

Воронин Никита Игоревич

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
СТРЕССА ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА НА ФОНЕ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННОГО
СИНДРОМА**

3.1.18 Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: Кузнецов Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бернс Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики Института профессионального образования и аккредитации, профессор

Филиппов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 27 июня 2023г. в 16.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.А. Звягин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Нестабильная стенокардия, являясь вариантом острой ишемической болезни сердца (ИБС), с позиции медико-социальной значимости продолжает занимать исключительное положение в структуре современной соматической патологии [Шляхто Е.В. и соавт., 2021; Стародубов В.И. и соавт. 2014].

Одним из основных неразрешенных аспектов этой проблемы является присутствие коморбидных по отношению к ИБС состояний [Кузнецова О.Ю. 2020], среди которых сахарный диабет (СД) 2 типа имеет ведущее значение в популяции [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019].

Немаловажный интерес в оценке проблематики острых форм ИБС также имеет гипервентиляционный синдром (ГВС), выполняющий роль малоизученного до настоящего времени патогенетического фактора, существенно осложняющего течение различных форм патологии [Raipn A., 2017; Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С., 2021]. Его действительное значение продолжительное время было недооценено, однако на современном этапе внимание клиницистов к нему неуклонно возрастает [Wilson C., 2018; Raphael R., Dirpenaar E., 2019]. В качестве итога теоретического анализа круга обозначенных ИБС-ориентированных проблем необходимо отметить, что исследований, посвященных сочетанию всех трех указанных выше патологических состояний, до настоящего времени практически не произведено.

Таким образом, клиническая ситуация нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа и с сопутствующим ГВС представляет собой комплексную и при этом практически не разрешенную проблему, в связи с чем тема настоящего исследования является в достаточной степени актуальной.

Степень научной разработанности проблемы. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в развитии нестабильной стенокардии у коморбидных больных и ухудшении ее течения и прогноза не вызывает сомнения, так как на сегодняшний день имеется большое количество исследований, касающихся данного вопроса [Котова Ю.А., 2021, Radman S. et al., 2020]. Но исследования, направленные на комплексное изучение клинических проявлений, уровня тревожности, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в зависимости наличия ГВС у коморбидных больных нестабильной стенокардией, в доступной литературе не представлены.

Таким образом, отсутствие этой информации и актуальность разработки прогностической модели развития повторных приступов нестабильной стенокардии у коморбидных больных, определили выбор темы исследования.

Цель исследования: определение значимости гипервентиляционного синдрома для прогнозирования повторных случаев нестабильной стенокардии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе комплексного изучения маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

Задачи исследования:

1. Исследовать уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.
2. Провести оценку уровня тревожности у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.
3. Построить прогностическую модель зависимости вероятности повторного случая нестабильной стенокардии в течение 1 года после первого приступа у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.
4. Оценить риск развития повторных эпизодов нестабильной стенокардии в зависимости от наличия ГВС в отдаленном периоде.

Научная новизна исследования.

1. Установлено амплифицирующее влияние гипервентиляционного синдрома на выраженность эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных нестабильной стенокардией и сахарного диабета 2 типа.
2. Установлено негативное влияние гипервентиляционного синдрома на выраженность тревожных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарного диабета 2 типа.
3. Проведено в течение 12 месяцев проспективное наблюдение за частотой развития повторного эпизода нестабильной стенокардии в зависимости от наличия либо отсутствия гипервентиляционного синдрома.
4. Разработан и апробирован алгоритм прогнозирования повторных эпизодов нестабильной стенокардии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипервентиляционным синдромом в течение 1 года.

Теоретическая и практическая значимость. Исследование особенностей клинического течения, уровня тревожных расстройств, показателей эндотелиальной дисфункции и клеточного стресса в зависимости от наличия ГВС расширяет представления о механизмах развития нестабильной стенокардии, в том числе при коморбидных состояниях.

В дальнейшем это позволит разработать терапевтические методики, способные снизить частоту развития осложнений и госпитализаций таких пациентов.

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработана и внедрена в практическое здравоохранение прогностическая модель зависимости вероятности повторного случая нестабильной стенокардии в течение 1 года у больных нестабильной стенокардией и СД 2 типа в зависимости от наличия ГВС.

Методология и методы исследования. Методологической основой настоящего исследования явился поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и их связь с развитием нестабильной стенокардии в том числе при коморбидных состояниях; ГВС при ИБС.

Исследование проведено согласно принципам и правилам доказательной медицины. Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования с применением клинических лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Объектом исследования явились больные с прогрессирующей нестабильной стенокардией и СД 2 типа. После получения письменного информированного добровольного согласия на обследование в исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся и получавшие лечение в ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (отделение кардиологическое, отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных) в период с 2016 по 2021 год.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, особенно при наличии гипервентиляционного синдрома, наблюдается достоверное повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

2. Гипервентиляционный синдром оказывает влияние на выраженность тревожных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, а также на исходы заболевания.

3. Разработанная на основе метода бинарной логистической регрессии модель позволяет прогнозировать повторные приступы нестабильной стенокардии в течение 1 года.

4. Установлено, что в отсроченном периоде риск возникновения повторного эпизода нестабильной стенокардии зависит от наличия гипервентиляционного синдрома.

Личный вклад автора состоит в определении цели и программы научного исследования, проведении анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, наборе и рандомизации больных, сборе жалоб и анамнеза, оценке и анализе полученных данных при физикальном, лабораторном, инструментальном исследовании, заполнении тестов, анкет, регистрационных карт, активное наблюдение за больными в течение года, оценке и анализе полученных данных, обработке полученных данных с помощью математических и статистических методов, формулировании выводов и практических рекомендаций.

Степень достоверности результатов проведенного исследования. Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования. Степень их достоверности определяется дизайном исследования и подтверждается достаточным первичным материалом, его качественным количественным и качественным анализом, необходимой последовательностью статистической обработки полученных данных.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко» (отделение кардиологическое, отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных) и в учебный процесс на кафедрах терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедре госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина».

Апробация результатов исследования. Основные положения, материалы, результаты исследования были представлены на расширенных кафедральных совещаниях кафедры факультетской терапии и кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Минздрава России, кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии ФГБОУ ВО ТГУ им. Г.Р. Державина, Международной научно-практической конференции «Решение проблем научного развития» (Волгоград, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Инновационный путь развития, как ответ на вызовы нового времени» (Екатеринбург, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Концепция устойчивого развития науки в современных условиях» (Уфа, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления научных исследований. Анализ. Управление. Перспективы.» (Воронеж, 2021 г.), Национальной (Всероссийской) научно-практической конференции «Разработка и применение наукоемких технологий в эпоху глобальных трансформаций» (Челябинск, 2021 г.), Международной научно-практической конференции «Общество – Наука – Инновации» (Ижевск, 2021 г.), XXVI International Multidisciplinary Conference (Shawnee, USA, 2021), XV international scientific conference «General question of world science» (Amsterdam, Netherlands, 2022), научно-практической конференции «Мультидисциплинарный альянс для успешного решения современных проблем терапии» (Воронеж, 2022 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов.

Структура и объем диссертационной работы. Полный объем диссертационной работы составляет 118 страниц машинописного текста, в том числе 14 рисунков и 13 таблиц. Работа содержит введение, обзор литературы, главы – материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 248 источников, в т.ч. 178 отечественных и 70 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 179 человек. Первоначально в исследование было включено 560 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «ИБС: Нестабильная стенокардия»

Группу контроля составили 29 соматически здоровых лиц здоровых лиц (14 мужчин и 15 женщин), средний возраст $59,2 \pm 12,8$ лет. Основную группу составили 150 пациентов с нестабильной стенокардией и СД 2 типа, поступивших в ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», из них 64 женщины и 86 мужчин от 45 до 72 лет, средний возраст $60,4 \pm 11,6$ лет. Из них у 56 пациентов развился ГВС, у 94 пациентов – нестабильная стенокардия была без ГВС.

Исследование явилось проспективным наблюдательным и проводилось в 2 этапа (рис. 1).

Исследование выполнено согласно стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации и соответствует законодательству РФ и одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Критерии включения в исследование: соответствие модели участника исследования и информированное согласие.

Критерии невключения в исследование: злокачественные новообразования любой стадии, ХСН II Б и III стадии, ХБП С3А стадии и более, осложнения СД, гипоальбуминемия, любое хроническое состояние в стадии обострения, любое инфекционное заболевание.

На 1 этапе всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для анализа маркеров эндотелиальной дисфункции была изучена активность асимметричного диметиларгинина (АДМА), эндотелина-1 (ЭТ-1) и высоко чувствительного С-реактивного белка (ВчСРБ), уровень данных показателей определяли с помощью коммерчески доступных наборов ИФА ELISA kit for ADMA, ELISA kit for EDN 1, High sensitive ELISA kit for CRP (Cloud-Clone Corp., КНР).

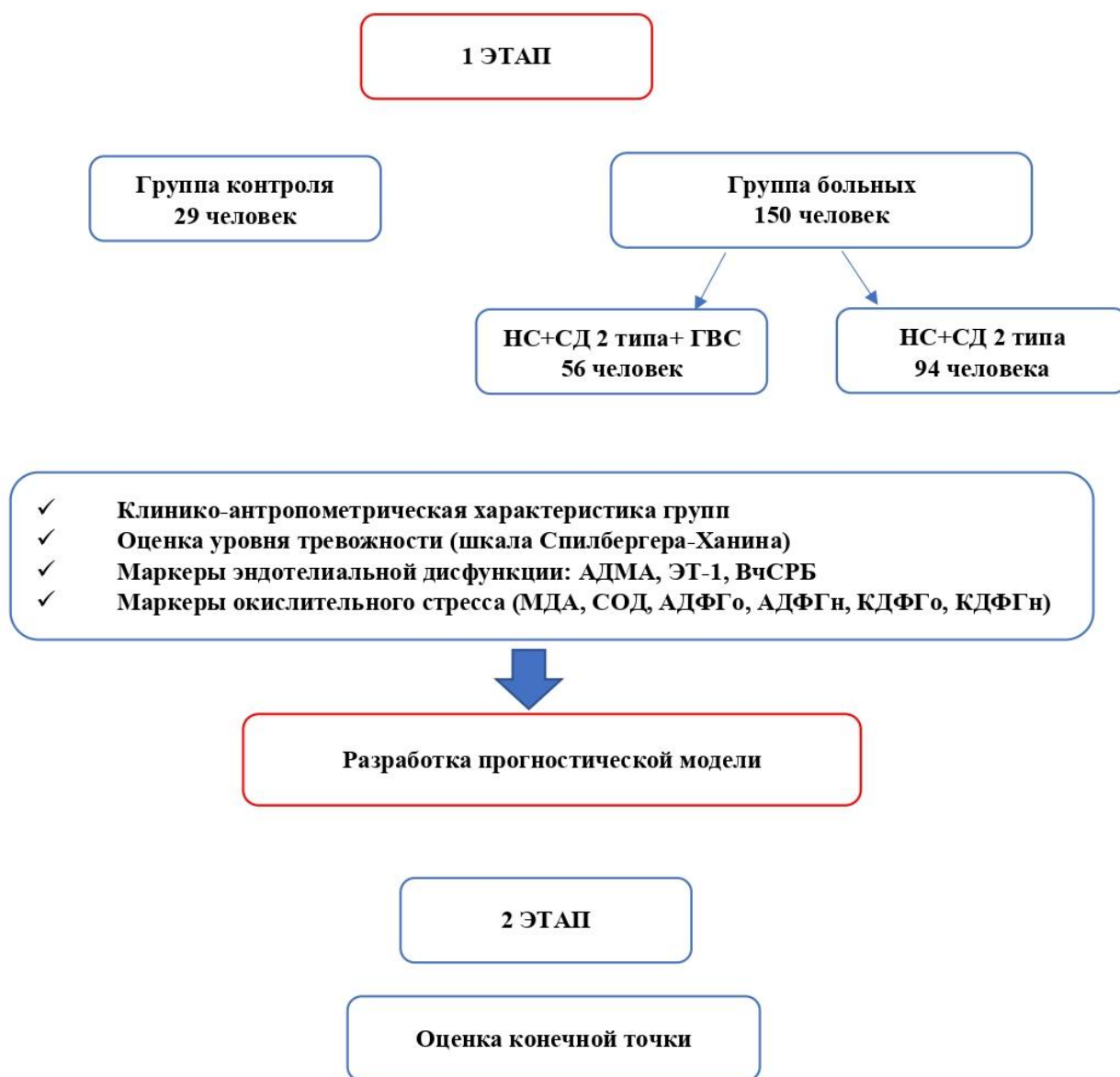


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В качестве маркеров окислительного стресса были изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): малоновый диальдегид (МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) ELISA kit for MDA, T-SOD assay kit CRP (Cloud-Clone Corp., КНР); и окислительной модификации белков: альдегиддинитрофенилгидразон основного характера (АДФГо), альдегиддинитрофенилгидразон нейтрального характера (АДФГн), кетондинитрофенилгидразон основного характера (КДФГо), кетондинитрофенилгидразон нейтрального характера (КДФГн), определенных по методике Левина (Levine R.L., et al., 1990) в модификации Дубининой (Дубинина Е.Е. и соавт., 1995).

Наличие нестабильной стенокардии определялось с помощью клинико-инструментальной оценки, включающей следующие компоненты [Шляхто Е.В. и соавт., 2021]: характерный стенокардитический болевой синдром, характерные ЭКГ-изменения (прежде всего – депрессия сегмента $ST \geq 1$ мм от изолинии, инверсия зубца Т), отсутствие повышения плазменной концентрации тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы. Диагноз СД 2 типа устанавливался на основании клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Наличие ГВС определялось с помощью клинико-инструментальной оценки, включающей следующие компоненты [Берестень Н.Ф. и соавт., 2019; Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г., 2020]: клинические признаки ГВС – тахипноэ или одышка ($ЧДД > 20$ в мин.), тахикардия ($ЧСС > 90$ в мин), ассоциированная с тахипноэ, лабораторно-инструментальные признаки ГВС: 1) капнография: $PetCO_2 < 32$ мм рт. ст.; 2) пульсоксиметрия: $St_aO_2 > 98\%$, а также по данным анкетирования с использованием Наймигенского опросника (Nijmegen questionnaire). Для оценки болевого синдрома использовалась оценочная шкала боли. Для оценки выраженности реактивной и личностной тревожности использовали опросник Спилбергера-Ханина.

На 2 этапе проводилось проспективное наблюдение обследованных пациентов с целью регистрации конечной точки: повторных эпизодов развития нестабильной стенокардии.

Статистическая обработка. Вся статистическая обработка полученных данных производилась с применением программ MS Excel XP и SPSS Statistics 20.0. Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью **W**-критерия Шапиро-Уилка.

В зависимости от типа распределения количественные данные представлены в виде медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ или среднего выборочного значения и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический **U**-критерий Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения). Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена.

Для создания прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии. С целью определения качества полученной модели проводился ROC-анализ. Для оценки эффективности разработанных моделей оценивали их чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Вероятность наступления конечной точки оценивали с

помощью кривых выживаемости Каплана-Майера. Уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции показало, что у больных с НС, СД 2 типа с сопутствующим ГВС статистически выше оказались значения АДМА ($p < 0,001$), ЭТ-1 ($p < 0,001$) и ВчСРБ ($p < 0,05$) по сравнению как с группой контроля, так и с группой больных без ГВС.

Уровень АДМА у больных НС с СД 2 типа и сопутствующим ГВС оказался выше 1,96 раз по сравнению с группой соматически здоровых и в 1,2 раза – с группой больных без ГВС (табл. 1).

Таблица 1 - Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

	АДМА мкмоль/л	ЭТ-1 нг/мл	ВчСРБ мг/л
Контроль Me[Q1;Q3]	0,45 [0,31; 0,53]	0,08 [0,06; 0,098]	3,1 [1,9; 4,9]
НС+СД Me[Q1;Q3]	0,72 [0,67; 0,74]	0,28 [0,24; 0,33]	10,1 [6,7; 14,4]
НС+СД+ГВС Me[Q1;Q3]	0,88 [0,79; 1]	0,45 [0,34; 0,58]	12,3 [8,3; 17,2]
P_{1-2}	0,000	0,000	0,000
P_{1-3}	0,000	0,000	0,000
P_{2-3}	0,000	0,000	0,022

Уровень ЭТ-1 также оказался статистически выше в 5,6 раз по сравнению с группой контроля и в 1,6 раз в сравнении с группой больных без ГВС.

При оценке уровня ВчСРБ также выявлены самые высокие показатели в группе больных СД+НС+ГВС, при этом уровень в данной группе оказался выше в 4,1 раза относительно группы контроля и в 1,2 – относительно группы без сопутствующего ГВС.

При оценке состояния ПОЛ выявлено значительное статистически значимое повышение уровня МДА в группе с ГВС относительно группы здоровых и группы больных без ГВС (табл. 2).

Таблица 2 - Уровень маркеров окислительного стресса в исследуемых группах

	МДА нмоль/л	СОД %	АДФГн усл.ед/мг	КДФГн усл.ед/мг	АДФГо усл.ед/мг	КДФГо усл.ед/мг
Контроль Ме[Q1;Q3]	8,1 [7,1; 9,3]	73,5 [67,8;82,1]	5,2 [4,3;5,6]	4,4 [3,1;5,1]	1,1 [1;1,5]	0,8 [0,5;1,1]
НС+СД Ме[Q1;Q3]	15,3 [13;17,5]	43 [40;46]	15,3 [13,6;18,5]	8,8 [6,8;11,5]	4,7 [4;5,7]	1,2 [1,1;1,9]
НС+СД+ГВС Ме[Q1;Q3]	18,9 [15,6;21,7]	38,2 [32,5;42]	16,3 [12,4;18,3]	10,3 [7,35;12,45]	7,5 [5,8;12,5]	2,1 [2; 3,1]
P ₁₋₂	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000
P ₁₋₃	0,000	0,000	0,0001	0,000	0,000	0,000
P ₂₋₃	0,00001	0,0001	0,035	0,000	0,05	0,000

Уровень активности СОД имел обратную тенденцию: самые высокие значения данного маркера зарегистрированы в группе контроля, самые низкие – в группе больных с сопутствующим ГВС, при этом все различия носили статистически значимый характер.

Анализ маркеров окислительной модификации белков показал, что все показатели статистически значимо были выше в группе больных с ГВС.

Уровень АДФГн в группе больных с сопутствующим ГВС по сравнению с группой контроля был выше в 3,1 раза, КДФГн – в 2,3 раза, АДФГо – в 7,5 раз, АДФГн – в 2,6 раз; по сравнению с группой больных без ГВС АДФГн выше на 6,1%, КДФГн – на 14,6%, АДФГо – на 37,3%, КДФГо – на 42,9%.

При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая прямая высокая статистически значимая корреляционная связь наличия ГВС с уровнем АДМА ($\rho_{xy}=0,74$; $p<0,001$).

Кроме того, были выявлены статистически значимые прямые статистически значимые корреляционные связи наличия ГВС с уровнем эндотелина-1 ($\rho_{xy}=0,63$; $p<0,001$), КДФГн ($\rho_{xy}=0,582$; $p<0,001$) и КДФГо ($\rho_{xy}=0,635$; $p<0,001$).

Выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между наличием ГВС и уровнем МДА ($\rho_{xy}=0,446$; $p<0,001$) и обратная с уровнем СОД ($\rho_{xy}=-0,418$; $p<0,001$). Также умеренные прямые корреляционные связи были между уровнем ЭГ-1 и АДМА ($\rho_{xy}=0,436$; $p<0,001$), АДФГн ($\rho_{xy}=0,413$; $p<0,001$), КДФГо ($\rho_{xy}=0,379$; $p<0,001$), МДА ($\rho_{xy}=0,343$; $p<0,001$).

Уровень АДМА имел умеренные прямые корреляционные связи с КДФГн ($\rho_{xy}=-0,475$; $p<0,001$), КДФГо ($\rho_{xy}=0,433$ $p=0,013$) и МДА ($\rho_{xy}=0,362$; $p<0,001$), обратные с СОД ($\rho_{xy}=-0,384$; $p<0,001$).

Также были обнаружены прямые умеренные корреляционные связи между КДФГн и КДФГо ($\rho_{xy}=0,455$; $p<0,001$) и между КДФГо и МДА ($\rho_{xy}=0,307$; $p<0,001$).

Связи между остальными параметрами были либо слабыми, либо статистически не значимыми.

Обследование с помощью опросника Спилбергера-Ханина показало, что средний уровень личностной и реактивной тревожности в обеих группах свидетельствует о высоком уровне тревожности. Однако, в группе больных с ГВС данные показатели оказались выше, чем в группе без ГВС: уровень реактивной тревожности был статистически значимо выше (рис. 2).

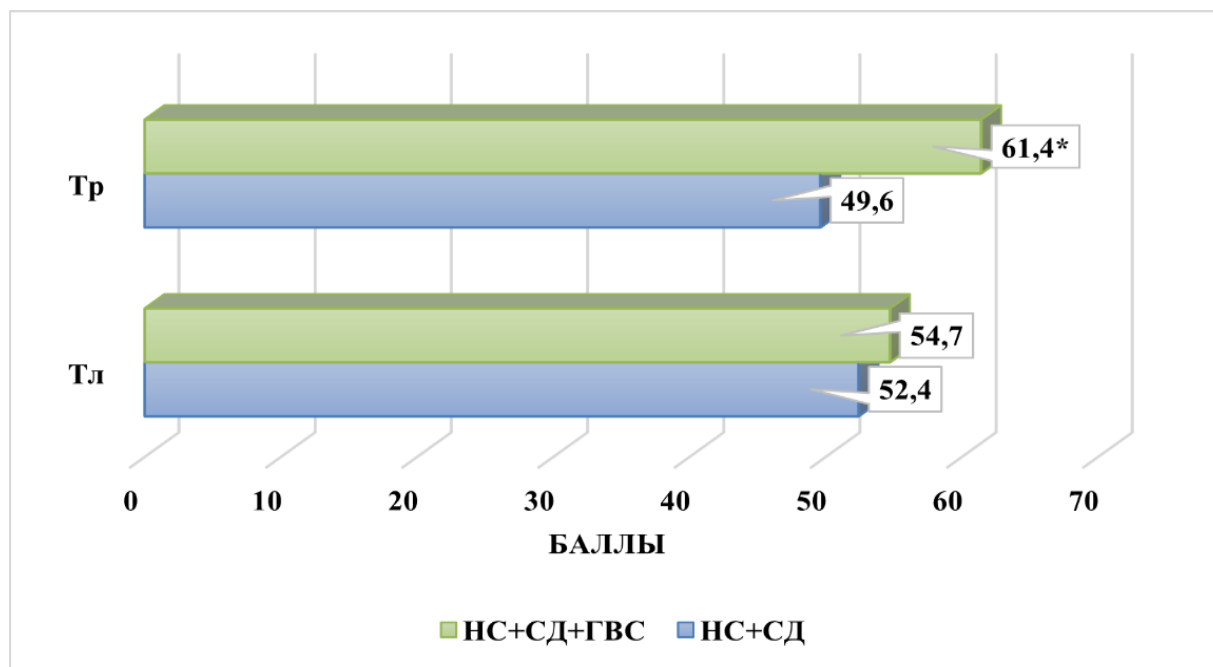


Рисунок 2 – Уровень реактивной и личностной тревожности в исследуемых группах. Примечание: * - $p<0,05$ между группами.

При исследовании стенокардитического болевого синдрома установлено, что его интенсивность по цифровой рейтинговой шкале при

поступлении в группе больных без ГВС составила $5,4 \pm 1,85$ баллов, в группе больных с ГВС – $5,9 \pm 0,87$ баллов, при этом статистически значимой разницы по данному показателю не установлено. Следует отметить, что интенсивность болевого синдрома в обеих группах до начала лечения не только не имела различий ($p > 0,05$), но и находилась выше критического уровня (4 балла).

При исследовании астенического симптомокомплекса было установлено, что на этапе начала периода наблюдения группы по его распространенности были сопоставимы.

При анализе влияния ГВС на исходы нестабильной стенокардии на фоне СД 2 типа, получены следующие результаты: на этапе выписки из стационара в группе больных без ГВС определялась стабилизация стенокардии на уровне: ФК I – 14,9%, ФК II – 44,7%, ФК III – 40,4%; в группе больных с сопутствующим ГВС: ФК I – 7,1%, ФК II – 37,5%, ФК III – 5,4%. Для математической проверки реальной статистической значимости полученных результатов в исследуемых группах было произведено их сравнение с помощью метода ожидаемых и наблюдаемых. При применении критерия χ^2 для сравнения наблюдаемой и ожидаемой частот исходов выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («без ГВС») и ожидаемыми («с ГВС») частотами исходов нестабильной стенокардии: $\chi^2 = 15,4402$, $df = 2$, $p < 0,000443$.

Далее была построена прогностическая модель зависимости вероятности возникновения повторного случая нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев после наблюдения от показателей, изучаемых в работе.

Поскольку результативный признак является категориальной бинарной переменной (возникновение рецидива заболевания в течение года), а факторные признаки – количественные переменные, целесообразно воспользоваться методом бинарной логистической регрессии. Для подбора переменных в уравнении был использован метод пошагового исключения.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (1)$$

$$z = -17,178 + 6,524 * X_{\text{эндотелин}_1} + 12,369 * X_{\text{АДМА}} + 0,949 * X_{\text{ГВС}} \quad (2),$$

где:

p – вероятность наступления повторного приступа нестабильной стенокардии в течение 12 месяцев,

$X_{\text{эндотелин}_1}$ – уровень эндотелина_1, нг/мл,

$X_{\text{АДМА}}$ – уровень АДМА, мкмоль/л,

$X_{\text{ГВС}}$ – наличие ГВС.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений коэффициента детерминации, модель определяет 61,1% дисперсии вероятности наступления повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 3.

Площадь под ROC-кривой составила $0,92 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,77-0,97).

Значение логистической функции в точке cut-off составило 28,07668%. При значениях P выше или равных 28,1% определялся высокий риск возникновения рецидива нестабильной стенокардии в течение года, а при значениях $P < 28,1\%$ – низкий риск.

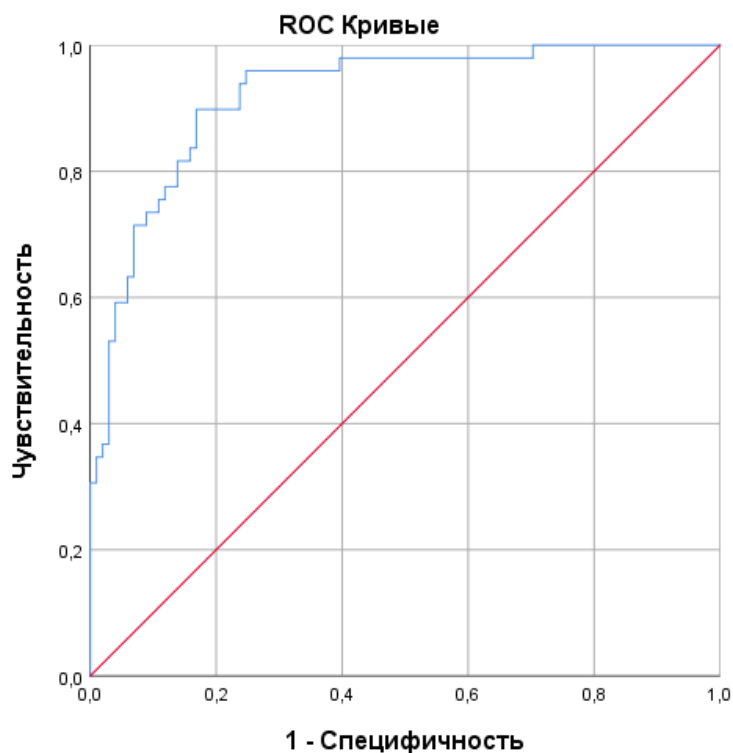


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии в течение года от значений прогностической функции

Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,6% и 84,2%, соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 83,3%.

На 2 этапе для оценки наступления конечной точки (повторного эпизода НС) у пациентов при различных сроках от начала наблюдения была

построена таблица дожития, показывающая долю наступления события для различных временных интервалов (табл. 3).

Таблица 3 - Риск развития повторного эпизода

Сроки наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к концу интервала, чел.	Риск повторного эпизода, %		Не достигли конечной точки, %
		абс.	%	
3	90	0	5,6	94,4
6	84	5	32,6	67,4
9	60	29	46,3	53,7
12	46	42	60,2	39,8

Согласно полученным данным, в течение 6 месяцев наблюдения количество конечных точек составило 32,6%, в течение года – 60,2 %.

Для оценки зависимости доли пациентов, у которых ожидается повторный эпизод стенокардии, от времени, прошедшего с момента первого приступа выполнен анализ Каплан-Майера (рис. 4).

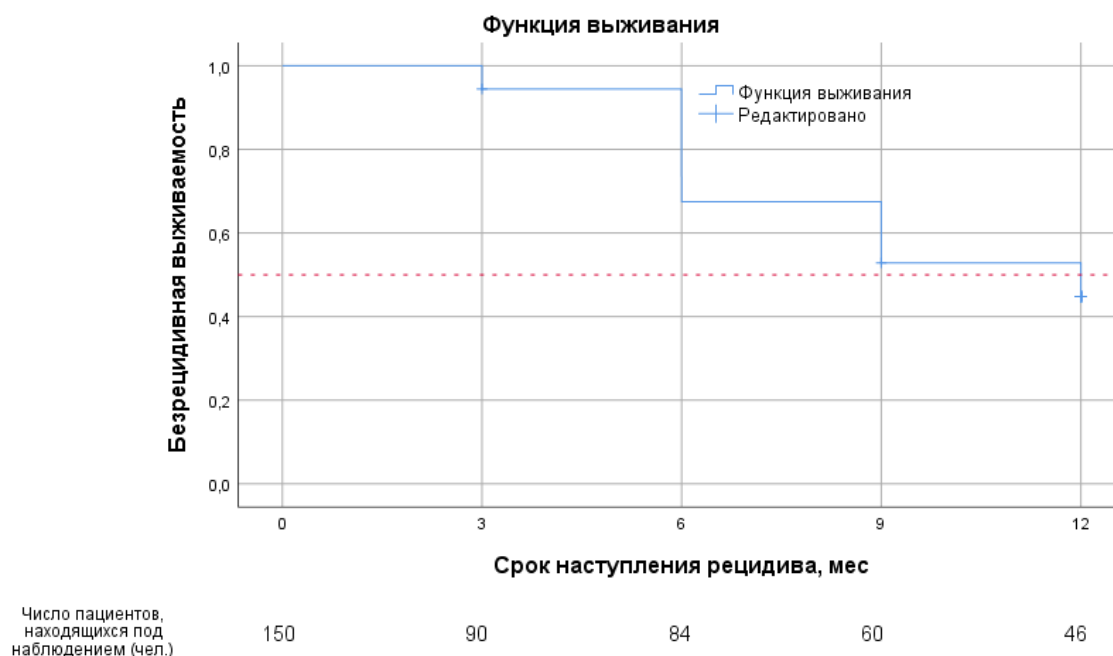


Рисунок 4 – Кривая Каплана-Майера, характеризующая наступление конечной точки у пациентов с повторным эпизодом нестабильной стенокардии в течение года

В соответствии с проведенным анализом, медиана срока наступления конечной точки, соответствующая предполагаемому сроку наступления повторного приступа ИС не менее, чем у 50% пациентов, составила $12,0 \pm 1,4$ мес. (95% ДИ: 9,3-14,7 мес.). Средний срок наступления рецидива составил $9,44 \pm 0,32$ мес. (95% ДИ: 8,81-10,1 мес.).

Зависимость риска развития повторного эпизода нестабильной стенокардии от наличия ГВС, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой ($p < 0,001$). Медиана срока возникновения рецидива при наличии ГВС составила 6 месяцев, без ГВС – выходит за пределы срока наблюдения. Средний срок развития рецидива при наличии ГВС составил $7,43 \pm 0,41$ месяца, а при отсутствии ГВС – $11,24 \pm 0,31$ месяца (рис. 5).

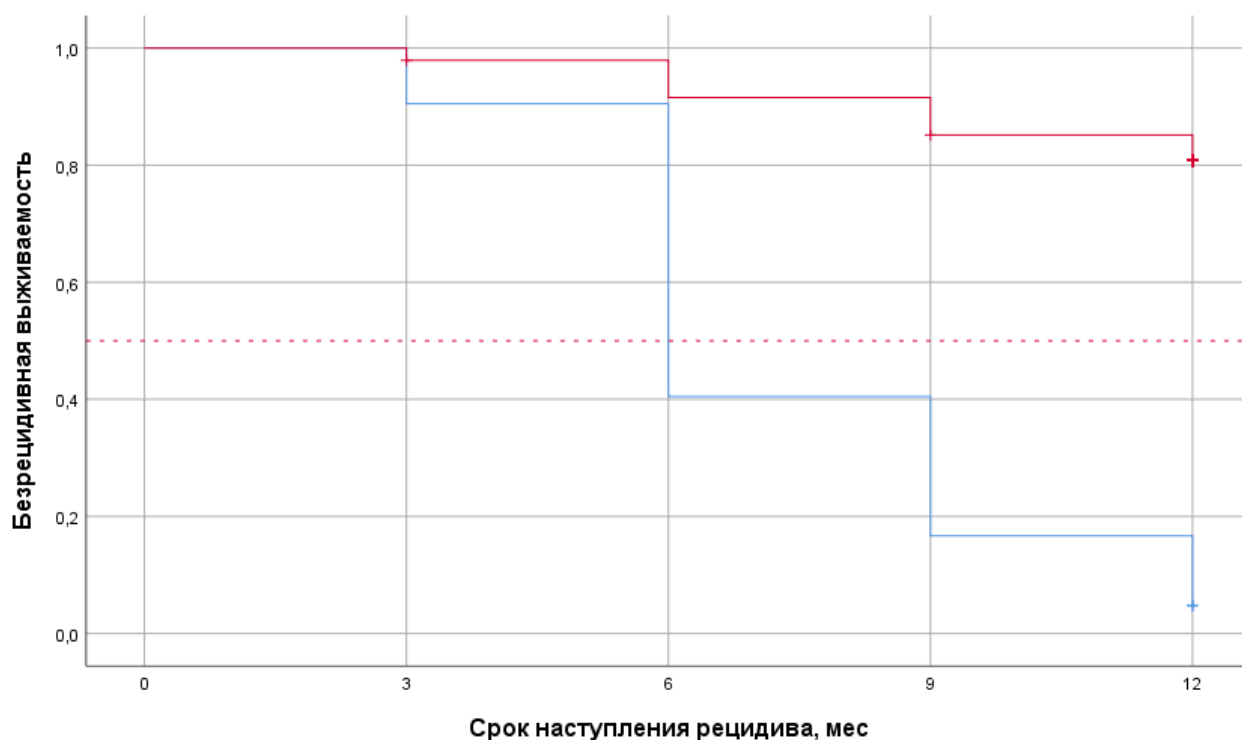


Рисунок 5 – Кривые Каплана-Майера, характеризующие наступление конечной точки у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ГВС (синяя линия – наличие ГВС, красная – без ГВС)

Для оценки зависимости изменений риска возникновения повторного приступа нестабильной стенокардии от наличия ГВС выполнен регрессионный анализ Кокса.

При оценке влияния фактора на риск рецидива с помощью регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(2,188 \times X_1) \quad (2)$$

где:

$h_i(t)$ – прогнозируемый риск события для i -того пациента за определенный период времени (в %);

$h_0(t)$ – базовый риск развития события за определенный временной период t (в %);

X_1 – наличие ГВС (0 – нет ГВС, 1 – есть ГВС),

Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значения базового риска развития рецидива для разных временных периодов наблюдения представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Значения базового риска развития повторного эпизода для разных временных периодов (максимальный срок – 12 месяцев)

Временные периоды, месяцев	Значения базового риска $h_0(t)$
3	98,5%
6	785,6%
9	1511,1%
12	2252,9%

Изменения рисков развития рецидива в зависимости от наличия ГВС указаны в таблице 5.

Таблица 5 - Изменения рисков развития повторного эпизода НС у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ГВС

Фактор риска	Изменения рисков при наличии фактора		p
	HR	95% CI	
Наличие ГВС	1,012	1,007-1,019	0,001

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение рисков развития рецидива при наличии ГВС на 12% ($p=0,001$).

Из расчета на 1000 пациентов-месяцев частота повторных приступов нестабильной стенокардии составила 27,2 случая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС занимает лидирующие позиции во всем мире по заболеваемости и смертности. Кроме того, на течение ИБС оказывают влияние коморбидные состояния. И если влияние одних нозологий четко доказана, то влияние других требует дополнительного изучения.

В нашем исследовании проведена оценка влияния ГВС на течение нестабильной стенокардии с СД 2 типа, а также определение значимости ГВС для прогнозирования повторных случаев у данных больных.

Исследование проводилось в 2 этапа.

На 1 этапе все обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ГВС. Все пациенты прошли стандартное клинко-диагностическое обследование, а также был определен уровень изучаемых биохимических маркеров. На этом же этапе была построена прогностическая модель прогнозирования повторных случаев нестабильной стенокардии у данных пациентов.

На 2 этапе производилось проспективное наблюдение пациентов с целью оценки эффективности прогностической модели и влияния ГВС на частоту и сроки возникновения повторных эпизодов.

У больных с сопутствующим выявлены более высокие значения маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительной модификации белков, МДА и более низкие значения активности СОД по сравнению с группой здоровых и больных без сопутствующего ГВС.

Обследование с помощью опросника Спилбергера-Ханина показало, что средний уровень личностной и реактивной тревожности в обеих группах, но в группе с ГВС данные показатели оказались выше.

При исследовании стенокардитического болевого синдрома статистически значимых различий установлено не было.

При сопоставлении количественных распределений исходов нестабильной стенокардии в группах «без» и «с» ГВС в последнем случае результаты представились значительно хуже, чем без ГВС.

Выявлен высокий уровень статистической значимости различий между наблюдаемыми («без ГВС») и ожидаемыми («с ГВС») частотами исходов нестабильной стенокардии: $\chi^2 = 15,4402$, $df = 2$, $p < 0,000443$.

Далее была разработана прогностическая модель риска развития повторного эпизода нестабильной стенокардии, которая включила в себя 2 биомаркера: ЭТ-1 и АДМА, и наличие ГВС.

Площадь под ROC-кривой составила $0,92 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,77-0,97). Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 81,6% и 84,2%, соответственно. Общая диагностическая эффективность модели составила 83,3%.

На 2 этапе для оценки риска развития повторного эпизода нестабильной стенокардии у пациентов при различных сроках от начала наблюдения была построена таблица дожития, показывающая долю наступления события для различных временных интервалов.

Медиана срока возникновения рецидива при наличии ГВС составила 6 месяцев, без ГВС – выходит за пределы срока наблюдения. Средний срок развития рецидива при наличии ГВС составил $7,43 \pm 0,41$ месяца, а при отсутствии ГВС – $11,24 \pm 0,31$ месяца.

Установлено, что наличие ГВС увеличивает риск развития повторного эпизода нестабильной стенокардии в 1,012 раза ($p=0,001$). Частота повторных приступов нестабильной стенокардии составила 27,2 случая.

Таким образом, ГВС влияет на течение НС на фоне СД 2 типа, а также является независимым предиктором развития повторных эпизодов НС.

Перспективными в плане дальнейшей разработки могут стать темы:

1. Гендерные особенности возникновения ГВС у больных ИБС.
2. Долгосрочное наблюдение больных ИБС с сопутствующим ГВС.
3. Распространенность и особенности течения ГВС у больных со стабильной ИБС и ХСН.
4. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим ГВС.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа в присутствии гипервентиляционного синдрома определяются статистически значимое повышение маркеров эндотелиальной дисфункции ($p < 0,05$), малонового диальдегида ($p = 0,00001$) и окислительной модификации белков ($p < 0,05$) и более низкие значения активности супероксиддисмутазы ($p = 0,0001$) по сравнению с пациентами без гипервентиляционного синдрома.

2. Выявлены более высокие статистически значимые показатели личностной и реактивной тревожности у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом по сравнению с пациентами без гипервентиляционного синдрома.

3. Разработана прогностическая модель развития повторных приступов нестабильной стенокардии в течение 1 года у пациентов с сахарным диабетом и гипервентиляционным синдромом. Высокий уровень асимметричного диметиларгинина, эндотелина-1 и наличие гипервентиляционного синдрома являются независимыми маркерами развития повторного эпизода нестабильной стенокардии.

4. При наблюдении в течение 12 месяцев у пациентов с сопутствующим гипервентиляционным синдромом эпизоды нестабильной стенокардии развивались чаще на 12% ($p=0,001$) и на более ранних сроках наблюдения ($7,43\pm 0,41$ месяца). Гипервентиляционный синдром является независимым предиктором развития повторного приступа нестабильной стенокардии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение в сыворотке крови изученных маркеров (асимметричный диметиларгинин и эндотелин-1) рекомендовано с целью прогнозирования повторных приступов нестабильной стенокардии.

У пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа при поступлении в стационар рекомендовано определять наличие гипервентиляционного синдрома, как независимого фактора риска развития повторных эпизодов нестабильной стенокардии.

Разработанная прогностическая модель повторных эпизодов нестабильной стенокардии рекомендована для использования в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Воронин Н.И. Анализ соматогенного влияния гипервентиляционного синдрома в альтернативных группа обследуемых, дифференцированных по кардиологическому статусу / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2021. - №12. - С.21-23.

2. Воронин Н.И. Результаты анализа влияния гипервентиляционного синдрома на течение и исходы нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов, П.А. Попов // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Решение проблем научного развития». – 27 октября 2021 г. – Волгоград - С.152-156.

3. Воронин Н.И. Результаты разработки терапевтического комплекса при нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа с

сопутствующим гипервентиляционным синдромом. Анализ клинического и кардиологического статуса пациентов / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления научных исследований. Анализ. Управление. Перспективы». – 2 ноября 2021 г. – Воронеж - С.120-127.

4. Воронин Н.И. Клиническая значимость оценки синдрома гипервентиляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или острым коронарным синдромом на фоне сахарного диабета / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов, С.И. Кузнецов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 87. – С. 71-76.

5. Воронин Н.И. Результаты разработки терапевтического комплекса при нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом. Анализ респираторно-метаболических параметров / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов // Сборник статей Международной научно-практической конференции. «Инновационный путь развития, как ответ на вызовы нового времени». – 7 ноября 2021 г. – Екатеринбург - С.185-192.

6. Воронин Н.И. Результаты разработки терапевтического комплекса при нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом. Анализ исходов. / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов, П.А. Попов // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Общество – Наука - Инновации». – 12 ноября 2021 г. – Ижевск - С.187-193.

7. Воронин Н.И. Оценка соматической значимости гипервентиляционного синдрома у обследуемых с дифференцированным кардиологическим статусом / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** - 2021. – Т. 20, № 4. - С.7-13.

8. Воронин Н.И. Разработка терапевтического комплекса при нестабильной стенокардии на фоне сахарного диабета второго типа с сопутствующим гипервентиляционным синдромом. Анализ клинико-кардиологических и респираторно-метаболических параметров / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** – 2021. – Т. 20, № 4. – С.38-46.

9. Voronin N.I. The new therapeutic complex for the treatment of unstable stenocardia at the presence of type 2 diabetes mellitus and hyperventilation syndrome: elaboration and analysis of efficiency based on the assessment of outcomes / N.I. Voronin, D.S. Kuznetsov, P.A. Popov // Collection of Scientific Papers based on the results of an XV international scientific conference «General question of world science» January 15, 2022 / Amsterdam, Netherlands – P. 36-39.

10. Voronin N.I. The results of therapeutic complex elaboration at the unstable stenocardia on the diabetes second type background with associated hyperventilation syndrome: Analysis of outcomes / N.I. Voronin, D.S. Kuznetsov, P.A. Popov // RECENT SCIENTIFIC INVESTIGATION Proceedings of XXVI International Multidisciplinary Conference November, 2021 / Shawnee, USA - P.16-22.

11. Воронин Н.И. Оптимизация лечения пациента с острым коронарным синдромом на фоне сахарного диабета второго типа с сопутствующей гипервентиляцией / Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов, П.А. Попов // **Физиотерапевт.** – 2022. - №2. – С.6-10.

12. Воронин Н.И. Оптимизация программы лечения острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета второго типа в условиях гипервентиляции: анализ влияния на исходы // Н.И. Воронин, Д.С. Кузнецов // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки».** – 2022. - №2. - С.130-136.

13. Воронин Н.И. Оценка показателей окислительного стресса у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от сопутствующего гипервентиляционного синдрома / Н.И. Воронин, Ю.А. Котова, М.В. Пашков, И.А. Тюркин // Сборник трудов научно-практической конференции по результатам научной деятельности, выполненной в рамках НОМК «Восточно-Европейский» «Мультидисциплинарный альянс для успешного решения современных проблем терапии». – 14 декабря 2022 г. – Воронеж. – С. 20-23.

14. Воронин Н.И. Прогнозирование риска развития повторной нестабильной стенокардии: роль маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса / Н.И. Воронин, Ю.А. Котова, В.А. Семиколенова, С.Н. Лагутина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 90. – С. 32-35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АДФГн – альдегиддинитрофенилгидразон нейтрального характера

АДФГо – альдегиддинитрофенилгидразон основного характера

ВчСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок

ГВС – гипервентиляционный синдром

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КДФГн – кетондинитрофенилгидразон нейтрального характера

КДФГо – кетондинитрофенилгидразон основного характера

МДА – малоновый диальдегид

НС – нестабильная стенокардия

ОКС – острый коронарный синдром

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ФК – функциональный класс

АЦШ – аналогово-цифровая шкала

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ-1 – эндотелин-1