

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Волгоград 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Бабаева Аида Руфатовна

Официальные оппоненты: **Панов Алексей Владимирович**, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, д. м. н., профессор

Полунина Ольга Сергеевна, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор

Шварц Юрий Григорьевич, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, докт. мед. наук, профессор

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится « » 2020 г. в .00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; на сайте организации www.volgmed.ru, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « » _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 208.008.10 д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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. 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 в этом же году – 616 случаев на 100000 населения, снизившись к 2018 году до показателя 574 случая на 100000 населения (Российский статистический ежегодник, 2017, 2019).

В 2006 году ООН своей Резолюцией признала сахарный диабет (СД) 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, 7th ed., 2015). По абсолютному числу зарегистрированных больных СД 2 типа, которое составляет более 12 миллионов человек, РФ занимает 5 место в мире (Дедов И.И., 2019, Шестакова М.В., 2019). Сердечно-сосудистые осложнения при СД 2 типа являются основной причиной неблагоприятных исходов, в связи с чем манифестный СД автоматически относит пациента к категории высокого и очень высокого риска (Кобалава Ж.Д., 2019). Более того, при поражении органов-мишеней и наличии ассоциированных клинических состояний для больных СД 2 типа используется понятие «экстремальный риск» (Piepoli MF, et al. 2016).

Проблема точности при стратификации у лиц с субклиническим атеросклерозом, в особенности в отсутствие классических факторов высокого риска, а также у пациентов с ИБС и СД в настоящее время стоит достаточно остро (Шляхто Е.В., 2019). Как показывают статистические данные, применение современной системы стратификации риска (SCORE) для определенных категорий лиц может быть недостаточно эффективным (Бойцов С.А., 2015, Оганов Р.Г., 2017). И в системе SCORE, и во Фремингемской системе стратификации риска у 30-40% лиц с низким и промежуточным риском вероятность развития неблагоприятных осложнений недооценивается (Naghavi M, 2006). Повышение предсказательной способности применяемых в широкой практике методов оценки риска возможно 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 (Libby P, 2017, Ершова А.И., 2018). Второе направление предполагает привнесение в существующие системы стратификации дополнительных маркеров (реклассификаторов), которые позволили бы существенно повысить предсказательную способность применяемой системы (Деев А.Д., 2017, Katus H.A., Giannitsis E., 2018, Seshasai SR et al., 2019). Адекватная стратификация кардиоваскулярного риска является неременным условием эффективной первичной и вторичной профилактики ИБС, что представляется возможным лишь при детальном изучении основных механизмов повреждения сосудистой стенки при атеросклерозе и выявлении наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза (Мазуров В.И., 2016, Агеев Ф.Т., 2019).

Степень разработанности темы. Фундаментальная теория патогенеза атеросклероза, принятая в настоящее время, предполагает, что на этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, которое возникает под действием различных факторов риска и морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур. 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 матриксных металлопротеиназ, экспрессия белков теплового шока, увеличение продукции реактивных форм азота) (Мазуров В.И., 2015, Панов А.В., 2016). 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 (Anderson T.J., 2010, Mancini L., 2011, Xiao H. et al., 2018).

С учетом того, что в основном эффектором и мишенью атерогенеза является эндотелий (Небиеридзе Д.В., 2015, Widlansky ME, 2016), изучение роли циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе, клинике и исходах ИБС может являться перспективным направлением оценки риска развития осложнений при коронарном атеросклерозе, и, следовательно, мишенью для фармакотерапии (Каде А.Х., 2015, Петрищев Н.Н., 2018, Насонов Е.Л., 2016, Panov A.V. et al., 2015). 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 (Попов Е.А., Полунина О.С., 2018, Muller C., 2014, 2019, Kaptoge S et al., 2014, 2018).

Данные проведенных иммунологических исследований показывают, что в развитии ИБС важную роль играют иммунные механизмы, в том числе аутоантитела к различным структурным компонентам сердечно-сосудистой системы: липидным компонентам атеросклеротических бляшек, к миокарду и к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки (Мясоедова Е.И., Шварц, Ю.Г., 2017, Шпектор А.В., 2018).

В то же время остаются недостаточно изученными взаимосвязи циркулирующих маркеров ЭД с иммунновоспалительными механизмами, приводящими к повреждению сосудистой стенки на разных стадиях атеросклеротического процесса, в т.ч. при бессимптомном атеросклерозе (БАС). Особый интерес представляет вклад иммунного воспаления в развитие атеросклероз-ассоциированных сосудистых заболеваний при нарушении углеводного обмена: СД 2 типа и метаболическом синдроме (МС). Комплексный анализ циркулирующих маркеров 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) позволит раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждения сосудов при атеросклерозе и диабетической макроангиопатии, а также выделить маркеры неблагоприятного прогноза, что имеет важное практическое значение.

Целью 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).

Теоретическая и практическая значимость работы. 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 х 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).

Основные 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 органических 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 ИБС и СД 2 типа – повышенный уровень ИЛ-6.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы 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». Результаты диссертационного исследования используются в процессе обучения студентов и курсантов на кафедрах терапии, кардиологии, общей врачебной практики ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Связь работы с научными программами. Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления кафедры факультетской терапии в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ «Роль системного воспаления в развитии сосудистых поражений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией», номер государственной регистрации темы 01201256175; тема диссертации утверждена Ученым Советом ВолгГМУ (протокол №4 от 08 декабря 2010 года).

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п.1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п.5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 14.01.04 «Внутренние болезни».

Апробация работы. Результаты работы были обсуждены и 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.

Личное участие автора. Личный вклад автора заключается в непосредственном проведении всех этапов диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, профессором А.Р. Бабаевой;

методология, концепция диссертационного исследования и его дизайн разработан лично автором. Обследование и лечение пациентов также проводилось с участием диссертанта. Диссертантом лично выполнена статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и в виде докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из части первой – обзора литературы, включающего 3 главы, и части второй (главы 4-10), включающей главу «Дизайн и методы исследования» и главы, посвященные результатам собственных исследований. 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.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в виде когортного проспективного наблюдательного исследования в параллельных группах (рисунок 1). Подготовительный этап исследования был посвящен сбору и анализу литературных данных о роли эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии сосудистых поражений при коронарном атеросклерозе и СД 2 типа, задачи основных этапов представлены на рисунке.

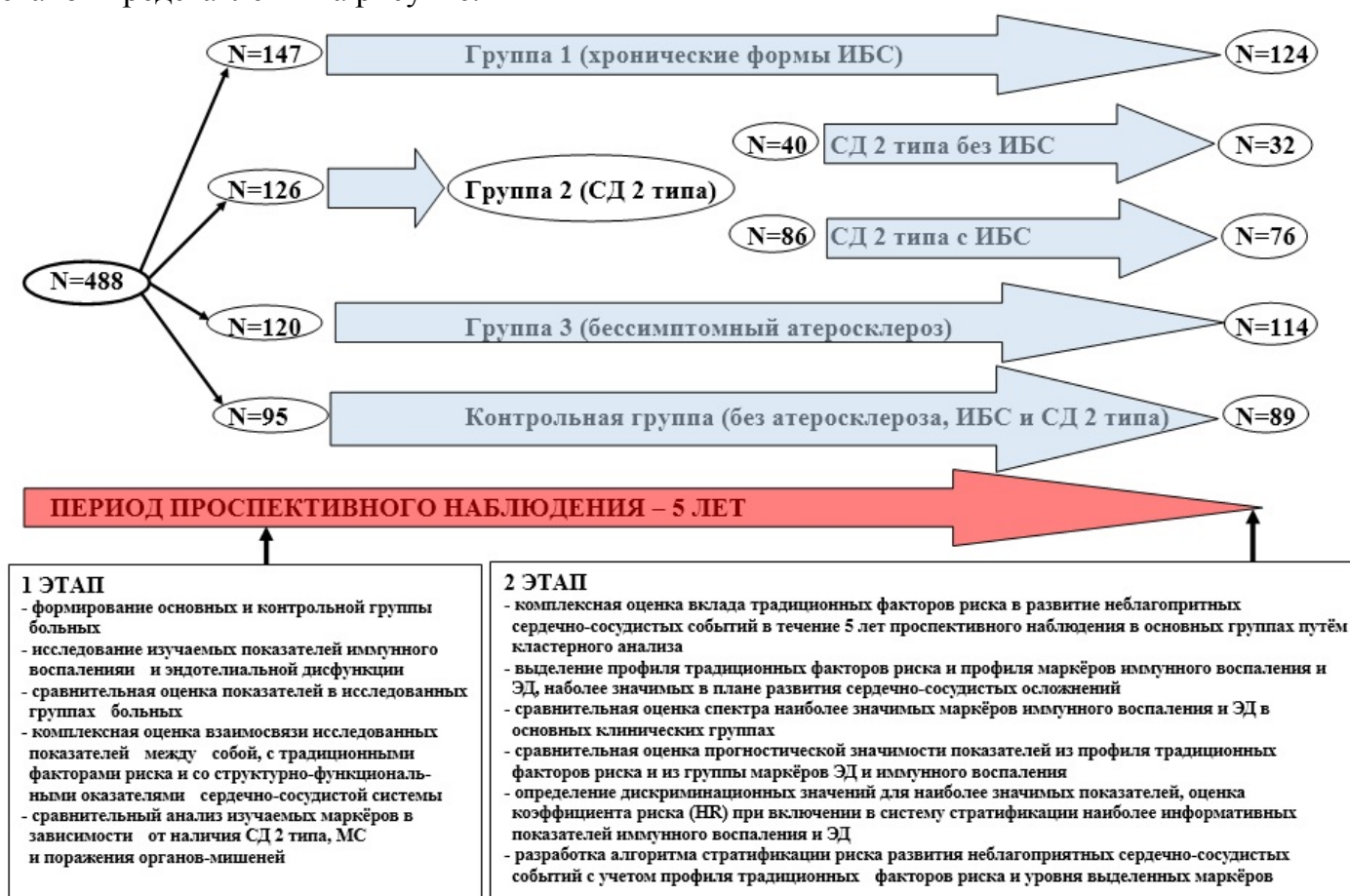


Рисунок 1. Дизайн исследования

Планирование и проведение исследования было основано на принципах биоэтики и Надлежащей Клинической Практики, этические риски были минимальными. Выводы сделаны

на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и обработанных статистическими методами.

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 базовых стационарах кафедры факультетской терапии ВолгГМУ в связи с АГ 1-2 степени, дислипидемиями и имеющих 1-2 дополнительных фактора риска ССЗ.

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.

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 стадии заболевания из группы лиц с СД 2 типа были сформированы 2 подгруппы: когорта из лиц с СД 2 типа, не имеющих ИБС, и когорта больных 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), в исследование включались больные, не относящиеся к «уязвимым» социальным группам. Наряду с этим применялись общепринятые критерии исключения (хронические воспалительные и онкологическими заболеваниями в активной стадии, больные с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, больные с неудовлетворительным контролем СД, терминальной сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек 5 стадии).

Ведение пациентов в период наблюдения осуществлялось в соответствии с действующими Национальными рекомендациями по лечению соответствующих заболеваний и состояний. Базисная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, получаемая больными до момента их включения в исследование, соответствовала действующим Национальным рекомендациям ВНОК и РКО, в дальнейшем – также внедряемым стандартам лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

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 вч-СРБ.

Анализируемыми клиническими группами являлись лица с БАС, ИБС в отсутствие СД 2 типа, лица с СД 2 типа без признаков ИБС, имеющие бессимптомное атеросклеротическое поражение крупных сосудов, и лица с ИБС, протекающей на фоне СД 2 типа. Спектр анализируемых традиционных факторов риска выбирался отдельно для каждой клинической группы. Не подтвердившие по результатам статистического анализа 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.

Использованный нами алгоритм оценки эффективности определения маркёров иммунного воспаления и ЭД для стратификации риска неблагоприятных событий следовал Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, согласно которому биомаркёры используются как реклассификаторы при отнесении больного к определенной клинической группе риска, для оценки эффективности включения каждого маркёра в систему стратификации использовались такие показатели как NNT и HR.

В первый этап исследования было включено 488 человек: в группу ИБС было включено 147 человек, группу лиц с СД 2 типа – 126 человек, в группу лиц с БАС – 120 человек и в контрольную группу – 95 человек, во второй – 435 человек, достигших конечных точек или закончивших период проспективного наблюдения: из первой группы - 124 человека, из второй – 108, из третьей – 114 человек, из контрольной – 89.

По возрастному и гендерному составу основные группы и контрольная группа значимых различий не имели. Метаболический синдром был диагностирован у 71,4% лиц из группы ИБС и у 69,2% лиц из группы БАС. 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 на момент включения по результатам проведенных дополнительных исследований имели признаки макроангиопатий в виде атеросклеротического поражения аорты и её ветвей и различные варианты микроангиопатий или их сочетаний различной степени выраженности. У 86 больных СД были диагностированы различные формы ИБС. У 40 человек (31,7%) в группе СД клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний выявить не удалось, и мы считали, что в данной когорте лиц диабетические макроангиопатии протекают бессимптомно.

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. Диагноз нарушений углеводного обмена (МС) и СД 2 типа выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое и лабораторное обследование согласно действующим стандартам и рекомендациям.

Дополнительное обследование для выявления бессимптомного атеросклероза у больных без ранее верифицированной ИБС проводилось у мужчин старше 40 лет и у женщин старше 45 лет. БАС диагностировался на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. В группе лиц с

СД 2 типа дополнительно проводилась диагностика хронических осложнений СД. Диагностика и определение стадии ХБП проводились в соответствии с Национальными рекомендациями, рСКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI.

Забор материала (крови) для количественного определения циркулирующих маркеров ЭД и иммунного воспаления производился по обычным правилам, утром натощак. ПФЭ определялся по результатам пробы с реактивной гиперемией (у лиц с ИБС – в условиях стационара), требующей отмены пролонгированных лекарственных препаратов в среднем за 18 часов до исследования, в этот период допускался прием короткодействующих лекарственных препаратов по потребности. Скрининг и дополнительное обследование лиц без ИБС проводились как в стационаре, так и амбулаторно. Данные обследования пациентов заносятся в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту.

Мониторинг лиц из основных групп на втором этапе исследования осуществлялся как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. В ходе наблюдения за больными ежегодно проводились осмотры больных и анализ медицинской документации, на основании чего 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.

Для определения сывороточной концентрации ЭТ-1, ффВ и eNOS, ключевых провоспалительных цитокинов и суммарных антител класса IgG к коллагену I и III типов использовались коммерческие наборы для ИФА, для определения антител к ХиС и ГК ИФА проводился по оригинальным адаптированным для клинического применения и опробованным на базе кафедры факультетской терапии ВолгГМУ методикам.

Данные обследования пациентов заносятся в базу данных, статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием классических параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения величин. В отсутствие нормального распределения 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 проводился по методу ранговой корреляции Spearman. Для оценки прогностических характеристик определения маркеров аутоиммунного воспаления, неспецифических воспалительных маркеров и маркеров ЭД использовали ROC-анализ (SPSS 16.0). Относительный риск (RR) оценивали с помощью таблиц 2x2.

Для оценки вклада циркулирующих маркеров ЭД, аутоантител к соединительнотканым 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 входила сравнительная оценка спектра наиболее значимых показателей в зависимости от стадии

заболевания, наличия СД 2 типа и МС, а также выделение профиля наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений маркёров. При проведении кластерного анализа и ROC-анализа принимались во внимание конечные точки, достигнутые больными.

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, которые были заданы нами полуколичественно: 0 – конечная точка не достигнута, 1 – конечная точка достигнута. Использовалась функция программы Quick k-mean, число кластеров k определялось опытным путем исходя из поставленной задачи.

Сравнительный раздельный 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. Информативность тестов определяли по показателю AUC (Area Under the Curve) от «великолепной» (0,9-1,0) до «хорошей» (0,6-0,7). Для каждой группы больных определялись наиболее информативные показатели, в наибольшей степени влияющие на прогноз развития конкретного сердечно-сосудистого события и дискриминант для каждого из них. Определив дискриминационное значение, 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. Для сравнительной оценки эффективности внесения дополнительных параметров в систему стратификации риска определяли коэффициент риска (Hazard Ratio, HR).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. В группе ИБС 5-тилетний период проспективного наблюдения завершили 124 пациента (84,3%), при этом достигнуто 42 конечных точки исследования

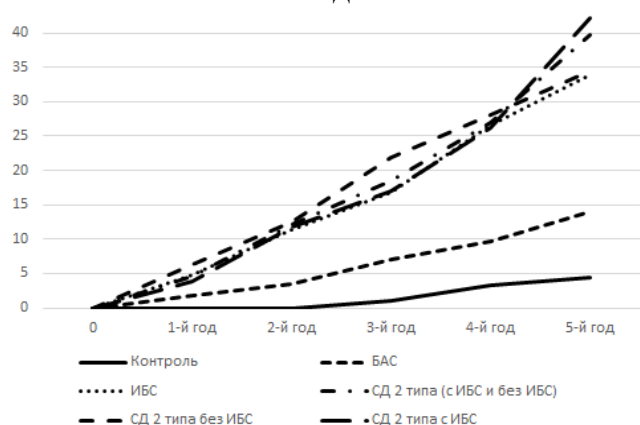


Рисунок 2. Динамика числа лиц с ССО

Таблица 1. RR и процент лиц с ССО

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

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

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. 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. 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. Динамика достижения конечных точек в группах представлена на рисунке 2, относительный риск и процент лиц с ССО через 5 лет наблюдения – в таблице 1.

На 1 этапе исследования проведена сравнительная оценка маркёров ЭД, уровня аутоантител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки и ключевых провоспалительных цитокинов у лиц в основных и в контрольной группе (таблица 2) и анализ взаимосвязей исследованных параметров между собой и с основными клиническими и лабораторными показателями.

Как видно из таблицы 2, в группе больных ИБС уровни циркулирующих маркёров ЭД были достоверно изменены по сравнению с группой БАС и с группой контроля. Медианы уровней ЭТ-1 при БАС и СД 2 типа были достоверно выше, чем в контрольной группе. Концентрации eNOs и ффВ при СД 2 типа достоверно отличались от аналогичных показателей как в группе контроля, так и в группе лиц с БАС, при этом медиана уровня ффВ у больных СД достигала максимальных значений и также достоверно превышала таковую в группе ИБС.

Таблица 2. Циркулирующие маркёры ЭД и маркёры воспаления у пациентов с ИБС, СД, бессимптомным атеросклерозом и в контрольной группе, Ме (межквартильный интервал)

	Эндотелин-1, фмоль/мл	ффВ, У/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)
	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)
	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 контрольной группой, U-критерий

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

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

При ИБС, СД 2 типа и при БАС медианы уровней большинства провоспалительных цитокинов также достоверно превышали показатели в группе контроля. Уровень ИЛ-6 в группе ИБС был достоверно выше аналогичного показателя при БАС. При СД уровень исследованных цитокинов также значимо превышал значения как в группе контроля, так и в группе БАС, а уровень ИЛ-1 β и ФНО- α при СД был достоверно выше аналогичного показателя в группе ИБС.

Уровни аутоантител к компонентам соединительной ткани были повышены во всех трех основных группах, наиболее значимо - при ИБС и СД 2 типа. Содержание анти-К при БАС также достоверно превышала таковую в группе контроля.

Число лиц с измененным содержанием циркулирующих маркёров относительно

референсного значения для лиц без признаков сосудистого поражения и без СД 2 типа в группах ИБС и СД 2 типа достоверно превысило аналогичный показатель в контрольной группе и в группе БАС по всем исследованным маркерам и более чем по половине маркеров - в группе БАС в сравнении с контрольной группой (рисунок 3). ПФЭ закономерно ухудшался по мере прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки (таблица 3). 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.

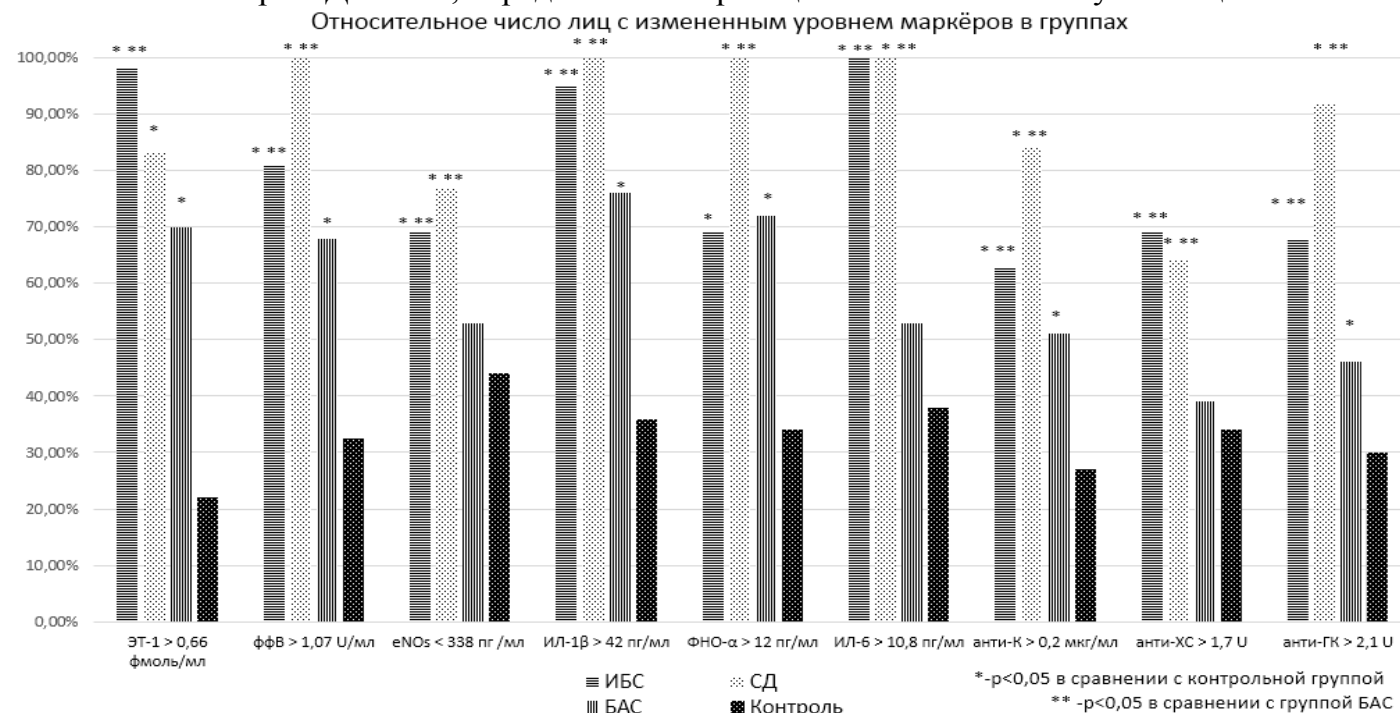


Рисунок 3. Относительное число лиц в основных группах с измененными уровнями циркулирующих маркеров

Таблица 3. Значение показателя и число лиц в основных и контрольной группе, имеющих сниженный ПФЭ

	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)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Сниженная ФЭ (ПФЭ 10-20%)	42	28,6*	7	5,6	47	39,2*	6	6,3
ЭД (ПФЭ<10%)	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 бессимптомным атеросклерозом, χ^2 -критерий

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

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

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

Нами было проведено изучение корреляционных взаимосвязей уровня циркулирующих маркеров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов, уровня аутоантител и ПФЭ между собой,

с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и со структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, рисунок 4.

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 характеризует исследованные маркёры иммунного воспаления и ЭД как независимые от традиционных ФР показатели. Взаимосвязи уровня маркёров иммунного воспаления и ЭД с морфо-функциональными показателями, определяющими прогноз, в группах лиц с ИБС и СД 2 типа может быть свидетельством их патогенетической роли в развитии поражения органов-мишеней.

Следующая глава диссертации посвящена сравнительному анализу содержания маркёров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней. Нами выявлены различия в содержании циркулирующих маркёров ЭД и иммунного воспаления, а также различия в ЭЗВД в зависимости от наличия ИБС, СД 2 типа и МС.

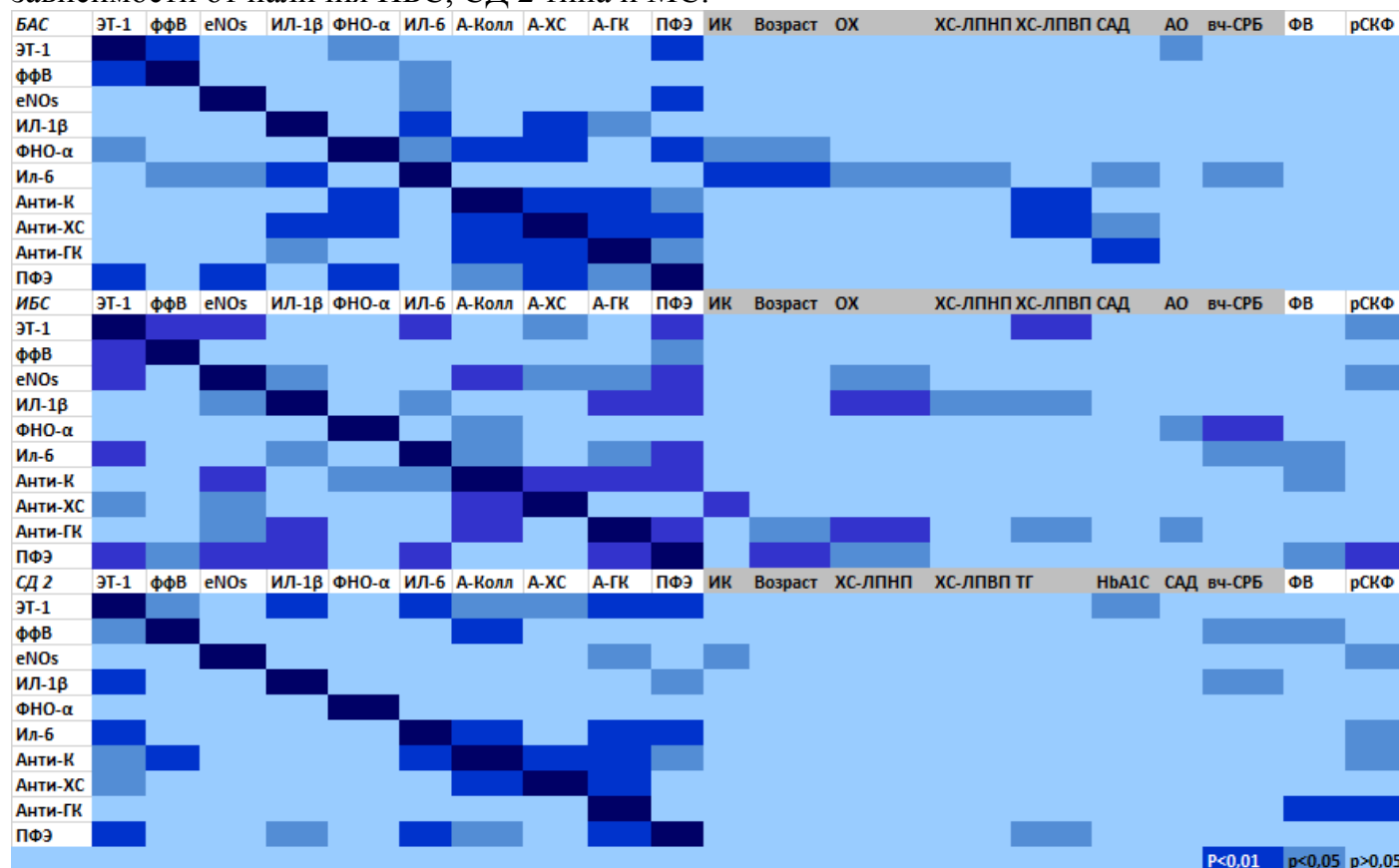


Рисунок 4. HeatMap корреляционных связей исследованных параметров с факторами риска и функциональными показателями сердечно-сосудистой системы и между собой (более темный цвет соответствует более значимой связи)

Примечание: ИК – индекс курения, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, вч-СРБ – вч-С-реактивный белок, АО – абдоминальное ожирение, ТГ – триглицериды, HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, ФВ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Наличие СД 2 типа у лиц без ИБС в сравнении с группой лиц с БАС было ассоциировано с достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями фФВ (медианы 5,48 U/ml и 1,39 U/ml соответственно), ИЛ-1β (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.

Когорта лиц с ИБС на фоне СД 2 типа 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-1β (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).

В группах лиц с 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).

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), при ИБС - 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).

Уровни маркёров в зависимости от ФВ и рСКФ оценивали в когортах больных ИБС без СД 2 типа и у лиц с ИБС на фоне СД 2 типа.

Наличие систолической дисфункции в сравнении с сохранной функцией ЛЖ при ИБС в отсутствие СД 2 типа характеризовалось более высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ-1 (медиана 4,54 фмоль/л против 4,19 фмоль/л), ФНО-α (медиана 24,05 пг/мл против 20,06 пг/мл), анти-К (медиана 0,30 мкг/мл против 0,27 мкг/мл), анти-ХиС (медиана 2,27 U против 2,11 U) и анти-ГК (медиана 3,13 U против 2,66 U), а также достоверно более низким сывороточным уровнем eNOs (медиана 237,9 пг/мл против 273,1 пг/мл соответственно); при СД 2 типа – высокими базальными концентрациями ЭТ-1 (медиана 2,19 фмоль/л против 1,45 фмоль/л), ФНО-α (медиана 40,3 пг/мл против 35,0 пг/мл), анти-ХиС (медиана 2,24 U против 2,04 U), анти-ГК (медиана 3,34 U против 3,12 U) и низкой – eNOs (медиана 159,2 пг/мл против 257,8 пг/мл соответственно).

Снижение рСКФ при ИБС в отсутствие СД 2 типа характеризовалось достоверно более высокими базальными сывороточными уровнями анти-ХиС (медиана 2,27 U при ХБП 3б стадии против 2,04 U при ХБП 1-2 стадии), анти-ГК (медиана 2,82 U при ХБП 4 стадии против 2,62 U при ХБП 1-2 стадии) и низкими значениями ПФЭ (медиана -4,7% при ХБП 4 стадии против 2,6% при ХБП 1-2 стадии) и базального сывороточного уровня eNOs (медиана 228,8 пг/мл при ХБП 4 стадии против 268,0 пг/мл при ХБП 1-2 стадии). При ИБС на фоне СД 2 типа - высокими базальными сывороточными уровнями ЭТ -1 (медиана 2,32 фмоль/л при ХБП 4 стадии против 1,67 фмоль/л при ХБП 1-2 стадии), ФНО-α (медиана 42,8 пг/мл при ХБП 4 стадии против 33,1 пг/мл на 1-2 стадии ХБП), анти-К (медиана 0,34 мкг/мл при 4 стадии ХБП против 0,27 мкг/мл на 1-2 стадии ХБП), анти-ХиС (медиана 2,70 U при ХБП 4 стадии против 1,71 U при ХБП 1-2 стадии), анти-ГК (медиана 3,27 U при ХБП 4 стадии против 2,73 U при ХБП 1-2 стадии) и низкими значениями ПФЭ (медиана -7,8% при ХБП 4 стадии против -2,3% при ХБП 3а стадии) и базального сывороточного уровня eNOs (медиана 208,1 пг/мл при ХБП 4 стадии против 262,5 пг/мл при ХБП 1-2 стадии).

На 2 этапе с целью комплексной оценки вклада традиционных факторов и маркёров воспаления и ЭД в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет

перспективного наблюдения был проведен кластерный анализ. В его задачу входило определение профиля наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений маркеров у больных в основных группах. Кластеризация больных, закончивших 5-летний период наблюдения, проводилась в зависимости от достижения ими конечных точек исследования.

При оценке вклада традиционных факторов риска в группе БАС и ИБС в отсутствие СД 2 типа выделено по 3 кластера больных (рисунок 5). При БАС сердечно-сосудистые события развивались у лиц из кластера 3, при ИБС – из кластера 2. Центроиды средних значений показателей по кластерам при БАС представлены на рисунке 6, при ИБС – на рисунке 7.

Кластер 3 с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии при БАС характеризовался максимальным показателем 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).

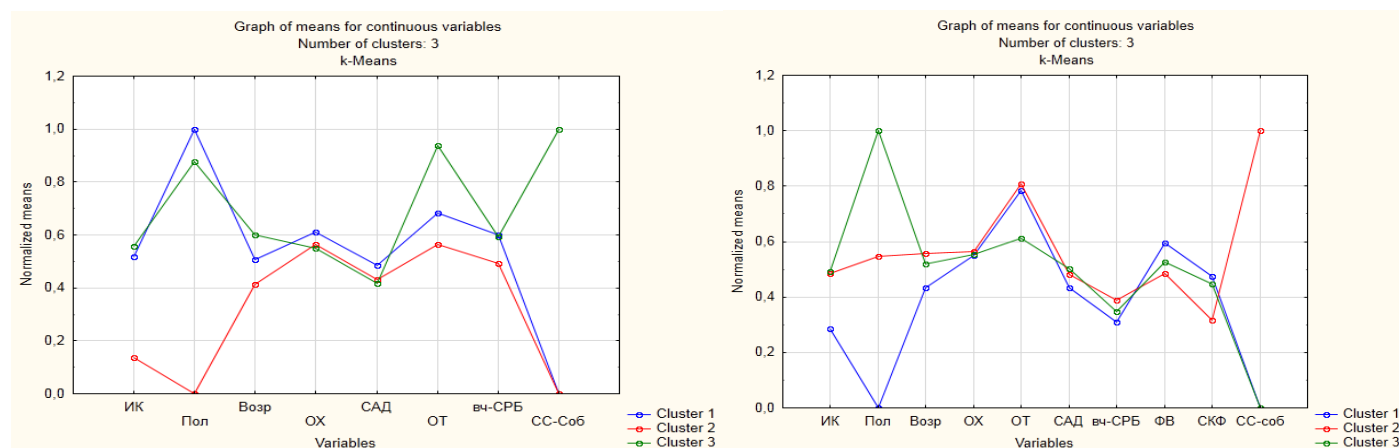


Рисунок 5. Традиционные факторы риска. Кластеры больных при БАС (слева) и ИБС без СД 2 типа (справа)

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 6. Центроиды средних значений исследованных показателей при БАС

Таким образом, при БАС 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.

Кластер 2 с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии при ИБС в отсутствие СД 2 типа 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.

Centroids for k-means clustering (ИБС кластерный анализ)												
Number of clusters: 3												
Total number of training cases: 124												
Cluster	ИК	Пол	Возр	ОХ	ОТ	САД	вч-СРБ	ФВ	СКФ	CC-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 7. Центроиды средних значений исследованных показателей при ИБС

При оценке вклада традиционных факторов риска в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС и при СД 2 типа в сочетании с ИБС также выделено по 3 кластера больных (рисунок 8).

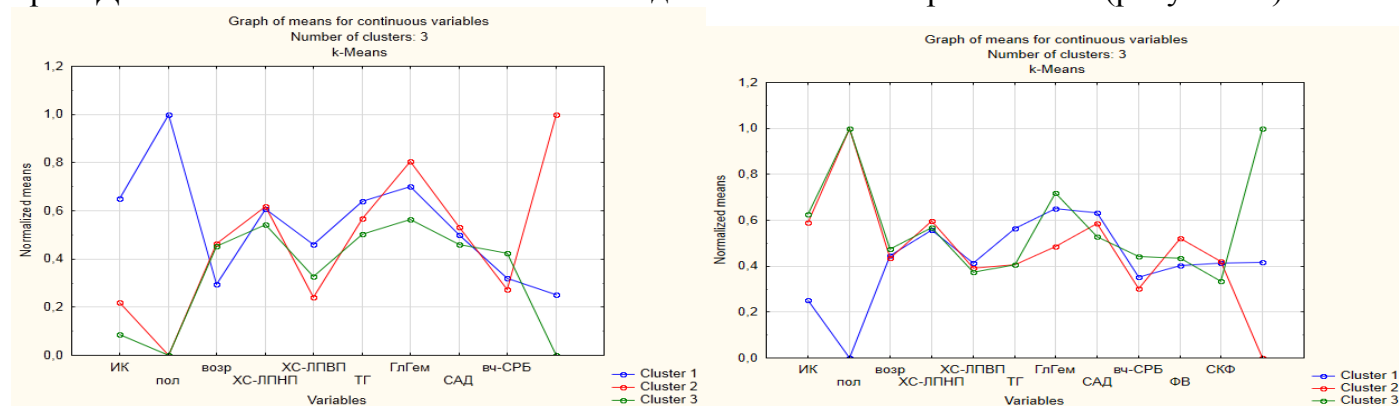


Рисунок 8. Традиционные факторы риска. Кластеры больных СД 2 типа в отсутствие ИБС (слева) и при ИБС (справа)

У лиц с СД 2 типа без ИБС 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. При ИБС на фоне СД 2 типа 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. Центроиды средних значений показателей по кластерам при СД 2 типа представлены на рисунках 9 и 10.

При СД 2 типа без ИБС кластеры лиц, 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 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.

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 9. Центроиды средних значений исследованных показателей у лиц с СД 2 типа без ИБС

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	151,6667	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 10. Центроиды средних значений исследованных показателей у лиц с СД 2 типа без ИБС

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.

В когорте больных ИБС на фоне СД 2 типа 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. Кластеры больных, достигших конечных точек, значимо 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.

При оценке вклада изученных нами маркёров иммунного воспаления и ЭД в группе БАС и ИБС в отсутствие СД 2 типа также выделено по 3 кластера больных (рисунок 11). При БАС сердечно-сосудистые события развивались у лиц из кластера 2, при ИБС – из кластера 3. Центроиды средних значений показателей по кластерам при БАС представлены на рисунке 12, при ИБС – на рисунке 13.

Кластер 3 с осложненным в течение 5 лет течением БАС характеризовался более высоким показателем концентрации ИЛ-1β (центроиды среднего значения ИЛ-1β 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).

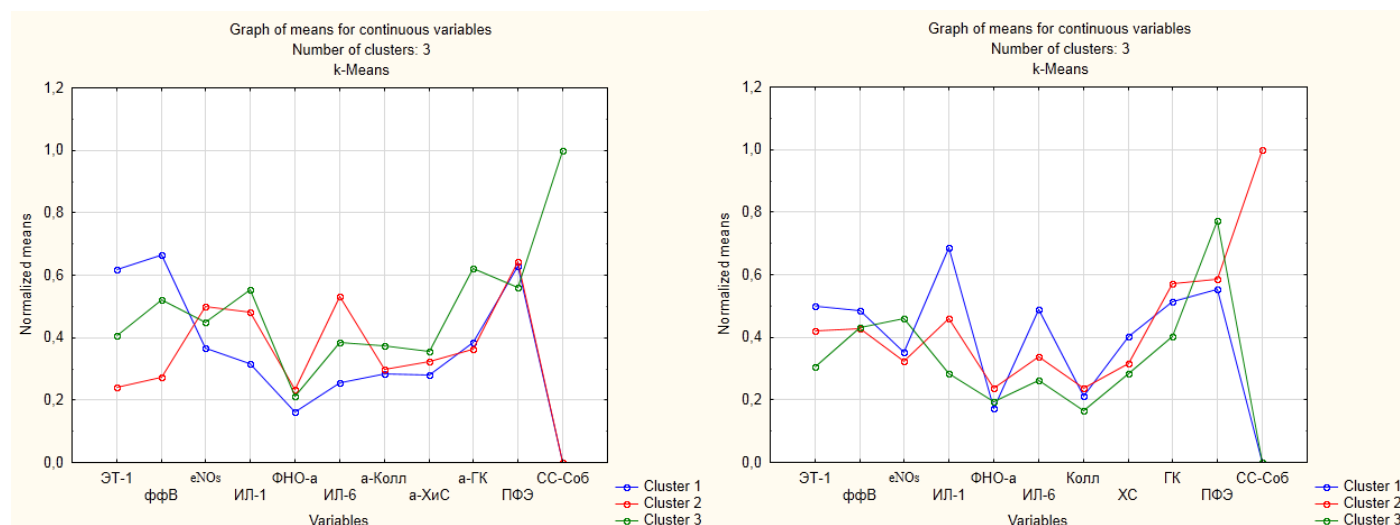


Рисунок 11. Маркёры воспаления и ЭД. Кластеры больных при БАС (слева) и ИБС без СД 2 типа (справа)

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 12. Центроиды средних значений исследованных показателей при БАС

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносили такие показатели, как ИЛ-1 β , суммарные антитела к коллагену I и III типов, антитела к ХиС и к ГК, а также ПФЭ.

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-а	ИЛ-6	Колл	ХС	ГК	ПФЭ	СС-Со6	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 13. Центроиды средних значений исследованных показателей при ИБС

Кластер 2 лиц с развившимися в течение 5 лет неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями при ИБС характеризовался более низкими значениями сывороточной концентрации eNOs (цетроиды 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 среднего 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 вносили показатели таких маркёров как eNOs, ФНО-α, суммарные антитела к коллагену I и III типов и антитела к гиалуроновой кислоте.

При оценке вклада маркёров ЭД и иммунного воспаления в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС и при СД 2 типа в сочетании с ИБС также выделено по 3 кластера больных (рисунок 14).

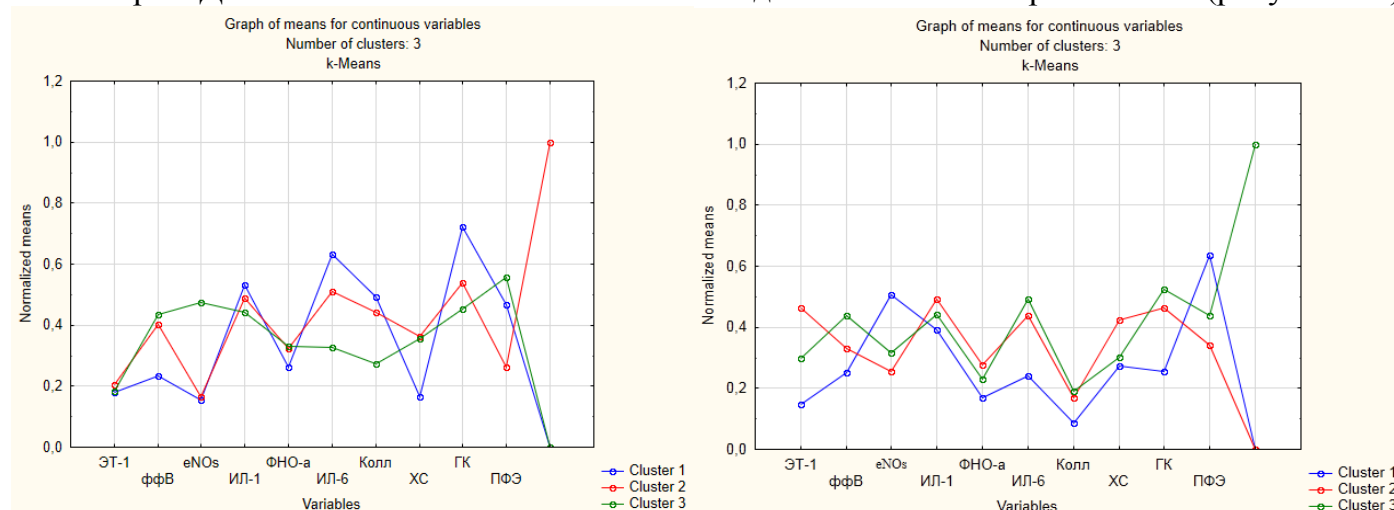


Рисунок 14. Маркёры воспаления и ЭД. Кластеры больных СД 2 типа в отсутствие ИБС (слева) и при ИБС (справа)

У лиц с СД 2 типа без ИБС сердечно-сосудистых осложнения развивались у лиц из кластера 2, в когорте лиц с ИБС на фоне СД 2 типа – из кластера 3. Центроиды средних значений показателей по кластерам при СД 2 типа представлены на рисунках 15 и 16.

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 ХсС и ПФЭ.

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-α	ИЛ-6	Колл	ХС	ГК	ПФЭ	СССсб	Number of cases	Percentage(%)
1	1,477500	4,950000	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 15. Центроиды средних значений маркёров воспаления и ЭД при СД 2 типа в отсутствие 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-α	ИЛ-6	Колл	ХС	ГК	ПФЭ	СССсб	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 16. Центроиды средних значений маркёров воспаления и ЭД при СД 2 типа и ИБС

В когорте лиц с СД 2 типа и ИБС в кластере 3 в сравнении с кластером 1 и 2 отмечен максимальный уровень ффВ (центроид 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 (центроид 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 гиалуриновой кислоте (центроид среднего значения 3,6 U против 3,4 U и 2,5 U в кластерах 2 и 1 соответственно).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.

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.

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 с МС и не имеющих МС, представлены в графической форме на рисунке 17.

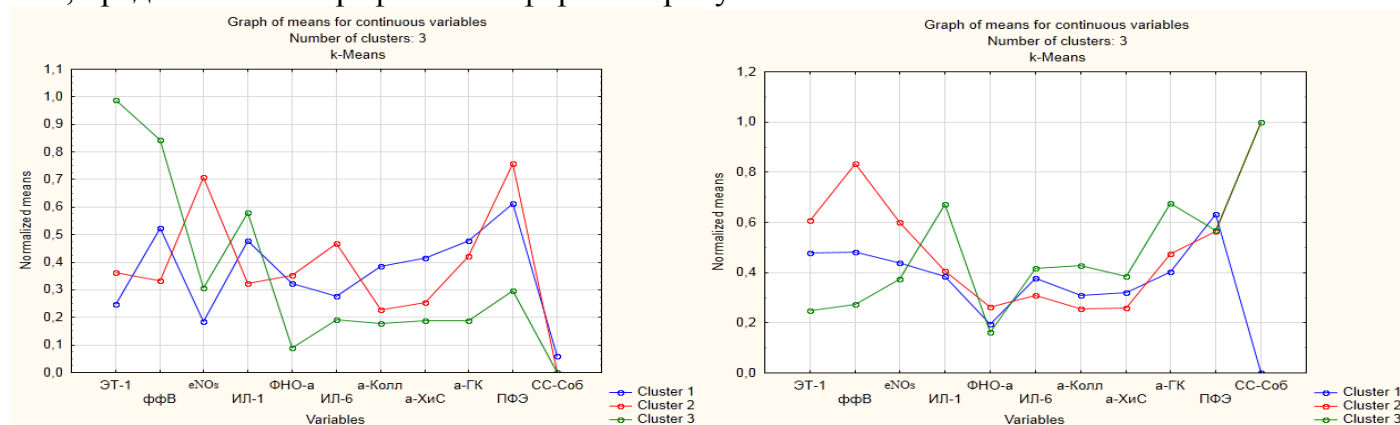


Рисунок 17. Маркёры воспаления и ЭД. Кластеры больных БАС в отсутствие МС (слева) и при МС (справа)

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-СоВ	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 18. Центроиды средних значений маркёров воспаления и ЭД при БАС в отсутствие МС

В каждой из когорт выделено по 3 кластера больных. У лиц с БАС без МС сердечно-сосудистые осложнения развивались у лиц из кластера 1, у лиц с БАС и МС – в кластерах 2 и 3. Центроиды средних значений показателей по кластерам представлены на рисунках 18 и 19.

Кластер 1 лиц с БАС в отсутствие МС 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).

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.

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	a-Колл	a-ХиС	a-ГК	ПФЭ	СС-Со6	Number of cases
1	1,307419	1,396613	339,0645	66,5484	19,33871	11,67742	0,231452	1,716129	1,957097	18,27419	0,000000	62
2	1,602857	2,092857	423,0000	69,5714	24,14286	10,14286	0,204286	1,485714	2,231429	16,00000	1,000000	7
3	0,776667	0,981111	306,6667	104,8889	17,22222	12,55556	0,288889	1,966667	2,992222	16,22222	1,000000	9
												Percentage(%)
												79,48718
												8,97436
												11,53846

Рисунок 19. Центроиды средних значений маркёров воспаления и ЭД при БАС и МС

Кластеры 2 и 3 в когорте лиц с БАС и МС 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).

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 с МС и не имеющих МС, представлены в графической форме на рисунке 20.

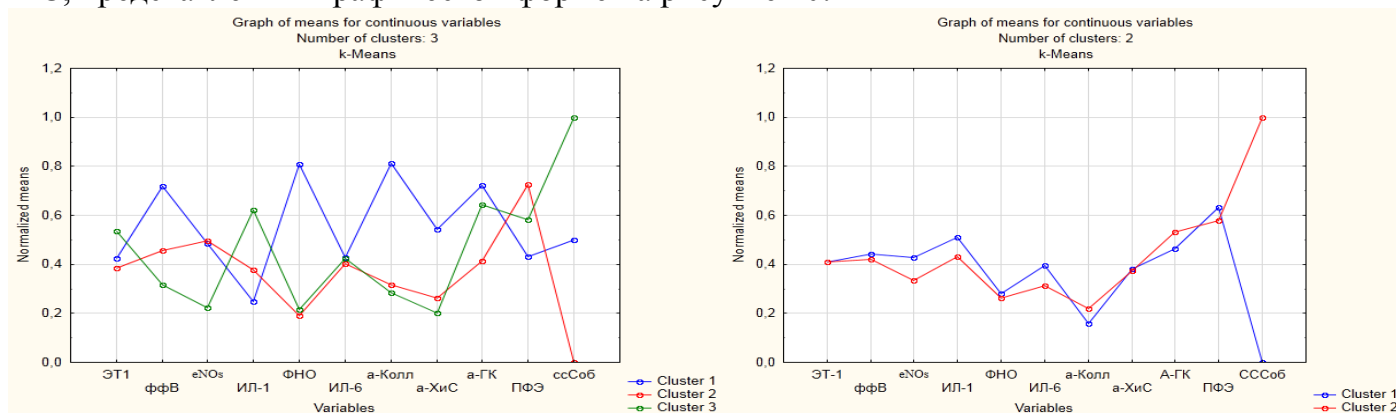


Рисунок 20. Маркёры воспаления и ЭД. Кластеры больных ИБС в отсутствие МС (слева) и при МС (справа)

В первой когорте выделено 3 кластера больных, во второй - 2. У больных ИБС без МС сердечно-сосудистые осложнения развивались у лиц из кластеров 1 и 3, при МС - в кластере 2. Центроиды средних значений показателей по кластерам представлены на рисунках 21 и 22.

Кластеры 1 и 3 в когорте лиц без МС 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-а (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 21. Центроиды средних значений маркёров воспаления и ЭД при ИБС в отсутствие 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 22. Центроиды средних значений маркёров воспаления и ЭД при ИБС и МС

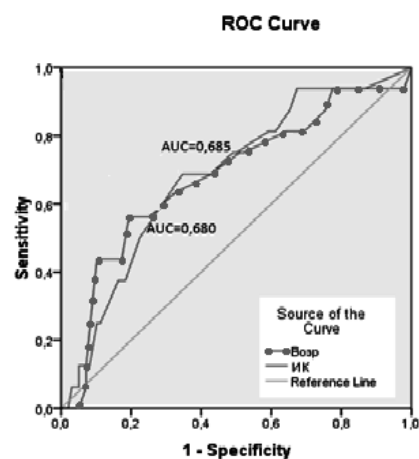
Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС в отсутствие МС вносят такие маркёры как ЭТ-1, eNOs, ФНО-α, ИЛ-6, антитела к ГК и ПФЭ.

Кластер 2 в когорте лиц с ИБС и МС 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%).

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами установлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при ИБС на фоне МС вносят такие маркёры как eNOs, суммарные антитела к коллагену, анти-ГК и ПФЭ.

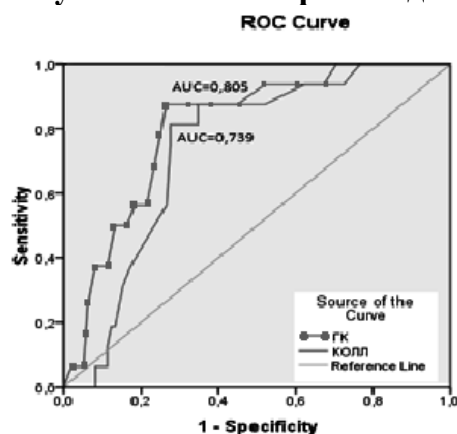
Следующая, 10-я глава диссертации посвящена оценке информативности внесения маркёров эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в систему стратификации на основе оценки наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых событий традиционных факторов риска.

Исходя из результатов первого этапа кластерного анализа, нами установлено, что при БАС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносят такие показатели как ИК, возраст и АО, среди исследованных нами маркёров ЭД и иммунного воспаления - ИЛ-1β, анти-К, анти-ХиС и анти-ГК, а также ПФЭ. При БАС все традиционные факторы риска подтвердили свою информативность: возраст с дискриминационным значением старше 57 лет и ИК с дискриминационным значением 15 и более пачко x лет по результатам ROC-анализа (рисунок 23) и наличие АО - согласно критерия χ^2 Фишера с достоверностью $p < 0,05$. Среди маркёров ЭД и иммунного воспаления хорошие показатели информативности продемонстрировали 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-1β (дискриминант 66 пг/мл), рисунок 24. ПФЭ при БАС в отсутствие СД 2 типа своей информативности как маркёр риска развития ССО не подтвердил ($AUC < 0,5$).

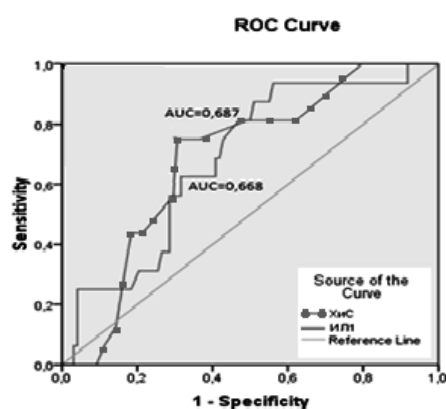


Coordinates on the Curve		
Test result variables – БОЗРАСТ		
POSITIVE if GREATER THAN or EQUAL TO	Sensitivity	1-Specificity
55,50	0,750	0,510
56,50	0,688	0,429
57,50	0,625	0,316
58,50	0,562	0,255
Test result variables – ИНДЕКС КУРЕНИЯ		
POSITIVE if GREATER THAN or EQUAL TO	Sensitivity	1-Specificity
12,50	0,688	0,429
13,50	0,688	0,398
14,50	0,688	0,347
15,50	0,500	0,224

Рисунок 23. ROC-кривые для традиционных факторов риска при БАС



Coordinates on the Curve		
Test result variables – анти-ГК		
POSITIVE if GREATER THAN or EQUAL TO	Sensitivity	1-Specificity
1,62	0,875	0,449
1,74	0,875	0,418
1,91	0,875	0,388
2,06	0,375	0,357
Test result variables – анти-КОЛЛ		
POSITIVE if GREATER THAN or EQUAL TO	Sensitivity	1-Specificity
0,22	0,875	0,347
0,22	0,812	0,347
0,24	0,812	0,276
0,24	0,750	0,276



Coordinates on the Curve		
Test result variables – анти-ХИС		
POSITIVE if GREATER THAN or EQUAL TO	Sensitivity	1-Specificity
1,55	0,812	0,490
1,65	0,750	0,367
1,75	0,750	0,306
1,85	0,562	0,296
Test result variables – ИЛ-1β		
POSITIVE if GREATER THAN or EQUAL TO	Sensitivity	1-Specificity
63,0	0,688	0,418
65,0	0,688	0,408
67,0	0,625	0,408
68,5	0,625	0,388

Рисунок 24. ROC-кривые для маркёров ЭД и иммунного воспаления при БАС

Аналитические характеристики для профиля традиционных факторов риска, и для подтвердивших эффективность маркёров ЭД и иммунного воспаления приведены в таблице 4.

Далее мы определили аналитические характеристики при внесении каждого из подтвердивших эффективность маркёров иммунного воспаления в профиль традиционных факторов риска при БАС (таблица 5).

При БАС включение в систему стратификации наряду с традиционными факторами таких показателей иммунного воспаления как ИЛ-1β, 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.

Таблица 4. 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

*-p<0,05

По совокупности показателей при БАС наибольшую эффективность продемонстрировало добавление к профилю традиционных факторов риска таких маркёров как ИЛ-1 β и анти-К (таблица 5).

При ИБС среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносили такие показатели как возраст, уровень ОХ, АО, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ, среди исследованных нами маркёров ЭД и иммунного воспаления - eNOs, ФНО- α , анти-К и анти-ГК.

Таблица 5. 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-1β	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
	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР	Доля лиц с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР	
Возраст+ИК+АО	37,5%	7,8%	
	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	HR
Возраст+ИК+АО + ИЛ-1β	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

+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**

Среди традиционных факторов риска при ИБС подтвердили свою информативность следующие: возраст (дискриминационное значение - старше 63 лет, уровень вч-СРБ (дискриминант >4,25 мг/л), ФВ левого желудочка (дискриминант <50%) и рСКФ (дискриминант <50 мл/мин/1,73м²), рисунок 25. Не подтвердили информативности уровень ОХ (AUC=0,506) и АО (p>0,05).

Наибольшую информативность среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС (рисунок 26) продемонстрировали сывороточные концентрации eNOs (дискриминант 235 пг/мл) и антител к ГК (дискриминант 2,7 U). Не подтвердили информативности уровень ФНО- α (AUC=0,506), и анти-К (AUC=0,551).

Аналитические характеристики для профиля традиционных факторов риска, и для подтвердивших эффективность при ИБС маркёров ЭД и иммунного воспаления приведены в таблице 6. Далее мы проанализировали аналитические характеристики при внесении каждого

из подтвердивших эффективность маркёров иммунного воспаления и ЭД в профиль традиционных факторов риска (таблица 7).

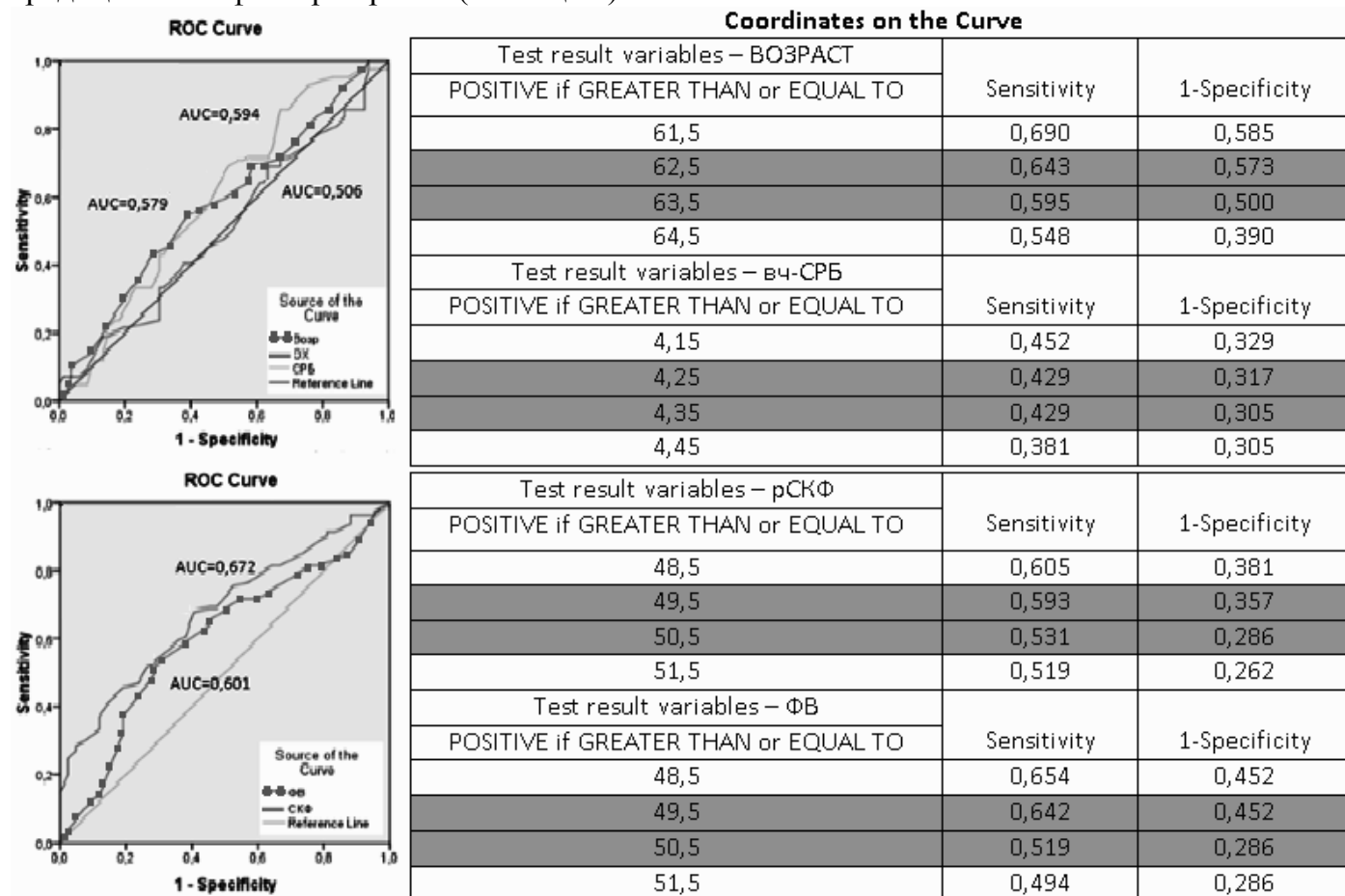


Рисунок 25. ROC-кривые для традиционных факторов риска при ИБС

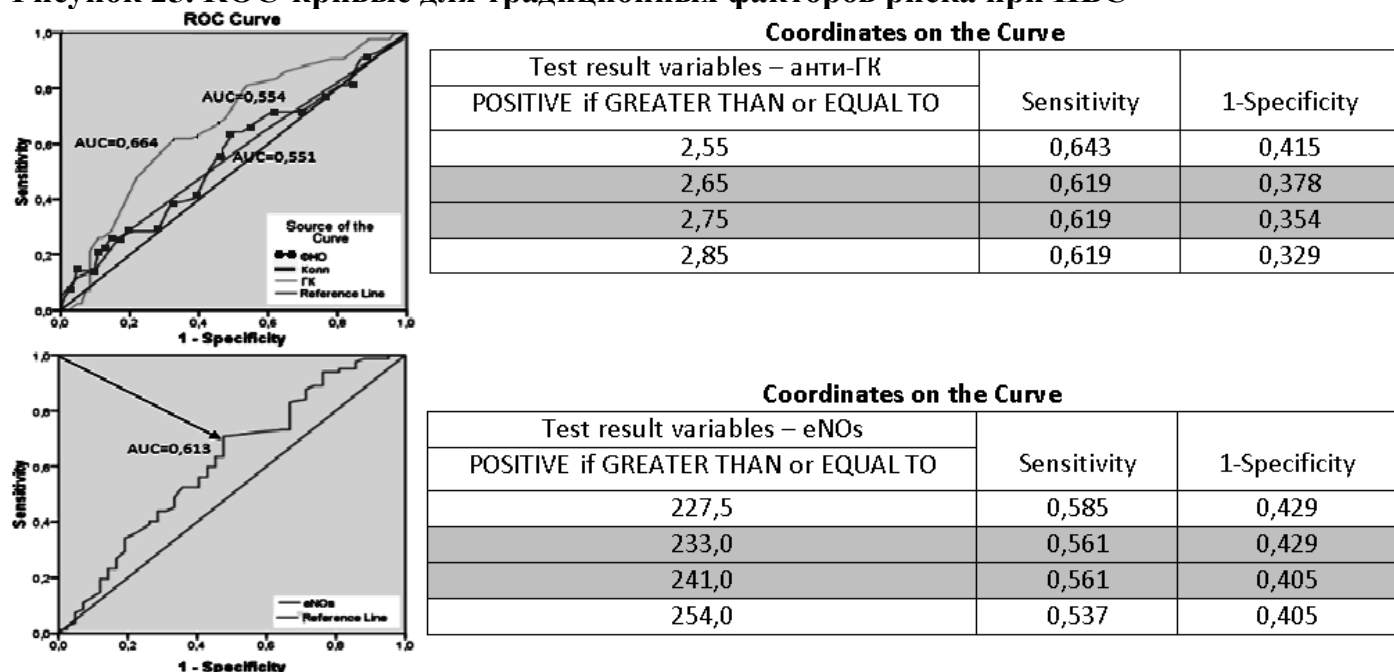


Рисунок 26. ROC-кривые для маркёров ЭД и иммунного воспаления при ИБС

Проведенный анализ показал, что при ИБС включение в систему стратификации на основе профиля традиционных факторов показателей иммунного воспаления и ЭД (уровень

анти-ГК и сывороточная концентрация eNOs) 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 1,2-5,8 раз выше, и значительно уменьшать число больных, нуждающихся в активных лечебно-диагностических мероприятиях для предотвращения одного неблагоприятного события (NNT), более чем в 1,5 раза.

Таблица 6. 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
рСКФ	2,066	1,208-3,532*	4,2
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ	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

Таблица 7. 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
	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР	Доля лиц с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР	
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ	69,2%	29,7%	
	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	HR
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ+анти-ГК	80,0%⁺	66,7%	1,20
Возраст+СРБ+ФВ+рСКФ+eNOs	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**

В когорте лиц с СД 2 типа без ИБС, среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносили такие показатели как концентрация ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и уровень систолического АД, среди исследованных нами маркёров ЭД и иммунного воспаления - ЭТ-1, антитела к ХиС и ПФЭ. Среди традиционных факторов риска в данной когорте подтвердили свою информативность следующие: уровень HbA1c с дискриминационным значением более 7,8% и уровень систолического АД выше 145 мм.рт.ст. (рисунок 27).

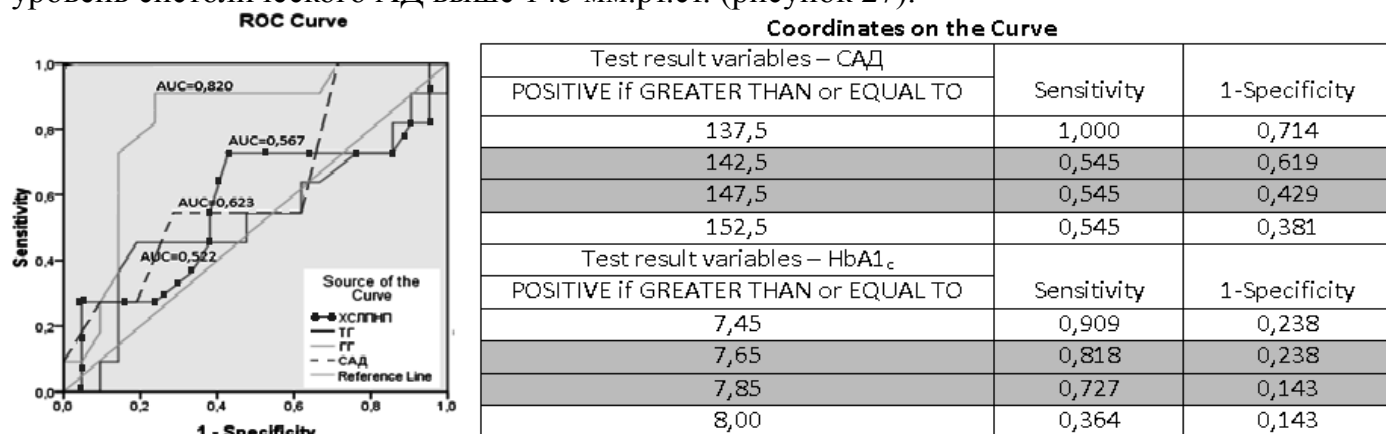


Рисунок 27. ROC-кривые для традиционных факторов риска в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС

Уступили им по информативности уровни ТГ (AUC 0,567) и ХС-ЛПНП (AUC 0,522). Наибольшую информативность среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с СД 2 типа без ИБС (рисунок 28) продемонстрировали сывороточный уровень антител к ХиС (дискриминант 1,9 U) и ПФЭ (дискриминант 5%). Не подтвердил своей информативности уровень ЭТ-1 (AUC=0,418).

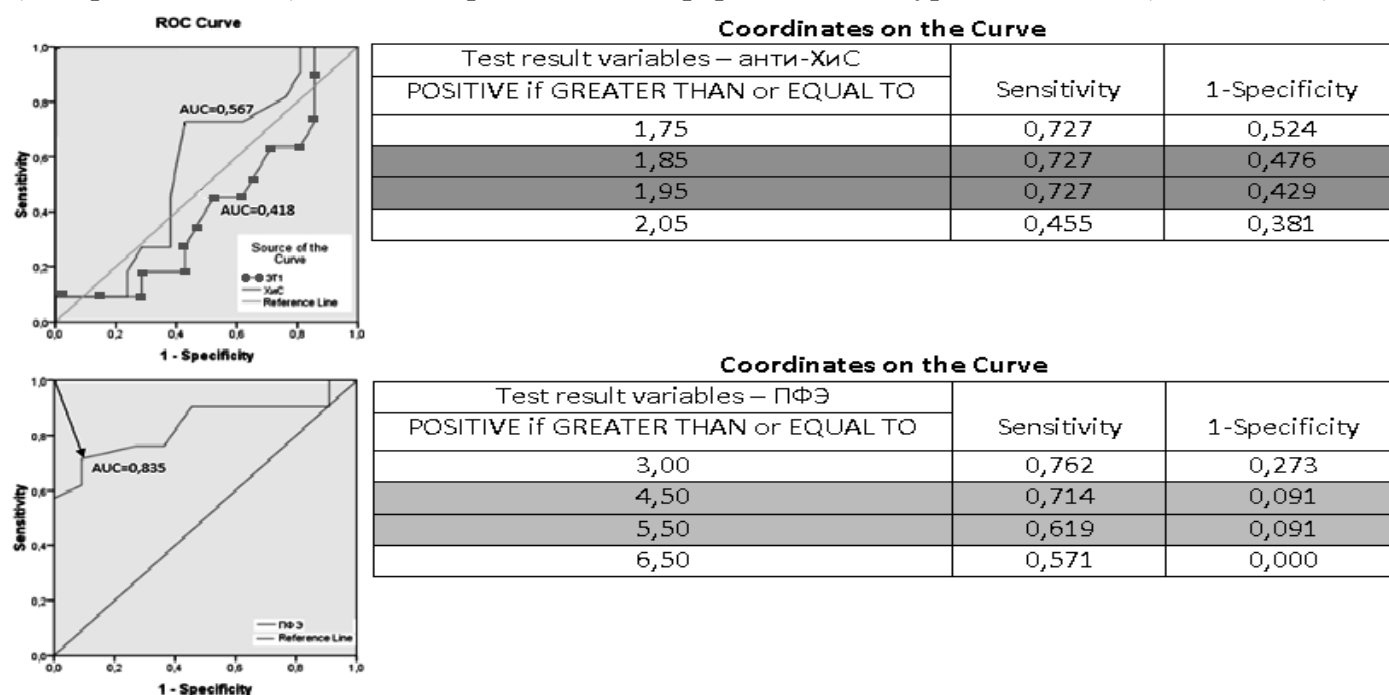


Рисунок 28. ROC-кривые для маркёров ЭД и иммунного воспаления при ИБС в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС

Аналитические характеристики профиля традиционных факторов риска и для маркёров ЭД и иммунного воспаления, подтвердивших эффективность в когорте лиц с СД 2 типа без ИБС, приведенные в таблице 8.

Таблица 8. Аналитические характеристики определения уровня маркёров у лиц с 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

Оценка аналитических характеристик при внесении каждого из подтвердивших эффективность маркёров иммунного воспаления и ЭД в профиль традиционных факторов риска при СД 2 типа без ИБС (таблица 9) показала, что в данной когорте включение показателя 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.

В когорте больных ИБС с СД 2 типа среди традиционных факторов риска наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет вносили такие показатели

как возраст, уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, ФВ и рСКФ, среди исследованных нами маркёров ЭД и иммунного воспаления – уровни ффВ, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК. Информативность не подтвердила оценка ФВ (AUC=0,461), а такой фактор как возраст значительно уступил другим исследованным показателям (AUC=0,540).

Таблица 9. Аналитические характеристики при включении в систему стратификации риска показателей иммунного воспаления у лиц с СД 2 типа без ИБС

Показатель*	RR	95% CI	NNT
HbA1c+САД	2,976	1,284-6,896**	2,1
HbA1c+САД+Анти-ХиС	3,086	1,423-6,689**	1,9
HbA1c+САД + ПФЭ	3,611	1,643-7,939**	1,7
	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР	Доля лиц с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР	
HbA1c+САД	71,4%	24,0%	
	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	HR
HbA1c+САД+Анти-ХиС	80,0%+	50,0%	1,60
HbA1c+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 ФР

Примечание: * оцениваемый профиль/маркёр выделен **жирным шрифтом**

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 HbA1c с дискриминационным значением более 6,9%, уровень вч-СРБ выше 4,75 мг/л и рСКФ менее 43 мл/мин/1,73м², рисунок 29.

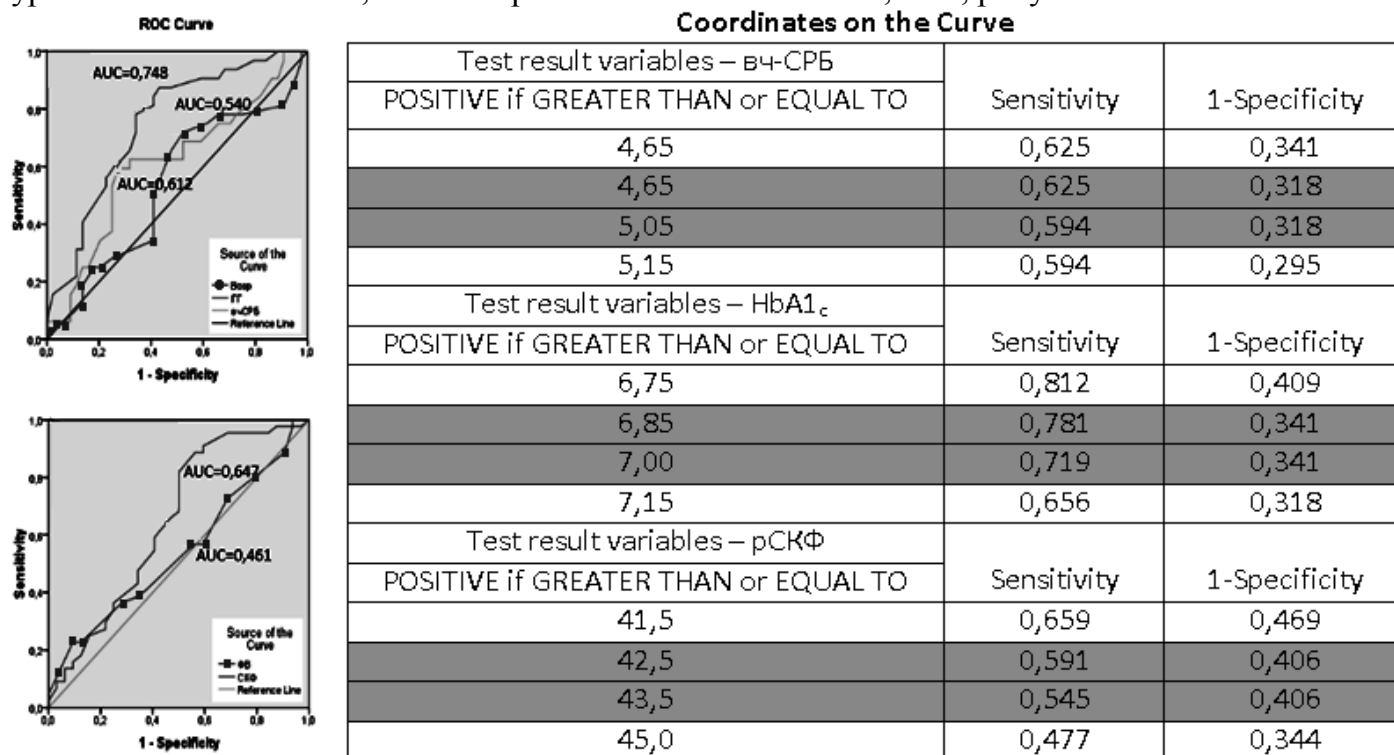


Рисунок 29. ROC-кривые для традиционных факторов риска в группе СД 2 типа и ИБС

Наибольшую информативность среди маркёров иммунного воспаления и ЭД в плане стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа и ИБС продемонстрировали сывороточные уровни ИЛ-6 (дискриминант 32 пг/мл) и а-ГК (дискриминант 3,33 U). Остальные маркёры были менее информативными AUC для ффВ - 0,680, для анти-К - 0,669 (рисунок 30). Аналитические характеристики профиля традиционных

факторов риска и для маркёров ЭД и иммунного воспаления, подтвердивших эффективность в когорте лиц с СД 2 типа и ИБС, приведенные в таблице 10.

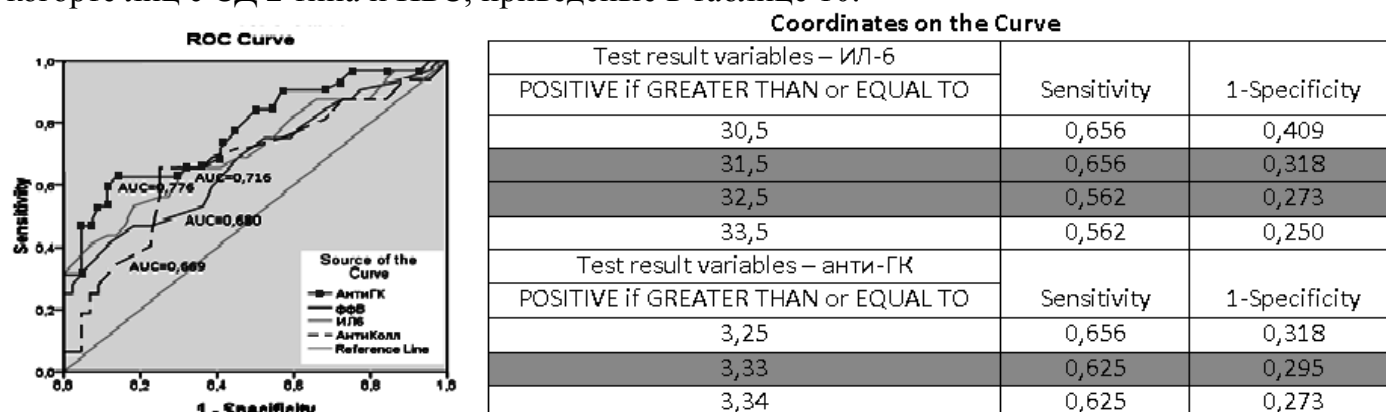


Рисунок 30. ROC-кривые для маркёров воспаления и ЭД в группе СД 2 типа и ИБС

Таблица 10. Аналитические характеристики определения уровня маркёров при СД 2 типа и ИБС

Показатель	RR	95% CI	NNT
НbA1c	2,891	1,428-5,855*	2,6
вч-СРБ	2,059	1,182-3,585*	3,3
рСКФ	1,506	0,884-2,567	5,8
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ	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

Оценка аналитических характеристик при внесении каждого из подтвердивших эффективность маркёров иммунного воспаления и ЭД в профиль традиционных факторов риска при СД 2 типа без ИБС (таблица 11) показала, что в данной когорте включение показателей уровня 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.

Таблица 11. Аналитические характеристики при включении в систему стратификации риска показателей иммунного воспаления при СД 2 типа и ИБС

Показатель*	RR	95% CI	NNT
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ	2,084	1,306-3,326**	2,5
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ +ИЛ-6	2,275	1,482-3,491**	2,1
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ+анти-ГК	1,862	1,990-3,503**	2,9
	Доля лиц с ССО в течение 5 лет при наличии профиля КФР	Доля лиц с ССО в течение 5 лет в отсутствие профиля КФР	
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ	77,8%	37,3%	
	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	HR
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ +ИЛ-6	85,7%+	50,0%	1,71
НbA1c+вч-СРБ+рСКФ+анти-ГК	75,0%+	20,0%	3,75

+p<0,05 в сравнении с профилем КФР, критерий χ^2

** -p<0,05, контроль – группа без указанного профиля ФР

Примечание: * оцениваемый профиль/маркёр выделен жирным шрифтом

С учетом показателей RR, NNT и HR, в когорте лиц с СД 2 типа и сопутствующей ИБС с практической точки зрения более эффективно включение в профиль факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений показателя ИЛ-6 как имеющего лучшее значение RR и NNT в сравнении как с показателем анти-ГК, так и с профилем традиционных факторов.

На основании проведенного анализа нами был разработан алгоритм стратификации максимально уязвимых пациентов на основе оценки традиционных факторов риска и маркеров иммунного воспаления и ЭД (рисунок 31).

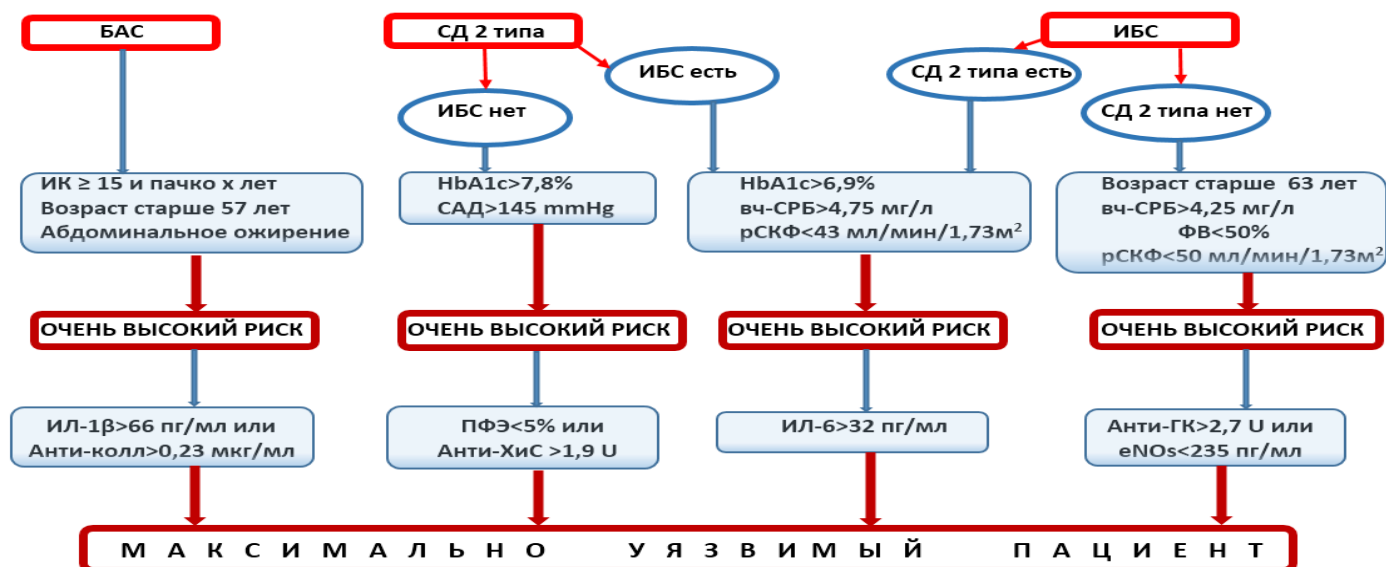


Рисунок 31. Алгоритм стратификации максимально уязвимых пациентов на основе оценки традиционных факторов риска и маркеров иммунного воспаления и ЭД

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 развитии органических поражений при ИБС, МС и СД 2 типа. С учетом того, что исходно высокий уровень циркулирующих маркеров ЭД, провоспалительных цитокинов 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 может быть эффективной оценка маркёров ЭД и иммунного воспаления.
3. У лиц с БАС при наличии неблагоприятного профиля традиционных факторов риска целесообразно дополнительно 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.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективно проведение дальнейших клинических исследований, направленных на уточнение возможности использования определения циркулирующих маркёров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки как долгосрочных предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений.

Полученные данные позволяют рассматривать циркулирующие маркёры ЭД, уровни провоспалительных цитокинов и концентрацию аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки как потенциальные мишени фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявленные особенности цитокинового ответа, ЭД и иммунного воспаления в перспективе помогут индивидуализировать подход к терапии больных атеросклероз-ассоциированными ангиопатиями в зависимости от характера течения заболевания и сопутствующей патологии.

Представляется возможным рассматривать содержание циркулирующих маркёры ЭД, уровней провоспалительных цитокинов и концентрацию аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки как показатель эффективности долгосрочной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные данные делают возможным проведение сравнительных исследований эффективности различных подходов (стандартная медикаментозная терапия, «агрессивная» медикаментозная терапия, интервенционные вмешательства) к ведению больных с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями на основе предварительной оценки у них концентрации циркулирующих маркёры ЭД, уровней провоспалительных цитокинов и содержания аутоантител к компонентам соединительной ткани сосудистой стенки.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тарасов, А.А. Антитела к Chl. Pneumoniae в диагностике и контроле эффективности лечения острого коронарного синдрома./А.Л. Емельянова, А.Р.Бабаева//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета,2003г.-Т.59, №9.-с.112-113.
2. Тарасов, А.А. Исследование уровня антител к гликозаминогликанам у больных с острым коронарным синдромом / А.Р. Бабаева, С.И. Давыдов, // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2003г.- Т.59, №9.-с.114-115.
3. Тарасов, А.А. Иммунологические маркеры дисфункции сосудистого эндотелия в диагностике острого коронарного синдрома. / А.Р. Бабаева, С.И. Давыдов, А.Л. Емельянова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2006 г. - Т.19, №3.-с.18-23.
4. Тарасов, А.А. Антитела к коллагену: прогностическое значение при острых формах ишемической болезни сердца / О. Е. Гальченко, Е.В. Знаменщикова, С.А. Беленикина, А.А. Титова, С.Ф. Небожаева, А.А. Черкасова, О.А. Лаврова, А. Муругайан. // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2006».- М., «Меди Экспо» 2006 г. – с.138-139.
5. Тарасов, А.А. Прогностическое значение определения антител к компонентам соединительной ткани при острых формах ишемической болезни сердца / А.Р. Бабаева// Материалы

- всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях», - М., 2006 г. - с. 52.
6. Тарасов, А.А. Новые иммунологические маркеры дестабилизации атеросклеротических бляшек в диагностике острых коронарных синдромов / Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; № 8 (6), приложение 1. - С. 355.
 7. Тарасов, А.А. О взаимосвязи вазодилататорной функции эндотелия и факторов сердечно-сосудистого риска у больных хронической ишемической болезнью сердца / С.И. Давыдов, М.А. Киселёва, Л.А. Шевченко). // Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология – 2009», - М., «МЕДИ Экспо», 2009, - с. 278-280.
 8. Тарасов, А.А. Оценка роли аутоиммунного воспаления в дестабилизации атеросклеротических бляшек при коронарном атеросклерозе/ А.Р. Бабаева, С.И. Давыдов, М.А. Киселева, Слепухина Е.А., Полякова Д.П.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; №8 (6), прил. 1.-С. 30.
 9. **Тарасов, А.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии / А.Р. Бабаева, Т.А. Безбородова, О.А. Захарьина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2010 г.- Выпуск 1 (33) - с. 3-8.**
 10. **Тарасов, А.А. Острый коронарный синдром: иммунологические маркёры/С.И. Давыдов, М.А. Киселева, А.Р. Бабаева//Сибирский медицинский журнал, 2010 г.-Т.25,№2,выпуск 1- С.118-119.**
 11. Тарасов, А.А. Антитела к коллагену как маркёры системного воспаления у больных с высоким сердечно-сосудистым риском / Т.А. Безбородова, С.И. Давыдов // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний» - М., 2010 – С. 18.
 12. Тарасов, А.А. Антитела к компонентам соединительной ткани как маркёры осложненного течения острого коронарного синдрома / С.И. Давыдов, М.А. Киселева, А.Р. Бабаева// Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний» - М., 2010 – С. 24-25.
 13. Тарасов, А.А. Аутоиммунные маркёры при ишемической болезни сердца и синдроме хронического системного воспаления / Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010» - М., 2010 – С. 109 – 110.
 14. Тарасов, А.А. Взаимосвязь маркёров системного воспаления и показателей функции сосудистого эндотелия при ишемической болезни сердца / С.И. Давыдов // Тезисы III Всероссийской конференции «Неотложная кардиология-2010» - М., 2010 – С. 54-55.
 15. Тарасов, А.А. Иммунологические аспекты патогенеза острого коронарного синдрома / С.И. Давыдов, М.А. Киселева, А.Р. Бабаева// Тезисы III Всероссийской конференции «Неотложная кардиология-2010» - М., 2010 – С. 19.
 16. Тарасов, А.А. Интерлейкин-1 β как воспалительный маркёр при сахарном диабете 2 типа и ишемической болезни сердца / Т.А. Безбородова// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; №9 (6), приложение 1. - С. 323-324.
 17. Тарасов, А.А. Исследование антител к коллагену у больных с критериями синдрома хронического системного воспаления / С.И. Давыдов// Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова – СПб, 2010 г. - №4. – с.99-100.
 18. Тарасов, А.А. Исследование уровня интерлейкина 1- β при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа / Т.А. Безбородова// Тезисы III Всероссийской конференции «Неотложная кардиология-2010» - М., 2010 – С. 55.
 19. Тарасов, А.А. Маркёры системного воспаления и показатели функции сосудистого эндотелия при хронических формах ишемической болезни сердца / С.И. Давыдов// Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов - М., 2010 – С. 227.

20. Тарасов, А.А. Медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца: фокус на воспаление и эндотелиальную дисфункцию / А.Р. Бабаева// Лекарственный вестник - Волгоград, 2010 г.- Т.5, № 7 (39). - с. 18-24.
21. Тарасов, А.А. О взаимосвязи маркёров системного воспаления и показателей функции сосудистого эндотелия при хронических формах ишемической болезни сердца / С.И. Давыдов // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова-СПб, 2010 г.-№4.– с. 100.
22. Тарасов, А.А. Оценка уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа / Т.А. Безбородова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; №9 (6), приложение 1. - С. 324.
23. Тарасов, А.А. Провоспалительные цитокины как маркёры системного воспаления при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа /Т.А. Безбородова, С.И. Давыдов// Тезисы научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний» - М.,2010 – С. 19.
24. Тарасов, А.А. Сравнительная характеристика уровней провоспалительных цитокинов как маркёров системного воспаления при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа/Т.А. Безбородова, А.Р. Бабаева// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; №9 (6), приложение 1. - С. 35.
25. Тарасов, А.А. Факторы, характеризующие состояние сосудистой стенки, и маркёры системного воспаления при ишемической болезни сердца / Е.В. Знаменщикова, Тезисы III Всероссийской конференции «Неотложная кардиология-2010» - М., 2010 – С. 52-53.
26. Тарасов, А.А. Характеристика уровней провоспалительных цитокинов при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа / Т.А. Безбородова, А.Р. Бабаева// Тезисы III Всероссийской конференции «Неотложная кардиология-2010» - М., 2010 – С. 53.
27. **Тарасов, А.А. Амлодипин в коррекции артериальной гипертензии высокого риска: фокус на механизмы воспаления. / С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, №7(5), 2011. – С. 574 – 578.**
28. Тарасов, А.А. Антитела к хондроитин-сульфату как маркеры возможного клинического дебюта ишемической болезни сердца / С.И. Давыдов, А.Р. Бабаева// Кардиология в Беларуси, № 5 (18), 2011. - С. 87-88.
29. Тарасов, А.А. Прогностическое значение аутоантител к коллагену при ишемической болезни сердца /С.И. Давыдов, А.Р. Бабаева // Кардиология в Беларуси, № 5(18),2011.- С.86-87.
30. Тарасов, А.А. Новые возможности иммунологической диагностики обострений ишемической болезни сердца / С.И. Давыдов, А.Л. Емельянова, М.А. Киселева, А.Р. Бабаева// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1) - с. 49-53.
31. Тарасов, А.А. Антитела к гликозаминогликанам как маркёры системного воспаления при коронарном атеросклерозе / А.В. Мариненко, А.Ш. Шаркас, Г.Т. Аббасова //Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология - 2011» - М., «МЕДИ Экспо», 2011 – С. 95.
32. Тарасов, А.А. Антитела к гликозаминогликанам как маркёры системного воспаления при коронарном атеросклерозе у больных с сопутствующей артериальной гипертензией / А.В. Мариненко, А.Ш. Шаркас, Г.Т. Аббасова //Тезисы конференции «Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертензии» - Тюмень, 2011 – С. 8-9.
33. Тарасов, А.А. Взаимосвязь показателей функции сосудистого эндотелия с основными компонентами синдрома хронического системного воспаления при ишемической болезни

- сердца /Т.С. Сквиренко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; №10(6),приложение 1.-С. 288а.
34. Тарасов, А.А. Исследование показателей функции сосудистого эндотелия и их взаимосвязи с основными компонентами синдрома хронического системного воспаления при ишемической болезни сердца / Т.С. Сквиренко, С.И. Давыдов. // Тезисы конференции «Инновации в кардиологии» - М., 2011 – С. 21-22.
35. Тарасов, А.А. К вопросу о взаимосвязях уровня системных воспалительных маркеров и основных компонентов синдрома хронического системного воспаления при ишемической болезни сердца/Т.С. Сквиренко//Тезисы конференции «Инновации в кардиологии» -М., 2011-С.22.
36. Тарасов, А.А. Роль иммунных нарушений в диагностике диабетической ангиопатии / А.Л. Емельянова, М.А. Гордеева, О.А. Захарьина, Т.А. Безбородова, Е.А. Каменева // Волгоградский научно-медицинский журнал, № 3, 2011. - С. 23-26.
37. Тарасов, А.А. Синдром хронического системного воспаления при ишемической болезни сердца и при сахарном диабете 2 типа: клиническая оценка / Т.С. Сквиренко// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; №10 (6), приложение 1. - С. 303.
38. Тарасов, А.А. Сравнительная клиническая характеристика синдрома хронического системного воспаления при ишемической болезни сердца и при сахарном диабете 2 типа / Т.С. Сквиренко, Н.А. Ибрагимова // Тезисы конференции «Инновации в кардиологии» - М., 2011 – С. 21.
39. Tarasov AA Anti-connective tissue antibodies in pathogenesis and diagnosis of acute coronary syndrome / AR Babaeva, SI Davydov// European Heart Journal 2011; Vol.32:733.
40. Тарасов, А.А. Актуальные аспекты медикаментозной профилактики и лечения диабетической ангиопатии /О.А.Захарьина, А.Р. Бабаева//Лекарственный вестник, 2012г.Т.6, №5 (45).-с.14-22.
41. Тарасов, А.А. Неблагоприятное прогностическое значение повышенного уровня эндотелина-1 при хронической ишемической болезни сердца / И.В. Лекарева, Е.А. Резникова // Тезисы форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2012». – М., - 2012. – с. 17-18.
42. Тарасов, А.А. О взаимосвязи маркеров аутоиммунного воспаления, уровней фактора фон Виллебранда и эндотелина-1 при ишемической болезни сердца и при сахарном диабете/Т.С. Сквиренко, Е.А. Резникова//Тезисы IV Ежегодной научно-практической конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», - СПб, 2012.-С. 30.
43. Тарасов, А.А. Повышенный уровень эндотелина-1 как показатель неблагоприятного течения ишемической болезни сердца / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарёва, А.Р. Бабаева// Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова, прил.2. Тезисы VII Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике», - СПб, - 2012. – С. 24.
44. Тарасов, А.А. Сравнительное исследование сывороточного уровня эндотелиальной синтазы оксида азота при ишемической болезни сердца / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарёва, А.Р. Бабаева// Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова, прил.2. Тезисы VII Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике»,-СПб,-2012. – С. 24-25.
45. Тарасов, А.А. Фактор фон Виллебранда как маркёр дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца и в её отсутствие при высоком сердечно-сосудистом риске/Е.А. Резникова, О.И. Бочкарёва,А.Р.Бабаева).//Бюллетень ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова, пр.2.-СПб-2012.-С. 20-21.
46. Тарасов, А.А. Фактор фон Виллебранда как маркёр эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца и при сахарном диабете / Е.А. Резникова, Т.С. Сквиренко // Тезисы IV Ежегодной научно-практической конференция молодых ученых и специалистов

- ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», -СПб, 2012. - С.28-29.
47. Тарасов, А.А. Эндотелин-1 как показатель эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца и при сахарном диабете/Е.А.Резникова, Т.С. Сквиренко // Тезисы IV Ежегодной научно-практической конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», - СПб, 2012. – С. 29-30.
48. **Тарасов, А.А. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление/С.И.Давыдов, В.В. Титова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева//Российский кардиологический журнал, 2013; №6(104).- С. 54-61.**
49. Тарасов, А.А. Биохимические маркёры эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления у больных высокого сердечно-сосудистого риска без ассоциированных клинических состояний / Е.А. Резникова, А.Р. Бабаева// Российский кардиологический журнал, 2013; №2(100), приложение 2. - С. 117-118.
50. Тарасов, А.А. Биохимические маркёры эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления у больных высокого сердечно-сосудистого риска и у лиц с ассоциированными клиническими состояниями / Е.А. Резникова, А.Р. Бабаева// Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике», - СПб, - 2013. – с. 523-524.
51. Тарасов, А.А. Оценка содержания биохимических маркеров аутоиммунного воспаления и эндотелиальной синтазы оксида азота у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарева // Российский кардиологический журнал, 2013; №2(100), приложение 2.-С. 117а-117б.
52. Тарасов, А.А. Оценка содержания биохимических маркёров аутоиммунного воспаления и эндотелиальной синтазы оксида азота у лиц с диабетическими ангиопатиями и ишемической болезнью сердца / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике», - СПб, - 2013. – с. 522-523.
53. Тарасов, А.А. Прогностическая ценность определения аутоиммунных воспалительных маркёров при бессимптомном атеросклерозе / Е.А. Резникова // Тезисы форума «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома», - М., - 2013 - с. 17.
54. Тарасов, А.А. Прогностическая ценность определения аутоиммунных воспалительных маркёров при ишемической болезни сердца // Тезисы форума «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома», - М., - 2013 - с. 17-18.
55. Тарасов, А.А. Прогностическая ценность определения маркёров системного воспаления при ишемической болезни сердца / Е.А. Резникова // Тезисы форума «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома», - М., - 2013 - с. 18.
56. Тарасов, А.А. Прогностическая ценность определения маркёров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца // Тезисы форума «Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома», - М., - 2013 - с. 18.
57. Тарасов, А.А. Содержание биохимических маркеров аутоиммунного воспаления и фактора фон Виллебранда у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарева// Российский кардиологический журнал, 2013; №2(100), приложение 2.-С. 102-103.
58. Тарасов, А.А. Содержание биохимических маркёров аутоиммунного воспаления и фактора фон Виллебранда у лиц с диабетической ангиопатией и у лиц с ишемической болезнью сердца / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарева, О.Е. Гальченко// Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике», - СПб, - 2013. – с. 461.

59. Тарасов, А.А. Сравнительная оценка содержания биохимических маркёров аутоиммунного воспаления и эндотелина-1 у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском / О.И. Бочкарева, Е.А. Резникова//Российский кардиологический журнал, 2013; №2(100), приложение 2. -С.29-30.
60. Тарасов, А.А. Сравнительная оценка содержания биохимических маркёров аутоиммунного воспаления и эндотелина-1 у лиц с диабетической ангиопатией и у лиц с ишемической болезнью сердца/О.И. Бочкарева, Е.А.Резникова, О.Е.Гальченко//Материалы Российского национального конгресса кардиологов, СПб,-2013.-с.110-111.
61. Тарасов, А.А. Сравнительная оценка эндотелиального статуса у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / Е.А. Резникова, О.И. Бочкарева// Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике», - СПб, - 2013. – с. 461-462.
62. Тарасов, А.А. **Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом / Т.А. Безбородова, Е.А. Резникова, И.В. Лекарева, О.А. Захарьина, А.Р. Бабаева// Цитокины и воспаление, 2014 г.-Том 13, №1-с. 28-33.**
63. Тарасов, А.А. **Роль триметазидина в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. С. И. Давыдов, В. В. Титова, М. А. Гордеева, А. Р. Бабаева / Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014. Т. 13. № 1 (75). С. 18-25.**
64. Тарасов, А.А. **Маркёры повреждения сосудистой стенки в ранней диагностике сердечно-сосудистой патологии / Е.А. Резникова, О.А. Захарьина, М.А. Гордеева, С.И. Давыдов, А.Р. Бабаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2014 г.- Выпуск 1 (49) - с. 135-139.**
65. Тарасов, А.А. Прогностическая ценность определения маркёров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе / Г.И. Арзуманян, Л.У. Уруджева, Ф.Г. Мирзибалаева // Тезисы III Евразийского конгресса кардиологов, М., 2014. – С. 81.
66. Тарасов, А.А. Прогностическая ценность определения маркёров эндотелиальной дисфункции при бессимптомном атеросклерозе / Г.И. Арзуманян, Л.У. Уруджева, Ф.Г. Мирзибалаева // Тезисы III Евразийского конгресса кардиологов, М., 2014. – С. 82.
67. Тарасов, А.А. Сравнительная оценка прогностического значения определения аутоиммунных воспалительных маркёров, биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции и маркёров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе / Е.А. Резникова// Тезисы III Евразийского конгресса кардиологов, М., 2014. – С. 55-56.
68. Тарасов, А.А. Сравнительная оценка прогностического значения определения аутоиммунных воспалительных маркёров, биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции и маркёров системного воспаления при ишемической болезни сердца / Е.А. Резникова // Тезисы III Евразийского конгресса кардиологов, М., 2014. – С. 56.
69. Tarasov AA Endothelium dysfunction correction in acute coronary syndrome: focus on trimetazidine /AR Babayeva, SI Davydov, VV Titova//Cardiovascular Research. J of the ESC.-vol. 103, suppl.1-2014.-p. 175.
70. Tarasov AA Systemic inflammation and anti-connective tissue antibodies in coronary artery disease / AR Babayeva, SI Davydov, MA Gordeeva// Cardiovascular Research. J of the ESC. – vol. 103, suppl.1 – 2014. – p. 702.
71. Тарасов, А.А. **Прогностическое значение оценки маркёров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца/Слепухина Е.А.,С.И. Давыдов, О.И. Бочкарева, О.Е. Гальченко, А.Р. Бабаева//Цитокины и воспаление.2015.Т.14. №4. С.50-58.**

72. Тарасов, А.А. Базальное содержание суммарных аутоантител к коллагену как предиктор обострений при ИБС / А.Р. Бабаева, Е.А. Резникова, С.И. Давыдов, О.Е. Гальченко// Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», М., 2015 г., С. 6.
73. Тарасов, А.А. Интерлейкин-1 β как предиктор летального исхода при бессимптомном атеросклерозе / А.Р. Бабаева, Е.А. Резникова, С.И. Давыдов, О.Е. Гальченко// Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», М., 2015 г., С. 14-15.
74. Тарасов, А.А. Интерлейкин-6 как предиктор развития острых форм ИБС при сахарном диабете / Е.А. Резникова, А.Р. Бабаева // Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», М., 2015 г., С. 14.
75. Тарасов, А.А. Содержание суммарных аутоантител к коллагену как предиктор развития острого коронарного синдрома при бессимптомном атеросклерозе / А.Р. Бабаева, Е.А. Резникова, С.И. Давыдов, О.Е. Гальченко // Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», М., 2015 г., С. 32-33.
76. Тарасов, А.А. Сывороточная концентрация фактора фон Вилленбранда как предиктор летального исхода при сахарном диабете / Е.А. Резникова, А.Р. Бабаева// Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», М., 2015 г., С. 36.
77. Тарасов, А.А. Сывороточная концентрация эндотелиальной NO-синтазы как предиктор летального исхода при ИБС/ А.Р. Бабаева, Е.А. Резникова, С.И. Давыдов, О.Е. Гальченко// Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2015», М., 2015 г., С. 36.
78. **Тарасов, А.А. Клиническое и прогностическое значение маркёров эндотелиальной дисфункции при атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражениях / Е.А. Резникова, С.И. Давыдов, О.И. Бочкарева, А.Р. Бабаева// Медицинский алфавит. 2016. Т.3. №30(293). С.5-11.**
79. Tarasov AA Endothelial dysfunction markers in cardiovascular complication of type 2 diabetes mellitus / AR Babayeva, EA Reznikova, KS Solodenkova // European J of Preventive Cardiology (ESC) 2016. Vol. 23, suppl.1.
80. Tarasov AA The prognostic value of anti-connective tissue antibodies in coronary heart disease and asymptomatic atherosclerosis. / AR Babayeva, SI Davidov, EA Reznikova // Cardiovascular research, European Society of Cardiology (ESC) 111, S56-S81 (2016). P. 314 (59).
81. **Тарасов, А.А. Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркёров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе/ А.Р. Бабаева, М.А. Гордеева, Е.А. Резникова // Медицинский алфавит. 2017. Т.3. №13 (310). С.28-34.**
82. Tarasov AA Immune-mediated inflammation and acute left ventricular failure in myocardial infarction / AR Babayeva, SI Davidov, MA Gordeeva, AL Emeljanova// Eur. J. of Preventive Cardiology, Suppl. EuroPrevent Congress Abstracts May 2017, P.80.
83. Tarasov AA Circulating markers of endothelial dysfunction as a predictors of cardiovascular events / AR Babayeva, KS Solodenkova, MA Osadchuk, SI Davidov, EA Reznikova// Eur. J. of Preventive Cardiology, EuroPrevent Congress Abstracts May 2017, P.81.
84. **Тарасов, А.А. Маркёры иммунного воспаления в диагностике обострений коронарной болезни сердца / А.Р. Бабаева, М.А. Гордеева, С.И. Давыдов, А.Л. Емельянова // Медицинский алфавит. 2018. Т.2. №16. С.25-29.**
85. Tarasov AA Circulating markers of vascular wall lesion in asymptomatic atherosclerosis /AR Babayeva, MA Gordeeva, KS Solodenkova, MA Osadchuk //Cardiovascular Research, Volume 114, Issue suppl_1, 2018, Pages S118.
86. **Tarasov AA Markers of Immune Inflammation in the Diagnosis of Coronary Complications // Svistunov AA, Babayeva AR, Osadchuk MA, Gordeeva MA, Davidov SI, Shulkina SG, Trushin MV/ J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10(9), 2018, 2269-2272.**

87. Тарасов, А.А. Комплексная оценка сосудистых поражений в прогнозировании кардиоваскулярных событий при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена / М.А.Гордеева, С.И. Давыдов, Е.А. Резникова, А.Р. Бабаева // Медицинский алфавит. 2019. Т.1. №16. С.22-27.
88. Tarasov AA Circulating markers of vascular damage as predictors of cardiovascular events in atherosclerosis and metabolic disorders // Babaeva AR, Osadchuk MA, Reshetnikov VA, Korzhenkov N P, Solodenkova KS, Trushin MV / <http://www.udla.edu.co/revistas/index.php/amazonia-investiga/> Vol. 8 Núm. 24: 62 - 70/diciembre 2019.
89. Tarasov AA Markers of vascular damage in cardiovascular events prediction: results from cluster analysis// Babaeva AR, Davidov SI, Gordeeva MA, Reznikova EA, Solodenkova KS /European Heart Journal. 2019. Vol. 40. Issue Suppl.1.

Список сокращений

AUC – area under the curve – площадь под кривой
 CI – confidence interval, доверительный интервал
 eNOs – endothelial NO-synthase – эндотелиальная синтаза оксида азота
 FRS – Framingham Risk Score
 GCP – Good Clinical Practices, надлежащая клиническая практика
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 HR – Hazard Ratio – отношение рисков
 NNT – number needed to treat – число лиц, которых необходимо лечить
 OR – odds ratio – отношение шансов
 ROC – receiver operating characteristics
 RR – relative risk, относительный риск
 SCORE – система оценки коронарного риска
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 анти-ГК – антитела к гиалуриновой кислоте
 анти-К – антитела к коллагену
 анти-ХиС (ХС) – антитела к хондроитин-сульфату
 АО – абдоминальное ожирение
 АСБ – атеросклеротическая бляшка
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 БАС – бессимптомный атеросклероз
 ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВЭМ – велоэргометрия
 ГК – гиалуриновая(ые) кислота(ы)
 ГУЗ – государственное учреждение здравоохранения
 ДАП – диабетическая ангиопатия
 ДД – диастолическая дисфункция
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЖ – индекс жесткости
 ИЛ – интерлейкин
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФА – иммуноферментный анализ
 К – коллаген
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛПВ(Н)П – липопротеины высокой (низкой) плотности

ЛПИ – лодыечно-плечевой индекс
 МИ – мозговой инсульт
 МНО – международное нормализованное отношение
 МС – метаболический синдром
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОТ – окружность талии
 ОФВ – объем форсированного выдоха
 ОХ – общий холестерин
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПФЭ – показатель функции эндотелия
 РКО – Российское кардиологическое общество
 РФ – Российская Федерация
 СД – сахарный диабет
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СМАД – суточное мониторирование АД
 СПВ – скорость пульсовой волны
 Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 САД – систолическое АД
 СС – сердечно-сосудистый
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ССС – сердечно-сосудистые события
 ТКМ – толщина комплекса интима-медия
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВ – фракция выброса
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ФК – функциональный класс
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ФР – фактор риска
 ффВ – фактор фор Виллебранда
 ФЭ – функция эндотелия
 ХиС, ХС – хондроитин-сульфат
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ШОКС – шкала оценки клинического состояния
 ЭД – эндотелиальная дисфункция
 ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
 ЭКГ – электрокардиография (грамма)
 ЭД – эндотелиальная дисфункция
 ЭТ – эндотелин
 ЭФ – эндотелиальная функция

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**

АВТОРЕФЕРАТ

14.01.04 Внутренние болезни

**Подписано в печатьФормат 60х84/16.
Усл. печ. л. 1,5. Бумага офсетная. Тираж 100.**

**ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1**