ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧЕРЕЖДЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИВАННИКОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

14.01.02 – эндокринология

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Смирнова Ольга Михайловна

доктор медицинских наук Калашников Виктор Юрьевич

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..……...4
ВВЕДЕНИЕ……..7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
1.1 Факторы роста фибробластов. Функции в норме……...…….....13
1.2 Факторы роста фибробластов. Роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений……17
1.3 Факторы роста фибробластов. Функции при СД2……..22
1.4 Конечные продукты гликирования и их рецепторы. Участие в формировании макрососудистых осложнений при СД2…….....23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
2.1 Клиническая характеристика больных……...…….…….....27
2.2 Дизайн исследования……...……..28
2.3 Методы исследования…….……...……...….30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
3.1 Сравнительная характеристика обследованных групп больных…...…...…....37
3.2 Характеристика медикаментозной терапии до включения в исследование….38
3.3 Частота микрососудистых осложнений СД2..…..……...….....40
3.4 Сравнение показателей липидного спектра в начале исследования…...…..…43
3.5 Сердечно-сосудистая патология у обследованных больных…….……44
3.5.1 Результаты ЭХО-кардиографического обследования у больных СД2 и ИБС…..……45
3.5.2 Результаты УЗДС брахиоцефальных артерий……..…….45
3.5.3 Результаты коронарографии у больных СД2 и ИБС …….……..……..46
3.5.4 Результаты чрескожного коронарного вмешательства у больных СД2 и ИБС …...……48
4. Анализ результатов исследования факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, маркеров неспецифической воспалительной реакции, конечных продуктов гликирования и их рецепторов у обследованных групп больных……...……49

5. Анализ результатов исследования факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, маркеров неспецифической воспалительной реакции, конечных продуктов гликирования и их рецепторов в зависимости от тяжести поражения коронарного русла……..……60
6. Характеристика пациентов с ОКС без подъема сегмента ST……...…..….66
6.1 Анализ результатов исследования факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста,маркеров неспецифической воспалительной реакции,конечных продуктов гликирования и их рецепторов у пациентов ОКС без подъема сегмента ST…….69
7. Взаимосвязь развития хронической сердечной недостаточности с конечными продуктами гликирования и их рецепторами……74
8. Оценка отдаленных результатов исследования……..……...……..…..77
8.1 Анализ летальных исходов…….…....80
8.2 Оценка проводимых методов лечения за время наблюдения…...…...…….…..82
8.3 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД2 за время наблюдения…….……..…..84
9. Изучение прогностической значимости факторов роста фибробластов, маркеров неспецифической воспалительной реакции и конечных продуктов гликирования у больных ИБС и СД2 в динамике……..85
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..96
ВЫВОДЫ……105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….....107

Список сокращений

AGE – конечные продукты гликирования

β-FGF – основной фактор роста фибробластов

CRP – С-реактивный белок

GM-CSF – колонийстимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов

G-CSF – колонийстимулирующий фактор

HbA1c – гликированный гемоглобин

HFR – фактор роста гепатоцитов

FGF – фактор роста фибробластов

IDF – Всемирная Диабетическая Федерация

IL – интерлейкин

M-CSF – колоний стимулирующий фактор макрофагов

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PLGF – плацентарный фактор роста

RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования

TGF-β1 – трансформирующий фактор роста

TNF-α – фактор некроза опухоли

VEGF – вазоэндотелиальный фактор роста

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланиновая трансаминаза

АСТ – аспарагиновая трансаминаза

БАБ –β – адреноблокаторы

БИМ – безболевая ишемия миокарда

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВМ – внеклеточный матрикс

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ДР – диабетическая ретинопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИР – инсулинорезистентность

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

КИНК – критическая ишемия нижней конечности

КИМ – комплекс интима-медиа

ККТ – комбинированная конечная точка

КТ – компьютерная томография

КФК – креатининфосфокиназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАГ – магистральных артерий головы

МРТ – магнитно-резонансная томография

НС – нестабильная стенокардия

НСА – наружная сонная артерия

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

РМ – реваскуляризация миокарда

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭНЦ – Эндокринологический Научный Центр

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание, которое представляет глобальную медицинскую проблему и несет угрозу для здоровья человечества.

Распространенность СД2 типа (СД2) продолжает увеличиваться. В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 миллион человек (2,8%), в 2013 г. – 382 млн., к 2035 г. эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют дальнейшее увеличение количества больных на 55% – до 592 миллионов человек [1].

Социальное значение СД2 растет в течение последних десятилетий в связи с угрожающим ростом заболеваемости, тяжестью осложнений, высокой стоимостью лечения, существенным сокращением продолжительности жизни пациентов и возрастающей их летальностью.

За последние 15 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России выросла в полтора раза [2]. Независимым фактором развития ССЗ является СД. Риск развития ССЗ [ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и др.] при наличии СД2увеличен в 3-4 раза по сравнению с общей популяцией [1]. В проведенных многоцентровых исследованиях [The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb), The Framingham Heart Study] было показано, что частота выявления острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с СД на 10-24% выше, чем у лиц без СД[2-4]. Также отмечен и худший прогноз при наличии СД после перенесенного ОКС, по сравнению с больными без СД.

Основным повреждающим фактором при СД является гипергликемия, в условиях которой активируются различные механизмы, в том числе факторы

роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1) [5]. В свою очередь, это приводит к патологическому изменению функций фибробластов: они начинают продуцировать во внеклеточную среду собственные факторы роста, замыкая тем самым «порочный круг» [6]. В условиях инсулинорезистентности (ИР) и гипергликемии, характерных для СД2, фибробласты гликируются под воздействием огромного количества накопленных с возрастом конечных продуктов гликирования (AGE). Вследствие этого фибробласты трансформируются в миофибробласты и адипоциты, начинают бесконтрольно синтезировать коллаген, эластин, протеогликаны и другие компоненты внеклеточного матрикса (ВМ) [7]. Таким образом, наблюдается активная перестройка соединительной ткани и изменение структуры сосудистой стенки. Наблюдается интенсивное накопление холестерина (ХС) в фибробластах, что приводит к росту атеросклеротической бляшки и дальнейшему развитию необратимых макрососудистых осложнений [8]. Изучение активации синтеза и функций факторов роста фибробластов как одного из возможных маркеров степени прогрессирования макроангиопатий может иметь важное значение. Это позволит наравне с другими факторами риска развития атеросклероза, определить патогенетическую роль факторов роста фибробластов в развитии макрососудистых осложнений СД2.

Цель исследования: Изучить роль факторов роста фибробластов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2.

Задачи исследования

1. Изучить характер изменений факторов роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1), плацентарного фактора роста (PLGF) у больных с ИБС и СД2. Провести сравнительную оценку исследуемых параметров в артериальной и венозной крови.

2. Определить уровни β-FGF, TGF-β1, PLGF, конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE) у больных с ОКС.
3. Установить связь факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования со степенью утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии и степенью стенозирования коронарных артерий.
4. Оценить динамику уровней исследуемых факторов у больных ИБС и СД2 в течение 12 месяцев на фоне проводимой терапии статинами.
5. Исследовать динамику уровнейβ-FGF, TGF-β1, PLGF, AGE, RAGEв отсроченном периоде (через год) после интервенционных вмешательств у больных с ИБС и СД2.
6. Изучить влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на развитие диабетических микроангиопатий (диабетической нефропатии и ретинопатии).

Научная новизна

Впервые в России проведена комплексная оценка роли факторов роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1), PLGF, AGE, RAGE в развитии ССЗ при СД2. Впервые выполнен сравнительный анализ уровней исследуемых параметров в артериальной и венозной крови. Впервые изучено содержание маркеров воспаления, атеросклероза, факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования в артериальной крови, в том числе у лиц с ОКС. Выявлена взаимосвязь повышения уровня факторов роста фибробластов и высокого риска развития кардиоваскулярной патологии. Впервые выявлено двукратное повышение уровней β-FGF и RAGE, трехкратное – PLGF у пациентов с СД2 и ОКС. Исследованы различные показатели дисфункции эндотелия, отражающие тяжесть атеросклеротического процесса в условиях гипергликемии. Впервые установлена тесная взаимосвязь снижения уровня исследуемых параметров и положительного терапевтического эффекта гиполипидемической терапии и

чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), что свидетельствует о прямом влиянии на функции эндотелия.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование уровня факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, конечных продуктов гликирования и их рецепторов позволяет определить прогноз течения ИБС у пациентов с СД2, в том числе и при ОКС. В остром периоде уровни β-FGF и RAGE у таких больных повышались в 2 раза, а уровень PLGF в 3 и более раз, что может в дальнейшем быть использовано при оценке прогноза после ОКС.

Установлено, что высокие значения TGF-β1 служат предиктором развития микрососудистых осложнений СД2, что может указывать на необходимость коррекции проводимого лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторы роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1), плацентарный фактор роста (PLGF), конечные продукты гликирования и их рецепторы активно участвуют в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у больных с СД2, что подтверждается выявленной связью повышения уровня данных факторов с известными маркерами атеросклероза - толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и степенью стенозирования коронарных артерий.
2. Повышенный уровень β-FGF, TGF-β1, PLGF, AGE, RAGE увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС и СД2.
3. Уровни β-FGF, PLGF, AGE в артериальной крови значимо выше, чем в венозной ($p<0,001$), что может свидетельствовать о патологическом влиянии гипергликемии на процессы фиброзирования и формирования локально-воспалительного ответа в миокарде у больных ИБС и СД2.

4. При развитии ОКС уровень β-FGF, RAGE, PLGF достоверно повышается. Увеличение уровня β-FGF в артериальной крови повышает вероятность развития смертельных исходов.

5. Повышенный уровень AGE и RAGE в сыворотке крови у больных ИБС и СД2 является одним из маркеров развития сердечной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в диссертации основаны на системном подходе к решению научной проблемы. Выполнен всесторонний анализ результатов многочисленных фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ по изучению процессов атеросклеротического поражения и фиброзирования сосудистой стенки, неоангиогенеза, и участия в них факторов роста фибробластов. Результаты исследования согласуются с опубликованными данными по теме исследования. В процессе выполнения диссертации использованы современные методы сбора и обработки исходной информации.

Основные положения диссертации представлены на заседании Межотделенческой научной конференции Федерального Государственного Бюджетного Учреждения ЭНЦ Минздрава Российской Федерации 01 октября 2014 г. Результаты работы были представлены на 6-ой Международной конференции Advanced Treatments and Technologie Diabetes (Париж, Франция, март 2013);6-ой Встрече ассоциации по изучению диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (EASD) (Прага, Чешская республика, октябрь 2013); VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, май 2013 г.), где работа завоевала первое место среди устных докладов в секции «Молодые ученые»; II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, май 2014).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 входят в перечень научных журналов, рецензируемых высшей аттестационной комиссией (ВАК).

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы роста фибробластов, функции в норме

Фибробласты являются основным клеточным элементом соединительной ткани. В настоящее время известно три главных источника фибробластов: малодифференцированные фибробласты (основной), локальный эпителиально-мезенхимальный переход, а также костномозговые предшественники [9-13]. Для фибробластов характерна удивительная способность дифференцироваться в других представителей своего же семейства, таких как миофибробласты, адипоцитоподобные клетки, хондроциты и остеобласты [14-19]. Фибробласты принимают активное участие в формировании ВМ, в основном за счет синтеза его важнейших компонентов (коллагена, эластина, протеогликанов и гликопротеинов) [20]. Производные фибробластов - фиброциты поддерживают межклеточное вещество в определенном структурном состоянии, а фиброкласты разрушают его при условиях, требующих ремоделирования каркаса волокон. Благодаря этим уникальным свойствам фибробластов, осуществляется одна из важнейших функций волокнистой соединительной ткани — репаративная [21].

При повреждении тканей и воспалении макрофаги стимулируют фибробласты к более активному синтезу разных факторов роста. Вследствие этого фибробласты быстрее мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин и параллельно синтезируя вещества ВМ. В составе фибробласта находятся коллагеназы – ферменты, разрушающие коллаген. Разрушая старый коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения/воспаления [9].

Установлено, что фибробласты участвуют в продукции цитокинов в ответ на стимуляцию интерлейкином (IL). Они начинают вырабатывать колонийстимулирующие факторы: гранулоцитов (G-CSF), макрофагов (M-CSF),

гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF); фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). металлопротеазу-9, IL (3, 6, 7, 8, 10) [22].

Фибробласты секретируют проангиогенные факторы – вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста гепатоцитов (HFR), основной фактор роста фибробластов (β-FGF), трансформирующий фактор роста фибробластов (TGF-β1) [22,23].

Факторы роста - высокоспецифичные белки, присутствующие в крови в очень малых концентрациях и активно участвующие в ангиогенезе, а также выполняющие регуляторную и координирующую функцию между клетками [24]. Это происходит за счет индуцирования эндотелиальных клеток к пролиферации и миграции [25,26].

Выделяют семь основных семейств факторов роста: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), колониестимулирующий фактор (CSF) и интерлейкины [27].

Фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF) – мощный модулятор клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [28-30]. В 1971 г. Folkman J. первым обратил внимание на эндотелиальные клетки и уже к началу 1980-х годов были выделены первые факторы роста фибробластов [9]. FGF представляет собой многочисленную группу гепарин-связывающих пептидов, среди которых наибольшее биологическое значение в качестве индуктора фиброгенеза играет β-FGF. Семейство FGF в настоящее время представлено девятью членами. Молекулярная масса различных форм FGF колеблется от 16800 до 25000 кДа. FGF содержится преимущественно в обильно васкуляризированных органах – почках, гипофизе, надпочечниках, костной и хрящевой ткани, также в макрофагах и эндотелиальных клетках.

Различают два типа FGF – кислый, или первого типа (α-FGF), и основной, или по новой классификации, второго типа (β-FGF). Типы FGF отличаются

количеством аминокислот, но имеют 55% гомологии [31,32]. Биологическая активность FGF весьма разнообразна. Они являются мощными регуляторами дифференцировки, пролиферации, выживаемости для различных клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальными митогенами и стимуляторами ангиогенеза при ишемическом повреждении. FGF поддерживают и стимулируют дифференцировку клеток различных нейрональных типов in vivo и in vitro, стимулирует выработку IL-6 [33].

β-FGF кодируется одним геном и его различными изоформами (с низкой молекулярной и высокой молекулярной массой). Изоформы высокой молекулярной массы (34, 24, 22,5 и 22 кДа) расположены в ядре клетки, а изоформы низкой молекулярной массы (18 кДа) находятся непосредственно в цитоплазме [34,35]. Было высказано предположение, что вследствие различной локализации, изоформы β-FGF низкой молекулярной массы действуют как аутокринно – паракринный механизм через рецепторы на поверхности клеточной оболочки, а изоформы высокой молекулярной массы как интакринный механизм. В толще миокарда взрослого человека преобладает низкомолекулярная изоформа, тогда как у новорожденных в основном экспрессируется изоформы высокой молекулярной массы [36]. Были опубликованы данные о возможной защитной функции гиперэкспрессии β-FGF в миокарде в условиях ишемии [37].

Как известно, артериальная стенка представляет собой трехслойную структуру [38]. Первый слой представлен интимой, которая в основном состоит из эндотелиальных клеток. Медиальный слой представлен гладкой мускулатурой, которую сверху защищает адвентиция. Эти слои разделяют внутренняя и наружная эластические мембраны [39]. Клетки каждого слоя выполняют уникальные функции. Так, адвентициальные фибробласты активно синтезируют один из важнейших компонентов внеклеточного матрикса - коллаген, а гладкомышечные клетки отвечают за выработку эластина. С возрастом в интиме сосудистой стенки постепенно накапливается избыток коллагена, что приводит к ее утолщению и структурным изменениям других слоев [40,41,42]. Ряд

исследований показывает, что коллаген откладывается во всех трех слоях, что придает особую жесткость сосудам. Культивированные эндотелиальные клетки по мере старения синтезировали коллагена 1 типа в несколько раз больше [43], как и фибробласты адвентициального слоя. С возрастом, особенно в условиях гипергликемии, увеличивается и концентрация активирующих синтез фибробластов различных факторов роста [44].

К ним относят гепарин, действие которого направлено на регуляцию митогенной активности факторов роста фибробластов. α-FGF действует через аутокринные механизмы. TGF-β1 усиливает или подавляет (в зависимости от типа клетки) реакцию большинства клеток на воздействие других ростовых факторов, регулирует их дифференцировку и активность β-FGF [45,46]. За счет активации миофибробластов TGF-β1 вызывает инкорпорацию белка фибриллина в ВМ [47]. Полагают, что факторы роста фибробластов индуцируют ангиогенез за счет стимуляции роста эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [48].

Семейство TGF-β включает более 40 различных членов, сгруппированных в несколько подсемейств. Оно включает также активины, ингибины и другие цитокины. TGF-β1 считается инициатором пролиферации фибробластов, мощным стимулятором синтеза коллагена и других компонентов ВМ. За счет воздействия на иммунную систему TGF-β1 способствует развитию воспалительного ответа [49]. Эти факторы играют важную роль в развитии и росте плода, функционировании органов сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у взрослого человека. TGF-β1 играет важную роль и в образовании опухолей. На начальных этапах, благодаря своим свойствам, TGF-β1 выступает в роли супрессора роста опухолевых клеток. Однако на более поздних стадиях, способность TGF-β1 стимулировать ангиогенез приводит к ускоренному росту опухоли.

Представляет интерес и другой пептидный фактор роста (молекулярная масса 46-50 кДа) – PLGF (placenta growth factor). Он является мощнейшим ангиогенным фактором. Относится к суперсемейству VEGF, имея 53% гомологии

с доменом выделенного из тромбоцитов VEGF. В настоящее время известно 3 его изоформы. PLGF впервые был выделен из клеток плаценты в начале 90-х годов. Далее было обнаружено, что PLGF вырабатывается эндотелиоцитами в ответ на стимуляцию TNF-α [50]. В свою очередь, PLGF стимулирует формирование обширной сосудистой сети из эндотелиальных клеток при ишемии миокарда и заживлении ран и участвует в синтезе провоспалительных маркеров (IL-8 и макрофагального воспалительного протеина-1β). В настоящее время успешно проводятся экспериментальные работы, где был показан рост выживаемости и положительный терапевтический эффект внутривенного и интракоронарного введения PLGF при ОКС [51,52]. Однако, существует противоположная точка зрения, отражающая негативное влияние высоких концентраций PLGF и других факторов роста на ангиогенез. Оказываемый ими провоспалительный эффект способствует росту атеросклеротической бляшки, а стимуляция роста новых капилляров внутри нее приводит к дестабилизации и разрыву бляшки [53]. Большинство авторов считают, что свойства PLGF позволяют рассматривать его как один из предикторов развития неблагоприятных исходов ССЗ [54].

1.2. Факторы роста фибробластов: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений

В здоровом миокарде группа не мышечных клеток состоит из разных типов, но преобладают в ней в основном фибробласты, которым приписывают роль опорных структур [55]. Взаимодействие фибробластов друг с другом осуществляется через высокопроницаемые контактные зоны мембран, содержащие кластеры специфических межклеточных каналов. В свою очередь связь фибробластов с кардиомиоцитами осуществляется через паракринные механизмы за счет изменений в ВМ и при непосредственном контакте через межклеточные каналы [56]. При изменении мембранного потенциала фибробластов реагируют и соседние с ними кардиомиоциты. Возможно, что фибробласты вносят определенный вклад в контроль дифференцировки и

пролиферации здоровых кардиомиоцитов. Некоторые авторы сравнивают сердечные фибробласты с «сыщиками», которые беспечно наблюдают ежедневную работу «тяжелоатлетов» кардиомиоцитов и действуют только в экстренных ситуациях [57,58]. Открытие ключевой роли фибробластов как основной причины формирования фиброза при различных ССЗ позволило рассмотреть фибробласты и как активных участников работы миокарда в обычных условиях [59,60].

В клетке основное количество β-FGF содержится в цитоплазме [61]. В ходе экспериментов in vivo было доказано, что при массивном некрозе клеток наблюдается соответствующая динамика уровня β-FGF [62]. В эксперименте у животных, подвергшихся ложному инфаркту миокарда через 6 и 12 часов отмечалось кратковременное двукратное повышение уровня β-FGF, что совпадало с пиками концентрации ферментов цитолиза (креатинфосфокиназа (КФК), гидроксибутиратдегидрогеназа (ГБДГ); спустя 24 часа содержание β-FGF приходило к первоначальным показателям.

Отмечена важная роль β-FGF в формировании мезенхимы клапанов сердца [63]. При изучении патогенеза синдрома Нунан (Noonan) было выявлено, что β-FGF участвует в возникновении врожденных пороков сердца [64], и в настоящее время есть оптимистичные данные ряда исследований, посвященных изучению успешного применения β-FGF при культивировании клапанов сердца in vitro [65].

В начале 1990-х гг. на поверхности кардиофибробластов были идентифицированы рецепторы ангиотензина II [66]. В ряде исследований была подтверждена роль патологического влияния ренин-ангиотензиновой системы непосредственно на миокард и ее участие в процессах ремоделирования. Выявлено, что ангиотензин II стимулирует синтез β-FGF, TGF-β1, фибронектина, коллагена в миокарде и канальцах почечных клубочков [67]. Гиперсекреция этих факторов приводит к утолщению ВМ, развитию фиброза и хроническому воспалению в сосудистой стенке, что стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, а также синтез еще большего количества их факторов роста. Таким

образом, наблюдаемые изменения постепенно приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и изменению капиллярного русла.

Формирование зоны постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) – сложный и длительный процесс, в котором одно из ведущих мест занимают фибробласты и факторы их роста их роста [68,69]. Благодаря компенсаторной гиперсекреции коллагена в условиях острой ишемии миокарда формируется соединительнотканный рубец [9].

Считают, что β-FGF в основном экспрессируется в ишемизированном миокарде и также может играть ключевую роль в формировании коллатералей [70,71]. Рост подобных коллатералей позволяет ограничить зону ишемизированной ткани и снизить проявления болевого синдрома [72]. Способность факторов роста фибробластов стимулировать рост сосудов позволяет рассматривать их как перспективное средство, улучшающее васкуляризацию миокарда. В настоящее время ведутся исследования с применением факторов роста in vivo и in vitro.

Доклинические исследования показали, что применение β-FGF может стимулировать неоангиогенез, что в свою очередь способствует восстановлению перфузии миокарда и улучшению сердечной функции [73,74]. В эксперименте in vivo кардиопротективный эффект β-FGF, по мнению авторов, был связан с ингибированием клеточного апоптоза [75]. Однако в ходе другого исследования, Virag J. и соавторы показали, что при подавлении экспрессии β-FGF наблюдалось закономерное снижение пролиферации фибробластов, интерстициального синтеза коллагена, неоангиогенеза и компенсаторной гипертрофии кардиомиоцитов [76]. Кроме того, в миокарде мышей процессы формирования рубца были замедлены или вовсе отсутствовали. Это приводило к увеличению конечного размера зоны некроза и значимому увеличению размеров камер сердца [77]. С другой стороны, при избыточной экспрессии β-FGF, которая была достигнута введением трансгенных форм, наблюдалось увеличение пролиферации фибробластов, синтеза коллагена, ускорение эндотелиальной пролиферации и патологическое

увеличение гипертрофированных кардиомиоцитов. Это способствовало более быстрому формированию постинфарктного рубца и сохранению нормальной функции левого желудочка (ЛЖ) [78]. Авторами был сделан вывод о ключевой роли β-FGF в формировании зоны некроза миокарда [79,80].

Пилотные исследования вероятного терапевтического эффекта при введении β-FGF были проведены in vitro еще в конце 80-х гг. Так при внутрибрюшинном введении β-FGF в течение 7 дней после ИМ, у мышей были получены положительные результаты с ускоренным формированием постинфарктного рубца и ростом числа гипертрофированных кардиомиоцитов [81].

При изучении (на экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс) влияния факторов роста фибробластов на процессы ремоделирования миокарда в срок от 2 часов до 30 суток, российскими учеными было доказано, что под влиянием β-FGF наблюдается большая выраженность инфильтративной фазы воспаления как в зоне некроза, так и в пограничной зоне, нарушается процесс превращения фибробластов в фиброциты, в более ранние сроки увеличивается количество эндотелиоцитов в интактном миокарде [62].

По наблюдению D.F. Lazarous длительная терапия с применением β-FGF в эксперименте не приводила к каким-либо структурным или вазопролиферативным эффектам через 6 месяцев после начала терапии [82]. По данным K. Sato однократное интраперикардиальное и интракоронарное введение β-FGF способствовало улучшению перфузии и сократительной способности миокарда, при этом однократное внутривенное применение препарата было неэффективным [83].

В апреле 2012 г. американские ученые опубликовали результаты экспериментов по перепрограммированию фибробластов в кардиомиоциты. В культуре клеток им удалось внедрить в клетки рубца три гена (Gata4, Mef2c и Tbx5), которые запускали процесс преобразования тканей [84]. На данном этапе ученые ввели вирусный вектор (переносчик) с данными генами непосредственно

в рубцовую ткань живых мышей, только что перенесших ИМ. В результате им удалось добиться перепрограммирования фибробластов в клетки, очень похожие на кардиомиоциты, которые успешно включились в работу сердца.

В ряде небольших рандомизированых, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях был продемонстрирован безопасный и весьма перспективный эффект применения уникальных свойств β-FGF [85,86,87].

Несмотря на оптимистичные данные многочисленных доклинических исследований, где была продемонстрирована способность факторов роста фибробластов индуцировать ангиогенез в ишемизированных тканях [88,89], результаты клинических исследований до недавнего времени не были столь однозначны [90,91]. Это можно объяснить, в том числе, и наличием определенных трудностей эффективного терапевтического применения подобных биологических агентов при их внутривенном, интраперикардиальном и интракардиальном введении. Поскольку период полураспада факторов роста очень короткий (менее 50 минут), успешно усваивалось только 0,88% от общей вводимой дозы [92]. В ряде исследований факторы роста вводились непосредственно во время проведения открытой торакотомии. Однако, несмотря на полученные положительные результаты с достоверным увеличением фракции выброса (ФВ) ЛЖ в группе тяжелых больных, этот метод введения был связан с определенными рисками [85].

Разрабатываются новые методы интрамиокардиального введения лекарственных препаратов с помощью различных катетеров, которые в будущем позволят обеспечить эффективную биодоступность и исключить необходимость проведения хирургического лечения [93]. В настоящее время проводится исследование у пациентов с ИБС, которым вводили α-FGF. В исследовании FIRSTACCIS 2000 отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке при интракоронарном введении основного фактора роста фибробластов у больных старше 65 лет с выраженной стенокардией [94].

1.3. Факторы роста фибробластов. Функции при СД2 типа

В условиях ИР и гипергликемии, характерных для СД2, фибробласты трансформируются в различные клетки соединительной ткани, бесконтрольно синтезируя коллаген, эластин, протеогликаны и другие компоненты ВМ, с развитием в будущем активной перестройки соединительной ткани и изменении сосудистой стенки [95]. В фибробластах начинает интенсивно откладываться холестерин, что приводит к росту атеросклеротической бляшки и дальнейшему развитию необратимых макрососудистых осложнений, в том числе и окклюзий коронарных артерий (КА)[62, 96].

Характерной особенностью атеросклеротического поражения по мере его прогрессирования является развитие обильного сплетения микрососудов вокруг атеросклеротической бляшки. Формирование патологической микроваскулярной сети обусловлено влиянием FGF, эпидермального фактора роста (EGF) и онкостатина М. Новые сосуды проницаемы и могут легко разрываться и тромбироваться, что приводит к появлению многочисленных кровоизлияний и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток, замыкая тем самым «порочный круг». Очевидно, что воспалительные и иммунные механизмы участвуют не только в развитии атеросклероза, но и по данным многих исследований способствуют чрезмерному росту и последующему разрыву атеросклеротической бляшки [97-99].

Прогрессирование атеросклеротического поражения артерий характеризуется чередованием стабильной и нестабильной фаз. Наибольшее значение имеет дестабилизация бляшки в КА, которая может привести к развитию прогрессирующей нестабильной стенокардии. Дестабилизацию вызывают надрывы бляшки, тромбирование в месте разрыва, спазм сосудов, воспаление в самой бляшке, чрезмерная активность металлопротеаз, продуцируемых макрофагами, что приводит к повреждению фиброзного каркаса.

Доказано, что повышение уровня маркеров воспаления в группе здоровых людей ассоциировано с развитием в будущем как патологии сердечно-сосудистой

системы, так и нарушения углеводного обмена [100,101]. При этом была отмечена стойкая корреляция между маркерами воспаления и ИР. По данным многочисленных исследований, повышение уровня этих маркеров у здоровых добровольцев может быть предвестником развития в будущем нарушений как углеводного, так и жирового обмена [100]. Существуют данные о важной роли воспаления в прогрессировании атеросклероза [102]. Для пациентов с СД2 характерны признаки диффузной дисфункции эндотелия сосудов, развивающейся в условиях гипергликемии и патологического перекисного окисления липидов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках.

Вследствие негативного влияния избытка глюкозы в крови и снижения выработки инсулина также меняется активность NO-синтетазы и нарушается синтез оксида азота, что приводит к развитию генерализованной дисфункции эндотелия сосудов [102]. Таким образом, процессы и интенсивность воспалительного процесса у пациентов с СД проходят быстрее и значимо отличаются от группы лиц без СД.

1.4. Конечные продукты гликирования и их рецепторы. Участие в формировании макрососудистых осложнений при СД2

Прямая активация фибробластов в условиях гипергликемии развивается в том числе и вследствие нарушения полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликирования FGF, а также образования огромного количества конечных продуктов гликирования (advanced glycation endproducts (AGE)) [103].

Это приводит к патологической работе фибробластов: они начинают активно пролиферировать, разрушать коллаген и бесконтрольно синтезировать новый, способствуя быстрой перестройке сосудистой стенки с образованием участков фиброза [102,104,105]. Продукция AGE в том числе участвует в нарушении передачи сигналов клеточным рецепторам, блокируя в частности рецепторы факторов роста, что усугубляет имеющуюся ИР и приводит к

развитию диабетического фиброза, поражающего в основном сосуды мелкого калибра [16,106,107]. Усиленная продукция AGE способствует нарушению функций внутриклеточных белков. Стоит отметить, что AGE меняют свойства в том числе и белков, вовлеченных в регуляцию транскрипции генов[108]. AGE могут беспрепятственно проникать в клетку и нарушать не только ее структуру, но и изменять сигнальную связь с другими клетками [109]. AGE быстро накапливаются в эндотелиальных клетках, что активирует синтез огромного количества регуляторных молекул, принимающих участие в клеточном цикле и дальнейшей жизнедеятельности клеток. Так, патологическая активация AGE и факторов роста фибробластов приводит к гиперпродукции коллагена и развитию хронического воспаления в сосудистой стенке[104]. При этом бесконтрольный синтез инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста активирует деление фибробластов, гладкомышечных клеток и усиливает тромбообразование [110]. Таким образом, наблюдается снижение эластичных свойств, сужение просвета сосуда и изменение реакции на внешние факторы, что приводит к ускорению атеросклеротического процесса [111].

В качестве связующего звена AGE выступает и рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE) - мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащих к иммуноглобулинам. Он играет определенную роль в провоспалительных реакциях, продуцируется гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, нейронами и эндотелиоцитами. При избытке глюкозы соотношение RAGE/AGE нарушается, выработка RAGE увеличивается, что приводит к ускорению роста холестериновых бляшек и ухудшению свойств стенки сосудов (утолщение базальной мембраны, повышение сосудистой проницаемости).

Доказано, что AGE влияет на синтез коротко живущих аполипопротеинов A-I (ApoA-I) [112,113]. По результатам одномоментного исследования, куда вошли в том числе, и пациенты с декомпенсированным СД, были выявлены положительные корреляции повышения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) с высоким уровнем AGE при сравнении с группой

здоровых [114]. Полученные данные отражают негативное влияние повышения концентрации AGE в сыворотке крови на свойства и структуру ВМ, а такжена формирование межклеточных связей [115].

Опубликованные данные исследований in vivo предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE и степенью СН [107,116]. Негативное влияние AGE на миокард осуществляется благодаря снижению эластичности сосудистой стенки, диффузному утолщению интимы, дисфункции эндотелия и накоплению в интерстиции коллагена. Эти изменения приводят к нарушению кровотока в аорте и сонных артериях [117]. Существуют данные, свидетельствующие о негативном влиянии AGE непосредственно на миокард [118,119]. В норме давление внутри предсердий под действием возвратной волны возрастает в конце диастолы, а с повышением ригидности кровеносных сосудов, скорость волны увеличивается и пик приходится уже на конец систолы [120]. Это приводит к увеличению систолического давления и после нагрузки, что является одним из факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня AGE в перикардиальной жидкости с ФВ ЛЖ [120,121]. При СД скорость накопления AGE и RAGE в несколько раз выше, то есть процессы естественного старения происходят в несколько раз быстрее. По данным 4,5-летнего исследования, куда были включены 559 женщин в постменопаузальном периоде, было подтверждено участие AGE и их рецепторов в развитии ССЗ [122,123]. Высокий уровень циркулирующих в крови AGE (95% ДИ 1.08-3.48, p=0,026) и RAGE (95%ДИ, 0.98-1.65, p=0,07) был ассоциирован с высокой смертностью среди женщин старшей возрастной группы с признаками нарушения углеводного обмена. Другое исследование, проведенное Koyama Y., показало, что сывороточные уровни RAGE коррелируют с функциональным классом ХСН NYHA и низкой ФВ [124].

Предположительно RAGE являются независимым фактором развития диастолической дисфункции. Raposeiras-Roubin S. с соавторами выявили, что RAGE является высокочувствительным и специфическим маркером прогноза декомпенсации СН у пациентов с СД [125,126]. Это и подобные ему исследования

показали, что повышение уровня AGE и RAGE в сыворотке крови у больных ИБС может быть независимым прогностическим фактором риска развития СН.

Известно, что пациенты с ИБС в сочетании с СД2, характеризуются значительно более тяжелым поражением КА и плохим прогнозом, что диктует необходимость более ранней диагностики и разработки новых подходов к их лечению [3,127]. Для этого необходим поиск дополнительных диагностических и прогностических биомаркеров, которые могли бы быть использованы для определения тактики ведения этой категории больных. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что факторы роста фибробластов могут рассматриваться как дополнительный диагностический и прогностический фактор у пациентов с СД.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 165 пациентов, находившихся на лечении в отделении интервенционной кардиологии Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Эндокринологический Научный Центр Министерства Здравоохранения России (директор – академик РАН Дедов И.И.) в период с ноября 2011г. по март 2014г.

Все больные были разделены на три группы: 1 группу составили 78 человек с ИБС и СД2, 2 группу - 56 пациентов с ИБС, но без СД2; 3 группу составил 31 пациент с СД2 без ИБС. Всем пациентам в 1 и 2 группах во время госпитализации была проведена коронароангиография (КАГ). Диагноз «ИБС» у пациентов 3 группы был исключен по результатам тредмил-теста (n=21) и КАГ (n=10).

Среди больных преобладали мужчины (Таблица 1). Средний возраст обследуемых был равен 65 годам, длительность ИБС в среднем составила 2 года, а длительность СД2 около 10 лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД2 был равен 6,9%[5,6;8]. Большая часть пациентов получала гипотензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию, в том числе 29,09% (n=48) в сочетании с клопидогрелем.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметр	Me [Q25; Q75]
Количество больных, n	165
Мужчины, n (%)	89 (53,9)
Возраст, годы	65 [58;73]

Курение, n (%)	81 (49,09)
СД2, n (%)	108 (65,45)
Длительность СД2, годы	10 [5;16]
HbA1c, %	6,9 [5,6;8]
ИБС, n (%)	134 (81,2)
Длительность ИБС, годы	2 [0,6;7,75]
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	69 (41,81)
ХБП стадии 1-3, n (%)	42 (25,45)
Критическая ишемия нижней конечности, n (%)	23 (13,93)
Сахароснижающая терапия, n (%): ПССП Инсулинотерапия Инсулинотерапия в комбинации с ПССП	 62 (37,57) 35 (21,21) 8 (4,84)
Гиполипидемическая терапия, n (%)	117 (70,9)
Гипотензивная терапия, n (%)	139 (84,2)
Антиагрегантная терапия, n (%):аспирином клопидогрелем	101 (61,2) 48 (29,09)

2.2. Дизайн исследования

Нами было проведено нерандомизированное проспективное исследование у пациентов с ИБС и СД2.

Диагноз СД был поставлен согласно критериям ВОЗ[128]. Диагноз дистальной диабетической нейропатии (ДДН), диабетической ретинопатии (ДР), а

также диабетической нефропатии (ДН) был поставлен согласно Российскому алгоритму специализированной помощи больным СД[129].

КИНК определялась согласно критериям диагностики второго трансатлантического соглашения о заболеваниях периферических артерий[130] и Российским национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией [131]: наличие у больного в покое боли в конечности, и/или язвы или гангрены, обусловленные доказанной патологией артерий конечности.

Диагноз ОКС, стенокардии, БИМ, ХСН, АГ был поставлен согласно рекомендациям Всероссийского Научного Общества Кардиологов [132-135].

Пациенты были обследованы исходно и повторно через 12-15 месяцев. Время наблюдения составило в среднем 13,5 месяцев. Были определены уровни факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, конечных продуктов гликирования и их рецепторов, а также маркеров воспаления, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки в артериальной и венозной крови. Забор крови из устья аорты осуществлялся во время проведения КАГ и параллельно из кубитальной вены. Проведена оценка данных КАГ и УЗДС БЦА обследованных больных, проанализирована взаимосвязь исследуемых факторов со степенью стенозирования КА и БЦА.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Эндокринологический Научный Центр (ЭНЦ).

<u>Критерии исключения:</u>

1. Сахарный диабет 1 типа
2. Наличие хронических заболеваний печени. Активный гепатит любой этиологии
3. ОНМК в течение 4 недель до момента включения
4. Психические заболевания

5. Тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, двусторонняя долевая пневмония, менингит), за исключением гнойно-некротических ран нижних конечностей
6. Злокачественные новообразования, лейкоз
7. Аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты
8. Беременность
9. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта в течение последнего месяца
10. Тиреотоксикоз

2.3 Методы исследования

Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование пациентов включало в себя сбор анамнеза, оценку антропометрических данных (с подсчетом индекса массы тела (ИМТ)).

Общий анализ крови проводился на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex XE-2100».

Для оценки степени компенсации углеводного обмена проводилось определение уровня HbA1c методом высоко эффективной жидкостной хроматографии высокого давления на анализаторе «D-10» (Bio-RAD, США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике (норма до 6,4%) и среднесуточной гликемии. Оценка липидного обмена (ТГ, общего ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП) изучалась на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Уровень фибриногена исследовался на анализаторе гемостаза «ELITE Pro» фирмы ACL методом Clauss.

Оценку маркеров воспаления методом ИФА (CRP определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США), IL-6 с помощью диагностического набора Bender

Medsystems) проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Забор крови на все исследования проводился из кубитальной вены строго натощак (8-10 часов голодания). Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15000об/мин) и глубокой заморозке при –70°С. Все лабораторные исследования были проведены на базе клинической лаборатории биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав.лабораторией – к.м.н. Ильин А.В.).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась по формуле MDRD (Modification of Dietin Renal Disease Study Group): СКФ (мл/мин/1.73 м2) = 186х (уровень креатинина плазмы) -1.154 х (возраст [годы]) - 0.203 х0.742 (для женщин). Физико-химические свойства мочи определялись на аппарате фирмы «ARKRAY Autin Max AX-4280» и микроскопически с использованием микроскопа «Nikon Eclipse E 200». Экскрецию альбумина с мочой определяли в утренней средней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе «Architect plus» C 4000 по методике производителя (норма до 20 мг/л).

Для оценки состояния глазного дна все пациенты были консультированы офтальмологом.

Инструментальные методы

Всем пациентам в течение первых часов после поступления была зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ); использовался аппарат «Cardiofax M ECG-1350» (Nihon Kohden, Япония).

Всем больным была проведена трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ). Исследование выполнялось на аппарате «Vividi» (General Electric Medical Systems, Германия) или аппарата «IE-33» (Phillips, Дания) с помощью датчиков с частотой 1,7-3,5 мГц.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали, как отношение массы миокарда к площади поверхности тела. За нормальные принимались значения менее 115г/м2 у мужчин и менее 95 г/м2 у женщин.

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 115г/м2 ≥ у мужчин, 95г/м2 ≥ у женщин. ФВ ЛЖ вычисляли по формуле: ФВ = (КДО–КСО)/КДО×100%.

Функцию клапанного аппарата сердца оценивали с помощью импульсной и постоянно-волновой допплер-эхокардиографии, цветного допплеровского картирования.

37 пациентам для выявления атеросклеротического поражения БЦА проводилось УЗДС на аппарате «Siemens» (Германия) широкополосным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5-10,5 МГц в дуплексном, допплерографическом режимах (В-режим, цветное допплеровское картирование, спектральный анализ допплеровского сдвига частот). Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов по АГ при выявлении поражения органов-мишеней в качестве верхней границы нормы толщины КИМ была выбрана величина 0,9 мм, утолщение – от 0,9 до 1,3 мм, выраженный атеросклероз – более 1,3 мм [136]. Стандартными критериями для диагностики гемодинамически значимого стеноза считалось сужение просвета более чем на 50%.

При оценке данных УЗИ БЦА пациенты были условно разделены на три группы, в зависимости от степени стенозирования ОСА:

- менее 50%, что было расценено как клинически не значимое сужение;
- более 50%, но менее 75%, что не требовало проведения хирургического лечения;
- более 75%;

Все инструментальные методы исследования были проведены на базе отделения интервенционной кардиологии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н. Калашников В.Ю.).

Проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) проводилась на аппарате «Schiller Cardiovit CS-200» (Standard, Швейцария).21 пациенту в 3-й группе для

исключения ИБС был проведен тредмил-тест с нагрузкой. Остальным 10 пациентам в 3 группе была проведена КАГ.

Всем пациентам 1 и 2 групп также была выполнена КАГ. Исследование проводилось на ангиографической установке «Axiom Artis» (Siemens, Германия).В 94% случаев для доступа использовалась правая лучевая артерия. При исследовании применялось рентгеноконтрастное вещество Йоверсол (Оптирей 350). Исследование проводилось по следующему протоколу: под местной анестезией раствором лидокаина, чрескожно пунктировалась артерия (лучевая или бедренная) и устанавливался интродьюсер. Далее, по проводнику в восходящий отдел аорты проводился диагностический катетер. Поочередно селективно катетеризировались левая и правая КА. В диагностический катетер вводилось 10-15 мл контрастного вещества, при этом проводилась рентгенография. Как правило, рентгенография проводилась в семи проекциях. Для получения оптимальной визуализации всех третей, левая коронарная артерия (ЛКА) обычно исследовалась в пяти проекциях (прямая, правая каудальная, правая краниальная, левая краниальная, левая каудальная), а правая коронарная артерия (ПКА) – по крайней мере, в двух проекциях: правая прямая, прямая краниальная. При необходимости, дополнительно использовались другие проекции. До введения контрастного вещества непосредственно из устья аорты осуществлялся забор артериальной крови. Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15000об/мин) и глубокой заморозке при –70°С. Независимо от доступа, по окончании вмешательства катетер и интродъюсер удалялись сразу после исследования. При доступе через лучевую артерию, для обеспечения гемостаза использовался пластиковый браслет с пневматическим валиком. При доступе через бедренную артерию, сначала проводилась мануальная компрессия (до достижения полного гемостаза), затем накладывалась давящая повязка, назначался постельный режим в течение как минимум 12-18 часов.

Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий считалось поражение основных эпикардиальных артерий (передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), огибающей артерии (ОА), задней межжелудочковой артерия,

ПКА) и их крупных ветвей (более 1,5 мм) ≥ 70% и ствола ЛКА ≥ 50%. При этом, поражение ствола ЛКА расценивалось, как 3-х сосудистое поражение КА. Оценка поражений коронарных артерий проводилась по шкале SYNTAX score[138].

ЧКВ выполнено 97 больным. При проведении ЧКВ, как правило, использовался доступ через правую общую бедренную артерию – у 90 пациентов. Реже использовался доступ через правую лучевую артерию - 4 пациента и левую общую бедренную артерию - 3 пациента. В случаях экстренного вмешательства, сочетания ОКС и тяжёлой сердечной недостаточности, ЧКВ выполнялось при проведении внутриартериальной баллонной контрапульсации на аппарате «Auto CAT 2 WAVE» (Arrow, USA) при этом использовался оптоволоконный датчик давления и баллон объёмом 40 мл.

Всем больным в периоперационном периоде проводилась профилактика развития контраст-индуцированной нефропатии: применялась инфузия физиологического раствора после вмешательства со скоростью 2 мл/мин на кг/массы тела. У 3 пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)<45 мл/мин/1,73м^2, как минимум за 48 часов до рентгенконтрастного вмешательства отменялись иАПФ/БРА. Всем пациентам проводилась отмена метформина за 48 часов до манипуляции.

Специальные методы исследования

Всем пациентам исходно в артериальной и венозной крови и при динамическом наблюдении в венозной крови определяли уровни основных факторов фибробластов фибробластов, PLGF, AGE, RAGE и маркеров воспаления, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартных наборов фирм:

- основной фактор роста фибробластов (β-FGF) – eBioscience;
- трансформирующий фактор роста фибробластов (TGF-β1) – eBioscience;
- фактор некроза опухоли (TNF-α) – eBioscience;

- плацентарного фактора роста (PLGF) –R&D Systems;
- конечные продукты гликирования (AGE) и их рецепторы (RAGE) – USCN;

Измерения проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя, ожидаемые значения приведены в прилагаемых к наборам инструкциям (Таблица 2). Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией –Ильин А.В.).

Таблица 2. Ожидаемые значения исследуемых параметров

Параметр	Ожидаемые значения
bFGF, pg/ml	0-13
TGFb1, pg/ml	4639-14757
PLGF, pg/ml	0-10
TNF-α, pg/ml	0-8,21
AGE, pg/ml	0-33
RAGE, pg/ml	368-4354

Статистический анализ

Полученные данные анализировались при помощи программы STATISTICA (StatSoftVersion 10.0, США). Для количественных данных рассчитывались средние значения и стандартные отклонения (M±SD). Для количественных, распределение которых отличалось от нормального, и порядковых данных определялись медиана и квартили (Me [Q25;Q75]). Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные значения(%). Сравнение количественных данных осуществлялось с использованием критерия Стьюдента (для двух групп), дисперсионного анализа (для трех и более групп), критерия Стьюдента для зависимых выборок (анализ зависимых выборок). Сравнение количественных, распределение которых отличалось от нормального, и порядковых данных осуществлялось с использованием U-критерия Манна-Уитни (для двух групп), критерия Крускала-Уоллиса (для трех и более групп), критерия

Уилкоксона (анализ зависимых выборок). Для анализа качественных данных применялись критерии Хи-квадрат и точный критерий Фишера. Статистически значимым считался уровень $p<0,05$.

ГЛАВА 3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Сравнительная клиническая характеристика обследуемых групп больных

В исследование было включено 165 больных. В 1 группу вошли78 пациентов с ИБС и СД2 (из них – 19 человек с ОКС); 56 пациентов с ИБС без СД2 (из них – 19 человек с ОКС) были включены во 2 группу и 31 пациент с СД2 без ИБС - в 3 группу.

Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная клиническая характеристика групп

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78, M±SD	Группа 2 (ИБС) n=56, M±SD	Группа 3 (СД2) n=31, M±SD	p
Пол, n (%): Женщины Мужчины	 40 (51,3) 38 (48,7)	 16 (28,6) 40 (71,4)	 20 (64,5) 11 (35,5)	 **<0,05** 0,439
Возраст, годы	66,37±9,46	65,41±10,05	60,61±7,94	0,211
Курение, n (%)	32 (41,0)	36 (64,3)	13 (41,9)	**0,020**
Стаж курения, годы	29,31±14,82	32,89±14,72	25,33±12,67	0,297
Индекс массы тела, кг/м²	30,74±4,84	28,97±3,42	31,67±5,68	0,345
Длительность СД2, годы	12,31±7,96	-	8,73±7,35	**0,049**
Впервые выявленный СД2, n(%)	9 (16,07)	-	9 (29,03)	0,158
HbA1c, %	8,9±1,7	5,23±0,69%.	7,53±71,27	**0,001**

Пациенты всех 3-х групп были сопоставимы по возрасту и ИМТ. При оценке курения, как одного из факторов риска развития атеросклероза, были

получены достоверные различия между группами (p=0,020). Наибольшее количество курильщиков (64,3%) наблюдалось во 2 группе (ИБС без СД2), половина которых продолжала курить на момент включения в исследование. Интенсивность курения (количество сигарет в день) была сопоставима у всех пациентов.

Длительность СД2 в1 группе пациентов по сравнению с 3 группой была больше (p=0,049). СД2 был выявлен впервые у 9 (16,07%) человек в1 группе, и также у 9 (29,03%) пациентов в 3 группе. Уровень HbA1c в 1 группе был наиболее высоким (8,9±1,75%, p<0,001), что может указывать на негативное влияние декомпенсации углеводного обмена, как одного из важнейших факторов инициации и прогрессирования процессов атеросклероза, в том числе и за счет токсичного действия на сосудистую стенку и стимуляцию синтеза ряда воспалительных маркеров в условиях хронической гипергликемии [139].

3.2 Характеристика медикаментозной терапии до включения в исследование

На момент включения в исследование различную гипогликемизирующую терапию получали 66 (84,6%) пациентов 1 группы и 31 (100%) пациент в 3 группе. Терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (1 или более) проводилась у 39 (50%) человек в 1 группе пациентов с ИБС; 23 (74,19%) пациента в 3 группе без ИБС получали ПССП. Доля больных на инсулинотерапии (преимущественно аналогами человеческого инсулина) отличалась: в 1 группе ранее проводилась у 27 (34,61%) пациентов, в 3 группе больных 8 (25,8%). Из них 22 (28,2%) пациента в 1 группе и 5(16,1%) в 3 получали интенсифицированную инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, 5 (6,41%) пациентов в 1 группе и 3 (9,6%) в 3 находились на комбинированной гипогликемизирующей терапии (инсулин продленного действия + ПССП). Длительность инсулинотерапии составила 3,8 [1,82;5] и 3,5 [1,8;6,25] лет соответственно в обеих группах (Таблица 4). При этом средние значения HbA1c свидетельствовали о декомпенсации

углеводного обмена в 1 группе пациентов, несмотря на проводимую ранее терапию.

Гипотензивная терапия ранее была назначена 72 (92,3%) пациентам 1 группы, большая часть из которых (43,58%) получала двухкомпонентную терапию. Во 2 группе только 78,57% (n=44) пациентов получали гипотензивную терапию, 33,92% (n=19) из них ранее проводилась монотерапия.

Таблица 4. Характеристика гипогликемизирующей терапии на момент включения в исследование

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2)n=78 Me [Q25; Q75]	Группа 3 (СД2) n=31 Me [Q25; Q75]
Гипогликемизирующая терапия, n (%):	66 (84,6)	31 (100)
ПССП	39 (50)	23 (74,2)
Инсулинотерапия	27 (34,6)	8 (25,8)
Инсулинотерапия в комбинации с ПССП	5 (6,41)	3 (9,6)
Длительность инсулинотерапии, годы	3,8 [1,82;5]	3,5 [1,8;6,2]

Гиполипидемическую терапию до включения в исследование получали 85,89% (n=67) пациентов в 1 группе (СД2 и ИБС), 69,64% (n=39) пациентов во 2 группе без СД2 и 48,38% (n=15) в 3 группе без ИБС. Длительность проводимой терапии не отличалась и в среднем составила около 2 лет во всех группах. Однако, как было сказано выше, в биохимическом анализе крови у большинства пациентов сохранялись признаки дислипидемии. Это можно объяснить некорректным приемом препаратов или недостаточностью дозы, что подтверждает необходимость более тщательного контроля показателей липидного обмена у подобных пациентов (Таблица 5).

Терапию препаратами ацетилсалициловой кислотой (аспирин) на момент включения в исследование постоянно получали 54 (69,23%) пациента 1 группы с ИБС и СД2, 38 (67,85%) пациентов 2 группы без СД2, 9 (29,03%) пациентов в группе СД2 без ИБС.

Таблица 5. Характеристика проводимой медикаментозной терапии на момент включения в исследование

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78, Me [Q25; Q75]	Группа 2 (ИБС) n=56, Me [Q25; Q75]	Группа 3 (СД2) n=31, Me [Q25; Q75]
Гиполипидемическаятерапия, n (%)	67 (85,89)	39 (69,64)	15 (48,38)
Длительность терапии, годы	2 [0,82;5]	2 [0,6;5]	2 [0,97;4,15]
Гипотензивная терапия, n (%)	72 (92,30)	44 (78,57)	23 (74,19)
1-компонентная	18 (23,07)	19 (33,92)	6 (19,35)
2-компонентная	34 (43,58)	15 (26,78)	13 (41,93)
3-компонентная	20 (25,64)	10 (17,85)	4 (12,9)
Антиагрегантная терапия, n (%):			
аспирином	54 (69,23)	38 (67,85)	9 (29,03)
клопидогрелем	22 (28,2)	26 (46,42)	-
Антикоагулянтнаятерапия, n (%)	2 (2,56)	2 (3,57)	2 (6,45)

Двойную антиагрегантную терапию получали 28,2% (n=22) пациентов группе с ИБС и СД2, 46,42% (n=26) пациентов в группе с ИБС и без СД2. Антикоагулянтная терапия проводилась у 3,63% (n=6) пациентов.

3.3 Частота микрососудистых осложнений СД2

При оценке распространенности диабетических микроангиопатий на момент включения в исследование ДР диагностирована у 44,87% (n=35)

пациентов с ИБС (1 группа), при этом в группе пациентов без ИБС (3 группа) - у 19,35% (n=6) пациентов. ЛКС была проведена у 11 (14,1%) пациентов 1 группы и у 2 (6,45%) пациентов в 3 группе (Таблица 6). Возможно, более высокая частота выявления ДР в 1 группе больных связана с большим стажем основного заболевания по сравнению с лицами без ИБС, а также сочетанием нескольких факторов риска у данной когорты. Частота развития ХБП 1-3 стадии в группах статистически не различались. СКФ достоверно отличалась при сравнении групп больных с ИБС и СД2 и без СД2 ($p<0,05$).

Таблица 6. Характеристика микрососудистых осложнений СД2

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78, M±SD	Группа 2 (ИБС) n=56, M±SD	Группа 3 (СД2) n=31, M±SD	p
ХБП стадии 1-3, n (%): 1 – ая 2 – ая 3 – я	34 (43,5) 10 (12,82) 18 (23,07) 6 (7,69)	1 (1,7) - - 1 (1,7)	7 (22,52) 7 (22,52) - -	0,944
СКФ, мл/мин/1,73 м²	80,23±22,3	76,03±16	88,93±21	**<0,05**
Диабетическая ретинопатия, n(%): Непролиферативная ст. Препролиферативная ст. Пролиферативная ст.	35 (44,87) 22 (28,02) 8 (10,25) 5 (6,41)	-	6 (19,35) 5 (16,1) - 1 (3,22)	0,601
Проведение ЛКС в анамнезе, n(%)	11 (14,1)	-	2 (6,45)	0,343
Диабетическая нейропатия, n (%)	65 (83,33)	-	23 (74,2)	0,183

Распространенность диабетической нейропатии в 1 группе пациентов была равна 83,33% (n=65), что статистически не отличалось от данных наблюдения 3 группы 74,19% (n=23).

У большинства пациентов в группе с СД2 и ИБС (80,76%, n=63) были выявлены признаки облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, что значимо отличалось от данных обследования пациентов2 группы(ИБС без СД2) (26,78%, n=15) и 3 группы(СД2 без ИБС) (38,70%, n=12).

В исследование вошли 23 пациента (29,48%) с наличием язвенного поражения нижней конечности, все они были включены в 1 группу. У 17 (21,79%) пациентов 1 группы, а также у 1 (1,78%) пациента во 2 группе больных с ИБС без СД2, ранее уже были проведены хирургические вмешательства (ампутации нижней конечности различного уровня) (Таблица 7).

Таблица 7. Поражение артерий нижних конечностей в группах

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78	Группа 2 (ИБС) n=56	Группа 3 (СД2) n=31
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	63 (80,76)	15 (26,78)	12 (38,70)
Критическая ишемия нижней конечности, n (%)	23 (29,48)	-	-
Ампутации нижней конечности в анамнезе, n (%)	17 (21,79)	1 (1,78)	-

Анализ клинических проявлений в 3-х сравниваемых группах выявил ряд важных фактов. У пациентов 1 группы была значимо выше частота облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и критической ишемии сосудов нижних конечностей, по сравнению с двумя другими группами.

3.4 Сравнение показателей липидного спектра в начале исследования

При лабораторном обследовании во всех группах выявлялись признаки атерогенной дислипидемии. Большая часть пациентов во всех группах получала гиполипидемическую терапию в необходимом объеме. Хотя различий между уровнем ХС и ЛПВП выявлено не было, уровень ЛПНП был выше в группе пациентов с СД2, по сравнению с лицами без СД ($p<0,05$),даже несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию (Таблица8). В 1 и 3 группах наблюдалась наиболее выраженная дислипидемия, которая в сочетании с хронической гипергликемией могла являться ключевыми факторами патогенеза атеросклеротического процесса и увеличивать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД [29].

Таблица 8. Результаты липидограммы при поступлении

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78, M±SD	Группа 2 (ИБС) n=56, M±SD	Группа 3 (СД2) n=31, M±SD	p
ХС, ммоль/л	4,1±1,4	4,4±1,2	4,9±0,5	0,237
ТГ, ммоль/л	1,51±0,7	1,5±0,7	1,57±0,68	0,455
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,96	2,75±1,21	2,9±0,6	**<0,05**
ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,4	0,91±0,2	1±0,17	0,534

Таким образом, несмотря на проводимую ранее терапию в 1 группе пациентов не были достигнуты целевые показатели компенсации углеводного и липидного обменов. Двойную антиагрегантную терапию получала только треть пациентов (28,2%).

Во 2 и 3 группе гиполипидемическую терапию получали около 70% и 50% пациентов соответственно. В связи с этим, на момент включения в исследование

всем пациентам нами была подобрана гиполипидемическая, гипотензивная, антиагрегантная и гипогликемизирующая терапия в необходимом объеме.

3.5 Сердечно-сосудистая патология у обследованных больных

Длительность ИБС у обследованных пациентов была равна в среднем 15 годам, что статистически не отличалось в группах. Частота встречаемости ХСН II-III ФК (NYHA) была также сопоставима в группах: 23,1% (n=18) в 1 группе и 21,4% (n=12) во 2 группе пациентов (Таблица 9).

Таблица 9. Сердечно-сосудистая патология у обследованных больных

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78, M±SD	Группа 2 (ИБС) n=56, M±SD	Группа 3 (СД2) n=3, M±SD
Длительность ИБС, годы	14±3,6	13±4,02	-
ПИКС, n (%)	41 (52,56)	29 (51,78)	-
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	14 (17,9)	-	-
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%):АКШ ЧКВ	6 (7,69) 13 (16,6)	3 (5,35) 9 (16,07)	-
ХСН II-III ФК (NYHA), n (%)	18 (23,1)	12 (21,4)	-
ФВ, %	**48±9,5****	55±7,8	**57,2±4,8***
ИММЛЖ, г\м²	**165,7±45,7*****	150,6±44,1	**127,8±38,7***
АГ, n (%)	73 (93,6)	45 (80,35)	25 (80,6)
Длительность АГ, годы	18±2,1	17±1,69	14±2,3

*p<0,05 при сравнении группы 1 или группы 2 с группой 3
**p<0,05 при сравнении группы 1 с группой 2
***p<0,001 при сравнении группы 1 с группой 2

Частота ранее перенесенного ИМ в анамнезе была также сопоставимой в группах: 41 человек (52,56%) у пациентов с ИБС и СД2 (1 группа) и 29 (51,78%) с

ИБС без СД2 (2 группа). При этом реваскуляризация миокарда (РМ) ранее была проведена 24,3%(n=19) пациентам 1 группы и 21,4% (n=12) пациентам 2 группы. В 1 группе пациентов у 17,9% (n=14) на момент включения в исследования регистрировалась БИМ, что соответствует данным литературы [140].

АГ наблюдалось у большинства пациентов, при этом длительность в среднем составила 17 лет.

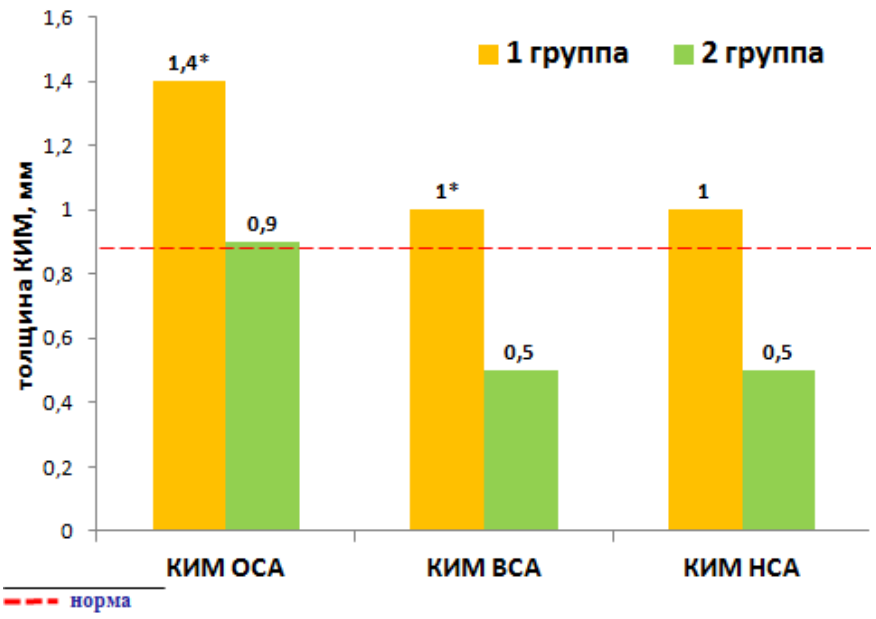
3.5.1 Результаты ЭХО-кардиографического обследования у больных СД и ИБС

С целью оценки кардиальной функции всем пациентам было проведено ЭХОКГ. Значимое снижение ФВ было зарегистрировано у пациентов 1 группы с СД2 и ИБС (51,5±9,46%) по сравнению с данными обследования 2 и 3 групп пациентов ($p<0,001$).

Также у пациентов 1 группы отмечалось двукратное увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) до 165,72±45,77 г\м², что достоверно отличалось от данных ЭХОКГ пациентов 2 группы ИБС без СД2 - 150,59±44,12 г\м² ($p<0,001$) и 3 группы без ИБС - 127,82±38,7 г\м² ($p<0,05$).

3.5.2 Результаты УЗДС брахиоцефальных артерий

37 пациентам в 1 и 2 группах было проведено УЗДС БЦА. Важной характеристикой системных изменений при атеросклерозе считают утолщение КИМ крупных периферических сосудов [141]. В нашем исследовании более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий, требующее проведения оперативного вмешательства, было диагностировано у пациентов 1 группы (Рисунок 1).



*p<0,05 при сравнении группы 1 с группой 2

Рисунок 1. Толщина КИМ (мм) по данным УЗДС в группах пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД2.

Толщина КИМ ОСА была больше у пациентов1 группы (p<0,05). Проведенный анализ анамнестических данных подтверждал полученные данные: ОНМК значимо чаще наблюдалось в анамнезе у пациентов с СД2 при сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена (p<0,05).

3.5.3 Результаты коронароангиографии у больных СД и ИБС

Согласно полученным во время проведения КАГ данным тяжелое многососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 60,25% (n=47) пациентов 1 группы (с ИБС и СД2), в том числе у 16,6% (n=13) с поражением ствола ЛКА (Таблица 10).

При этом во 2 группе (ИБС без СД2) 3-х сосудистое поражение наблюдалось только в 33,92% (n=19), среди которых у 7,14% (n=4) визуализировался значимый стеноз ствола ЛКА. По данным КАГ тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий (КА) наблюдалось у 60,3%

пациентов 1 группы (p=0,011) и 33,9% 2 группы. У пациентов с 3-х сосудистым поражением КА чаще выявлялся ПИКС (p=0,031).

Таблица 10. Характеристика поражения коронарных артерий

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78	Группа 2 (ИБС) n=56	Группа 3 (СД2) n=10
КА без гемодинамически значимого поражения, n (%)	-	-	10 (32,3)
1-сосудистое поражение, n (%)	12 (15,38)	16 (28,57)	-
2-сосудистое поражение, n (%)	21 (26,92)	20 (35,71)	-
3-сосудистое поражение, n (%)	**47 (60,25)***	19 (33,92)	-
Поражение ствола ЛКА, n (%)	**17 (21,8)***	4 (7,14)	-
Рестенозы в стентах, n (%)	14 (17,94)	5 (8,92)	-

*p<0,001 при сравнении группы 1 с группой 2

Таким образом, при сочетании СД2 и ИБС наблюдалось более тяжелое поражение КА у пациентов одинакового возраста и длительности ИБС. По возрасту, уровню HbA1c, длительности СД и наличию микрососудистых осложнений (нефропатия и ретинопатия) пациенты с 3-х сосудистым поражением КА достоверно не отличались от пациентов с 1- и 2-хсосудистым (p>0,05).

Следует отметить результаты КАГ пациентов с БИМ в 1 группе пациентов (n=14). У 71,4% обследованной группы был выявлен стеноз более 90% крупной КА и/или гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА: у 3 пациентов выявлено 2-х сосудистое поражение, а у большинства - 3-х сосудистое поражение, в том числе у 4 - поражение ствола ЛКА (Таблица 11).

Таблица 11. Результаты КАГ у пациентов с ИБС и СД2

Параметр		Группа 1 (ИБС + СД2) n=78	Группа 2 (ИБС) n=56
Поражение КА, n (%):	ствол ЛКА	17 (21,8)	4 (7,14)
	ПМЖА	41 (52,52)	33 (58,9)
	ПКА	32 (41,01)	20 (35,71)
	ОА	37 (47,43)	11 (19,6)
	ВТК	28 (35,9)	20 (35,7)

3.5.4 Результаты чрескожного коронарного вмешательства у больных СД и ИБС

97 пациентам проведено ЧКВ: 56 (71,7%) больным с ИБС и СД2 в 1 группе и 41 пациенту (73,2%) с ИБС и без СД2 во 2 группе. В 97,9% случаях ЧКВ достигнут удовлетворительный ангиографический результат.

Ангиопластика со стентированием ПМЖА выполнялась чаще. У большинства пациентов в обеих группах использовались стенты с лекарственным покрытием (Таблица 12).

Развития контраст-индуцированной нефропатии (повышение уровня креатинина более чем на 25% от исходного) после ЧКВ не наблюдалось. Значимых кровотечений (наружных и внутренних), артериовенозных фистул, инфицирования места пункций после ЧКВ не отмечено.

Суммируя полученные результаты обследования, нами установлено, что длительность ИБС была приблизительно одинаковой, частота перенесенного ИМ сопоставимой в 1 и 2-й группах, а безболевая форма ишемии миокарда зафиксирована только у пациентов 1-й группы. Развитие ХСН с равной частотой выявлялось у больных 1 и 2 группы.

По результатам КАГ 1 группа также была наиболее тяжелой, а 3-х сосудистое поражение выявлялось достоверно чаще, чем во 2 группе.

Таблица 12. Результаты чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС и СД2.

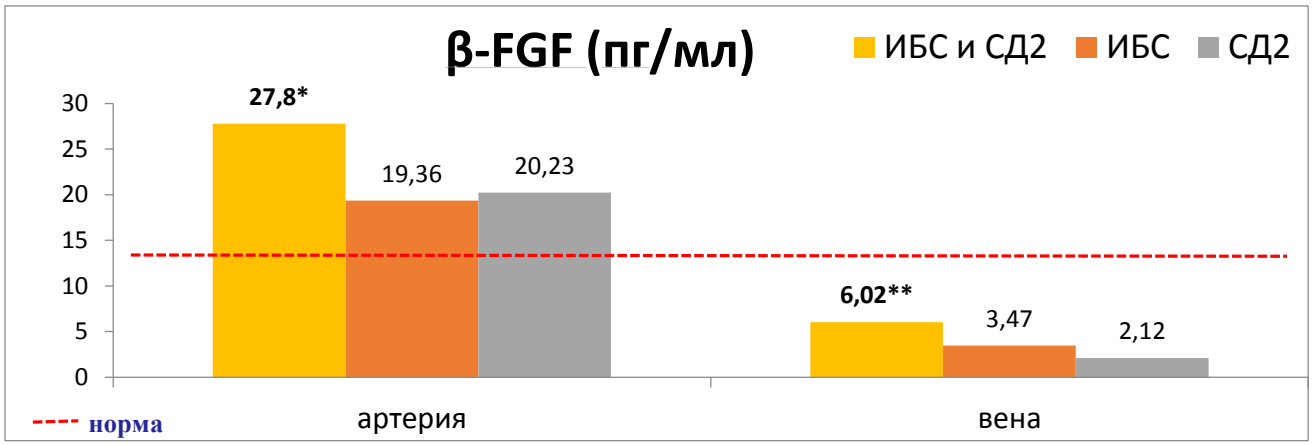
Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=56	Группа 2 (ИБС) n=41
Тип стентов, n (%):		
с лекарственным покрытием (DES)	47 (83,9)	32 (78,1)
без покрытия (BMS)	9 (16,1)	9 (21,9)
Стентирование КА, n (%): ствол ЛКА	12 (21,4)	3 (7,31)
ПМЖА	34 (60,7)	26 (63,4)
ПКА	26 (46,4)	12 (29,3)
ОА	25 (44,6)	8 (19,5)
ВТК	18 (32,1)	10 (24,4)

4. Анализ результатов исследования факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, маркеров неспецифической воспалительной реакции, конечных продуктов гликирования и их рецепторов у обследованных групп больных

Исследование факторов роста фибробластов, маркеров воспаления, уровней конечных продуктов гликирования и их рецепторов проводилось у пациентов 3-х групп. Исходя из того, что по артериям течет насыщенная кислородом и богатая иммунокомпетентными клетками кровь, в отличие от венозной, где имеется более низкий pH и большее количество различных конечных продуктов метаболизма, поступающих из многих систем организма и прошедших многочисленные

барьеры (в том числе и печень), нами был определен уровень исследуемых параметров в артериальной и венозной крови. Особый интерес представляло изучение соотношения уровней факторов роста фибробластов как маркеров фиброзирования и активных участников атеросклеротического процесса в сосудистой стенки и AGE как биомаркеров окислительного стресса.

Нами были изучены уровни одного из важнейших участников формирования зоны постинфарктного кардиосклероза – основного фактора роста фибробластов(β-FGF). Наиболее высокий уровень β-FGF наблюдался у пациентов 1 группы (с СД2 и ИБС)в артериальной крови (p=0,042), достоверно отличаясь от данных в венозной крови (p=0,047), которые находились в пределах референсных значений. Это может указывать на наличие активного локального атеросклеротического процесса в сосудистой стенке КА и соответственно на компенсаторный ответ кардиомиоцитов на развитие ишемии (Рисунок 2).

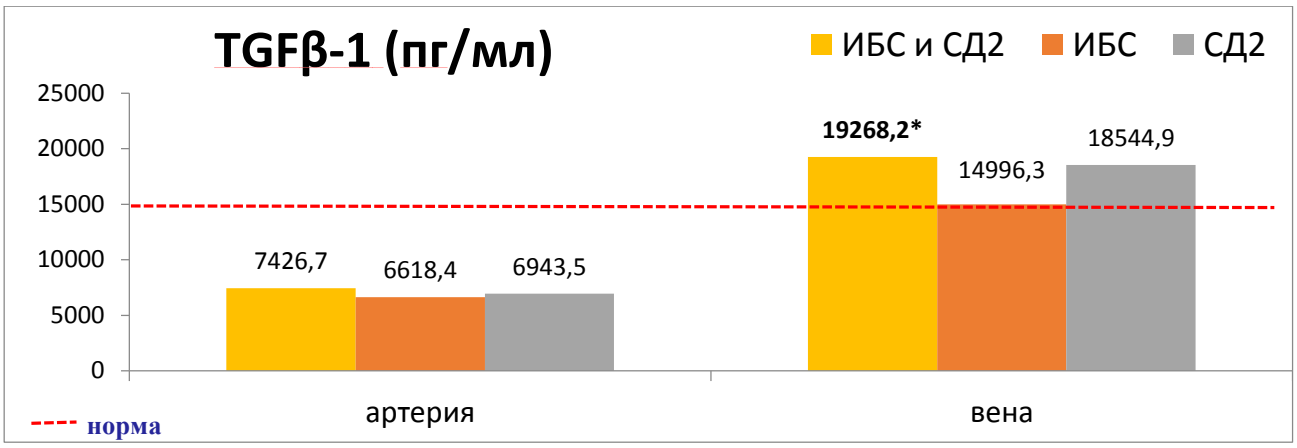


*p=0,042 при сравнении 1 и 2 групп

Рисунок 2. Уровень β-FGF в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

Была получена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем β-FGF и TGF-β1 в венозной (r=0,23, p=0,014) и артериальной (r=0,22, p=0,010) крови, что соответствует данным литературы [142].

Уровень TGF-β1 в венозной крови был достоверно выше, чем в артериальной(p<0,001) во всех группах (Рисунок 3). Наибольшие значения TGF-β1 наблюдались в 1 группе с СД2 и ИБС (p=0,040). При этом показатели в артериальной крови были примерно одинаковы во всех трёх группах.



*p=0,040 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

Рисунок 3. Уровень TGF-β1 в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

В 1 группе пациентов была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня TGF-β1 в венозной крови и уровнем HbA1c (r=0,19, p=0,027), отрицательная взаимосвязь со стажем курения (r=-0,31, p=0,013) и уровнем фибриногена (r=-0,22, p=0,017).

Отмечены сильные корреляционные взаимосвязи уровня TGF-β1 в венозной крови с уровнем ТГ (r=0,18, p=0,035)(Рисунок 4);уровнем ЛПНП (r=0,28, p=0,005), а также ИММЛЖ (r=0,31, p=0,049) (Рисунок 5).

Была выявлена стойкая взаимосвязь между уровнем СКФ (r=0,15, p=0,027), что было сопоставимо с двукратным увеличением уровня TGF-β1в венозной крови у пациентов с диабетической нефропатией (p=0,05). Полученные данные отражают участие данного фактора в формировании нефросклероза и негативного влияния на функцию почек в рамках нефрокардиального синдрома [143].

Уровни TGF-β1 в артериальной и венозной крови коррелировали с повышением уровней маркеров неспецифической воспалительной реакции: значения IL-6 в артериальной крови (r=0,42, p=0,008), TNF-α в артериальной (r=0,41, p=0,010) и венозной крови (r=0,49, p=0,001) соответственно. Достоверных взаимосвязей TGF-β1 с уровнем IL-6 в венозной крови получено не было. Также показатели TNF-α в артериальной и венозной крови не отличались между собой.

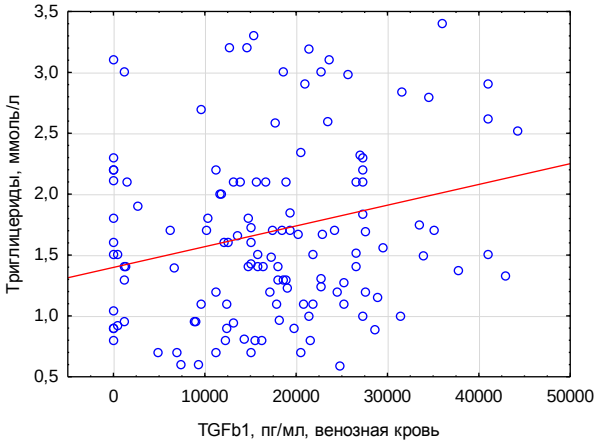


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня TGF-β1 в венозной крови с уровнем ТГ.

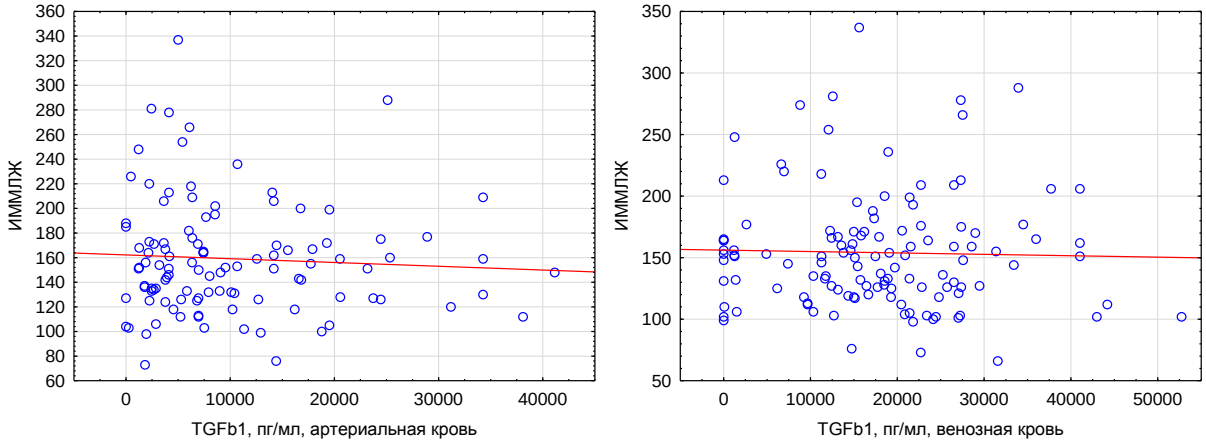
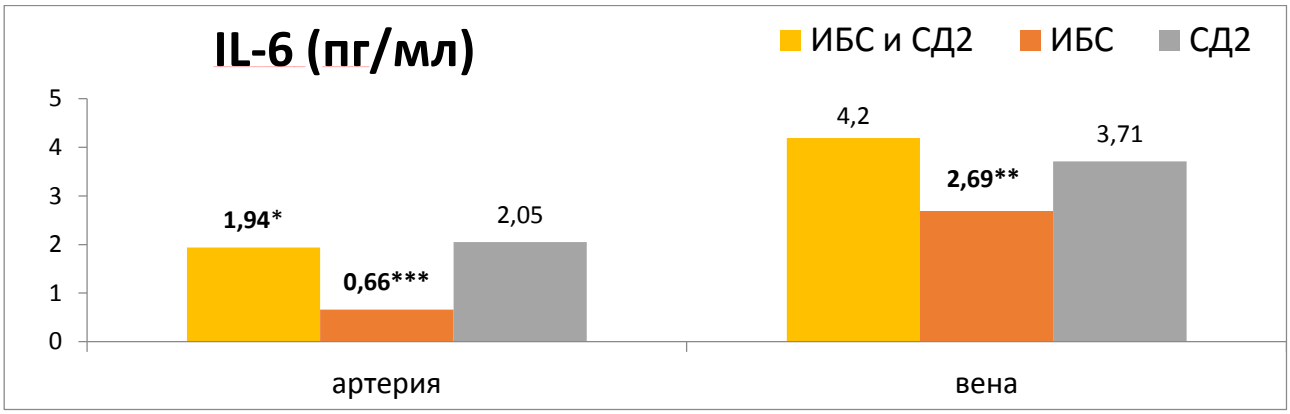


Рисунок 5. Взаимосвязь уровня TGF-β1 в артериальной и венозной крови с ИММЛЖ.

Увеличение экспрессии IL-6 наблюдалось в группе пациентов с ИБС и СД2 (p<0,005). При этом значения в артериальной и венозной крови достоверно

отличались друг от друга как в 1 группе пациентов (r=0,29, p=0,033), так и во 2 группе (r=0,35, p=0,002) (Рисунок6).



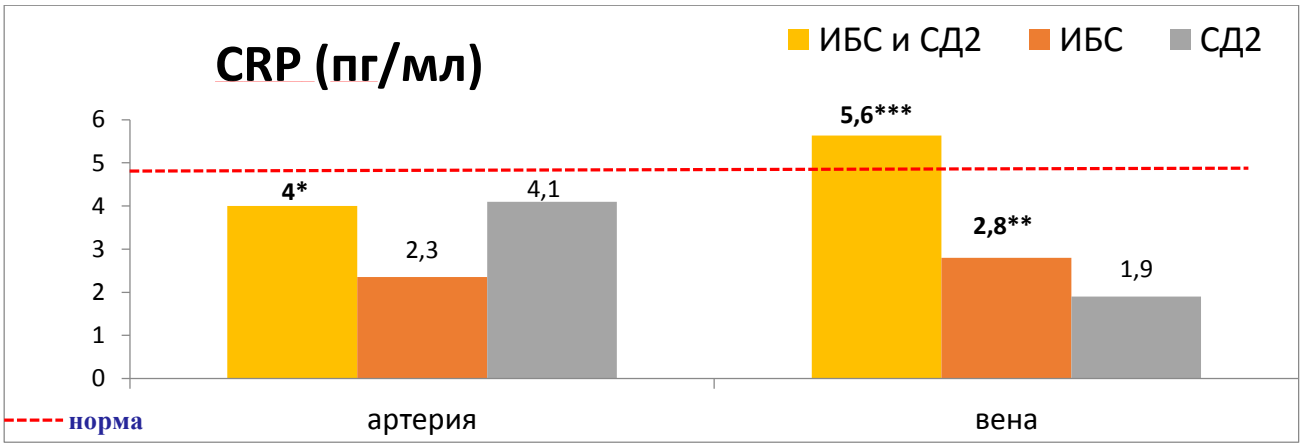
*p=0,033 при сравнении данных в артериальной и венозной крови у пациентов 1 группы
**p=0,002 при сравнении данных в артериальной и венозной крови у пациентов 2 группы
***p<0,005 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

Рисунок 6. Уровень IL-6 в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

Получена сильная корреляционная взаимосвязь показателей IL-6 с уровнем TNF-α в артериальной крови (r=0,47, p=0,002), а также с уровнем CRP в артериальной (r=0,44, p=0,004) и венозной крови (r=0,34, p=0,034). Это можно считать закономерным наблюдением, поскольку IL-6 считается основным регуляторным звеном синтеза CRP и фибриногена[144], в свою очередь продукцию IL-6 контролируют ряд цитокинов, в том числе и TNF-α [145]. Полученные нами данные подтверждают важную роль воспаления в прогрессировании атеросклероза и одновременно взаимосвязь с процессами фиброза[146].

Как было продемонстрировано во многих исследованиях, CRP играет одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [146]. Это связано с активным участием его как провоспалительного фактора в формировании атеросклеротической бляшки, что подтверждает полученная нами отрицательная корреляция между уровнем CRP в артериальной

крови, ЛПНП (r=-0,19, p=0,015) и уровнем фибриногена (r=0,32, p=0,002). Доказано, что повышение данных факторов ассоциировано с высоким риском развития ИБС в течение 10 лет [148]. При развитии СД2 наблюдается ускорение подобных процессов [149]. Были получены сильные корреляционные взаимосвязи между уровнем CRP в артериальной крови и уровнем HbA1c (r=0,25, p=0,015) в группе пациентов с СД2.Выявленная корреляционная взаимосвязь уровня CRP с уровнем СКФ (p=0,037) в группе пациентов с ИБС и СД2, также отражает участие провоспалительного агента CRP в развитии микрососудистых осложнений. Двукратное увеличение уровня CRP наблюдалось у пациентов 1 группы в артериальной (p=0,024) и венозной крови (p=0,049) по сравнению с пациентами 2 группы без СД2(Рисунок 7).



*p=0,024 при сравнении данных в артериальной крови у пациентов 1 и 2 групп
**p=0,049 при сравнении данных в венозной крови у пациентов 1 и 2 групп
***p<0,001 при сравнении данных в артериальной крови и венозной крови

Рисунок 7. Уровень CRP в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

Получены достоверные отличия (p<0,001) значений данного показателя в артериальной и венозной крови в 1 и 2 группах. Повышение уровня CRP в обеих группах больных, скорее всего, было обусловлено тяжестью и распространенностью атеросклеротического поражения нескольких КА, что продемонстрировано на рисунке.

Нельзя исключить и влияние ОКС на столь значимое повышение уровня CRP. Кроме этого мы понимаем, что сами группы были неоднородны по тяжести ИБС, в частности, в группы были включены пациенты, как с острыми, так и с хроническими формами ИБС. В то же время количество больных с ОКС в обеих группах было приблизительно одинаковым (24,3% и 32% соответственно), что по нашему мнению позволяет проводить подобное сравнение между группами.

Помимо изучения уровня факторов роста фибробластов и провоспалительных маркеров, нами была проведена оценка уровня еще одного нового предполагаемого участника формирования атеросклеротической бляшки и стимулятора неоангиогенеза – PLGF.

PLGF – представитель тромбоцитарных белков, которые функционируют как мощные хемоаттрактанты для моноцитов и принимают активное участие в регулировании роста эндотелия сосудов[150].

Средний уровень значений PLGF у обследуемых пациентов был выше референсных значений (13-20 pg\ml), что по данным ряда исследований ассоциируется с высоким риском внезапной смерти [151] (Рисунок 8). При оценке уровня PLGF в нашем исследовании достоверных различий в группах получено не было. Показатели в артериальной и венозной крови были примерно равны.

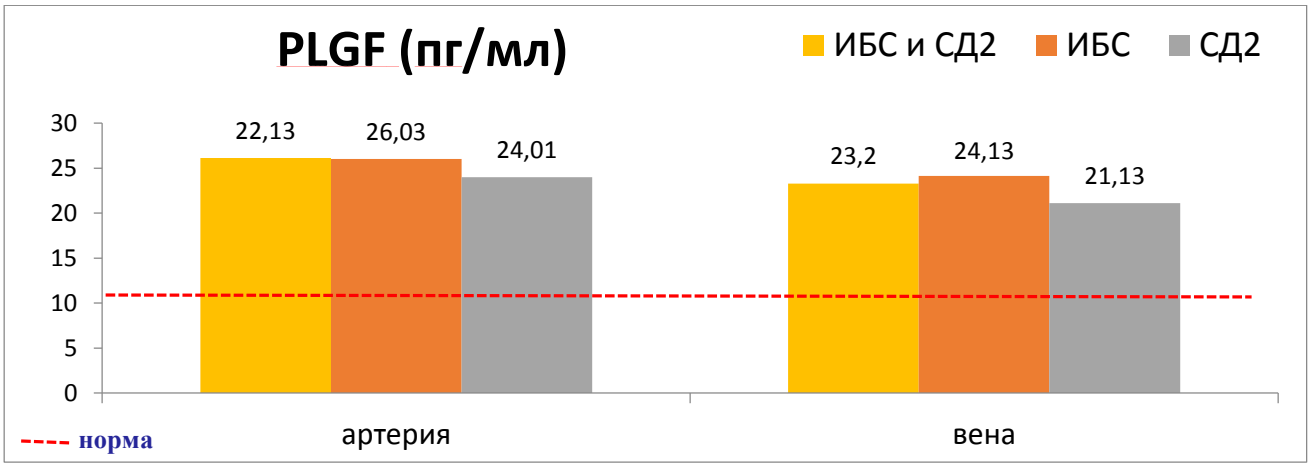


Рисунок 8. Уровень PLGF в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

В исследовании SMART (Second Manifestation of Arterial Disease) при УЗИ сонных артерий у 2374 больных с подтвержденными сосудистыми заболеваниями было выявлено, что увеличение КИМ ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии [152]. Мы выявили положительную корреляцию уровня PLGF в венозной крови с толщиной КИМ ОСА(r=0,57, p=0,010) (Рисунок 9).

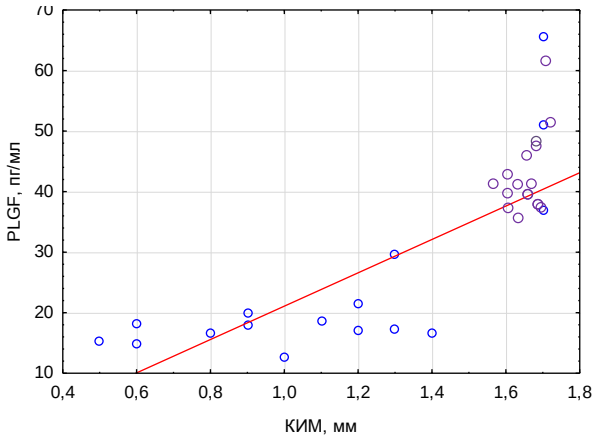


Рисунок 9. Взаимосвязь уровня PLGF в венозной крови с толщиной КИМ ОСА.

Полученные данные подтверждают результаты ряда исследований, в том числе изучение уровня PLGF у подростков с метаболическим синдромом [153]. В данном исследовании авторы выявили ассоциацию повышения PLGF с более тяжелым атеросклеротическим поражением БЦА даже в молодом возрасте.

На толщину КИМ по результатам нашего исследования также негативно влиял уровень AGE в венозной крови (r=-0,76, p=0,028) (Рисунок 10,11), что было отражено и в других исследованиях [9].Участие AGE в развитии атерогенеза отражает полученная нами отрицательная корреляция с уровнем ЛПВП у пациентов 1 группы (r=-0,32, p=0,031).

В группе пациентов с ИБС и СД2 были определены положительные корреляции AGE и TGF-β1 (r=0,33, p=0,027). Нами установлена сильная корреляционная взаимосвязь уровня AGE в венозной крови и возраста в 1 группе

пациентов (r=0,19, p=0,027). Выявлена тенденция к закономерной обратной связи уровней AGE и HbA1c в 1 и 3 группах (r=0,32, p=0,030). При этом достоверной разницы между уровнями AGE в артериальной и венозной крови не наблюдалось. Получена тенденция к достоверному повышению уровня AGE в артериальной крови в 1 группе по сравнению с данными 2 группы пациентов (r=0,183, p=0,091).

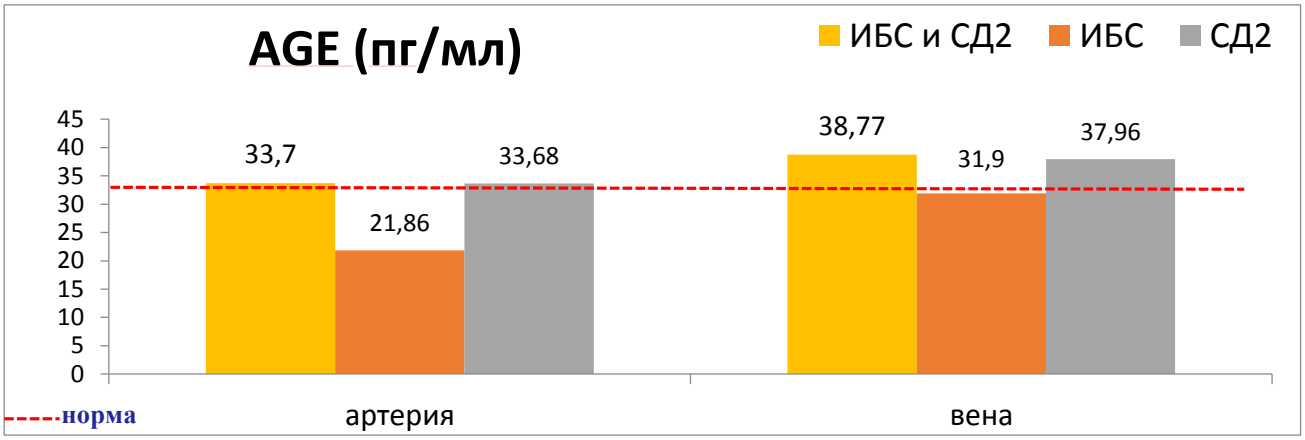


Рисунок 10. Уровень AGE в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

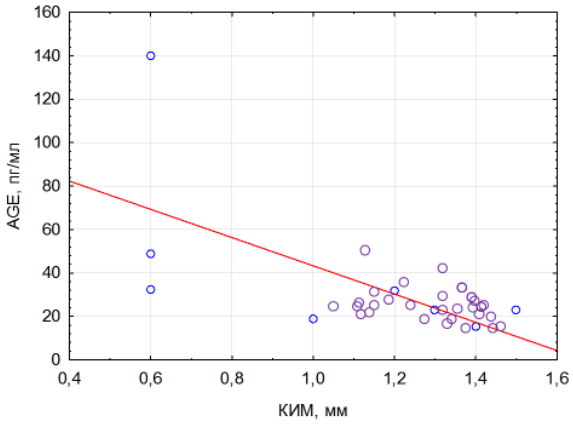
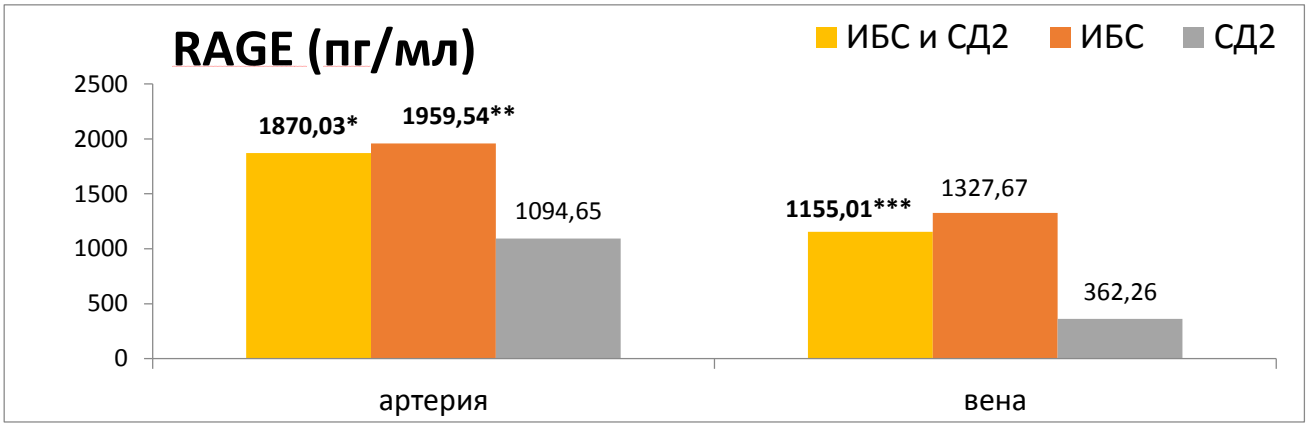


Рисунок 11. Взаимосвязь уровня AGE в венозной крови с толщиной КИМ ОСА.

Модифицированные в условиях глюкозотоксичности белки активно взаимодействуют с рецепторами AGE (RAGE), уровень которых в нашем исследовании был выше у пациентов с ИБС 1 и 2 групп по сравнению с

пациентами без ИБС 3 группы (p=0,009) (Рисунок 12). Повышение уровня RAGE во 2 группе возможно связано со значительным повышением данного параметра у пациентов с ОКС, которые были включены во 2 группу.



*p=0,033 при сравнении данных в артериальной и венозной крови в 1 группе
**p=0,028 при сравнении данных в артериальной и венозной крови во 2 группе
*** p=0,009 при сравнении 1 и 3 группы

Рисунок 12. Уровень RAGE в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2.

Нами была получена устойчивая корреляционная взаимосвязь уровня RAGE в артериальной крови с уровнем триглицеридов (r=-0,31, p=0,030), ЛПВП (r=0,33, p=0,022), CRP (r=0,31, p=0,043), ЛПНП (r=0,213, p=0,03) (Рисунок 13). Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований, где были показаны сильные корреляционные взаимосвязи с показателями обмена липидов, отражающие активное участие RAGE в формировании атеросклеротической бляшки [154,155]. При оценке, проводимой гиполипидемической терапии выявлена корреляция RAGE с длительностью прием лекарственных препаратов (r=0,39, p=0,043) и их дозировкой (r=0,38, p=0,026) (Рисунок 13).

Помимо этого, повышение RAGE во 2 группе пациентов можно связать с развитием транзиторной гипергликемии (n=7) в условиях острой ишемии

миокарда и выявлением СД2 у части пациентов (n=11) в данной группе в течение 10-15 месяцев после события.

В группе пациентов с ИБС и СД2 уровень RAGE в артериальной крови был достоверно выше, чем в венозной (r=0,77, p=0,000). В этой же группе определены положительные корреляции RAGE в венозной крови с уровнем фибриногена – одного из ключевых медиаторов гемостаза (r=0,32, p=0,030), имеющих тесную взаимосвязь с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии [156].

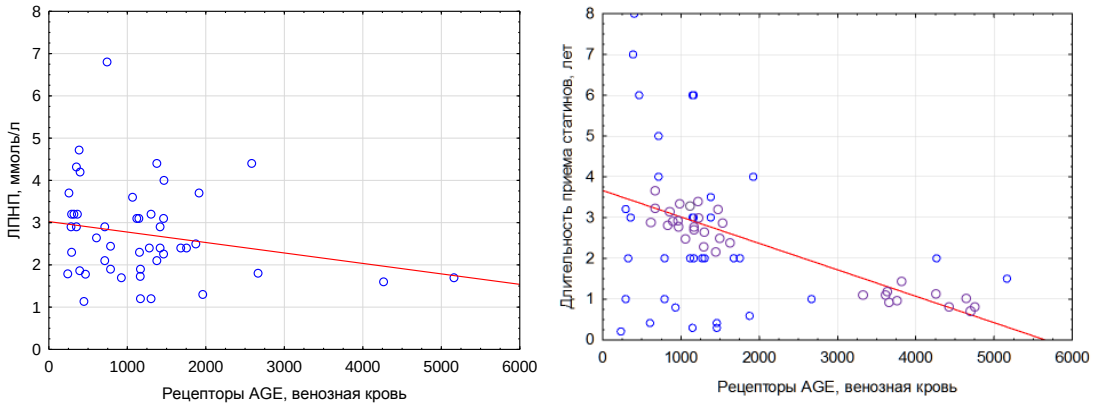


Рисунок 13. Взаимосвязь уровня RAGE с уровнем ЛПНП и длительностью гиполипидемической терапии.

Кроме того, нами было выявлено достоверное повышение уровня RAGE у пациентов 1 группы с диабетической нефропатией (p=0,024). Считается, что RAGE является активным участником двух основных механизмов формирования ДН: гликирования и оксидативного стресса. В результате повреждения базальной мембраны в почечных клубочках начинается гиперфильтрация белков и липидов, что приводит к постепенному развитию микрососудистых осложнений СД2 [157].

Окисленный ЛПНП стимулирует выброс ангиотензина II, что приводит к ускоренному синтезу TGF-β1и последующему фиброзированию гломерул [158]. При анализе данных нами была получена устойчивая отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня RAGE и TGF-β1 в венозной крови в группе пациентов с ИБС и СД2 (r=-0,35, p=0,012).

5. Анализ результатов исследования факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, маркеров неспецифической воспалительной реакции, конечных продуктов гликирования и их рецепторов в зависимости от тяжести поражения коронарного русла

В результате анализа полученных данных, нами был сделан вывод об активном участии исследуемых параметров в прогрессировании атеросклеротического процесса в стенке КА в условиях гипергликемии. У большинства пациентов с ИБС и СД2 (1 группа) по результатам КАГ было выявлено более тяжелое многососудистое поражение КА (60,25%), тогда как у пациентов без СД2 (2 группа) подобное поражение КА наблюдалось только у 33,92% (Рисунок 14).

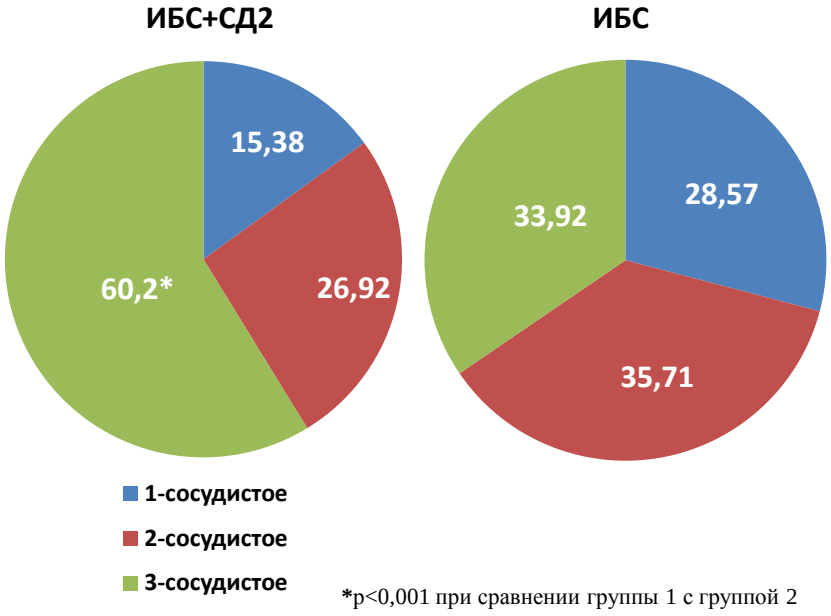


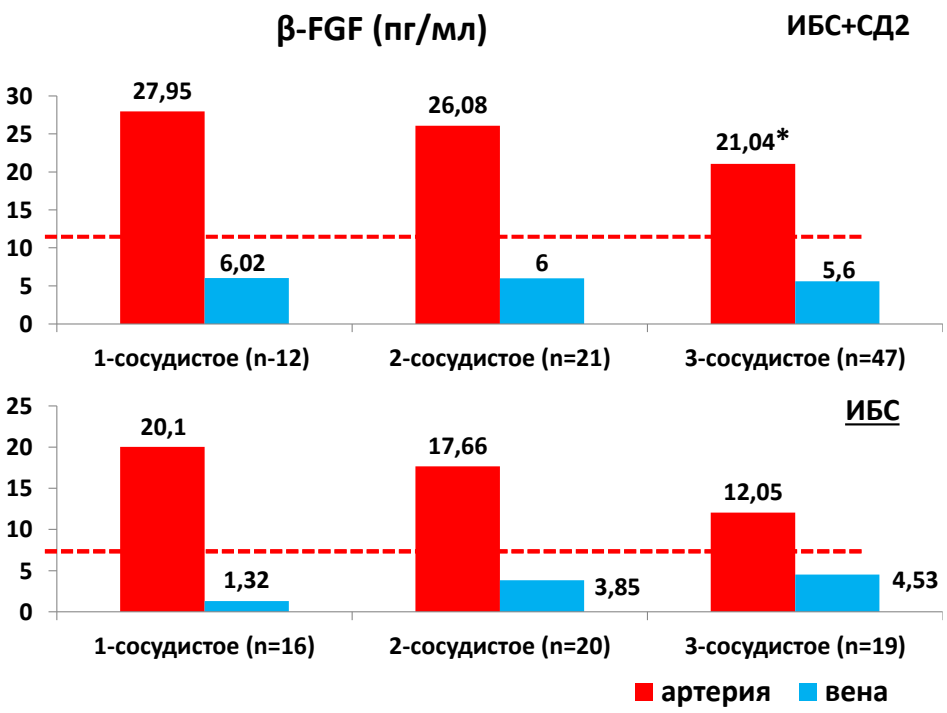
Рисунок 14. Степень поражения КА в 1 и 2 группах обследуемых пациентов

Представляло интерес сравнение результатов исследования уровня факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, маркеров неспецифической воспалительной реакции, конечных продуктов гликирования и их рецепторов в зависимости от тяжести поражения КА у пациентов с ИБС и

степени компенсации углеводного обмена. Следует отметить, что в анализ были включены пациенты только с хроническими формами ИБС.

При изучении уровней β-FGF у пациентов с различной степенью поражения КА нами было получено достоверное двукратное повышение данного параметра в артериальной крови у пациентов 1 группы с 3-сосудистым поражением КА (r=0,43, p=0,036) по сравнению с пациентами 2 группы (Рисунок 15).

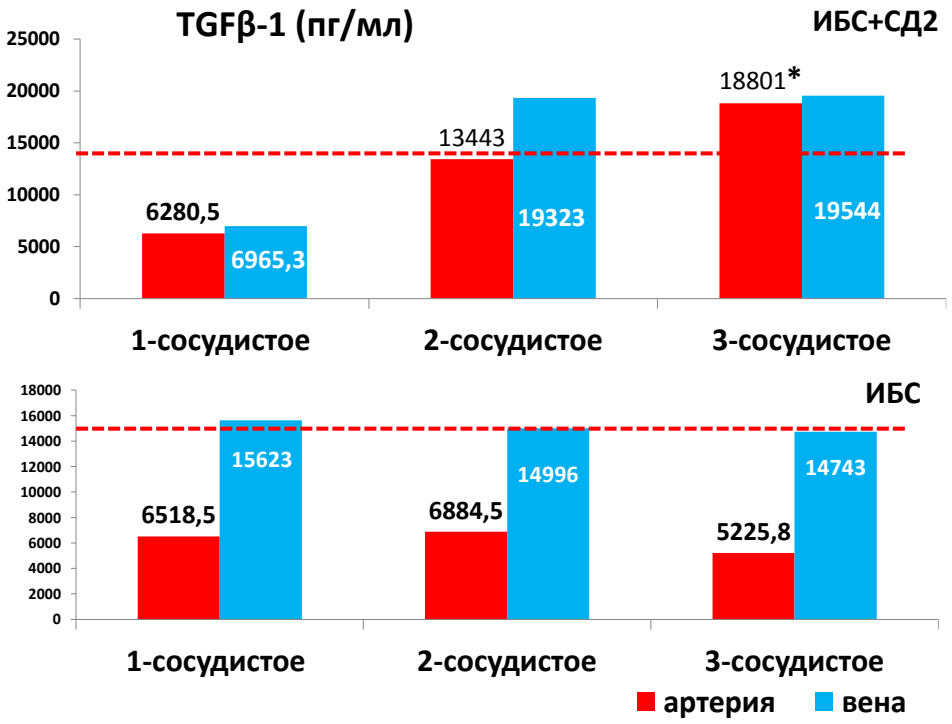
Наблюдается постепенное снижение уровня β-FGF в артериальной крови при увеличении количества пораженных КА. Ряд авторов связывают подобные изменения со снижением синтеза фибробластами их факторов роста в различные стадии заболевания. Однако степень снижения в группе пациентов с ИБС и СД2 была незначительной, что связано с негативным влиянием гипергликемии. Показатели в венозной крови существенно не отличались.



*p=0,036 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

Рисунок 15. Уровень β-FGF в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла

При сравнении уровней TGFβ1 в артериальной и венозной крови у пациентов с различной степенью поражения КА было отмечен постепенное увеличение синтеза фактора роста TGFβ1 в группе пациентов с ИБС и СД2 по мере прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудах (r=0,41, p=0,033) (Рисунок 16). При этом у пациентов с тяжелым поражением КА отмечалось повышение уровня TGFβ1 как в венозной, так и в артериальной крови, что указывает на формирование необратимых локальных процессов фиброза в миокарде. Тогда как в группе пациентов без СД2 уровень TGFβ1 был примерно одинаков и находился в пределах референсных значений.

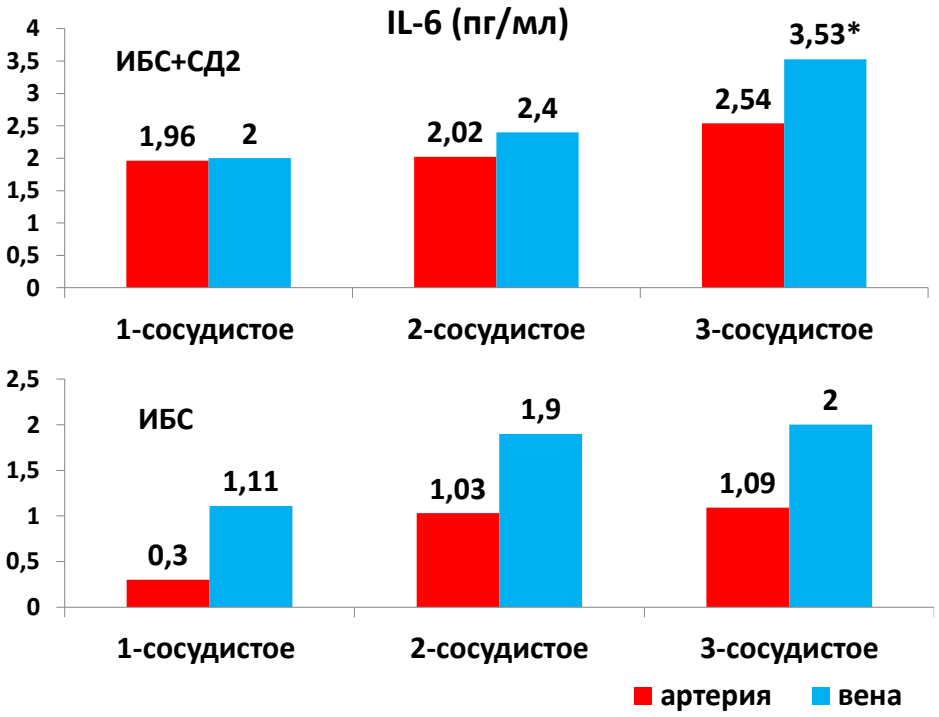


*p=0,033 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

Рисунок 16. Уровень TGFβ-1 в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла

Уровень IL-6 в артериальной и венозной крови у пациентов 1 группы с 3-х сосудистым поражением был достоверно выше данных пациентов 2 группы

(r=0,10, p=0,022) (Рисунок 17). Полученная корреляция подтверждает участие провоспалительных маркеров в поражении эндотелиальной стенки.

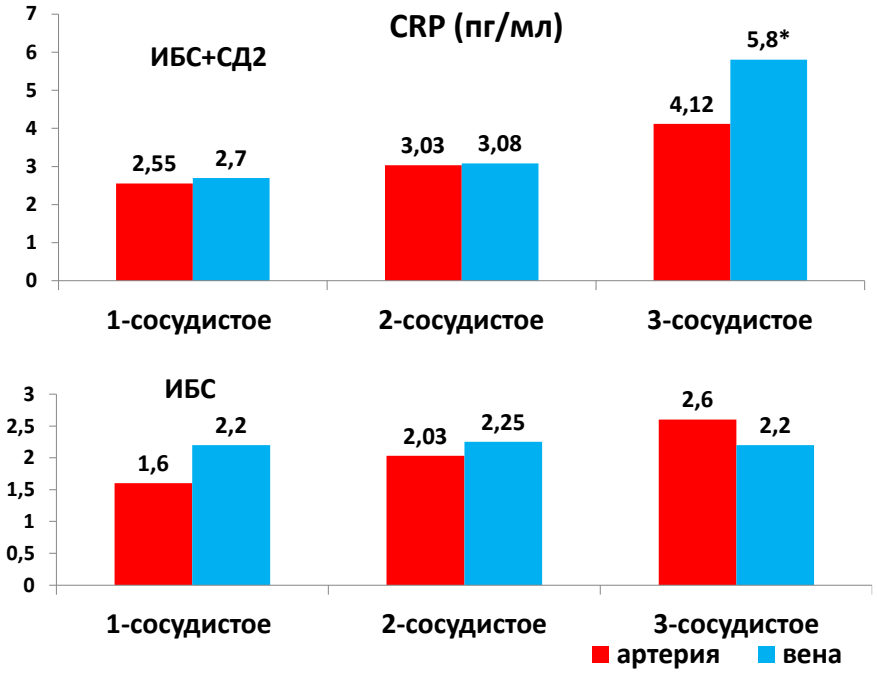


*p=0,022 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

Рисунок 17. Уровень IL-6 в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла

При распределении пациентов в зависимости от тяжести поражения, закономерным было выявление трехкратного увеличение уровня CRP у пациентов 1 группы в венозной крови (p=0,049) по сравнению с пациентами 2 группы без СД2 при многососудистом поражении (Рисунок 18).

Уровень PLGF менялся в зависимости от степени поражения КА при хронических формах ИБС, однако подобные изменения были не достоверны (Рисунок 19).



*p=0,049 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

Рисунок 18. Уровень CRP в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла

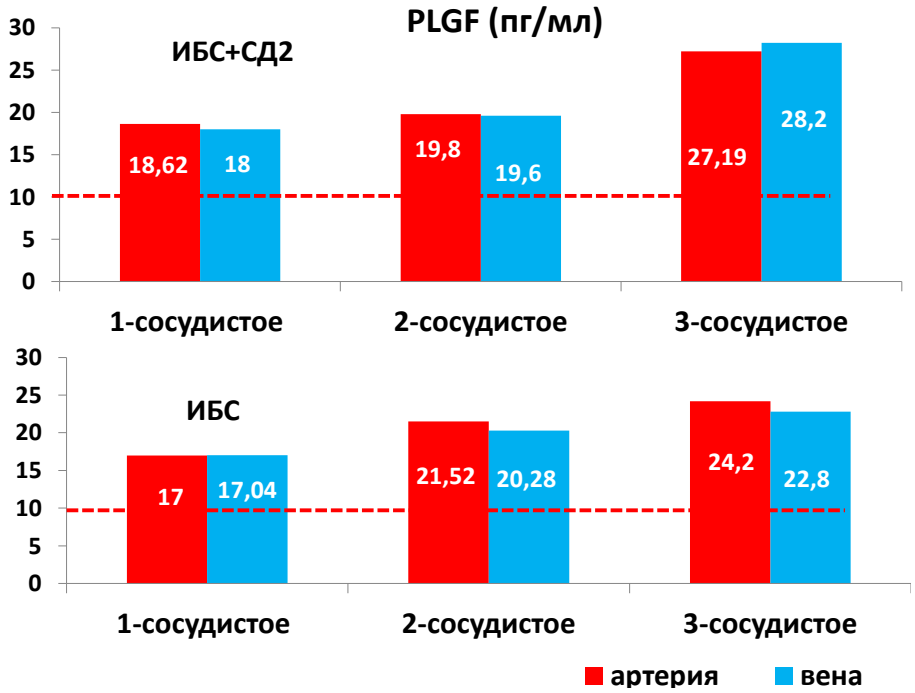
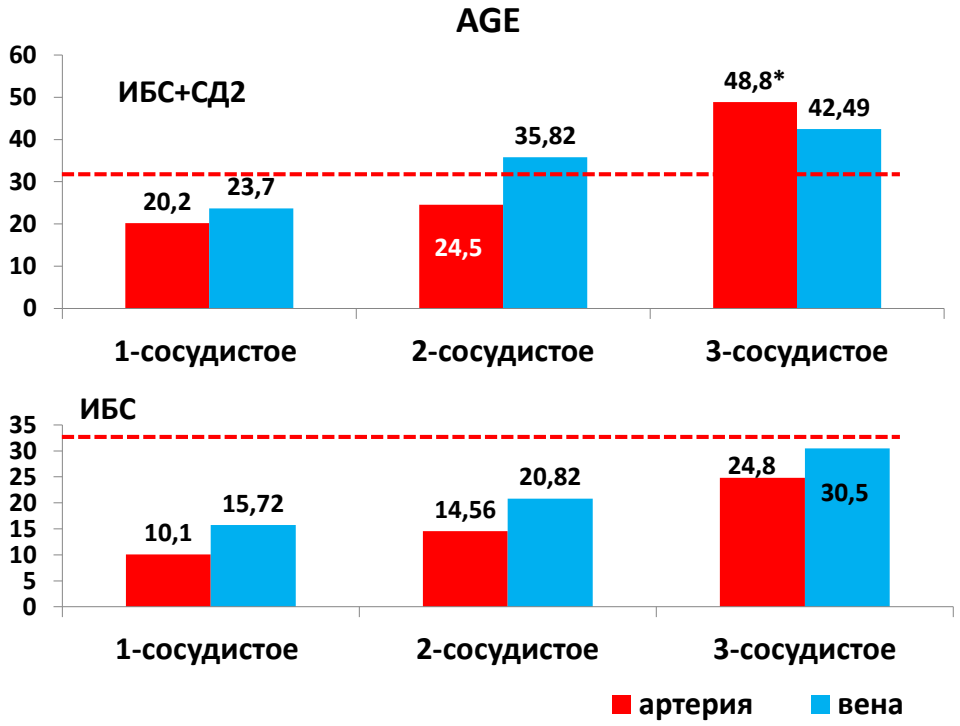


Рисунок 19. Уровень PLGF в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла

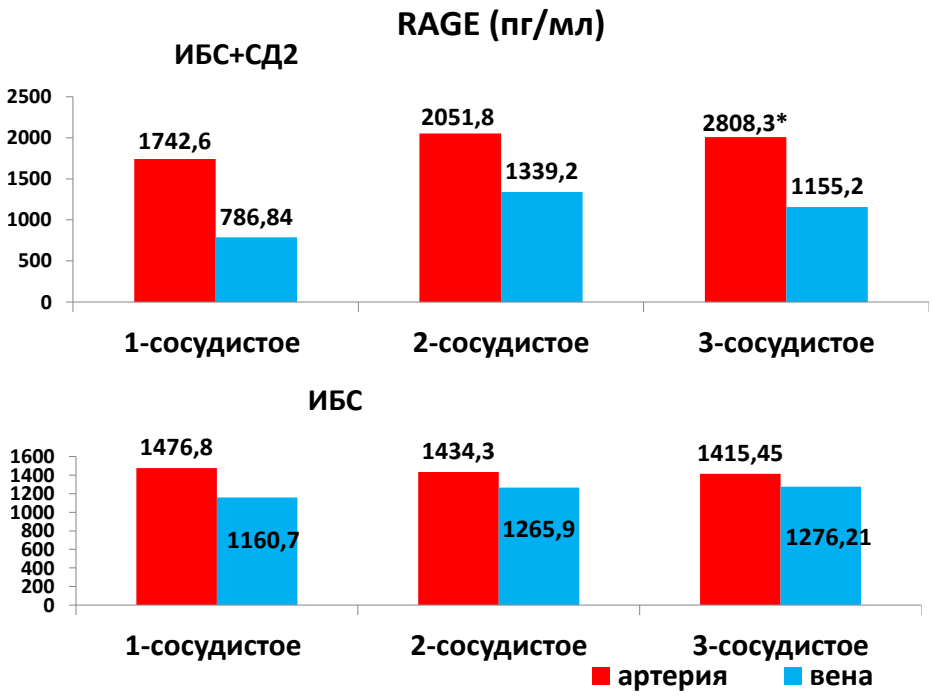
Была получена достоверная разница между уровнями AGE в артериальной крови у пациентов 1 группы с 3-х сосудистым поражением (r=0,19, p=0,05) (Рисунок 20). Известно, что накопление AGE ассоциировано с возрастными изменениями. Поскольку исследуемые группы пациентов были примерно одного возраста, можно сделать вывод о существовании негативной взаимосвязи избытка AGE и значимого поражения КА при СД2.

При распределении пациентов в зависимости от степени поражения КА, была получена достоверная разница между уровнем RAGE в артериальной крови у пациентов 1 и 2 группы (r=0,23, p=0,009) (Рисунок 21).



*p=0,05 при сравнении пациентов 1 группы с различным поражением КА

Рисунок 20. Уровень AGE в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла



*p=0,009 при сравнении 1 и 2 групп

Рисунок 21. Уровень RAGE в артериальной и венозной крови у пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от поражения коронарного русла

Таким образом, можно сделать вывод о существовании негативного влиянии негликемических механизмов повреждения эндотелия, включающих в себя процессы фиброзирования в сочетании с атеросклеротическим процессом у пациентов с тяжелым поражением КА. Очевидно, что в условиях хронической гипергликемии данные процессы только ускоряются.

6. Характеристика пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

В исследование было включено 38 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST по 19 человек из 1 и 2 групп с ИБС. Выделенные группы больных с ОКС не различались по возрасту, длительности ИБС, данным ЭХО-КГ.(Таблица 13).

Таблица 13. Сравнительная характеристика пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

Параметры	Группа 1 (ИБС+СД2) ОКС без подъема сегмента ST n=19, Me [Q25; Q75]	Группа 2 (ИБС) ОКС без подъема сегмента ST n=19, Me [Q25; Q75]
Пол, n (%):		
Женщины	8 (42,1)	6 (31,5)
Мужчины	11 (57,8)	13 (68,42)
Возраст, годы	69 [62;76,5]	67 [56;72,5]
Курение, n (%)	10 (52,63%)	7 (36,84%)
HbA1c, %	**7,3 [7,05;8,05]***	5,1 [5;7,2]
Длительность ИБС, годы	5,4[0,9;11,3]	4,9 [2;10]
АГ, n (%)	18 (94,7)	14 (73,68)
Длительность АГ, годы	15 [10,5;21,5]	9,5 [5,5;17,75]
ПИКС, n (%)	5 (26,31)	7 (36,84)
ХБП стадии 1-3, n (%):	9 (47,36)	1 (5,2)
1 – ая	1 (5,2)	-
2 – ая	4 (21,05)	-
3 – я	4 (21,05)	1 (5,2)
ФВ, %	55 [51;60]	58,5 [54,74;63]
ИММЛЖ, г/м²	136 [131;165]	133 [107,5;172]
ЛПНП , ммоль/л	2,11 [1,7;2,82]	4 [2,5;4,31]
Поражение, n (%):		
1-сосудистое поражение	2 (10,52)	5 (26,31)
2-сосудистое поражение	7 (36,84)	6 (31,5)
3-сосудистое поражение	9(47,36)	8 (42,1)

*p<0,05 при сравнении пациентов 1 и 2 групп

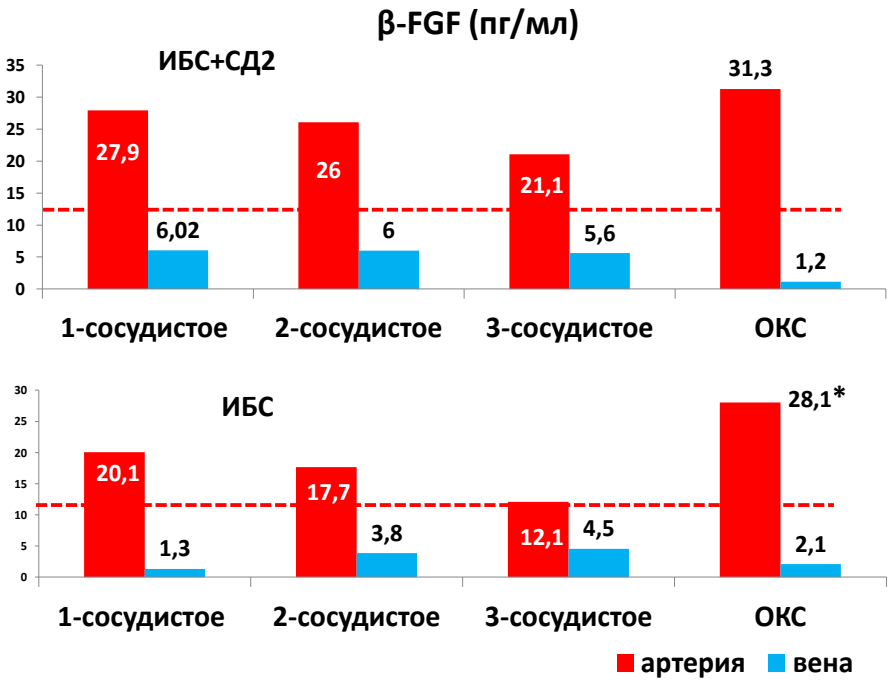
Во всех группах преобладали мужчины. Отмечено, что среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, включенных в исследование у двоих СД2 был выявлен впервые. В 1 группе у половины больных была диагностирована ХБП, что можно считать закономерным развитием осложнений СД2, длительность которого в среднем составила 11 лет.

Обращало на себя внимание повышение уровня ЛПНП в 1 группе, несмотря на ранее проводимую гиполипидемическую терапию у 87% пациентов. В группе пациентов без СД2 гиполипидемическую терапию получали только 52,63% (n=10). По результатам КАГ более тяжелое 3-х сосудистое поражение КА со стенозом ствола ЛКА наблюдалось в группе пациентов с СД2. Всем пациентам были проведены ЧКВ. Однако, несмотря на проводимую терапию, у 2 пациентов через 12 месяцев развился повторный эпизод ОКС, у 3 пациентов констатирована смерть от ССЗ.

6.1 Анализ результатов исследования факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста, маркеров неспецифической воспалительной реакции, конечных продуктов гликирования и их рецепторов у пациентов ОКС без подъема сегмента ST

При сравнении уровней β-FGF в артериальной и венозной крови нами было выявлено повышение данного параметра у пациентов с наличием ОКС в 1 и 2 группах (p=0,038) по сравнению с данными пациентов с хроническими формами ИБС (Рисунок22). Учитывая наличие тесной связи между фибробластами и кардиомиоцитами, такое повышение уровня факторов роста можно считать ответом на развитие острой ишемии миокарда.

Уровни TGF-β1 в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС не отличались от данных у пациентов с хроническими формами ИБС (Рисунок23).



*p=0,038 при сравнении пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС во 2 группе

Рисунок 22. Уровень β-FGF в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС в сравнении с хроническими формами ИБС с различной степенью компенсации углеводного обмена

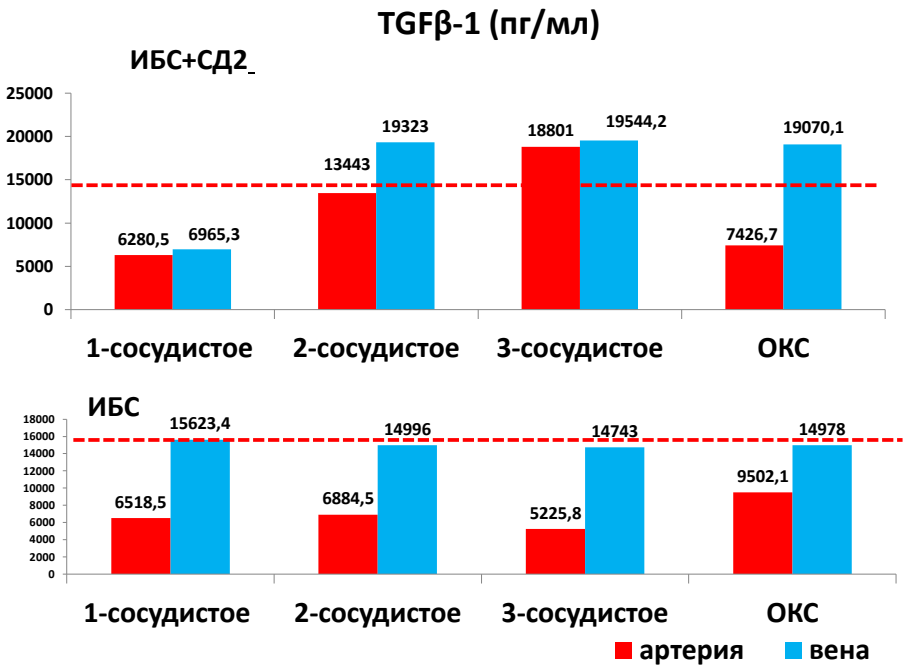
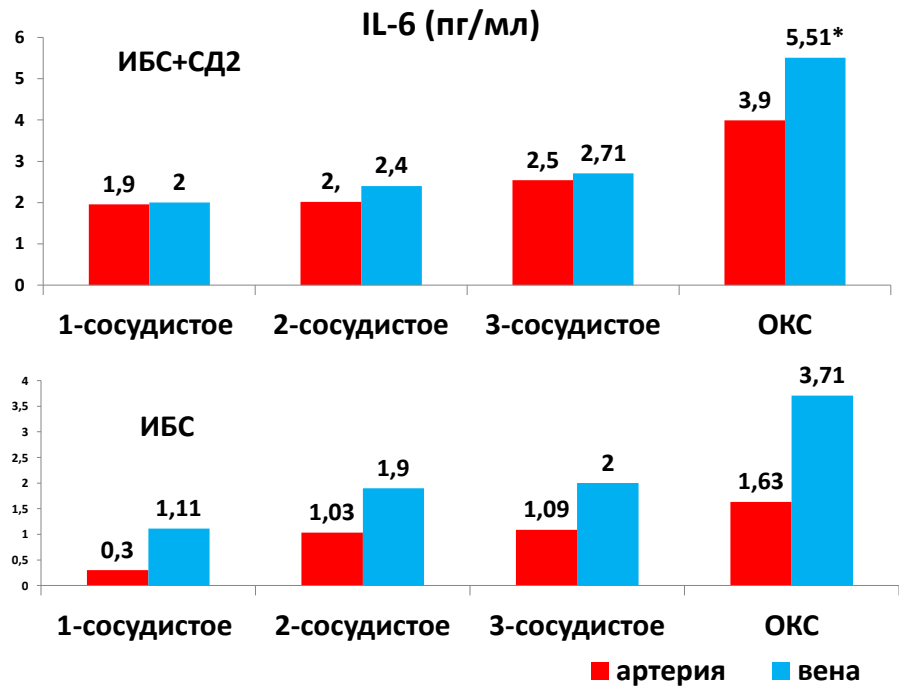


Рисунок 23. Уровень TGF-β1 в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС с различной степенью компенсации углеводного обмена

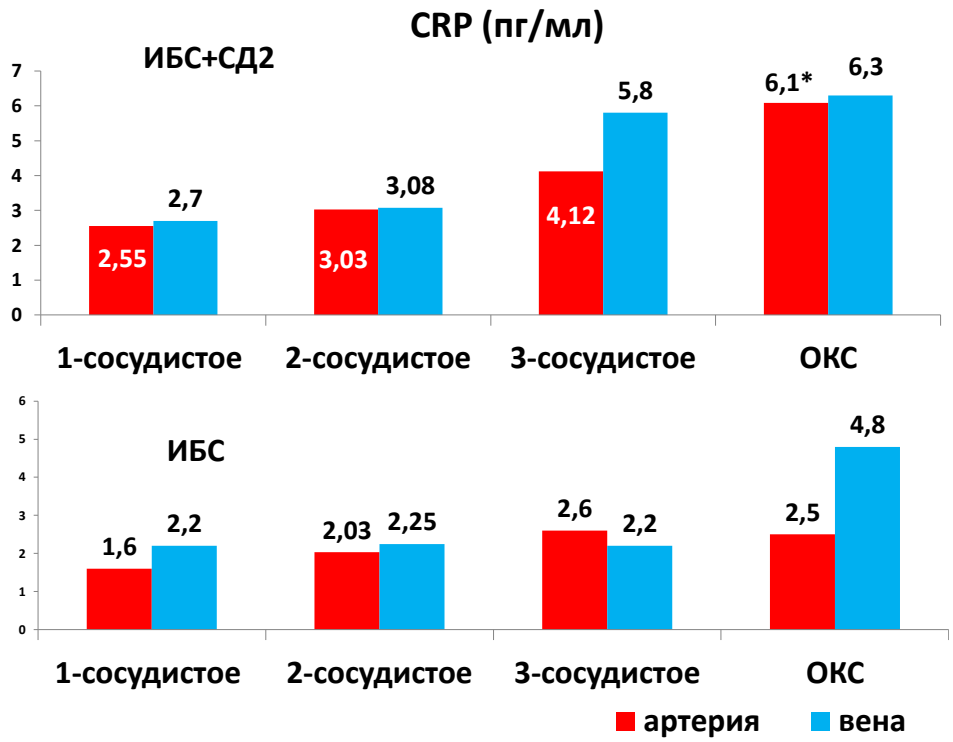
При сравнении уровней IL-6 в артериальной и венозной крови было выявлено его достоверное повышение у пациентов с ОКС в 1 группе (r=0,41, p=0,045) по сравнению с пациентами без СД2 (r=0,41, p=0,045) (Рисунок 24).



*p=0,045 при сравнении пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС в 1 группе

Рисунок 24. Уровень IL-6 в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС с различной степенью компенсации углеводного обмена

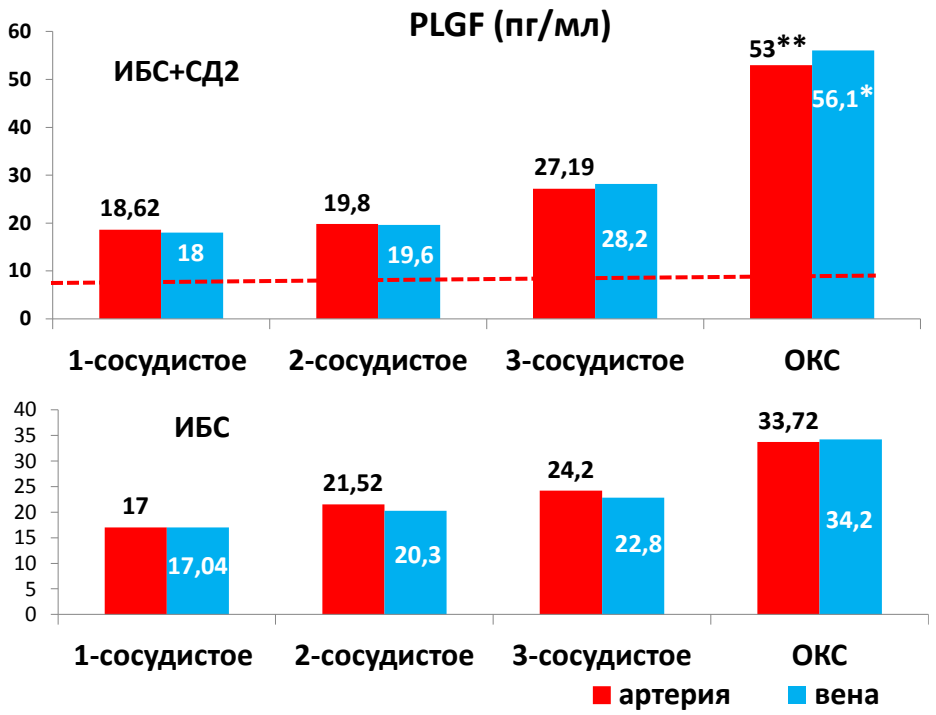
Как было отмечено ранее для пациентов с ОКС характерно повышение уровня CRP. Однако при сравнении результатов обследования у пациентов с различным поражением сосудистого русла в 1 группе значения CRP при ОКС были примерно равны при многососудистом поражении. Уровень CRP в артериальной крови у пациентов с ОКС в 1 группе был достоверно выше, чем у пациентов 2 группы (r=0,21, p=0,035), что отражает большую интенсивность воспалительного процесса в эндотелии при СД2 (Рисунок 25).



*p=0,035 при сравнении 1 и 2 группы

Рисунок 25. Уровень CRP в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС с различной степенью компенсации углеводного обмена

В группе пациентов с ОКС 1 и 2 групп было выявлено трехкратное увеличение PLGF по сравнению с пациентами, имеющими хронические формы ИБС. Это позволяет рассматривать данный показатель как маркер острой ишемии миокарда. Стоит отметить, что уровень PLGF был достоверно выше у пациентов в 1 группе (ИБС и СД2) как в артериальной (p=0,027), так и в венозной (p=0,032) крови по сравнению с данными у лиц 2 группы (ИБС) (Рисунок 26). Полученные данные позволяют сделать вывод о влиянии гипергликемии на синтез данного фактора роста.

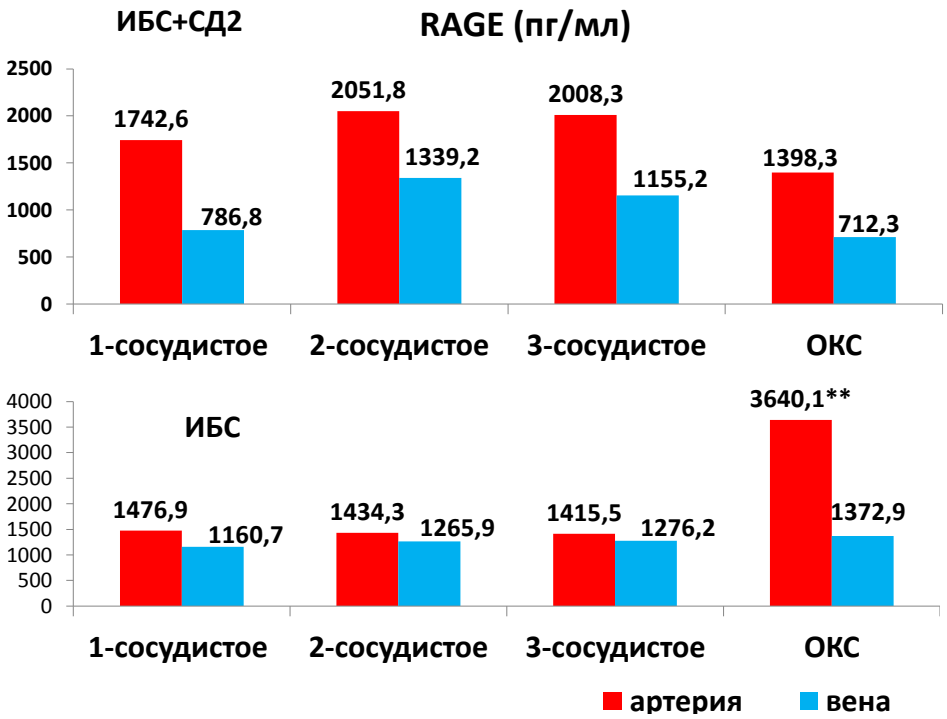


* p=0,032 при сравнении данных в венозной крови 1 и 2 групп

** p=0,027 при сравнении данных в артериальной крови 1 и 2 групп

Рисунок 26. Уровень PLGF в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС с различной степенью компенсации углеводного обмена

Достоверных различий уровня AGE у пациентов с ОКС и хронических формах ИБС получено не было. Однако при сравнении полученных данных RAGE внутри 2 группы у пациентов с ОКС было выявлено его достоверное двукратное увеличение (p=0,030), что позволяет рассматривать RAGE как один из диагностических маркеров некроза миокарда (Рисунок 27).



* p=0,030 при сравнении данных пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС во 2 группе

Рисунок 27. Уровень RAGE в артериальной и венозной крови у пациентов с ОКС и хроническими формами ИБС с различной степенью компенсации углеводного обмена

Подобные значимые изменения уровней факторов роста фибробластов, плацентарного фактора роста и рецепторов конечных продуктов гликирования у пациентов с ОКС позволяют рассматривать их в качестве возможных маркеров острой ишемии миокарда. Возможно, следует учитывать их значение при разработке новых методов диагностики, что позволит снизить риск развития внезапной смерти у пациентов с нестабильной стенокардией.

7. Взаимосвязь развития хронической сердечной недостаточности с конечными продуктами гликирования и их рецепторами

Опубликованные данные исследований in vivo предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE, RAGE и степенью сердечной недостаточности (СН) [107,159]. Нам представлялось целесообразным сравнить данные уровней AGE и RAGE у пациентов в зависимости от наличия ХСН. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХСН. Группу с ХСН составили пациенты II-III функционального класса.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, количеству курящих, ИМТ, а также длительности СД2 и ИБС. Закономерным было и выявленное достоверное увеличение ИММЛЖ (p<0,001) у пациентов с ХСН. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице (Таблица 14).

Таблица 14. Клиническая характеристика пациентов с ХСН и без нее.

Параметр	ХСН + n=30, Me [Q25; Q75]	ХСН - n=75, Me [Q25; Q75]
Пол, n (%): Женщины Мужчины	 41 (45,5) 49 (54,4)	 36 (48) 39 (52)
Возраст, годы	66 [59;75]	64 [56;70]
Курение, n (%)	40 (44,4)	33 (44)
Индекс массы тела, кг/м2	29,39 [27,1;32,6]	29,46 [27,1;32,4]
Наличие СД2, n (%)	55 (61,1)	55 (73,3)
Впервые выявленный СД2, n (%)	7(7,7)	11 (14,6)
Длительность СД2, годы	12 [6;18]	7 [4;15]
HbA1c, %	8,15 [5,4;6,9]	6,9 [5,8;7,9]
Длительность ИБС, годы	3 [0,9;8]	2 [0,09;7]
АГ, n (%)	81 (90)	62 (82,6)

Длительность АГ, годы	15 [10;23]	13 [7;20]
ПИКС, n (%)	50 (55,5)	19 (78,57)
ХБП стадии 1-3, n (%): 1 – ая 2 – ая 3 – я	22 (24,2) 9 (10) 11 (12,22) 2 (2,22)	20 (26,6) 8 (10,6) 7 (9,3) 5 (6,6)
ФВ,%	42 [47,5;58]	57 [52;60]
ИММЛЖ г\м²	**194 [129,5;221,5]***	132,5 [112;163,7]
Холестерин, ммоль/л	4,3 [3,63;5,1]	4,68 [3,6;5,7]
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,8;3,17]	2,7 [2,1;3,7]
Результаты КАГ: без поражения 1-сосудистое поражение 2-сосудистое поражение 3-сосудистое поражение	 - 19 (21,38) 22 (24,44) 44 (48,4)	 10 (18,5) 9 (16,6) 15(27,7) 20(37,03)

*p<0,001

При СД скорость накопления AGE в несколько раз выше и процессы естественного старения происходят значительно быстрее, что было продемонстрировано в нашем исследовании на примере пациентов одного возраста. У пациентов с признаками ХСН II-III ФК определены достоверно более высокие значения уровней AGE(p<0,001) в артериальной крови и RAGE (p=0,039) в венозной крови в 1 и 2 группах (Рисунок 28).

В ряде исследований было выявлено, что определение уровня AGE и RAGE в сыворотке крови у больных ИБС может быть независимым прогностическим фактором риска развития СН [50, 160].

Нами было установлено достоверное двукратное повышение уровня β-FGF в артериальной крови у пациентов 1 группы, по уровням значений, ожидаемых для здоровых добровольцев. Уровень TGF-β1 был также достоверно выше у

пациентов с СД2. При этом он продемонстрировал диаметрально противоположные значения при сравнении с уровнем β-FGF в артериальной и венозной крови. Одной из причин повышения уровня TGF-β1 преимущественно в венозной крови, возможно, связано с его участием в патологических процессах, протекающих не только в миокарде, но и других органах (почках, легких). Средние значения IL-6 находились в пределах нормы, достоверно отличаясь между группами. Уровни PLGF, AGE не показали достоверного отличия между значениями в артериальной и венозной крови. Одной из причин этого можно считать стабильность данных параметров.

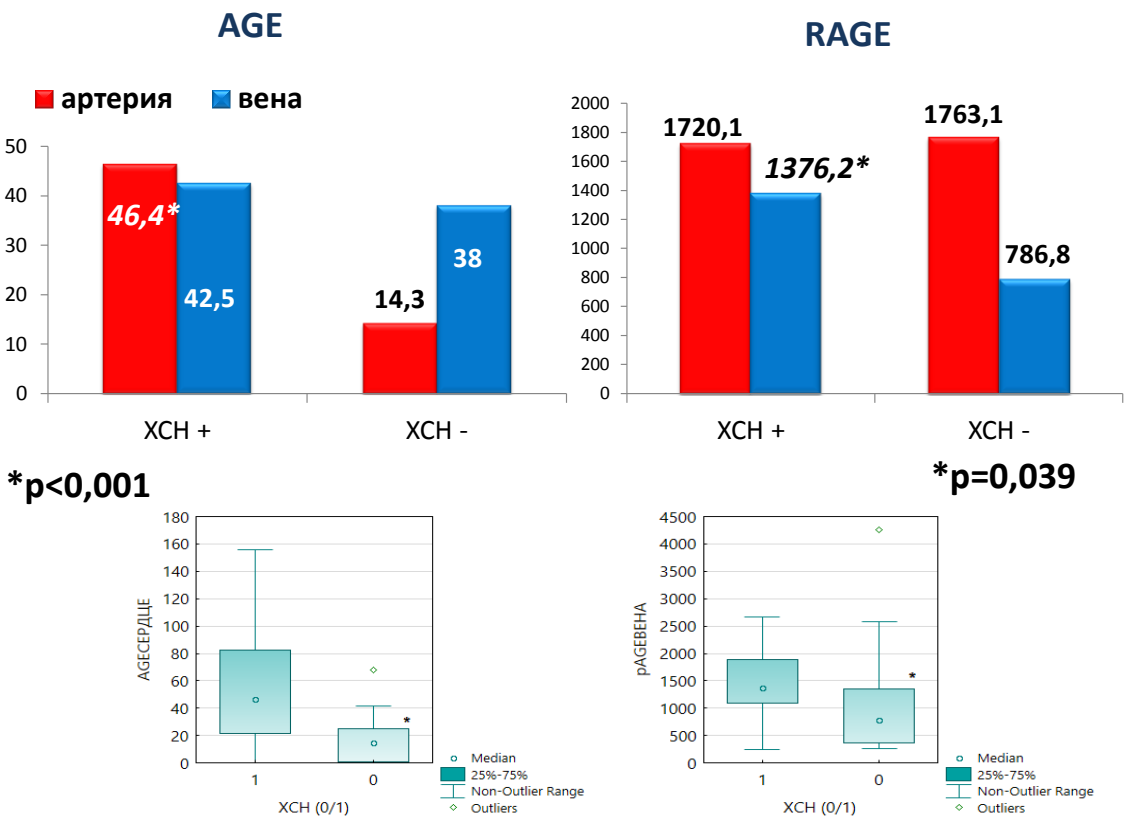


Рисунок 28. Взаимосвязь уровня AGE и RAGE и наличия ХСН у пациентов с ИБС

8. Оценка отдаленных результатов исследования

Все включенные в исследование пациенты наблюдались в течение 12-15 месяцев (средний срок наблюдения 13,7 месяцев). Оценивались следующие параметры: достижение конечной комбинированной точки (ККТ), регистрация новых случаев развития СД2, значения факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования в венозной крови. ККТ считались – развитие летального исхода, госпитализация по поводу нефатального ИМ, нефатального ОНМК.

В 1 группе пациентов (ИБС и СД2) зарегистрировано развитие 17 (21,8%) событий, рассматриваемых нами как достижение ККТ. (Таблица 15).

Во 2 группе пациентов с ИБС без СД2 подобные случаи были зарегистрированы у 3 (5,4%) пациентов, летальных исходов не наблюдалось. В 3 группе пациентов с СД2 без ИБС повторных госпитализаций и летальных исходов также не было отмечено.

Таблица 15. Оценка отдаленных результатов

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78		Группа 2 (ИБС) n=56	
	Всего	Фатальные случаи	Всего	Фатальные случаи
ОНМК, n(%)	7 (8,97)	5 (6,41)	1 (1,78)	-
ОКС, n(%)	**10 (12,8)***	**6 (7,7)***	2 (3,57)	-
Смерть, n(%)		**11 (14,9)****	-	-

*p<0,05 при сравнении группы 1 с группой 2

**p<0,001 при сравнении группы 1 с группой 2

Развитие ОНМК в течение года наблюдения чаще регистрировалось в 1 группе пациентов - 7 эпизодов. Во 2 группе развитие ОНМК наблюдалось только у 1 пациента.

Также в 1 группе за время наблюдения достоверно чаще регистрировалось случаи развития ОКС (p=0,042) - наблюдалось 10случаев ОКС. При этом во 2 группе ОКС был зарегистрирован только у 2 человек.

Нами была проведена сравнительная оценка пациентов 1 группы, достигших ККТ и успешно закончивших исследование. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ и длительности ИБС, а также степени компенсации липидного и углеводного обменов. Однако при анализе отмечено достоверное увеличение длительности СД2 (p<0,05) и АГ у пациентов, достигших ККТ. В этой же группе пациентов в большинстве случаев выявлено тяжелое 3-х сосудистое поражение КА (82,4%), у половины отмечено развитие КИНК (58,8%) и ХБП (52,9%), свидетельствующие мультифокальном атеросклерозе.

Таким образом, можно сделать вывод о наличии более тяжелого соматического состояния пациентов, достигших ККТ. Подробная клиническая характеристика приведена в Таблице 16. Сравнение пациентов 2 группы не проводилось в связи с наличием недостаточной статистической мощности(малая выборка).

Таблица 16. Клиническая характеристика пациентов 1 группы при наблюдении в течение 12-15 месяцев

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2)	
	n=17, Me [Q25; Q75] достижение событий ККТ	n=61, Me [Q25; Q75] успешное завершение исследования
Возраст, годы	66[60,5;75,5]	66 [58;74,5]
Курение, n (%)	4 (23,5)	30 (44,7)

Индекс массы тела, кг/м2	29,4[28,2;35,1]	29,7[27,05;34,9]
Длительность СД2, годы	**18***[10;21]	10[5,7;15,2]
Длительность ИБС, годы	2[1,2;5]	3[0,5;8,7]
HbA1c, %	8[7,4;8,9]	7,8[7;8,9]
АГ, n (%)	17 (100)	58 (95,1)
Длительность АГ, годы	20[15;25]	15[10;21]
ОНМК, n (%)	4 (23,5)	9 (14,7)
ПИКС, n (%)	9 (52,9)	31 (50,8)
ХБП стадии 1-3, n (%): 1 – ая 2 – ая 3 – я	9 (52,9) 5 (29,4) 2(11,7) 2 (11,7)	23 (37,7) 5 (8,2) 15 (24,6) 3 (4,9)
КИНК, n (%)	10 (58,8)	13 (21,3)
ФВ,%	49[46,2;60]	52[47;56]
ИММЛЖ г\м²	166[134,5;179,5]	152[132,5;197]
Холестерин, ммоль/л	4,1[3,3;4,9]	4,2[3,7;5,2]
ЛПНП, ммоль/л	2,2[1,7;2,9]	2,4[1,7;3,3]
КИМ ОСА, мм	1,2[1,1;1,7]	1,1[0,7;1,4]
КАГ, n (%): без поражения 1-сосудистое поражение 2-сосудистое поражение 3-сосудистое поражение	 - - 3(17,6) 14(82,4)	 - 10 (16,4) 15 (24,6) 31 (50,8)
Тип стентов, n (%): с лекарственным покрытием без покрытия	 15(88,2) 2(11,7)	 26 (42,6) 7 (11,5)
ЧКВ на момент включения в исследование, n (%)	12 (70,5)	40 (65,6)

*($p<0,05$) при сравнении пациентов внутри 1 группы

8.1. Анализ летальных исходов

Всего за время исследования летальные исходы были зарегистрированы только в группе пациентов с ИБС и СД2 (n=11, 14,9%), в остальных группах все пациенты исследование закончили успешно (Таблица 17).

Таблица 17. Клиническая характеристика пациентов, умерших за время наблюдения (12-15 месяцев)

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=11, Me [Q25; Q75]
Возраст, годы	75 [65;79,5]
Курение, n (%)	2 (18,8)
Индекс массы тела, кг/м2	29,3 [28,9;29,9]
Длительность СД2, годы	16 [8;19]
Длительность ИБС, годы	2 [2;4,5]
HbA1c, %	8,5 [7,25;9,5]
АГ, n (%)	10 (90,9)
Длительность АГ, годы	18 [11,25;20]
ОНМК, n (%)	2 (18,8)
ПИКС, n (%)	7 (63,3)
ХБП стадии 1-3, n (%): 1 – ая 2 – ая 3 – я	6 (54,5) 3 (27,3) 1 (9,09) 2 (18,8)
КИНК, n (%)	8 (72,7)
ФВ,%	53 [44,5;58,5]
ИММЛЖ г\м²	170 [155;190]
Холестерин, ммоль/л	4,1 [3,5;4,9]

ЛПНП, ммоль/л	2,26 [1,37;3,1]
КИМ ОСА, мм	1,3 [1,15;1,7]
КАГ, n (%): без поражения 1-сосудистое поражение 2-сосудистое поражение 3-сосудистое поражение	- - - 11 (100)
Стентирование КА, n (%): Ствол ЛКА ПМЖА ПКА ОА ВТК	2 (18,8) 8 (72,7) 6 (54,54) 6 (54,54) 2 (18,8)
Тип стентов, n (%): с лекарственным покрытием (DES) без покрытия(BMS)	7 (87,5) 1 (12,5)
ЧКВ через 12-15 месяцев наблюдения, n (%)	6 (54,54)

Средний возраст умерших составил 75 лет, причем половина из них была старше 75 лет. На момент включения в исследование в данной группе пациентов, несмотря на проводимую терапию, отмечены признаки декомпенсации углеводного и жирового обмена: HbA1c был равен 8,5%, ЛПНП – 2,26 ммоль/л, холестерина – 4,1 ммоль/л. Длительность СД2 в среднем составила 16 лет, длительность ИБС около 2 лет.

У 1 пациента по данным ЭХОКГ впервые были выявлены признаки БИМ, у 3 пациентов визуализирован стеноз устья аорты. В анамнезе ПИКС был зарегистрирован у 63,3% (n=7) больных. АКШ ранее перенесли 2 пациента (18,8%). Необходимо подчеркнуть наличие КИНК у большинства пациентов данной группы (72,7%, n=8). У половины из них выявлена ХБП 1-3 стадии (54,5%, n=6). У 5 (45,5%) пациентов наблюдалось значимое снижение уровня гемоглобина.

На момент выписки все 11 пациентов получали гипогликемизирующую, гипотензивную, гиполипидемическую и двойную антиагрегантную терапию. При наблюдении в динамике 3 пациента (27,3%) самостоятельно отменили назначенную терапию, что скорее всего было связано с наличием когнитивных нарушений.

По результатам КАГ в начале исследования в момент включения у всех умерших позднее пациентов выявлено тяжелое 3-х сосудистое поражение КА. ЧКВ в период госпитализации было выполнено 8 (72,7%) пациентам. В большинстве случаев (87,5%) использовались стенты с лекарственным покрытием. Развитие рестенозов было отмечено в 2 случаях (18,8%). Проведение РМ остальным пациентам (n=3) не проводилось. Причиной смерти во всех случаях явилось развитие сердечно-сосудистых катастроф. В частности, в 5 случаях наблюдалось развитие фатального ОНМК. При проведении УЗДС БЦА, в 3 случаях ранее был выявлен значимый стеноз МАГ и утолщение КИМ. Пациентам было рекомендовано проведение реваскуляризации МАГ.

У 6 пациентов 1 группы причиной смерти стало развитие ОКС, а у 3 пациентов, несмотря на проведенное ранее ЧКВ.

8.2 Оценка проводимых методов лечения за время наблюдения

За период наблюдения в 1 группе пациентов с ИБС и СД2 была проведена РМ: ЧКВ у 17 (21,8%) пациентов, АКШ у 3 (3,84%) (Таблица 18). При оценке результатов КАГ, проведенной через 12-15 месяцев, в группе больных с ИБС и СД2 отмечено развитие рестенозов более 70% просвета сосуда у 5 пациентов (6,41%).

Во 2 группе пациентов за время наблюдения РМ была проведена у 12 (21,42%) пациентов: стентирование КА у 8 (14,2%) пациентов, АКШ у 4 пациентов (7,14%). Развитие рестенозов более 70% просвета сосуда в данной группе было выявлено у 2 пациентов (3,5%). В 3 группе пациентов инвазивные вмешательства за время наблюдения не проводились.

Таблица 18. Оценка отдаленных результатов лечения у пациентов 1 и 2 групп

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78	Группа 2 (ИБС) n=56	p
Реваскуляризация миокарда, n (%):	20 (25,64%)	12 (21,42%)	0,124
АКШ	3 (3,84%)	4 (7,14%)	0,701
ЧКВ	17 (21,8%)	8 (14,2%)	**0,029**
Рестенозы, n (%)	5 (6,41%)	2(3,5%)	0,360

Всем пациентам на момент включения в исследование была подобрана гиполипидемическая, антиагрегантная, гипотензивная и сахароснижающая терапия. Отмечены положительные результаты на фоне лечения: достоверное снижение уровня ЛПНП (p<0,05) в 1 группе пациентов (Таблица 19).

Таблица 19. Оценка показателей липидного спектра в динамике

Параметр	Группа 1 (ИБС + СД2) n=78, Me [Q25; Q75]		Группа 2 (ИБС) n=56, Me [Q25; Q75]	
	0 месяцев	12 месяцев	0 месяцев	12 месяцев
ХС, ммоль/л	4,1 [3,6;5,1]	3,9 [3,1;4,6]	4,4 [3,6;5,8]	3,6 [3,1;4,5]
ТГ, ммоль/л	1,51 [1,1;2,1]	1,2 [1,1;1,9]	1,5 [0,9;2,1]	1,4 [1,1;2]
ЛПНП , ммоль/л	**3,4 [1,74;2,82]***	1,8 [1,2;2,5]	2,7 [2;4]	1,5 [1,2;2,3]
ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,8;1,18]	1 [0,8;1,3]	0,9[0,8;1,1]	1,1[0,9;1,3]

*p<0,05 при сравнении данных внутри 1 группы в динамике

Уровень HbA1c в группе пациентов с ИБС и СД2 снизился на 0,7% до 7,2%[6,5;8,8], ИМТ снизился в среднем на2 кг/м2.Случаев ухудшения функции

почек не зарегистрировано. Большинство пациентов отмечало снижение клинических проявлений ИБС, таких как одышка и боли за грудиной.

8.3 Клиническая характеристика пациентов с впервые выявленным СД2 за время наблюдения

Стоит отметить11 (19,6%) случаев развития СД2 во 2 группе в течение 12-15 месяцев наблюдения. У всех пациентов имелся отягощенный наследственный анамнез. На момент включения в исследование у 3 (27,3%) пациентов была избыточная масса тела, у половины (63,6%, n=7) - ожирение 1-2 степени, у 1 пациента - ИМТ был равен 40,1 кг/м².В данной группе у половины пациентов наблюдалось тяжелое 3-х сосудистое поражение КА (p<0,05) (Таблица 20).

Таблица 20. Клиническая характеристика пациентов 2 группы

Параметр	Группа 2 (ИБС без СД2) n=45, Me [Q25; Q75]	Группа 2 (ИБС) Случаи развития СД2 через 12-15 месяцев наблюдения n=11, Me [Q25; Q75]
Возраст, годы	67 [58,7;74,2]	66 [59;69]
Индекс массы тела, кг/м2	27,7 [26,8;31]	29,7 [26,5;34,5]
HbA1c, %	5,3 [4,6;5,8]	6,0 [5,6;6,1]
ПИКС, n (%)	29 (64,4)	9 (81,8)
ХС, ммоль/л	4,4 [3,6;5,2]	4,3 [3,8;4,6]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,2;2,9]	2,5 [2,1;2,9]
КИМ ОСА, мм	1,1 [0,6;1,2]	1 [0,6;1]
КАГ, n (%):без поражения	-	-
1-сосудистое поражение	16 (35,5)	3 (27,3)
2-сосудистое поражение	18 (40)	2 (18,2)
3-сосудистое поражение	11(24,4)	6 (**54,5**)*

*p<0,05 при сравнении внутри 2 группы

У 9 (81,8%) пациентов отмечено наличие ПИКС и АГ. На момент включения в исследование у 2 (18,8%) пациентов было зарегистрировано развитие ОКС с развитием транзиторной гипергликемией. Пациентам была рекомендована диетотерапия, 2 (18,8%) была назначена терапия метформином в связи с впервые выявленной по данным ОГТТ нарушенной толератностью к глюкозе.

Однако в данной группе пациентов через год было выявлено повышение уровня HbA1c до диабетических значений. Пациентам была подобрана ПССП, достигнуты целевые значения гликемии.

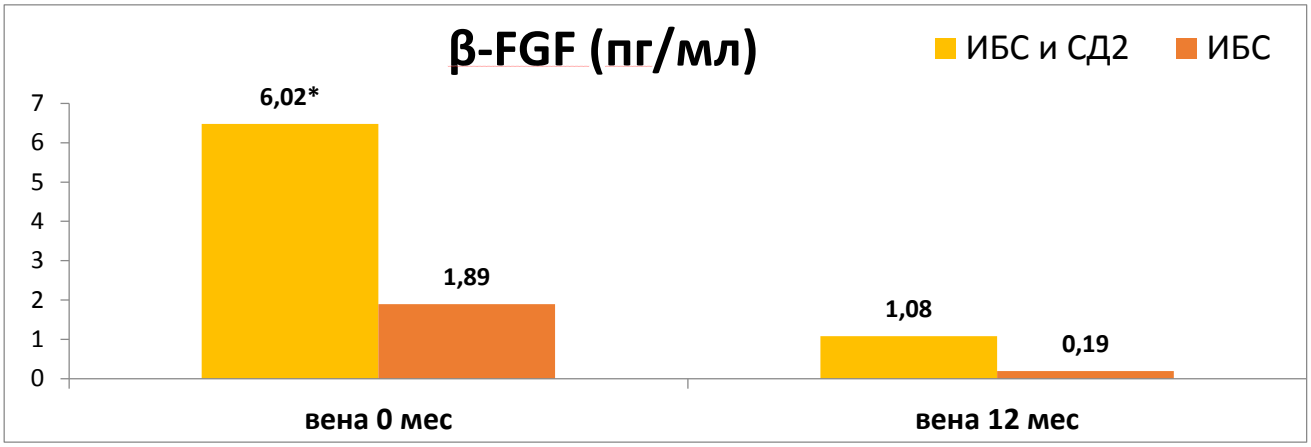
9. Изучение прогностической значимости факторов роста фибробластов, маркеров неспецифической воспалительной реакции и конечных продуктов гликирования у больных ИБС и СД2 в динамике

Забор крови для оценки уровня исследуемых параметров осуществлялся только из кубитальной вены натощак. Больший интерес представляло изучение уровня данных маркеров в группе пациентов после РМ с более тяжелым сердечно-сосудистым анамнезом и проведенным хирургическим лечением, в связи с этим забор крови в динамике был осуществлен у пациентов только 1 (n=67) и 2 групп (n=56).

Нами был проведен анализ характера изменений уровня факторов роста фибробластов через 12-15 месяцев в динамике. Выявлено достоверное снижение синтеза уровня β-FGF(p=0,023) в группе пациентов с ИБС и СД2 через год (Рисунок 29,30).

Таким образом, можно сделать вывод о положительном влиянии на улучшение кровоснабжения тканей сердца. Данное снижение β-FGF можно рассматривать как один из завершающих этапов развития компенсаторных механизмов, в том числе после перенесенного ОКС. Необходимо отметить, что у всех больных в этот период были достигнуты целевые значения гликемии.

Особое внимание стоит уделить полученной устойчивой положительной корреляционной взаимосвязи высоких значений β-FGF в венозной крови со смертностью (p=0,009) (Рисунок 31).



*p=0,023 при сравнении данных в динамике внутри 1 группы

Рисунок 29. Сравнительная оценка уровня β-FGF в динамике в зависимости от наличия СД2

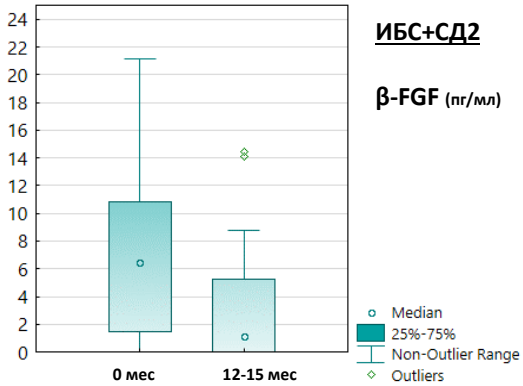


Рисунок 30. Оценка уровня β-FGF в динамике у пациентов с ИБС и СД2

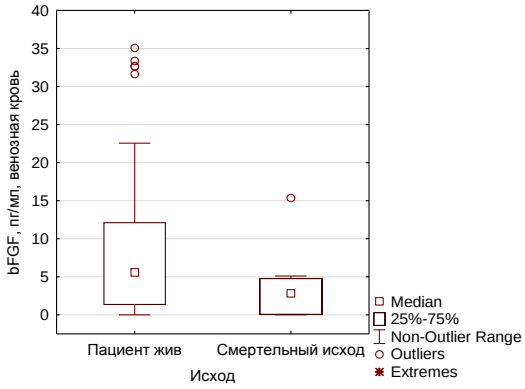
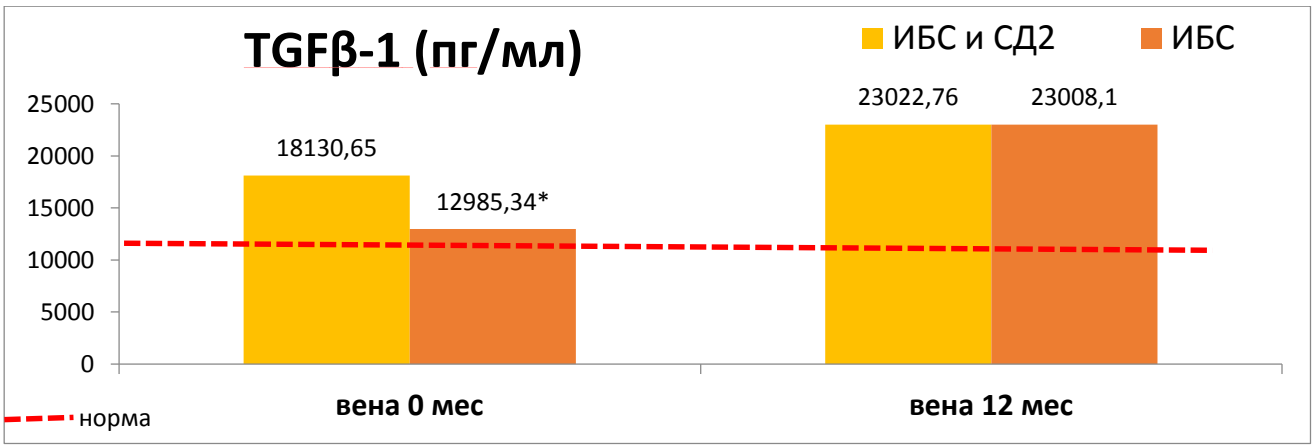


Рисунок 31. Оценка уровня β-FGF в динамике у пациентов с ИБС и СД2

Выявлено достоверное увеличение уровня TGF-β1 в динамике в группе пациентов с ИБС без СД2 (Рисунок 32,33). Это может указывать на меньшую зависимость данного фактора от состояния углеводного обмена и на прямое положительное влияние проведенного оперативного лечения (ЧКВ).



*p=0,006 при сравнении данных в динамике внутри 2 группы

Рисунок 32. Оценка уровня TGF-β1 в динамике в зависимости от наличия СД2

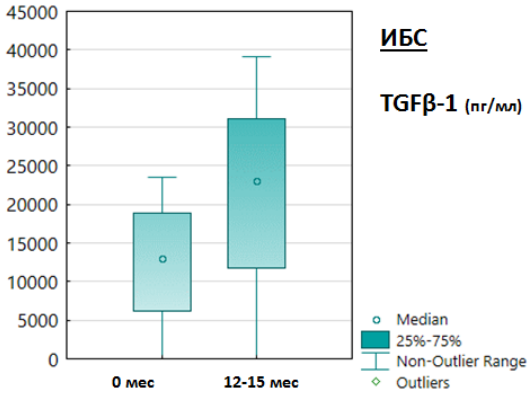


Рисунок 33. Оценка уровня TGF-β1 в динамике у пациентов с ИБС (2 группа)

При этом уровень AGEизменился в незначительной степени (Рисунок 34).

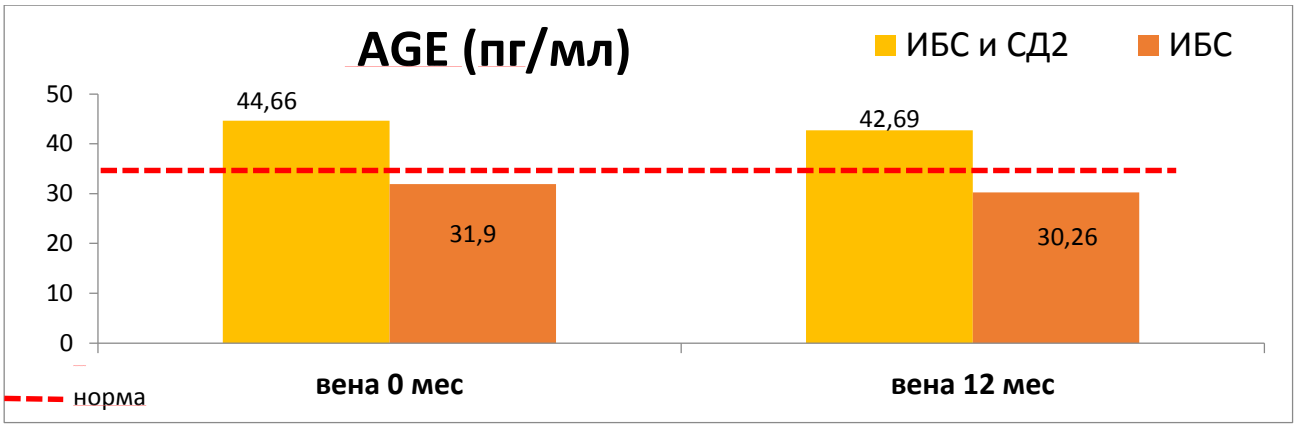
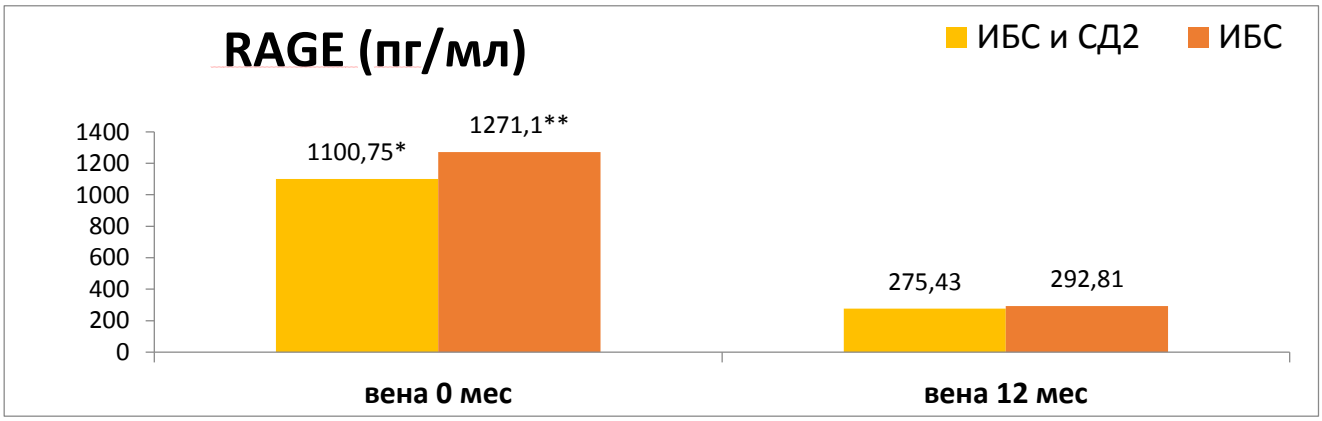


Рисунок 34. Оценка уровня AGE в динамике в зависимости от наличия СД2

Нами было выявлено снижение уровня RAGE, находящегося в тесной взаимосвязи с AGE во всех группах пациентов с ИБС (p=0,013 в 1 группе, p=0,012 во 2 группе) (Рисунок 35,36). Этот факт можно объяснить достижением уровня целевых значений HbA1c на фоне проводимой гипогликемизирующей терапии. Повышение уровня RAGE во 2 группе возможно было связано с развитием СД2 у трети пациентов в течение года наблюдения (Рисунок 37).



*p=0,013 при сравнении данных в динамике внутри 1 группы
**p=0,012 при сравнении данных в динамике внутри 2 группы

Рисунок 35. Оценка уровня RAGE в динамике в зависимости от наличия СД2

Очевиден положительный эффект устранения ишемии миокарда. Учитывая наличие сильных корреляционных взаимосвязей между RAGE и показателями липидного обмена, а также выявленную дозозависимость проводимой

гиполипидемической терапии, можно сделать вывод о положительном терапевтическом эффекте приема статинов на синтез RAGE.

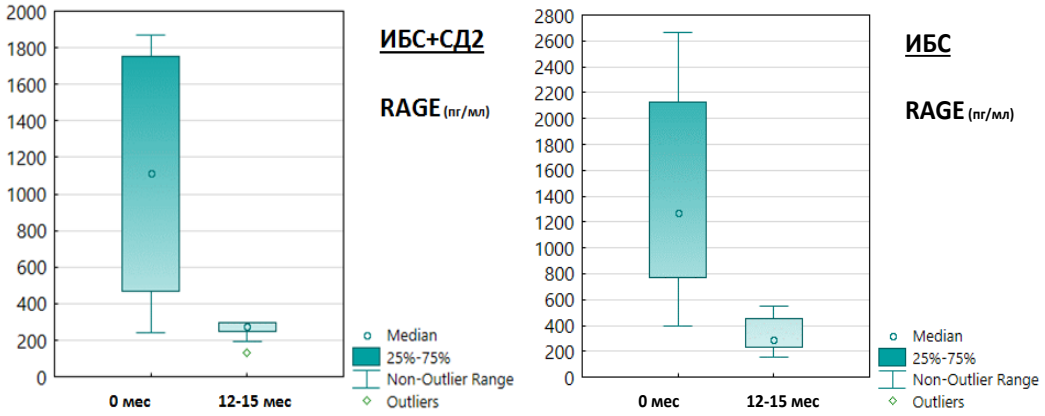


Рисунок 36. Оценка уровня RAGE в динамике у пациентов с ИБС и СД2

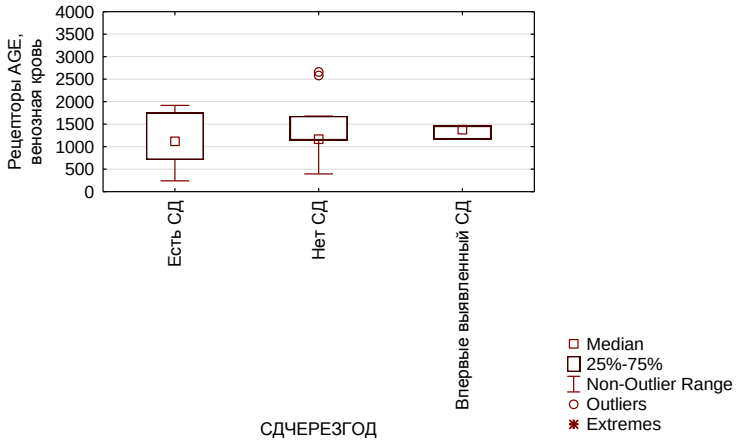
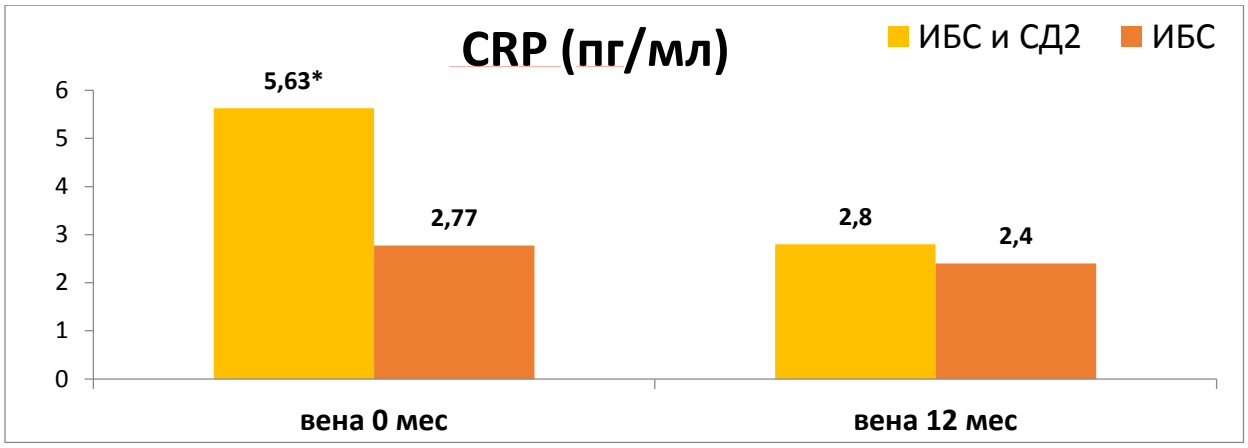


Рисунок 37. Оценка уровня RAGE в динамике у пациентов с ИБС и СД2

Ожидаемым было снижение уровня CRP в динамике (Рисунок 38). Достоверные различия были получены в 1 группе пациентов (p=0,036)(Рисунок 39).



*p=0,036 при сравнении данных в динамике внутри 1 группы

Рисунок 38. Оценка уровня CRP в динамике в зависимости от наличия СД2

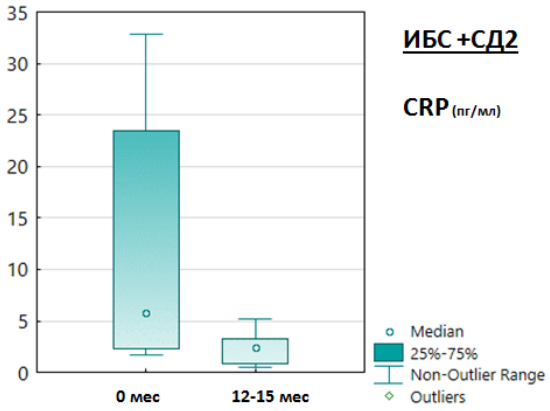


Рисунок 39. Оценка уровня CRP в динамике у пациентов с ИБС (2 группа)

Таким образом, в нашей работе установлено, что повышение уровня β-FGF было ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД. Выявленные нами изменения уровней факторов роста фибробластов и рецепторов конечных продуктов гликирования возможно отражали их участие в формировании атеросклеротического поражения эндотелия, формирования коллатералей и соединительнотканного рубца в поврежденном миокарде (Таблица 21,22).

Таблица 21. Изменение исследуемых параметров через 12-15 месяцев наблюдения в группе пациентов с ИБС и СД2 (1 группа)

Параметр, пг/мл	Ожидаемые значения	1 точка (0 месяцев) Me [Q25; Q75]	2 точка (12-15 месяцев) Me [Q25; Q75]	Значение p
βFGF	0-13	6,48 [1,5; 10,82]	1,08 [0; 5,23]	**0,023**
TGFβ-1	4639-14757	18130,6 [10345,5; 27350,4]	23022 [1156; 28771]	0,909
AGE	0-33	44,66 [15,37; 80,94]	42,69 [37,9; 48,00]	0,594
RAGE	368-4354	1100,75 [466,73; 1753,09]	275,4 [245,9; 298,4]	**0,013**
CRP	0-5	5,63 [2,29; 23,51]	2,8 [1,2; 7,1]	**0,036**

Таблица 22. Изменение исследуемых параметров через 12-15 месяцев наблюдения в группе пациентов с ИБС (2 группа)

Параметр, пг/мл	Ожидаемые значения	1 точка (0 месяцев) Me [Q25; Q75]	2 точка (12-15 месяцев) Me [Q25; Q75]	Значение p
β-FGF	0-13	1,89 [0; 4,35]	0,19 [0; 2,27]	0,136
TGFβ-1	4639-14757	12985,3 [6156; 18900]	23008[11795; 31120]	**0,006**
AGE	0-33	42,19 [17,53; 87,1]	40,26 [39,7; 45,6]	0,575
RAGE	368-4354	1271,1 [772,92; 2130,9]	292,81 [229,09; 450,6]	**0,012**
CRP	0-5	2,77 [1,9; 6,3]	2,4 [0,9; 3,25]	0,368

Положительное влияние гиполипидемической терапии на синтез исследуемых маркеров, возможно, в будущем позволит разработать новые методы лечения.

Клинический случай:

В течение 12-15 месяцев наблюдения было зафиксировано 24 повторных госпитализации в отделение интервенционной кардиологии, среди которых4 пациентам была проведена КАГ по показаниям. В связи с чем, нами был осуществлен забор не только венозной, но и артериальной крови. Представляем типичный случай успешного проведения ЧКВ у пациента с СД2, ИБС и наличием тяжелого 3-х сосудистого поражения КА. При сравнении уровней исследуемых параметров отмечена положительная динамика на фоне проведенного лечения.

Пациент Л., 61 года поступил в отделение интервенционной кардиологии с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что около 6 лет назад при случайном обследовании был выявлен СД2. Далее пациент контроля гликемии не проводил, а назначенный Метформин принимал нерегулярно. Эпизодически отмечал повышение АД (максимально до 180/80 мм рт. ст.), адаптирован к 130/80 мм рт. ст. При поступлении постоянно получал терапию Небивололом5 мг утром, Лозартаном 50 мг 1 таб. утром, Фелодипином 5 мг на ночь. Данных за перенесённые инсульты не получено.

6.01.2013 года впервые развился интенсивный ангинозный приступ, в связи с чем пациент был экстренно доставлен в отделение неотложной помощи с диагнозом ОКС. При поступлении состояние больного относительно удовлетворительное, гиперстенический тип телосложения (ИМТ = 36,17 кг/м²). АД 150-160/80-90 мм рт.ст. ЧСС около 80 в мин. В анализах крови выявлено повышение КФК до 1721 МЕ (норма 10—110 МЕ), тропонина Т до 3,1 нг/мл (норма 0—0,1 нг/мл), СОЭ до 45 мм/ч (2-20), ТГ до 1.75 ммоль/л (0,1 - 1,7);ХС ЛПНП – 3,32 ммоль/л (3,3 - 5,2), креатинина – 65.8 мкмоль/л (63,0 - 110,0), калия 4,1 мкмоль/л. Уровень HbA1c составил 9,4%, гликемия в течение суток 9-13 ммоль/л.

На ЭКГ регистрировались синусовый ритм, ЧСС - 94/мин, элевация сегмента ST в V1-V4 отведениях. При ЭХОКГ выявлены умеренные нарушения локальной и глобальной сократимости (гипоакинезия задневерхнего, среднего и

верхнего перегородочных сегментов), концентрическая гипертрофия миокарда, расширение левого предсердия, увеличение ИММЛЖ до 218 г/м. Клапанных пороков не обнаружено.

07.01.13 при проведении КАГ было выявлено многососудистое поражение: протяженный на 90% стеноз средней трети, окклюзия дистальной трети, 80% стеноз проксимальной трети ПКА с двумя проксимальными стенозами ПМЖА (>90%) и субтотальным протяженным стенозом проксимальной и средней трети ПКА с окклюзией в дистальной трети. Были выполнены экстренная баллонная ангиопластика и стентирование проксимального и среднего сегмента ПМЖА.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больному была назначена двойная антиагрегантная терапия - Аспирин 100 мг и Клопидогрель 75 мг в сутки, усилена гипотензивная терапия (увеличена доза блокаторов кальциевых каналов до 5 мг в сутки). Уровень HbA1c и значения суточной гликемии свидетельствовали о декомпенсации углеводного обмена, что явилось показанием для проведения коррекции гипогликемизирующей терапии: Амарил 2 мг утром.

Через 2 недели после первого эпизода развития ОКС больному было проведено РМ – стентирование ПКА с установкой 3 стентов с лекарственным покрытием (PROMUS), баллонная ангиопластика устья ЗМЖА-1. Операция прошла без осложнений, был получен удовлетворительный ангиографический результат.

В послеоперационном периоде состояние пациента удовлетворительное, болей ангинозного характера не было. На фоне скорректированной гипотензивной терапии уровень АД стабилизировался в пределах нормальных величин. Достигнуты индивидуальные целевые значения гликемии.

Пациент был выписан с диагнозом: ИБС: стенокардия II ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ с Q зубцом 06.01.13). Экстренная баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖА (2 стента DES) от 07.01.13. Атеросклероз коронарных артерий Протяженный стеноз проксимальной трети 80%, средней трети 90%, окклюзия дистальной трети ПКА. Баллонная ангиопластика и

стентирование ПКА (3 стента DES (PROMUS)). Баллонная ангиопластика устья ПМЖА-1 от 14.01.13(1 стент DES). Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4. Сахарный диабет 2 типа. Дистальная диабетическая полинейропатия. Ангиопатия сетчатки. Ожирение 2 ст.

Далее на протяжении 10 месяцев пациент находился под динамическим наблюдением. На фоне проводимой ПССП уровень гликемии регистрировался в пределах 5,8-6,5 ммоль/л в течение дня. Самочувствие оставалось удовлетворительным, эпизоды появления болей ангинозного характера пациент отрицал, уровень АД находился в пределах нормальных величин.

Пациент был повторно госпитализирован с целью проведения контрольной КАГ. При осмотре отмечена положительная динамика снижения веса (-6 кг). В биохимическом анализе крови показатели липидного обмена в пределах целевых значений, HbA1c-6,5%.При проведении ЭХОКГ отрицательной динамики не наблюдалось.

По данным повторной КАГ визуализирован 30% рестеноз ПМЖА, 30-50% рестеноз ПКА, ствол ЛКА не изменен, 70% стеноз устья ДВ1, 30-40% стеноз ОА.

Нами был произведен забор крови из устья аорты и параллельно из кубитальной вены при проведении КАГ во время первой госпитализации и спустя 10 месяцев при повторной. Были определены уровни факторов роста фибробластов, конечных продуктов гликирования и их рецепторов (Рисунок 40).

Данные о снижении уровня согласуются с полученными результатами в 1 группе пациентов с ИБС и СД2.

В клиническом случае продемонстрирован положительный эффект успешной РМ в сочетании с назначением постоянной лекарственной терапии. Достижение компенсации углеводного и липидного обменов привело к значимому снижению уровня β-FGF и AGE как в артериальной, так и в венозной крови. Повышение уровня TGFβ-1 возможно было связано с развитием компенсаторных механизмов фиброзирования миокарда, приведших к развитию ремоделирования ЛЖ в отсроченном периоде.

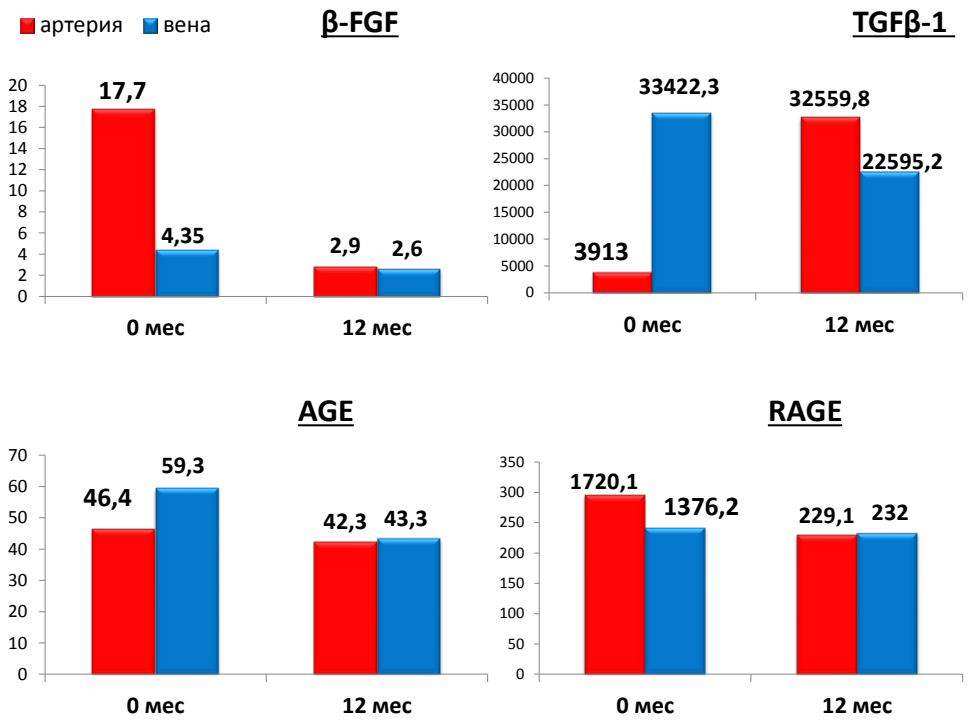


Рисунок40. Оценка исследуемых параметров в динамике на примере клинического случая

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неутешительные данные роста заболеваемости СД2среди населения приняли характер эпидемии. Сегодня СД2 занимает лидирующие позиции среди основных причин ранней инвалидизации и развития внезапной смерти. Вопрос улучшения перфузии сердечной мышцы и ее систолической функции у больных с ИБС с помощью различных клеточных технологии исследуется более 10 лет [161,162]. Поиск новых маркеров своевременной диагностики развития сосудистых осложнений СД2 и разработка методов безопасной персонифицированной терапии позволит избежать развития подобных серьезных проблем в будущем.

Учитывая, что при СД2 во многих случаях имеет место бессимптомное течение ИБС, поиск новых маркеров атеросклеротического поражения сосудистой стенки особенно актуален у подобных больных. Изучение основных механизмов репарации кардиомиоцитов и неоангиогенеза в данных условиях может иметь не только научное, но и клиническое значение.

В нашем исследовании был проведен анализ ряда перспективных методов диагностики атеросклеротического поражения сосудов и хронической ишемии миокарда – факторов роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1). Как известно, факторы роста стимулируют ангиогенез при ИБС, что, по сути, является своеобразной защитной реакцией на хроническую гипоксию и локальное воспаление в сосудистой стенке. Однако стимуляция роста новых сосудов способствует повреждению и дестабилизации атеросклеротической бляшки. При декомпенсации углеводного обмена данные процессы принимают патологический характер и протекают намного быстрее.

Подтверждением этого факта служило выявление более тяжелого многососудистого поражения КА у пациентов с ИБС и СД2 (60,25%, p=0,011) при схожих клинических характеристиках. Для пациентов с 3-х сосудистым поражением КА было характерно наличие ПИКС (p=0,031), а также более тяжелое поражение БЦА. Подобное увеличение частоты многососудистого

поражения КА у больных СД2 по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена, возможно, объясняет неблагоприятный прогноз у подобных пациентов, в том числе и развитие рестеноза у 14 (17,94%) человек в 1 группе против 5 (8,92%) случаев во 2 группе. Полученные результаты согласуются с многочисленными литературными данными о распространенности атеросклеротического поражения КА при СД2 [163].

Нами были определены факторы, ассоциированные с высокой частотой поражения КА и БЦА, такие как СД2, курение, снижение ФВ, увеличение ИММЛЖ, утолщение КИМ.

Развитие ремоделирования ЛЖ, возникающего на фоне декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, обусловлено изменением структурно-функциональных характеристик сердца, интенсивность которых зависит от реактивности соединительнотканного компонента и синтеза компонентов ВМ[165,167].Полученная корреляционная взаимосвязь факторов роста фибробластов и ИММЛЖ (r=0,31, p=0,049) подтверждают результаты исследований, где была отмечена ключевая роль фибробластов в развитии ремоделирования ЛЖ [143].

Существующие литературные данные о негативном влиянии оксидативного стресса на скорость формирования атеросклеротической бляшки за счет окисления липидов в артериальной стенке, а также наличие тесной взаимосвязи факторов роста фибробластов с активным фиброзированием во многих жизненно важных органах (почки, сердце), позволили нам провести сравнительный анализ уровня факторов роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1) в артериальной и венозной крови.

При сравнении данных нами было выявлено достоверное повышение уровня исследуемых факторов роста фибробластов в артериальной и венозной крови у лиц с СД2 и ИБС. При этом полученная положительная корреляционная взаимосвязь уровня TGF-β1 в венозной крови и уровнем HbA1c (r=0,19, p=0,027) подтверждает влияние гипергликемии на синтез факторов роста фибробластов.

Также была получена обратная взаимосвязь уровней AGE и HbA1c в 1 и 3 группах (r=0,32, p=0,030).

Уровни факторов роста фибробластов в артериальной и венозной крови достоверно отличались друг от друга, что может указывать на наличие локального активного атеросклеротического процесса в сосудистой стенке КА. Взаимное влияние факторов роста фибробластов на их синтез только ускоряет патологические процессы фиброзирования и атеросклеротического поражения сосудов, что подтвердила полученная нами корреляционная взаимосвязь между уровнем β-FGF и TGF-β1 в венозной (r=0,23, p=0,014) и артериальной (r=0,22, p=0,010) крови, и что соответствует данным литературы [142, 167].

При сравнении уровней TGF-β1 и β-FGF в артериальной и венозной крови у пациентов с различной степенью поражения КА было отмечено постепенное увеличение синтеза фактора роста TGF-β1 и β-FGF по мере прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудах в группе пациентов с ИБС и СД2, тогда как в группе пациентов без СД2 уровень факторов роста фибробластов был примерно одинаков. Полученные нами данные подтвердили результаты исследований, где была выявлена устойчивая корреляционная взаимосвязь уровня TGF-β1 в венозной крови с выраженностью атеросклеротического поражения КА по данным КАГ [168]. Однако ряд авторы приводят и другие данные, противоречащие полученным в настоящем исследовании, о снижении концентрация TGF-β1у больных с прогрессирующим атеросклерозом [169]. Таким образом, можно предположить о наличии разнонаправленности действия TGF-β1на разных стадиях атеросклеротического процесса. Такую особенность TGF-β1 можно объяснить его физиологическими свойствами: стимуляцией пролиферативных процессов, и продукции компонентов ВМ, вследствие чего наблюдается более активное прогрессирование атеросклероза с увеличением размера бляшек и подавлением пролиферации клеток мышечного слоя сосудистой стенки и соединительнотканного матрикса атеросклеротических бляшек на ранних этапах атеросклеротического поражения.

Выявленное нами повышение уровней TGF-β1 и β-FGF у пациентов с СД2 и ИБС указывает на более активное прогрессирование атеросклеротических процессов в КА и БЦА. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии хронической гипергликемии на атерогенез, в том числе и за счет патологического синтеза изучаемых ростовых факторов, действие которых может оказывать влияние на характер развития атеросклероза КА у пациентов с различными формами ИБС.

В исследовании SMART (Second Manifestation of Arterial Disease) при проведении УЗИ-исследования сонных артерий у 2374 больных с подтвержденными сосудистыми заболеваниями было выявлено, что увеличение КИМ ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии [152]. Мы выявили положительную корреляцию уровня PLGF в венозной крови с толщиной КИМ ОСА (r=0,57, p=0,010) в группе пациентов с ИБС и СД2. Полученные данные подтверждают результаты ряда исследований, где авторы выявили ассоциацию повышения PLGF с более тяжелым атеросклеротическим поражением БЦА даже в молодом возрасте [153]. На толщину КИМ по результатам нашего исследования также негативно влиял уровень AGE в венозной крови (r=-0,76, p=0,028), что было отражено и в других исследованиях [9]. Под влиянием AGE, накапливающихся в условиях активации окислительного стресса при СД2, происходит увеличение продукции коллагена, ламилина и фибронектина в стенке сосудов с изменением их свойств и увеличением жесткости [170]. Жесткость артериальной стенки считается независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии.

Участие AGE в развитии атерогенеза также отражает полученная нами отрицательная корреляция с уровнем ЛПВП у пациентов 1 группы, что согласуется с данными литературы.

Важной особенностью диабетической дислипидемии считается высокая концентрация ТГ в плазме, снижение ЛПВП и значимое увеличение концентрации ЛПНП. По данным литературы особое внимание следует уделять повышению именно ЛПНП, поскольку именно мелкие плотные частицы ЛПНП в

условиях оксидативного стресса изменяют структуру сосудистой стенки [171]. Нами была получена сильная корреляционная взаимосвязь уровня TGF-β1 в венозной крови с уровнем триглицеридов (r=0,18, p=0,035).

Полученные положительные корреляции AGE и TGF-β1 у пациентов с ИБС и СД2 указывают на негативное влияние высокой концентрации AGE на синтез факторов роста фибробластов, что способствует развитию диабетической нефропатии [172]. В условиях токсического действия глюкозы и продуктов окислительного стресса в сочетании с другими нефрогенными факторами (артериальная гипертензия, нарушения почечной гемодинамики, дислипидемия) наблюдается ускорение процессов фиброзирования в почечных клубочках, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и дифференцировку почечных клеток [173]. TGF-β1 считается одним из ключевых медиаторов развития диабетического нефросклероза, при этом стимуляторами синтеза TGF-β1 в клетках клубочках выступают глюкоза и ангиотензин II [174]. Высокие уровни TGF-β1 ускоряют синтез коллагена и других компонентов ВМ (фибронектина, ламинина), что способствует развитию гипертрофии клубочков, утолщению базальных мембран и экспансии мезангия. А стимуляция клеток эпителия канальцев и интерстициальных фибробластов TGF-β1приводит к формированию фиброза интерстиция. В ряде исследований было показано увеличение концентрации TGF-β1 уже в первые дни после развития СД [175].При блокаде рецепторов TGF-β1 индуцируемый гипергликемией синтез коллагена замедляется [176].Выявленная нами стойкая взаимосвязь между уровнем СКФ (r=0,15, p=0,027) и двукратным увеличением уровня TGF-β1 в венозной крови у пациентов с диабетической нефропатией (p=0,05) отражают участие данного фактора в развитии микрососудистых осложнениях СД2[177,178].Назначение иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II замедляют синтез TGF-β1 в почках у пациентов с СД [178,179].

Особое внимание было уделено пациентам с ОКС и ХСН. При сравнении уровней факторов роста фибробластов в артериальной и венозной крови нами было получено повышение уровняβ-FGF у пациентов с наличием ОКС в 1 и 2

группах по сравнению с данными пациентов с хроническими формами ИБС. При развитии ОКС уровень β-FGF повышается в 1,5 раза (r=0,36, p=0,038), что подтверждает значимость данного показателя в качестве предиктора ССС.

В ряде исследований было продемонстрировано снижение уровня TGF-β1 в кардиомиоцитах через час после развития острой ишемии миокарда и ускорение его экспрессии через сутки [180]. При введении TGF-β1 в миокард животным до и после развития ишемии регистрировали замедление патологических процессов, что вероятно связано с подавлением TGF-β1 синтеза TNF-α и экспрессии рецепторов ЛПНП и последующим торможением перерождения макрофагов в пенистые клетки. Ряд авторов считают, что подобное резкое изменение синтеза TGF-β1 связано с его способностью стабилизировать функции эндотелиальных клеток и блокировать адгезию нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов к эндотелию. В нашем исследовании уровень TGF-β1 был примерно одинаков у пациентов с различными формами ИБС. Но при оценке данных в динамике было отмечено достоверное увеличение уровня TGF-β1 на фоне проведенной терапии.

Фибробласты не только активно синтезируют коллаген, что способствует образованию соединительнотканного рубца в месте повреждения, но и секретируют многочисленные проангиогенные факторы (например, PLGF). Подобная способность β-FGF стимулировать рост новых сосудов позволяет рассматривать их как перспективное средство, улучшающее васкуляризацию миокарда.

Считается, что PLGF инициирует процессы воспаления за счет привлечения к месту повреждения в сосудистой стенке циркулирующих макрофагов, усиления синтеза TNF-α и стимуляции роста гладкомышечных клеток, приводящее к утолщению сосудистой стенки и развитию эндотелиальной дисфункции [181]. Интерес к этому фактору возрос после появления результатов ряда исследований, где было показано негативное влияние экспрессии PLGF, ассоциированное с нестабильностью атеросклеротической бляшки и увеличением риска внезапной смерти у больных с ИБС [182]. Стоит отметить специфичность PLGF, поскольку продуцируют его в основном только эндотелиоциты [98]. Также по сравнению с

уже известными маркерами воспаления (например, CRP) или некроза миокарда (тропонин, КФК) PLGF имеет более стабильную форму и по данным некоторых авторов его повышение регистрируется в среднем за 30 дней до предполагаемого развития ИМ [183,184]. Полученные нами данные о 3-х кратном увеличении уровня PLGF при развитии ОКС согласуются с результатами подобных исследований. Очевидно, что исследование PLGF в будущем позволит предупреждать развитие декомпенсации ССЗ.

При СД наблюдается прямая активация фибробластов вследствие нарушения работы полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликозилирования факторов роста фибробластов, образования AGE[9].Опубликованные данные исследований invivo предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE, RAGE и степенью сердечной недостаточности [107,159]. Известно, что при СД AGE и RAGE накапливаются в самих кардиомиоцитах и стенках крупных кровеносных сосудов [103]. Негативное влияние AGE на миокард осуществляется благодаря снижению эластичности сосудистой стенки, диффузному утолщению интимы, дисфункции эндотелия и накоплению в интерстиции коллагена. Эти изменения приводят к нарушению кровотока в аорте и сонных артериях [117]. Проведенный нами анализ уровней AGE и RAGE у пациентов в зависимости от наличия ХСН показал важное участие данных факторов в развитии декомпенсации ССЗ. Полученные данные согласуются с рядом исследований. По данным 4,5-летнего исследования, куда были включены 559 женщин в возрасте постменопаузы, было подтверждено участие AGE и их рецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний[184]. Высокий уровень циркулирующих в крови AGE (95% ДИ 1.08-3.48, p=0,026) и RAGE (95%ДИ, 0.98-1.65, p=0,07) был ассоциирован с высокой смертностью среди женщин старшей возрастной группы с признаками нарушения углеводного обмена. Аналогично, Raposeiras-RoubinS. с соавторами показали, что RAGE является высокочувствительным и специфическим маркером прогноза декомпенсации СН у пациентов с СД [185]. Это и подобные ему исследования показали, что определение уровня AGE и RAGE в сыворотке крови у больных

ИБС может быть независимым прогностическим фактором риска развития СН[50,168].

При оценке ККТ (смерть, нефатальный ОНМК и ОКС) была выявлена тесная взаимосвязь с тяжестью поражения КА и уровнем факторов роста фибробластов. Наблюдаемое снижение уровня β-FGF при изучении в динамике, по мнению ряда авторов, связано со снижением фибробластической активности фибробластов [167].

В ходе экспериментов был продемонстрирован пик увеличения синтеза коллагена и усиление фиброза на 10-12 сутки после развития острой ишемии миокарда. Также наблюдалось усиление синтеза факторов роста фибробластов, что способствовало росту и новообразованию капилляров в пограничной зоне ИМ, связанное, в том числе и с накоплением TGF-β.

Стоит отметить снижение RAGE, находящегося в тесной взаимосвязи с AGE во всех группах пациентов с ИБС (p=0,013 в 1 группе, p=0,012 во 2 группе). Этот факт можно объяснить достижением уровня целевых значений HbA1c на фоне проводимой гипогликемизирующей терапии, а также очевидным положительным эффектом устранения ишемии миокарда. Также в ряде исследований повышение уровня RAGE рассматривалось как маркер развития СД. В нашем исследовании у 24,4%пациентов наблюдалось развитие СД2 в течение 1 года наблюдения, что можно связать с увеличением уровня RAGE в начале исследования.

Учитывая наличие сильных корреляционных взаимосвязей между RAGE и показателями липидного обмена, а также выявленную дозозависимость проводимой гиполипидемической терапии, можно предположить наличие положительного терапевтического эффекта статинов на синтезRAGE.

Двукратное увеличение уровня β-FGF в артериальной крови в исследовании оказалось связанным с высокой частотой смертельных исходов (p=0,009). Целью данной работы не являлась оценка отдаленных результатов оперативного лечения больных с ИБС, поскольку ЧКВ проводилась в разных ЛПУ и в разные сроки наблюдения. Также в 1 группу пациентов с СД2 и ИБС вошли пациенты с разной

тяжестью ИБС и степенью компенсации углеводного обмена и рядом тяжелых сопутствующих заболеваний (пороки клапанного аппарата сердца, хроническая анемия); у большинства из них имелись признаки КИНК и ХБП 1-3 стадии в сочетании со значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов.

Полученные данные демонстрируют необходимость поиска новых методов своевременной диагностики и лечения у данной когорты пациентов, направленных в первую очередь на улучшение перфузии миокарда. Разработка новых методов интервенционных вмешательств на КА и МАГ, способствующих снижению рисков рестенозирования и подавляющих патологическую гиперсекрецию факторов роста, позволит снизить риски развития тяжелых сосудистых осложнений. Поиск новых маркеров раннего поражения сердца и сосудов является важным для своевременного лечебного вмешательства и оценки прогноза у больных СД и ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено достоверное повышение уровня β-FGF (p=0,042), TGF-β1(p<0,001), PLGF (p=0,027) и RAGE (r=0,23, p=0,009) у пациентов с ИБС и СД2, причем уровень β-FGF, PLGF, AGE в артериальной был значимо выше, чем в венозной крови (p<0,001), что может свидетельствовать о влиянии гипергликемии на процессы фиброзирования и формировании локально-воспалительного ответа в миокарде. Выявлено, что двукратное увеличение уровня β-FGF в артериальной крови сопровождалось повышением вероятности развития смертельных исходов (p=0,009).

2. У больных с острым коронарным синдромом уровень β-FGF был повышен в 1,5 раза (p=0,038), RAGE -в 2 раза (p=0,030), PLGF - в 3 раза (p=0,019),что подтверждает значимость данных показателей в качестве маркеров сердечно-сосудистых осложнений.

3. Установлено наличие тесной взаимосвязи факторов роста фибробластов (β-FGF, TGF-β1), провоспалительных маркеров (CRP, IL-6), плацентарного фактора роста (PLGF), конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) с утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии и более тяжелым поражением коронарных артерий (p<0,05).

4. Определена прямая корреляционная связь уровней факторов роста фибробластов (r=0,18, p=0,035), конечных продуктов гликирования (r=-0,32, p=0,031) и их рецепторов (r=0,33, p=0,022) с показателями липидного обмена (триглицериды, ЛПНП). Постоянный прием статинов ассоциировался с достоверным снижением синтеза факторов роста фибробластов через 12-15 месяцев наблюдения.

5. Проведение чрескожных коронарных вмешательств и достижение целевых значений гликемии (снижение HbA1c на 0,7%) приводило к снижению уровней β-FGF, PLGF, AGE, RAGE и провоспалительных маркеров ($p<0,05$) при динамическом обследовании через год.

6. Наличие диабетической нефропатии и снижение СКФ сопровождалось двукратным повышением уровня TGF-β1 ($r=0,15$, $p=0,027$) и RAGE ($p=0,024$), что, вероятно, связано с прогрессированием нефросклероза и развитием микрососудистых осложнений СД2. Влияние исследуемых факторов на развитие диабетической ретинопатии не выявлено.

Практические рекомендации

1. Комплексная оценка уровней факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования может использоваться как дополнительный метод определения рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов СД2.
2. Обеспечение своевременного комплексного подхода в лечении пациентов с СД2 и ИБС за счет достижения целевых значений гликемии, назначения оптимальной гиполипидемической терапии и проведение реваскуляризации миокарда приводит к снижению патологической секреции различных факторов роста фибробластов и значительно улучшает прогноз у данных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы // Сахарный диабет. – 2014. –№3. – С.5 – 16

2. Intensive blood–glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // The Lancet. – 1998. – Vol. 352. – № 9131– P. 837 – 853.

3. The GUSTO IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – № 775 – P. 82.

4. D'Agostino, R. B., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M., Kannel W. B. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study Circulation // Circulation. – 2008. – 117. – P. 743–753.

5. Pearson T. Markers of inflammation and cardiovascular disease // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.

6. Dent T.H. Predicting the risk of coronary heart disease. II: the role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction // Atherosclerosis. – 2010. – 213. Vol. 2. – P. 352 – 62.

7. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H Collagen production in cardiac fibroblasts during inhibition of angiotensin–converting enzyme and aminopeptidases // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – № 1. – P. 209 – 216.

8. Hong K.M., Belperio J.A., Keane M.P., et al. Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor–beta and peroxisomeproliferator–activated receptor gamma // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 22910 – 22920.

9. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. Fibrocytes: Bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis // International J. Biochemistry Cell Biology. – 2010. – Vol. 42. – P. 535 – 542.

10. Postlethwaite A.E., Shigemitsu H., Kanangat S. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 733–738.

11. Moore B.B., Kolodsick J.E., Thannickal V.J. CCR2–mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166. – № 3. – P. 675 – 684.

12. Schmidt M., Sun G., Stacey M.A. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – № 1. – P. 380 – 389.

13. Yang L. Peripheral blood fibrocytes from burn patients: identification and quantification of fibrocytes in adherent cells cultured from peripheral blood mononuclear cells // Lab. Invest. – 2002. –Vol. 82. – № 9. – P. 1183 – 1192.

14. Ye–R Yun, Won J.E. Fibroblast growth factors: biology, function and application for tissue regeneration // Journal of tissue engineering. – 2010. – P. 218.

15. Молекулярная биология клетки. Том 3 – Москва: Мир, 2000.

16. Bellini A. The role of the fibrocyte, a bone marrow–derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses // Lab. Investigation. – 2007. – Vol. 87. – P. 858–870.

17. Abe R., Donnelly S.C., Peng T. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P. 7556–7562.

18. Hong K.M., Belperio J.A., Keane M.P. Differentiation of human circulating fibrocytes as mediated by transforming growth factor–beta and peroxisomeproliferator–activated receptor gamma // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 22910–22920.

19. Hong K.M., Burdick M.D., Phillips R.J. Characterization of human fibrocytes as circulating adipocyte progenitors and the formation of human adipose tissue in SCID mice // FASEB J. – 2005. – Vol. 19. – P. 2029–2031.

20. Flavell S.J., Hou T.Z., Lax S. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation // British. J. Pharmacology. – 2008. – Vol. 153. – P. 241–246.

21. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Vol. 3. – P. 8–12.

22. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010. –Vol. 42. – №4. – P. 535–42.

23. Hartlapp I., Abe R., Saeed R.W. Fibrocytes induce anangiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo // FASEB J. – 2001. –Vol. 15 – P. 2215–2224.

24. Presta M., Dell'Era P., Mitola S., Moroni E., Ronca R., Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis // Cytokine and Growth Factor Reviews. – 2005. – Vol. 16. – №2. – P.159–178.

25. Mignatti P., Rifkin D.B. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion // Physiol. Rev. – 2011. –Vol. 73. – P. 161–195.

26. Klein S., Giancotti F.G., Presta M., Albelda S.A., Buck C.A., Rifkin D. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells // Mol. Biol. Cell. – 2006. –Vol. 4 – P. 973–982.

27. De Smet F., Tembuyser B., Lenard A., Claes F., Zhang J., Michielsen C., Van Schepdael A., Herbert J.M., Bono F., Affolter M., Dewerchin M., Carmeliet P. Fibroblast growth factor signaling affects vascular outgrowth and is required for the maintenance of blood vessel integrity // Chem. Biol. – 2014. –Vol. 21. – №10. – P. 1310–1317.

28. Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Малышев В.В., Шурыгина И.А. Количественная гистопатология инфаркта миокарда при воздействии основного фактора роста фибробластов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5. – 51.

29. Polanska U.M., Fernig D.G., Kinnunen T. Extracellular interactome of the FGF receptor–ligand system: complexities and the relative simplicity of the worm // Dev. Dyn. – 2009. –Vol. 238 – № 2 – P. 277–93.

30. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Collagen production in cardiac fibroblasts during inhibition of angiotensin–converting enzyme and aminopeptidases // J. Hypertens. – 2004. –Vol. 22. – № 1. – P. 209–216.

31. Baird A., Bohlen P. Fibroblast Growth Factors. Fibroblast Growth Factors in Peptide Growth Factors and their Receptors. // New York Springer Verlag. – 1990. – P. 369–418.

32. Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor // The UCLA symposia on molecular and cellular biology. – New York. – 1989. –Vol. 1. – № 1. – P. 1–25.

33. Senger D.R., Van De Water L. VEGF expression by epithelial and stromal cell compartments: resolving a controversy // Am. J. Pathol. – 2000. – Vol. 157. – № 1. – P. 13.

34. Okada–Ban M., Thiery J.P., Jouanneau J. Fibroblast growth factor–2. // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2000. – Vol. 32. –P. 263–267.

35. Sheikh F., Sontag D.P., Fandrich R.R., Kardami E., Cattini P.A. Overexpression of B–FGF increases cardiac myocyte viability after injury in isolated mouse hearts // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1039–1050.

36. Liu L., Doble B.W., Kardami E. Perinatal phenotype and hypothyroidism are associated with elevated levels of 21.5– to 22–kDa basic fibroblast growth factor in cardiac ventricles // Dev. Biol. – 1993. – Vol.157. – P.507–516.

37. House S.L., Bolte C., Zhou M., Doetschman T., Klevitsky R., Newman G., Schultz Jel. J. Cardiac–specific overexpression of fibroblast growth factor–2 protects against myocardial dysfunction and infarction in a murine model of low–flow ischemia// Circulation. – 2003 – Vol.108. – P.3140–3148.

38. Zieman S.J., Vojtech M., Clattenburg L., Corretti M.C., Capriotti A.R., Gerstenblith G., Kass D.A. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension// J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 577–583.

39. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima–media thickness: a systematic review and meta–analysis// Circulation. – 2007. – Vol.115. – № 4. – P. 459–467.

40. Fleenor B.S., Seals D.R., Zigler M.L., Sindler A.L. Superoxide–lowering therapy with TEMPOL reverses arterial dysfunction with aging in mice // Aging Cell. – 2012. – Vol. 11. – P. 269–276.

41. Fleenor B.S., Sindler A.L., Eng J.S., Nair D.P., Dodson R.B., Seals D.R. Sodium nitrite de–stiffening of large elastic arteries with aging: Role of normalization of advanced glycation end–products // Exp. Gerontol. – 2012. – Vol.47. – P. 588–594.

42. Fleenor B.S., Marshall K.D., Durrant J.R., Lesniewski L.A., Seals D.R. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor–β1–related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise // J. Physiol. – 2010. – Vol. 588. – P. 3971–3982.

43. Fleenor B.S., Marshall K.D., Rippe C., Seals D.R. Replicative aging induces endothelial to mesenchymal transition in human aortic endothelial cells: Potential role of inflammation// J. Vasc. Res. – 2012. –Vol.49. – P.59–64.

44. Fleenor B.S., Marshall K.D., Durrant J.R., Lesniewski L.A., Seals D.R. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor–β1–related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise // J. Physiol. – 2010. – Vol. 588. – P. 3971–3982.

45. Biology of growth factors // New York and London. Plenium press. – 1988. – P. 23–39.

46. Bochaton–Piallat M.L., Kapetanios A.D., Donati G., Redard M., Gabbiani G., Pournaras C.J. TGF–beta1, TGF–beta receptor II and ED–A fibronectin expression in myofibroblast of vitreoretinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2000. – Vol. 41. – № 8. – P. 2336–2342.

47. Kissin E.Y., Lemaire R., Korn J.H., Lafyatis R. Transforming growth factor beta induces fibroblast fibrillin–1 matrix formation //Arthritis Rheum. – 2002. – Vol.46. – № 11. – P. 3000–3009.

48. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 49. – №3. – P. 507–521.

49. Martin J., Kelly D.J., Mifsud S.A., Zhang Y., Cox A.J., See F. Tranilast attenuates cardiac matrix deposition in experimental diabetes: role of transforming growth factor beta // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 694–701.

50. Koyama Y., Takeishi Y., Niizeki T., Suzuki S., Kitahara T., Sasaki T. Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) is a Prognostic Factor for Heart Failure // Journal of Cardiac Failure. – 2008. – Vol.14. – № 2. – P.133–139.

51. Bui A.H., Bonaca M.P., Sabatine M.S., Ray K.K., Rifai N., Cannon C.P., Morrow D.A. Elevated concentration of placental growth factor (PlGF) and long term risk in patients with acute coronary syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 trial // J. Thromb. Thrombolysis. – 2012. – Vol. 34– №2. – P. 222–228.

52. Takeda Y., Uemura S. Treatment with Recombinant Placental Growth Factor Enhances both Angiogenesis and Arteriogenesis and Improves Survival after Myocardial Infarction // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 63.

53. Liu X., Caluwe E., Reyns G.. Placental Growth Factor Increases Regional Myocardial Blood Flow and Function in a New Porcine Model of Chronic Myocardial Ischemia // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 837.

54. Nutu O. Molinie V. Therapeutic Role of Placenta Growth Factor in Post–Infarct Myocardial Revascularization // Circulation. – 2006. – Vol.114. – №2. –P.172.

55. Marković M., Ignjatović S, Dajak M, Majkić–Singh N. Placental growth factor as short–term predicting biomarker in acute coronary syndrome patients with non–ST elevation myocardial infarction // South Med. J. – 2010.– Vol. 103. – № 10. – P. 982–987.

56. Kamkin A., Kiseleva I.,Wagner K.D. et.al. Machanelectric feedback in right atrium after ventricular in arction in rats // J. Mol. Cell. Cardiol. 2000. – Vol. 3. – P. 465–477.

57. Kakkar R., Lee R.T. Intramyocardial Fibroblast – Myocyte Communication // Circ. Res. – 2010. – Vol. 106. – №1. – P. 47–57.

58. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Zhou G., Matsubara L., Guarda E. Pathologic hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure //Blood Press. – 1992. – Vol. 1. – P. 75–85.

59. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S., Reddy H.K., Campbell S.E. Myocardial fibrosis: role of ventricular systolic pressure, arterial hypertension, and circulating hormones// Basic Res. Cardiol. – 1991. – Vol. 86. – №3. – P. 25–31.

60. Crabos M, Roth M, Hahn AW, Erne P. Characterization of angiotensin II receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. Coupling to signaling systems and gene expression // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93. – P. 2372–2378.

61. Бузиашвили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм // Кардиология. – 2000. – №12. – С. 82–86.

62. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюллетень со РАМН. – 2010. – № 6.

63. Uhlén P., Burch P.M., Zito C.I., Estrada M., Ehrlich B.E., Bennett A.M. Gain–of–function/Noonan syndrome SHP–2/Ptpn11 mutants enhance calcium oscillations and impair NFAT signaling // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – № 7.– P. 2160–2165.

64. Narine K., De Wever O., Van Valckenborgh D., Francois K., Bracke M., DeSmet S., Mareel M., Van Nooten G. Growth factor modulation of fibroblast proliferation, differentiation, and invasion: implications for tissue valve engineering // Tissue Eng. – 2006. – Vol. 12. – № 10. – P. 2707–2716.

65. Zhao Z., Rivkees S.A.. Programmed cell death in the developing heart: regulation by BMP4 and FGF2 // Dev. Dyn. – 2000. – Vol. 217. – № 4. – P.388–400.

66. Westermann D., Rutschow S., Jager S., Linderer A., Anker S., Riad A. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 641–646.

67. Mezzano S., Droguett A., Burgos M.E. Renin–angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy // Kidney Int. Suppl. – 2003. – Vol. 86. – P. 64–70.

68. Хехт А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы // М. – Медицина, 1975.– 503 с.

69. Porter K.E., Turner N.A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 123. – № 2. – P. 255–78.

70. Silvestre J.S., Mallat Z., Tedgui A., Lévy B.I. Post–ischaemic neovascularization and inflammation // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78. – №2. – P.242–249.

71. Picichè M., Kingma J.J., Fadel E., Dagenais F., Mathieu P., Simard D., Demaria R.G., Voisine P. Enhancement of non–coronary collateral blood flow from the internal thoracic arteries: the theoretical and practical basis of an alternative method of myocardial blood supply // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2011. – Vol. 52. – № 1. – P.127–131.

72. Wayne P. F. Methods of use of fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor and related proteins in the treatment of acute and chronic heart disease // 2001. – Patent application Ser. – № 09/828.330.

73. Unger E.F., Banai S., Shou M. Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 266. – P.1588–1595.

74. Lopez J.J., Edelman E.R., Stamler A. Basic fibroblast growth factor in a porcine model of chronic myocardial ischemia: a comparison of angiographic, echocardiographic and coronary flow parameters // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 282. – P.385–390.

75. Virag J.A.I., Rolle M.L., Reece J., Hardouin S., Feigl E. O., Murry Ch.E. Fibroblast Growth Factor–2 Regulates Myocardial Infarct Repair // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 171. – №5. – P. 1431–1440.

76. Liao S., Porter D., Scott A., Newman G., Doetschman T., Schultz E. J. The cardioprotective effect of the low molecular weight isoform of fibroblast growth factor–2: the role of JNK signaling // J. Mol. Cell Cardiol. – 2007. – Vol. 42. – № 1. – P. 106–120.

77. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases // J. Pathol. – 2003. – Vol. 200. – P. 500–503.

78. Scheinowitz M., Kotlyar A.A., Zimand S., Leibovitz I., Varda–Bloom N., Ohad D., Goldberg I., Engelberg S., Savion N., Eldar M.. Effect of basic fibroblast growth

factor on left ventricular geometry in rats subjected to coronary occlusion and reperfusion // Isr. Med. Assoc. J. – 2002. – Vol. 4. – P.109–113.

79. Kawasuji M., Nagamine H., Sakakibara N., Takemura H., Watanabe Y. Therapeutic angiogenesis with intramyocardial administration of basic fibroblast growth factor // Ann.Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 69. – P.1155–1161.

80. Ninomiya M., Koyama H., Miyata T., Hamada H., Miyatake S., Shigematsu H., Takamoto S. Ex vivo gene transfer of basic fibroblast growth factor improves cardiac function and blood flow in a swine chronic myocardial ischemia model // Gene Ther. – 2003. – Vol. 10. – P.1152–1160.

81. Scheinowitz M., Kotlyar A., Zimand S., Ohad D., Leibovitz I., Bloom N., Goldberg I., Nass D., Engelberg S., Savion N., Eldar M. Basic fibroblast growth factor induces myocardial hypertrophy following acute infarction in rats // Exp. Physiol.. – 1998. – Vol.83. – P. 585–593.

82. Lazarous D.F., Scheinowitz M., Shou M. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – №1. – P. 145–153.

83. Sato K., Laham R.J., Pearlman J.D. Efficacy of intracoronary versus intravenous B–FGF in a pig model of chronic myocardial ischemia // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 70. – № 6. – P. 2113–2118.

84. Srivastava D. Transforming scar tissue into beating hearts: the next installment // Frontiers in Cardio. Vascular Biology. – 2012.

85. Laham R.J., Chronos N.A., Pike M. Intracoronary basic fibroblast growth factor (B–FGF) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open–label dose escalation study// J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P.2132–2139.

86. Laham R.J., Sellke F.W., Edelman E.R. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double–blind, placebo–controlled trial // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P.1865–1871.

87. Udelson J.E., Dilsizian V., Laham R.J. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor–2 improves stress and rest myocardial perfusion

abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease // Circulation. – 2000.– Vol.102. – P.1605–1610.

88. Harada K., Grossman W., Friedman M., Edelman E.R., Prasad P.V., Keighley C.S., Manning W.J., Sellke F.W., Simons M. Basic fibroblast growth factor improves myocardial function in chronically ischemic porcine hearts // J. Clin. Investig. – 1994. – Vol. 94. –P. 623–630.

89. Laham R.J., Simons M., Pearlman J.D., Ho K.K., Baim D.S. Magnetic resonance imaging demonstrates improved regional systolic wall motion and thickening and myocardial perfusion of myocardial territories treated by laser myocardial revascularization // J. Am. Coll. Cardiol. –2002. –Vol.39. –P.1–8.

90. Laham R., Rezaee M., Post M., Xu X., Sellke F. Intrapericardial administration of basic fibroblast growth factor: myocardial and tissue distribution and comparison with intracoronary and intravenous administration // Catheter Cardiovasc. Interv. –2003. – Vol. 58. –P.375–381.

91. Simons M., Annex B.H., Laham R.J., Kleiman N., Henry T., Dauerman H., Udelson J.E., Gervino E.V., Pike M., Whitehouse M.J. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor–2: double–blind, randomized, controlled clinical trial // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P.788–793.

92. Sakakibaraa Y., Tambaraa K., Sakaguchia G., Lua F., Yamamoto M., Nishimuraa K., Tabatab Y., Komeda M. Toward surgical angiogenesis using slow–released basic fibroblast growth factor // European Journal of Cardio–thoracic Surgery. –2003. –Vol. 24. – P. 105–112.

93. Kornowski R., Leon M.B., Fuchs S., Vodovotz Y., Flynn M.A., Gordon D.A., Pierre A., Kovesdi I., Keiser J.A., Epstein S.E. Electromagnetic guidance for catheter–based transendocardial injection: a platform for intramyocardial angiogenesis therapy. Results in normal and ischemic porcine models // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P.1031–1039.

94. Kleiman N. S., Califf R.M. Results from late–breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. –Vol. 36. –P. 310–325.

95. Kelly D.J., Zhang Y., Connelly K., Cox A.J., Martin J., Krum H. Tranilast attenuates diastolic dysfunction and structural injury in experimental diabetic cardiomyopathy //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. Vol. 293. –P. 2860–2869.

96. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth // Cardiovasc. Res. – 2001. –Vol. 49. – №3. – P. 507–521.

97. Оганов Р.Г., Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15–19.

98. Apple F.S., Wu A.H.B., Mair J. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome // Clin. Chem.–2005.–Vol.51–№5–P.810–824

99. Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications// Am. J. Cardiology. – 2002.–Vol.90–P.40–48

100. Alexandraki J. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines // Ann. N.Y. Acad. Sci.–2006.–Vol.1084.–P.89–117

101. King D.E., Mainouss A.G., Buchanan T.N. C–reactive protein and glycemic control in adult with diabetes. // Diabetes care –2003.–Vol.26. – №5–P.1535–1539.

102. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // Eur. Heart J. – 2004. –Vol. 25. – №21. –P.1880–1890.

103. Jandeleit–Dahm K., Cooper M.E.. The role of AGEs in cardiovascular disease // Curr. Pharm. Des. –2008. –Vol. 14. – №10. –P. 979–986.

104. Peppa M., Raptis S.A. Advanced glycation end products and cardiovascular disease // Curr. Diabetes Rev. –2008. –Vol. 4. – №2. – P.92–100.

105. Nin J.W., Jorsal A.. Higher Plasma Levels of Advanced Glycation End Products Are Associated With Incident Cardiovascular Disease and All–Cause Mortality in Type 1 Diabetes // Diabetes Care. – 2011. –Vol.34 . –P. 442–447.

106. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end–products and their receptor in inflammation and diabetes complications // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4. – №5. – P. 285–293.

107. Tiyyagura S.R., Pinney SP. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future // Mt. Sinai J. Med. – 2006. – Vol. 73. – №6. – P.840–851.

108. Lautenslager G.T., Shearman C.W., Hud E., Cohen M.P. Effects of nonenzymatic glycation and fatty acids on functional properties of human albumin // Metabolism. – 2011. – Vol. 60. –№12.

109. Yan S.F., D'Agati V., Schmidt A.M., Ramasamy R. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes and aging // Curr. Mol. Med. –2007. –Vol. 7. –№8. – P. 699–710.

110. Hegab Z., Gibbons S., Neyses L., Mamas M. Role of advanced glucation end products in cardiovascular disease// World J.Cardiol. –2012. – Vol. 4. – №4. – P. 90–102.

111. Reddy G.K. AGE–related cross–linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug–induced diabetes in rats // Microvasc. Res. –2004. – Vol. 68. – №2. –P. 132–42.

112. Lapolla A. Nonenzymatically glycated lipoprotein Apo–AI in plasma of diabetic and nephropathic patients // Ann. NY. Acad. Sci. – 2007. –Vol. 26. –P. 295–299.

113. Hoang A. Advanced glycation end–products of apolipoprotein Apo–AI impairs its anti–atherogenic properties // Diabetologia. –2007. –Vol. 50. –P. 1770–1779.

114. Low H., Hoang A., Forbes J. Advanced glycation end–products and functionality of reverse cholesterol transport in patients with type 2 diabetes and in mouse models// Diabetologia. – 2012. –Vol. 55. –P. 2513–2521.

115. Basta G., Schmidt A.M., De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes//Cardiovasc. Res. –2004. –Vol. 63. –№4. – P. 582–92.

116. Linden E., Cai W., He J.C., Xue C., Li Z., Winston J., Vlassara H., Uribarri J. Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Results from Advanced Glycation End Products (AGE)–Mediated Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase through RAGE Activation// Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. –Vol. 3. –№3. –P. 691–698.

117. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glucation end products in diabetic neuropathy//Curr. Pharm. Des. –2008. –Vol.14. – №10. –P. 953–961.

118. Hou F.F., Ren H., Owen W.F., Guo Z.J., Chen P.Y., Schmidt A.M., Miyata T., Zhang X. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end products in chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. –2007. –Vol. 15. –P.1889–1896.

119. Uribarri J., Cai W., Peppa M., Goodman S., Ferrucci L., Striker G., Vlassara H. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: Two links to inflammatory response, oxidative stress and aging // J. Gerontol. Med. Sci. – 2009. – Vol. 762. –P. 427–433.

120. Hartog J.W., Voors A.A., Bakker S.J. Advanced glycation endproducts and heart failure:pathophysiology and clinical implications // Eur. J. Heart Fail . –2007. –Vol. 9. – P. 1146–1155.

121. Simm A., Wagner J., Gursinsky T., Nass N., Friedrich I. Advanced glycation eandproducts:a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? // Exp. Gerontol . –2007. –Vol.42. – P. 668–675.

122. Semba R.D., Ferrucci L., Sun K., Beck J., Dalal M., Varadhan R., Walston J., Guralnik J.M., Fried L.P. Advanced glycation end products and their circulating receptorspredict cardiovascular disease mortality in older community dwelling women// Aging Clin. Exp. Res. –2009. –Vol. 21. – №2. –P. 182–190.

123. Maria F., Hunt K.J., Baker N.L., Lachin J., Nathan D.M. Levels of Oxidized LDL and Advanced Glycation End Products–Modified LDL in Circulating Immune Complexes Are Strongly Associated With Increased Levels of Carotid Intima–Media Thickness and Its Progression in Type 1 Diabetes// Diabetes. – 2011. – Vol. 60. –P. 582–588.

124. Koyama Y. Soluble receptor for advanced glycation endproducts is a prognostic factor for heart failure // J. Card. Fail. – 2008. –Vol. 14. –P. 133–139.

125. Raposeiras–Roubin S. Relation of soluble receptor for advanced glycation endproducts to predict mortality in patients with chronic heart failure independently of Seattle Heart Failure Score // Am. J. Cardiol. . – 2011. –Vol. 107. – P. 938–944.

126. Raposeiras–Roubin S. Solible receptor of advanced glycation endproducts levels are related // Eur. J. Heart Fail. – 2010. –Vol. 12. –P. 1092–1100.

127. Ryden L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G., Betteridge J., Menko–Jan de Boer., Cosentino F., Jonsson B., Laakso M., Malmberg K., Priori S., O¨stergren J., Tuomilehto J., Thrainsdottir I. Guideline on diabetes, pre–diabetes, and cardiovascular disease, executive summary // Europ. Heart J. – 2007.– Vol.28 – P.88–136.

128. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation, 2008. Доступно http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf

129. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом №6. 2013

Доступноhttps://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0CEIQFjAE&url=http%3A%2F%2Fmuhcrb.ru%2Fdocfiles%2Ffile686_611.pdf&ei=w6nkU5S4AaP5yQPg84KAAQ&usg=AFQjCNF9_DUdZRtSRPzyu3B9D1P0Nkp8pg&sig2=qOkb5i2mdWvsR1_DasAumg&bvm=bv.72676100,d.bGQ

130. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. Inter–society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) // J. Vasc. Surg. – 2007. –Vol. 45. – №1. –P. 5–67.

131. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский ссогласительный документ). М., НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.

132. Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. –10. –№6, Приложение 2. Доступно http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko.

133. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.2008.–7.–№6, Приложение 4. Доступно: http:// www.scardio.ru/downloads/c4m0i225.pdf.

134. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010. – 11. – №1 (57).

135. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008.–7.–№6, Приложение 2

136. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shamewise J., Solomon S., Spencer K.T., St John Sutton M., Stewart W. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiography. –2006. –Vol. 7. –P. 79–108.

137. Coll B., Feinstein S.B.. Carotid intima–media thickness measurements: techniques and clinical relevance // Curr. Atheroscler. Rep. –2008. –Vol. 10. –P. 444–450.

138. Räber L., Taniwaki M., Zaugg S., Kelbæk H., Roffi M., Holmvang L., Noble S., Pedrazzini G., Moschovitis A., Lüscher T.F., Matter C.M., Serruys P.W., Jüni P., Garcia–Garcia H.M., Windecker S. Effect of high–intensity statin therapy on atherosclerosis in non–infarct–related coronary arteries (IBIS–4): a serial intravascular ultrasonography study // Eur. Heart J.– 2014. –Vol. 2.

139. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – № 12. – P. 2059–2071.

140. Bansal S., Wackers F.J., Inzucchi S.E., Chyun D.A., Davey J.A., Staib L.H., Young L.H. Five–year outcomes in high–risk participants in the Detection of Ischemia

in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study: a post hoc analysis // Diabetes Care. – 2011. –34. – №1. –P. 204–209.

141. Sang Ouk Chin, Jin Kyung Hwang, Sang Youl Rhee, Suk Chon, You–Cheol Hwang, Seungjoon Oh, Kyu Jeung Ahn, Ho Yeon Chung, Jeong–taek Woo, Sung–Woon Kim, Young Seol Kim, Ja–Heon Kang, In–Kyung Jeong. Risk Factors for the Progression of Intima–Media Thickness of Carotid Arteries: A 2–Year Follow–Up Study in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes // Diabetes Metab J. –2013 . – Vol. 37. –№5. – P. 365–374.

142. Zhang Y., Kanter E. M., Yamada K. A. Remodeling of Cardiac Fibroblasts Following Myocardial Infarction Results in Increased Gap Junction Intercellular Communication // Cardiovasc. Pathol. – 2010. –Vol. 19. – №6. – P. 233–240.

143. Li L., Emmett N., Mann D., Zhao X. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor–κB andtransforming growth factor–β1/Smad3 in diabetic nephropathy // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2010. – Vol. 235. – № 3. – P. 383–391.

144. Woods A., Brull D. J., Humphries S. E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease, the central role of interleukin–6 // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–1583/

145. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P. 515–581.

146. Hofman A., Breteler M. B., C.M. van Duijn, Krestin G. P., Pols H.A., Stricker B. H., Tiemeier H., Uitterlinden A. G., Johannes R. Vingerling. The Rotterdam Study: objectives and design update // Eur. J. Epidemiol. –2007. –Vol. 22. –№11. –P. 819–829.

147. Lagrand W.K., Visser C. A., Hermens W.T., Niessen H. W. M., Verheugt F. W. C–Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor More Than an Epiphenomenon? // Circulation. –1999. –Vol. 100. – P. 96–102.

148. Park C.S., Ihm S.H., Yoo K.D., Kim D.B., Lee J.M., Kim H.Y., Chung W.S., Seung K.B., Kim J.H. Relation between C–reactive protein, homocysteine–145 levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10–year risk

for cardiovascular disease among healthy adults in the USA // Am. J Cardiol. – 2010. – Vol. 105. –№ 9. – P. 1284–1288.

149. AACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis, 2012. Доступно https://www.aace.com/files/lipid–guidelines.pdf]

150. Cassidy A., Chiuve S.E., Manson J.E., Rexrode K.M., Girman C.J., Rimm E.B., Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. –Vol. 29. –P. 134–139.

151. Marković M., Ignjatović S., Dajak M., Majkić–Singh N. Utility of placental growth factor for prediction of 30–day adverse event in emergency department population with non–ST elevation acute coronary syndrome// Clin. Lab. –2010. –Vol. 56. –№5–6. –P.215–22.

152. Simons P.C., Algra A., van de Laak M.F., Grobbee D.E., van der Graaf Y. Second manifestations of ARTerial disease (SMART) study: rationale and design // Eur. J. Epidemiol. . – 1999. – Vol. 15. –№9. – P. 773–781.

153. Pervanidou P., Chouliaras G., Akalestos A., Bastaki D., Apostolakou F., Papassotiriou I., Chrousos G. P. Increased placental growth factor (PlGF) concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome // Hormones. – 2014. – Vol. 13. – P.1–6.

154. Xue Ying Cai, Lin Lu,Ya Nan Wang, Cao Jin, Rui Yan Zhang, Qi Zhang, Qiu Jing Chen,Wei Feng Shen. Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia–reperfusion injury // Atherosclerosis. – 2011. –Vol. 217. –№2. – P. 536–542.

155. Falcone C., Bozzini S., Falcone R., Pelissero G. Plasma Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Coronary Atherosclerosis: Possible Correlation with Clinical Presentation // Dis. Markers. – 2013. –Vol. 35. – №3. – P. 135–140.

156. Dotevall A., Johansson S, Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Resultsfrom the Göteborg MONICA survey 1985 //Ann Epidemiol. – 1994. – Vol.4, № 5. – P. 369–374.

157. Li Z., Woollard J.R., Wang S. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndromeis associated with renal adiposity and microvascular proliferation // Am. J. Physiol. Renal Physiol . – 2011. –Vol. 301. –P. 1078–1087.

158. Sakurai S., Yonekura H., Yamamoto Y., Watanabe T., Tanaka N., Li H., Rahman A.K., Myint K.M., Kim C.H., Yamamoto H. The AGE–RAGE system and diabetic nephropathy// J. Am. Soc. Nephrol. –2003. – Vol. 14. – №8. – P. 259–263.

159. Linden E., Cai W., He J.C., Xue C., Li Z., Winston J.. Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Results from Advanced Glycation End Products (AGE)–Mediated Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase through RAGE Activation // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. –2008. –Vol. 3. –№3. –P. 691–698.

160. Lopes–Virella M.F., Hunt K.J., Baker N.L., Lachin J., Nathan D.M., Virella G. Levels of Oxidized LDL and Advanced Glycation End Products–Modified LDL in Circulating Immune Complexes Are Strongly Associated With Increased Levels of Carotid Intima–Media Thickness and Its Progression in Type 1 Diabetes // Diabetes. –2010. –Vol. 60. –№2. –P. 582–589.

161. Ripa R.S., Jorgensen E., Wang Y. Stem cell mobilization induced by improve cardiac regeneration after acute ST–elevation myocardial infarction. Result of the double–blind, randomized, placebo–controlled stem cells in myocardial infarction // Trial. Circulation. –2006.

162. Ince H., Petzch M., Kkeine H.D., Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony–stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1–year results of the Front–Integrated Revascularization and Stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by granulocyte colony–stimulating factor (FIRSTLINE–AMI) // Trial. Circulation.–2005–.Vol.112–P.173–180.

163. Niccoli G., Giubilato S., Di Vito L., Leo A., Cosentino N., Pitocco D., Marco V., Ghirlanda G., Prati F., Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a

first acute coronary event: a diabetes paradox // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – № 10. – P. 729–741.

164. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view // Eur. Heart J. –2013. –34. – №10.– P. 719–28

165. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis // Aging Dis. – 2011. –Vol. 2. – №2. – P. 158–173.

166. Шурыгин М.Г. Дремина Н.Н. Влияние факторов роста фибробластов на механические свойства левого желудочка при постинфарктном кардиосклерозе // Бюл. Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. –2006. – 6 . – №52. – С. 178–179.

167. Banerjee I., Yekkala K., Borg T.K., Baudino T.A.. Dynamic interactions between myocytes, fibroblasts, and extracellular matrix // Ann. NY Acad. Sci. – 2006. –P.1076–1084.

168. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.

169. Biernacka A., Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. TGF–β signaling in fibrosis // Growth Factors. –2011. – Vol. 29. –№5. –P. 196–202.

170. Huang K., Huang J., Xie X., Wang S., Chen C., Shen X., Liu P., Huang H. Sirt1 resists advanced glycation end products–induced expressions of fibronectin and TGF–β1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells // Free Radic. Biol. Med. –2013. –Vol. 65. –P. 528–40.

171. Chehade J.M., Gladysz M., Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management // Drugs. – 2013. – Vol. 73. – № 4. – P. 327–339.

172. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М., Мед. информ. агентство, 2009. С. 482.

173. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Парфентьева Е.М. Фиброгенные и антифиброгенные факторы роста в развитии диабетической нефропатии // Сибирский медицинский журнал. – 2011. –Том 26. – № 4.

174. Ikehara K., Tada H., Kuboki K. et al. Role of protein kinase C – angiotensin II pathway for extracellular matrix production in cultured human mesangial cells exposed to high glucose levels // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2003. –Vol. 59. –№1. – P. 25–30.

175. Chen S., Ziyadeh F.N. Transforming growth factor– β1 signal transduction in the pathogenesis of diabetic nephropathy //The Diabetic Kidney. – 2006. – P. 527–548.

176. Cruz M.C., Ziyadeh F.N., Isono M. Effects of high glucose and TGF–beta1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes // Kidney Int. – 2002. – Vol. 62. –№3. – P. 901–913.

177. Li L., Emmett N., Mann D., Zhao X. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor–κB andtransforming growth factor–β1/Smad3 in diabetic nephropathy // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2010. – Vol. 235. – № 3. – P. 383–391.

178. Song J.H., Cha S.H., Lee H.J. Effect of low_dose dual blockade of renin_angiotensin system on urinary TGF–beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. –№3. – P. 683–689.

179. Sakharova O.V., Taal M.W., Brenner B.M. Pathogenesis of diabetic nephropathy: focus on transforming growth factor–beta and connective tissue growth factor // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2001. – Vol. 10. –№6. – P. 727–738.

180. Devaux Y., Bousquenaud M., Rodius S., Marie P., Maskali F., Zhang L., Azuaje F., Wagner D.. Transforming growth factor b receptor 1 is a new candidate prognostic biomarker after acute myocardial infarction // BMC Medical Genomics. – 2011. –Vol. 4. – P. 83.

181. Tjwa M., Luttun A., Autiero M., Carmeliet P. VEGF and PlGF: twopleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis // Cell Tissue Res. – 2003. – Vol. 314. – P.5–14.

182. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S., Hamm C.W., Berger J., Simoons M.L., Zeiher A.M. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain // JAMA. – 2004. – Vol. 291. –P. 435–441.

183. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Орлова О.В., Туликов М.В. Неоангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста P1GF – у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2006. – Том 11. –С. 9–15.

184. Semba R.D., Ferrucci L., Sun K., Beck J., Dalal M., Varadhan R. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community–dwelling women // Aging Clin. Exp. Res. – 2009. –Vol. 21. –№2. – P.182–190.

185. Raposeiras–Roubín S., Rodiño–Janeiro B.K., Grigorian–Shamagian L., Moure–González M., Seoane–Blanco A., Varela–Román A. Relation of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products to Predict Mortality in Patients With Chronic Heart Failure Independently of Seattle Heart Failure Score // The American Journal of Cardiology. –2011. –Vol. 107. –№6. – P. 938–944.