

# Комплексная оценка сосудистых поражений в прогнозировании кардиоваскулярных событий при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена

А. А. Тарасов, К. М. Н., доцент  
М. А. Гордеева, К. М. Н., ассистент  
С. И. Давыдов, К. М. Н., доцент  
Е. А. Резникова, К. М. Н., ассистент  
А. Р. Бабаева, Д. М. Н., проф., заведующий кафедрой

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

## Comprehensive assessment of vascular lesions in predicting cardiovascular events in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders

A. A. Tarasov, M. A. Gordeeva, S. I. Davydov, E. A. Reznikova, A. R. Babaeva  
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

### Резюме

В статье приведены результаты кластерного анализа вклада маркеров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции в частоту и тяжесть развития сердечно-сосудистых осложнений в когортах больных бессимптомным атеросклерозом (БАС), ИБС, СД второго типа и метаболическим синдромом в течение трех лет проспективного наблюдения. Проведен сравнительный анализ спектра исследованных маркеров в зависимости от стадии развития заболевания, наличия СД второго типа и метаболического синдрома (МС). Выявлено, что наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС вносят такие циркулирующие маркеры ЭД и иммунного воспаления, как ЭТ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , суммарные аутоантитела к коллагену I и III типов и к Хи С. При ИБС наибольший вклад вносят показатели ЭТ-1, eNOs, антитела к коллагену, а также ИЛ-6 и ффв. У лиц с СД второго типа, не имеющих манифестных форм ИБС, кластер маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ЭТ-1, eNOs, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК. В когорте больных хроническими формами ИБС на фоне СД второго типа кластер маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ффв, ФНО- $\alpha$ , а также уровень eNOs, ИЛ-6, анти-К, анти-ГК и СРБ. При БАС в отсутствие МС наибольший вклад принадлежит повышению уровня ЭТ-1, ффв, содержанию анти-К и анти-ХиС; при наличии МС — ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , анти-К, анти-ХиС, анти-ГК и СРБ. При ИБС в отсутствие МС кластер маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ЭТ-1, eNOs и анти-ГК, при наличии МС — уровни анти-К, ЭТ-1 и ИЛ-6.

Ключевые слова: патогенез, эндотелиальная дисфункция, воспаление, цитокины, аутоантитела, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

### Summary

The article presents the results of a cluster analysis of the contribution of immune inflammation markers and endothelial dysfunction (ED) to the cardiovascular complications frequency and severity in cohorts of patients with asymptomatic atherosclerosis (AAS), coronary artery disease (CAD), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MS) during 3 years of prospective observation. A comparative analysis of the spectrum of the examined markers was performed depending on the stage of the development of the disease, the presence of T2DM and the MS. It was revealed that the greatest contribution to the cardiovascular complications development in AAS is provided by such circulating markers of ED and immune inflammation as ET-1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , total autoantibodies to type I and III collagen (a-Coll) and to Chondroitine-sulfate (a-ChS). With IHD, the greatest contribution is provided by ET-1, eNOs, antibodies a-Coll and also IL-6 and vWf. In T2DM patients without CAD, a profile of markers associated with the high rate of adverse events includes ET-1, eNOs, IL-6, a-Coll and antibodies against hyaluronic acid (a-HA). In a cohort of patients with chronic CAD in the setting of T2DM, a profile of markers associated with the development of adverse events includes vWf, TNF- $\alpha$ , as well as the level of eNOs, IL-6, a-Coll, a-HA and CRP. In the cases of AAS without concomitant MS, the greatest contribution is due to the increase in the level of ET-1, vWf, a-Coll and a-ChS content; in the presence of MS — IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , a-Coll, anti-ChS, anti-HA and CRP. In CAD without MS profile of markers associated with the development of adverse events, includes ET-1, eNOs and a-HA, the presence of the MS — a-Coll, ET-1 and IL-6 levels.

Key words: pathogenesis, endothelial dysfunction, inflammation, cytokines, autoantibodies, atherosclerosis, ischemic heart disease, diabetes mellitus.

### Введение

Атеросклероз и связанная с ним ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляют собой одну из важнейших проблем всемирного здравоохранения в связи с их вкладом в структуру инвалидизации и смертности трудоспособного населения [3]. Согласно данным статистического анализа (2019 Heart Disease and Stroke Statistic), сердечно-сосудистая смертность в США составляет 219,4 случая на 100 тыс. человек, при этом

ежедневно от заболеваний сердца и сосудов погибают 389 человек. Несмотря на активно проводимые профилактические мероприятия, распространенность атеросклероз-ассоциированных заболеваний увеличивается, что во многом обусловлено растущим влиянием факторов риска. Не менее важной медико-социальной проблемой остается сахарный диабет (СД), при котором сосудистые осложнения являются основной причиной снижения качества

и продолжительности жизни пациентов. Как известно, на долю атеросклеротических ангиопатий (в первую очередь ИБС, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, мозгового инсульта) приходится до 80 % неблагоприятных исходов у больных СД второго типа [1, 3, 6]. Серьезные трудности вызывает раннее выявление бессимптомного атеросклероза для адекватной оценки степени сердечно-сосудистого риска (ССР) и проведения эффективной

профилактики сердечно-сосудистых событий [2, 4, 7]. Так, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что система SCORE, применяемая для оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, недостаточно информативна, она не отражает наличия бессимптомного атеросклероза, который переводит пациента в категорию высокого риска [4, 5, 7, 9].

В настоящее время доказана связь между атерогенезом и эндотелиальной дисфункцией (ЭД), в развитии которой важную роль играет низкоинтенсивное системное воспаление (low-grade inflammation) [4, 5, 8]. В связи с этим активно изучаются диагностические и прогностические аспекты ведущих механизмов и эндогенных факторов риска при ИБС и метаболических нарушениях. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что атеросклероз-ассоциированные сосудистые поражения характеризуются гиперэкспрессией циркулирующих маркеров ЭД, провоспалительных цитокинов и антител к соединительнотканым компонентам сосудистой стенки [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Степень повышения уровня исследованных показателей зависела от тяжести клинической формы ИБС, от наличия макрососудистых осложнений при СД второго типа, а также от сочетания этих заболеваний. Вместе с тем бессимптомный атеросклероз также характеризовался обнаружением указанных биомаркеров, что предполагает возможность их использования для объективизации диагностики атеросклероз-ассоциированных заболеваний и оценки ССР.

В связи с изложенным выше целесообразно проведение комплексного анализа взаимосвязи показателей ЭД, цитокинового дисбаланса и антителопродукции к компонентам соединительной ткани, с одной стороны, и манифестацией сердечно-сосудистой патологии, с другой, в группах пациентов с бессимптомным атеросклерозом, ИБС и СД второго типа.

**Целью настоящего исследования** была комплексная оценка прогностической значимости биомаркеров, отражающих ЭД и иммунное воспаление, в развитии сердечно-сосудистых

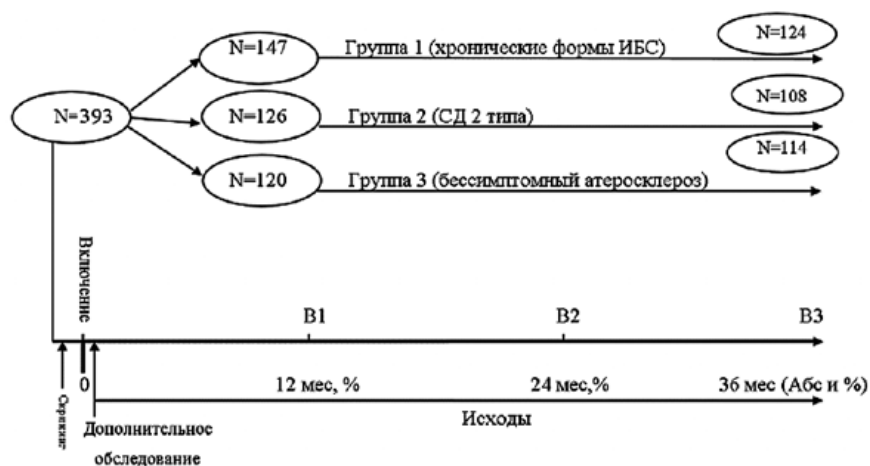


Рисунок 1. Дизайн исследования.

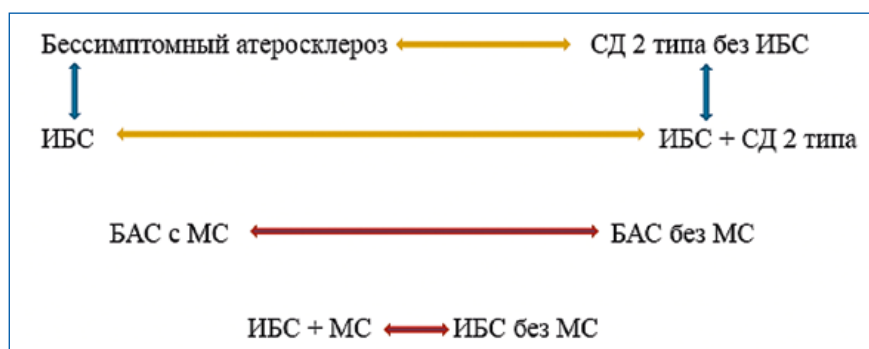


Рисунок 2. Когорты больных для сравнительного анализа.

событий при бессимптомном и манифестном атеросклерозе в отсутствие либо при наличии метаболических нарушений в течение 3 лет проспективного наблюдения с применением кластерного анализа.

### Материалы и методы

Под наблюдением в клинике факультетской терапии Волгоградского медицинского университета в течение 3 лет находились три основные группы пациентов: первая — из лиц, имеющих клинические и (или) инструментальные признаки ИБС; вторая — из лиц, страдающих СД второго типа; третья — из лиц без клинических и инструментальных признаков ИБС, не страдающих СД, у которых по результатам дополнительно проведенных в процессе скрининга и инструментальных исследований был выявлен бессимптомный атеросклероз (рис. 1). В группы больных ИБС и СД второго типа не включались лица с симптомным атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов, кроме коронарного.

Пациенты с ИБС и СД второго типа на протяжении всего периода наблюдения получали стандартную терапию этих заболеваний согласно действующим национальным рекомендациям. Лицам с БАС проводилась немедикаментозная и медикаментозная (статины) профилактика ИБС. Всем включенным в исследование больным исходно определяли базальный уровень растворимых маркеров ЭД (фактор фон Виллебранда [фФВ], эндотелин 1 [ЭТ-1], эндогенная NO-синтаза [eNOs]), аутоантител к компонентам соединительной ткани (гиалуроновой кислоте [а-ГК], хондроитин-сульфату [а-ХС], коллагену [а-К]) и провоспалительных цитокинов (ФНО-α [TNF-α], интерлейкин [IL-1], интерлейкин-6) с помощью иммуноферментного метода. Через 3 года закончили исследование 124 человек из группы ИБС, 108 больных СД второго типа и 114 лиц с БАС.

Для оценки патогенетических отличий, касающихся влияния маркеров ЭД и молекул иммунного воспаления

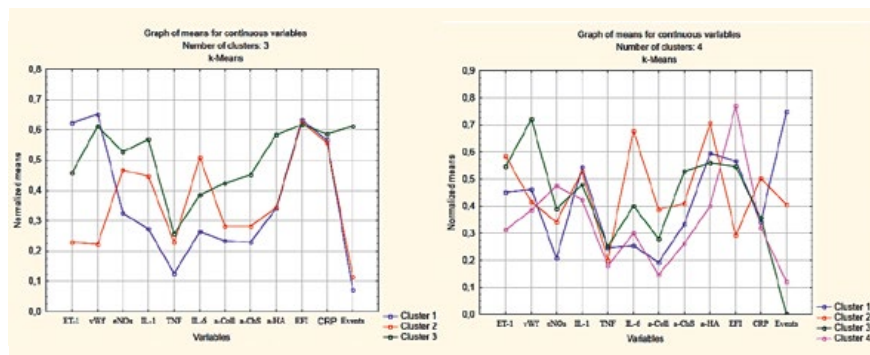


Рисунок 3. Кластеры больных БАС (слева) и ИБС (справа). Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-Хис; a-HA — а-ГК.

на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, нами были выделены следующие когорты (всего восемь) для сравнительного анализа (рис. 2):

Для оценки роли исследованных нами маркеров в развитии и прогрессировании атеросклеротической ангиопатии были сформированы: когорта 1, включавшая в себя лиц с установленным БАС, и когорта 2, состоявшая из пациентов с ИБС. Для оценки зависимости изучаемых процессов от стадии атеросклероза на фоне СД второго типа была обследована когорта 3, представленная СД второго типа с БАС и когорта 4, состоявшая из пациентов с ИБС и СД второго типа. Для уточнения связи метаболических нарушений и инсулинорезистентности с развитием атеросклероза и ИБС были сформированы когорта 5, включавшая лиц с БАС на фоне МС, когорта 6, состоявшая из лиц с БАС без МС, а также когорта 7, в которую вошли пациенты с ИБС на фоне МС, и когорта 8 — пациенты с ИБС без МС.

Кроме того, для объективной оценки вклада ЭД и иммунного воспаления в патогенез сосудистых поражений на фоне хронической гипергликемии было необходимо сопоставить исследованные показатели в когорте 3, представленной группами больных СД второго типа без ИБС, и когорте 1 у лиц с БАС без СД второго типа, а также данные когорты 4, состоявшей из пациентов с ИБС в сочетании с СД второго типа, и когорты 2, представленной больными ИБС без СД второго типа.

При проведении кластерного анализа в качестве независимых переменных (предикторов) использовались показатели цитокиновой панели, уровни маркеров ЭД, концентрация аутоантител, вЧ-СРБ и инструментальный показатель функции эндотелия, определенный фотоплетизмометрическим методом (ПФЭ), в качестве зависимых — клинические исходы, имевшие место у больных в течение 3-летнего периода проспективного наблюдения, которые были заданы нами как

полунепрерывные величины: 0 — неблагоприятного события в течение 3 лет не было, 1, 2 или 3 — градация присваивалась в зависимости от характера осложнения от нефатального к фатальному: 1 — дебют первично-хронических форм ИБС; 2 — ОКС; 3 — летальный исход. При наличии нескольких конечных точек при кластерном анализе мы учитывали наиболее неблагоприятную из них. Нами использовалась функция программы Quickk-mean — кластерный анализ с числом итераций 50, число кластеров  $k$  определялось опытным путем, исходя из поставленной задачи — выделения кластера лиц с наибольшей частотой и тяжестью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение периода проспективного наблюдения с целью сравнительной оценки профиля маркеров ЭД и иммунного воспаления.

## Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного исследования в сравниваемых когортах были получены от 2 до 4 кластеров, каждый из которых характеризовался определенным профилем исследованных биомаркеров. Центроиды средних значений исследованных показателей в кластерах больных из когорт сравнения представлены в табл. 1.

Результаты кластерного анализа для когорт больных БАС и ИБС в отсутствие СД второго типа представлены на рис. 3.

При БАС (рис. 3) нами выделено три кластера больных. По частоте и тяжести развития сердечно-сосудистых событий кластер 1 и кластер 2 значимых различий не имели, тогда как кластер 3 значительно отличается по данному показателю от кластеров 1 и 2 в худшую сторону.

Кластер 3 (табл. 1) характеризовался выраженным нарушением функции сосудистого эндотелия (высоким уровнем ЭТ-1, ффВ и низким eNOS), значительными отклонениями показателей цитокиновой панели (повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) и высоким уровнем суммарных антител к коллагену I и III типа, а-Хис и а-ГК. Кластер 3 также характеризовался более высокими

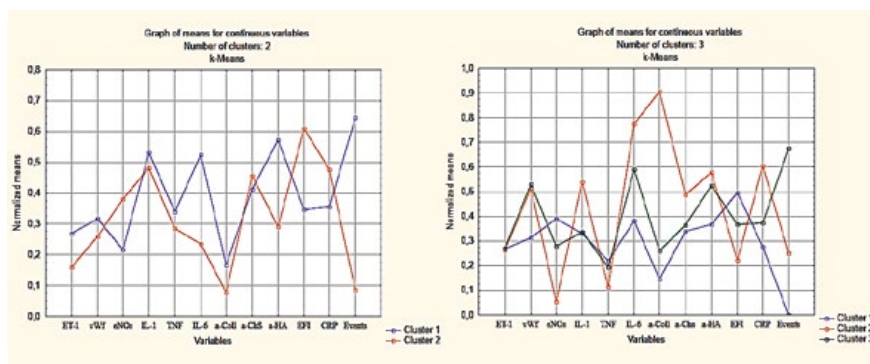


Рисунок 4. Кластеры больных СД второго типа без ИБС (слева) и с ИБС (справа). Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-Хис; a-HA — а-ГК.

**Таблица 1**  
**Центроиды средних значений в кластерах больных из когорты сравнения**

| Cluster | Centroids for k-means clustering (AAS (no DM))<br>Number of clusters: 3. Total number of training cases 114 |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------------|----------------|
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 1,638095                                                                                                    | 1,725714 | 280,3095 | 52,45238 | 14,64286 | 9,04762  | 0,194762 | 1,373810 | 1,717381 | 18,26190 | 3,333333 | 0,214286 | 42              | 36,84211       |
| 2       | 0,733902                                                                                                    | 0,871707 | 355,0000 | 76,17073 | 21,75610 | 14,70732 | 0,218293 | 1,568293 | 1,733171 | 18,02439 | 3,280488 | 0,341463 | 41              | 35,96491       |
| 3       | 1,258065                                                                                                    | 1,649032 | 385,5806 | 92,96774 | 23,67742 | 11,83871 | 0,288387 | 2,219355 | 2,649355 | 17,70968 | 3,435484 | 1,838710 | 31              | 27,19298       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (CAD (no DM))<br>Number of clusters: 4. Total number of training cases 124 |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 4,755000                                                                                                    | 1,800000 | 151,4500 | 105,0500 | 22,95000 | 21,85000 | 0,241500 | 2,270000 | 3,035000 | 0,5000   | 4,155000 | 1,500000 | 20              | 16,12903       |
| 2       | 5,956250                                                                                                    | 1,681250 | 230,3750 | 102,5625 | 19,75000 | 36,68750 | 0,406250 | 2,562500 | 3,500000 | -11,8125 | 5,168750 | 0,812500 | 16              | 12,90323       |
| 3       | 5,623529                                                                                                    | 2,476471 | 259,5294 | 94,6471  | 23,41176 | 27,00000 | 0,314118 | 3,005882 | 2,888235 | -0,4706  | 4,247059 | 0,000000 | 17              | 13,70968       |
| 4       | 3,521127                                                                                                    | 1,598592 | 310,2676 | 85,4930  | 18,38028 | 23,49296 | 0,203803 | 1,998592 | 2,239437 | 9,5775   | 4,018310 | 0,239437 | 71              | 57,25806       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (DM+AAS)<br>Number of clusters: 2. Total number of training cases: 32      |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 1,622500                                                                                                    | 4,887500 | 175,3125 | 181,1875 | 38,31250 | 35,31250 | 0,333125 | 1,768750 | 3,350625 | -6,25000 | 4,556250 | 1,937500 | 16              | 50,00000       |
| 2       | 1,055625                                                                                                    | 4,725000 | 260,8750 | 174,4375 | 35,81250 | 25,18750 | 0,230000 | 1,856250 | 2,504375 | 2,68750  | 5,268750 | 0,250000 | 16              | 50,00000       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (DM+CAD)<br>Number of clusters: 3. Total number of training cases: 76      |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-Chs    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 2,100000                                                                                                    | 5,333333 | 280,9608 | 179,8039 | 37,31373 | 28,05882 | 0,270980 | 2,186275 | 2,909020 | -2,6863  | 4,603922 | 0,000000 | 51              | 67,10526       |
| 2       | 2,060000                                                                                                    | 6,050000 | 72,5000  | 209,5000 | 30,00000 | 39,50000 | 0,750000 | 2,750000 | 3,750000 | -15,0000 | 7,100000 | 0,500000 | 2               | 2,63158        |
| 3       | 2,116957                                                                                                    | 6,113043 | 211,4348 | 180,6957 | 35,65217 | 34,13043 | 0,343913 | 2,286957 | 3,533478 | -8,4783  | 5,330435 | 1,347826 | 23              | 30,26316       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (AAS+MS)<br>Number of clusters: 3. Total number of training cases: 83      |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 0,852222                                                                                                    | 1,102222 | 331,5000 | 59,44444 | 18,30556 | 12,16667 | 0,239722 | 1,636111 | 1,886667 | 19,50000 | 3,194444 | 0,166667 | 36              | 43,37349       |
| 2       | 0,980000                                                                                                    | 1,473125 | 326,2500 | 96,50000 | 32,81250 | 13,56250 | 0,348750 | 2,562500 | 2,731250 | 17,06250 | 3,468750 | 2,000000 | 16              | 19,27711       |
| 3       | 1,911290                                                                                                    | 1,921935 | 365,0968 | 79,67742 | 14,29032 | 11,51613 | 0,193548 | 1,470968 | 1,946774 | 16,74194 | 3,467742 | 0,741935 | 31              | 37,34940       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (AAS+MS)<br>Number of clusters: 3. Total number of training cases: 83      |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 0,852222                                                                                                    | 1,102222 | 331,5000 | 59,44444 | 18,30556 | 12,16667 | 0,239722 | 1,636111 | 1,886667 | 19,50000 | 3,194444 | 0,166667 | 36              | 43,37349       |
| 2       | 0,980000                                                                                                    | 1,473125 | 326,2500 | 96,50000 | 32,81250 | 13,56250 | 0,348750 | 2,562500 | 2,731250 | 17,06250 | 3,468750 | 2,000000 | 16              | 19,27711       |
| 3       | 1,911290                                                                                                    | 1,921935 | 365,0968 | 79,67742 | 14,29032 | 11,51613 | 0,193548 | 1,470968 | 1,946774 | 16,74194 | 3,467742 | 0,741935 | 31              | 37,34940       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (CAD+MS)<br>Number of clusters: 2. Total number of training cases 90       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 3,633333                                                                                                    | 1,763636 | 299,1970 | 89,6061  | 21,16667 | 22,62121 | 0,225909 | 2,201515 | 2,690909 | 9,04545  | 4,043939 | 0,393939 | 66              | 73,33333       |
| 2       | 6,270833                                                                                                    | 1,829167 | 214,5000 | 102,9583 | 21,70833 | 33,95833 | 0,382083 | 2,662500 | 3,225000 | -8,79167 | 4,775000 | 0,750000 | 24              | 26,66667       |
| Cluster | Centroids for k-means clustering (CAD (no MS))<br>Number of clusters: 3. Total number of training cases 34  |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                 |                |
|         | ET-1                                                                                                        | vWf      | eNOs     | IL-1     | TNF      | IL-6     | α-Coll   | α-ChS    | α-HA     | EFI      | CRP      | Events   | Number of cases | Percentage (%) |
| 1       | 3,745833                                                                                                    | 1,741667 | 289,6250 | 82,2083  | 15,75000 | 25,58333 | 0,213750 | 2,004167 | 1,704167 | 5,45833  | 4,083333 | 0,125000 | 24              | 70,58824       |
| 2       | 5,440000                                                                                                    | 1,560000 | 147,6000 | 108,2000 | 11,20000 | 24,60000 | 0,176000 | 2,340000 | 3,620000 | -9,80000 | 4,080000 | 1,400000 | 5               | 14,70588       |
| 3       | 5,720000                                                                                                    | 1,720000 | 114,4000 | 104,4000 | 25,20000 | 21,20000 | 0,210000 | 2,080000 | 2,160000 | 5,00000  | 4,680000 | 1,200000 | 5               | 14,70588       |

Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — фФВ; EFI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — α-Колл; α-Chs — α-ХиС; α-HA — α-ГК; AAS — БАС; CAD — ИБС; DM — СД; MS — метаболический синдром.

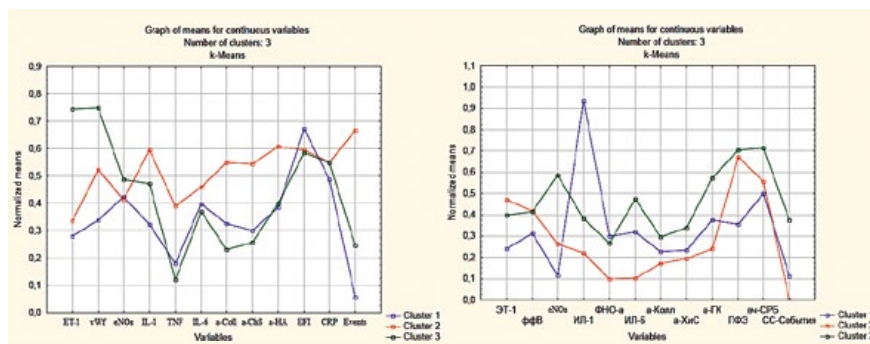


Рисунок 5. Кластеры больных БАС на фоне МС (слева) и без МС (справа). Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-ХиС; a-NA — а-ГК.

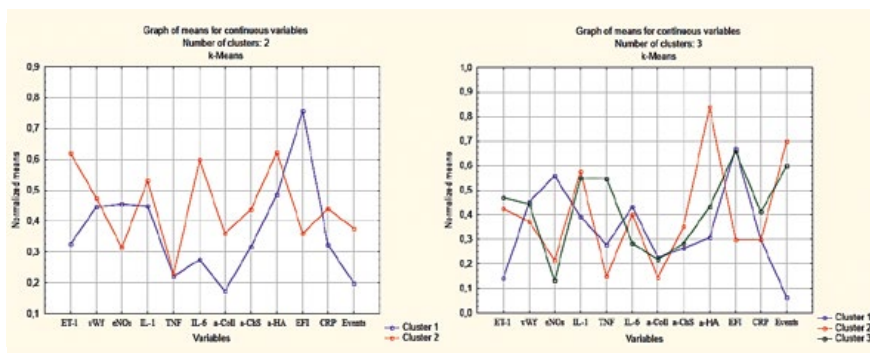


Рисунок 6. HeatMap вклада исследованных нами циркулирующих маркеров в патогенез атеросклероз-ассоциированных ангиопатий при БАС, ИБС, СД второго типа и МС (более темный цвет соответствует большему вкладу).

Таблица 2  
Кластеры больных ИБС на фоне МС и без МС

|                         | ЭТ-1 | ффВ | eNOs | ИЛ-1β | ФНО-α | ИЛ-6 | а-Колл | а-ХиС | а-ГК | СРБ |
|-------------------------|------|-----|------|-------|-------|------|--------|-------|------|-----|
| БАС                     |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| ИБС                     |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| СД второго типа без ИБС |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| СД второго типа + ИБС   |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| БАС                     |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| СД второго типа без ИБС |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| ИБС без СД второго типа |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| ИБС + СД второго типа   |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| БАС без МС              |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| БАС с МС                |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| ИБС без МС              |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |
| ИБС с МС                |      |     |      |       |       |      |        |       |      |     |

Примечание: ET-1 — ЭТ-1; vWf — ффВ; EPI — ПФЭ; CRP — СРБ; events — исходы (конечные точки). A-Coll — а-Колл; a-Chs — а-ХиС; a-NA — а-ГК.

значениями вч-СРБ и более низкими ПФЭ, хотя различия данных показателей между кластерами были незначительными.

При ИБС в отсутствии СД второго типа нами было выделено четыре кластера больных (рис. 3). Наибольшая частота и тяжесть сердечно-сосудистых событий отмечены в кластере 1. Кластер 1 (табл. 1) характеризовался выраженной истинной ЭД (высокие показатели концентрации ЭТ-1 и ффВ и минимальное значение концентрации eNOs) в сочетании с умеренно выраженной гиперцитокинемией и повышением уровня антител к соединительно-тканым антигенам.

Результаты кластерного анализа для когорты больных СД второго типа без ИБС и в сочетании с ИБС представлены на рис. 4.

При СД второго типа без ИБС выделено два кластера больных; при ИБС, сочетающейся с СД второго типа, определено три кластера.

При СД второго типа без ИБС высокая частота сердечно-сосудистых событий имела место в кластере 1 (рис. 4). В данном кластере (табл. 1) отмечены признаки истинной ЭД (высокий уровень ЭТ-1, ффВ и низкие показатели eNOs и ПФЭ), системного воспалительного ответа со значительным повышением ФНО-α и ИЛ-6, а также более активная продукция аутоантител к коллагену I, III типов и а-ГК.

При ИБС на фоне СД второго типа (рис. 4) выделено три кластера пациентов, наибольшая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имела место в кластере 3. Кластер 3 (табл. 1) характеризовался более высокими уровнями ЭТ-1, ффВ, ФНО-α, а также гиперэкспрессией аутоантител к ГК.

На рис. 5 приведены результаты кластерного анализа при БАС на фоне МС и в отсутствие МС. В обеих группах выделено по три кластера пациентов: при БАС на фоне МС неблагоприятные события в течение 3 лет чаще развивались в кластере 2, в отсутствие МС — в кластере 3. Кластер 2 больных БАС на фоне МС (табл. 1) характеризовался выраженными иммуновоспалительными сдвигами

с максимальными значениями всех провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и ИЛ-6) и аутоантител (анти-К, анти-ХиС и анти-ГК) при умеренной ЭД по типу активации.

Кластер 3 при БАС в отсутствие МС (табл. 1) характеризовался повышенным содержанием антител ко всем компонентам соединительной ткани, значительным повышением ИЛ-6 и умеренно выраженной ЭД.

Табл. 2 демонстрирует результаты кластерного анализа в когортах больных ИБС на фоне МС и при ИБС у лиц без МС.

При ИБС на фоне МС выделено два кластера пациентов, при ИБС в отсутствие МС — три кластера. При ИБС на фоне МС наибольшая частота и тяжесть неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имела место у больных в кластере 2. Кластер 2 больных из данной когорты (табл. 1) характеризовался выраженной активацией эндотелия с гиперэкспрессией ЭТ-1 и ффВ. В этом же кластере отмечены выраженные иммуновоспалительные сдвиги с повышением всех провоспалительных цитокинов и продукцией аутоантител к компонентам соединительной ткани, в первую очередь к коллагену I и III типов.

При ИБС в отсутствии МС высокая частота сердечно-сосудистых осложнений имела место у больных в кластерах 2 и 3. В указанных кластерах (табл. 1) имели место признаки выраженной ЭД, гиперпродукция провоспалительных цитокинов исследованного профиля аутоантител. Кластер 2 с наиболее неблагоприятным течением отличался наиболее высокими показателями а-ХиС и а-ГК и максимальным уровнем ИЛ-1 $\beta$ .

В результате проведенного кластерного анализа нам удалось проследить вклад каждого из исследованных показателей в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выделить профиль циркулирующих маркеров ЭД и иммунного воспаления, отражающих частоту и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений

в зависимости от стадии атеросклероза (БАС либо манифестный коронарный атеросклероз), наличия нарушений углеводного обмена (метаболический синдром либо СД второго типа). Схематически данные представлены на рис. 6.

Как следует из представленных на рис. 6 данных, наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых событий при БАС в отсутствие СД второго типа вносят такие циркулирующие маркеры ЭД и иммунного воспаления, как ЭТ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , суммарные аутоантитела к коллагену I, III типов и к ХС. При ИБС в отсутствие СД второго типа наибольший вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вносят ЭТ-1, eNOs, антитела к коллагену, а также ИЛ-6 и ффВ. При СД второго типа у лиц, не имеющих манифестных форм ИБС, профиль маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ЭТ-1, eNOs, ИЛ-6, анти-К и анти-ГК, тогда как при СД второго типа в ассоциации с ИБС профиль маркеров, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, включает ффВ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, а также уровень eNOs, антител к КГ, ГК и содержание вч-СРБ. При БАС на фоне МС наибольший вклад принадлежит повышению уровня ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , антител к КГ, ХС, ГК, а также вч-СРБ. В группе лиц с БАС в отсутствии МС развитие сердечно-сосудистых событий ассоциировано с повышением уровня циркулирующих маркеров ЭД (ЭТ-1, ффВ), а также антител к коллагену и хондроитин-сульфату.

## Выводы

Полученные результаты подтверждают современную воспалительную концепцию атеросклероза и свидетельствуют о том, что механизмы иммунного воспаления играют важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза и коронарной болезни сердца, а также в развитии сосудистых осложнений при клинически значимых метаболических расстройствах:

МС и СД второго типа. Установлено, что вклад иммунного воспаления и ЭД в развитие сердечно-сосудистых осложнений зависит от стадии атеросклеротического процесса и тяжести нарушений углеводного обмена. Определены наиболее типичные профили исследованных биомаркеров, отражающих высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при БАС, ИБС, СД второго типа, МС, а также при сочетании атеросклероза и нарушений углеводного обмена. Полученные данные представляют практический интерес в связи с возможностью их использования для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска.

## Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, клинические рекомендации, 8-й выпуск. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8.
2. Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (3): 82–86.
3. Российский статистический ежегодник 2017. Москва, 2017. С. 85–110.
4. Тарасов А. А., Бабаева А. Р., Гордеева М. А., Резникова Е. А. Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 13 (310). С. 28–34.
5. Тарасов А. А., Резникова Е. А., Давыдов С. И., Бочкарева О. И., Бабаева А. Р. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции при атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражениях // Медицинский алфавит. 2016. Т. 3. № 30 (293). С. 5–11.
6. de Rooij S. R., Nijpels G., Nilsson P. M., et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care*. 2009; 32 (7): 1295–1301.
7. Kaptoge S., Seshasai S. R., Gao P., Freitag D. F., Butterworth A. S., Borglykke A., et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014; 35 (9): 578–89.
8. Peter Libby, Filippo Crea. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *European Heart Journal*, Volume 31, Issue 7, 1 April 2010, Pages 777–783.
9. Svistunov A. A., Babaeva A. R., Osadchuk M. A., Gordeeva M. A., Tarasov A. A., Davidov S. I., Shulkina S. G., Trushin M. V. Markers of Immune Inflammation in the Diagnosis of Coronary Complications // J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10 (9), 2018, 2269–2272.