

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

№5 • 2016 • том 62

Основан в 1955 г.

научно-практический рецензируемый журнал



blood glucose and 78 patients suffered from DM type 2. The degree of coronary atherosclerosis was determined by coronary angiography (CAG) in all patients. The blood samples were collected from the aorta during CAG and cubital vein simultaneously, immediately centrifuged (15000g\*min), supernatants were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until analysis were done. Serum was analyzed by ELISA (IFA). The critical significance level ( $p$ ) for statistical hypothesis testing was set at  $<0.05$ .

**Results.** Average  $\beta$ -FGF, TGF- $\beta$ 1, AGE, RAGE in the second group was significantly higher than in the first ( $p<0.005$ ). Increased level of the AGE, RAGE and TGF $\beta$ 1 was positive correlated with low-density lipoprotein and triglycerides ( $R=0,049$ ;  $p<0.005$ ). IL-6 was significantly higher in the second group. There was the significant correlative relationship between the levels AGE, RAGE, TGF $\beta$ 1,  $\beta$ -FGF and IL-6 with DM duration ( $R=-0,120$ ;  $p=0.009$ ), direct association with HbA $_{1c}$  ( $R=0,429$ ;  $p=0.006$ ). There were significantly higher level of the AGE, TGF $\beta$ 1 and  $\beta$ -FGF in aortic blood than in peripheral venous blood ( $p<0,005$ ). IL-6 level had opposite features: serum IL-6 was higher in venous than arterial blood. The patients with DM had three-vessel disease often (73%) then the patients without DM ( $R=0,021$ ;  $p<0.005$ ), which was direct correlated with level TGF $\beta$ 1 ( $R=0,03$ ;  $p<0.005$ ). There weren't any differences in  $\alpha$ -TNF level between two groups.

**Discussion.** High AGE, TGF $\beta$ 1 level and positive correlation with atherogenic lipids may indicate the role of the connective tissue remodeling in pathogenesis of the coronary atherosclerosis. As the longer DM duration led to increasing AGE, TGF $\beta$ 1 and IL-6 levels the chronic hyperglycemia can restructure the vascular wall. Higher AGE, TGF $\beta$ 1 and  $\beta$ -FGF levels in aorta then in peripheral blood may show the involvement of the cardiomyocytes in these growth factors metabolism.

**Conclusion.** DM existence with CAD was characterized by higher AGE, RAGE, TGF $\beta$ 1 and IL-6 levels, which was direct correlated with the atherogenic lipids. Patients with type 2 DM and CAD had more severe coronary artery disease.

#### KEYWORDS

Coronary heart disease; diabetes; growth factors; fibroblast; advanced glycation end products.

#### FUNDING ACKNOWLEDGEMENTS

The study was performed with support from Russian Science Foundation (grant №15-15-30040)

### КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ, ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Иванникова<sup>1</sup>, В.Ю. Калашников<sup>2</sup>,  
О.М. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Введение.** Атеросклеротические процессы у пациентов с сахарным диабетом (СД) протекают значительно быстрее. Как известно, в условиях хронической гипергликемии наблюдается патологическая активация механизмов реструктуризации соединительной ткани, в том числе и в сосудистой стенке. Фибробласты являются ее основными клеточными компонентами. Определение уровня факторов их роста: трансформирующего (TGF $\beta$ 1) и основного ( $\beta$ -FGF),

маркеров неспецифической воспалительной реакции (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE), может иметь важное прогностическое значение.

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку уровней TGF $\beta$ 1,  $\beta$ -FGF, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , AGE, RAGE у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от компенсации углеводного обмена.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование были включены 134 пациента: 1-ю группу составили 56 человек с ИБС без нарушения углеводного обмена, 2-ю группу — 78 пациентов с ИБС и СД2. Забор крови проводился из кубитальной вены строго натощак (8—10 ч голодания) и из аорты во время проведения коронароангиографии (КАГ). Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15000 об/мин) и глубокой заморозке при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Исследуемые показатели определялись с использованием иммуноферментного метода ELISA. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при  $p<0,05$ .

**Результаты.** Средние показатели  $\beta$ -FGF, TGF- $\beta$ 1, AGE, RAGE у пациентов 2-й группы были по сравнению с данными обследования в 1-й группе ( $p<0,005$ ). Повышение уровня AGE, RAGE и TGF $\beta$ 1 положительно коррелирует с уровнем липопротеинов низкой плотности и триглицеридов ( $R=0,049$ ;  $p<0,005$ ). Уровень ИЛ-6 был достоверно выше у больных СД2. Выявлена корреляционная взаимосвязь уровня AGE, RAGE, TGF $\beta$ 1,  $\beta$ -FGF и ИЛ-6 с длительностью СД2 ( $R=-0,120$ ;  $p=0,009$ ) и HbA $_{1c}$  ( $R=0,429$ ;  $p=0,006$ ). Отмечено повышение уровня AGE, TGF $\beta$ 1,  $\beta$ -FGF в артериальной крови по сравнению с венозной ( $p<0,005$ ), при этом показатели ИЛ-6 свидетельствовали о противоположной картине. Тяжелое 3-сосудистое поражение коронарного русла достоверно чаще ( $R=0,021$ ;  $p<0,005$ ) регистрировалось в группе пациентов с СД (73%). Достоверных различий между уровнями ФНО- $\alpha$  выявлено не было.

**Выводы.** Наличие СД2 у пациентов с ИБС ассоциировано с повышением уровня AGE, RAGE, TGF $\beta$ 1 и ИЛ-6, что коррелирует с уровнем атерогенных липидов. У пациентов с СД 2-го типа и ИБС выявлено более тяжелое поражение коронарных артерий.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, факторы роста, фибробласты, конечные продукты гликирования.

#### ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-30040).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662527-28

### PROGNOSTIC DETERMINING FACTORS OUTCOME AFTER PCI IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

M.V. Grigoryan, M.N. Ryabinina, N.I. Bulaeva,  
E.Z. Golukhova

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

**Aim** — the present study was designed to evaluate the prognostic value of platelet reactivity, initial level of inflammation

markers and endothelial dysfunction, as well as CYP2C19\*2 allele carriage in clinical outcome after percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with stable coronary artery disease (SCAD) on dual antiplatelet therapy (DAPT).

**Material and methods.** A prospective, single-center study included 94 patients with SCAD who underwent PCI with DES implantation, 20% had diabetes mellitus. Platelet reactivity was determined in all patients using light transmission aggregometry induced with 5 μmol/L ADP (LTA-ADP) and VerifyNow before PCI, as well as CYP2C19 genotyping. In 74 patients were determined baseline levels of high-sensitivity C-reactive protein, soluble P-selectin, soluble CD40 ligand, highly sensitive IL-6, plasminogen activator inhibitor-1 levels and von Willebrand factor activity. Mean follow-up period was 28.2±15.5 months. Cumulative endpoint included major adverse cardiac event, stent thrombosis, angina recurrence or angiographically confirmed restenosis.

**Results.** According to univariate regression analysis we revealed that diabetes mellitus [exp (B) 0.344 95% CI 0.118–1.004; p=0.049], PRU [exp (B) 1.009; 95% CI 1.002–1.017; p=0.01], number of stented arteries [exp (B) 4.00; 95% CI 1.475–10.848; p=0.01], number of implanted stents [exp (B) 3.672; 95% CI 1.366–9.872; p=0.01], baseline levels of PAI-1 [exp (B) 1.000, 95% CI 0.999–1.000; p=0.03] and von Willebrand activity [exp (B) 1.000, 95% CI 1.000–1.000% CI, p=0.01]. The presence of CYP2C19\*2 carriers revealed no significant impact on outcome after PCI. Using ROC-curve analysis to determine cutoff values for PRU was 202 (AUC 0.664; 95% CI 0.531–0.796; p=0.02), PAI-1 level – 75,95 ng/ml, (AUC 0.726, 95% CI 0.576–0.876; p=0.01), von Willebrand factor activity – 155,5% (AUC 0.724, 95% CI 0.561–0.887; p=0.01). Multivariate analysis revealed that concomitant diabetes mellitus, PRU ≥202, PAI-1 level ≥75.95 ng/ml, von Willebrand factor activity ≥155.15% are independent predictors of adverse cardiac events. Based on our findings we developed predictive models for risk stratifying of patients with CAD before PCI.

**Conclusions.** Present study reveals following independent predictors of adverse cardiac events in patients with SCAD after PCI: concomitant diabetes mellitus, the value of PRU (≥202), the level of plasminogen activator inhibitor-1 (≥75.95 ng/ml) and von Willebrand factor activity (≥155.15%).

#### KEYWORDS

Percutaneous coronary interventions, coronary artery disease, dual antiplatelet therapy, diabetes mellitus.

#### FUNDING ACKNOWLEDGEMENTS

The study was performed with support from Russian Science Foundation (grant №15-15-30040).

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ЧКВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева, Е.З. Голухова

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования** — оценить прогностическое влияние реактивности тромбоцитов, исходного уровня различных маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также носительства аллеля CYP2C19\*2 на клинические исходы после чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС на фоне двойной антиагрегантной терапии.

**Материал и методы.** В проспективное одноцентровое исследование были включены 94 пациента со стабильной ИБС, которым было выполнено ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, у 20% пациентов был сахарный диабет. Всем пациентам определялись реактивность тромбоцитов с помощью АДФ-индуцированной агрегации и метода VerifyNow до ЧКВ, а также генотипирование (CYP2C19\*2). У 74 пациентов определялся исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, растворимого Р-селектина, растворимого СВ40 лиганда, высокочувствительного ИЛ-6, а также уровень PAI-1 и активность фактора Виллебранда.

**Результаты.** По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что сахарный диабет [exp(B) 0,344 95%ДИ 0,118–1,004, 0,049], PRU [exp(B) 1,009; 95% ДИ 1,002–1,017; p=0,01], число стентированных артерий [exp(B) 4,00; 95% ДИ 1,475–10,848; p=0,01], число имплантированных стентов [exp(B) 3,672; 95% ДИ 1,366–9,872, p=0,01], исходный уровень PAI-1 [exp(B) 1,000, 95% ДИ 0,999–1,000; p=0,03] и активность ФВ [exp(B)1,000, 95%ДИ 1,000–1,000; p=0,01]. Наличие носительства CYP2C19\*2 не показало достоверного влияния на исход после ЧКВ. Для количественных факторов построены ROC-кривые для определения их критических значений. Независимым достоверным влиянием обладали сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, уровень PRU ≥202, уровень PAI-1 ≥75,95 нг/мл, активность фактора Виллебранда ≥155,15%. На основании полученных данных разработаны прогностические модели для стратификации пациентов ИБС по группам риска перед ЧКВ.

**Выводы.** Независимыми предикторами неблагоприятных коронарных событий после ЧКВ явились: сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, значение PRU (≥202), уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (≥75,95 нг/мл) и активность фактора Виллебранда.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Чрескожные коронарные вмешательства, ишемическая болезнь сердца, двойная антиагрегантная терапия, сахарный диабет.

#### ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-30040).

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662528-29

### LONG-TERM PROGNOSIS OF DIABETIC PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA AFTER ENDOVASCULAR THERAPY

A.M. Gorbacheva<sup>1</sup>, Z.N. Abdulvapova<sup>2</sup>, G.R. Galstyan<sup>2</sup>, O.N. Bondarenko<sup>2</sup>, N.L. Ayubova<sup>2</sup>, I.I. Sitkin<sup>2</sup>, I.I. Dedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** Critical limb ischemia (CLI) occurs approximately 20 times more frequently among diabetic patients. Frequency of amputations is higher too. Main treatment goal in these situations is in reconstruction of arterial blood flow with bypass surgery or endovascular interventions.