

3. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е. и др. // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 7. – С. 39–42.
4. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Туркина С. В. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 69–75.
5. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 45–51.
6. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–33.
7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 52–60.
8. Стаценко М. Е., Туркина С. В. // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 3 (11). – С. 63–69.
9. Gibbons R. J., Chatterjee K., Daley J., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – № 33. – P. 2092–2197.
10. Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 1997. – Vol. 18. – P. 394–413.
11. Montalescot G., Sechtem U., et al. // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003.
12. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 218–226.

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Е. А. Резникова, И. В. Лекарева, О. Е. Гальченко, А. Р. Бабаева

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Цель работы. Оценить возможность использования уровней циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (ффВ) и эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS) для диагностики ранних стадий диабетической ангиопатии (ДАП) у пациентов с различной степенью гликемического контроля в зависимости от характера сахароснижающей терапии. Определение базальных уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS осуществлялось в группах пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа и контрольной группе больных с артериальной гипертензией (АГ) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено, что любой вид ДАП сопровождается повышением уровней вазоконстрикторного фактора эндотелин-1 и тромбогенного ффВ, а также снижением e-NOS, более значимым, чем у пациентов без признаков ДАП и у больных с АГ. Установлено, что уровень маркеров ДЭ у пациентов, получавших

метформин, оказался достоверно ниже, чем при применении других видов терапии. В группе пациентов, получавших инсулин в виде монотерапии либо комбинации с ПССП, степень эндотелиального дисбаланса была наиболее выраженной.

В последние годы ведется активное изучение различных функциональных и структурных изменений, развивающихся в сосудах разного калибра в условиях хронической гипергликемии [2, 5, 7, 8]. Изучение роли дисфункции ДЭ в развитии генерализованного поражения сосудистого русла различной этиологии, в том числе СД, позволило предположить, что начальные структурные и функциональные изменения сосудов происходят задолго до формирования клинических признаков ангиопатии [3, 6, 9].

Эндотелиальный дисбаланс имеет место на ранних стадиях ДАП, а состояние отдельных маркеров может отражать вероятность неблагоприятного сосудистого сценария [1, 4, 10].

Данная работа направлена на изучение роли ДЭ в патогенезе и клинике ДАП путем определения количественного содержания циркулирующих маркеров ДЭ в крови пациентов с СД, совершенствование методов ранней диагностики сосудистых осложнений СД, оценку выраженности эндотелиального дисбаланса у пациентов с разной степенью гликемического контроля, получающих различные виды сахароснижающей терапии.

Методика исследования. В исследование были включены 124 пациента с верифицированным диагнозом СД 1-го и 2-го типа и 30 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В группу пациентов с СД вошли 51 мужчина и 73 женщины в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст которых составил $(53,4 \pm 14,1)$ лет, с продолжительностью заболевания от впервые выявленного диабета до 37 лет, в среднем $(10,0 \pm 8,3)$ года. Группа пациентов с СД 1-го типа представлена 31 пациентом, из них 23 мужчины (74,2 %) и 8 женщин (25,8 %). Средний возраст пациентов в данной подгруппе составил $(34,2 \pm 9,9)$ лет. Длительность заболевания составила от впервые выявленного СД до 37 лет, в среднем – $(11,4 \pm 10,3)$ года. У большинства пациентов данной группы (83,9 %) были выявлены различные варианты поражения сосудистого русла с преобладанием микроангиопатии (67,7 %).

Группа пациентов с СД 2-го типа была представлена 93 пациентами, из них 28 мужчин (30,1 %) и 65 женщин (69,9 %), в возрасте от 30 до 79 лет, средний возраст больных составлял $(59,7 \pm 8,4)$ года. Длительность заболевания варьировалась от впервые выявленного СД до 30 лет, в среднем – $(9,5 \pm 7,5)$ года. У большинства пациентов с СД 2-го типа (92,5 %) на момент включения в исследование имели место различные варианты ДАП, изолированно макроангиопатии

встречались несколько чаще (79,6 %), чем микроангиопатии. В группу сравнения вошли 30 пациентов с эссенциальной АГ, из них 12 мужчин (40 %) и 18 женщин (60 %), в возрасте от 34 до 70 лет, в среднем – $(56,1 \pm 8,1)$ лет. Длительность заболевания варьировалась от 3 до 20 лет, в среднем составляя $(7,3 \pm 4,1)$ года. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых донора.

Всем участникам исследования проводилось определение уровня эндотелина-1, ффВ и e-NOS в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов для количественного определения производства компании «Biomedica», Австрия; Technozym® vWF:Ag ELISA производства фирмы «Technoclone», Австрия; компании «R&D Systems», UK. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием непараметрических методов. Достоверность различий оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни, различия частот оценивали по критерию χ^2 .

Различия считали достоверными при доверительном интервале $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Spearman. Сравнительный анализ диагностической эффективности определения уровней циркулирующих маркеров ДЭ проведен с использованием функции построения ROC-кривых пакета статистической программы SPSS 10.0. Прогностическую силу теста определяли по показателю AUC (Area Under the Curve).

Результаты исследования и их обсуждение. Превышение уровней эндотелина-1 и ффВ в группе пациентов с СД, имеющих ДАП, носило достоверный характер в сравнении с пациентами без ДАП и больными АГ (табл. 1).

Таблица 1

Уровень циркулирующих маркеров ДЭ у пациентов с СД в зависимости от наличия и характера ДАП

Показатель	Энд-1, фмоль/мл	ффВ, ед./мл	e-NOS, пг/мл
Все ДАП, n = 107	1,85 (1,48; 2,54)*	5,38 (2,94; 9,87)*	240,0 (174,0;306,0)
ДР, n = 74	2,0 (1,56; 3,15)*	5,74 (2,94; 8,95)*	233,5 (174,0;303,0)
ДН, n = 80	1,91 (1,59; 3,09)*	5,74 (4,05; 9,89)*	240,0 (174,0;306,0)

Окончание табл. 1

Показатель	Энд-1, фмоль/мл	ффВ, ед./мл	e-NOS, пг/мл
ДП, n = 93	1,99 (1,59; 3,09)*	5,58 (2,94; 9,94)*	235,0 (174,0;306,0)
ДМАП, n = 69	1,91 (1,59; 3,35)*	6,74 (5,03; 10,2)*	226,0 (127,0;271,5)*
Без ДАП, n = 17	1,33 (1,03; 1,82)	4,11 (2,1; 6,33)	273,0 (189,0;335,0)
АГ, n = 30	1,24 (0,91; 2,21)	2,73 (0,38; 5,09)	295,5 (206,5;367,5)
Контроль, n = 30	0,53 (0,16; 0,72)	0,31 (0,17; 1,01)	381,0 (279,0;427,7)

* p < 0,05 в сравнении с группой больных СД без ДАП и АГ.

Максимальный уровень эндотелина-1 отмечен нами у лиц с ДР (2,0 фмоль/мл) и ДП (1,99 фмоль/мл). Уровень ффВ был также достоверно повышен при всех вариантах ДАП, причем наибольшее значение (6,74 ед./мл) отмечено в группе пациентов, имеющих признаки поражения крупных сосудов. Таким образом, нами установлено, что изменение уровней циркулирующих маркеров ДЭ при СД зависит от наличия ДАП и от характера преимущественного поражения сосудистого русла.

Отмечено, что качество контроля углеводного обмена в наибольшей степени влияет на уровень эндотелина-1, причем данный показатель в группе с «неудовлетворительным» контролем превышает аналогичный и в группе достигших «целевого» уровня Нв А_{1с}, и в группе с «промежуточными» значениями Нв А_{1с}. Таким образом, повышение уровня эндотелина-1 в настоящем исследовании является критерием недостаточного или неудовлетворительного гликемического контроля (табл. 2).

Таблица 2

**Уровень циркулирующих маркеров
эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД
в зависимости от качества контроля углеводного обмена
Ме (межквартильный интервал)**

Показатель	Нв А _{1с} < 7 %, n = 19	Нв А _{1с} 7–9 %, n = 52	Нв А _{1с} > 9 %, n = 53
Эндотелин-1, фмол/мл	1,59 (0,68; 2,04)	1,68 (1,21; 2,17)	2,3 (1,60; 3,72)*
ффВ, ед./мл	5,03 (2,49; 8,65)	5,36 (2,43; 9,23)	6,44 (4,05; 9,93)
e-NOS, пг/мл	240,0 (159,0; 308,0)	264,0 (205,0; 322,0)	232,0 (115,5; 292,5)

* p < 0,05, U-критерий, в сравнении с предшествующей группой и первым значением в ряду.

При анализе зависимости изменения уровней циркулирующих маркеров ДЭ от вида сахароснижающей терапии нами выявлены значимые различия эндотелиального статуса у пациентов, получавших метформин, в сравнении с больными, получавшими другие виды сахароснижающей терапии.

Выявленная закономерность может быть обусловлена как положительным влиянием самого препарата на функцию эндотелия, так и особенностями его назначения преимущественно в дебюте СД у пациентов без выраженных сосудистых осложнений.

Максимальное повышение эндотелина-1 и ффВ, а также снижение e-NOS имело место в группе пациентов, получавших инсулин, что может быть связано с наиболее длительным течением СД и наличием манифестных форм ДАП у данной категории пациентов (табл. 3).

Наиболее важной задачей исследования было изучение уровней циркулирующих маркеров ДЭ в крови пациентов с СД в зависимости от наличия и характера сосудистых осложнений (табл. 4).

Таблица 3

Содержание циркулирующих маркеров ДЭ у пациентов с СД 1-го и 2-го типа в зависимости от характера сахароснижающей терапии

Показатель	СД 1-го типа	СД 2-го типа			
		Метформин	Комбинация ПССП	Инсулин + ПССП	Инсулин
Энд-1	1,59 (1,21; 2,17)	1,37* (0,98; 1,76)	1,79 (1,02; 2,26)	1,77 (1,59; 2,50)	2,05" (1,56; 3,36)
ФфВ	2,94 (1,85; 6,61)	4,48* (2,23; 5,61)	5,02 (2,59; 7,21)	5,42 (5,03; 12,9)	6,23" (4,74; 9,91)
e-NOS	283,0 (232,0; 335,0)	278,0 (167,0; 308,0)	264,0 (158,0; 320,0)	273,0 (158,0; 345,0)	220,0" (170,0; 265,5)

* p < 0,05, U-критерий, в сравнении с последующими в ряду;

" p < 0,05, U-критерий, в сравнении с вторым значением в ряду.

Таблица 4

Уровень циркулирующих маркеров ДЭ у пациентов с СД в зависимости от наличия и характера ДАП

Показатель	Энд-1, фмоль/мл	ффВ, ед/мл	e-NOS, пг/мл
Все ДАП, n = 107	1,85 (1,48; 2,54)*	5,38 (2,94; 9,87)*	240,0 (174,0; 306,0)
ДР, n = 74	2,0 (1,56; 3,15)*	5,74 (2,94; 8,95)*	233,5 (174,0; 303,0)
ДН, n = 80	1,91 (1,59; 3,09)*	5,74 (4,05; 9,89)*	240,0 (174,0; 306,0)
ДП, n = 93	1,99 (1,59; 3,09)*	5,58 (2,94; 9,94)*	235,0 (174,0; 306,0)
ДМАП, n = 69	1,91 (1,59; 3,35)*	6,74 (5,03; 10,2)*	226,0 (127,0; 271,5)*
Без ДАП, n = 17	1,33 (1,03; 1,82)	4,11 (2,1; 6,33)	273,0 (189,0; 335,0)
АГ, n = 30	1,24 (0,91; 2,21)	2,73 (0,38; 5,09)	295,5 (206,5; 367,5)
Контроль, n = 30	0,53 (0,16; 0,72)	0,31 (0,17; 1,01)	381,0 (279,0; 427,7)

* p < 0,05 в сравнении с группой больных СД без ДАП, АГ и контрольной группой.

Превышение уровней эндотелина-1 и ффВ в группе пациентов с СД, имеющих ДАП, носило достоверный характер в сравнении с пациентами без ДАП, больными АГ и здоровыми людьми. Максимальный уровень эндотелина-1 отмечен нами у лиц с ДР (2,0 фмоль/мл) и ДП (1,99 фмоль/мл). Уровень ффВ был также достоверно повышен при всех вариантах ДАП, причем наибольшее значение (6,74 ед./мл) отмечено в группе пациентов, имеющих признаки поражения крупных сосудов. Для оценки эффективности определения каждого из исследуемых маркеров ДЭ (эндотелин-1, ффВ, e-NOS) с целью выявления риска развития, наличия, распространенности и тяжести ДАП нами был выполнен ROC-анализ. Прогностическую силу теста определяли по показателю AUC (Area Under the Curve). Наиболее информативным и универсальным тестом для выявления ДАП по показателю AUC оказался эндотелин-1.

При оптимальном пороговом значении 1,78 фмоль/мл предсказательная ценность положительного теста для диагностики ДР и ДП составила 71,8 %, а для диагностики ДН и различных видов ДМАП 83,3 % при референсном значении 1,81 фмоль/мл. ФфВ показал наибольшую эффективность в плане выявления ДН: при референсном значении 5,11 ед./мл предсказательная ценность положительного теста составила 72,0 %, а отрицательного теста – 53,0 %. Максимальный показатель AUC был отмечен при построении ROC-кривой для ффВ по отношению к ДМАП: использование референсного значения 5,37 ед./мл дало предсказательную ценность положительного результата теста 70,3 %. Определение e-NOS оказалось наиболее эффективным для диагностики ДМАП. При референсном значении 266,0 пг/мл предсказательная ценность положительного результата теста составила 68,0 % (табл. 5).

Таблица 5

**Оценка эффективности определения уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS
для диагностики различных видов ДАП**

Показатель	Эндотелин-1	ффВ	e-NOS
ДР	0,650*	0,559	0,567
ДН	0,644*	0,610*	0,531
ДП	0,721*	0,610	0,584
ДМАП	0,627*	0,721*	0,676*

* – $p < 0,05$, AUC (Area Under the Curve).

Аналитические характеристики наиболее эффективных по результатам ROC-анализа тестов представлены в таблице 6. Диагностическая эффективность количественной оценки

выраженности дисфункции эндотелия в плане выявления основных видов диабетической ангиопатии определена нами в пределах 62–63 %.

Таблица 6

**Аналитические характеристики определения уровней эндотелина-1,
ффВ и e-NOS при ДАП**

Показатель	Энд-1 при ДР	Энд-1 при ДН	Энд-1 при ДП	Энд-1 при ДМАП	ффВ при ДН	ффВ при ДМАП	e-NOS при ДМАП
ДЧ	61,3 %	62,5 %	60,4 %	63,2 %	67,5 %	66,1 %	72,0 %
ДС	63,26 %	65,9 %	66,6 %	60,7 %	52,2 %	66,07 %	58,9 %
a (t +)	46	50	55	43	54	45	49
b (f +)	18	15	11	22	21	19	23
c (t –)	29	30	36	25	26	23	19
d (f –)	31	29	22	34	23	37	33
+PV	71,8 %	76,9 %	83,3 %	66,1 %	72,0 %	70,3 %	68,0 %
–PV	48,3 %	50,8 %	62,06 %	42,3 %	53,0 %	38,3 %	36,5 %
ДЭф	62,09 %	63,7 %	62,09 %	62,09 %	62,0 %	66,1 %	66,1 %

ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; a – истинно положительные; b – ложно положительные; c – истинно отрицательные; d – ложно отрицательные; +PV – предсказательная ценность положительного результата; –PV – предсказательная ценность отрицательного результата; ДЭф – диагностическая эффективность.

Заключение. Следует отметить, что результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о клинической значимости ДЭ у пациентов с СД и возможности определения уровней циркулирующих маркеров для ранней диагностики ДАП, оценки качества контроля углеводного обмена и эффективности проводимой сахароснижающей терапии. Наличие эндотелиального

дисбаланса свидетельствует о вовлечении сосудистого русла в порочный круг метаболических последствий гипергликемии, а также отражает тяжесть и степень распространенности процесса. Исследование циркулирующих маркеров ДЭ может применяться как метод оценки потенциального риска поражения сосудов различного калибра, так и с целью диагностики отдельных видов ДАП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безбородова, Т. А., Безбородова Т. А., Тарасов А. А. и др. // Цитокины и воспаление. – СПб., 2014. – № 1 (13). – С. 28–33.
2. Каменева Е. А., Захарьина О. А., Бабаева А. Р. // Вестник ВолгГМУ. – 2008. – Т. 26, № 2. – С. 50–53.
3. Панфилова В. Н., Таранушенко Т. Е., Панфилов А. Я. и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4–2. – С. 94–97.
4. Резникова Е. А., Тарасов А. А., Захарьина О. А. и др. // Вестник ВолгГМУ. – Волгоград, 2014. – № 1 (49). – С. 135–139.
5. Северина А. С., Галицина Н. А., Парфенова Е. В. и др. // Пособие для врачей. – 2007. – С. 312.
6. Шестакова М. В. // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 3. – С. 15–38.
7. Corey E. Tabit, Wiilliam B. Chung, Naomi M. Hamburg, et. al. // Rev Ednocr Metab Disord. – 2010. – № 11 (1). – P. 61–74.
8. Dave A. P., Wenceslau C. F., Akamine E. H., et. al. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2011. – № 44 (9). – P. 920–932.
9. Jenssen T., Rasmusen F. // Lancet. – 1999. – Vol. 1. – P. 461–463.
10. Nguyen T., Alibrachim E., Klein R. // Diabetes care. – 2009. – Vol. 32, № 9. – P. 1704–1709.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХСН У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ (КАРДИОПАТИЕЙ)

В. В. Скворцов, Н. Г. Фомина, Д. Н. Емельянов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

Гипертиреоз (ГТ) – патологическое состояние организма, обусловленное повышенным содержанием в крови гормонов щитовидной железы. ГТ наблюдается при диффузном и многоузловом токсическом зобе, тиреотоксической аденоме, подостром тиреоидите (первые 1–2 недели), послеродовом тиреоидите, аутоиммунном тиреоидите (гипертиреоидная его фаза – «хаситоксикоз»), тиреоидите, развившемся после воздействия ионизирующей радиации, тиреотропиноме, синдроме нерегулируемой секреции ТТГ, фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах, при эктопированном зобе (струма яичника), избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь), трофобластических опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин, ятрогенном и «искусственном или условном» тиреотоксикозе.

Наиболее частой причиной ГТ называют диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова). Заболеваемость ДТЗ в РФ составляет 1–2 случая на 1000 человек в год. 2,7 % женщин и 0,2 % мужчин болели или болеют диффузным токсическим зобом.

В основном диффузный токсический зоб встречается у женщин в возрасте от 30 до 60 лет, однако болеют лица обоего пола (и младенцы, и люди преклонного возраста).

Клиническая классификация ГТ

По уровню нарушения ГТ подразделяют на:

- первичный – возникший в следствии болезней щитовидной железы;
- вторичный – возникший в следствии различных патологий гипофиза;
- третичный – возникший в следствии заболевания гипоталамуса.

Кроме того, первичный гипертиреоз разделяют на:

- субклиническую форму – характеризуется бессимптомным течением, низким ТТГ и нормальным уровнем Т4;
- явную или манифестную форму – характеризуется наличием характерных для гипертиреоза симптомами, сильно низким ТТГ и повышенным Т4;
- осложненную форму, когда синдром приводит к развитию различных осложнений. Обычно это надпочечная или сердечная