Жито А. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В.,
Щендрыгина А. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Е-СЕЛЕКТИН КАК МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Цель	Определение уровня маркера дисфункции эндотелия (ДЭ) – сывороточного Е-селектина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него.
Материал и методы	В исследование были включены 60 пациентов с ИБС, у 31 из которых имелся также СД 2-го типа. У всех пациентов был определен уровень Е-селектина в крови, а также проведена комплексная оценка морфофункционального состояния сосудов крупного калибра и микроциркуляторного русла (МЦР) при помощи лазерной пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа.
Результаты	Выявлено повышение уровня Е-селектина в группе пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа (35,2 [29,0; 47,35] нг/мл против 31,7 [20,85; 36,68] нг/мл в группе пациентов с ИБС; $p=0,028$). Кроме того, определялось статистически значимое ($p=0,018$ и $0,016$ соответственно) снижение уровня сдвига фаз у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа ($-4,4 [-8,7; -2,45]$ мс) по сравнению с таковым в группе ИБС ($-1,9 [-3,95; -0,38]$ мс) и снижение плотности капилляров в пробе с венозной окклюзией в группе пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа (67,70 [57,83; 80,69]) по сравнению с таковым в группе ИБС (80,80 [69,05; 99,08]).
Заключение	В ходе проведенного анализа выявлены признаки ДЭ у пациентов обеих групп, более выраженные в группе пациентов с сочетанием ИБС и СД 2-го типа.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа; Е-селектин; эндотелиальная дисфункция
Для цитирования	Zhito A. V., Iusupova A. O., Kozhevnikova M. V., Shchendrygina A. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease Including Those With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):24–30. [Russian: Жито А. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В., Щендрыгина А. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Е-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):24–30.]
Автор для переписки	Жито Алексей Владимирович. E-mail: azhito77@mail.ru

Несмотря на развитие современной терапии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности среди населения всего мира (17,9 млн человек) и сохраняет тенденцию к дальнейшему распространению согласно данным ВОЗ [1]. Сахарный диабет (СД) имеет еще большую скорость распространения: если в 1980 г. распространенность СД в мире составляла 108 млн человек, то к 2014 г. она составила 422 млн человек, продемонстрировав более чем четырехкратный рост менее чем за 35 лет [2]. В 2019 г. СД был выявлен уже у 463 млн человек, и на основании заключения международной ассоциации диабета можно предполагать, что к 2045 г. число больных этим заболеванием достигнет 700 млн [3]. Наибольшую распространенность среди СД занимает СД 2-го типа, который составляет до 90% среди всех выявленных случаев СД [3].

СД 2-го типа представляет собой важнейший фактор риска развития и прогрессирования ИБС [4], приводя к тому, что $\frac{3}{4}$ пациентов с СД 2-го типа умирают от ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Пациенты с ИБС в сочетании с СД 2-го типа имеют более распространенные и тяжелые поражения коронарного русла [6, 7].

Исходя из изложенных фактов, становится еще более актуальной необходимость грядущего увеличения финансовых затрат на профилактику и лечение данных заболеваний.

Аналогично общемировым трендам в России наблюдается высокая смертность от ИБС: по данным Росстата, в 2018 г. она составила 453,3 тыс. чел. (в 2006 г. – 386,3 тыс. чел.) [8]. Не менее значимой, несмотря на более низкие абсолютные значения, оказалась смертность от СД 2-го типа в 2018 г. – 33,1 тыс. чел. [8]. Интерпретируя показатели смертности от СД 2-го типа, необходимо

отметить его вклад в смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний почек, инфекционных осложнений и др.

Таким образом, в настоящее время остро стоит задача определения механизмов дополнительного вклада СД 2-го типа в ускорение и утяжеление прогрессирования ИБС. Одним из наиболее актуальных подобных механизмов может служить дисфункция эндотелия (ДЭ), лежащая в основе формирования макро- и микрососудистых осложнений СД 2-го типа [9] и являющаяся одним из патогенетических звеньев формирования коронарного атеросклероза – субстрата развития ИБС. Наблюдаемые в условиях хронической гипергликемии при СД явления окислительного стресса, инсулинорезистентности, уменьшения биодоступности NO, активации прокоагулянтного звена гемостаза, увеличения молекул стрессового ответа, являются ключевыми факторами формирования ДЭ и вместе с тем ее следствиями, замыкая последовательность событий, при которых наблюдается относительное преобладание вазоконстрикции на фоне нарушенной вазорелаксации, что приводит к более быстрому и выраженному формированию макро- и микрососудистых осложнений, в том числе ИБС [10–14].

Одним из маркеров ДЭ служит уровень сывороточного Е-селектина [15], относящегося к группе молекул адгезии. Молекулы адгезии (семейство селектинов) представляют гликопротеины и играют важнейшую роль в процессе роллинга и прикрепления полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиальной стенке с последующей их миграцией в межклеточный матрикс [16, 17].

Е-селектин вырабатывается эндотелиоцитами при повреждении сосудистой стенки, в том числе при хроническом неспецифическом воспалении (например, при гипергликемии), способствуя привлечению лейкоцитов (хемотаксис). Повышение концентрации Е-селектина, вероятно, запускает дальнейшее повреждение эндотелия, приводя к прогрессированию атеросклероза и развитию ССЗ [18, 19].

Согласно имеющимся данным, в настоящее время сохраняются противоположные мнения о роли Е-селектина в формировании и прогрессировании ИБС. Так, в части

исследований [20–22] выявлена взаимосвязь Е-селектина с формированием и усугублением течения ИБС. Однако по данным других авторов [23, 24], подобной связи не обнаружено. Кроме того, достоверно неизвестно, вносит ли СД 2-го типа существенный вклад в повышение экспрессии сывороточного Е-селектина, и есть ли корреляция уровня Е-селектина с показателями структурно-функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и сосудов крупного калибра, определяемых по данным лазерной пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) и видеокапилляроскопии области околоногтевого ложа – важнейших неинвазивных методов оценки данных изменений у пациентов с ССЗ [25, 26].

Цель исследования: определить сывороточный уровень маркера дисфункции эндотелия (ДЭ) – Е-селектина, а также провести корреляционный анализ уровня Е-селектина с данными инструментальной оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с ИБС, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ИБС (из них 14 мужчин, 48,3%), и 2-я группа – 31 пациент с сочетанной патологией ИБС и СД 2-го типа (15 мужчин, 48,4%). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $65,28 \pm 7,20$ года, во 2-й группе – $65,84 \pm 9,34$ года. Пациенты из обеих групп не различались между собой по возрасту, половому составу, индексу массы тела (ИМТ) и статусу курения на момент исследования (табл. 1).

Кроме того, не выявлено статистически значимых различий по основным клинико-анамнестическим характеристикам, за исключением перенесенного инфаркта миокарда, частота которого была статистически значимо выше во 2-й группе (табл. 2).

До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Характеристика	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС + СД 2-го типа)	p*
Число пациентов	29	31	–
Возраст, годы	$65,28 \pm 7,20$	$65,84 \pm 9,34$	0,871
Половой состав (мужчины; женщины)	14 (48,3); 15 (51,7)	15 (48,4); 16 (51,6)	0,414
ИМТ, кг/м ²	$28,99 \pm 5,08$	$31,49 \pm 5,06$	0,076
Курильщики (активное курение на момент исследования)	11 (37,93)	12 (38,71)	0,234

Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение или как абсолютные и относительные (%) значения. * – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия хи-квадрат. ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Характеристика	1-я группа (ИБС)	2-я группа (ИБС+ СД 2-го типа)	Р
Одышка	18 (62,07)	16 (51,61)	0,642
Боли в области сердца	15 (51,72)	16 (51,61)	0,544
Гипертоническая болезнь	22 (75,86)	24 (77,42)	0,452
Стенозирующий атеросклероз БЦА	8 (27,59)	10 (32,26)	0,186
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	5 (17,24)	6 (19,35)	0,222
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	3 (10,34)	1 (3,22)	0,279
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (27,59)	14 (45,16)	0,024
Фибрилляция предсердий в анамнезе	1 (3,44)	1 (3,22)	0,324
ХСН	4 (13,79)	6 (19,35)	0,102
ОНМК в анамнезе	3 (10,34)	3 (9,67)	0,805
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе	7 (24,14)	5 (16,13)	0,504

Данные представлены как абсолютные и относительные (%) значения. БЦА – брахиоцефальные артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Всем пациентам были проведены лабораторно-инструментальные исследования в соответствии с медико-экономическими стандартами по нозологиям, включавшие клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию грудной клетки в прямой проекции, велоэргометрию.

В обеих группах пациентов дополнительно определяли уровень сывороточного Е-селектина (с помощью иммуноферментного анализа посредством коммерческих наборов Technoclone, выполняли лазерную пальцевую ФПГ аппаратом Ангиоскан-01 и видеокапилляроскопию (ВКС) околоногтевого ложа при помощи аппарата «Капилляроскан-1» ТУ 9442-001-82402834-2008.

В рамках проведения ФПГ оценивали структурное состояние (индекс жесткости, aSI, м/с), и функциональное состояние (сдвиг фаз, PS, мс) крупных сосудов, а также структурное (индекс отражения RI, %) и функциональное (индекс окклюзии, IO) состояние артериол как сосудов МЦР. При ВКС оценивали структурное (показатели плотности капиллярной сети в покое – ПКСП, плотности капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией – ПКСрг, плотности капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией – ПКСво) и функциональное (процент капиллярного восстановления – ПКВ, процент перфузируемых капилляров – ППК) состояние капилляров. Показатели функционального состояния капилляров были рассчитаны по формулам:

$$\text{ПКВ} = (\text{ПКСрг} - \text{ПКСП}) / \text{ПКСво} \times 100\%$$

$$\text{и ППК} = (\text{ПКСрг} / \text{ПКСво}) \times 100\%.$$

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы IBM SPSS, версии 22.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных величин в виде процентных

долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ). В отсутствие нормального распределения признаков в описательной статистике использовали медиану (Me) и квартили [Q₁; Q₃]. Для анализа корреляций между исследуемыми признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных) и коэффициент корреляции Спирмена (в случае если распределение переменных не являлось нормальным).

Результаты

В обеих группах пациентов были выявлены как лабораторные, так и инструментальные признаки выраженной ДЭ.

В исследовании показано статистически значимое повышение уровня Е-селектина во 2-й группе (35,2 [29,0; 47,35] нг/мл) по сравнению с таковым в 1-й группе (31,7 [20,85; 36,68] нг/мл; p=0,028; рис. 1).

Рисунок 1. Уровни Е-селектина (нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп

* – повышение статистически достоверно.

ТЕЛСАРТАН®

**ПОЛНОЦЕННЫЙ
СУТОЧНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}**

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ^{3,4}**

**КОМПЛЕКСНАЯ
ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО СС РИСКА⁵**

УВЕРЕННОСТЬ В ЗАВТРАШНЕМ ДНЕ

Телсартан® **Регистрационный номер:** ЛП-004161 **Международное непатентованное или группировочное наименование:** телмисартан **Лекарственная форма:** таблетки **Показания для применения:** артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью*:** двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; легкие и умеренные нарушения функции печени и/или почек; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие предшествующей диуретической терапии, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; хроническая сердечная недостаточность. **Способ применения и дозы*:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой. Артериальная гипертензия. Начальная рекомендованная доза препарата Телсартан® – 1 таблетка 40 мг один раз в сутки. Некоторым пациентам эффективной может оказаться доза 20 мг в сутки (1/2 таблетки 40 мг). В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза препарата Телсартан® может быть увеличена до 80 мг (1 таблетка 80 мг или 2 таблетки 40 мг) один раз в сутки. При решении вопроса об увеличении дозы следует принимать во внимание, что максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4-8 недель после начала лечения. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Рекомендованная доза препарата Телсартан® – 1 таблетка 80 мг один раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Нарушение функции почек. Существует ограниченный опыт применения телмисартана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе. Таким пациентам требуется низкая начальная доза 20 мг. Нарушения функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени суточная доза препарата Телсартан® не должна превышать 40 мг. **Побочное действие*:** инфекции верхних дыхательных путей, в том числе фарингит и синусит, инфекции мочевыводящих путей (включая цистит); анемия; депрессия; бессонница, синкопе, вертиго; брадикардия; выраженное снижение АД*; одышка, кашель; боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота; гипергидроз, кожный зуд, сыпь; миалгия, боль в спине (например, ишиас), мышечные спазмы; почечная недостаточность, в том числе острая почечная недостаточность; гиперкалиемия; боль в груди, астения (слабость); повышение концентрации креатинина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** Симптомы: наиболее значимые – выраженное снижение АД и тахикардия, также может наблюдаться брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и острая почечная недостаточность. Лечение: симптоматическое и поддерживающее. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*:** Возможно лекарственное взаимодействие с дигоксином; калийсберегающими диуретиками и заменителями соли, содержащими калий; литием; нестероидными противовоспалительными препаратами; рамиприлом; петлевыми и тиазидными диуретиками; другими гипотензивными средствами; системными кортикостероидами. **Особые указания*:** при применении у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, возможно развитие гипогликемии. Рекомендовано регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови и при необходимости проводить коррекцию дозы гипогликемических средств. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к гипотензивным препаратам, влияющим на РААС, поэтому таким пациентам применение телмисартана не рекомендуется. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*:** при управлении автотранспортом и занятиях опасными видами деятельности следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 11.11.2019 г. на основании ИМП от 11.05.2018 г.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Телсартан ЛП-004161 и Телсартан Н® ЛП-004256 2. Neutel et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Comparison with Losartan/Hydrochlorothiazide in Managing Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. Hypertension Res 2005; 28:555–563. 3. Benson S.C. et al. Hypertension 2004;43:993–1002 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕЛСАРТАН® АМ. ЛП-004550 5. ONTARGET Investigators Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events N Engl J Med 2008;358:1547–1559

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы

RUS2121709 (v1.0) от 09.12.2019

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.abbott-russia.ru

Рисунок 2. Уровни PS, aSI, IO, RI у пациентов 1-й и 2-й групп

PS – сдвиг фаз; aSI – индекс жесткости; IO – индекс окклюзии; RI – индекс отражения.

По данным ФПГ у пациентов обеих групп были выявлены нарушения как структурного, так и функционального состояния сосудов МЦР, а также функционального состояния крупных сосудов.

Обнаружено выраженное снижение уровня PS в обеих группах пациентов по сравнению со средним популяционным значением (≥ 10 мс). Более выраженная дисфункция сосудов крупного калибра, проявляющаяся в статистически значимом ($p=0,018$) более низком значении PS, отмечалась во 2-й группе ($-4,4$ [$-8,7$; $-2,45$] мс) по сравнению с таковым в 1-й группе ($-1,9$ [$-3,95$; $-0,38$] мс; рис. 2).

Уровень aSI был выше установленной нормы ($5-8$ м/с) во 2-й группе ($8,22$ [$7,15$; $10,80$] м/с). В 1-й группе значение aSI ($7,80$ [$6,25$; $9,78$] м/с) было в пределах нормы и ниже, чем во 2-й группе, однако статистически значимых различий между группами не было ($p=0,532$).

В обеих исследованных группах также был выявлен RI выше нормальных популяционных значений (до 30%). В свою очередь, RI во 2-й группе ($41,15$ [$22,55$; $54,38$] %) был выше, чем в 1-й ($36,00$ [$23,20$; $58,50$] %), однако статистической значимости данные структурные изменения артериол не достигли ($p=0,92$).

В обеих группах пациентов IO был ниже нормы ($\geq 1,8$), причем во 2-й группе типа IO был ниже ($1,40$ [$1,20$; $1,70$]), чем в 1-й ($1,52$ [$1,32$; $1,70$]), однако статистически значимых различий по уровню данного показателя между группами выявлено не было ($p=0,78$).

Уровень ПКСп в обеих группах был на уровне средних популяционных значений и статистически значимо не различался между группами ($p=0,103$). Однако при проведении пробы с венозной окклюзией в обеих группах отмечалось снижение плотности сосудов капиллярного уровня по сравнению со средними популяционными. При этом показаны статистически значимые различия между пациентками 2-й группы ($67,70$ [$57,83$; $80,69$]) и 1-й группы ($80,80$ [$69,05$; $99,08$]; $p=0,016$; рис. 3).

В ходе проведения пробы с реактивной гиперемией данных, подтверждающих снижение уровня ПКСрг, в обеих группах не выявлено, как не выявлено и статистически значимых межгрупповых различий ($60,33$ [$49,08$; $79,25$] в 1-й группе против $67,67$ [$52,67$; $105,33$] во 2-й группе; $p=0,131$). Уровень ППК во 2-й группе ($88,56$ [$79,56$; $98,41$]) был ниже среднего популяционного ($\geq 92,00$) и ниже, чем в 1-й группе ($93,64$ [$79,87$; $105,67$]), однако статистически незначимо ($p=0,296$). Уровни ПКВ в обеих исследованных группах были ниже средних популяционных ($\geq 16,5$), при этом статистически значимых различий по уровням ПКВ ($8,55$ [$-2,7$; $27,31$] в 1-й группе против $10,53$ [$2,73$; $22,55$] во 2-й группе) между исследованными группами не получено ($p=0,867$).

Несмотря на выявленные статистически значимые различия по уровням Е-селектина между группами пациентов, а также изменения ФПГ и ВКК, как при обще-

групповом, так и при погрупповом анализе статистически значимой корреляции между ними не найдено.

Обсуждение

Наличие выраженной ДЭ у пациентов с ИБС обеих групп подтверждено как повышением уровня Е-селектина, так и снижением показателей сдвига фаз и индекса окклюзии. Показано также наличие структурных (снижение уровней ПКСво), функциональных (снижение уровней ПКВ) нарушений капилляров и структурных нарушений артериол (повышение RI) в обеих группах. Более того, выявлено, что во 2-й группе уровень Е-селектина был статистически значимо выше, а PS и ПКСво ниже, чем в 1-й группе. Уровень RI был выше, а IO ниже во 2-й группе, однако различия не достигали статистической значимости. Во 2-й группе также было выявлено повышение индекса жесткости относительно общепопуляционной нормы, в то время как у пациентов с ИБС индекс жесткости был в пределах верхней границы для общепопуляционной нормы. Аналогично было выявлено снижение ППК во 2-й группе, в то время как в 1-й группе он был в норме.

Все перечисленные изменения указывают на то, что СД вносит дополнительный значительный вклад в формирование нарушений функции эндотелия. Таким образом, в исследовании выявлены признаки нарушений сразу нескольких этапов сердечно-сосудистого континуума: нарушения функции эндотелия, а также и более позднего этапа – формирования структурных нарушений сосудистого русла на разных уровнях.

Важно отметить, что увеличение уровня сывороточного Е-селектина, как и бóльшая выраженность изменений показателей ФПГ, отмечено у пациентов в данном исследовании с компенсированным уровнем гликированного гемоглобина: средний уровень Hb1Ac составил 6,8% [6,15; 7,35], т.е. 93,5% пациентов достигли индивидуальных целевых значений гликемии. Соответственно можно предположить, что у пациентов с СД 2-го типа в отсутствие достижения целевых уровней Hb1Ac будут выявляться еще более выраженные признаки ДЭ. Кро-

ме того, сахароснижающая терапия может давать дополнительный эффект в отношении снижения выраженности ДЭ не только за счет снижения прямого воздействия глюкозотоксичности, но и в силу возможных плеiotропных воздействий. Не менее важно, что кардиоваскулярная терапия пациентов в обеих группах уменьшает выраженность ДЭ, однако статистически значимых различий по частоте приема основных групп препаратов не выявлено. Отсутствие статистической значимости при корреляционном анализе оцененных показателей также может быть связано с относительно небольшой выборкой в обеих группах пациентов.

Заключение

На основании проведенного исследования можно предполагать дополнительный вклад хронического состояния гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца в развитие и утяжеление дисфункции эндотелия. Выявленные изменения диктуют необходимость проведения более длительных и крупных исследований с целью оценки повышения уровня Е-селектина у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне применения новых сахароснижающих препаратов с доказанным кардионепротективным действием (группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – глифлозины), воздействия кардиоваскулярных препаратов, а также установления корреляции конечных точек (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и инфаркт миокарда) с уровнями Е-селектина в проспективных многоцентровых исследованиях.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 24.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World Heart Day. Scale up prevention of heart attack and stroke. 2019. [Library Catalog: www.who.int] [Internet] 2019. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/
2. World Health Organization. WHO: Global report on diabetes. 2016. [Internet] 2016. Available at: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
4. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. 2011. [Av. at: http://www.diabetesincontrol.com/wp-content/uploads/PDF/ndep_diabetes_facts_2011.pdf]
5. Hammoud T, Tanguay J-F, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(2):355–65. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00732-4
6. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable cor-

- onary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):585–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.050
7. Creager MA, Lüscher TF, prepared with the assistance of, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32
8. Federal State Statistics Service. Death statistics according to Rosstat. Av. at: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>. 2018. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Статистика смертности по данным Росстат. 2018. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>] [Internet] 2018.
9. Dhananjayan R, Koundinya KSS, Malati T, Kutala VK. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(4):372–9. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y
10. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(2):157–72. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x
11. Gaiz A, Mosawy S, Colson N, Singh I. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:679–86. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.121
12. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(8):1282–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00836.x
13. Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Review article: Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2010;7(4):251–9. DOI: 10.1177/1479164110383994
14. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet Function in Patients with Diabetes Mellitus: From a Theoretical to a Practical Perspective. *International Journal of Endocrinology*. 2011;2011:1–14. DOI: 10.1155/2011/742719
15. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Annals of Medicine*. 2008;40(3):180–96. DOI: 10.1080/07853890701854702
16. Murohara T, Buerke M, Lefer AM. Polymorphonuclear leukocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1994;14(9):1509–19. DOI: 10.1161/01.ATV.14.9.1509
17. Demeyer G, Herman A. Vascular endothelial dysfunction. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1997;39(4):325–42. DOI: 10.1016/S0033-0620(97)80031-X
18. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D et al. A Consideration of Biomarkers to be Used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(S1):S1–34. DOI: 10.1017/S0007114512005119
19. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191–203. DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00097-2
20. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I, Mikelson I, Elksne K, Krievina G et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(1–2):25–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011.10.009
21. Senen K, Ileri M, Alper A, Yetkin F, Atak R, Hisar I et al. Increased Levels of Soluble Adhesion Molecules E-Selectin and P-Selectin in Patients with Cardiac Syndrome X. *Angiology*. 2005;56(3):273–7. DOI: 10.1177/000331970505600306
22. Semaan HB, Gurbel PA, Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD et al. Soluble VCAM-1 and E-Selectin, but Not ICAM-1 Discriminate Endothelial Injury in Patients with Documented Coronary Artery Disease. *Cardiology*. 2000;93(1–2):7–10. DOI: 10.1159/000066995
23. Stanojevic NB, Ivanovic ZJ, Djurovic S, Kalimanovska VS, Spasic S, Ostric DK et al. Lack of Association Between Low HDL-cholesterol and Elevated Circulating Cellular Adhesion Molecules in Normolipidemic CAD Patients and Healthy Subjects. *International Heart Journal*. 2005;46(4):593–600. DOI: 10.1536/ihj.46.593
24. Hajilooi M, Sanati A, Ahmadih A, Ghofraniha A, Massoud A. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin, P-Selectin, and TNFRII in Patients with Coronary Artery Disease. *Immunological Investigations*. 2004;33(3):263–75. DOI: 10.1081/IMM-120037275
25. Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Kuznetsov A.P., Kuznetsov M.I. Method for assessing the state of the vascular bed in healthy individuals with cardiovascular risk factors and in cardiovascular patients. RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 from 24.12.2012. 2012. [Russian: Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Кузнецов А.П., Кузнецов М.И. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патент RU 2508900 C1. Заявка 2012156011/14 от 24.12.2012. Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2508900C1_20140310]
26. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A., Shchendrygina A.A. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer video-capillaroscopy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(2):49–56. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Щендрыгина А.А. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(2):49–56.]