Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Алексей Владимирович Жито, Альфия Оскаровна Юсупова*,
Елена Витальевна Привалова, Наталья Владимировна Хабарова,
Юрий Никитич Беленков

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа в России и в мире продолжает возрастать. Несмотря на проведение профилактики и оптимизацию терапии, ИБС сохраняет за собой лидерство среди всех причин смерти, а смертность от СД 2 типа и его осложнений постепенно увеличивается. Для совершенствования методов лечения вышеуказанных заболеваний необходимо уточнить патогенетические механизмы их развития. Формирование эндотелиальной дисфункции, характеризующееся повышением уровня молекул клеточной адгезии и вазоконстрикции, является общим звеном, характерным для течения и прогрессирования ИБС и СД 2 типа. В настоящей статье представлен анализ проведенных до- и клинических исследований, посвященных изучению роли маркеров эндотелиальной дисфункции: молекул клеточной адгезии (E-селектин), вазоконстрикции (эндотелин-1) и фактора фон Виллебранда у пациентов с ИБС, в том числе, в сочетании с СД 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, E-селектин, фактор фон Виллебранда, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):892-899. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899

Markers of Endothelial Dysfunction: E-selectin, Endothelin-1 and von Willebrand Factor in Patients with Coronary Heart Disease, Including in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus

Alexey V. Zhito, Alfia O. Iusupova*, Elena V. Privalova, Natalia V. Khabarova, Yurii N. Belenkov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia.

The prevalence of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) in Russia and in the world continues to increase. Despite the prevention and optimization of therapy, CHD retains its leadership among all causes of death, and the mortality rate from type 2 diabetes and its complications gradually increases too. To improve the treatment of the above mentioned diseases, it is necessary to clarify the pathogenetic mechanisms of their development. The formation of endothelial dysfunction, characterized by an increase in the level of cell adhesion molecules and vasoconstriction, is a common link characteristic for the course and progression of CHD and type 2 diabetes. This article presents an analysis of pre- and clinical studies on the role of endothelial dysfunction markers: cell adhesion molecules (E-selectin), vasoconstriction (endothelin-1) and von Willebrand factor in patients with CHD, including those with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2, E-selectin, von Willebrand factor, endothelin-1, endothelial dysfunction.

For citation: Zhito A.V., Iusupova A.O., Privalova E.V., Khabarova N.V., Belenkov Y.N. Markers of Endothelial Dysfunction: E-selectin, Endothelin-1 and von Willebrand Factor in Patients with Coronary Heart Disease, Including in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):892-899. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yusalya28@gmail.com

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ишемическая болезнь (ИБС) остаются одной из лидирующих причин убыли населения экономически развитых стран. ИБС является причиной смерти примерно трети всех лиц старше 35 лет [1-3]. Согласно прогнозам в течение ближайших 30 лет увеличение численности населения пенсионного возраста и продолжительности жизни приведут к дальнейшему росту распространенности ИБС [4], которая в России в 2017 г. уже составила 733,8 чел на 100 тыс. населения [5].

Сахарный диабет (СД) 2 типа является доказанным фактором риска развития атеросклероза, одного из ведущего звена патогенеза ИБС, и связан с ускоренным образованием атеросклеротических бляшек за счет инсулинорезистентности и гиперинсулинизма [6].

Нарушения углеводного обмена (НУО) широко распространены среди пациентов с ИБС, при этом распространенность впервые выявленных нарушений со-

Received / Поступила: 01.07.2019
Accepted / Принята в печать: 12.08.2019

ставила более 60% среди больных с острым коронарным синдромом [7-10]. Данные статистики демонстрируют постоянный неуклонный рост количества пациентов с СД 2 типа при сравнении с предыдущими отчетными периодами [11]. Так, в нашей стране на начало 2019 г. зарегистрировано 4237385 больных СД 2 типа, что соответствует 2891,53 на 100 тыс. населения.

По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2015 г. число людей, страдающих СД, составило 415 млн, а к 2040 г. прогнозируется дальнейшее увеличение их числа до 642 млн [12]. Учитывая сведения о продолжающемся росте числа лиц, страдающих и ИБС, и СД 2 типа, актуальными становятся экономические аспекты, связанные с лечением таких пациентов. Коморбидность увеличивает объем прямых затрат на лечение обоих заболеваний в мультипликативной форме как на популяционном уровне, так и на уровне конкретного пациента [13].

Таким образом, крайне важным является дальнейшее развитие представлений об общих звеньях патогенеза ИБС и СД 2 типа для открытия новых лекарственных препаратов, препятствующих дальнейшему прогрессированию заболеваний и развитию осложнений.

Молекулы клеточной адгезии E-селектин

Молекулы адгезии (семейство селектинов) представляют собой гликопротеины и играют ключевую роль в процессе роллинга и прикрепления полиморфноядерных лейкоцитов к стенке эндотелия с последующей их миграцией в межклеточный матрикс [14,15].

E-селектин экспрессируется клетками эндотелия при его повреждении, и при низкоактивном длительном неспецифическом воспалении, способствуя привлечению лейкоцитов (хемотаксис) [16,17]. Повышение концентрации E-селектина запускает дальнейшее повреждение эндотелия, приводя к прогрессированию атеросклероза и развитию ССЗ.

В исследовании P. Tretjakovs и соавт. выявлено статистически значимое повышение уровня E-селектина у пациентов со стабильной ИБС (n=22) в отличие от здоровых добровольцев (n=22). Кроме того, в указанной группе пациентов отмечался рост уровня металлопротеиназы-9 (MMP-9) и индекса инсулинорезистентности HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [18]. Выявленные изменения уровней маркеров фиброза, адгезии и инсулинорезистентности указывают на взаимосвязь между нарушением чувствительности тканей к инсулину и атеросклерозом. Аналогичные результаты были получены в исследовании K. Senen и соавт. Уровень E-селектина был повышен у 20 пациентов со стабильной ИБС, имеющих гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (КА) по сравнению с 21 здоровым добровольцем. Все участники исследования были сопоставимы по полу и возрасту [19].

В исследовании H.B. Semaan и соавт. обнаружили достоверное повышение уровня E-селектина в группе пациентов со стабильной ИБС и доказанным значимым поражением коронарного русла (n=40) по сравнению с группой больных, имеющих боли в грудной клетке и интактные КА (n=20), и группой здоровых волонтеров (n=14) [20]. Однако в данной работе не оценивалась корреляция уровня E-селектина в зависимости от наличия СД, хотя доля пациентов с СД 2 типа составила 15%, 10% и 5% в указанных группах, соответственно.

Однако в некоторых исследованиях не было выявлено значимого повышения уровня E-селектина у пациентов с ИБС. По данным N.B. Stanojevic и соавт. отсутствовали значимые различия уровня E-селектина у 37 пациентов с ангиографически верифицированным диагнозом ИБС и у 52 здоровых добровольцев [21]. Авторы исследования выдвинули гипотезу о том, что липопротеины высокой плотности (ЛПВП), обладая противовоспалительным действием, предотвращают цитокин-индуцированную экспрессию молекул клеточной адгезии и снижают уровень E-селектина, но в исследовании взаимосвязи уровней E-селектина и ЛПВП найдено не было. В исследовании M. Hajilooi проводилось сравнение 75 пациентов стабильной ИБС с обструктивным поражением КА с контрольной группой (n=81) без значимого стенозирования КА [22]. Статистически значимых различий в уровне E-селектина между двумя группами найдено не было. К недостаткам исследования можно отнести тот факт, что вклад такого фактора риска прогрессирования ИБС, как СД 2 типа (в основной группе распространенность СД 2 типа была в 4 раза выше, чем в контрольной) не оценивался. Аналогичные данные были получены в исследовании M. Porsch-Oezcueruemez и соавт., которые также не выявили статистически значимой разницы уровня E-селектина в группе пациентов с ИБС и выраженным атеросклерозом КА (n=60) по сравнению с контрольной группой, в которую были включены пациенты с неизмененными КА (n=60) [23]. Наличие СД являлось критерием невключения в данное исследование.

Также обращает на себя внимание небольшое количество пациентов, включенных в вышеуказанные исследования, чем, отчасти, можно объяснить отсутствие статистически значимой разницы уровня E-селектина в разных группах. Кроме того, необходимо провести углубленный анализ полученных результатов с учетом пола и возраста пациентов. Так, в исследовании N.B. Stanojevic при сравнении 100 пациентов с

ангиографически верифицированным диагнозом ИБС и контрольной группой (100 здоровых доноров крови), сопоставимых по полу и возрасту, статистически значимых различий по уровню Е-селектина выявлено не было. Однако при проведении анализа полученных результатов в зависимости от пола оказалось, что у женщин уровень Е-селектина и трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β) был статистически значимо выше в группе больных ИБС [24].

Сложность в установлении взаимосвязи между уровнем Е-селектина и выраженностью коронарного атеросклероза связана с возможной гиперпродукцией Е-селектина в периферическом сосудистом русле, а также невозможностью раздельного определения его в периферических артериях и КА. A. Nasuno и соавт. показали, что уровень Е-селектина может отражать в большей степени системный, а не коронарный атеросклероз [25]. В своей работе авторы раздельно определяли уровни Е-селектина в образцах крови из коронарных синусов и аорты у 26 пациентов со стабильной ИБС и гемодинамически значимым атеросклерозом КА. Группу сравнения составили 14 пациентов без обструктивного поражения артерий сердца. Статистически значимых различий в уровне данного маркера в аорте и коронарном русле найдено не было. Более того, авторы работы обнаружили, что уровень Е-селектина не коррелировал с выраженностью атеросклеротического поражения КА. Кроме того, в исследовании M. Galvini и соавт. выявлен тренд к снижению уровня Е-селектина у пациентов с ИБС в зависимости от увеличения выраженности атеросклеротического поражения КА [26]. В связи с этим авторы исследования сделали вывод о том, что Е-селектин в большей мере отражает процесс системного, а не только коронарного атеросклероза. Необходимо подчеркнуть, что была выявлена взаимосвязь уровня Е-селектина с такими факторами риска развития атеросклероза, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия и курение. Недостатком исследования, помимо малой выборки, явилась выраженная неоднородность распределения больных с СД 2 типа в изучаемых группах.

Отсутствие статистически значимого повышения уровня Е-селектина у пациентов со стабильной ИБС в отличие от здоровых лиц в некоторых исследованиях также может быть связано с тем, что Е-селектин принимает более значимое участие на ранних стадиях развития коронарного атеросклероза, в то время как в на поздних стадиях ключевую роль играют другие члены семейства маркеров адгезии – молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) [27]. В работе Y. Oishi и соавт. было показано, что уровень Е-селектина был самым высоким в группе пациентов со стабильной ИБС и умеренным атеросклерозом КА (до 20 баллов по шкале Генсена, n=36), в отличие от группы пациентов с выраженным атеросклерозом (более 20 баллов по шкале Генсена, n=33) и контрольной группой с неизмененным коронарных руслом (n=12). Уровень Е-селектина в группе пациентов с выраженным атеросклерозом КА был выше, чем в группе контроля, но, все же, статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с умеренным атеросклерозом. Полученные результаты соотносятся и с результатами исследования Y. Jang и соавт., согласно которому Е-селектин играет особенно большее значение на ранних стадиях развития атеросклероза [28].

Вероятно, на уровень Е-селектина в плазме крови влияет кардиальная терапия, получаемая пациентом. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы обладают плейотропными эффектами, в том числе, улучшают эндотелиальную функцию за счет противовоспалительного и атеропротективного эффектов, хотя аторвастатин в дозе 20 мг не продемонстрировал статистически значимого снижения уровня Е-селектина на протяжении 3-х мес лечения в группе мужчин со стабильной ИБС и гемодинамически значимым атеросклерозом КА (n=15) в сравнении с аналогичной группой пациентов, получающих плацебо (n=15) [29]. Необходимо отметить, что наряду с выраженным снижением уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов в группе лечения аторвастатином отмечалось статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и растворимой внутриклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1). Основными организационными недостатками данного исследования явились микровыборка пациентов, включение в исследовании только лиц мужского пола, недостаточная доза статина (не были достигнуты целевые уровни липопротеинов низкой плотности [ЛПНП] на фоне терапии), а также небольшое время наблюдения. Более того, принимая во внимание, что уровень sICAM-1 статистически значимо снизился у пациентов, принимающих статин, возможно, что при устранении вышеуказанных организационных недостатков будет выявлен соответствующий эффект влияния ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы на снижение уровня Е-селектина.

Небольшое количество исследований посвящено изучению уровня Е-селектина у пациентов с СД 2 типа, в т.ч. в сочетании с ИБС. В исследовании J.P. Albertini и соавт. определялся уровень Е-селектина у 45 пациентов с СД 2 типа, которые были разделены на 4 группы: группа 1 (n=11) со стабильной ИБС и ангиографически подтвержденным атеросклерозом КА, группа 2 (n=11) с немой ишемией миокарда (НИМ) со значимым стенозом КА, группа 3 (n=10) с НИМ и отсутствием гемодинамически значимых стенозов КА и группа 4 (n=13) без признаков НИМ и без гемодина-

мически значимых стенозов КА [30]. Также проводилось обследование 22 здоровых добровольцев. По результатам анализа статистически значимых различий в уровне Е-селектина в изученных группах получено не было. Отсутствие различий в уровне исследуемого маркера между основными группами и группой добровольцев можно объяснить сопоставлением разных по возрасту групп (группа добровольцев была в среднем на 10-15 лет моложе пациентов в основных группах) и небольшим количеством лиц, включенных в исследование. По данным работы J.P. Albertini и соавт. оказалось, что в группе пациентов с декомпенсированным СД 2 типа (n=16, средний Hb_{A1c} 9,6%) уровень Е-селектина был статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев [31]. Затем пациентам была назначена инсулинотерапия в течение 14 дней для достижения индивидуальных целевых значений гликемии. На 15-й день при контрольном анализе крови уровень Е-селектина в группе больных с СД 2 типа значительно снизился и не отличался от группы здоровых добровольцев. Уровень Е-селектина снижался синхронно с уровнями ЛПНП, общего холестерина сыворотки (ОХС) и триглицеридов, демонстрируя сильную отрицательную корреляционную взаимосвязь уровней ЛПНП и Е-селектина. Таким образом, исследование показало, что снижение уровня глюкозотоксичности даже в течение непродолжительного периода значительно улучшает эндотелиальную функцию. Исследование O. Kruszelnicka и соавт. в группе 70 пациентов с СД 2 типа с целевыми и околоцелевыми показателями компенсации углеводного обмена (Hb_{1Ac} 6,9% и 7,3%) продемонстрировало, что уровень Е-селектина статистически не различался у пациентов в группе, леченных метформином, по сравнению с группой, получающих другие пероральные сахороснижающие препараты [32]. Таким образом, на снижение уровня Е-селектина в большей степени влияет степень компенсации углеводного обмена, а не класс гипогликемического препарата.

S. Kumpatla и соавт. обследовали 180 пациентов с типичными или атипичными болями в грудной клетке, подозрительными в отношении ИБС. Всех пациентов разделили на 4 группы в зависимости от наличия СД 2 типа и/или гемодинамически значимого поражения КА [33]. Полученные данные свидетельствуют, что статистически значимый наибольший уровень Е-селектина был в группе больных со стабильной ИБС и СД 2 типа (n=45). У пациентов без СД 2 типа и без гемодинамически значимого поражения коронарного русла уровень Е-селектина был наименьшим, в то же время в группе пациентов с СД 2 типа и без гемодинамически значимого атеросклероза КА (n=40) уровень Е-селектина значимо не отличался от такового у пациентов без СД 2 типа и стенозом КА (n=55). Таким образом, было установлено, что повышение уровня молекулы клеточной адгезии Е-селектина имеется и при ИБС, и при СД 2 типа, внося свой вклад в прогрессирование атеросклероза.

Данные наблюдения носят особенно важный практический характер, принимая во внимание результаты исследования A. Natarajan и соавт., в котором было показано, что повышенный уровень Е-селектина у пациентов с СД 2 типа в 2,9 раз повышает шанс развития ИБС [34].

Маркеры эндотелиальной дисфункции (фактор фон Виллебранда)

Фактор фон Виллебранда, von Willebrand factor (vWF) – один из маркеров эндотелиальной дисфункции. vWF представляет собой гликопротеин, вырабатываемый, в основном, клетками эндотелия, в меньшей степени – мегакариоцитами, и играющий важнейшую роль в первичном гемостазе и начальных этапах тромбообразования [35]. Уровень vWF значительно повышается при повреждении эндотелия сосудов [36]. Следовательно, vWF является высокоспецифичным маркером, позволяющим выявить нарушение функции эндотелия. По результатам Фрамингемского исследования его повышенная активность является одним из факторов риска развития ИБС и СД2 типа [37]. По данным J.M. Siller-Matula, высокий уровень vWF является маркером повышенного риска смерти от ССЗ в течение 5 лет у пациентов с ИБС после стентирования КА [38].

Уровень и активность vWF во многом зависят от уровня его естественного ингибитора ADAMTS-13 (disentegrin-like and metalloproteinase with trombospondin type-1 motifs 13) [39], поэтому определение соотношения vWF и ADAMTS-13 является, возможно, более предпочтительным для оценки степени эндотелиальной дисфункции. vWF, наряду с СРБ, является острофазовым белком, и его уровень повышается при воспалительных и метаболических нарушениях, в то время как уровень ADAMTS-13, наоборот, снижается в указанных ситуациях. Наибольший риск развития ССЗ (в т.ч. ИБС) отмечался в популяции пациентов с низким уровнем ADAMTS-13 и наибольшим уровнем vWF [40]. Аналогичный вывод о том, что высокий уровень vWF и низкий уровень ADAMTS-13 являются значимыми и независимыми предикторами развития тяжелых сердечно-сосудистых событий, был сделан M. Miura и соавт. при изучении данных маркеров у 225 пациентов со стабильной ИБС и в контрольной группе (n=100, без ИБС) [41]. Авторы выявили, что у пациентов с ИБС уровень vWF был статистически значимо выше, а уровень ADAMTS-13 ниже, чем в группе контроля. Вышеуказанные изменения коррелировали со статистически значимым большим уров-

нем СРБ у пациентов с ИБС. Полученные данные соответствуют выводам A. Bernardo и соавт. о том, что воспалительные цитокины, например, IL-6, повышают уровень СРБ и одновременно супрессируют активность ADAMTS-13. Обусловлена ли обратная корреляция уровней СРБ и ADAMTS-13 влиянием IL-6, установить невозможно, так как в исследовании M. Miura и соавт. [42] уровень IL-6 не определялся. Очевидно, что при ИБС, сопровождающейся низкоактивным неспецифическим воспалением, увеличивается продукция vWF и снижается уровень ADAMTS-13. В то же время, по данным исследования M.A.H. Sonneveld и соавт., vWF и ADAMTS-13 представляют собой отдельные независимые факторы риска неблагоприятных исходов ИБС [43]. Необходимо подчеркнуть, что дисбаланс vWF и его ингибитора в условиях воспаления (в т.ч., неспецифического) и метаболических нарушений (СД, метаболический синдром) оказывает прокоагулянтный эффект [44,45].

Y. Kato и соавт. изучили взаимосвязь уровня vWF с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у 91 пациента со стабильной ИБС и гемодинамически значимыми стенозами КА [46]. Всем пациентам проводилось эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) во время коронарографии. Оказалось, что уровень vWF имеет положительную корреляцию с процентом стеноза КА, но статистически значимой корреляции vWF с уровнем содержания липидов в бляшке, ее кальцификации и размерами покрышки бляшки не было. Таким образом, в данном исследовании выявлена связь vWF с распространенностью стенозирующего атеросклероза КА, который представляет собой позднюю стадию сердечно-сосудистого континуума.

При сравнении двух групп пациентов со стабильной ИБС и атеросклеротическими стенозами КА более 50% (n=143) и менее 20% (n=91) H. Jin и соавт. установили, что уровень vWF был статистически значимо выше в первой группе [47]. Более того, авторы показали, что повышенный уровень vWF коррелирует с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. К недостаткам исследования можно отнести неравномерное распределение в группах пациентов с СД 2 типа. Кроме того, большая степень атеросклеротического поражения КА является самостоятельным фактором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вне зависимости от уровня vWF. Аналогичные результаты были получены в исследовании C. Yu и соавт., в котором уровень vWF был статистически значимо выше у пациентов со стабильной (n=25) и нестабильной ИБС (n=54) в отличие от пациентов, предъявляющих жалобы на боли в грудной клетке, у которых не было выявлено поражения КА (n=64) [48]. В то же время достоверной разницы уровня vWF между пациентами с различным течением ИБС установлено не было. В данном исследовании отсутствовала информация о наличии у пациентов СД 2 типа и других нарушениях углеводного обмена. A.D. Blann и соавт. продемонстрировали, что vWF был значимо выше в группе пациентов с ИБС, перенесших ранее инфаркт миокарда (более 6 нед до исследования, n=116), по сравнению со здоровыми добровольцами (n=116) [49]. Уровень vWF коррелировал с E-селектином, который также был выше в группе пациентов. Недостатками исследования явились невозможность исключения изменения уровней указанных маркеров как проявлений острофазовых реакций после перенесенного инфаркта миокарда. Кроме того, не проводилась оценка нарушений углеводного обмена в обеих группах, а в группе контроля не исключили атеросклеротическое поражение коронарного русла (ЭКГ, нагрузочные пробы, коронарография). Нужно отметить, что группы статистически значимо отличались по индексу массы тела.

О влиянии инсулинорезистентности и СД 2 типа на уровень vWF как чувствительного маркера эндотелиальной дисфункции известно меньше. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа резкие колебания уровня глюкозы крови обладают большим повреждающим воздействием на функцию эндотелия, нежели постоянная гипергликемия, что, вероятно, опосредовано поражением эндотелия сосудов в моменты резких колебаний глюкозы и развитием неспецифического воспаления [44]. Однако неизвестно, влияют ли менее выраженные изменения углеводного обмена, такие, как нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе, на эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих СД 2 типа. Синхронное повышение уровня vWF, отношения vWF/ADAMTS-13 и гликемии у пациентов со стабильной ИБС с доказанным стенозирующим поражением КА без СД 2 типа во время 4-х часовой пробы с пероральным приемом 75 г глюкозы показало, что даже минимальные нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность приводят к нарушению функции эндотелия [50]. Следовательно, инсулинорезистентность является одним из важнейших фактором риска развития эндотелиальной дисфункции.

Оценку влияния СД 2 типа у пациентов со стабильной ИБС на степень нарушения эндотелиальной функции и выраженность атеросклеротического поражения провел Q. Li и соавт. при обследовании 62 пациентов с ИБС с ангиографически подтвержденным поражением КА и 30 пациентов с интактными КА [51]. Авторы сравнили степень поражения коронарного русла и уровень vWF, разделив пациентов на 3 группы: группа I – 32 пациента со стабильной ИБС и с СД 2 типа, группа II – 30 пациентов со стабильной ИБС без СД 2 типа и

группа III – 30 пациентов без поражения КА и без СД. Удалось выявить, что наибольшая выраженность обструктивного поражения КА была выявлена в группе 1, а наименьшая – в группе 3, что коррелировало с уровнем vWF. Таким образом, оказалось, что уровень vWF был выше не только у пациентов со стабильной ИБС, но и что СД 2 типа ассоциирован со статистически значимым повышением уровня vWF, тем самым, свидетельствуя о влиянии СД 2 типа на эндотелиальную функцию.

Маркеры вазоконстрикции (эндотелин-1)

Одним из самых мощных вазоконстрикторов у людей является эндотелин-1, наиболее важным источником которого является эндотелий [52]. В значительно меньшей степени он вырабатывается в эпителиоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и др. [53].

Эндотелин-1 может рассматриваться как возможный предиктор заболеваемости и смертности от ИБС у здоровых женщин, имеющих факторы риска [54]. B. Daka и соавт. провели большое проспективное исследование, в которое включили 2745 здоровых людей с факторами риска. Всем пациентам был измерен базальный уровень эндотелина-1. За время наблюдения (8±1,9 лет) было выявлено 72 случая возникновения ИБС. При анализе полученных данных установлено, что уровень эндотелина-1 имел достоверную прямую взаимосвязь с частотой возникновения ИБС у женщин, но не у мужчин. Эндотелин-1 сохранял статистическую значимость в прогнозе возникновения ИБС у женщин даже после коррекции на такие факторы риска, как возраст, HOMA-IR, курение.

Наличие хорошо развитых коллатералей во многом ответственно за кровоснабжение ишемизированных участков миокарда в условия длительной окклюзии и субокклюзии основных КА. Выявлено, что у пациентов с ИБС при наличии СД 2 типа ухудшается формирование коллатералей в миокарде. Одним из возможных ключевых факторов ухудшенного коллатерального кровотока является повышение уровней ангиостатина и эндостатина у пациентов с СД 2 типа. Другим, не менее важным механизмом является хронический длительный сосудистый спазм, возникающий у пациентов с СД 2 типа. К сожалению, отсутствуют данные о роли эндотелина-1 как наиболее мощного вазоконстриктора в качестве медиатора длительного спазма артерий у пациентов с СД2 типа. В работе Y.Fan и соавт. в группе пациентов (n=663) с ИБС и плохим коллатеральным кровотоком миокарда (Rentop) уровень эндотелина-1 был значимо выше, чем в группе 375 пациентов с ИБС и хорошо развитым коллатеральным кровотоком [55]. Единственным значимым фактором, с которым эндотелин-1 имел прямую корреляцию, было наличие у пациентов СД 2 типа. СД 2 типа встречался статистически значимо чаще в группе пациентов с плохим коллатеральным кровотоком, что подтверждает роль эндотелина-1 в нарушении его формирования. Повышенный уровень E-селектина также наблюдался у пациентов с коморбидной патологией по данным исследования C. Ju и соавт. [56]. Авторам удалось установить, что уровень эндотелина-1 был наибольшим в группе пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа (n=43) в отличие от пациентов, имеющих только СД 2 типа (n=50) или ИБС (n=47). Наименьший уровень эндотелина-1 был обнаружен у здоровых волонтеров (n=50). Уровень эндотелина-1 в данных группах положительно коррелировал с уровнями MMP-9 и предсердного натрийуретического пептида (ANP). Авторы работы также далее разделили группу пациентов с коморбидной патологией на три подгруппы в зависимости от числа КА, в которых были обнаружены гемодинамически значимые стенозы, и сравнили уровни эндотелина-1 в каждой из них. Статистически наиболее высокий его уровень был найден в группе с поражением трех артерий (n=14), а наименьший – при стенозе одной коронарной артерии (n=14). Уровни MMP-9 и ANP также продемонстрировали прямую корреляцию с уровнем эндотелина-1.

Заключение

Несмотря на оптимизацию лечебных подходов, ИБС продолжает оставаться самой частой причиной смерти населения в развитых странах, вероятно, из-за увеличения распространенности таких факторов риска ИБС, как гипертоническая болезнь, дислипидемия, курение, ожирение. Важнейшим фактором развития и прогрессирования ИБС является СД 2 типа, который, во-первых, имеет тенденцию к формированию пандемии в развитых странах, а во-вторых, все чаще приводит к смертельным исходам. Обращает на себя внимание наличие некоторых общих патогенетических механизмов в развитии ИБС и СД 2 типа: формирование выраженной эндотелиальной дисфункции и фиброза сосудистой стенки. Наличие СД 2 типа и отсутствие его компенсации влияют на выраженность эндотелиальной дисфункции, повышая уровень E-селектина, фактора фон Виллебранда и эндотелина-1. Подобные изменения выявляются также и у пациентов с ИБС. Все это указывает на схожесть некоторых патогенетических процессов в развитии ИБС и СД 2 типа. Однако до сих пор не проведено достаточное количество исследований и недостаточно изучены причинно-следственные связи и механизмы развития дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС, страдающих также СД 2 типа. Таким образом, лишь предстоит выявить дополнительный вклад хронической гипергликемии при СД 2 типа в усугубление течения ИБС.

В настоящее время проводится пилотное исследование по оценке уровней фактора фон Виллебранда, Е-селектина и эндотелина-1 и их влияния на течение ИБС, в том числе, при сочетании с СД 2 типа на базе отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы № 1 (Сеченовский университет).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K., et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008;117:e25-146. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998.
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J.2014;35(42):2950-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehu299.
3. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137:e67-e492. DOI:10.1161/CIR.0000000000000558.
4. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(8):933-44. DOI:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
5. Morbidity of Russian population 2017. Statistical materials. Part I. Moscow: CNIIOIZ; 2018 [cited by Oct 20, 2019]. Available from: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god. (In Russ.) [Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть I]. М.: ЦНИИОИЗ; 2018. [цитировано 20.10.2019]. Доступно на: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god].
6. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., et al. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Eur Heart J. 2013;34:2436-43. DOI:10.1093/eurheartj/eht149.
7. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G., et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study. Lancet. 2002;359:2140-4. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09089-X.
8. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R., et al. 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;25:1880-90. DOI:10.1016/j.ehj.2004.07.027.
9. Hage C., Lundman P., Ryden L., et al. Fasting glucose, Hb_{A1c}, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:549-54. DOI:10.1177/2047487312444371.
10. Bjarnason T.A., Kristinsdottir L.B., Oskarsdottir E.S., et al. Editor's Choice-Diagnosis of type 2 diabetes and prediabetes among patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(8):744-9. DOI:10.1177/2048872616669060.
11. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O. K. et al. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):13-41 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико- статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный Диабет. 2017;20(1):13-41].
12. Diabetes Atlas. 7th ed. International Diabetes Federation. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015
13. Thomas R., Einarson D., Annabel A., Craig L. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic review, Value in Health. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(8):744-9. DOI:10.1016/j.jval.2017.12.019.
14. Murohara T., Buerke M., Lefer A. Polymorphonuclear leucocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins. Arterioscler Thromb. 1994;14:1509-19.
15. De Mayer G., Herman A. Vascular endothelial dysfunction. Prog Cardiovasc Dis. 1997;49:325-342. DOI:10.1016/s0033-0620(97)80031-x.
16. Calder P.C., Ahluwalia N., Albers R., et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. Br J Nutr. 2013;109(Suppl 1):S1e34. DOI:10.1017/S0007114512005119.
17. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2003;170:191-203. DOI:10.1016/s0021-9150(03)00097-2.
18. Tretjakovs P., Jurka A., Bormane I., et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. Clin Chim Acta. 2012;413(1-2):25-9. DOI:10.1016/j.cca.2011.10.009
19. Senen K., Ileri M., Alper A., et al. Increased Levels of Soluble Adhesion molecules E-Selectin and P-Selectin in patients with Cardiac Syndrome X. Angiology; 2005;56:273-7. DOI:10.1177/000331970505600306.
20. Husam B., Paul S. Jeffrey G., et al. Soluble VCAM-1 and E-Selectin, but not ICAM-1 Discriminate Endothelial Injury in Patients with Documented Coronary Artery Disease Cardiology. 2000;93:7-10. DOI:10.1159/000006995.
21. Natasa-Bogavac Stanojevic N., Ivanivic Z., Djurovic S., et al. Lack of Association Between Low HDL-cholesterol and Elevated Circulating Cellular Adhesion Molecules in normolipidemic CAD Patients and Healthy Subjects. Int Heart J. 2005;46(4):593-600. DOI:10.1536/ihj.46.593.
22. Hajilooi M., Sanati A., Ahmadieh A., et al. 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.
23. Porsch-Oezc M. ¸Ueruemez M., Kunz D., et al. Evaluation of Serum Levels of solubilized Adhesion Molecules and Cytokine Receptors in Coronary Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology.1999; 34:7. DOI:10.1016/S0735-1097(99)00473-8.
24. Stanojevic N., Djurovic S., Jelic-Ivanovic Z., et al. Circulating Transforming Growth Factor-1, Lipoprotein(a) and Cellular Adhesion Molecules in Angiographically Assessed Coronary Artery Disease. Clin Chem Lab Med. 2003;41(7):893-8. DOI:10.1515/CCLM.2003.135.
25. Nasuno A., Matsubara T., Hori T., et al. Levels of Soluble E-selectin and ICAM-1in the Coronary Circulation of Patients with Stable Coronary Artery Disease Association with the Severity of Coronary Atherosclerosis. Jpn Heart J. 2002;43(2):93-101. DOI:10.1536/jhj.43.93.
26. Galvani M., Ferrini D., Ottani F., et al. Soluble E-selectin is not a marker of unstable coronary plaque in serum of patients with ischemic heart disease. J Thromb Thrombolysis. 2000;9:53-60.
27. Oishi Y., Wakatsuki T., Nishikado A., et al. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. Coronary Artery Disease. 2000;11:77-81.
28. Jang Y., Lincoff A.M., Plow E.F., Topol E.J. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1994;24:1591-601. DOI:10.1016/0735-1097(94)90162-7.
29. Alber H.F., Frick M., Süssenbacher A., et al. Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease. Wien med Wochenschr. 2007;157(3-4):73-8. DOI:10.1007/s10354-007-0377-y.
30. Albertini J.P., Valensi P., Lormeau B., et al. Soluble L-Selectin Level Is a Marker for Coronary artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 1999;22(12):2044-8. DOI:10.2337/diacare.22.12.2044.
31. Albertini J.P., Valensi P., Lormeau B., et al. Elevated Concentrations of Soluble E-Selectin and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in NIPPM. Diabetes Care. 1998;21(6):1008-13. DOI:10.2337/diacare.21.6.1008.
32. Kruszelnicka O., Chyrchel B., Golay A., et al. Differential associations of circulating asymmetric dimethyl arginine and cell adhesion molecules with metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease. Amino Acids. 2015;47(9):1951-9. DOI:10.1007/s00726-015-1976-3.
33. Kumpatla S., Karuppiah K., Immaneni S., et al. Comparison of plasma adiponectin & certain inflammatory markers in angiographically proven coronary artery disease patients with & without diabetes - A study from India. Indian J Med Res. 2014;139:841-50.
34. Natarajan A., Marshall S.M., Kesteven P.J., et al. Impact of biomarkers for endothelial dysfunction and procoagulant state on 10-year cardiovascular risk in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2011;28(10):1201-5. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03311.
35. Kato Y., Iwata A., Futami M., et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. Medicine. 2018;97(17):e0589. DOI:10.1097/MD.0000000000010589.
36. Ruggeri Z.M. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. Thromb Res. 2007;120(suppl 1):S5-9. DOI:10.1097/MD.0000000000010589.
37. Meigs J.B., O'Donnell C.J., Tofler G.H., et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2006;55:530-537. DOI:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041.
38. Jolanta M., Siller-Matula A., Irene M., et al. Interdependence between osteoprotegerin and active von Willebrand factor in long-term cardiovascular mortality prediction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thrombosis and Haemostasis. 2017;17(9):1730-8. DOI:10.1160/TH17-02-0087.
39. Murata M., Adachi H. Glucose fluctuation and the resultant endothelial injury are correlated with pancreatic β cell dysfunction in patients with coronary artery disease. Diabetes Research and Clinical Practice. 2017;131:107-15. DOI:10.1016/j.diabres.2017.07.007.
40. Akyol O., Akyol S., Chen C. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiac and hematological disorders. Clin Chim Acta. 2016 Dec 1;463:109-18. DOI:10.1016/j.cca.2016.10.017.
41. Miura M., Kaikita K., Matsukawa M., et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor-cleaving protease(ADAMTS13) antigen levels in patients with coronary artery disease. Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis. 2010;103(3):623-9. DOI:10.1160/TH09-08-0568.
42. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med. 2004;350:1387-97. DOI:10.1056/NEJMoa032804.
43. Sonneveld M., Kavousi M., Ikram M.A., et al. Low ADAMTS-13 activity and the risk of coronary heart disease – a prospective cohort study: the Rotterdam Study. Cardiovascular Medicine. 2016;14(11):2114-20. DOI:10.1111/jth.13479.

44. Gragnano F., Sperlongano S., Goliaet E., al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. Mediators of Inflammation. 2017;. DOI :10.1155/2017/5620314.
45. Brott D., Katein A., Thomas H., et al. Evaluation of von Willebrand factor and von Willebrand factor propeptide in models of vascular endothelial cell activation, perturbation, and/or injury. Toxicologic Pathology. 2014;42(4):672-83. DOI:10.1177/0192623313518664.
46. Lip G.Y., Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? Cardiovasc Res. 1997;34:255-65. DOI:10.1016/s0008-6363(97)00039-4.
47. Jin H., Chen Y., Wang B., et al. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovascular Disorders. 2018; DOI:10.1186/s12872-018-0762-z.
48. Cao Y., Yang K., Zhang Z., et al. Correlation between plasma asymmetric dimethyl arginine and different types of coronary heart disease. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010;35(4):301-6. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2010.04.004.
49. Blann A.D., Amiral J., McCollum C.N. Circulating endothelial cell, leucocyte adhesion molecules in ischaemic heart disease. Br J Haematol. 1996;95(2):263-5. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1921.x.
50. Murata M., Adachi H. Glucose fluctuation and the resultant endothelial injury are correlated with pancreatic β cell dysfunction in patients with coronary artery disease. Diabetes Research and Clinical Practice. 2017;131:107-15. DOI:10.1016/j.diabres.2017.07.007.
51. Li Q., Zhang Z., Duet R., al. Association analysis between endothelial function related factors and coronary artery stenosis degree in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus. J Pediatr Endocr Met. 2012; 25(7-8):711-6. DOI:10.1515/jpem-2012-0159.
52. Meyers K.E., Sethna C. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease. Pediat Nephrol. 2013;28:711-20. DOI:10.1007/s00467-012-2316-4.
53. Rodríguez-Pascual F., Busnadiego O., Lagares D., Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system. Pharmacol. Res. 2011;63:463-72. DOI:10.3317/jraas.2002.001.
54. Bledar C., Olausson J., Charlotte A., et al. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skövde Cohort. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15:146. DOI:10.1186/s12872-015-0141-y.
55. Ying F., Li S., Li X-L., et al. Plasma endothelin-1 level as a predictor for poor collaterals in patientswith ⩾95% coronary chronic occlusion. Thrombosis Research 142 (2016) 21-25. DOI:10.1016/j.thromres.2016.04.007.
56. Ye M., Ju C., Li F. Plasma Brain Natriuretic Peptide, Endothelin-1, and Matrix Metalloproteinase Expression and Significance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ischemic Heart Disease. Med Sci Monit. 2015;21:2094-9. DOI:10.12659/MSM.893375.

About the Authors:
Alexey V. Zhito *– MD, Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University*
Alfia O. Iusupova *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University*
Elena V. Privalova *– MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University*
Natalia V. Khabarova *– MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University*
Yurii N. Belenkov *– MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, Sechenov University*

Сведения об авторах:
Жито Алексей Владимирович *– аспирант, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет*
Юсупова Альфия Оскаровна *– к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет*
Привалова Елена Витальевна *– д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет*
Хабарова Наталья Владимировна *– к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет*
Беленков Юрий Никитич *– д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Сеченовский Университет*