

doi : 10.52485/19986173_2022_2_79

УДК: 616.12-008.45

Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МОРФОЛОГИЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В обзоре литературы мы рассмотрели ряд исследований, опубликованных за последние 10 лет, с целью выявления особенностей развития коронарного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. В эту статью включены возможные маркеры крови как предикторы поражения коронарных артерий. В обзоре обобщены материалы о патогенетических механизмах влияния сахарного диабета на особенности развития атеросклероза коронарных артерий. Данные из статей о пациентах с сахарным диабетом 2 типа были обобщены и представлены описательно.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа.

Rinchinova T.S., Serebryakova O.V., Fedorova A.P.

**A MODERN VIEW ON THE MORPHOLOGY OF CORONARY ARTERIAL LESION
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS***Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky Str., 672000*

Summary. In a literature review, we reviewed a number of studies published over the past 10 years in order to identify the features of the development of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary heart disease. This article includes possible blood markers as predictors of coronary artery disease. The review summarizes materials on the pathogenetic mechanisms of the influence of diabetes mellitus on the features of the development of atherosclerosis of the coronary arteries. Data from articles on patients with type 2 diabetes were summarized and presented descriptively.

Key words: cardiovascular disease, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus.

По данным ряда эпидемиологических исследований, сохраняется рост распространенности сахарного диабета (СД) преимущественно за счет СД 2 типа. У больных СД 2 типа ведущую позицию в числе причин смерти продолжает занимать ишемическая болезнь сердца (ИБС). СД 2 типа и ИБС являются распространенными и во многих случаях сочетающимися заболеваниями. СД 2 типа предрасполагает к прогрессированию коронарного атеросклероза, что увеличивает риск осложнений и неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциируясь в первую очередь с инсулинорезистентностью, дислиппротеинемией, гиперфибриногенемией, артериальной гипертензией [1].

Современная литература указывает на то, что существует сильная корреляция между ИБС и СД 2 типа. Артериосклеротическое прогрессирование происходит раньше и в большей степени у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов без диабета, что приводит к повышению сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов. СД 2 типа рассматривается как эквивалент риска ИБС [3, 6]. Многие факторы способствуют возникновению ИБС у пациентов с СД 2 типа, и только около 25 % из них уже известны. Поскольку ИБС представляет собой сложную задачу для практикующих врачей, цель нашего обзора — представить особенности развития и течения коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2 типа и ИБС в соответствии с текущими научными отчетами и выявить возможные прогностические факторы, которые можно было бы использовать в качестве инструмента скрининга и оценки риска в будущем [3, 4, 6].

Материалы и методы. Был проведен систематический поиск в PubMed, Web of Science и EMBASE для выявления проспективных рандомизированных исследований, в которых представлены современные данные о развитии коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2 типа. Также был проведен дополнительный обзор библиографии отдельных исследований. Стратегия поиска была основана на использовании таких ключевых слов, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, ангиография и атеросклероз.

Анализ влияния диабета на морфологию поражений коронарных артерий. Диабет определяет патофизиологический континуум, характеризующийся состоянием длительной инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией. Нарушение метаболизма глюкозы и эндотелиальная дисфункция, опосредованные окислительным стрессом и воспалением, являются основными субстратами коронарного атеросклероза при СД 2 типа [1, 6]. В многостадийное патологическое состояние, приводящее к атеросклерозу, вовлечена сложная сеть сигнальных путей. Несбалансированный липидный обмен и иммунный ответ приводят к хроническому воспалению артериальной стенки с ростом атеросклеротических бляшек. Природа гипергликемического повреждения у пациентов с СД 2 типа заключается в накоплении анионов супероксида, которые представляют собой свободные радикалы, способные активировать клеточные пути, включая конечные продукты гликирования. Сама по себе гипергликемия также увеличивает окислительный стресс за счет большего окисления глюкозы в цикле лимонной кислоты. Все эти различные последствия гипергликемии приводят к снижению клеточной резистентности, окислительному стрессу, усилению провоспалительного ответа, апоптозу эндотелиальных клеток и их общей дисфункции [6, 8]. Эти механизмы увеличивают развитие кальцификации сосудов, которая является осложнением атеросклероза у больных СД и коррелирует с увеличением массы бляшек.

Согласно целому ряду исследований, у пациентов с СД 2 типа обнаруживаются обширные отложения кальция в коронарных артериях и, таким образом, большее количество атеросклеротических бляшек, чем у пациентов без диабета. Используя компьютерную томографическую коронарографию Ван Верховен и соавторы продемонстрировали более высокий показатель кальция и бляшек у больных СД 2 типа. В дополнение к этому, исследования с использованием аутопсии показали более крупные некротические ядра и более выраженное воспаление у пациентов с СД 2 типа и острым коронарным синдромом (ОКС) [8].

У больных СД 2 типа патофизиология ишемии миокарда сложна и до конца не изучена: у некоторых больных СД имеется коронарный стеноз, препятствующий притоку крови к миокарду; другие имеют коронарное микрососудистое заболевание с отсутствием бляшек в эпикардиальных сосудах с эндотелиальной дисфункцией или без нее [8, 11]. Нарушение вазомоторной функции коронарных артериол, в том числе сниженная эндотелиально-опосредованная вазодилатация, индуцированная гипоксией вазодилатация и миогенный ответ, являются предполагаемыми патофизиологическими процессами индуцированной диабетом коронарной микрососудистой дисфункции. Как гипергликемия, так и резистентность к инсулину, помимо сверхэкспрессии фактора некроза опухоли- α и воспаления, препятствуют опосредованной потоком эндотелиально-зависимой вазодилатации посредством снижения уровня оксида азота и повышения уровня эндотелина-1, что связано с острыми внутриклеточными изменениями [9, 10, 11].

Различные исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии подтвердили снижение эндотелий-зависимой и независимой вазодилататорной функции коронарных артерий у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Эти результаты указывают на роль, которую хроническая гипергликемия может играть в патогенезе коронарной микрососудистой дисфункции при диабете [12].

Учеными различных научно-исследовательских университетов была показана обратная корреляция между резервом кровотока в миокарде и средним уровнем гликированного гемоглобина за пять лет и концентрацией глюкозы в плазме натощак, тем

самым доказывая, что гликемический контроль в значительной степени связан с функцией коронарных микрососудов [12, 13, 14].

Дополнительными механизмами, ответственными за изменения кардиомиоцитов при СД 2 типа, согласно данным литературы, являются измененный Ca^{2+} , регуляция с нарушением функции миофиламентов, повышенное образование активных форм кислорода со снижением антиоксидантной защиты, повышенная липотоксичность, эндомиокардиальный фиброз, некроз и апоптоз клеток эндотелия и кардиомиоцитов, а также вегетативная дисфункция [8, 14]. При СД 2 типа хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность играет основную роль в возникновении и прогрессировании вегетативной невропатии, что может уменьшить вазодилататорный эффект симпатической стимуляции на резистентные коронарные сосуды [1, 12].

Результаты различных научных исследований, в которых пациентам проводились внутрисосудистые ультразвуковые методы диагностики, демонстрируют, что применение гиполипидемической терапии способствуют замедлению или остановке развития атеросклеротических поражений коронарных артерий у пациентов с ИБС. Также данными исследованиями указывается, что такого рода положительные изменения слабее выражены у пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами без этого заболевания, даже несмотря на достижение аналогичного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови на фоне приема терапии, направленной на снижение уровня липидов в крови. В дополнение к этому выявлено, что недостаточный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа связан с прогрессирующим развитием атеросклеротических изменений, а само наличие СД 2 типа является существенным фактором прогрессирования атеросклероза, несмотря на достижение целевых уровней холестерина ЛПНП в крови у пациентов с СД 2 типа [1, 2, 3, 4, 8].

Согласно данным «комитета по сосудистым повреждениям Американской ассоциации сердца» (American Heart Association's Committee on Vascular Lesions) состав атеросклеротической бляшки – это значимый показатель, связанный с последующими клиническими проявлениями ИБС. На основании проведенных внутрисосудистых ультразвуковых методов диагностики выделяют шесть фенотипов атеросклеротических бляшек.

Эти фенотипы выглядят следующим образом:

1. Повреждение эндотелия сосудов отсутствует.
2. Патологическое утолщение интимы.
3. Фиброзная атеросклеротическая бляшка.
4. Бляшка с фиброкальцинозом.
5. Фиброатерома с толстой крышкой.
6. Фиброатерома с тонкой крышкой [11, 13, 18].

В связи с этим ученые Соединенных Штатов Америки и Чехии провели исследование с использованием трехмерной реконструкции коронарных артерий на основании одновременных данных внутрисосудистого ультразвукового 3D-исследования с функцией виртуальной гистологии и коронарной ангиографии, задачей которого являлось сравнение изменений фенотипов атеросклеротических бляшек во время применения гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа по сравнению с больными без СД [19, 22].

Результаты исследования продемонстрировали, что несмотря на достижение сопоставимых уровней холестерина ЛПНП в крови по сравнению с пациентами без СД 2 типа, у пациентов с этим диабетом установлено увеличение атеросклеротического поражения коронарного русла. Также авторы выявили существенную связь между изменениями уровней холестерина ЛПНП в крови и изменениями площади атеросклеротических бляшек лишь у лиц без СД 2 типа [19].

Особо значительным различием структуры атеросклеротических бляшек в коронарных артериях явилось большее количество фиброзной ткани в них у пациентов с СД 2 типа. Регрессия бляшек обусловлена уменьшением количества некротической и средней

площади кальцифицированной тканей в обеих когортах участников. У пациентов с СД 2 типа изменения состава атеросклеротических бляшек оказались ассоциированными с изменениями провоспалительного статуса согласно уровням высокочувствительного С-реактивного белка в крови, однако подобные изменения оказались статистически незначимыми у лиц без СД 2 типа. Хотя следует заметить, что в когорте последних изменения уровней высокочувствительного С-реактивного белка коррелировали с количеством случаев выявленного фенотипа фиброатеромы с тонкой крышкой [19, 22]. У пациентов с СД 2 типа, согласно данным этого исследования, установлена связь между уровнем глюкозы в крови с прогрессированием атеросклеротического процесса, а также составом атеросклеротической бляшки (наиболее значимый с количеством фиброзной и некротической ткани). Сравнительный анализ показал, что у пациентов с СД 2 типа наиболее часто наблюдается быстрая прогрессия атеросклеротического процесса. Авторы показали, что частота развития (или первого выявления) фиброатеромы с тонкой покрывкой оказалась сравнительно выше у больных СД 2 типа за период наблюдения [19, 20, 22].

Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с СД 2 типа атеросклеротическое поражение коронарных артерий демонстрирует более широкий профиль риска, и эта разница сохраняется, несмотря на снижение уровня липидов и на достижение аналогичных уровней холестерина ЛПНП в крови. В отличие от группы пациентов без СД, пациенты с СД 2 типа не достигли столь значительного снижения уровня холестерина ЛПНП в целом, что указывает на более низкую эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа [22].

Ученые Салман Бхат, Ян Яцынович и Умеш Ч. Шарма провели исследование и выявили, что патофизиологическая среда при СД 2 типа приводит к сложным поражениям коронарных артерий с многосегментным и многососудистым поражением [21]. Атеросклеротические бляшки при СД 2 типа имеют большую склонность к изъязвлению. Левая передняя нисходящая артерия поражается более выражено, а сеть коллатеральных сосудов слабо развита, что приводит к большим рискам неблагоприятных исходов [23, 24].

Данным исследователями также обсуждаются патогенетические аспекты развития коронарного атеросклероза, доказано, что гипергликемия приводит к образованию конечных продуктов усиленного гликозилирования, которые модифицируют белки и липиды клеточной поверхности, вызывая нарушения передачи сигналов, чрезмерный окислительный стресс и снижая растяжимость сосудистой стенки. СД 2 типа способствует активации протеинкиназы С и выработке диацилглицерина, что ускоряет развитие атеросклероза. Активация протеинкиназы С также снижает выработку эндотелиального оксида азота (NO) за счет ингибирования эндотелиальной NO-синтазы и увеличивает выработку эндотелина, ингибируя, таким образом, вазодилатацию и усиливая окислительный стресс. СД 2 типа ускоряет ремоделирование сосудов за счет активации матриксных металлопротеиназ, что приводит к уязвимой физиологии бляшек и повышает риск тромбоза и разрыва. Гипертриглицеридемия является наиболее распространенной дислипидемией, связанной с диабетом, и оказывает атерогенное действие опосредованно через метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами. Меньшие частицы холестерина ЛПНП при СД 2 типа легче окисляются, что усиливает их атеросклеротический потенциал, позволяя легче повреждать стенку сосуда. Защитные липидные компоненты, такие как холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеин A1, имеют сниженный уровень при СД 2 типа. Доказано, что СД 2 типа повышает активность тромбоцитов. Гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют экспрессии тромбосана, р-гликопротеина и фактора фон Виллебранда - активаторов адгезии и активности тромбоцитов. СД 2 типа ухудшает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота и простагландину I_2 – агентам, подавляющим активацию тромбоцитов. СД 2 типа изменяет профиль рецепторов тромбоцитов, снижая эффективность антитромбоцитарных препаратов [23, 24, 25].

Внутрисосудистая визуализация и гистопатология исследований различных групп ученых продемонстрировали уменьшение толщины фиброзной покрывки, более высокую

липидную, кальциевую и воспалительную нагрузку в атеросклеротических бляшках у пациентов с СД 2 типа, гистологических вариантов, которые прогнозируют более высокий риск возникновения нежелательных явлений в этих бляшках [26, 28].

По данным исследования Казуюки Яхаги, Фрэнка Д. Колоджи, Кристофора Люттера и Марии Э.Ромэо, проведенного в 2016 году, размер некротического ядра и воспаление, характеризующееся макрофагами и Т-клетками, а также площадь кальцинированного матрикса была больше у пациентов с СД 2 типа [31]. Исследование показало, что общий процент воспаления по отношению к общей массе поражения коронарных артерий также был значительно выше у пациентов с СД 2 типа в отношении макрофагов и человеческого лейкоцитарного антигена-DR. Кроме того, многофакторный анализ показал, что гликированный гемоглобин был независимым предиктором размера ядра некроза и площади макрофагов после поправки на уровень холестерина ЛПВП и ЛПНП, возраст, курение и пол. Таким образом, эти данные позволили им сделать вывод от том, что существуют различные механизмы роста бляшек у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета [23-25].

Морело А. совместно с соавторами продемонстрировали что по результатам коронарной атероктомии у пациентов с СД 2 типа (13 инсулинозависимых и 34 инсулиннезависимых пациентов СД 2 типа) наблюдался больший процент богатой липидами атеромы по сравнению с контрольной группой без диабета. Кроме того, имелаась большая процентная площадь, занятая макрофагами, по сравнению с пациентами без СД и более высокая распространенность тромбоза [27, 29].

Чиполлоне К. и соавторы сообщили об аналогичных патологических результатах в образцах каротидной эндартерэктомии у равного количества пациентов с СД 2 типа и без него в отношении макрофагов, Т-лимфоцитов и маркера активации воспалительных клеток человеческого лейкоцитарного антигена-DR [30].

Учеными так же обсуждался вопрос о том, что зажившие разрывы атеросклеротических бляшек, вероятно, являются результатом бессимптомных повреждений бляшек коронарных артерий, происходящих либо при отсутствии симптомов, либо, по крайней мере, незамеченных во время первоначального события. В контексте СД 2 типа значительно выше частота бессимптомной ишемической болезни, что позволяет предположить, что в этой популяции должна быть повышенная частота заживших разрывов бляшек [26, 29, 30].

Этот вывод подтверждаются патологоанатомическим исследованием Казуюки Яхаги у 142 мужчин с внезапной коронарной смертью, показывающим значительное увеличение общего количества заживших разрывов бляшек на сердце и заживших инфарктов миокарда для СД 2 типа по сравнению с отсутствием данного заболевания у пациентов в контрольной группе [24]. Обновленный анализ с использованием большего числа пациентов из регистра внезапной коронарной смерти подтвердил больший процент заживших разрывов бляшек у субъектов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (84 % против 55 %). Интересно, что 39% случаев внезапной коронарной смерти у пациентов с СД 2 типа имели зажившие разрывы бляшек на сердце по сравнению только с 13 % пациентов без диабета. В более раннем исследовании, включавшем вскрытия 132 случаев внезапной смерти, ученые также сообщили о более высокой частоте данного феномена по сравнению с контрольной группой без диабета. Кроме того, у больных СД 2 типа больше бляшек, включая обширное поражение дистальных отделов сосудов, что согласуется с более высокими показателями и количеством заживших разрывов бляшек в коронарных сосудах [24, 25].

В совокупности эти исследования указывают на более выраженные бляшки и большее количество предшествующих инфарктов миокарда у пациентов с СД 2 типа, что согласуется с большей атеросклеротической нагрузкой и прогрессированием по сравнению с пациентами без СД.

В 2016 году Шринивасан С. и соавторы, исследовали результаты коронароангиографии 175 человек с СД 2 типа в сочетании с ИБС. Результаты исследования показали, что существует корреляция между длительностью СД 2 типа и наличием ИБС.

Примечательно, что у пациентов со стажем диабета более 5 лет наблюдались более выраженные структурные изменения сосудов, чем у пациентов со стажем диабета менее 5 лет [31].

В 2017 году Незарат Н. и соавторы исследовали распространенность и тяжесть раннего коронарного атеросклероза у 181 пациента в возрасте до 40 лет. По клиническому исходу больные СД 2 типа склонны к развитию ИБС чаще и в большей степени, в зависимости от типа атероматических бляшек, по сравнению с пациентами без диабета соответствующего возраста [31].

По мнению ученых различных научно-исследовательских институтов, существует более высокая тенденция к кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД 2 типа, которая коррелирует с общей массой бляшек, а также представляет собой независимый фактор риска неблагоприятных исходов. Кальцификация коронарных артерий, независимо от симптоматического или бессимптомного заболевания, тесно связана с будущими сердечными или цереброваскулярными событиями, и распространенность диабета у этих людей высока [32, 34, 35].

Рагги Дж. и соавторы исследовали прогностическое значение показателя кальцификации коронарных артерий для смертности от всех причин у бессимптомных лиц, включая 903 пациента с диабетом по сравнению с 9474 пациентами без диабета после 5 лет наблюдения, и обнаружили, что кальцификация коронарных артерий является независимым предиктором смертности от всех причин независимо от диабетического статуса [36, 38].

Так же подтверждение этих данных получено при проведении исследования 2563 пациентов, которые приняли участие в скрининге коронарных артерий на кальций в кардиологическом центре в Государственном университете Восточного Теннесси, Джонсон-Сити, США [31]. В общей сложности 55,8 % участников исследования имели субклинический атеросклероз и СД 2 типа. Наличие кальция в коронарных артериях было выше у пациентов с СД 2 типа (68,5 %), чем у лиц без него (53,8 %) [40].

Недавнее исследование сердца в Далласе предполагает, что преобладание кальция в коронарных артериях и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний связаны с более высоким уровнем белка из суперсемейства трансформирующего ростового фактора – бета GDF-15 у пациентов с СД 2 типа [41].

Существует установленная связь между гипергликемией, кальцификацией коронарных артерий и диагностическим гликированным гемоглобином как предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. На самом деле, эпидемиологические данные подтверждают более высокий риск атеросклеротического заболевания коронарных сосудов с увеличением дисгликемии, с оценочным увеличением сердечно-сосудистых событий на 11-16 % на каждый 1 % увеличения гликированного гемоглобина [42-44].

В исследовании 25 554 взрослых корейцев без диабета Чанж Дж. и соавторы сообщили о более высоком уровне гликированного гемоглобина у пациентов с высоким уровнем кальцификации коронарных, особенно у женщин [45].

Аналогичным образом, проспективное когортное исследование 1626 взрослых с диабетом для изучения риска развития атеросклероза в сообществах, проведенное Слевина К. с соавторами, показало, что риск ИБС увеличивался во всем диапазоне значений гликированного гемоглобина [31].

Дополнительные доказательства прогностической ценности гликированного гемоглобина получены из недавнего пятилетнего исследования, проведенного Карсон А. с соавторами, которое показало, что более высокий уровень гликированного гемоглобина был связан с более частыми случаями коронарного атеросклероза, а также с прогрессированием кальцинирования после поправки на социально-демографические факторы. Связь между гликированным гемоглобином и прогрессированием коронарного атеросклероза сохранялась в многовариантных скорректированных моделях [46, 47].

Резюме. Как мы видели в этом обзоре, исследователи использовали методы визуализации, маркеры крови и клинические методы диагностики для определения

инструментов скрининга ИБС. Значимые результаты были получены во всех исследованиях, описанных в этом обзоре. Поскольку ИБС является одним из наиболее серьезных осложнений СД 2 типа, крайне важно найти новые и более эффективные методы прогнозирования ИБС. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы определить факторы, предопределяющие риск и морфологические особенности развития коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2 типа.

Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Ринчинова Т.С. – 50 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Серебрякова О.В. – 25 % (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фёдорова А.П. – 25 % (сбор данных, техническое редактирование, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Национальное общество по атеротромбозу. Клинические рекомендации: Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020. 9-45.
2. Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 32-50.
3. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. 2. 5-35.
4. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Ежов М.В., Ширяев А.А., Самко А.Н., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (Практические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015. 3. 3-33.
5. Серова Л.Д., Малыгина Н.А., Вершинин А.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. Российский кардиологический журнал. 2019. 4. 68-72.
6. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе. 2017. 2. 5-9.
7. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019. 3. 31-38.
8. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. 6th ed. IDF, Brussels. 2013. 100-125.
9. Albers A.R., Krichavsky M.Z., Balady G.J. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Circulation. 2016. 583-592.
10. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. J Clin Invest. 2015. 3378-3384.
11. Lusis A.J. Atherosclerosis. Nature. 2000. 233-241.
12. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg Naucér C. Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol. 2016. 297-329.
13. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011. 317-325.

14. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E., et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2014. 585-591.
15. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011. 1492-1500.
16. Stone G.W., Rizvi A., Newman W., et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010. 1663-1674.
17. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M., et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012. 51-70.
18. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S., et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010. 432-440.
19. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013. 629-638.
20. Mack M.J., Banning A.P., Serruys P.W., et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011. 140-146.
21. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012. 375-384.
22. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., et al; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes P.A., Ezquerro E.A., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013. 35-87.
23. Baber U., Mehran R., Sharma S.K., et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011. 69-77.
24. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016. 375. 23-35.
25. Bangalore S., Toklu B., Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap *Circ Cardiovasc Interv* 2014. 7. 518-525.
26. Park S.J., Ahn J.M., Kim Y.H., et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015. 4-12.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012. 35. 11- 63. (Review)
28. Smith S.C. Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O., et al; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2017. 124. 58-73.
29. Sanchis Gomar F., Perez Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016. 4. 256.
30. Dev K., Sharma S.B., Garg S., Aggarwal A., Madhu S.V. Glycated apolipoprotein B-A surrogate marker of subclinical atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2016. 10. 78-81.

31. Patsouras A., Farmaki P., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Mantas D., Diamantis E. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug. 33(4). 1039-1049.
32. Chen J., Zhang Y., Liu J., Chen M.H., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q., Li J.J. Role of lipoprotein(a) in predicting the severity of new on-set coronary artery disease in type 2 diabetics: A Gensini score evaluation. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015. 12. 258–264.
33. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Lipoprotein(a): current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011. 9. 682–692.
34. Ozturk D., Celik O., Satilmis S., Aslan S., Erturk M., Cakmak H.A., Kalkan A.K., Ozyilmaz S., Diker V., Gul M. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015. 26. 396–401.
35. Srinivasan M.P., Kamath P.K., Bhat N.M., Pai N.D., Manjrekar P.A., Mahabala C. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus for more than 10 years of duration: A case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015.14.146–152.
36. Tasevska I., Enhörning S., Persson M., Nilsson P.M., Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. *Heart*. 2016. 102. 127–132.
37. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M., Almgren P., Hedblad B., Berglund G., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Lindholm E., Groop L., Lyssenko V., Orho Melander M., Newton Cheh C., Melander O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. 2010. 121. 2102–2108.
38. Abbasi A., Corpeleijn E., Meijer E., Postmus D., Gansevoort R.T., Gans R.O., Struck J., Hillege H.L., Stolk R.P., Navis G., Bakker S.J. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: The Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. 2012. 55. 1963–1970.
39. Paul Chubb S.A., Davis W.A., Peters K.E., Davis T.M. Serum bicarbonate concentration and the risk of cardiovascular disease and death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15. 143–143.
40. Hao F., Zhang H.J., Zhu J., Kuang H., Yu Q., Bai M., Mu J. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016. 113. 26–32.
41. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015. 490842. doi: 10.1155/2015/490842.
42. Aust G., Richter O., Rohm S., Kerner C., Hauss J., Klötting N., Ruschke K., Kovacs P., Youn B.S., Blüher M. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2009. 204. 262–266.
43. Jung C.H., Lee W.J., Hwang J.Y., Seol S.M., Kim Y.M., Lee Y.L., Park J.Y. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3- kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 413. 264–269.
44. Nakatsuka A., Wada J., Iseda I., Teshigawara S., Higashio K., Murakami K., Kanzaki M., Inoue K., Terami T., Katayama A., Hida K., Eguchi J., Ogawa D., Matsuki Y., Hiramatsu R., Yagita H., Kakuta S., Iwakura Y., Makino H. Vaspin inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for cell-surface GRP78/VDAC complex. *Circ Res*. 2013. 112. 771–780.
45. Müller K.A., Rath D., Schmid M., Schoenleber H., Gawaz M., Geisler T., Müller I.I. High plasma levels of gremlin-1 and macrophage migration inhibitory factor, but not their ratio, indicate an increased risk for acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Cardiol*. 2016. 39.201–206.
46. Müller I.I., Müller K.A., Karathanos A., Schönleber H., Rath D., Vogel S., Chatterjee M., Schmid M., Haas M., Seizer P., Langer H., Schaeffeler E., Schwab M., Gawaz M., Geisler T.

Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014. 237. 426–432.

47. Valensi P., Avignon A., Sultan A., Chanu B., Nguyen M.T., Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15. 104–113.

References:

1. Russian Society of Cardiology. National Society for the Study of Atherosclerosis. National Society for Atherothrombosis. Clinical guidelines: Stable ischemic heart disease. 2020. 9-45.
2. Shlyakhto E.V. Cardiology: a national guide, 2nd ed., Revised. and additional Moscow: GEOTAR-Media. 2015. 32-50.
3. V. V. Kukharchuk, G. A. Konovalov, A. V. Susekov, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015. 2. 5-35.
4. Yu. A. Karpov, V. V. Kukharchuk, A. A. Lyakishev, V. P. Lupanov, E. P. Panchenko, A. L. Komarov, M. V. Ezhov, and A. A. Shiryaev, Samko A.N., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease (Practical recommendations). *Cardiology Bulletin*. 2015. 3. 3-33.
5. Serova L.D., Malygina N.A., Vershinin A.A., Melentiev A.S., Kostomarova I.V., Melentiev I.A. Molecular genetic markers for predicting the course of coronary heart disease in patients of older age groups. *Russian journal of cardiology*. 2019. 4. 68-72.
6. Zalessky V.N., Gavrilenko T.I. Autoimmune and immunoinflammatory processes in atherosclerosis. 2017. 2. 5-9.
7. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeeva O.A. Syntropic genes for diseases of the cardiovascular continuum. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019. 3. 31-38.
8. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. 6th ed. IDF, Brussels. 2013. 100-125.
9. Albers A.R., Krichavsky M.Z., Balady G.J. Stress testing in patients with diabetes mellitus. *circulation*. 2016. 583–592. PMID: 16449735.
10. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2015. 3378–3384. PMID: 16322783.
11. Lusis A.J. atherosclerosis. *Nature*. 2000. 233–241. PMID: 11001066.
12. Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg Naucér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2016. 297–329. PMID: 18039117.
13. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011. 317–325. PMID: 21593864.
14. Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E., et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2014. 585-591.
15. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P., et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011. 1492-1500.
16. Stone G.W., Rizvi A., Newman W., et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010. 1663-1674.
17. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M., et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ* 2012. 51-70.
18. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S., et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010. 432-440.

19. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013. 629-638.
20. Mack M.J., Banning A.P., Serruys P.W., et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011. 140-146.
21. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012. 375-384.
22. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., et al; Document Reviewers, De Backer G., Sirnes P.A., Ezquerro E.A., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013. 35-87.
23. Baber U., Mehran R., Sharma S.K., et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011. 69-77.
24. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., Simonton C.A., et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016. 375. 23-35.
25. Bangalore S., Toklu B., Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention. Balabanova R.M., Dubinina T.V., Jerdes Sh.F. The dynamics of the incidence of rheumatic diseases of the adult population of Russia in 2010-2014. *Nauchno-prakticheskaja revmatologiya*. 2016. 54 (3). 266-270. in Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270.
26. Park S.J., Ahn J.M., Kim Y.H., et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015. 4-12.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012. 35. 11- 63. (Review)
28. Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., et al; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2017. 124. 58-73.
29. Sanchis Gomar F., Perez Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016. 4. 256. PMID: 27500157.
30. Dev K., Sharma S.B., Garg S., Aggarwal A., Madhu S.V. Glycated apolipoprotein B-A surrogate marker of subclinical atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2016. 10. 78-81. PMID: 26614298.
31. Patsouras A., Farmaki P., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Mantas D., Diamantis E. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):1039-1049.
32. Chen J., Zhang Y., Liu J., Chen M.H., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q., Li J.J. Role of lipoprotein(a) in predicting the severity of new on-set coronary artery disease in type 2 diabetics: A Gensini score evaluation. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015. 12. 258-264. PMID: 25861813.
33. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Lipoprotein(a): current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011. 9. 682-692. PMID: 21529331.
34. Ozturk D., Celik O., Satilmis S., Aslan S., Erturk M., Cakmak H.A., Kalkan A.K., Ozyilmaz S., Diker V., Gul M. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015. 26. 396-401. PMID: 25887000.

35. Srinivasan M.P., Kamath P.K., Bhat N.M., Pai N.D., Manjrekar P.A., Mahabala C. Factors associated with no apparent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus for more than 10 years of duration: A case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015.14.146–152. PMID: 26521236.
36. Tasevska I., Enhörning S., Persson M., Nilsson P.M., Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. *Heart*. 2016. 102. 127–132. PMID: 26661323.
37. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M., Almgren P., Hedblad B., Berglund G., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Lindholm E., Groop L., Lyssenko V., Orho Melander M., Newton Cheh C., Melander O. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. 2010. 121. 2102–2108. PMID: 20439785.
38. Abbasi A., Corpeleijn E., Meijer E., Postmus D., Gansevoort R.T., Gans R.O., Struck J., Hillege H.L., Stolk R.P., Navis G., Bakker S.J. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: The Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. 2012. 55. 1963–1970. PMID: 22526609.
39. Paul Chubb S.A., Davis W.A., Peters K.E., Davis T.M. Serum bicarbonate concentration and the risk of cardiovascular disease and death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15. 143–143. PMID: 27716263.
40. Hao F., Zhang H.J., Zhu J., Kuang H., Yu Q., Bai M., Mu J. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016. 113.26–32. PMID: 26972957.
41. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26273671.
42. Aust G., Richter O., Rohm S., Kerner C., Hauss J., Klötting N., Ruschke K., Kovacs P., Youn B.S., Blüher M. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 2009. 204. 262–266. PMID: 18848328.
43. Jung C.H., Lee W.J., Hwang J.Y., Seol S.M., Kim Y.M., Lee Y.L., Park J.Y. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3- kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 413. 264–269. PMID: 21893030.
44. Nakatsuka A., Wada J., Iseda I., Teshigawara S., Higashio K., Murakami K., Kanzaki M., Inoue K., Terami T., Katayama A., Hida K., Eguchi J., Ogawa D., Matsuki Y., Hiramatsu R., Yagita H., Kakuta S., Iwakura Y., Makino H. Vaspin inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for cell-surface GRP78/VDAC complex. *Circ Res*. 2013. 112..771–780. PMID: 23307819.
45. Müller K.A., Rath D., Schmid M., Schoenleber H., Gawaz M., Geisler T., Müller I.I. High plasma levels of gremlin-1 and macrophage migration inhibitory factor, but not their ratio, indicate an increased risk for acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Cardiol*. 2016. 39.201–206. PMID: 27101443.
46. Müller I.I., Müller K.A., Karathanos A., Schönleber H., Rath D., Vogel S., Chatterjee M., Schmid M., Haas M., Seizer P., Langer H., Schaeffeler E., Schwab M., Gawaz M., Geisler T. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014. 237.426–432. PMID: 25463068.
47. Valensi P., Avignon A., Sultan A., Chanu B., Nguyen M.T., Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15. 104–113. PMID: 27450534.