

27. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):81-93.
doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1394833>
28. Nanas JN, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Col Card.* 2006;48(12):2485-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.034>
29. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis. Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J of Prevent Cardio.* 2020;27(2):27-34.
doi: <https://doi.org/10.1177/2047487320960288>
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vaumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
31. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep.* 2015;35(3):e00192.
doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20150014>
32. Sirbu O, et al. Anemia in heart failure- from guidelines to controversies and challenges. *Anatol J of Cardio.* 2018;20(1):52-9.
doi: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634>
33. Tkaczyszyn M, Jankowska EA. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure: reply. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):828-9.
doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1092>
34. Von Haehling S, Jankowska EA, Van Velthuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):659-69. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.109>
35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017 Aug 8;136(6):e137-61. doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509>

Стаття надійшла до редакції
21.06.2021



УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]-091.8-092

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276010>

С.А. Серік *,
Н.Р. Мавричева

РІВНІ СУДИННОЇ МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ-1 У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України»
пр. Любові Малої, 2а, Харків, 61039, Україна
SI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Lyubovi Maloy ave., 2a, Kharkiv, 61039, Ukraine
* e-mail: serik123@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи.* 2023. Т. 28, № 1. С. 82-89

Cited: *Medicni perspektivi.* 2023;28(1):82-89

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, судинна молекула клітинної адгезії-1
Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, vascular cell adhesion molecule-1

Реферат. Рівні судинної молекули клітинної адгезії-1 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Серік С.А., Мавричева Н.Р. Хронічне системне запалення є ключовим компонентом патогенезу як цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), так й ішемічної хвороби серця (ІХС). Розчинна форма судинної молекули клітинної адгезії-1 (sVCAM-1) вважається індикатором судинного запалення й активації ендотелію. Метою нашого дослідження стало вивчення рівнів sVCAM-1 у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу та визначення їх залежності від перенесеного в минулому інфаркту міокарда. У дослідження включено 52 пацієнти зі стабільною ІХС із ЦД 2 типу, 20 хворих на ІХС без ЦД та 14 осіб контрольної групи. sVCAM-1 визначали в сироватці крові імуноферментним методом. У хворих на ІХС з ЦД 2 типу та на ІХС без ЦД рівні sVCAM-1 були вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Достовірної різниці між хворими на ІХС з ЦД 2 типу і без нього за рівнями sVCAM-1 не виявлено ($p = 0,355$). Значущих кореляцій рівнів sVCAM-1 з глюкометаболічними показниками в жодній групі не відзначено. Тільки у хворих на ІХС із ЦД 2 типу рівень sVCAM-1 негативно корелював з холестерином ліпопротеїнів високої щільності. У хворих на ІХС з ЦД 2 типу і без нього, які перенесли в минулому інфаркт міокарда, рівні sVCAM-1 були вищими, ніж у пацієнтів без інфаркту міокарда в анамнезі ($p = 0,038$ та $p = 0,043$ відповідно). Тільки в пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу рівні sVCAM-1 перевищували показники контролю за відсутності інфаркту міокарда в анамнезі ($p = 0,036$). Достовірних кореляцій sVCAM-1 з показниками ремоделювання лівого шлуночка не виявлено ні у хворих з перенесеним у минулому інфарктом міокарда, ні в пацієнтів без нього. **Висновки.** У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу і без ЦД рівні sVCAM-1 значно підвищувалися порівняно з контролем. Але в пацієнтів без ЦД рівні sVCAM-1 зростали лише при перенесеному в минулому інфаркті міокарда. У хворих на ІХС із ЦД 2 типу рівні sVCAM-1 підвищувалися і за відсутності інфаркту міокарда в анамнезі, а при постінфарктному кардіосклерозі відбувалося подальше достовірне підвищення її рівнів.

Abstract. Vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus. Serik S.A., Mavrycheva N.R. Chronic systemic inflammation is a key component of the pathogenesis of both type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary artery disease (CAD). Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) is considered as the indicator of vascular inflammation and endothelial activation. The aim of our study was to investigate sVCAM-1 levels in patients with CAD with T2DM and to determine their dependence on a previous history of myocardial infarction (MI). The study included 52 patients with stable CAD with T2DM, 20 CAD patients without diabetes and 14 control group persons. sVCAM-1 levels were measured in serum by the enzyme-linked immunosorbent assay. sVCAM-1 levels in patients with CAD with T2DM and patients with CAD without diabetes were higher than in the control group ($p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively). The difference in sVCAM-1 levels between CAD patients with T2DM and without diabetes was not significant ($p = 0,355$). There were no significant correlations of sVCAM-1 levels with glucometabolic indices in any group. Only in patients with CAD with T2DM sVCAM-1 level negatively correlated with high-density lipoprotein cholesterol. CAD patients with and without T2DM with a history of myocardial infarction (MI) had higher sVCAM-1 levels than patients without previous MI ($p = 0,038$, $p = 0,043$, respectively). Only in diabetic CAD patients sVCAM-1 levels were increased in those without a history of MI ($p = 0,036$, in comparison with the controls). There were no correlations between sVCAM-1 levels and left ventricular remodeling indices in patients either with or without MI. **Conclusions.** In patients with CAD with T2DM and patients with CAD without T2DM, sVCAM-1 levels increased in comparison with the controls. However, in patients without diabetes sVCAM-1 level was increased only in those with previous MI. In patients with T2DM, sVCAM-1 level increased in the absence of previous MI and there was the further significant increase of its level in postinfarction atherosclerosis.

За даними реєстрів та рандомізованих клінічних випробувань, від 29 до 41% хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) мають цукровий діабет (ЦД) [1, 2, 3]. ЦД значно прискорює розвиток атеросклерозу й погіршує прогноз у пацієнтів з ІХС. За даними коронароангіографії в пацієнтів з ЦД атеросклеротичні ураження поширеніші і складніші, а під час спостереження атерома з більшою ймовірністю прогресує, незважаючи на медикаментозну терапію [4]. Супутній ЦД у пацієнтів з ІХС на 39-49% збільшує ризик смерті та інфаркту міокарда (ІМ) незалежно від застосування доказово-обґрунтованого медикаментозного лікування або ревазуляризацій [2, 5]. Попри досягнення сучасної медицини, у пацієнтів з ЦД, порівняно з хворими без ЦД, на 50% зростає смертність у

віддаленому (більше 1 року) періоді після гострого інфаркту міокарда [6].

Хоча тісний взаємозв'язок між атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями і ЦД 2 типу відомий уже давно, патогенетичні основи раннього розвитку та/або швидкого прогресування атеросклерозу при ЦД 2 типу залишаються значною мірою незрозумілими [7]. Серед факторів, що пояснюють таке прискорення, поряд з метаболічними порушеннями (дисліпідемія, гіперглікемія, інсулінорезистентність, ожиріння) розглядається посилення системного запалення [8, 9]. Атеросклероз загальноновизнано вважається системним запальним захворюванням зі збільшенням запальних біомаркерів у пацієнтів з прогресуючим атеросклерозом та запальним інфільтратом в атеросклеротичних бляшках, що

впливають на розвиток самої бляшки та, як наслідок, на ймовірність клінічно значущих ускладнень [10]. Критичною складовою ЦД 2 типу є хронічний запальний стан із залученням тих самих клітинних і молекулярних компонентів запальних реакцій, які вважаються основною причиною прогресування атерому [11].

Серед молекул адгезії, що експресуються в атеромі та опосередковують проникнення моноцитів і лімфоцитів до ендотелію та подальшу їх міграцію в атеросклеротичну бляшку, найбільша частка (82%) припадає на судинну молекулу клітинної адгезії 1 (Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)), яка розглядається як хороший маркер для виявлення наявних атеросклеротичних уражень, а також для раннього виявлення активованого ендотелію з ризиком утворення бляшок [12]. У клінічних дослідженнях активно вивчається розчинна форма VCAM-1 (soluble VCAM-1 (sVCAM-1)), що вивільняється в судинне русло і вважається індикатором судинного запалення та активації ендотелію [13, 14]. У хворих на ІХС встановлено підвищення sVCAM-1 і доведено її прогностичне значення [13]. До того ж у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) рівні sVCAM-1 корелювали з ехокардіографічними ознаками ремоделювання лівого шлуночка й безперервно зростали протягом 30 днів спостереження [15]. У хворих на ЦД 2 типу також виявлені підвищені рівні sVCAM-1 [14, 16].

Мета нашого дослідження – вивчити рівні sVCAM-1 у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу та визначити їх залежність від перенесеного в минулому інфаркту міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Це дослідження було проведено з дотриманням основних положень про права людини та біомедицину Конвенції Ради Європи, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Проведене дослідження дозволено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (засідання № 4 від 10.04.2019). Усі обстежувані особи підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження було включено 20 хворих на стабільну ІХС та 52 хворих на стабільну ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу. Групу контролю склали 14 практично здорових осіб. Критерії виключення: нестабільна стенокардія чи гострий ІМ менше ніж за 30 днів до включення в дослідження, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 40%; системні захворювання сполучної тканини; вади серця;

захворювання внутрішніх органів гострі або хронічні в стадії загострення; тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м²); обструктивні захворювання легень; захворювання гепатобіліарної системи; онкологічні захворювання; інсулінозалежний цукровий діабет; рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) ≥11%; рівень тригліцеридів крові (ТГ) ≥4,5 ммоль/л.

sVCAM-1 визначали в сироватці крові імуноферментним методом (набір реактивів «sVCAM-1 ELISA Kit» виробництва «Tecan-IBL International GmbH» (Німеччина)) відповідно до інструкції виробника. Визначення інсуліну в сироватці крові проводили імуноферментним методом за інструкцією виробника (набір реактивів «Insulin ELISA» виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина)) з вимірюванням оптичної щільності на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США). Глюкозу крові натще визначали глюкозооксидазним методом згідно з інструкцією виробника (біохімічний аналізатор «Humalyzer 2000» (Німеччина)). HbA1c (%) в крові визначався фотометричним іонообмінним методом відповідно до інструкції виробника (тест-системи фірми «Human GmbH» (Німеччина)). Розраховували гомеостатичну модель оцінки інсулінорезистентності (НОМА-IR) за формулою:

НОМА-IR = (інсулін натще (мкМЕ/мл) × глюкоза натще (ммоль/л))/22,5 [17].

Рівні загального холестерину (ЗХС), ТГ і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у крові визначали ферментативним методом (набір реактивів «Human» (Німеччина)) за інструкцією виробника з використанням фотометра загального призначення «Humalyzer 2000» (Німеччина). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда:

ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ТГ/5 + ХС ЛПВЩ) (ммоль/л) [18].

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою А.Кетле:

ІМТ = вага (кг) / зріст (м)².

Ехокардіографічну оцінку структурного і функціонального стану серця проводили згідно зі стандартами за допомогою апарата УЗД VIVID 3 (США) [19].

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Statistica 12.5 (серійний номер AXA402C271403AR-1, StatSoft Inc, США.). Нормальність розподілу даних перевірялася за критерієм Шапіро-Уїлка. За умови нормального розподілення кількісні дані представлені як

середнє арифметичне значення та стандартна похибка середнього значення ($M \pm m$), для порівняння двох вибірок використовували критерій Стьюдента. За умови розподілення, відмінного від нормального, показники представлені у вигляді медіани і міжквартильного розмаху ($Me [Q25; Q75]$). При визначенні статистичної значущості розбіжностей показників між групами обстежуваних користувалися критерієм Манна-Уїтні. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена застосовували для визначення кореляційних зв'язків між параметрами. Для визначення статистичних відмінностей у категоріальних групах використовували метод χ^2 . Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$ [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика обстежених представлена в таблиці 1. Хворі на ІХС та на ІХС з ЦД 2 типу не відрізнялись за віком, статтю, фактором куріння, наявністю артеріальної гіпертензії, ІМ в анамнезі та проведеним у минулому перкутанним коронарним втручанням (ПКВ). У пацієнтів з ІХС з ЦД 2 типу ІМТ перевищував показники пацієнтів з ІХС без діабету. За результатами ехокардіографії відмінностей у ФВ ЛШ, кінцево-діастолічному розмірі лівого шлуночка (КДР ЛШ) і

кінцево-систоличному розмірі лівого шлуночка (КСР ЛШ) між хворими на ІХС та ІХС з ЦД 2 типу не відзначено. Особи контрольної групи не відрізнялись від пацієнтів з ІХС як з ЦД 2 типу, так і без нього за статтю, фактором куріння, але були молодшими та мали менший ІМТ. У хворих на ІХС з ЦД 2 типу та без нього ФВ ЛШ була меншою, а КСР ЛШ – більшим, ніж у групі контролю.

Між хворими на ІХС і ІХС з ЦД 2 типу не було відмінностей за рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ (табл. 2). Рівні ТГ були вищими у хворих на ІХС з ЦД 2 типу, ніж у хворих на ІХС без діабету. У хворих на ІХС та ЦД 2 типу рівні ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ були нижчими, а ТГ були вищими, ніж у контролі, при цьому відмінностей за рівнями ЗХС не відзначено. У хворих на ІХС без ЦД 2 типу рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ не відрізнялись від контрольної групи. У пацієнтів з ІХС з ЦД 2 типу глюкоза натще, глікозильований гемоглобін були більше, ніж у хворих на ІХС без діабету, а за інсуліном, індексом НОМА-ІR між пацієнтами з ІХС і ІХС з ЦД 2 типу достовірної різниці не було. Порівняно з контролем у пацієнтів з ІХС без діабету і з ЦД 2 типу всі глюкометаболічні показники були збільшеними.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених

Показник	Контроль n=14 (1)	ІХС n=20 (2)	ІХС з ЦД 2 типу n=52 (3)	p*
Вік, роки ($M \pm m$)	36,27 \pm 2,57	58,85 \pm 1,98	62,63 \pm 1,29	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Стать (чоловіки, n (%))	9 (64%)	15 (75%)	36 (69%)	
Куріння, n (%)	4 (33,3%)	10 (46%)	19 (37%)	
Артеріальна гіпертензія, n (%)	0	20 (100%)	52 (100%)	
ІМ в анамнезі, n (%)	-	14 (70%)	32 (62%)	
ПКВ, n (%)	-	9 (45%)	19 (37%)	
ІМТ, кг/м ² ($M \pm m$)	22,99 \pm 0,88	28,46 \pm 0,69	33,64 \pm 0,71	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ФВ ЛШ, % ($M \pm m$)	65,86 \pm 0,85	56,56 \pm 1,87	54,62 \pm 0,98	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ <0,001
КСР ЛШ, см ($M \pm m$)	3,13 \pm 0,05	3,62 \pm 0,16	3,73 \pm 0,08	p ₁₋₂ =0,040 p ₁₋₃ =0,003
КДР ЛШ, см ($M \pm m$)	5,01 \pm 0,16	5,12 \pm 0,14	5,25 \pm 0,08	

Примітки: * – вказано статистично значущі відмінності між показниками осіб контрольної групи (1), хворих на ІХС (2) та хворих на ІХС з ЦД 2 типу (3).

Ліпідні й глюкометаболічні показники у хворих на ІХС з ЦД 2 типу і без ЦД (Me [Q25; Q75])

Показник	Контроль, n=14 (1)	ІХС, n=20 (2)	ІХС з ЦД 2 типу, n=52 (3)	p*
ЗХС, ммоль/л	4,57 [4,43; 4,81]	3,83 [3,32; 5,54]	3,75 [3,13; 5,01]	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 [1,08; 1,37]	1,07 [0,94; 1,33]	1,00 [0,86; 1,17]	p ₁₋₃ =0,004
ТГ, ммоль/л	1,14 [0,93; 1,34]	1,33 [1,11; 1,65]	1,84 [1,33; 2,56]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,019
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73 [2,55; 3,33]	2,15 [1,62; 3,36]	1,82 [1,36; 3,07]	p ₁₋₃ =0,025
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,96 [4,71; 5,57]	5,72 [5,23; 6,29]	7,59 [6,35; 10,74]	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
HbA1c, %	4,90 [4,50; 5,40]	5,62 [5,30; 5,88]	7,10 [6,03; 7,81]	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Інсулін, мкОД/мл	13,45 [11,35; 14,89]	19,24 [16,13; 26,81]	19,53 [13,72; 27,99]	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,029
НОМА-IR	2,86 [2,53; 3,68]	4,98 [4,16; 6,45]	6,84 [4,62; 10,96]	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ <0,001

Примітки: * – вказані статистично значущі відмінності між показниками осіб контрольної групи (1), хворих на ІХС (2) та хворих на ІХС з ЦД 2 типу (3).

Рівні sVCAM-1 у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу ((973,78 [733,81; 1334,51]) пг/мл) та ІХС без діабету ((932,90 [755,08; 1099,55]) пг/мл) перевищували показник в контрольній групі ((777,71 [584,68; 725,40]) пг/мл, $p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Чисельне збільшення рівнів sVCAM-1 у хворих з ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами без ЦД було недостовірним ($p = 0,355$).

У хворих на ІХС з ЦД 2 типу рівень sVCAM-1 негативно корелював з ХС ЛПВЩ ($R = -0,291$, $p = 0,036$). У контрольній групі та у хворих на ІХС без ЦД кореляції sVCAM-1 з ХС ЛПВЩ також були негативними, але статистично незначущими ($R = -0,229$, $p = 0,413$ та $R = -0,114$, $p = 0,634$ відповідно). Достовірних зв'язків між sVCAM-1 та ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, глюкометаболічними показниками, показниками ремоделювання лівого шлуночка (ФВ, КДР, КСР) ні у хворих на ІХС з ЦД 2 типу, ні у хворих без ЦД, ні в контрольній групі не відзначено.

Аналіз рівнів sVCAM-1 залежно від перенесеного ІМ виявив, що у хворих на ІХС як без ЦД, так і з ЦД 2 типу рівні sVCAM-1 були вищими у хворих з ІМ в анамнезі, ніж без нього (табл. 3). При цьому у хворих на ІХС без ЦД, які не перенесли ІМ, рівень sVCAM-1 від контролю не

відрізнявся, тоді як у пацієнтів з ІХС та постінфарктним кардіосклерозом значення sVCAM-1 було достовірно більшим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). На відміну від хворих без ЦД, у хворих з ЦД 2 типу рівень sVCAM-1 був підвищеним відносно контролю і в пацієнтів без постінфарктного кардіосклерозу ($p = 0,036$).

За даними ехокардіографії серед хворих на ІХС без діабету ФВ ЛШ була нижчою в пацієнтів з ІМ в анамнезі порівняно з пацієнтами без ІМ (табл. 3). За КДР ЛШ та КСР ЛШ у цих хворих розбіжностей не було. Серед пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу в хворих з постінфарктним кардіосклерозом ФВ ЛШ була достовірно меншою, а КСР ЛШ статистично значуще більшим, ніж без нього. При порівнянні хворих без ІМ не було різниці за ФВ ЛШ, КДР ЛШ та КСР ЛШ між пацієнтами з ІХС без ЦД та пацієнтами з ЦД 2 типу. Аналогічно в постінфарктних хворих на ІХС без діабету та у хворих на ЦД 2 типу не виявлено розбіжностей за цими показниками. У хворих як з ІМ в анамнезі, так і без нього значущих кореляцій рівнів sVCAM-1 з показниками ремоделювання ЛШ виявлено не було ні у хворих без ЦД, ні у хворих з ЦД 2 типу.

Таблиця 3

Рівні sVCAM-1 та показники ехокардіографії у хворих на ІХС з ЦД 2 типу і без ЦД залежно від перенесеного ІМ

Показник	ІХС		ІХС з ЦД 2 типу	
	без ІМ, n=6 (1)	ІМ в анамнезі, n=14 (2)	без ІМ, n=20 (3)	ІМ в анамнезі, n=32 (4)
sVCAM-1, нг/мл (Me [Q25; Q75])	697,62 [597,90;865,10]	985,07 [850,13;1178,15] p ₁₋₂ =0,043	825,50 [633,26;1102,93]	1098,82 [844,35;1426,09] p ₃₋₄ =0,038
ФВ ЛШ, % (M±m)	61,33±1,28	53,70±2,51 p ₁₋₂ =0,043	56,95±1,55	52,58±1,10 p ₃₋₄ =0,024
КСР ЛШ, см (M±m)	3,40±0,11	3,75±0,24	3,51±0,09	3,92±0,12 p ₃₋₄ =0,010
КДР ЛШ, см (M±m)	4,95±0,11	5,22±0,22	5,10±0,08	5,39±0,12

Примітка. Вказано статистично значущі відмінності між показниками.

Отримані нами дані щодо підвищення рівнів sVCAM-1 у хворих на ІХС з ЦД 2 типу та без ЦД збігаються з результатами дослідження Moradi N. et al., які виявили підвищення рівнів sVCAM-1 у пацієнтів з ІХС, з ЦД 2 типу та з поєднанням ІХС з ЦД 2 типу за відсутності розбіжностей між цими групами хворих [13]. Negazy G. et al. порівнювали рівні sVCAM-1 у пацієнтів з ЦД 2 типу та ІХС або атеросклерозом інших судинних басейнів. Найвищими виявились рівні sVCAM-1 у хворих на ЦД 2 типу із супутніми серцево-судинними захворюваннями, але й у пацієнтів з ЦД 2 типу без супутньої патології рівні sVCAM-1 перевищували показники контрольної групи [12]. При цьому слід зазначити, що дані щодо рівнів sVCAM-1 у хворих на ЦД 2 типу без судинних ускладнень не зовсім однозначні. У більшості робіт продемонстровано підвищення рівнів sVCAM-1 у пацієнтів з неускладненим ЦД 2 типу [16, 21, 22]. Але є дані про відсутність змін рівнів sVCAM-1 у хворих на ЦД 2 типу [23]. Повідомлялось і про зниження рівнів sVCAM-1 у хворих на ЦД 2 типу, при цьому в умовах помірної гіпоглікемії sVCAM-1, навпаки, збільшувалась [24]. Є також дані про відсутність змін sVCAM-1 у хворих на стабільну стенокардію [25]. Але в цьому дослідженні Su Q. et al. і контрольна група, і група пацієнтів зі стабільною стенокардією включали частку пацієнтів з діабетом (20,0% та 16,7% відповідно).

Гіперглікемія є одним з чинників, що індують експресію VCAM-1 на клітинній поверхні [12]. Тому можна було б передбачати пряму залежність між рівнями sVCAM-1 і показниками глікемії. Але нами не встановлено будь-яких

кореляцій sVCAM-1 з глюкозою натще, глікозильованим гемоглобіном у жодній групі. Не були значущими і зв'язки sVCAM-1 з інсулінемією та індексом інсулінорезистентності. Ці результати узгоджуються з декількома іншими дослідженнями, у яких також не відзначено залежностей між sVCAM-1 та глікемією при підвищених у хворих на ЦД 2 типу рівнях sVCAM-1 [16, 21, 22]. Проте у хворих на ЦД 2 типу виявлено позитивний зв'язок з глікозильованим гемоглобіном при наявності мікросудинних ускладнень, зокрема нефропатії [22].

З іншого боку, привертає увагу негативна кореляція sVCAM-1 з ХС ЛПВЩ, виявлена лише у хворих на ІХС з ЦД 2 типу на тлі достовірного зниження ХС ЛПВЩ порівняно з контролем. Можливо, цей зворотний зв'язок зумовлений відомими протизапальними властивостями ЛПВЩ. Установлена нами негативна асоціація між рівнями sVCAM-1 і ХС ЛПВЩ узгоджується з експериментальними даними про пригнічення індукованої фактором некрозу пухлин- α експресії VCAM-1 на поверхні ендотеліальних клітин судин під впливом ЛПВЩ, виділених від хворих на ЦД 2 типу [26].

Наyek A. et al. у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST було встановлено значне й безперервне зростання рівнів sVCAM-1 з моменту госпіталізації до 1 місяця спостереження після інфаркту та виявлено прямі співзалежності sVCAM-1 з КДР ЛШ, КСР ЛШ та зворотній зв'язок з ФВ ЛШ [15]. Автори розглядають sVCAM-1 як ранній постінфарктний біомаркер і припускають, що активація VCAM-1 протягом

першого місяця після гострого інфаркту може брати участь у процесі ремоделювання ЛШ. Hulok A. et al. виявили зростання рівнів sVCAM у хворих на ІМ при госпіталізації і подальше, значуще відносно гострої фази їх підвищення через 6 місяців після інфаркту міокарда. При цьому зв'язку sVCAM-1 з ФВ ЛШ не відзначено [27]. З цими даними узгоджується встановлене нами зростання рівнів sVCAM-1 у пацієнтів і з ЦД 2 типу, і без нього у віддаленому періоді після ІМ порівняно з хворими без ІМ в анамнезі при відсутності кореляцій з показниками ремоделювання ЛШ. Але відмінністю пацієнтів з ЦД 2 типу виявилось підвищення рівнів sVCAM-1 і без перенесеного в минулому ІМ.

Таким чином, у нашому дослідженні встановлено підвищення рівнів sVCAM-1 у хворих на ІХС незалежно від наявності супутнього ЦД 2 типу. Проте в пацієнтів без ЦД рівні sVCAM-1 зростали лише при перенесеному в минулому інфаркті міокарда, а в пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу збільшення sVCAM-1 виявлено в пацієнтів і без інфаркту в анамнезі, а при постінфарктному кардіосклерозі відбувалось подальше достовірне підвищення її рівнів. Отримані дані свідчать про стійку, маркіровану збільшеним вивільненням VCAM-1, запальну активацію ендотелію у хворих на ІХС з ЦД 2 типу, яка не залежить безпосередньо від ступеня глюкометаболічних порушень і наростає після перенесеного інфаркту.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ішемічну хворобу серця як з цукровим діабетом 2 типу, так і без нього встановлено підвищення рівнів sVCAM-1. При порівнянні пацієнтів з ішемічною хворобою серця з цукровим діабетом 2 типу та ішемічною

хворобою серця без діабету за рівнями sVCAM-1 відмінностей не виявлено.

2. Тільки у хворих на цукровий діабет 2 типу рівень sVCAM-1 негативно корелював з холестерином ліпопротеїнів високої щільності, причому в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, на відміну від хворих без діабету, холестерин ліпопротеїнів високої щільності був зниженим відносно контролю. Кореляції sVCAM-1 з глюкометаболічними показниками не виявлені.

3. У всіх хворих на ішемічну хворобу серця з перенесеним у минулому інфарктом міокарда відзначено вищі рівні sVCAM-1, ніж без нього. Пацієнти з ішемічною хворобою серця без діабету без інфаркту міокарда в анамнезі за рівнем sVCAM-1 від контролю не відрізнялись. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу рівні sVCAM-1 були підвищеними і при відсутності постінфарктного кардіосклерозу.

Внески авторів:

Серік С.А. – концептуалізація, методологія, ресурси, курація даних, написання – рецензування та редагування, ведення, адміністрування проєкту;

Мавричева Н.Р. – концептуалізація, методологія, перевірка, формальний аналіз, дослідження, написання - початковий проєкт.

Фінансування. Дослідження є фрагментом НДР відділу ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити епігенетичні чинники метаболічного запалення при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу» (№ держреєстрації 0120U000068).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease – A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care*. 2020;43(4):726-33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
2. Mak K, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *European J of Preventive Cardiology*. 2021;28(16):1795-806. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
3. Hochman J, Reynolds H, Bangalore S, O'Brien S, Alexander K, Senior R, et al. Baseline Characteristics and

- Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):273-86. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0014>
4. Nelson A, Peterson E, Pagidipati N. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(4):306-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
5. Newman J, Anthopolos R, Mancini G, Bangalore S, Reynolds H, Kunichoff D, et al. Outcomes of Participants With Diabetes in the ISCHEMIA Trials. *Circulation*. 2021;144(17):1380-95. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439>
6. Gholap N, Achana F, Davies M, Ray K, Gray L, Khunti K. Long-term mortality after acute myocardial infarction among individuals with and without diabetes: A

- sys-tematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(3):364-74. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12827>
7. Eckel R, Bornfeldt K, Goldberg I. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose. *Cell Metabolism*. 2021;33(8):1519-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.001>
8. Poznyak A, Grechko A, Poggio P, Myasoedova V, Alfieri V, Orekhov A. The Diabetes Mellitus – Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International J of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1835. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
9. Sharma A, Mittal S, Aggarwal R, Chauhan M. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Future J Pharmaceutical Sciences*. 2020;6(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00151-w>
10. Ministrini S, Carbone F, Montecucco F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: From pathophysiology to treatment. *European J of Clinical Investigation*. 2021;51(5). doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13467>
11. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe K, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International J of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6275. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
12. Thayse K, Kindt N, Laurent S, Carlier S. VCAM-1 Target in Non-Invasive Imaging for the Detection of Atherosclerotic Plaques. *Biology*. 2020;9(11):368. doi: <https://doi.org/10.3390/biology9110368>
13. Freitas I, Lima N, Silva JrG, Castro JrR, Patel P, Lima C, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020;39(11):667-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.010>
14. Storti F, Pulley J, Kuner P, Abt M, Luhmann U. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. *Translational Vision Science & Technology*. 2021;10(12):8. doi: <https://doi.org/10.1167/tvst.10.12.8>
15. Hayek A, Paccalet A, Mechtouff L, Da Silva C, Ivanes F, Falque H, et al. Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2021;9(2):493-501. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.409>
16. Palella E, Cimino R, Pullano S, Fiorillo A, Gulletta E, et al. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. *International J of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(1):300. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010300>
17. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard J. How can we measure insulin sensitivity/resistance?. *Diabetes & Metabolism*. 2011;37(3):179-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.01.002>
18. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart J*. 2019;41(1):111-88. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
19. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
20. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. 2nd ed. Kyiv: Medinform; 2017. 578 p. Russian.
21. Hegazy G, Awan Z, Hashem E, Al-Ama N, Abunaji A. Levels of soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus patients with macrovascular complications. *J of International Medical Research*. 2019;48(4):030006051989385. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519893858>
22. Fadel M, Abdel Ghaffar F, Zwain S, Ibrahim H, Badr E. Serum netrin and VCAM-1 as biomarker for Egyptian patients with type II diabetes mellitus. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2021;27:101045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101045>
23. Hocaoglu-Emre F, Saribal D, Yenmis G, Guvenen G. Vascular Cell Adhesion Molecule 1, Intercellular Adhesion Molecule 1, and Cluster of Differentiation 146 Levels in Patients with Type 2 Diabetes with Complications. *Endocrinology and Metabolism*. 2017;32(1):99. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.1.99>
24. Joy N, Mikeladze M, Younk L, Tate D, Davis S. Effects of equivalent sympathetic activation during hypoglycemia on endothelial function and pro-atherothrombotic balance in healthy individuals and obese standard treated type 2 diabetes. *Metabolism*. 2016;65(12):1695-705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.09.001>
25. Su Q, Zhang L, Qi Z, Huang B. The Mechanism of Inflammatory Factors and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Regulated by Nuclear Transcription Factor NF- κ B in Unstable Angina Pectoris. *J of Immunology Research*. 2022;2022:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6137219>
26. Denimal D, Benanaya S, Monier S, Simoneau I, Pais de Barros J, Le Goff W, et al. Normal HDL Cholesterol Efflux and Anti-Inflammatory Capacities in Type 2 Diabetes Despite Lipidomic Abnormalities. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(9):e3816-23. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac339>
27. Hulok A, Ściborski K, Marczak J, Bańkowski T, Połęba R, Negrusz-Kawecka M. Soluble Cell Adhesion Molecules – Does Estimating sVCAM-1 and sICAM-1 Concentration Provide Additional Information About Cardiovascular Risk in Patients with Coronary Artery Disease? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2014;23(5):735-41. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/37232>