

# Роль маркеров воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании течения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию

Д.м.н. А.В. Сваровская, профессор А.Т. Тепляков, профессор А.А. Гарганеева

НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить вклад маркеров воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в стратификацию риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, и нарушениями углеводного обмена.

**Материал и методы:** обследовано 132 пациента с ИБС (средний возраст 53 [47;61] года) с различными нарушениями углеводного обмена. В зависимости от индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 63 пациента с нормальной тканевой чувствительностью к инсулину (ИР); во 2-ю группу включено 69 больных с инсулинорезистентностью (ИР+). Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились общеклинические и биохимические исследования с оценкой показателей липидного и углеводного обмена. Определяли концентрацию уровня инсулина, провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови. Пациентов наблюдали в течение 12 мес., затем оценивали частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС).

**Результаты исследования:** оценка взаимосвязей между исследуемыми параметрами выявила наличие прямой слабой корреляционной связи ФНО $\alpha$  с уровнем гомоцистеина ( $r=0,299$ ,  $p=0,019$ ), фибриногена ( $r=0,303$ ,  $p=0,018$ ) и умеренной силы с ИЛ-6 ( $r=0,412$ ,  $p=0,001$ ), а также слабой отрицательной связи с аполипопротеином А-1 ( $r=-0,256$ ,  $p=0,047$ ). В течение 12 мес. наблюдения у пациентов с нормальной чувствительностью тканей к инсулину частота развития неблагоприятных ССС составила 33,3% ( $n=21$ ), в то время как в группе больных с ИР — 43,5% ( $n=30$ ) случаев ( $p=0,03$ ).

Для расчета индивидуального риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и нарушениями углеводного обмена методом логистической регрессии создана математическая модель для прогнозирования течения заболевания у изучаемой категории больных, в которую вошли: функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, уровень гомоцистеина, эндотелина-1, а также базальной и постпрандиальной гликемии (AUC=0,982 с чувствительностью 93,3% и специфичностью 95,2%).  
**Заключение:** таким образом, установлены предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС с метаболическими нарушениями после планового чрескожного коронарного вмешательства, которые позволят улучшить прогнозирование риска развития неблагоприятных ССС независимо от других факторов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эндоваскулярная реваскуляризация, углеводный обмен, инсулинорезистентность, прогнозирование, предикторы, неблагоприятные события.

**Для цитирования:** Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании течения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(1):3–7.

## ABSTRACT

Role of the inflammatory response, endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia markers in predicting the coronary artery disease course in patients with carbohydrate metabolism disorders who underwent endovascular revascularization

A.V. Svarovskaya, A.T. Teplyakov, A.A. Garganeeva

Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

**Aim:** to evaluate the contribution of the inflammatory response, endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia markers to the stratification of adverse cardiovascular event (ACVE) risk during 12 months of follow-up in patients with coronary artery disease (CAD), endovascular revascularization, and carbohydrate metabolism disorders.

**Patients and Methods:** 132 patients with CAD (mean age 53 [47;61] years) with various carbohydrate metabolism disorders were examined. Depending on the insulin resistance index (НОМА-IR), all patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 63 patients with normal tissue sensitivity to insulin (ИР); group 2 included 69 patients with insulin resistance (ИР+). In addition to the assessment of complaints, history, and objective status, all patients underwent general clinical and biochemical studies with a lipid and carbohydrate metabolism evaluation. The concentration of insulin and pro-inflammatory cytokine levels were determined: tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), as well as endothelin-1 and homocysteine in blood serum. Patients were observed for 12 months, and then the ACVE incidence was assessed.

**Results:** association evaluation between the studied parameters revealed the presence of a direct weak TNF correlation with homocysteine ( $r=0.299$ ,  $p=0.019$ ), fibrinogen ( $r=0.303$ ,  $p=0.018$ ) and moderate strength with IL-6 ( $r=0.412$ ,  $p=0.001$ ), as well as a weak negative association with apolipoprotein A-1 ( $r=-0.256$ ,  $p=0.047$ ). During 12 months of the follow-up in patients with normal tissue sensitivity to insulin, the ACVE incidence was 33.3% ( $n=21$ ), while in the patient group with IR — 43.5% ( $n=30$ ) of cases ( $p=0.03$ ).

To calculate the individual risk of ACVE development in patients with CAD, with carbohydrate metabolism disorders by the method of logistic regression, a mathematical model has been created to predict the disease course in the studied patient category, which includes: NYHA functional classification of chronic heart failure; homocysteine and endothelin-1 levels, as well as basal and postprandial glycaemia levels ( $AUC=0.982$  with a sensitivity of 93.3% and specificity of 95.2%).

**Conclusion:** thus, ACVE predictors have been established in patients with CAD, with metabolic disorders after planned PCI, which will improve prediction of the ACVE risk, regardless of other factors.

**Keywords:** coronary artery disease, endovascular revascularization, carbohydrate metabolism, insulin resistance, prediction, predictors, adverse events.

**For citation:** Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Garganeeva A.A. et al. Role of the inflammatory response, endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia markers in predicting the coronary artery disease course in patients with carbohydrate metabolism disorders who underwent endovascular revascularization. *RMJ. Medical Review.* 2019;10(1):3–7.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1]. К традиционным факторам риска развития и прогрессирования ИБС относят ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, гипертонию, гиперхолестеринемию, курение. В последние годы большое внимание уделяется и нетрадиционным факторам риска, таким как гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, хроническое воспаление и окислительный стресс [1].

Существует мнение, что риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ИБС, ассоциированной с метаболическим синдромом или СД 2 типа, значительно выше, чем у лиц без метаболических нарушений [2].

В качестве одной из причин быстро прогрессирующей формы атеросклероза в последние годы все больше обсуждается роль дисфункции эндотелия, которая рассматривается как ранняя фаза развития атеросклероза и атеротромбоза и определяется как универсальный механизм реализации атерогенного потенциала различных факторов риска атеросклероза [3]. В исследовании E.G. Butkowsky et al. (2017) установлен вклад воспаления и оксидативного стресса в прогрессирование СД 2 типа и продемонстрирована связь между гипергликемией, оксидативным стрессом и воспалительными биомаркерами [4].

Повышенные уровни гомоцистеина связаны с рядом сосудистых осложнений, и в связи с этим гипергомоцистеинемия была классифицирована как независимый фактор риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

В последние годы появились данные, указывающие на то, что гомоцистеин является независимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [6, 7].

В связи с этим представляет интерес изучение взаимосвязи уровня биомаркеров с неблагоприятными ССС у больных с ИБС и метаболическими нарушениями.

**Цель исследования:** оценить роль предикторов воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и метаболическими нарушениями, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в течение 12 мес. проспективного наблюдения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

Обследовано 132 пациента с ИБС в среднем возрасте 53 [47;61] года (данные представлены в виде Me [Q25; Q75]). В зависимости от индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) все пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили 63 пациента с нормальной тканевой чувствительностью к инсулину (ИР-); во 2-ю группу вошло 69 больных, у которых была выявлена инсулинорезистентность (ИР+) (табл. 1).

**Критерии включения** в исследование: наличие ИБС, плановой ЧКВ и метаболических нарушений.

**Критерии исключения:** менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, неконтролируемая артериальная гипертензия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, онкологические заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения.

Пациенты получали сахароснижающую терапию с использованием метформина, препаратов сульфонилмочевины II–III поколения и ингибиторов натрийзависимого транспортера глюкозы типа 2, 27% соблюдали диету.

Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические исследования. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода. Определение концентрации инсулина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), а также эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного спектра, аполипопротеин А-1 (Апо-А1) и аполипопротеин В (Апо-В) определяли ферментативным колориметрическим методом. ИР оценивали по индексу НОМА-IR. При значении более 2,77 диагностировали ИР.

Всем пациентам ранее было выполнено ЧКВ. По частоте поражения коронарных артерий, количеству окклюзий, устьевых и бифуркационных поражений группы не различались.

Пациентов наблюдали в течение 12 мес., затем оценивали частоту развития неблагоприятных ССС (сердечно-сосудистая смерть, прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), коронарного атеросклероза, инфаркт миокарда (ИМ), церебральные катастрофы, рестеноз, тромбоз стента, повторная коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная), развитие желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий, имплантация электрокардиостимулятора).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (IP-), n=63	2-я группа (IP+), n=69	p
Пол (м/ж)	57/6	61/8	0,74
Возраст, годы	54 [47; 58]	54 [50;61]	0,74
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4 [27,1; 32,9]	29,7 [27,7;32,8]	0,44
Ожирение, абс. число (%)	24 (38,1)	31 (44,9)	0,52
Клиническая характеристика, абс. число (%)			
Стенокардия напряжения II ФК	14 (22,2)	7 (10,1)	0,08
Стенокардия напряжения III ФК	45 (71,4)	57 (82,6)	0,10
Стенокардия напряжения IV ФК	1 (1,6)	2 (2,9)	0,09
Безболевая ишемия	1 (1,6)	3 (4,3)	0,57
ФК сердечной недостаточности (NYHA):			
I ФК	2 (3,2)	3 (4,3)	0,68
II ФК	53 (84,1)	52 (75,4)	0,53
III ФК	6 (9,5)	14 (20,3)	0,06
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	38 (60,3)	42 (60,9)	0,86
Фибрилляция предсердий, абс. число (%)	4 (6,3)	7 (10,1)	0,46
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	58 (92,1)	69 (100)	0,06
Нарушения углеводного обмена, абс. число (%)	63 (100)	69 (100)	0,37
Повышение гликемии натощак, абс. число (%)	12 (19)	8 (11,6)	0,61
НТГ, абс. число (%)	31 (49,2)	18 (26,1)	0,07
Сахарный диабет 2 типа, абс. число (%)	21 (33,3)	43 (62,3)	<0,0001
Курение, абс. число (%)	37 (58,7)	46 (66,70)	0,47

**Примечание.** ФК – функциональный класс, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ SPSS 17 и MedCalc 11.5.0.0. Критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов 2-й группы установлено значимое превышение уровней базальной, постпрандиальной гликемии, а также HbA1c ( $p=0,003$ ) (табл. 2). Значения инсулина в 2,1 раза превышали данный показатель у пациентов 2-й группы, и, как следствие, индекс НОМА-IR также был увеличен более чем в 2 раза, составив 4,9 [3,6;6,2] усл. ед. ( $p=0,001$ ).

Во 2-й группе пациентов (IP+) установлены более выраженные нарушения липидного обмена по сравнению с пациентами, у которых была нормальная чувствительность тканей к инсулину (табл. 3).

У больных 2-й группы установлено увеличение маркеров воспаления: ФНО $\alpha$  – в 5,4 раза ( $p=0,001$ ), ИЛ-6 – в 4,3 раза ( $p=0,002$ ), гомоцистеина – в 2,1 раза ( $p=0,003$ ), эндотелина-1 – в 4,2 раза ( $p=0,002$ ) (табл. 4).

**Таблица 2.** Характеристика маркеров углеводного метаболизма у пациентов с ИБС

Показатель	1-я группа (IP-), n=63	2-я группа (IP+), n=69	p
Глюкоза базальная, ммоль/л	5,9 [5,4; 6,3]	6,8 [5,7; 9,0]	0,002
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	7,8 [6,9; 8,6]	10,2 [8,1; 12,4]	0,001
Инсулин, мкЕд/мл	7,9 [6,8; 9,3]	16,4 [12,8; 19,4]	0,002
НОМА-IR, усл. ед.	2,2 [1,9; 2,4]	4,9 [3,6; 6,2]	0,001
HbA1c, %	6,4 [5,9; 7,2]	7,6 [7,0; 8,3]	0,003

**Примечание.** НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, HbA1c – гликированный гемоглобин.

**Таблица 3.** Показатели липидного профиля у пациентов с ИБС

Показатель	1-я группа (IP-), n=61	2-я группа (IP+), n=69	p
ОХС, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,7]	6,1 [5,5; 6,8]	0,12
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,9]	2,5 [1,7; 3,2]	0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 [3,1; 4,2]	4,0 [3,3; 4,7]	0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	0,29
ХС нЛПВ, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,5]	5,1 [4,3; 5,8]	0,04
Апо-В, г/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,6 [1,5; 1,7]	0,001
Апо-А1, г/л	1,5 [1,4; 1,7]	1,1 [0,9; 1,1]	0,001
Апо-В/Апо-А1	0,7 [0,7; 0,8]	1,5 [1,3; 1,7]	0,001

**Примечание.** ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, Апо-В – аполипопротеин В, Апо-А1 – аполипопротеин А1.

**Таблица 4.** Сравнительные показатели воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и гомоцистеина

Показатель	1-я группа (IP-), n=63	2-я группа (IP+), n=69	p
ФНО $\alpha$ , пг/мл	2,69 [2,22; 3,84]	14,36 [9,56; 16,63]	0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,81 [2,15; 3,64]	12,25 [9,80; 16,81]	0,002
Гомоцистеин, мкмоль/мл	10,24 [8,48; 14,61]	20,48 [17,60; 24,78]	0,003
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,42 [0,35; 0,67]	1,79 [1,08; 2,46]	0,002
Фибриноген, г/л	3,88 [3,30; 4,31]	4,04 [3,20; 5,07]	0,515

**Примечание.** НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, HbA1c – гликированный гемоглобин.

Оценка взаимосвязей между исследуемыми параметрами выявила наличие прямой слабой корреляционной связи ФНО $\alpha$  с уровнем гомоцистеина ( $r=0,299$ ,  $p=0,019$ ),



фибриногена ( $r=0,303$ ,  $p=0,018$ ) и умеренной силы с ИЛ-6 ( $r=0,412$ ,  $p=0,001$ ), а также отрицательной слабой связи с апо-А1 ( $r=-0,256$ ,  $p=0,047$ ).

В течение 12 мес. наблюдения в 1-й группе частота развития неблагоприятных ССС составила 33,3% ( $n=21$ ), из них в 10 случаях — рестеноз стента, в 6 — прогрессирование ХСН, в 5 — ИМ, а во 2-й группе — 43,5% ( $n=30$ ) случаев ( $p=0,03$ ), из них 18 — нестабильная стенокардия, 7 — рестеноз стента, 2 — развитие нарушений ритма сердца, 4 — прогрессирование атеросклероза.

Проведенный однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что наиболее информативными маркерами развития неблагоприятных ССО оказались перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, женский пол и курение. Наличие ИМ увеличивало шансы развития неблагоприятного события в 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,159–2,235;  $p=0,038$ ) раза, а фибрилляция предсердий и женский пол — в 2,4 (95% ДИ 1,378–4,141;  $p<0,001$ ) и 2,3 (95% ДИ 1,330–3,845;  $p=0,002$ ) раза соответственно, курение — в 1,6 (95% ДИ 1,152–2,224;  $p=0,015$ ) раза.

Среди биохимических маркеров вероятность развития неблагоприятного исхода возрастала в 1,5 (95% ДИ 1,199–1,889) раза при повышении концентрации ИЛ-6 на более чем 6,69 пг/мл ( $AUC=0,97$ , чувствительность — 90%, специфичность — 97,4%;  $p<0,001$ ) и в 1,6 (95% ДИ 1,191–1,819) раза при повышении ФНО $\alpha$  на более чем 5,19 пг/мл ( $AUC=0,97$ , чувствительность — 96,9%, специфичность — 97%;  $p<0,001$ ).

Кроме того, прогностической значимостью обладали уровень гомоцистеина более 16,59 мкмоль/л ( $AUC=0,878$ , чувствительность — 77,3%, специфичность — 89,2%;  $p<0,001$ ) и уровень эндотелина-1 более 0,854 фмоль/мл ( $AUC=0,889$ , чувствительность — 86%, специфичность — 84%;  $p<0,001$ ).

С целью расчета индивидуального риска развития неблагоприятных событий в отдаленный период после ЧКВ с помощью логистической регрессии создана модель, в которую вошло 5 показателей: концентрация гомоцистеина, эндотелина-1, а также ФК сердечной недостаточности по NYHA, уровень глюкозы натощак, постпрандиальная гликемия (табл. 5).

Определяли значение функции  $F(x)$  по формуле:

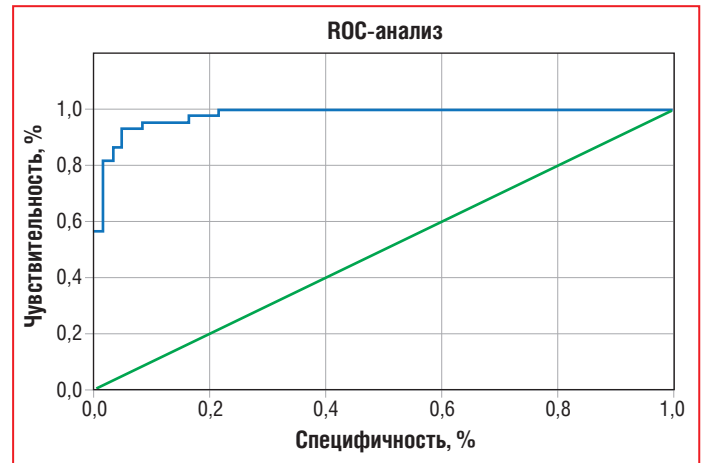
$$F(x) = x_1 + a \times x_2 + b \times x_3 + c \times x_4 + d \times x_5 + e \times x_6,$$

где  $a$  — гомоцистеин;  $b$  — эндотелин-1;  $c$  — ФК по NYHA;  $d$  — глюкоза натощак;  $e$  — постпрандиальная глюкоза.

**Таблица 5.** Коэффициенты регрессионной функции

X	Показатель	Коэффициент	$\chi^2$	p
$X_1$	Константа	40,1306	6,294	0,012
$X_2$	Гомоцистеин	-0,410	6,798	0,009
$X_3$	Эндотелин-1	-2,949	4,881	0,026
$X_4$	ФК по NYHA	-2,755	6,460	0,011
$X_5$	Глюкоза натощак	-0,783	4,695	0,030
$X_6$	Постпрандиальная гликемия	0,659	3,789	0,049

**Примечание.** Процент правильной классификации — 94,3. Коэффициент детерминации  $R^2$  Nagelkerke — 0,851. Значение теста согласия Хосмера — Лемешова — 1,971,  $df=8$ . Уровень значимости теста  $p=0,982$ .



**Рис. 1.** Характеристическая ROC-кривая в стратификации риска развития неблагоприятного исхода

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ.

По результатам анализа площадь под ROC-кривой составила 0,982 с чувствительностью 93,3% и специфичностью 95,2% при пороге отсечения  $p=0,479$ , что говорит о высоком качестве модели (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным наличие нарушений углеводного обмена увеличивает риск развития неблагоприятных ССС, а также существенно влияет на тяжесть заболевания и ухудшает прогноз [8].

В течение последних десятилетий ИР не только рассматривают в качестве фактора риска атеросклероза, но и описывают сходство патогенеза этих двух патологических состояний. Существует точка зрения, что ИР может повышать концентрацию воспалительных биомаркеров [9]. Считается, что ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 могут изменять функцию бета-клеток путем прямого действия или стимуляции продукции свободных жирных кислот. Эти процессы усиливают или способствуют развитию СД 2 типа, подтверждая связь между ИР и воспалением. Из этого взаимодействия мы можем получить более глубокое понимание роли воспаления и его взаимодействия с другими факторами в патогенезе СД 2 типа. Хроническое воспаление низкой интенсивности является ключевым фактором развития ИР и СД 2 типа [10].

Помимо метаболического действия инсулин обладает также противовоспалительным эффектом, усиливает продукцию в эндотелии оксида азота, что обуславливает антиатерогенные, вазомоторные свойства эндотелия и подавляет митотическую активность клеток сосудистой стенки. В связи с этим избыточное потребление липидов с последующим развитием ИР сопровождается глобальными изменениями гомеостаза с нарушением метаболизма липидов и углеводов, развитием дислипидемии и гипергликемии, дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудистой стенки и активацией в ней воспаления [10].

В исследовании О.В. Груздевой (2015) установлено, что ИР, определяемая с помощью индекса QUIСКИ в госпитальном периоде ИМ, имеет важное значение в качестве предиктора развития новых ССС в течение 1 года после перенесенного ИМ. Наличие ИР в госпитальном периоде ИМ ассоциировано с 7-кратным увеличением риска развития отдаленных ССО. Кроме того, кумулятивный риск разви-

тия неблагоприятного исхода статистически значимо выше у пациентов с ИР [12].

По результатам настоящего исследования у больных после успешной коронарной реваскуляризации с наличием ИР установлена гиперэкспрессия маркеров воспаления (ФНО $\alpha$  и ИЛ-6), взаимосвязанная с параметрами липидного профиля, эндотелиальной дисфункции и гипергомоцистеинемией.

Существует мнение, что данные нарушения являются отражением вялотекущего системного воспалительного процесса, который может носить самостоятельный характер, независимо от степени выраженности коронарного атеросклероза, являясь, с одной стороны, прогностическим, с другой стороны, провоцирующим фактором процесса дестабилизации атеросклеротической бляшки с развитием острого коронарного события [13].

Полученные результаты согласуются с литературными данными о наличии более выраженного нарушения атерогенного профиля липидов у пациентов с наличием гипергликемии на фоне ИБС [14, 15].

По данным однофакторного анализа установлено, что у пациентов с ИБС и метаболическими нарушениями маркерами развития неблагоприятных ССО в течение 12-месячного наблюдения являются гиперэкспрессия ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , гомоцистеина и эндотелина-1.

Высокий уровень гомоцистеина признается независимым фактором риска неблагоприятных ССС вследствие его проатеротромботического потенциала. В исследовании Framingham Offspring гомоцистеин указан как один из четырех факторов, которые увеличивают риск возникновения ишемического инсульта [16], каротидного атеросклероза [17]. При этом более ранние исследования показали связь между повышением уровня гомоцистеина и риском развития ИМ, а также повторной реваскуляризацией миокарда [18].

Предложенная нами модель индивидуальной оценки прогноза в течение 12 мес. включала не только клинические переменные (функциональный класс сердечной недостаточности), но и лабораторные параметры — уровень гомоцистеина и эндотелина-1, базальной, постпрандиальной гликемии. При этом площадь под ROC-кривой АУС составила 0,982 с чувствительностью 93,3% и специфичностью 95,2%, что говорит о высоком качестве модели.

Это согласуется с данными, полученными в исследовании А.П. Голикова и соавт. (2017). В нем установлены наиболее значимые предикторы, влияющие на развитие неблагоприятных исходов в течение 1 года наблюдения у больных СД с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которыми явились мультифокальный атеросклероз, снижение фракции выброса левого желудочка менее 51% и уровень эндотелина-1 более 0,87 фмоль/мл [19].

Наше исследование демонстрирует неблагоприятную прогностическую роль эндотелина-1 не только у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, но и при наступлении коронарных событий в течение первого года наблюдения после плановых эндоваскулярных вмешательств у больных со стабильной ИБС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлены предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС с метаболическими нарушениями после планового ЧКВ,

которые позволяют улучшить прогнозирование риска развития неблагоприятных ССС независимо от других факторов.

Тем не менее остается актуальным поиск новых биомаркеров и факторов риска развития сосудистых катастроф после эндоваскулярной реваскуляризации с целью формирования перспективной стратегии лечения и профилактики осложнений коронарной реваскуляризации, а также улучшения отдаленного прогноза.

## Источники финансирования

**Исследование проведено в рамках фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.**

## Литература

1. Кремнева Л.В., Пурсанова Т.С., Абатурова О.В. Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: Прогностическое значение, эффективность реваскуляризационных вмешательств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(3):79–84. [Kremneva L.V., Pursanova T.S., Abaturova O.V. Carbohydrate metabolism disorders and coronary heart disease: prognostic value and revascularization effectiveness. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(3):79–84 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-79-84.
2. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Сулова Т.Е. и др. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(5):73–82. [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y. et al. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Bulletin of Siberian Medicine. 2015;14(5):73–82 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
3. Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Медицинская наука и образование Урала. 2013;1:172–176. [Dorodneva E.F., Isakova D.N., Yefanov A.Yu. Rol' endotelina-1 v razvitii kardiovaskulyarnykh zabolevaniy u patsiyentov s sakharnym diabetom. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2013;1:172–176 (in Russ.)].
4. Butkowski E.G., Jelinek H.F. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammation markers. Redox Rep. 2017;22:257–264.
5. Foscolou A., Rallidis L.S., Tsirebolos G. et al. The association between homocysteine levels, Mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study. Int J Food Sci Nutr. 2018;21–8. DOI: 10.1080/09637486.2018.1547688.
6. Wang B.R., Ou Z., Jiang T. et al. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2016;25(11):2746–2751. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
7. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2018;00:1–13 (0000). DOI: 10.1139/cjpp-2018-0112.
8. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И. и др. Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2 типа. Терапевтический архив. 2018;8:113–117. [Verbovoi A.F., Pashentseva A.V., Verbovaia N.I. et al. Modern approaches to management of cardiovascular risk factors at patients with diabetes mellitus type 2. Therapeutic archive. 2018;8:113–117 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh2018908113-117.
9. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;105:141–150.
10. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2019;11(3):45–63.
11. Амброскина В.В., Крячок Т.А. Инсулинорезистентность и системное воспаление как эффекторные механизмы прокоронарного действия алиментарных липидов. Украинский кардіологічний журнал. 2007;6:82–89. [Ambroskina V.V., Kryachok T.A. Insulinorezistentnost' i sistemnoye vospaleniye kak effektornyye mekhanizmy prokoronarogennogo deystviya alimentarnykh lipidov. Ukrain'skiy kardiologichnyi zhurnal. 2007;6:82–89 (in Russ.)].
12. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г. и др. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда. Врч. 2015;(12):30–34 [Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Uchasova E.G. et al. Insulin resistance and a risk of poor outcome one year after myocardial infarction. Vrach. 2015;12:30–34 (in Russ.)].
13. Badawi A., Klip P., Haddad P. et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2010; 3:173–186.
14. Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В. и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Иммунология. 2008;1(29):44–50. [Teplyakov A.T., Bolotskaya L.A., Vdovina T.V. et al. Clinical immune modulating influences of polyoxidonium on secondary immunodeficiency in patients with coronary heart disease associated with diabetes mellitus type 2. 2008;1(29):44–50 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>