with IgG antibodies, plasmin, and their interrelation with other factors of humoral immunity during the development of rheumatoid arthritis. *Med. Immunol*, 2005;7(5-6):557-562. [Russian]
- Oganov RG, Zakirova NE, Zakirova AN, Salakhova GM, Plotnikova MR. Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome. *Rational Pharmacother. Card*. 2007;5:15-19. [Russian]
- Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005 May;51(5):810-824. Epub 2005 Mar 17.
- Shevchenko OD, Mishnev AO, Shevchenko OP. *Ishemicheskaya bolezn' serdtsa*. Moscow: Reafarm; 2005. 416 p. [Russian]
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications *Am J Cardiol*. 2002 Nov 21;90(10C):40L-48L.
- 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 Nov 19;344(8934):1383-1389.
- Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984 Nov 1;311(18):1144-1147.
- Ryabykina GV. Diagnostika ishemii miokarda metodom kholterovskogo monitorirovaniya EKG. *Vestnik aritmologii*. 2002; (26):5-10. [Russian]
- Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1084:89-117.
- King DE, Mainous AG 3rd, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adult with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1535-1539.

18. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(21):1880-1890.
19. Shah PK, Sharifi B. Insights into the molecular mechanisms of plaque rupture and thrombosis. *Biochemistry of Atherosclerosis*. New York: Springer; 2006. P. 455-563.
20. Titov VN. Obshchnost' ateroskleroza i vospaleniya: spetsifichnost' ateroskleroza kak vospalitel'nogo protsessa. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 1999;(5): 48-56.
21. Barbarash LS, Kashtalap VV, Zykov MV, Usol'tseva EN, Iakubik GG, Karetnikova VN, Kudryavtseva IA, Barbarash OL. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation. *Cardiology & cardiovascular surgery*. 2010;(5): 31-36. [Russian]
22. Roitman EV, Azizova OA, Aseichev AV, Morozov YA. Effect of oxidized fibrinogens on blood coagulation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004;(9): 277-279.
23. Szodoray P, Timar O, Veres K, Der H, Szomjak E, Lakos G, Aleksza M, Nakken B, Szegedi G, Soltesz P. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scand J Immunol*. 2006 Sep;64(3):336-344.
24. Bode JG, Fischer R, Häussinger D, Graeve L, Heinrich PC, Schaper F. The inhibitory effect of IL-1 beta on IL-6-induced alpha 2-macroglobulin expression is due to activation of NF-kappa B. *J Immunol*. 2001 Aug 1;167(3):1469-1481.

**Барбараш Ольга Леонидовна**

д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, директор, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

**E-mail:** olb61@mail.ru

## Сумин Алексей Николаевич

д.м.н., зав отделом мультифокального атеросклероза, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

## Авраменко Олеся Евгеньевна

к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

## Осокина Анастасия Вячеславовна

к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

## Веремеев Алексей Владимирович

н.с. лаборатории ультраструктурных исследований тканей, отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово