

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ**

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Грачева Светлана Александровна

**Распространенность, клинические особенности и прогностическая
значимость сочетанного атеросклеротического поражения сосудов
у больных сахарным диабетом**

14.01.02 – эндокринология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских
наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Шамхалова М.Ш.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАМН Бузиашвили Ю.И.

Москва – 2014 г.

Распространенность, клинические особенности и прогностическая значимость сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4-5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1. Эпидемиология и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных сахарным диабетом	11
2. Механизмы развития и прогрессирования сочетанного атеросклеротического поражения сосудов при нарушении углеводного обмена	18
3. Клинические особенности сочетанной сосудистой патологии у больных сахарным диабетом.....	32
4. Современные возможности диагностики сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом.....	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
1. Дизайн исследования.....	43
2. Общеклинические методы исследования.....	44
3. Специальные методы исследования.....	48

4. Статистический анализ.....	48
-------------------------------	----

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	50
2. Распространенность сочетанного поражения коронарных, брахиоцефальных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом	58
3. Оценка функционального состояния эндотелия, медиаторов воспаления, факторов гемостаза и маркеров сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом с высоким кардиоваскулярным риском.....	64
4. Особенности течения мультифокального атеросклероза у больных сахарным диабетом с хронической болезнью почек	91
5. Оценка факторов риска и прогностической значимости сочетанного поражения коронарных, брахиоцефальных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом	100

ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
---------------------------	-----

ВЫВОДЫ.....	115
-------------	-----

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
--------------------------------	-----

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
---------------------------------------	-----

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADMA - асимметричный диметиларгинин

FGF-23 - фактор роста фибробластов 23

FW - фактор Виллебранда

HbA_{1c} - гликированный гемоглобин

NO - оксид азота

NT-proBNP - N-концевой натрийуретический пептид

PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена-1

RANTES - регулятор активации экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов

sICAM - молекулы межклеточной адгезии

TGF- β 1 - трансформирующий фактор роста- β 1

VCAM - молекулы адгезии сосудистых клеток

VEGF - эндотелиальный сосудистый фактора роста

АГ - артериальная гипертония

АСПА - атеросклеротический стеноз почечных артерий

БЦА - брахиоцефальные артерии

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДН - диабетическая нефропатия

ДР - диабетическая ретинопатия

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

ИБС- ишемическая болезнь сердца

IL-6 - интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ- индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

КА - коронарные артерии
КАГ - коронароангиография
КДР - конечно - диастолический размер
КИН - контраст-индуцированная нефропатия
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МАУ - микроальбуминурия
МЖП - межжелудочковая перегородка
ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
ММР-9 - матричная металлопротеиназа – 9
МРА - магнитно-резонансная ангиография
МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный протеин -1
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ПА - почечные артерии
САД - систолическое артериальное давление
СД - сахарный диабет
СД1- сахарный диабет 1 типа
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНК- сосуды нижних конечностей
ТИМ - толщина комплекса интима-медиа
УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование
ФВ - фракция выброса
TNF- α - фактор некроза опухолей α
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭД - эндотелиальная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В течение последних десятилетий, когда опасность острых осложнений сахарного диабета (СД) преодолена, основной причиной смерти пациентов стали поздние сердечно - сосудистые осложнения. Они ежегодно уносят миллионы жизней, что связано с «немым» течением, создающим определенные трудности для своевременной диагностики и лечения. Клиническая манифестация атеросклероза коронарных артерий (КА), сосудов нижних конечностей (СНК), брахиоцефальных (БЦА) и почечных артерий (ПА) довольно часто наступает при развитии инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), критической ишемии нижних конечностей или внезапной смерти. Особая проблема для больных СД - их сочетание взаимно отягощающего характера.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти больных СД. Риск развития ИБС у этих пациентов увеличивается в 2-4 раза [5]. Для больных СД характерна высокая частота безболевого ишемии миокарда, многососудистое поражение коронарного русла, повышение относительного кардиоваскулярного риска у женщин (выше, чем у мужчин), раннее развитие ИБС в сочетании с поражением периферических артерий. Традиционное представление о высоком риске ИБС при диабете, в основном, связывается с больными СД 2 типа (СД 2). Однако, эпидемиологические исследования свидетельствуют и о высокой распространенности ИБС среди больных СД 1 типа (СД 1) в сравнении с их сверстниками [236, 191]. Уже в 2005 году эксперты IDF (International Diabetic Federation) приравнивали пациентов с СД 1 в возрасте старше 30 лет по риску развития ИБС к больным СД 2, а в случае поражения почек (диабетическая нефропатия (ДН)) – независимо от возраста [105].

Наличие СД в последние годы не препятствует проведению реваскуляризационных вмешательств при развитии многососудистого поражения миокарда, БЦА, СНК, ПА и практически не рассматривается как дополнительный

фактор развития периоперационных осложнений [72]. Более того, имеется ряд убедительных исследований, демонстрирующих хорошие отдаленные ангиографические результаты и выживаемость у больных СД, сопоставимые с лицами без СД [9]. Такие позитивные сдвиги, во многом, определяются успехами в управлении заболеванием. Вместе с тем, у больных СД, наряду с многососудистым поражением коронарного русла, чаще выявляется мультифокальный атеросклероз, определяющий ближайший и отдаленный прогноз [164]. Мультифокальность – одна из ключевых характеристик атеросклероза, представляющая большие диагностические и терапевтические проблемы, особенно при бессимптомном течении процесса. Мультифокальный атеросклероз, а также связанный с ним атеротромбоз, ярко проявляется при СД, который определяет распространенность и выраженность поражений. Сложные механизмы развития мультифокального атеросклероза, включающие факторы дисметаболизма, неспецифического воспаления, гемодинамических нарушений, инсулинорезистентности (ИР), коагулопатий и др., могут быть в полной мере реализованы при СД. Атеросклероз, как воспалительный процесс, очень быстро прогрессирует в условиях гипергликемии, провоцирующей дисфункцию эндотелия, тромбообразование, пролиферацию и взрывообразное усиление окислительного стресса с триггерной ролью цитокинов. Сложный клинический профиль пациентов с мультифокальным атеросклерозом и СД определяет комплексный подход при разработке программы обследования (учитывая возможность асимптоматического течения патологии), агрессивную тактику терапии и важность мер профилактики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность, особенности клинического течения и прогностическую значимость мультифокального атеросклероза у больных СД с высоким коронарным риском, требующим проведения коронароангиографии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить частоту мультифокального атеросклероза по данным селективной коронароангиографии, ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) у больных СД и у лиц без диабета.
2. Определить маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции, ассоциированные с атеросклеротическим поражением сосудов у обследуемых групп пациентов.
3. Определить клинические, метаболические и гемодинамические особенности сочетанного атеросклеротического поражения КА, БЦА, ПА и СНК у больных СД.
4. Выявить прогностическую значимость сочетанного атеросклеротического поражения КА, БЦА, ПА и СНК у обследуемых групп пациентов.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У больных СД (независимо от типа и возраста) с высоким коронарным риском значительно чаще встречается мультифокальный атеросклероз по сравнению с лицами без диабета.
2. У больных СД с мультифокальным атеросклерозом большинство профиброгенных медиаторов и факторов активации эндотелия имеют тенденцию к повышению или достоверно выше в сравнении с пациентами с поражением одного сосудистого бассейна.
3. У больных СД, при снижении почечной функции и влиянии ассоциативных факторов, увеличивается риск развития сочетанного атеросклеротического поражения сосудов.
4. Сочетанное атеросклеротическое поражение двух и более сосудистых бассейнов у больных СД является значимым фактором прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Установлена частота, характерные клинические проявления, факторы риска и прогностическая значимость сочетанного поражения КА, БЦА, ПА и СНК у больных СД, в том числе СД1. Показана ассоциация риска развития кардиоваскулярной патологии у больных СД1 с диабетическим поражением почек. В ходе работы исследованы профиброгенные цитокины и факторы активации эндотелия, содружественное повышение которых играет значимую роль в механизмах развития мультифокального атеросклероза.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Проведенное исследование позволило установить роль сочетанного атеросклеротического сосудистого поражения в прогрессировании сердечно-сосудистой и почечной патологии у больных СД. Показана необходимость комплексного обследования пациентов с высоким коронарным риском для выявления мультифокального поражения сосудистого русла и контроля факторов риска с использованием средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ

Работа выполнена на базе отделения диабетической нефропатии и гемодиализа Института диабета (директор – член-корр. РАМН Шестакова М.В.) ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (директор – академик РАН и РАМН Дедов И.И.) и клинко-диагностического отделения НЦССХ им А.Н.Бакулева (зав.отд.-академик РАМН, проф. Ю.И.Бузиашвили). Аprobация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ 16.01.2014.г. Результаты работы были представлены на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва 2013 г.); Курсах повышения квалификации Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) (Казань 2013); 72 и 73 Конгрессах

Американской диабетической ассоциации (ADA) (Филадельфия 2012 г., Чикаго 2013 г.).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 входят перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования результатов диссертационной работы.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и прогностическая значимость сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом

Основной причиной смертности больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся вследствие прогрессирующего атеросклероза. По данным Всемирной Организации Здравоохранения более 75 % больных СД 2 умирают вследствие сосудистых катастроф [6]. Оценка распространенности атеросклеротического поражения сосудов – предмет множества крупномасштабных исследований. Еще в 90-х годах Agonow W.S, Ahn C., обследовав 1886 пациентов в возрасте старше 62 лет (в том числе, с СД2) показали в 43% случаев у них ИБС, в 26% - историю ОНМК, в 25% - атеросклероз СНК. Примечательной особенностью данной работы явилось внимание к вопросам сопряженности сосудистой патологии. У пациентов с ОНМК в анамнезе ИБС была выявлена в 53% случаев, а поражение СНК в 33%. При наличии поражения СНК, ИБС встречалась в 58 % случаев, а ОНМК в 34%. В свою очередь, наличие ИБС в анамнезе, сопровождалось ОНМК у 32 % пациентов, а поражение СНК было выявлено в 33% случаев соответственно [22].

Международный проспективный обсервационный регистр REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) был инициирован для стратификации факторов риска сердечно-сосудистой патологии на фоне терапии, оказывающей влияние на исходы у амбулаторных пациентов в возрасте 45 лет и старше (n=67 888) с установленным диагнозом ИБС, цереброваскулярной патологией, поражением периферических артерий или при наличии не менее 3 факторов риска атеросклероза. Впечатляющие результаты регистра показали роль классических факторов риска и их недостаточный контроль, а также частоту мультифокального атеросклероза у лиц с установленным атеротромбозом,

ассоциированного с развитием конечной комбинированной точки в установленные сроки наблюдения [183]. Европейский субанализ регистра REACH выявил, что лица с мультифокальным атеросклерозом по сравнению с заболеваниями одного сосудистого бассейна были старше по возрасту ($68 \pm 9,4$ и $66,3 \pm 9,9$ лет; $p < 0,0001$), злоупотребляли никотином (64,9% и 58,7%; $p < 0,001$), чаще страдали артериальной гипертонией (АГ) (59,7% и 46,6%; $p < 0,0001$) и СД (34,5% и 25,9%; $p < 0,0001$), имели худший контроль факторов риска [248]. Российская группа регистра ($n=999$) отличилась наибольшей выраженностью конечных событий за период наблюдения, особенно при поражении 2-х и более сосудистых бассейнов [8].

В крупном популяционном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) с периодом наблюдения 1,9 года ($n=19185$, из них 20% больных СД 2) поражения трех сосудистых бассейнов определено в 3,3% случаев. Сочетание поражения КА и СНК составило 11,9%, сочетание поражения БЦА и КА 7,3%, БЦА и СНК в 3,8%, однако сочетанное поражение 2 и более сосудов было выявлено у 26,3% пациентов. Многофакторный анализ определил 7 независимых предикторов острого ИМ - возраст старше 65 лет, СД, ОНМК и ИМ в анамнезе, поражение СНК, стенокардия в анамнезе и уровень креатинина выше 1,3 мг/дл [42].

В масштабном исследовании CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines), включившем 95749 пациентов, зарегистрированных с февраля 2003 по сентябрь 2006 г., оценивали частоту, исходы и риски мультифокального атеросклероза. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от отсутствия или наличия поражения 1, 2, 3 сосудистых бассейнов. Поражение 1 сосудистого бассейна выявлено в 38,3%, 2-х в 11,2% и 3-х в 1,6% пациентов. Было показано, что увеличение риска ишемических исходов, в том числе смертельных, имело неотъемлемую связь с числом пораженных сосудистых бассейнов. Следует отметить, что более половины пациентов с

мультифокальным атеросклерозом составили больные с СД2 (2-х в 51% и 3-х в 58,1% случаев) [35].

Интересным представляется проспективное, международное, мультицентровое исследование AGATHA (A Global Atherothrombosis Assessment), разработанное с целью изучения частоты поражения разных сосудистых бассейнов (n=8891). 65,2% пациентов имели поражение одного сосудистого русла, в то время как 35,7% пациентов с высоким риском развития атеротромботических осложнений имели атеросклеротическое поражение более чем в 1 сосудистом бассейне (27,6% 2-х и 7,1% всех 3-х). Наиболее распространенным фактором риска были определены АГ, СД 2 и дислипидемия [76].

В исследовании японских авторов, включившем 1597 человек (из них 46,3% пациентов с СД2), генерализованный атеросклероз был выявлен у 446 пациентов (27,9%): гемодинамически значимый стеноз СНК определялся в 18,8% случаев, БЦА в 7,2%, ПА в 4,1%, брюшной аорты в 6,0%. У больных с ИБС (72,1%) поражение одного сосудистого бассейна выявлено в 20,7%, 2-х в 6,1%, 3-х в 1,1% и 4 в 0,1% случаев. Среди больных с СД2 мультифокальный атеросклероз выявлен практически у каждого второго пациента (в 49,3%). С помощью многомерного логистического анализа были определены потенциальные факторы риска: возраст, АГ, ОНМК в анамнезе, хроническая болезнь почек (ХБП), инсулинотерапия. Следует отметить сильную ассоциацию генерализованного атеросклероза с ХБП (ОШ 3.75; 95%; ДИ 2.63–5.37, $p<0.0001$). Частота неблагоприятных исходов была значительно выше в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом, чем у пациентов с изолированной ИБС (12,% против 3,8%, $p<0.0001$) [164].

Особенно часто мультифокальный атеросклероз выявляется среди лиц с ИБС, нуждающихся в проведении коронарного шунтирования (КШ). Как правило, это пациенты с СД2 с многососудистым поражением КА, что побуждает к целенаправленному обследованию проявлений генерализованного атеросклероза, в наибольшей степени определяющего ближайшие исходы операции [9].

Известно, что пациенты с атеросклеротическим поражением СНК относятся к группе высокого сосудистого риска [181] и наличие атеросклеротического поражения периферических артерий является всеобщим принятым индикатором генерализованного атеросклероза [57]. Распространенность атеросклеротического поражения СНК значительно выше у пациентов с СД, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена. Так, в Фрэммингемском исследовании было показано, что у пациентов с СД был 3,5 и 8,6- кратный риск развития атеросклеротического поражения СНК и его прогрессирование при СД ассоциировано с более высокой частотой сердечно-сосудистой смертности и ампутациями по сравнению с пациентами без диабета [115]. Облитерирующий атеросклероз СНК увеличивает риск ИМ на 20-60%, риск развития ОНМК на 40% и приводит к 2-6- кратному риску сердечно-сосудистой смертности [34]. У пациентов с СД и критической ишемией нижних конечностей отмечается более короткий период выживания, чем у пациентов без СД [146]. По данным Faglia E. 5-летняя смертность пациентов с СД и критической ишемией нижних конечностей составляет 30% [66]. Атеросклероз СНК часто сочетается с цереброваскулярной болезнью и может служить индикатором риска развития ОНМК. Meves S.H. с соавт. в своем исследовании показали, что наряду с возрастом старше 65 лет, ОНМК в анамнезе и СД, поражение СНК было существенным независимым предиктором развития ишемического инсульта [159].

Определена тесная взаимосвязь атеросклероза периферических артерий и ХБП, особенно ярко проявляющаяся у больных СД. Ретроспективное исследование, включавшее более 90 000 пациентов с СД в возрасте 35 лет и старше обычной клинической практики, показало ассоциацию стадии ХБП (особенно 3,4 и 5) с ампутациями нижних конечностей [150].

Среди больных с уже диагностированной сердечно-сосудистой патологией, распространенность атеросклеротического стеноза ПА (АСПА) гораздо выше, чем в общей популяции. По разным данным, распространенность этой проблемы в когорте больных, которым в связи с подозрением на острый коронарный синдром

требовалось проведение коронарной ангиографии, достигает 10-15% [278], причем речь идет только о гемодинамически значимом стенозе (сужение артерии на $\geq 50\%$ диаметра просвета), гемодинамически незначимый стеноз выявлялся еще примерно у такого же количества больных. В других исследованиях демонстрировалось, что гемодинамически значимый стеноз ПА имеется у 22-59% пациентов с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий; у 10,4% пациентов, умерших от инсульта; у 12% пациентов, умерших от ИМ; у 74% всех лиц, умерших в возрасте 70 лет и старше [39].

АСПА, который в настоящее время признается одной из частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД2, потенциально рассматривается как причина неконтролируемой АГ, прогрессивного снижения почечной функции, и сопряжен с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии и повышенной смертностью. В исследовании, проведенном в ФГБУ ЭНЦ совместно с Научным центром сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, по данным дуплексного УЗИ сосудов почек, был обнаружен, и в последующем подтвержден контрастными методами диагностики, монолатеральный стеноз ПА у 30% больных СД 2 в возрасте старше 50 лет, а билатеральный – у 7%. Высокая распространенность стеноза ПА при СД 2 может рассматриваться как результат ранней вовлеченности ПА в ускоренный генерализованный атеросклероз [11].

Традиционное представление о высоком риске поражения сердечно-сосудистой системы при нарушении углеводного обмена, в основном, связывается с больными с СД2. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии больных с СД1 стали документировать начиная с конца 70-х годов. Регистр больных СД1 США в 1984 году отметил 10-кратное повышение кардиоваскулярной смертности по сравнению с популяционной [62]. Столь высокий риск был в последующем подтвержден исследователями Джослинского центра, которые доложили о 7-кратном превышении этого показателя у лиц с СД1 в возрасте 55 лет и старше по сравнению с данными Фремингемского

исследования [234]. Исследование WESDR (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) также показало, что относительный риск смерти в случае развития диабета (в возрасте до 30 лет) от ИБС составил у мужчин 9,1, а у женщин 13,5 [230]. Два проспективных эпидемиологических исследования – EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications) [158] и Eurodiab [236] подтвердили ранее доложенные результаты и, в свою очередь, показали, что общее число коронарных событий (включая изменения на ЭКГ) составили 9% при 7-летнем и 16% при 10-летнем периоде наблюдения за больными СД1. В исследовании EDC увеличение числа новых случаев ИБС (включая стенокардию и признаки ишемии на ЭКГ) было более 2% в год у пациентов старше 35 лет. При длительном наблюдении больных СД1 в Великобритании (n=23751 человек) стандартизованный риск смертности от ИБС составил 11,8 для мужчин и 44,8 для женщин возрасте 20-29 лет и 8,0 и 41,6 соответственно при возрасте 30-39 лет. Другие формы сердечно-сосудистой патологии: гипертония, заболевания клапанного аппарата, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, инсульт также развивались часто [130].

В 8-летнем ретроспективном анализе причин смерти 400 больных СД1 в Австралии по данным аутопсии на долю кардиоваскулярной патологии пришлось 51% [261].

В исследовании САСТ1 (The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study) определена повышенная кальцификация КА при СД1 по сравнению с общей популяцией [48]. Однако все еще остается открытым вопрос, что наблюдается чаще при СД1 – включения кальция в атеросклеротических бляшках или в медиальной оболочке артерий (например, склероз Мекенберга). По данным исследования Pittsburgh EDC, кальцификация коронарных артерий связана с атеросклерозом, так как была выявлена сильная корреляция между кальцификацией и этим заболеванием, а также сердечно-сосудистыми факторами риска [184].

Очевидно, что ДН является основным предрасполагающим фактором кардиоваскулярных событий у пациентов с СД1. Уже в 80-х годах появились данные о риске развития ИБС у пациентов с СД1 и поражением почек [110, 128] и в дальнейшем данная ассоциация неоднократно получало подтверждение [258]. В EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications) исследовании у 71% больных, у которых развилась ИБС, микроальбуминурия (МАУ) или более выраженное нарушение функции почек наблюдалось изначально, у 11% подобные нарушения возникли во время или перед коронарным событием, что позволяет предположить, что 80% таких случаев могут быть связаны с болезнью почек [185].

В исследовании у больных СД1 с длительностью заболевания более 30 лет показана значимость состояния почек в частоте общей и кардиоваскулярной смертности в течение 5 лет наблюдения [16].

Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске общей и сердечно-сосудистой смертности у больных на гемодиализе независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более [215, 74].

До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую значимую ишемию миокарда. Частота внезапной кардиальной смерти среди пациентов на гемодиализе остается наиболее высокой у лиц с СД. Это пациенты с развернутой картиной микро-и макрососудистых осложнений, нарушенной функцией периферической и автономной нервной системы, проявляющейся в том числе неспособностью распознавать гипогликемию, склонностью к инфекционным осложнениям. Именно эти пациенты, начиная со старта диализной терапии, чаще подвергаются ампутациям конечностей и реваскуляризационным процедурам с худшим прогнозом. Даже при своевременно проведенной оптимальной заместительной почечной терапии (ЗПТ) – трансплантации почки – кардиоваскулярная патология остается лидирующей причиной смертности [186].

Факт снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др. Не исключена, кроме того, альтерация стандартных факторов риска атеросклероза в условиях нарушенного углеводного обмена и почечной дисфункции.

Результаты крупных исследований (ADVANCE, ROADMAP, SHARP, Tonelli M) [198, 84, 26, 257] позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и эквивалентом ИБС по риску осложнений.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о высокой распространенности мультифокального атеросклероза и определяемой им сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 и СД1.

1.2. Механизмы развития и прогрессирования сочетанного атеросклеротического поражения сосудов при нарушении углеводного обмена

Механизмы развития и прогрессирования мультифокального атеросклероза очень сложны. Они отражают сопряженные процессы дисметаболизма, неспецифического воспаления, гемодинамических нарушений, ИР, коагулопатий и др., реализация которых в полной мере характерна для СД. Быстрое прогрессирование и генерализация атеросклероза как воспалительного процесса ускоряется в условиях гипергликемии, провоцирующей дисфункцию эндотелия, тромбообразование, пролиферацию и взрывообразное усиление окислительного стресса с триггерной ролью цитокинов.

Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки – интима (эндотелий), медиа, адвентиция, внутренняя и наружная эластические мембраны. При СД длительное воздействие

гипергликемии на сосудистую стенку приводит к увеличению гликозилирования и оксидации белков, вовлеченных в обмен липидов, систему свертывания крови и сосудистого гемостаза. Под воздействием гипергликемии нарушается продукция матрикса эндотелиальными клетками и, как следствие, структура базальной мембраны. Глюкозотоксичное действие приводит к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток и развитию атеросклероза [252].

По данным исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), четко установлена взаимосвязь между уровнем гликемии и развитием специфических диабетических осложнений у больных СД1 (ретинопатии, нефропатии, нейропатии). Выявлено снижение развития и прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений на 60% в группе с интенсивным лечением, где целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<6,05\%$. В результатах исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что снижение содержания HbA_{1c} на 1% у больных СД2, ведет к снижению частоты всех осложнений диабета на 21 %, смертности от осложнений на 21%, частоты ИМ на 14%, и на 12%, диабетической стопы и смерти от гангрены нижних конечностей на 43%, микроангиопатических осложнений на 37% [233]. В рамках UKPDS показана взаимосвязь между приростом содержания HbA_{1c} на 1 % и увеличением риска ИБС на 11 % [246].

Согласно отчету исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease-Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation), включившему 11140 пациентов с СД2 отмечено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности в группе активного лечения в отличие от группы контроля на 18% ($p=0,027$) [198].

В отчете DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) [174] по результатам 17-летнего наблюдения было показано, что интенсивная инсулинотерапия в течение 6 лет была связана с 42% снижением

риска возникновения какого-либо кардиоваскулярного события и выраженным сокращением (57%) числа основных исходов сосудистых заболеваний (инсульт, ИМ, смерть) по сравнению с контрольной группой, даже, несмотря на то, что у обеих групп был почти одинаковый гликемический контроль в течение 11 лет после этого наблюдения.

Важная роль в развитии диабетических сосудистых осложнений отводится вариабельности гликемии. В исследовании Su G. и соавт. логистический регрессионный анализ показал, что средняя амплитуда колебаний гликемии ≥ 3.4 ммоль/л является независимым предиктором развития ИБС у больных СД2 [247]. По данным некоторых исследований, гипогликемия и резкое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) связаны с повышенным риском летального исхода у пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ [124, 125]. Мета-анализ показал, что интенсивный контроль гликемии снижает риск ИМ на 15%, но одновременно повышает риск тяжелых гипогликемий [262]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показано достоверное повышение смертности в группе интенсивной терапии [37].

Диабетическая дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)) играет доминирующую роль в общей структуре факторов риска системного атеросклероза. Каждый компонент триады обладает выраженным атерогенным влиянием и ассоциирован с осложнениями и смертностью. Согласно данным эпидемиологических и клинических исследований низкий уровень ЛПВП является независимым фактором риска развития ИБС [44], величина этой ассоциации была оценена как 3% уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний для каждого увеличения уровня ЛПВП на 1 мг/дл. Данные мета-анализа, посвященного эффективности терапии статинами, показали, что снижение уровня ЛПНП существенно сокращает риск сердечно-сосудистых событий. Так, снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л, независимо от его исходного уровня, уменьшает риск развития коронарных

событий на 26% и необходимость в реваскуляризации КА на 20% [27]. Эти же данные подтверждены другими рандомизированными исследованиями, где продемонстрировано, что снижение уровня ЛПНП на фоне терапии статинами снижает риск сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ОНМК, необходимость в стентировании артерий [25, 63, 47]. Выраженность диабетической дислипидемии у больных СД неразрывно связана с проблемой ИР.

ИР является независимым фактором риска атеросклеротического поражения сосудов, и в большинстве случаев играет основную роль в патогенезе. Еще в 1988 году Reaven G.M. высказал предположение о том, что ИР и гиперинсулинемия связаны не только с СД2, но и с такими основными факторами риска ИБС, как дислипидемия и артериальная гипертония [209]. Исследования японских ученых у больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом, выявили существование тесной взаимосвязи между степенью резистентности к инсулину и выраженностью коронарного атеросклероза. Наличие в семейном анамнезе СД 2 явилось прогностическим фактором развития ИБС при СД1, а при проведении интенсивной инсулинотерапии у больных СД1 отмечалось увеличение массы тела, ИР и неблагоприятные изменения уровня липопротеинов. То есть больные СД1 могут иметь гены ИР СД 2 и быть в группе повышенного риска развития ИБС [259]. В исследовании САСТ1 по сравнению с контрольной группой у пациентов с СД1 выявляется ИР, выраженность которой не связана с контролем уровня глюкозы. ИР является прогностическим фактором для степени выраженности кальцификации КА и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 в той же мере, как и у пациентов без СД [219].

Гипергликемия и ИР являются ключевыми игроками в развитии атеросклероза и его осложнений. В свою очередь, метаболические нарушения приводящие к дисфункции и воспалению эндотелия, играют важную роль в развитии и прогрессировании сосудистой патологии. Эндотелий активно регулирует сосудистый тонус, проницаемость, баланс между коагуляцией и фибринолизом, адгезией и экстравазацией лейкоцитов, воспалительную

активность в стенке сосуда. Он также оказывает свое влияние на функции других типов клеток, таких как клетки гладких мышц сосудов, тромбоциты, лейкоциты, почечные мезангиальные клетки. Для выполнения своих вышеупомянутых функций, эндотелий производит компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, оксид азота (NO), простагландины, эндотелина-1, ангиотензина II, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактор Виллебранда (FW), молекулы адгезии, цитокины и др. [218]. Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимается неадекватное т.е. повышенное или сниженное образование в эндотелии различных биологически активных веществ [38]. Методом оценки выраженности ЭД является содержание в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий.

Повреждение эндотелия приводит к увеличению продукции вазоконстрикторных веществ, нарушающих его целостность и увеличивающих проницаемость. В интиму артерий мигрируют ЛПНП, моноциты с последующим гликозилированием. Моноциты, трансформированные в макрофаги, накапливают ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Подвергаясь апоптозу, пенистые клетки высвобождают большое количество липидов во внеклеточное пространство. Накопление липидов в интиме приводит к формированию фиброзной бляшки с липидным ядром и неоваскуляризации пораженного участка. Вновь образованные сосуды отличаются склонностью к разрывам сосудистой стенки и тромбобразованию [271]. Таким образом, сформированная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда имеет рыхлую оболочку, которая может разорваться под действием повреждающих факторов. Такие атеросклеротические бляшки принято считать нестабильными [205]. Эта характерная особенность атеросклеротического процесса при выраженных нарушениях углеводного обмена привела к формированию представления о СД как болезни «взрывающихся» бляшек. Нестабильная, склонная к разрывам атеросклеротическая бляшка в настоящее время рассматривается как ключевой механизм развития острого коронарного синдрома в виде нестабильной стенокардии или острого ИМ [1].

Существует много доказательств, что дисфункция эндотелия имеет тесную взаимосвязь с развитием диабетической ретинопатии, нефропатии и атеросклероза у больных СД1 и СД2. Так, в клинических испытаниях показано, что гипергликемия является главным причинным фактором в развитии ЭД и апоптоза эндотелиальных клеток [265].

Наибольшие перспективы связывают с исследованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1—молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и VCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1—молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа). Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных sICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (sICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [77]. Повышенные уровни sICAM-1 были связаны с повышенным риском развития СД 2 [256]. В проспективном исследовании, sICAM-1 была положительно связана с риском развития ИМ среди изначально здоровых людей [283]. В другом крупном исследовании sICAM-1 была определена предиктором атеросклеротического поражения периферических артерий [212].

Еще один маркер ЭД - гомоцистеин-серосодержащая аминокислота. Мягкая гипергомоцистеинемия прочно утвердилась в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. По данным мета-анализа, увеличение гомоцистеина на 3 мкмоль/л ассоциировано с 11% увеличением заболеваемости ИБС и 19% увеличением частоты развития ОНМК [99]. Более поздние исследования подтвердили, что гомоцистеин является сильным,

независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным регулятором васкулогенеза и ангиогенеза. Увеличение мРНК, а также плазменных уровней VEGF, было продемонстрировано у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [134]. Кроме того, VEGF оказался предиктором ухудшения состояния после ОКС [94] и был отмечен, значимым и независимым прогностическим фактором развития смертности у пациентов с ИБС [59].

Фактором повреждения эндотелия является асимметричный диметиларгинин (ADMA), участвующий в патогенезе атеросклероза. ADMA является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак. Внутривенное введение способно вызвать вазоконстрикцию у здоровых лиц. По данным исследований, у больных СД перенесших ИМ или инсульт, отмечалось увеличение уровня ADMA на $0,48 \pm 0,08$ мкмоль/л по сравнению с больными не имеющими серьезных сердечнососудистых событий $0,46 \pm 0,08$ мкмоль/л [251]. В результате мультицентрового исследования (131 пациент с ИБС) было выявлено, что уровни ADMA были значительно выше в группе пациентов с ИБС, чем в контрольной группе (практически здоровые лица). Отмечалась тенденция к увеличению уровня ADMA с увеличением числа сердечно-сосудистых факторов риска [224].

Важную роль в диагностике состояния эндотелия играет определение С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, уровня FW, которые повышаются еще на доклинической стадии и являются ранними маркерами ЭД. Влияние повреждающих факторов на эндотелий сосудов приводит к запуску каскадных реакций в системе гемостаза, играющих важную роль в атерогенезе. Полифункциональность фибриногена – важнейшего компонента системы гемостаза – определяет глубокий и сложный характер его связи с развитием сердечно-сосудистой патологии, ее выраженности и возможных исходов. В Гетеборгском [58] и Фрэмлингемском [118] исследованиях показано, что повышенный уровень плазменного фибриногена является независимым фактором риска развития ИМ и ОНМК, а также приравнен к сердечно-сосудистым

факторам риска, таким как гипертония, СД и курение. Результаты исследования, включившего пациентов с СД и лиц без СД, показали значительно более высокий уровень фибриногена и СРБ при ишемическом инсульте у пациентов, которые страдали диабетом. Были отмечены также положительные корреляции этих факторов с уровнем глюкозы и липидами [211].

Повышенные уровни FW в плазме хорошо известны в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений и факторов риска ИБС. Установлена зависимость между уровнем FW в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость ЭД в патогенезе этого заболевания. У лиц с плазменным уровнем FW в высшей четверти показано 3,04-кратное увеличение риска развития ИБС по сравнению с теми, у кого уровень находился в нижней четверти (95% ДИ, от 1,59 до 5,80) [167]. В одном из крупных исследований ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) насчитывающим 15792 пациентов, выявлено, что уровень FW статистически достоверно отличался при развившихся коронарных событиях как у женщин ($p=0,03$), так и в большей степени у мужчин ($p=0,015$) [12]. Позднее, по данным этого же исследования, показано, что наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и повышенный уровень FW, являются независимыми факторами риска развития ишемического инсульта [182].

Более того, появились данные о наличии сильной корреляции между повышенным уровнем плазменного FW и частотой, а также прогнозом острого коронарного синдрома [239].

Прокоагулянтная активность эндотелия, в случае его повреждения, проявляется в возрастании важнейшего ингибитора активации фибринолиза - PAI-1 [153]. Увеличение активности PAI-1 связано с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф и фиброза тканей [102]. Для пациентов СД2, повышенные концентрации PAI-1 способствуют атеросклеротическому поражению КА и увеличивают риск развития ИМ [221]. В тоже время, у

пациентов СД1 в течение 10 летнего наблюдения sVCAM-1 и PAI-1 определены независимыми предикторами развития и прогрессирования ДН [23].

СРБ, синтезируемый в основном гепатоцитами, является маркером субклинического воспаления. Ряд перспективных исследований описывали связь между циркулирующим уровнем СРБ и риском развития СД2 [132]. Ему также отводится значимая роль в развитии ИБС. По данным мета-анализа, в котором было проанализировано 2557 случаев, показано двукратное увеличение риска развития сердечно-сосудистых катастроф при уровне СРБ $>2,4$ мг/л [250]. В исследовании, включившем 602 пациента с ИБС, подвергшихся коронарографии, часть из которых страдала СД2, проведена оценка сывороточных уровней молекул адгезии и факторов воспаления. Уровни СРБ, VCAM-1, sICAM-1 и SE-селектина были выше у пациентов с СД2. При проведении регрессионного многофакторного анализа СРБ и sICAM-1 были определены, как факторы, ассоциированные с диффузным поражением КА [112].

В исследовании Eurodiab с использованием Z-показателя на основе комбинации уровня СРБ, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей α (ФНО- α) [223] было продемонстрировано существенное различие между пациентами с и без ИБС ($p < 0.001$) после поправки на возраст, пол, уровень HbA_{1c}, длительность диабета и АД. Согласно последующим отчетам группы Eurodiab, связи между концентрацией гомоцистеина и сердечно-сосудистыми заболеваниями не было обнаружено [235], а по данным EDC исследования—между ИБС и PAI-1 [40]. Напротив, растворимый рецептор ИЛ-2, маркер Т-лимфоцитарной активации, был связан с прогрессированием кальцификации коронарных сосудов при СД1 [273]. В проспективном исследовании Health ABC была показана роль ИЛ-6 как прогностического фактора сердечно-сосудистой заболеваемости. У пациентов без сосудистых заболеваний повышение ИЛ-6 является предиктором развития ИБС и нарушения мозгового кровообращения [152].

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) является профиброгенным цитокином, который стимулирует производство белков внеклеточного матрикса. Однако, избыточная экспрессия TGF- $\beta 1$ приводит к фиброзу тканей и органной дисфункции. В частности, TGF- β играет важную роль в развитии ДН [280]. Точно так же, TGF- $\beta 1$, является одним из нескольких факторов, способствующих фиброзу сердечной мышцы, что приводит в итоге к систолической и диастолической дисфункции [123]. Кроме того, чрезмерное производство белков внеклеточного матрикса внутри клапанов сердца приводит к их утолщению и клапанной дисфункции [275]. Матричные металлопротеиназы (ММП), протеолитические ферменты, деградирующие различные компоненты внеклеточного матрикса. Семейство ММП включает коллагеназы, желатиназы, стромелизины. ММП играют важную роль в регуляции многочисленных физиологических процессов, включая ремоделирование сосудов и ангиогенез [161]. ММП вносят свой вклад в развитие ДН, что подтверждается повышением мочевого концентрации ММП-8,9,14 у пациентов с почечной дисфункцией [131]. Повышенные уровни ММП-8,9 выявлены у пациентов с метаболическим синдромом [81]. Несколько исследований показали, что плазменные уровни ММП-9 возрастают почти сразу же после острых сердечно-сосудистых событий, в частности, после острого коронарного синдрома или ишемического инсульта. У пациентов с ИБС, были описаны более высокие концентрации ММП-9, положительно коррелирующие с ЛПНП и отрицательно с ЛПВП [253]. По данным исследования, включившем 959 пациентов из 110 городов, поражение СНК было ассоциировано с более высокими уровнями ММП-9, IL-6, sICAM-1, СРБ, триглицеридов, по сравнению с пациентами без поражения СНК [31].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), принадлежащий к β -семейству CC-хемокинов обладает хемоаттаксической активностью по отношению к моноцитам и Т-лимфоцитам [217]. Обнаружены корреляции повышенного уровня сывороточного MCP-1 с маркерами метаболического синдрома, ИР, СД2, АГ и повышенным уровнем триглицеридов [232]. Подтверждение участия MCP-1 в хроническом воспалении, ИР и развитии

атеросклероза получено в исследовании включившем 162 пациента с СД2 с и без ИБС, а также группы контроля без СД. Была отмечена значимая корреляция концентрация МСР-1 с длительностью СД ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,01$), систолическим артериальным давлением (САД) ($p < 0,01$) [91]. Интересным представляется исследование, включившее 134 пациента с ХБП и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями, 55 человек контроля соответствующего возраста. Уровни СРБ, ФНО- α были значительно выше у обследуемой группы пациентов в отличие от группы контроля. Сывороточные уровни МСР-1 были значительно выше у пациентов с ХБП, чем в контрольной группе, независимо от ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [178].

Еще одним из важных факторов повреждения, является фактор регуляции секреции и экспрессии нормальных Т-лимфоцитов (RANTES). Этот низкомолекулярный протеин играет важную роль в иммунологических, аллергических и воспалительных реакциях, участвует в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и эозинофильных гранулоцитов. В одном исследовании было показано повышение уровня RANTES у пациентов с впервые выявленным СД. Это повышение положительно коррелировало с уровнем HbA_{1c} и ИФН- γ – провоспалительного цитокина, вызывающего деструкцию β -клеток [154]. В результате исследования, включившего 389 пациентов мужского пола, перенесших коронарографию, RANTES был независимым предиктором сердечной смертности. За период наблюдения (24 месяца) выживаемость составила 87,3% среди пациентов с низким базовым уровнем RANTES, по сравнению с 94% среди пациентов с более высоким уровнем RANTES. Кроме того, RANTES был определен независимым предиктором развития ИМ и сердечной смертности у больных без острого коронарного синдрома. Наконец, RANTES был также независимым предиктором сердечной смертности у пациентов с СД [43]. В недавнем исследовании выявлены положительные ассоциации между RANTES и толщиной стенки сонных артерий и степенью атеросклероза БЦА [270].

В настоящее время особое внимание уделяется фактору роста фибробластов-23 (FGF-23). FGF-23- фосфатурический гормон, секретируемый остеоцитами, остеобластами и остеокластами в ответ на гиперфосфатемию и повышение уровня кальцитриола [228]. FGF-23 реализует свое действие посредством связи с FGF-рецептором (FGFR1, FGFR3, FGFR4) и ко-рецептором Klotho [129]. Обсуждаемый фактор помогает поддерживать нормальную концентрацию сывороточных фосфатов у пациентов с заболеваниями почек, стимулируя их экскрецию и уменьшая абсорбцию фосфора путем торможения синтеза 1,25-дигидроксивитамина D [143]. В экспериментальных условиях у мышей лишенных FGF-23 развились признаки кальцификации КА, клапанов сердца, почек. Это было связано с повышенной экспрессией 1 альфа гидроксилазы и высоким сывороточным уровнем 1,25-дигидроксивитамина D. Majd A. I. с соавт. впервые сообщили об ассоциации между уровнем FGF23 и атеросклерозом, которую связывают с повреждающим действием исследуемого гормона на эндотелий сосудов [162]. Другое исследование показало, что повышенный уровень FGF-23 является предиктором кальцификации периферических артерий у пациентов получающих заместительную почечную терапию гемодиализом [104]. Гиперфосфатемия, наблюдаемая при повышении уровня FGF-23, ассоциирована с кардиоваскулярными событиями, как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП. Так, увеличение уровня сывороточного фосфора на 1 мг/дл увеличивает риск летального исхода на 18% [190]. В исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) фактор ремоделирования миокарда-FGF-23 был определен независимым предиктором ГЛЖ у больных на разных стадиях ХБП [231]. Важно отметить увеличение концентрации FGF-23 на ранних стадиях заболевания почек, задолго до развития гиперфосфатемии [88]. В исследовании, включившем 162 пациента с ХБП и 58 без ХБП, была определена ассоциация повышенного уровня FGF-23 с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) при наличии почечной дисфункции. Кроме того, повышенный уровень FGF-23 был связан с 2,4-кратным увеличением риска кальцификации КА ≥ 100 по сравнению с <100 U у пациентов с самым низким

уровнем FGF-23 (Доверительный интервал 95% от 1,1 до 5,5) [90]. В более поздней работе была показана взаимосвязь FGF-23 с дисфункцией ЛЖ и фибрилляцией предсердий даже при отсутствии почечной патологии [225]. В недавнем исследовании, включившем 833 пациента (27% из них с СД2), риск смертности и сердечно-сосудистых событий был в 2 раза выше среди пациентов с высоким уровнем FGF-23. Было отмечено, что удвоение уровня FGF-23 увеличивало риск летального исхода на 41% и на 24% риск сердечно-сосудистых событий [196].

В настоящее время активно обсуждается роль нейрого르몬а, секретируемого миоцитами - мозгового натрийуретического пептида (BNP) в ранней диагностике сердечной патологии. При возрастании диастолического давления в полости ЛЖ возрастает секреция предшественника-proBNP, который расщепляется на N-концевой 78-аминокислотный неактивный пептид NT-proBNP и 32-аминокислотный активный натрийуретический гормон (BNP) [189]. Повышенные концентрации NT-proBNP были показаны для прогнозирования ССЗ и смертности у пациентов сердечно-сосудистой патологией. Так, при изучении прогностической ценности BNP и NT-proBNP на 983 пациентах со стабильной стенокардией, оба маркера были сопоставимы друг с другом, однако NT-proBNP превосходил BNP для прогнозирования сердечно-сосудистых событий или смерти у пациентов со стабильной ИБС, независимо от других прогностических маркеров [207].

В проспективном исследовании, в котором приняли участие 987 пациентов с ИБС (период наблюдения в среднем 3,7 лет), каждое увеличение квартили NT-proBNP было связано с более высоким риском сердечно-сосудистых событий. В общей сложности 256 участников (26,2%) имели сердечно-сосудистые события или летальный исход [36]. Результаты другого проспективного исследования (3649 мужчин в возрасте от 60 до 79 лет с длительностью наблюдения 9 лет) продемонстрировали значимую связь повышенного уровня NT-proBNP с кардиоваскулярными событиями. Коэффициенты риска для сердечно-сосудистых

событий у пациентов без ССЗ и с уже существующими были 1,49 (95% ДИ: от 1,33 до 1,65) и 1,52 (95% ДИ: от 1,33 до 1,75), соответственно [277].

Понятно, что NT-proBNP является известным маркером сердечной недостаточности. Однако учитывая высокую частоту почечной дисфункции у данной когорты пациентов, то интересным представляется исследование Shihui Fu at al. В него было включено 999 больных ИБС старше 60 лет, из них у 358- ХБП. Средний уровень NT-proBNP был 408,9 пг/мл. Среди пациентов с ИБС была выявлена независимая обратная связь между NT-proBNP и функцией почек. При оценке рисков, самый высокий оказался у больных с ХБП и сердечной недостаточностью [227].

Особое место занимает изучение генетических предпосылок развития сердечно-сосудистой патологии в общей популяции и при СД. Лocus рецептора конечных продуктов усиленного гликозилирования (КПУГ), играющего важную роль в патогенезе СД 1, расположен на хромосоме 6p21.3 в области, которая связана также с образованием главного комплекса гистосовместимости III класса. Рецепторы КПУГ вовлечены в основные процессы, приводящие к развитию сосудистых заболеваний вследствие хронической гипергликемии [101, 204]. Генотип AA в положении -374 промоторной области связан с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 1 по сравнению с генотипами TT и TA [200], а также при СД2 и в общей популяции [67].

Полиморфизм промотора гена печеночной липазы -480C/T (или -514C/T, в зависимости от определения места начала транскрипции), влияющий на активность печеночной липазы, связан с более высоким риском развития ИБС независимо от уровня ЛПВП [19]. Интересно, что также существуют данные о более высоком риске развития ИБС и более низкой концентрацией ЛПВП среди носителей аллеля -480C по сравнению с носителями аллеля -480T [68].

Аполипопротеин A-IV (ApoA-IV) это структурный гликопротеин хиломикронов, ЛПВП и ЛПОНП, который играет важную роль в обратном

транспорте холестерина из периферических клеток в печень [203]. Типичный полиморфизм (глутамин на гистидин в положении 360 рядом с С-концом) приводит к появлению двух изоформ - *apoA-IV1* (360Gln) и *apoA-IV2* (360His). Логистический регрессионный анализ подтвердил, что присутствие *APOA4* His360 аллели связано со значительно повышенным риском развития ИБС (относительный риск 3.3, $p = 0,003$) у пациентов с СД1 [127]. В исследовании Eichel T.F. с соавт. логистический регрессионный анализ показал существенную ассоциацию между присутствием 360His аллели и цереброваскулярной болезнью и/или транзиторной ишемической атакой [61].

Полиморфизм Leu7Pro гена нейропептида Y (состоит из 36 аминокислот, существующий главным образом как интактный пептид в центральной и периферической нервной системе), локализованного на хромосоме 7p15.1, может вносить вклад в генетическую предрасположенность к ИБС при СД1, возможно, посредством влияния на метаболизм глюкозы и липидов [201]. В исследовании Nordman S, продемонстрировано, что полиморфизм Leu7Pro в гене нейропептида Y связан с нарушенной толерантностью к глюкозе и способствует развитию СД 2 [180].

Таким образом, изучение механизмов инициации и прогрессирования сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных СД остается актуальным, несмотря на имеющиеся достижения и инновационные подходы по исследованию структуры и стабильности атеросклеротической бляшки, поиску биомаркеров и генетической детерминированности системного патологического процесса.

1.3. Клинические особенности сочетанной сосудистой патологии у больных сахарным диабетом

У больных СД атеросклеротическое поражение нескольких артериальных бассейнов, таких как БЦА, КА, ПА, СНК, может длительно протекать бессимптомно, без адекватных клинических проявлений, что приводит к поздней

диагностике на стадии тяжелых осложнений. Так, у больных СД ИБС характеризуется немым течением до наступления ИМ или внезапной смерти [114]. Высокую частоту безболевого течения ИБС наиболее часто связывают с наличием диабетической автономной нейропатией. Характерной особенностью поражения КА у больных СД, является их многососудистое поражение, определяющее неблагоприятный прогноз. В исследовании, включившем 120 пациентов с СД2 и отсутствием клинических симптомов ИБС и сердечной недостаточности, подвергшихся компьютерной ангиографии КА, одно сосудистое поражение выявлено у 23,2%, 2-х – у 4,9% и 3-х у 2,4% пациентов [117]. При проведении мультиспиральной компьютерной ангиографии 70 больным СД 2 без клинических проявлений ИБС поражение КА выявлено у 80% пациентов. Большинство из них имели многососудистое поражение [222]. У пациентов с СД значительно чаще встречается трехсосудистое поражение КА в отличие от пациентов без СД (37,9% vs 23,8%, $p < 0.05$) [148]. В недавнем исследовании многососудистое поражение КА у пациентов с СД определено в 73 % случаев, в то время как у лиц без СД в 16% ($p = 0,003$) случаев [176]. Escobedo J. с соавт. отметил существенную ассоциацию между продолжительностью СД (более 20 лет) и многососудистым поражением КА [64]. Tsujimoto T. с соавт. провели исследование, включившее 120 пациентов с СД 2 без клинических проявлений ИБС, но при условии наличия одного или нескольких сосудистых осложнений, таких как: пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м² или СКФ менее 45 мл/мин/1,73м² при наличии МАУ, поражение периферических артерий и цереброваскулярная болезнь. По данным КТ отклонения были выявлены в 79% случаев, из них 53% имели стеноз более 50% в диаметре. Таким образом, более половины пациентов с сосудистыми осложнениями имели бессимптомное течение ИБС [260].

У больных с мультифокальным атеросклерозом, безусловно, риск развития коронарной патологии выше по сравнению с пациентами, имеющими поражение только одного сосудистого бассейна [244]. В недавнем исследовании,

включавшем 102 пациента с СД 2 показана высокая частота системного атеросклеротического поражения сосудов (в 63% случаев поражение 2-х и более сосудистых бассейнов) как предиктора развития ИБС [98].

При СД женщины теряют протективные свойства половой принадлежности и демонстрируют очень высокую летальность от ИБС, возможно, вследствие более раннего наступления менопаузы с соответствующим более ранним истощением фолликулярного аппарата яичников. Вероятно, поэтому неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль риска среди женщин обусловлен более высоким уровнем АД, дислипидемией, которые значимо выше в данной когорте пациентов. Так, по результатам мета-анализа 37 исследований больных СД2 и ИБС, уровень фатальных исходов был на 50% выше среди женщин в сравнении с мужчинами [103]. При оценке распространенности поражения КА у пациентов СД1 у мужчин был определен 2,1-кратный риск развития кальцификации КА, в то время как у женщин сопоставимых по возрасту риск составил 3,6 [48].

Классическим симптомом поражения периферических артерий является перемежающаяся хромота, но она выявляется лишь в 11-33% случаев. Большая группа пациентов (20-48%) имеет бессимптомное течение периферического атеросклероза и очень важно своевременно его выявить и начать лечение [2]. Согласно результатам больших эпидемиологических исследований, для пациентов СД характерен четырехкратный риск поражения СНК в сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена. Поражение периферических артерий отмечается в более раннем возрасте, быстро прогрессирует и часто диагностируется уже на поздних стадиях, что снижает эффективность реваскуляризации [147]. Бессимптомное течение обусловлено наличием дистальной полинейропатии и снижением болевой чувствительности. При СД первыми клиническими проявлениями заболеваний периферических артерий могут быть длительно незаживающие раневые дефекты на стопе или акральные некрозы, нередко осложненные инфекцией. Таким образом, первое обращение за лечебной помощью происходит уже на стадии критической ишемии, и возникает

реальная угроза высокой ампутации конечности [4]. В работе Jude E.V. с соавт. у 40-60% пациентов с СД имеются язвенные дефекты, повышающие риск ампутаций и смертности [115]. Известно, что наличие заболеваний СНК, является маркером атеросклеротического поражения КА [33]. Аналогичным образом, наличие цереброваскулярных заболеваний ассоциировано с высокой вероятностью развития ИБС, ИМ и сердечно-сосудистой смертностью [202, 80]. Поражение БЦА, также как и других бассейнов, часто протекает бессимптомно и первыми клиническими проявлениями могут быть транзиторные нарушения кровообращения и ОНМК. В ряде работ распространенность СД среди пациентов, перенесших ОНМК, находится в пределах от 21% до 44% [121, 249]. Согласно данным Национального Китайского регистра инсульта из 22216 госпитализированных пациентов с ОНМК СД был идентифицирован в 27% случаев. Методом логистической регрессии за период 6 месяцев наблюдения, СД был определен как независимый фактор риска повторного ОНМК и сердечно-сосудистой смертности [111]. Несколько предыдущих исследований не отметили существенных различий смертности между пациентами с и без СД в течение 6 месяцев наблюдения [263], но была обозначена ассоциация между СД и повторной госпитализацией в течение года [249] и нетрудоспособностью [282]. Два рандомизированных контролируемых исследования - ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) и ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) - сообщили, что у пациентов с бессимптомным стенозом от 60% до 70%, проведение каротидной эндартеректомии снизило риск ОНМК от 2% до 1% в год [177]. При обследовании 241 пациента с СД2 с атеросклеротическим поражением БЦА без клинических проявлений ИБС, методом логистической регрессии было показано, что утолщение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) ассоциировано со стенозом КА, даже после поправки на обычные факторы риска [106].

В настоящее время обсуждается развитие атеросклеротических изменений и сердечно-сосудистых осложнений в молодом возрасте у пациентов СД. Очевиден повышенный риск развития ИБС у больных СД1 при развитии и

прогрессировании ДН в рамках нефрокардиального синдрома, ответственного за формирование уникального комплекса патофизиологических явлений, включающих гиперволемию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дислипидемию, анемию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, дефицит витамина D, ацидоз, хроническое воспаление и т.д. Другое серьезное осложнение диабета, сочетающееся с ДН и расцениваемое как фактор риска ИБС – автономная нейропатия, которая проявляется сниженной реакцией вазодилатации резистентных коронарных сосудов в условиях симпатовагинальной дисфункции. Следует помнить об изменениях в систолической и диастолической функции миокарда и о жизнеугрожающей аритмии, порог которой у лиц с СД снижен в условиях относительно повышенного симпатического тонуса. В недавнем исследовании показана связь метаболического синдрома с ускоренной прогрессией ТИМ в молодом возрасте. Эти наблюдения предполагают патофизиологическую роль избыточного веса, дислипидемии, гиперинсулинемии в развитии атеросклеротических изменений в молодом возрасте [126]. Shah A.S. с соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что увеличение HbA_{1c} на 1%, длительное течение СД и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска являются предикторами развития атеросклероза в молодом возрасте у больных СД2 [226]. Имеющиеся сегодня данные о первичной профилактике ИБС у больных СД1 и их принципы отражают во многом аналогичные подходы, установленные для пациентов с СД2. Рекомендации ADA (Американская диабетическая ассоциация) АНА (Американская кардиологическая ассоциация) решительно отстаивают необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии и инициацию лекарственной терапии при показаниях у молодых пациентов с СД [17, 95].

Таким образом, очевидна целесообразность скрининга и своевременного проведения профилактических мероприятий генерализованного атеросклероза у больных СД, демонстрирующих высокую распространенность процесса, его бессимптомное течение, повышенные кардиоваскулярные риски и драматические исходы независимо от возраста и половой принадлежности.

1.4. Современные возможности диагностики сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом

Обследование больных СД с подозрением на наличие сосудистой патологии принципиально не отличается от диагностики у больных без диабета. Высокая смертность вследствие сердечно-сосудистых катастроф требует большей бдительности и настороженности при нарушении углеводного обмена. В настоящее время большое значение отдается воспалительным изменениям в сосудистой стенке и оценке маркеров ЭД, провоспалительных цитокинов. Необходима своевременная оценка и коррекция липидных нарушений, активности факторов коагуляции. Однако они не позволяют оценить степень выраженности атеросклеротических изменений. Визуализация сосудистого русла возможна только при использовании инструментальных методов исследования: инвазивных и неинвазивных. Широкое применение, в настоящее время, в целях скрининга и диагностики сосудистого поражения, оценки степени выраженности получило ультразвуковое дуплексное исследование [254]. Ультразвуковое сканирование позволяет неинвазивно выявить минимальные изменения артериальной стенки в виде утолщения комплекса интима - медиа. Так, даже у молодых пациентов с низким риском сердечно-сосудистых событий при ультразвуковом исследовании БЦА выявляются начальные атеросклеротические изменения, что может быть косвенным свидетельством наличия коронарного атеросклероза. Исследование экстракраниального отдела БЦА с измерением ТИМ является методом выбора при неинвазивном скрининге для выявления субклинических проявлений атеросклероза [3].

В работе, проведенной Grozdinski L. и соавт. с целью скрининга мультифокального атеросклероза пациентам с клиническими проявлениями ИБС, подвергшихся коронароангиографии (КАГ), проводилось ультразвуковое исследование периферических артерий. У больных с ИБС установлена высокая частота бессимптомных стенотических изменений во внутренней сонной и общей бедренной артериях. Таким образом, ультразвуковая диагностика является

методом выбора для проведения неинвазивного скрининга периферических артерий и оценки риска коронарного атеросклероза [87].

В недавнем исследовании ТИМ была предложена в качестве маркера ИБС у больных СД. В исследование пациентам с СД2 без клинических проявлений ИБС определялась ТИМ и проводилась КТ КА. Гемодинамически значимым стеноз считался при сужении просвета диаметра сосуда $\geq 50\%$. Среднее увеличение ТИМ ($0,58 \pm 0,08$ мм) было выявлено у пациентов с интактными КА, увеличение до $0,67 \pm 0,12$ мм у пациентов с необструктивным атеросклерозом, наиболее высокая ТИМ ($0,75 \pm 0,12$ мм) наблюдалось у пациентов с обструктивными стенозами. Многофакторный анализ показал, что ТИМ может быть независимым предиктором атеросклероза КА. Показана значимая связь между ТИМ и тяжестью ИБС у бессимптомных пациентов с СД [56].

Для выявления стеноокклюзирующих поражений магистральных артерий при скрининговом обследовании часто используется определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). ЛПИ определяется как отношение систолического артериального давления в области лодыжек к плечевому систолическому артериальному давлению. АД в нижних конечностях, как правило, выше, чем в верхних конечностях. Нормальное значение ЛПИ в интервале от 1,1 до 1,3. Значение $< 0,9$ указывает на наличие обструктивного поражения. Сверхнормальный ЛПИ ($> 1,4$) встречается при повышении жесткости сосудистой стенки у больных СД и хроническими заболеваниями почек. Существует связь между уровнем ЛПИ и сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с низким ($< 0,9$) и высоким ($> 1,4$) ЛПИ [272].

Однако у больных СД данный метод диагностики имеет ограничения в связи с обызвествлением средней оболочки артерий, т.е. медиакальциноза. Медиакальциноз или склероз Менкеберга чаще встречается у пациентов с нарушением углеводного обмена и ассоциирован с высокими рисками развития нефропатии, ретинопатии, ампутациями и смертностью. Данные изменения можно визуализировать с помощью ультразвукового дуплексного сканирования

(УЗДС) с определением толщины медиакальциноза и оценкой просвета сосуда [109].

Быстрый прогресс в области компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии расширили возможности неинвазивной диагностики сосудистой патологии. В последнее время вырос интерес к скринингу КА с использованием КТ венечных артерий с количественной оценкой коронарного кальция и определением кальциевого индекса по A.S. Agatston [78]. При обследовании пациентов с СД 1 без клинических проявлений ИБС индекс Агатстона >1 определен у 21 из 46 пациентов (15 человек с кальциевым индексом 1-50, 1 пациент с кальциевым индексом 101-150, 3 пациента с кальциевым индексом 151-200 и 4 пациента с индексом более 200). Пациенты с повышенным уровнем коронарного кальция были старше, имели более большую длительность СД в отличие от пациентов с кальциевым индексом $=0$. Пациентам с индексом более 200 при проведении тредмил-теста, подтверждено наличие ИБС, с последующим проведением КАГ [155]. Большим преимуществом метода является возможность амбулаторного проведения в целях скрининговой диагностики атеросклеротических изменений. Чем выше индекс Агатстона, тем более значимая степень кальцификации КА. Некоторые исследователи принимают индекс более 200, как клинически значимую степень [46], в то время как другими авторами предложена цифра более 400 [29]. Важно отметить, что кальцификация КА оказалась независимым прогностическим фактором исходов ИБС. Так в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) кальцификация КА наряду со стандартными факторами риска СС, оказалась сильным предиктором ИБС [75]. Определение кальциевого индекса менее 200 может помочь в исключении заболевания КА и исключает проведение КАГ у этих пациентов [86]. Исследование PREDICT (Patients with Renal Impairment and Diabetes Undergoing Computed Tomography), включившее 589 пациентов с СД2 показало, что двукратное увеличение коронарного кальция увеличивает риск развития ИМ и ОНМК на 32% [13]. Большинство современных исследований посвящено диагностике и прогностической значимости поражения одного или двух

артериальных бассейнов. Так, при проведении мультиспиральной компьютерной ангиографии, кальцификация КА значительно чаще встречается у пациентов с СД, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. У пациентов с СД 2 без клинических проявлений ИБС в 46,3 % случаев отмечалась кальцификация КА [18].

Кальцификация КА и ТИМ коррелируют с прогнозированием будущих сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Terry JG и соавт. сообщили, что кальцификация КА по сравнению с ТИМ была сильнее связана с атеросклеротическим поражением КА [255]. Brook R.D. и соавт. подтвердили это, но обнаружили, что оценка площади каротидной бляшки является предиктором стеноза КА несколько сильнее даже, чем кальцификация КА [41]. Хотя оценка состояния коронарного русла с помощью количественной оценки коронарного кальция и КТ ангиографии применимы в общей популяции, роль этих методов в стратификации риска до сих пор не ясна. Их широкое применение приводит к радиоактивному облучению и ненужному проведению агрессивных процедур, таких как КАГ. Окончательный баланс информативности, рисков и стоимости такого подхода у бессимптомных пациентов остается спорным [242].

В настоящее время инвазивная КАГ и ангиография периферических артерий расценены как "золотой стандарт" визуализации сосудов. Однако у них есть ограничения. Одним из частых осложнений при проведении ангиографических процедур с использованием рентгеноконтрастных веществ является контраст-индуцированная нефропатия (КИН). КИН ассоциирована с высокой летальностью и кардиоваскулярными событиями. Факт наличия нарушения углеводного обмена значительно повышает риск развития КИН [49]. Согласно данным Etriby A.E, КИН у пациентов с СД2, подвергшихся КАГ развилась в 8,8% случаев (у 15 из 169 пациентов). Пациенты с СКФ менее 55 мл/мин/1,73м² отнесены в группу высокого риска развития КИН, что требует проведения гидратации до и после введения контрастного вещества [65]. По данным исследования целью которого явилась оценка частоты развития КИН после проведения КАГ из 245 пациентов (63,3% больные СД2) КИН развилась

в 59 случаях, причем 96,6% были с СД2 ($p=0,0001$). Критерием развития КИН являлось определение повышения уровня сывороточного креатинина $\geq 0,5$ мг/дл или на 25% от исходного уровня после введения контрастного вещества. [206].

Учитывая возможные осложнения инвазивного метода, спиральная компьютерная коронарография является альтернативным способом сосудистой визуализации. Mowatt G. с соавт. изучили 275 работ, где проводилось сравнение компьютерной ангиографии с КАГ. Чувствительность КТ ангиографии составила 99%, специфичность-89%, средняя положительная прогнозирующая ценность исследования-93% (диапазон от 64-100%) и отрицательная прогнозирующая ценность-100% (диапазон 86-100%). Таким образом, авторы показали, что данная методика является высокочувствительным методом для диагностики ИБС [169]. Позднее проведено исследование для оценки прогностической ценности КТ ангиографии КА у пациентов с СД2 и лиц без нарушений углеводного обмена. 313 пациентов с СД2 и 303 пациента без СД подверглись КТ ангиографии КА, сужение просвета более чем на 50% расценивалось как значимое препятствие кровотоку. Признаки гемодинамически значимых сужений были выше у пациентов с СД. Период наблюдения составил $20 \pm 5,4$ месяцев. Анализ выживаемости показал, что у пациентов с СД2 и имеющимися признаками ИБС уровень неблагоприятных исходов был самым высоким (47%) в отличие от пациентов без СД (36%). Авторами была показана высокая информативность неинвазивной оценки КА и высокая прогностическая значимость как для пациентов с СД так и лиц без СД [269]. Mok M.Y. и соавт. также доказали, что КТ ангиография КА является неинвазивным методом, позволяющим за короткое время с высокой точностью визуализировать сосудистое русло [166].

Еще одним неинвазивным методом оценки сосудистого русла является магнитно-резонансная ангиография (МРА). МРА позволяет быстро и безопасно определить локализацию и степень окклюзирования артерий. Ее преимущество заключается в построении трехмерной модели сосудов в течение короткого времени. МРА КА продемонстрировала высокую чувствительность (88%),

умеренную специфичность (72%), умеренную положительную прогностическую ценность (71%), высокую отрицательную прогностическую ценность (88%). Высокая прогнозирующая ценность позволяет использовать МРА для исключения ИБС. В тоже время невозможно проведение МРА у пациентов с водителями ритма, внутримозговыми шунтами и у пациентов с клаустрофобией. Искажение МРА картины возможно при турбулентности потока крови, наличии внутрисосудистых стентов [119]. Не рекомендуется проведение МРА с применением гадолиний-содержащих контрастных средств при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² (ХБП 5 ст.). У пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² необходимо использовать гадолиниевые препараты на основе макроциклических хелатных комплексов (профилактика нефрогенного системного фиброза).

Имеющиеся возможности диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний обобщены в алгоритмах, международных консенсусах и адаптированы для больных СД. При диабете должна проводиться активная диагностика сосудистых повреждений для своевременного консервативного и инвазивного лечения с учетом высокого риска сочетанного поражения, определяющего общий прогноз пациентов.

Таким образом, мультифокальный атеросклероз и определяемая им сердечно-сосудистая патология - основной фактор депопуляции больных СД независимо от возраста. Высокая распространенность сосуществования, взаимно отягощающее течение поражений сосудистых бассейнов, реально влияющих на прогноз и качество жизни пациентов, определяют комплексность обследования, агрессивность лечения и своевременность профилактики.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа была проведена в 2 этапа:

1 этап - одномоментное нерандомизированное исследование (оценка клинических особенностей и распространенности сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с высоким коронарным риском, требующим проведение КАГ; оценка у них маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудов).

2 этап – проспективное исследование (изучение прогностической значимости сочетанного (2 и более бассейнов) сосудистого поражения у обследуемых групп пациентов по достижению комбинированной конечной точки определенной как смерть пациентов, срочная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, ампутации нижних конечностей, удвоение креатинина, достижение терминальной почечной недостаточности в течение 24 месяцев наблюдения (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

пациенты с СД2, СД1, лица без СД, (сопоставимые по возрасту с больными СД2) с высоким коронарным риском, у которых выявлены показания к проведению КАГ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Острый ИМ, в течение 12 недель до момента включения
- ОНМК в течение 12 недель до момента включения
- Системные аутоиммунные заболевания
- Онкологические заболевания

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

На базе ФГБУ ЭНЦ и НЦССХ им А.Н.Бакулева было обследовано 148 пациентов, подвергшихся КАГ. Все пациенты были разделены на следующие группы:

1 – больные СД 1 (n=25)

2 – больные СД 2 (n=73)

3 – больные без СД (n=50)

2.2. Общеклинические методы исследования

Общеклиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценку антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), снятие электрокардиограммы, проведения суточного мониторирования АД, консультации кардиолога и офтальмолога (с целью оценки состояния глазного дна).

Исследование клинического анализа крови и биохимических показателей (определение показателей углеводного, липидного, белкового обмена, мочевины,

креатинина, электролитов, трансаминаз), коагулограммы, клинического анализа мочи и определение экскреции альбумина с мочой выполнялось на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией - А.В.Ильин). Забор крови на все исследования – клинические, биохимические другие – проводился из кубитальной вены строго натощак.

Для оценки компенсации углеводного обмена определялся уровень HbA_{1c} методом жидкостной ионнообменной хроматографии под низким давлением на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике (норма до 6,4%).

Общий анализ крови проводился на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex XE-2100 D».

Физико-химические свойства мочи определялись на аппарате фирмы «ARKRAY Autin Max AX-4280» и микроскопически с использованием микроскопа Nikon Eclipse E 200.

Оценка липидного обмена (ТГ, общего ХС, ЛПВП, ЛПНП) изучалась на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Оценка маркеров воспаления (СРБ определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя и фибриногена с использованием метода Clauss на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro).

Для оценки функционального состояния почек пациентам проводилось определение уровней креатинина, мочевины и калия в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Расчет СКФ проводился по формуле СКД-ЕРІ: $СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 141 \times [min \text{ креатинин плазмы (мг/дл) / к или 1}]^{\alpha} \times [max \text{ креатинин}$

плазмы (мг/дл)/к или $1]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018$ (для женщин) $\times 1,159$ (для представителей негроидной расы).

к – 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – (-0,329) для женщин и (- 0,411) для мужчин, креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) $\times 88,4$.

Экскрецию альбумина с мочой определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе «Architect plus C 4000» по методике производителя (норма менее 20 мг/л).

Для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена определяли уровни кальция, фосфора, паратгормона, FGF 23, 25 гидроксивитамина D в сыворотке крови (анализатор «Architect plus C 4000», «Abbott Diagnostics», США) у больных СД1.

Суточное мониторирование АД выполнялось с помощью портативного аппарата MEDITACHE ABPM 04 (Gedeon Richter, Венгрия).

Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате iE 33 Xmatrix (Agilent Technologist, США). ГЛЖ определялась в соответствии с ИММЛЖ, вычисленным по формуле Devereux R.V. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле: $0,8 [1,04(\text{межжелудочковая перегородка в диастолу (МЖП)} + \text{конечно - диастолический размер (КДР)} + \text{толщина задней стенки в диастолу (ЗСЛЖ)})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$. ИММЛЖ рассчитывался по формуле: отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. Для расчета относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ использовали формулу: $(\text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР}$. При ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин диагностировалась ГЛЖ. При нормальном ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,43$ геометрия ЛЖ расценивалась, как нормальная; при нормальном ИММЛЖ и ОТС $> 0,43$ - концентрическое ремоделирование; при повышенном ИММЛЖ и ОТС $> 0,43$ - концентрическая ГЛЖ; при повышенном ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,43$ - эксцентрическая ГЛЖ. Была проведена также оценка фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

С целью оценки состояния сосудистого русла всем пациентам было проведено УЗДС СНК, БЦА, ПА, на аппарате Voluson expert E8 (General Electric Medical Systems). Проводилась оценка линейной скорости кровотока; наличия атеросклеротических бляшек; наличия и протяженности зон окклюзии. Стандартными критериями для диагностики гемодинамически значимого стеноза является сужение просвета артерии более чем на 50 %.

КАГ проводилась на ангиографических установках GE Innova 3500 и Simens Axiom Artis с использованием неионного низкоосмолярного контрастного вещества «Омнипак» (Iohexol). Процедура проводится в рентгеноперационной. Для катетеризации аорты, с возможностью последующего выполнения КАГ использовали методику Judkins с трансфеморальным доступом по методу Seldinger. Под местной анестезией раствором лидокаина, чрескожно пунктируется бедренная или лучевая артерия, с последующим проведением проводника с катетером до устья левой КА, затем правой КА. Через катетер вводится 10-15 мл контрастного вещества с последующей серией снимков при помощи ангиографа. КАГ левой коронарной артерии производилась в 8 стандартных проекциях:

1. правая косая проекция (RAO 15°);
2. правая косая проекция с каудальной ангуляцией (RAO 35°, caud 30°);
3. правая косая проекция с краниальной ангуляцией (RAO 45°, cran 20°);
4. переднезадняя проекция с каудальной ангуляцией (AP, caud 30°);
5. переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией (AP, cran 30°);
6. левая косая проекция с краниальной ангуляцией (LAO 55°, cran 20°);
7. левая косая проекция с каудальной ангуляцией (LAO 60°, caud 30°);
8. левая боковая проекция (LAO 90°);

Для КАГ правой КА выполнялись 4 стандартные проекции:

1. правая косая проекция (RAO 45°);
2. переднезадняя проекция с краниальной ангуляцией (AP, cran 30°);
3. левая косая проекция (LAO 45°);
4. левая боковая проекция (LAO 90°);

При необходимости, дополнительно использовались другие проекции.

По окончании процедуры удаляются катетер и интродьюссер. При доступе через лучевую артерию, для осуществления гемостаза использовался пластиковый браслет с пневматическим валиком. При доступе через бедренную артерию накладывалась давящая повязка и назначался постельный режим в течение 12-18 часов.

Гемодинамически значимым считали поражение КА $\geq 70\%$.

2.3. Специальные методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, были определены основные факторы фиброза и эндотелиальной дисфункции с помощью стандартных наборов фирм: TECHNOZYM - PAI-1, FW; Immundiagnostik – ADMA; eBioscience- TGF- β 1, sICAM, sVCAM, RANTES, MMP-9 MCP-1; Invitrogen - VEGF; Axis – гомоцистеин; Biomedica- NT-proBNP; USCN- FGF-23. Забор крови осуществлялся натошак. При 3000 оборотах в минуту кровь центрифугировалась при температуре +4С. Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией- Ильин А.В.).

2.4. Статистический анализ

Полученные данные анализировались при помощи программы STATISTICA (StatSoft Version 8.0, USA). Сравнение показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для описания распределения показателя определяли значения верхнего и нижнего квартилей Me [25% ÷ 75%], оценка статистически значимых различий между группами проводилась при помощи критерия хи-квадрат. Достоверным считали показатель $p < 0,05$, определенный с помощью двустороннего сравнения. Для исследования взаимосвязи между признаками использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Исследование предсказательной ценности факторов в модели логистической регрессии проводили с поправкой на пол и возраст при помощи

программы SAS. Анализ вероятности наступления изучаемого исхода в определенный период времени (анализ выживаемости) осуществлялся с использованием метода Каплана-Мейера. Достоверность определяли по long-rank критерию.

Глава III. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 148 больных с высоким коронарным риском, подвергшихся КАГ: 25 пациентов с СД 1 (из них – 6 человек, получали заместительную почечную терапию) (группа 1), 73 пациента с СД2 (группа 2) и 50 пациентов без СД (группа 3). Подробная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с СД 1, СД2 и лиц без СД (МЕ [25;75], %)

Параметры	Группа 1 (СД1) n=25	Группа 2(СД2) n=73	Группа 3 (без СД) n=50
М/Ж, n	15/10	53/20	36/14
Возраст, годы	44 [38; 62] *	63 [57; 71]	58 [54; 67]
ИМТ, кг/м ²	24,1 [21; 26,7] *	30 [27,5; 33,1]*	28 [26,3; 29,4]
Длительность СД, годы	29 [21; 37] [#]	10 [5; 17]	—
АГ, n (%)	23 (92)	72 (98,6)	46 (92)
Длительность АГ, годы	10 [3; 16]	11 [7; 20]*	5 [3; 10]
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (40)	46 (63)	25 (50)
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (16)*	8 (11)	1 (2)
ХСН 2-3 ФК (NYHA), n%	5 (20)	13 (18)	5 (10)
ХБП стадии 1-5, n%	19 (76)*	55 (75,3)*	22 (44)

СКФ, мл/мин/1,73м ²	44 [11; 86] ^{*#}	75 [54; 93]	73 [61; 84]
Альбуминурия, мг/л	31 [13,4; 446,3]	10,5 [5,6; 39,9]	—
САД, мм рт.ст	135 [125; 145] *	130 [120; 143]	125 [120; 135]
ДАД, мм рт.ст	80 [70; 90]	80 [70; 80]	80 [75; 85]
Холестерин общий, ммоль/л	5,1 [3,7; 5,8]	4,6 [3,9; 5,4]	4,5 [3,9; 5,3]
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [1,9; 3,8]	2,7 [2,1; 3,3]	2,9 [2,4; 3,4]
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,5] *	1 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,03]
Триглицериды, ммоль/л	1,28 [1; 1,7]	1,7 [1,2; 2,3] *	1,3 [1,1; 1,4]
НьА _{1с} , %	8,4 [7,6; 9,2]	7,9 [7,1; 8,9]	—
ФВ, %	52,5 [47; 59,6]	52 [46,2; 56]	55 [49; 58]
МЖП, мм	12 [11,5; 12,5] *	12,5 [11,1; 14] *	11 [9; 12,2]
ИММЛЖ, г/м ²	131,5 [109,6; 154,5]	121,8 [102,3; 143,1]	125,1 [91,3; 156,6]
Курение, n %	7 (28)	20 (27,4)	8 (16)
Стентирование КА, n%	12 (48)	35 (48)	20 (40)
АКШ, n%	1 (4)*	25 (34,2)	14 (28)
Однососудистое поражение миокарда, n%	3 (12)	10 (13,7)	6 (12)
Многососудистое поражение миокарда, n%	19 (76)	59 (80,8)*	28 (56)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	24 (96) [#]	36 (49,3)	—
Диабетическая	22 (88) [#]	45 (61,6)	—

дистальная полинейропатия, n (%)			
Антиагреганты, %	84	91,8	82
Статины, %	88	91,8*	68
Бета-блокаторы, %	88	87,7	82
ИАПФ или БРА, %	72	76,7*	52
Диуретики, %	36	39,7*	20

* $p < 0,05$ при сравнении группы 1 или группы 2 с группой 3

$p < 0,05$ при сравнении группы 1 с группой 2

Большую часть больных, вошедших в исследование во всех группах, составили мужчины – 104 человека (70,3 %). Пациенты с СД 2 и лица без СД были сопоставимы по возрасту. Длительность основного заболевания была выше в группе больных с СД1 в сравнении с СД2 ($p < 0,01$).

Группы различались по ИМТ. Так, пациенты с СД2 имели ИМТ соответствующий ожирению, у лиц без СД – избыточному весу, в то время как, у пациентов с СД1 отмечалась нормальная масса тела. У пациентов с СД2, наряду с АГ, ожирение развивается до нарушения углеводного обмена и является фактором высокого риска развития и прогрессирования атеросклероза [151].

У больных с СД1 уровень HbA_{1c} оказался наиболее высоким, что свидетельствует о выраженности декомпенсации углеводного обмена - важного фактора инициации и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов, посредством глюкозотоксичного действия на эндотелий сосудов и повышенную активацию вазоактивных медиаторов воспаления [252].

Больные с СД2 продемонстрировали статистически значимую наибольшую продолжительность АГ в отличие от пациентов без нарушения углеводного обмена, которая, как правило, предшествует клиническим проявлениям СД. Напротив, у лиц с СД1 манифестация АГ приходится на момент развития и прогрессирования ДН.

При оценке распространенности диабетических микроангиопатий, пациенты с СД1 и СД2 при сопоставимой частоте ХБП 1-5 различались по частоте встречаемости ДР. Так, в группе 1 у 96% пациентов была обнаружена ДР, в то время как в группе 2 у 49,3% пациентов ($p < 0,05$). Эти различия могут отражать природу почечной патологии при различных типах диабета: преимущественно диабетическую при СД1, сочетающуюся с другим микрососудистым осложнением, и более гетерогенную при СД2. Подобно ДР, нейропатия чаще встречалась у пациентов с СД1. Частота встречаемости дистальной нейропатии в группе 1 и группе 2 составила 88% и 61% ($p = 0,01$).

При лабораторном обследовании крови во всех исследуемых группах выявлялись признаки атерогенной дислипидемии. Хотя различий между уровнем ХС и ЛПНП во всех группах выявлено не было, уровень ЛПВП был выше в группе пациентов с СД1, а ТГ у пациентов СД2 в сравнении с лицами без СД. Таким образом, в группе 2 отмечается наиболее выраженная дислипидемия, чем и объясняется более частое применение гиполипидемической терапии. Дислипидемия, а в особенности гипертриглицеридемия являются одними из ключевых факторов в патогенезе атеросклеротического процесса и увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД [79]. Характерная особенность диабетической дислипидемии – высокая плазменная концентрация ТГ, снижение ЛПВП и увеличение концентрации ЛПНП. Важным представляются качественные изменения ЛПНП, характеризующиеся повышением мелких плотных частиц ЛПНП, легко окисляющихся и переходящих в субэндотелиальное пространство [45]. Наличие таких факторов риска, как ожирение, АГ, дислипидемия приводят к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении углеводного обмена.

Частота ИМ в анамнезе была сопоставимой во всех трех группах. Следует отметить, что ОНМК значимо чаще встречалось в анамнезе у пациентов с СД1 в сравнении с лицами без СД.

У больных СД1, включенных в исследование, кардиоваскулярная патология имела тесную связь с ДН – 56% этих пациентов имели ХБП 3-5 стадий, включая 3-х пациентов с трансплантированной почкой. При сравнении почечной функции СКФ была достоверно ниже у пациентов с СД1 в сравнении с больными СД2 ($p=0,04$) и лицами без СД ($p=0,00006$). При оценке кардиальной функции у пациентов не определена разница в сократительной способности миокарда в исследуемых группах. При оценке ИММЛЖ группы не различались, однако толщина МЖП у пациентов с СД1 и СД2, в отличие от пациентов без нарушения углеводного обмена, была значимо выше ($p=0,02$ и $p=0,0006$ соответственно). Во всех группах проведена оценка геометрии сердца (рисунок 2).

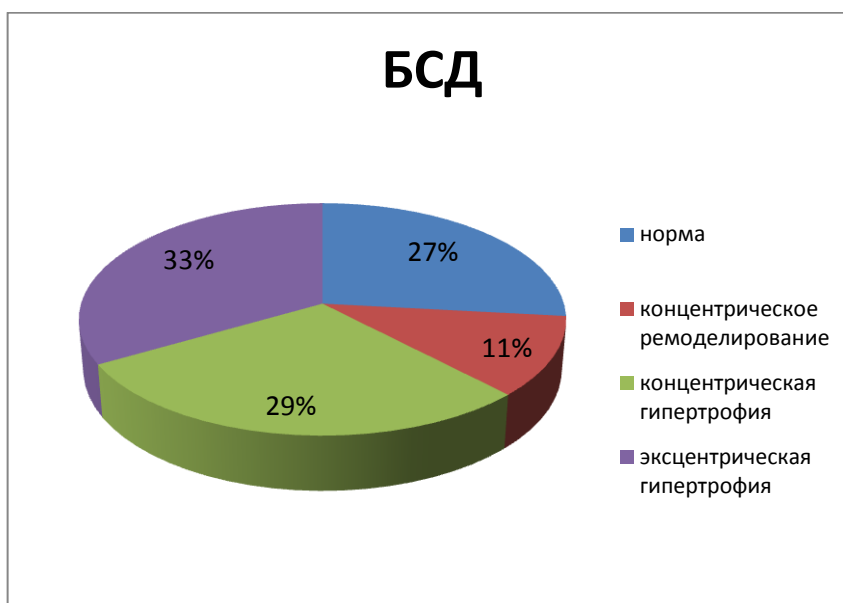
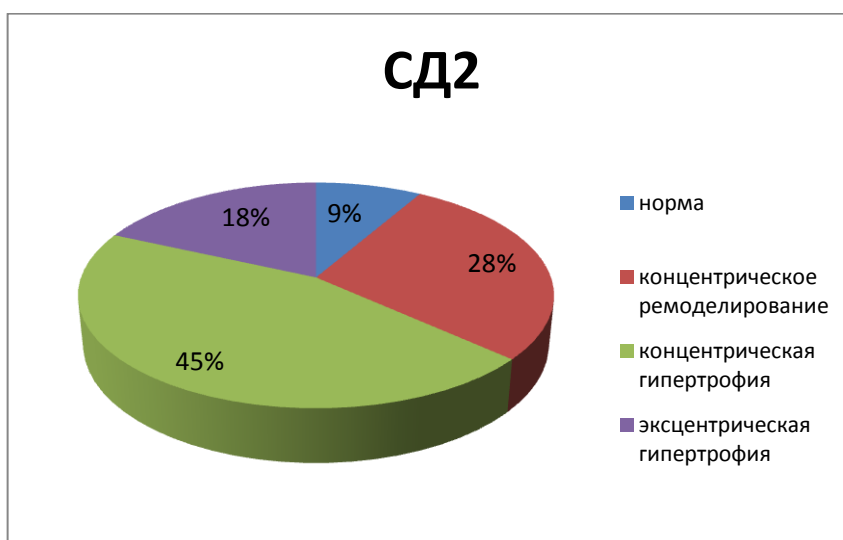
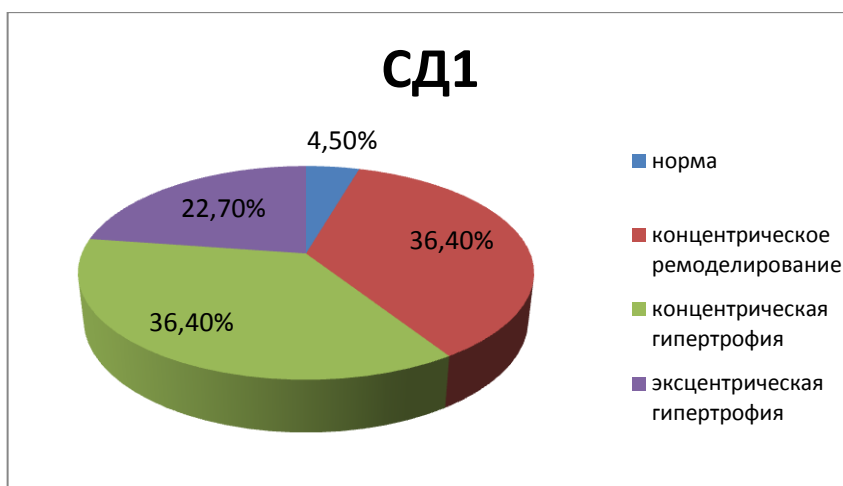


Рисунок 2. Оценка геометрии ЛЖ желудочка в исследуемых группах

Нормальная геометрия ЛЖ чаще всего наблюдалась у пациентов без нарушения углеводного обмена: СД1-4,5%, СД2-8,4%, без СД-26,7% ($p<0,05$). Концентрическое ремоделирование ЛЖ чаще встречалось у пациентов с СД1(36,4%) и СД2 (28,2%) в отличие от пациентов без СД (11,1%) ($p<0,05$). Концентрическая гипертрофия встречалась чаще у пациентов с СД, однако, значимого различия достигнуто не было. Точно также не было разницы и между частотой встречаемости эксцентрической гипертрофии в обследуемых группах. Увеличение массы ЛЖ - независимый фактор риска сердечной недостаточности, который может развиваться при СД 2 независимо от повышения АД [20]. Диабетическая кардиомиопатия, характеризующаяся структурными и функциональными изменениями миокарда, в присутствие сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ) приводит к прогрессированию ГЛЖ и увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности [92]. Eguchi K. с соавт. описали значимые ассоциации между СД, ожирением и риском развития ГЛЖ [60]. Кроме того, определена взаимосвязь ожирения и концентрической ГЛЖ независимо от АГ [281].

Все пациенты были консультированы кардиологом. Несмотря на то, что частота встречаемости ХСН 2-3 ФК (NYHA) была выше у лиц с СД, статистически достоверной разницы в сравнении с лицами без СД достигнуто не было.

В группе с СД1 безболевая форма ишемии миокарда диагностирована у 3 пациентов (12%), среди пациентов с СД2 у 4 пациентов (5,5%), в группе без СД у всех пациентов отмечалась типичная клиническая картина ИБС. Частота реваскуляризации миокарда была сопоставима во всех трех группах, что объясняется включением пациентов в исследование, уже подвергшихся КАГ, т.е. с выраженной кардиальной патологией. Следует отметить значимое превышение частоты многососудистого поражения КА у больных СД1 и СД2 по сравнению с лицами без СД, определяющего неблагоприятный прогноз. Полученные результаты согласуются с многочисленными литературными данными о

распространенности коронароангиосклероза при нарушении углеводного обмена [222, 176].

Оценка применяемой антиагрегантной терапии и препаратов группы бета-блокаторов не показала достоверных различий, в то время как применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина II (ИАПФ /БРА) и диуретиков было выше у пациентов с СД. Статистически достоверная разница была получена при сравнении пациентов с СД2 и без СД ($p=0,004$, $p=0,02$ соответственно). Воздействие на ренин-ангиотензиновую систему препаратов групп ИАПФ и БРА обуславливает их органопротективный эффект (нефро- и кардиопротективный) [142] и высокую эффективность в профилактике и лечении ДН и ХСН, чем объясняется столь высокая частота применения.

Все пациенты с СД1 получали терапию аналогами человеческого инсулина в базис-болюсном режиме. Один пациент находился на непрерывной подкожной инфузии инсулина при помощи инсулиновой помпы. Диетотерапию получали 5 (7%) пациентов с СД2, терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (1 или более)- 26 человек (36%), инсулинотерапию (преимущественно аналогами человеческого инсулина) - 42 (57%). Среди ПССП применялись: препараты группы сульфанилмочевины (18 человек), глиниды (1 человек), бигуаниды (12 человек), ингибиторы дипептидилпептидазы -4 (8 человек). 34 пациента получали интенсифицированную инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, 8 пациентов находились на комбинированной сахароснижающей терапии (инсулин продленного действия + ПССП).

При оценке курения, как признанного фактора риска развития атеросклероза, достоверных различий между группами достигнуто не было. В группе с СД1 из 28% пациентов курение в анамнезе было у 12% пациентов, в группе с СД2 из 27,4% у 19,2% пациентов, в группе пациентов без СД из 16% у 10%. Длительность курения была сопоставима у пациентов с СД2 и лицами без СД (30 [20;40] vs 20 [15;25]), при этом значительно выше в группе пациентов с СД2 в отличие от лиц с СД1 (30 [20;40] vs 15 [5;20], $p=0,005$) в соответствии с

разницей в возрасте. Интенсивность курения (количество сигарет в день) была сопоставима в обеих группах – 20 [10; 20] у больных СД1 и 20 [20; 30] у больных СД2.

Таким образом, пациенты с СД, включенные в наше исследование, демонстрировали большую длительность диабета и АГ, развернутую картину микро-и макрососудистых осложнений, коронарные события в анамнезе, высочайший риск общей и кардиоваскулярной смертности.

3.2. Распространенность сочетанного поражения коронарных, брахиоцефальных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей у больных СД

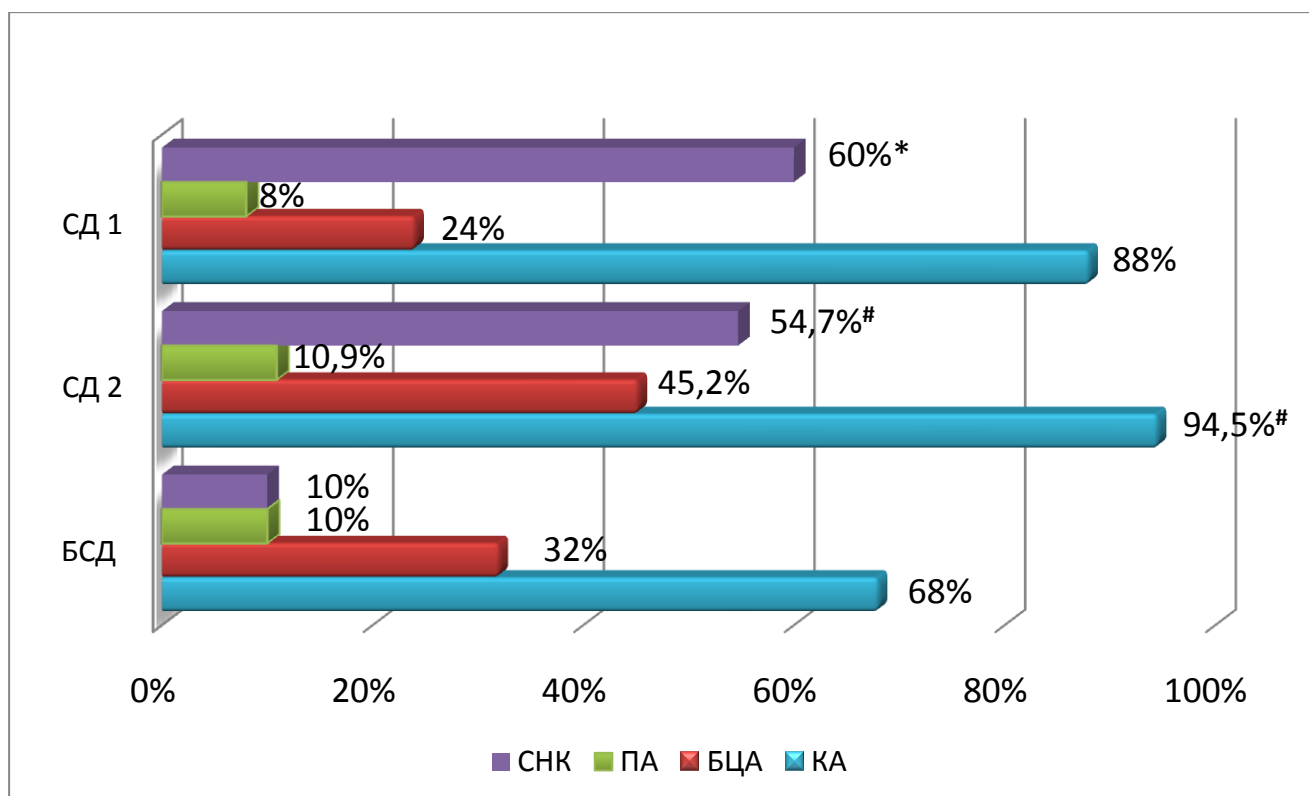
Мультифокальный атеросклероз - системное заболевание, характеризующееся поражением КА, БЦА и периферических артерий, являющееся главной причиной смерти в общей популяции. Прогноз этих пациентов зависит от количества вовлеченных сосудистых бассейнов в атеросклеротический процесс. Согласно данным регистра REACH риск развития сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ОНМК колеблется от 3% до 5,5% среди пациентов с поражением одного сосудистого бассейна, от 5,5 до 7,8% среди пациентов с поражением 2-х сосудистых бассейнов, в то время как у пациентов с ИБС, цереброваскулярной болезнью и поражением периферических артерий увеличивается на 9,2% [244].

По данным литературы поражение БЦА связано с более высокой распространенностью ИБС [181], среди пациентов перенесших каротидную эндартерэктомию 25 % имели бессимптомную ИБС [229]. Кроме того, поражение периферических артерий является маркером атеросклеротического поражения КА [181].

В нашей работе по данным инструментальных методов исследований (КАГ, УЗДС) проведена оценка распространенности атеросклеротического поражения КА и экстракоронарных артерий в обследуемых группах пациентов

(рисунок 3). По результатам КАГ гемодинамически значимый стеноз КА (более 70%) чаще выявлялся у больных СД (СД1-88%, СД2-94,5, без СД-68%). Значимо этот показатель различался между группами 2 и 3 (СД2 и лица без СД) ($p=0,0001$). При сравнении пациентов с СД1 с пациентами без СД различия не достигали статистической значимости ($p=0,06$). Подобные различия отмечены и в частоте многососудистого поражения КА (СД1-76%, СД2-80,8%, без СД-56%). У пациентов СД2 многососудистое поражение КА встречалось статистически значимо чаще, чем у лиц без СД ($p=0,003$), сопоставимых по возрасту. Для пациентов с СД1 также была характерна высокая распространенность многососудистого поражения КА (76%), но она не достигла статистической значимости. При этом самое неблагоприятное поражение КА - гемодинамически значимое поражение левой КА в группе с СД1 встречалось у 2 пациентов, в группе с СД2 у 7 пациентов, в группе без СД - у 6 пациентов. В исследуемых группах от 5,5 до 32% при проведении КАГ встречался гемодинамически незначимый стеноз КА или КА были интактны (при наличии высокого риска ИБС).

По данным УЗДС значимый стеноз СНК чаще выявлялся у больных СД (при СД1 60%, при СД2 54,7%), чем у лиц без СД (10%) ($p<0,0001$). Частота поражения ПА и БЦА была практически сопоставима у пациентов с СД2 и группы без СД (ПА: 10,9% vs 10%, БЦА: 45,2% vs 32% соответственно). У больных СД1 стеноз БЦА и ПА выявлялся в 24% и 8% случаев соответственно. В группе СД2 у 3 пациентов диагностирован двусторонний стеноз ПА, в группе без СД у 2 пациентов, в то время как у пациентов с СД1 поражение данного бассейна носило односторонний характер.

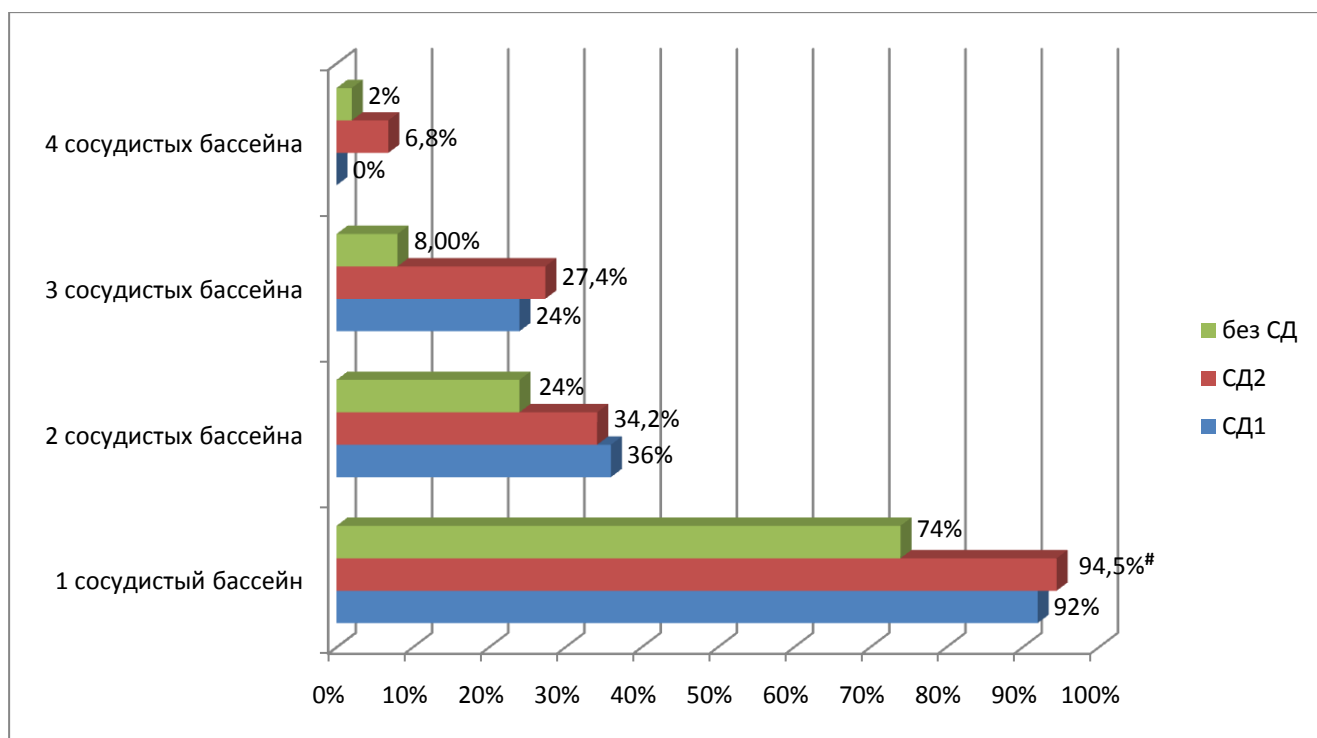


* $p < 0,05$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

$p < 0,05$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 3. Частота значимых стенозов сосудов у больных СД1, СД2 и без СД

Проведена оценка частоты выявления сочетанного атеросклероза в обследуемых группах. Поражение 2-х и более сосудистых бассейнов отмечалось при СД2 у 68,4% пациентов (2-х – 34,2 %, 3-х – у 27,4 %, 4-х - у 6,8%), в группе без СД – 34% (2-х - у 24%, 3-х – у 8%, 4-х - у 2%) ($p=0,0002$). У больных СД 1 определялось в 36% поражение 2-х сосудистых бассейнов, в 24 % случаев - 3-х сосудистых бассейнов, что также статистически чаще чем у пациентов без СД ($p=0,03$) (рисунок 4).



$p < 0,05$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 4. Частота сочетанных стенозов у больных СД1, СД2 и без СД

Частота мультифокального атеросклероза у больных СД в нашем исследовании (68% при СД2 и 60% при СД1) значительно превышала аналогичный показатель исследований CAPRIE, REACH, AGATHA (26 до 35%) [42, 248, 76], где больные диабетом составляли до 35%. Такое же превышение отмечено при сравнении со скрининговыми исследованиями японской и итальянской популяции больных СД2 – 22% и 49% [164, 193]. Пациенты нашего исследования представляли собой селективную выборку с очень высоким коронарным риском, требовавшем проведения КАГ. Закономерно, что они могли продемонстрировать соответствующие высокие показатели распространенности сочетанного атеросклеротического поражения сосудистых бассейнов. Наши данные согласуются с результатами работы Сумина А.Н. с соавт., где проводилась оценка частоты мультифокального атеросклероза у больных (в том числе с СД2) с ИБС перед выполнением операции коронарного шунтирования. В группе пациентов с СД2 мультифокальный атеросклероз был диагностирован в 46,1% случаев (2 бассейна-31,2%, 3 бассейна-13,3%, 4 бассейна-1,6%), в группе

без СД в 33,1% случаев (2 бассейна-27,4%, 3 бассейна-5,4%, 4 бассейна-0,3%) [10].

Все пациенты с СД были разделены на две группы с учетом числа пораженных сосудистых бассейнов (1 и 2 и более) (таблица 2), поскольку именно мультифокальный атеросклероз мог уравнивать ближайший и отдаленный прогноз обследуемых пациентов независимо от типа диабета и их возраста. Основанием для такого анализа послужили рекомендации IDF [105], согласно которым больные СД1 старше 30 лет и при наличии почечной патологии в любом возрасте сопоставимы по кардиоваскулярному риску с больными СД2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с СД в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов

Параметры	1 сосудистый бассейн n=27	P	2 и более сосудистых бассейна n=65
Возраст, годы	59 [47; 66]	0,36	62 [54; 69]
ИМТ, кг/м ²	29,5 [27,3; 33,4]	0,05	28,4 [24,7; 31,5]
Длительность СД, годы	11 [4; 22]	0,11	15 [9; 25]
АГ, n (%)	27 (100)	0,2	62 (95,4)
Длительность АГ, годы	10 [5; 17]	0,3	12 [6; 20]
ИМ в анамнезе, n (%)	13 (48,1)	0,2	41 (63,1)
ОНМК в анамнезе, n (%)	—	0,02	11 (16,9)
ХСН 2-3 ФК (NYHA), n%	2 (7,4)	0,1	14 (21,5)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	93 [78; 109]	0,00006	65 [39; 84]
САД, мм рт.ст	130 [120; 139]	0,2	140 [130; 145]
ДАД, мм рт.ст	80 [75; 85]	0,2	80 [70; 80]
Холестерин общий, ммоль/л	4,5 [4,1; 5,4]	0,7	4,7 [3,7; 5,4]
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [1,9; 3,6]	0,6	2,6 [2; 3,4]
ЛПВП, ммоль/л	1 [0,8; 1,2]	0,4	1,05 [0,87; 1,2]

Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1; 2,5]	0,7	1,6 [1,1; 2,1]
HbA1c, %	7,5 [6,6; 8,5]	0,025	8,2 [7,5; 9,2]
ФВ, %	53 [45; 58]	0.5	52 [47,3; 56]
МЖП, мм	12 [11; 13]	0.4	12,3 [11,3; 13,7]
ИММЛЖ, г/м ²	113,9[95,3; 126,2]	0,03	127 [105,2; 145,0]
Стентирование КА, n%	14 (51,8)	0.9	33 (50,7)
АКШ, n%	3 (11,1)	0.2	15 (23,1)
Однососудистое поражение миокарда, n%	10 (37)	<0,001	3 (4,6)
Многососудистое поражение миокарда, n%	16 (59,2)	<0,001	62 (95,4)

Обе группы пациентов не отличались по возрасту, ИМТ, длительности СД, длительности и частоте встречаемости АГ. ИМ в анамнезе был сопоставим в обеих группах, в то время как ОНМК значительно чаще встречалось у пациентов с мультифокальным атеросклерозом ($p=0,02$). Как уже ранее обсуждалось, пациенты со сниженной СКФ относятся к группе высокого риска кардиоваскулярных событий, так и в нашей работе продемонстрировано снижение СКФ в группе пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сосудов в отличие от пациентов с поражением одного сосудистого бассейна ($p=0,00006$).

В группе пациентов с поражением двух и более сосудистых бассейнов отмечалась наиболее выраженная декомпенсация углеводного обмена ($p=0,02$). Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний сложный и многофакторный, в ряду традиционных факторов риска, таких как курение, ожирение, АГ, СД признан самостоятельным независимым фактором риска [145].

Как и следовало ожидать, в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом, частота однососудистого поражения миокарда встречалась значительно реже, а многососудистое поражение миокарда выявлено практически у всех пациентов, в отличие от лиц с поражением одного сосудистого бассейна.

У пациентов с поражением двух и более сосудистых бассейнов также определен более высокий ИММЛЖ. Нами были получены ассоциативные связи ММЛЖ с креатинином ($r= 0,333$) и с фибриногеном ($r= 0,326$) в группе пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением, в то время как у пациентов с поражением 1 сосудистого бассейна определена отрицательная корреляционная связь ММЛЖ с ФВ ($r= - 0,459$). Возможно, что повышение ИММЛЖ и положительные корреляции с креатинином обусловлены снижением почечной функции в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Так, Foley RN с соавт. показали, что повышение ИММЛЖ является маркером сердечно-сосудистой патологии у пациентов с почечной дисфункцией [73]. У лиц с сочетанной сосудистой патологией чаще выявлялась ХСН 2-3 ФК (NYHA).

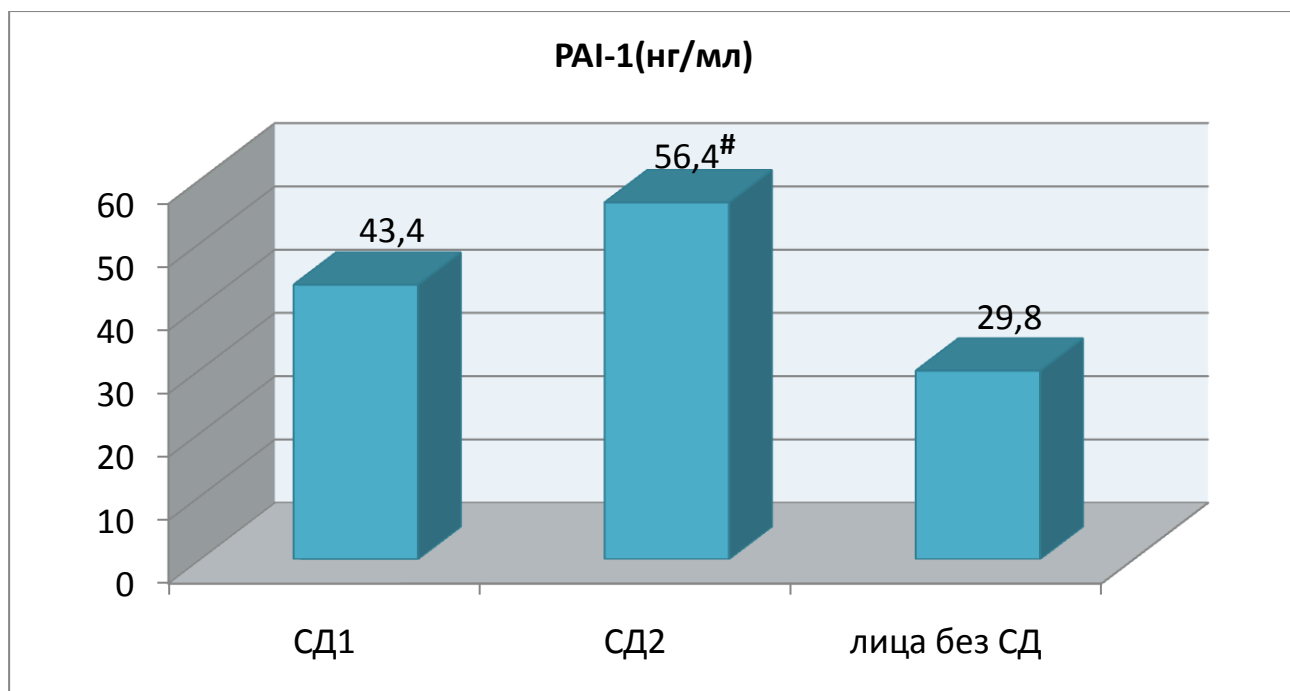
Таким образом, пациенты с СД2 представленного исследования значимо чаще имели 2-х, 3-х и даже 4-х бассейновый атеросклероз по сравнению с лицами без СД при близких клинических характеристиках (возраст, ИМ, ОНМК в анамнезе, курение, СКФ). У больных СД1, включенных в исследование, кардиоваскулярная патология имела тесную связь с ДН – 56% этих пациентов имели ХБП 3-5 стадий, включая лиц с трансплантированной почкой.

Сочетанное поражение двух и более сосудистых бассейнов у больных СД значимо чаще определялось при снижении СКФ, хронической декомпенсации углеводного обмена, ишемическом событии в анамнезе (ОНМК), многососудистом поражении миокарда, более выраженной ГЛЖ.

3.3 Оценка функционального состояния эндотелия, медиаторов воспаления, факторов гемостаза и маркеров сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом

Поиск биомаркеров распространенного атеросклеротического процесса предполагает оценку функционального состояния эндотелия, роли медиаторов воспаления и факторов гемостаза. Эти вопросы особенно актуальны для больных СД, отличающихся высоким риском кардиоваскулярной патологии.

При оценке важнейшего ингибитора активации фибринолиза-РАI-1 выявлено повышение уровня у пациентов с СД (рисунок 5). Достоверное различие определено между группами 2 и 3 ($p=0,0003$), что согласуется с данными литературы, где отмечается ассоциация между ожирением, СД и повышенным уровнем РАI-1 [221].



[#] $p=0,0003$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 5. Уровень ингибитора активатора плазминогена -1(РАI-1)

В группе 1 выявлены сильные положительные корреляции с длительностью АГ ($r=0,547$, $p<0,05$) (рисунок 6). У пациентов с СД2 определены положительные корреляции с возрастом ($r=0,24$, $p<0,05$), с САД ($r=0,238$, $p<0,05$). У лиц без СД выявлена отрицательная корреляция с ЛПВП ($r= -0,29$, $p<0,05$).

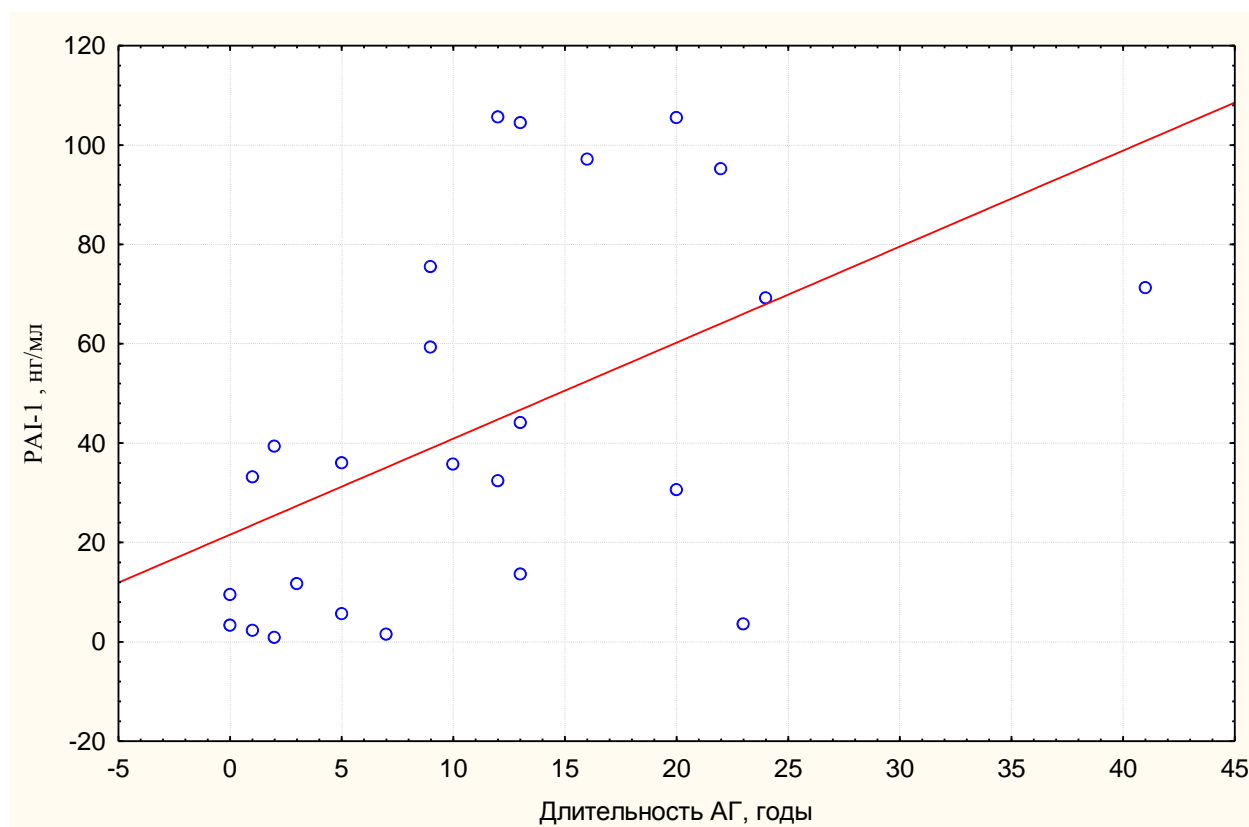
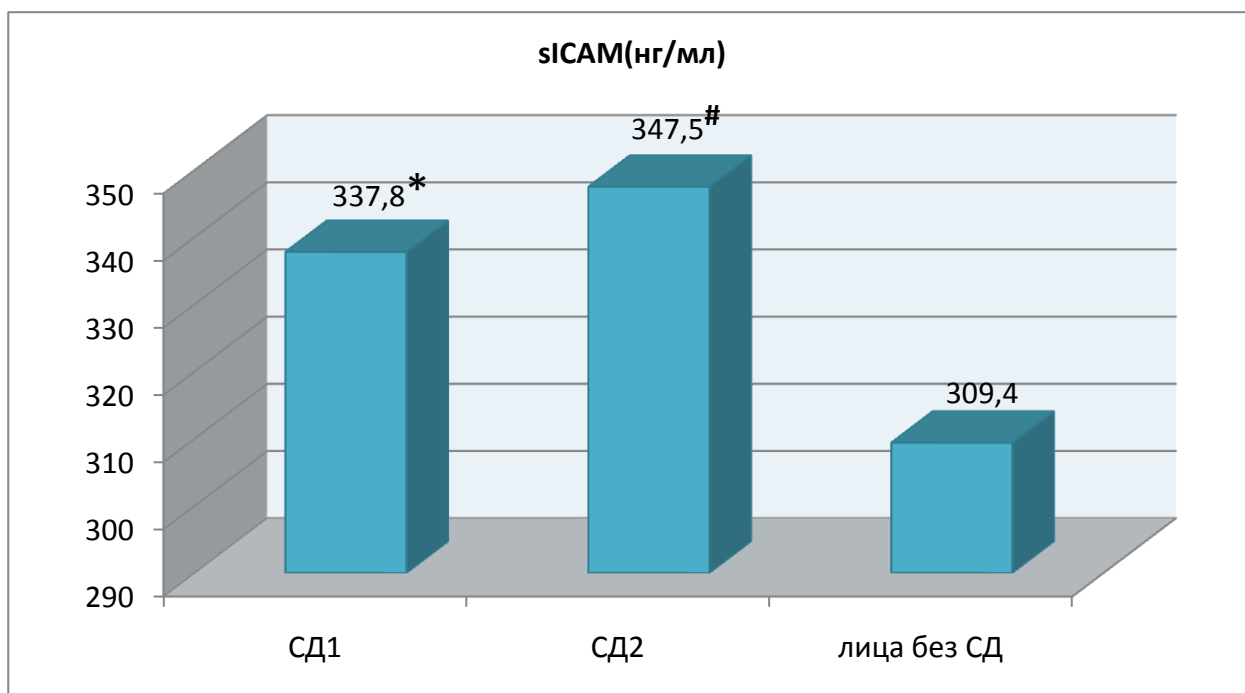


Рисунок 6. Взаимосвязь РАI-1 с длительностью АГ в группе 1

Согласно данным литературы, повышенный уровень РАI-1 является прогнозирующим для сердечно-сосудистых событий в общей популяции, а в присутствии СД2 увеличивает этот риск [30]. Его повышенная продукция обусловлена увеличением массы жировой ткани, гиперинсулинемией, гипергликемией и дислипидемией [15].

В нашей работе проведена оценка факторов, синтез которых резко увеличивается при активации эндотелия - растворимых молекул адгезии sICAM и sVCAM. У пациентов с СД выявлено повышение уровня sICAM в сравнении с лицами без СД (рисунок 7).



* $p=0,04$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

$p=0,006$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 7. Уровень молекул межклеточной адгезии (sICAM) в исследуемых группах

В группе с СД1 выявлена сильная положительная корреляция SICAM с ЛПНП (рисунок 8) ($r=0,45$, $p<0,05$).

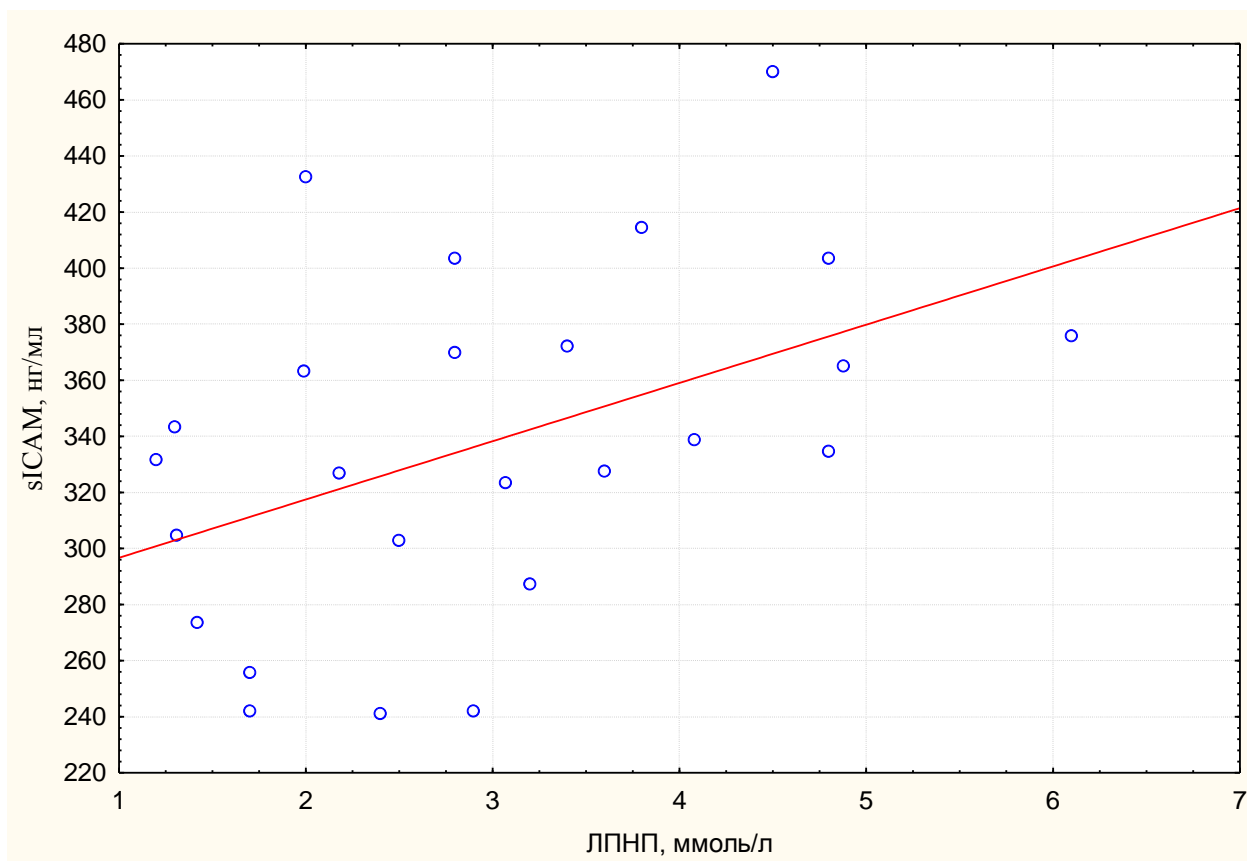
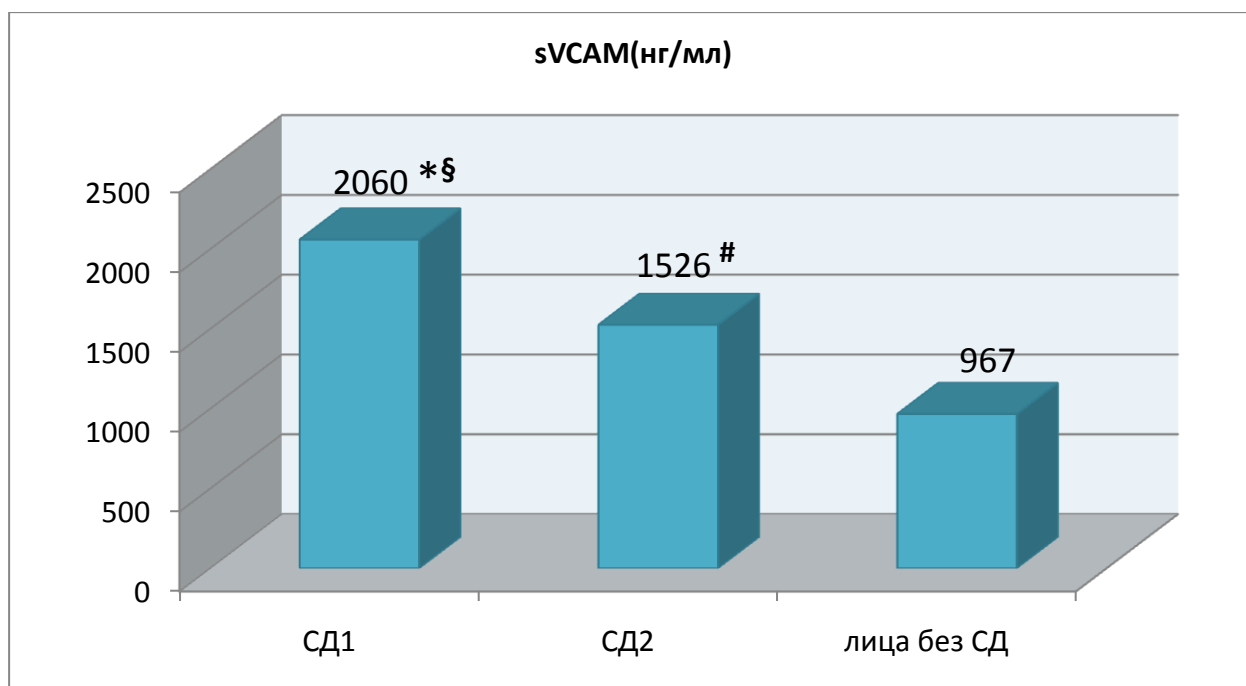


Рисунок 8. Взаимосвязь sICAM и ЛПНП в группе 1

Уровень sVCAM также был значимо повышен у пациентов с СД в отличие от пациентов без нарушения углеводного обмена (рисунок 9). В свою очередь, самый высокий его уровень определен у пациентов с СД1 (при сравнении с пациентами группы 2 ($p=0,0006$) и при сравнении с группой 3 ($p<0,001$)).



* $p < 0,001$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

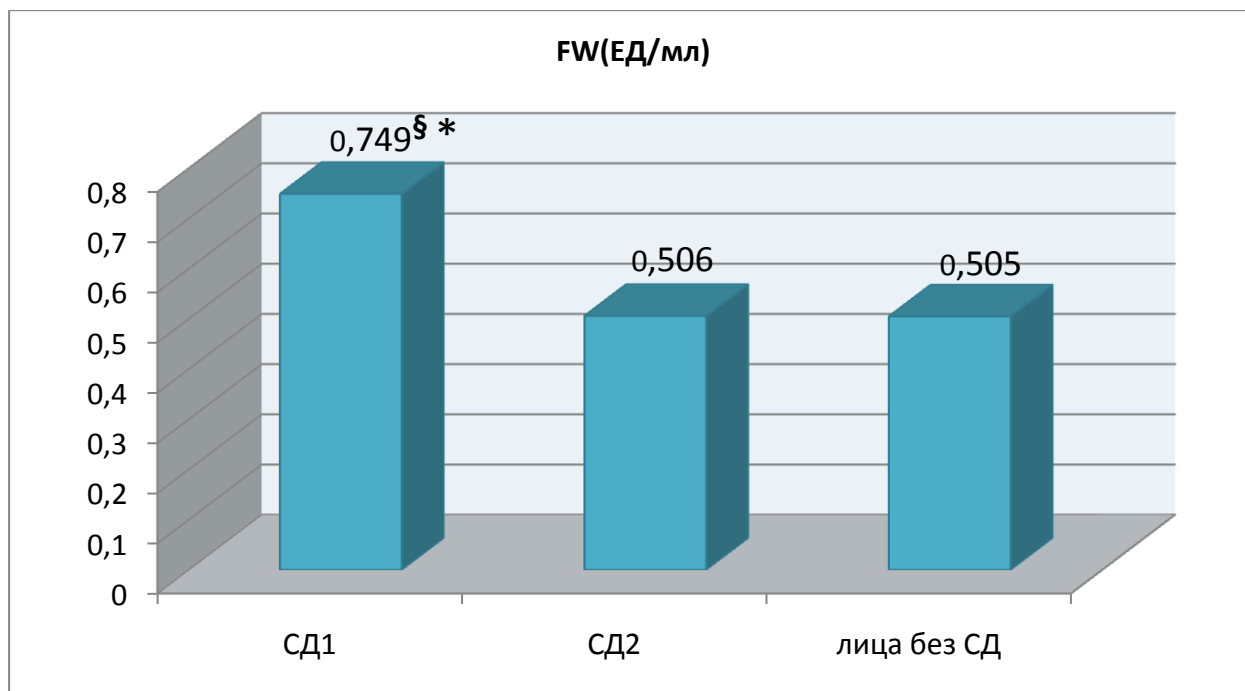
$p = 0,000003$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

§ $p = 0,0006$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами с СД2

Рисунок 9. Уровень молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM) в исследуемых группах

Повышенные концентрации сывороточных sVCAM-1 и sICAM-1 имеют взаимосвязь с коронаротромбозом, аортальным и каротидным атеросклерозом, поражением периферических артерий [171].

При оценке гликопротеина- FW выявлено значимое повышение у пациентов с СД1 в отличие от пациентов с СД2 и лиц без диабета (рисунок 10).



* $p=0,009$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

[§] $p=0,0007$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами с СД2

Рисунок 10. Уровень FW в исследуемых группах

Мы выявили положительные корреляции FW в группе 2 с креатинином ($r=0,277$, $p<0,05$), САД ($r=0,312$, $p<0,05$), ИММЛЖ ($r=0,318$, $p<0,05$). У пациентов без нарушения углеводного обмена положительные корреляции были определены с ЗСЛЖ ($r=0,361$, $p<0,05$), МЖП ($r=0,390$, $p<0,05$), с ММЛЖ ($r=0,365$, $p<0,05$) и также как и у лиц с СД2 с ИММЛЖ ($r=0,394$, $p<0,05$).

Полученные корреляции между уровнем FW и показателями кардиальной дисфункции подтверждают данные исследований, где отмечена взаимосвязь между повышением уровня исследуемого показателя и риском развития ИБС [167] и ишемического инсульта [182]. Выявленная положительная корреляционная связь с креатинином подтверждена исследованием Ноогп, где СКФ была обратно пропорциональна связана с sVCAM-1, FW и альбуминурией [241].

VEGF, гепарин связывающий фактор роста, главным образом секретируется сосудистыми эндотелиальными клетками и является

детерминантом сосудистого ремоделирования и формирования коллатералей [156]. По данным литературы повышенные уровни VEGF были обнаружены в стекловидном теле и плазме у пациентов с ДР и ДН, а также у пациентов с СД вне зависимости от наличия или отсутствия поражения сосудистого русла [173].

Повышение продукции VEGF коррелирует с поражением КА и принимает активное участие в неоваскуляризации [140]. Напротив, сниженная экспрессия VEGF была показана в миокарде пациентов с СД и острым коронарным синдромом [149]. В нашем исследовании уровень VEGF оказался сопоставим во всех трех группах, что, скорее всего, объясняется определенной выборкой пациентов (лица с выраженной кардиальной патологией) (рисунок 11).

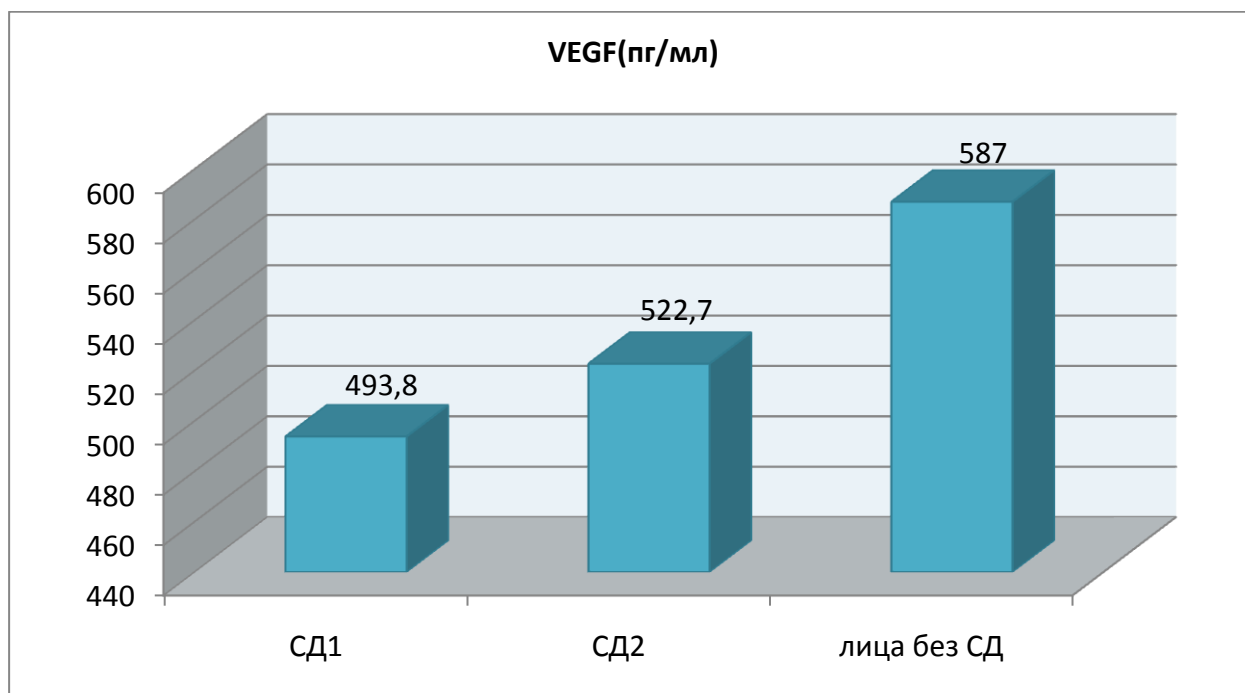


Рисунок 11. Уровень VEGF в исследуемых группах

В тоже время получены положительные корреляции у пациентов в группе 2 с HbA_{1c} ($r=0,308$, $p<0,05$) (рисунок 12) и длительностью АГ ($r=0,252$, $p<0,05$). У пациентов без нарушения углеводного обмена определена отрицательная взаимосвязь с ФВ ($r= - 0,345$, $p<0,05$).

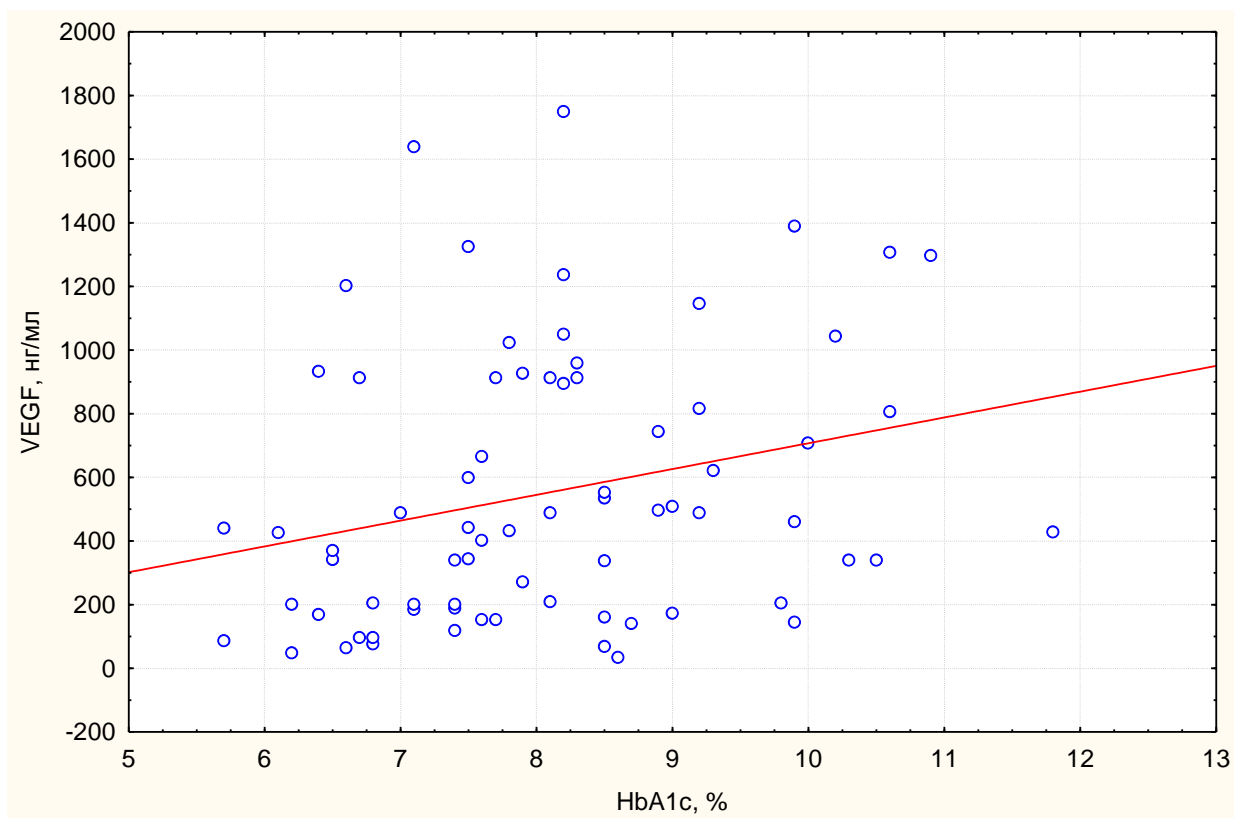
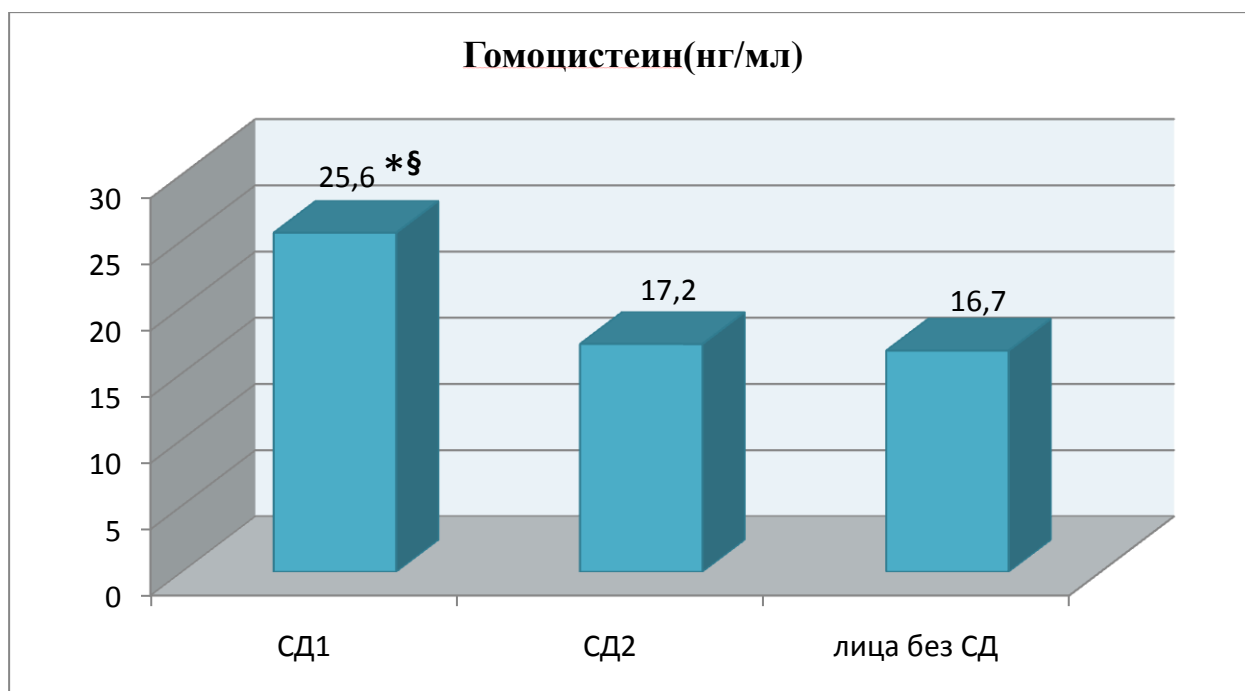


Рисунок 12. Взаимосвязь VEGF с HbA_{1c} в группе 2

Повышение уровня VEGF, согласно данным литературы, связано с частотой сердечно-сосудистых заболеваний, а также таким фактором риска как АГ [137]. Другое исследование, сообщило, что уровни VEGF были отрицательно связаны с каротидной растяжимостью, индексом артериальной жесткости, в страдающих от диабета и не страдающих от диабета группах пациентов [70]. Ранние исследования уже подчеркивали взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и VEGF [138, 139], что подтверждает связь между концентрацией глюкозы и регулированием ангиогенеза.

Анализ гомоцистеина показал его значимое увеличение у пациентов с СД1 в отличие пациентов с СД2 и лиц без СД (рисунок 13).



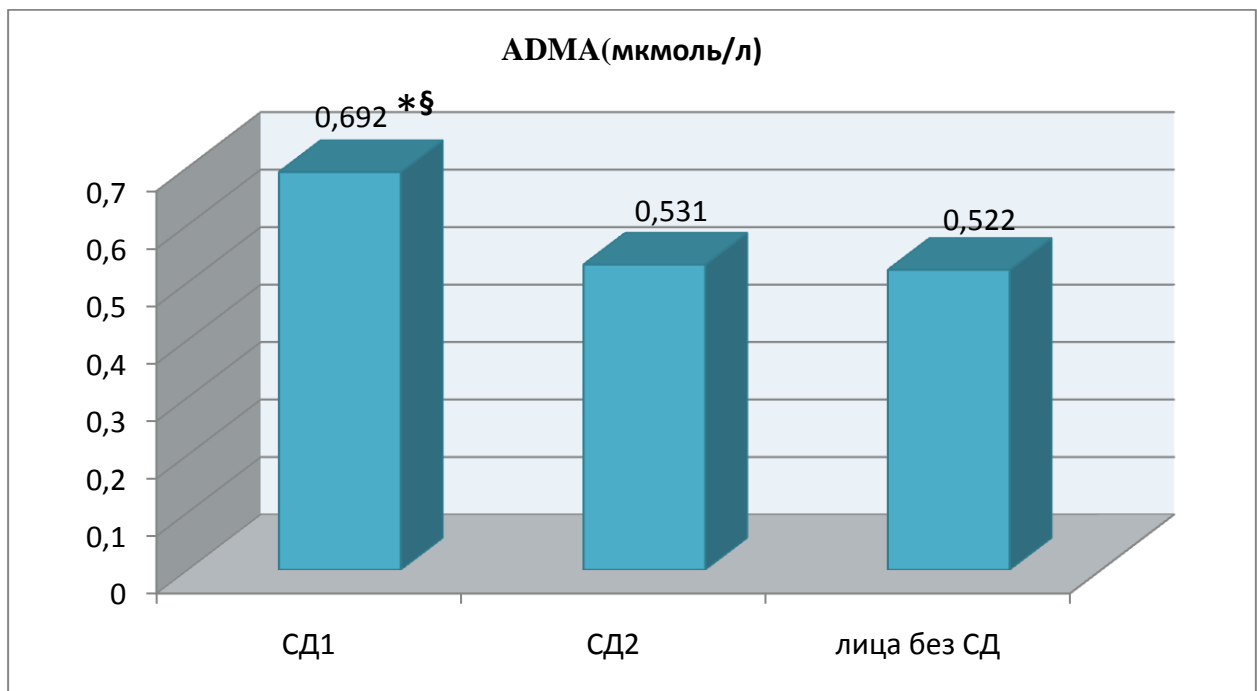
* $p=0,03$ при сравнении пациентов CD1 с пациентами без CD

§ $p=0,02$ при сравнении пациентов CD1 с пациентами с CD2

Рисунок 13. Уровень гомоцистеина в исследуемых группах

В группе пациентов с CD2 определены положительные корреляции гомоцистеина с креатинином ($r=0,297$, $p<0,05$) и отрицательная с СКФ ($r= - 0,245$, $p<0,05$), а также положительная корреляция с длительностью АГ ($r=0,315$, $p<0,05$) и возрастом ($r=0,291$, $p<0,05$). У лиц без нарушения углеводного обмена показаны положительные корреляции с уровнем креатинина ($r=0,401$, $p<0,05$) и с уровнем ДАД ($r=0,287$, $p<0,05$). Сообщается, что гипергомоцистеинемия характерна для пациентов со сниженной СКФ. Так, среди пациентов с ХБП она встречается в 36-89% в зависимости от стадии ХБП [141, 157, 158], в 70-75% у пациентов после аллотрансплантации трупной почки [279] и в 85-100% у пациентов с ТПН [108, 116]. Повышение плазменного уровня гомоцистеина связывают с повышением риска сердечно-сосудистых событий [274], в то время как его 25% снижение было связано с уменьшением риска развития поражения КА на 11% и снижением на 19% риска развития ОНМК [99].

Один из маркеров ЭД, играющий важную роль в развитии атеросклероза – ADMA. Как известно, ADMA способствует прогрессированию почечной патологии за счет повреждения эндотелиальной стенки сосудов клубочков [122], что и было продемонстрировано в нашей работе, где его уровень был значимо выше у пациентов с СД1, демонстрирующих преимущественное поражение почек, в отличие от пациентов с СД2 и лиц без нарушения углеводного обмена (рисунок 14).



* $p=0,000003$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

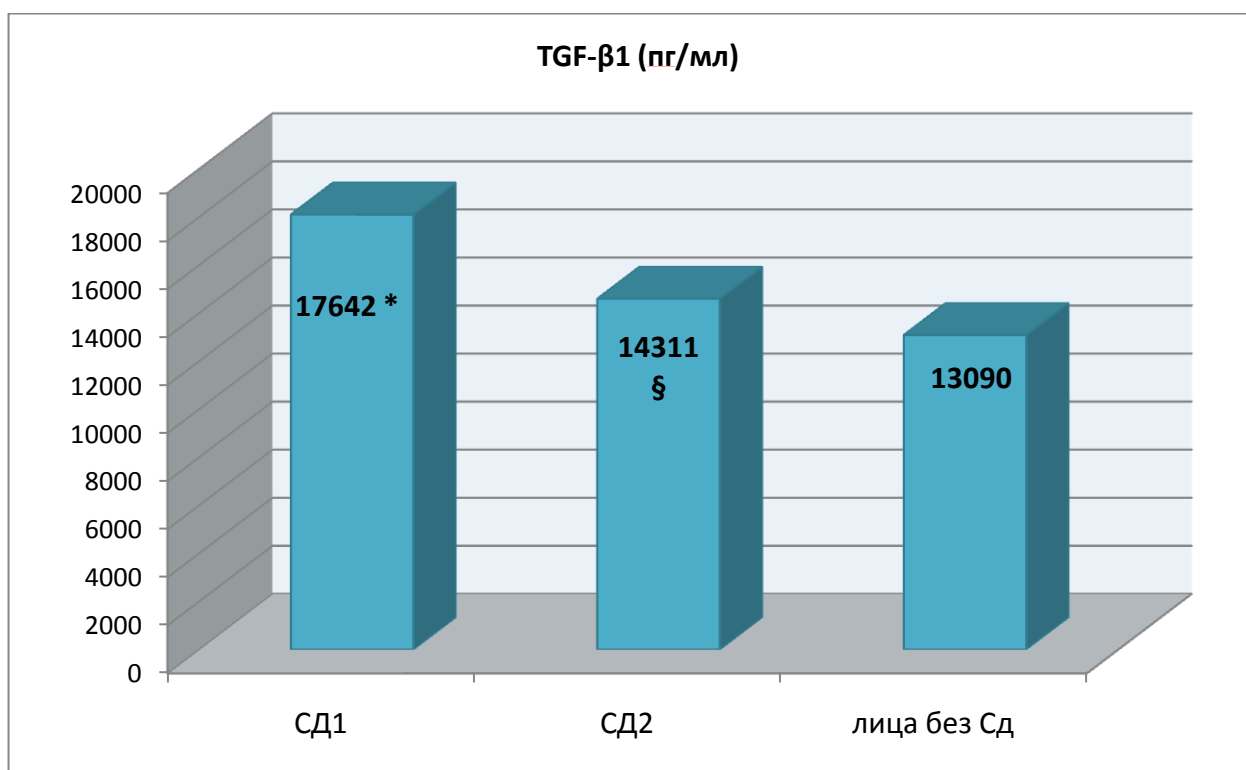
§ $p=0,000006$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами с СД2

Рисунок 14. Уровень ADMA в исследуемых группах

По данным литературы уровень ADMA значительно выше у пациентов с ИБС, в отличие от лиц без сердечно-сосудистой патологии [224] и у больных СД, имеющих в анамнезе ИМ или ОНМК [251]. Много исследований показали взаимосвязь между повышенными концентрациями ADMA и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Имеются данные о повышении плазменных концентраций исследуемого показателя у людей с заболеванием периферических артерий [163] и гипертрофической кардиомиопатией [55]. В исследовании LURIC

(Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health), включившем 2543 человека с ангиографически подтвержденной ИБС и 695 пациентов без ИБС показано, что смертность в следствие сердечно-сосудистых катастроф была отмечена в группе пациентов с уровнем ADMA во втором, третьем и четвертом квартилях [157].

Нами было получено статистически значимое повышение TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов с СД1 в отличие от пациентов с СД2 и пациентов без СД (рисунок 15).



* $p=0,007$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

§ $p=0,0003$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами с СД2

Рисунок 15. Уровень трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1)

TGF- β 1 –профибротический цитокин, избыточная экспрессия которого способствует развитию не только атеросклеротического поражения сосудов [192, 96], но и ДН [136], что возможно и объясняет его наибольшее значение у пациентов с СД1 с выраженной почечной дисфункцией.

Задействованность TGF- β 1 в развитии атерогенеза отражает отрицательная корреляция с ЛПВП у пациентов с СД2 ($r = -0,231993$, $p < 0,05$) (рисунок 16).

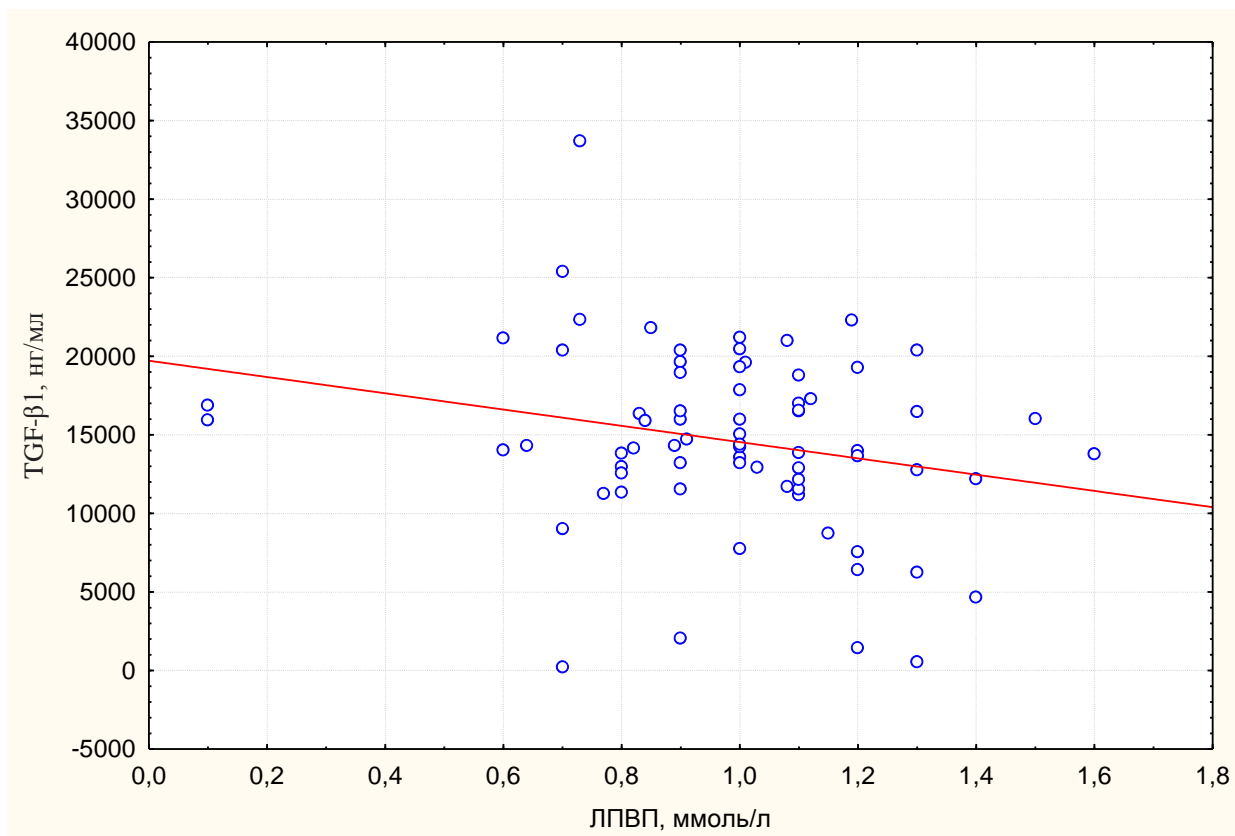


Рисунок 16. Взаимосвязь TGF- β 1и ЛПВП у пациентов с СД2

У пациентов с СД1 выявлена положительная корреляционная связь уровня TGF- β 1с уровнем ДАД ($r=0,486398$, $p < 0,05$) (рисунок 17).

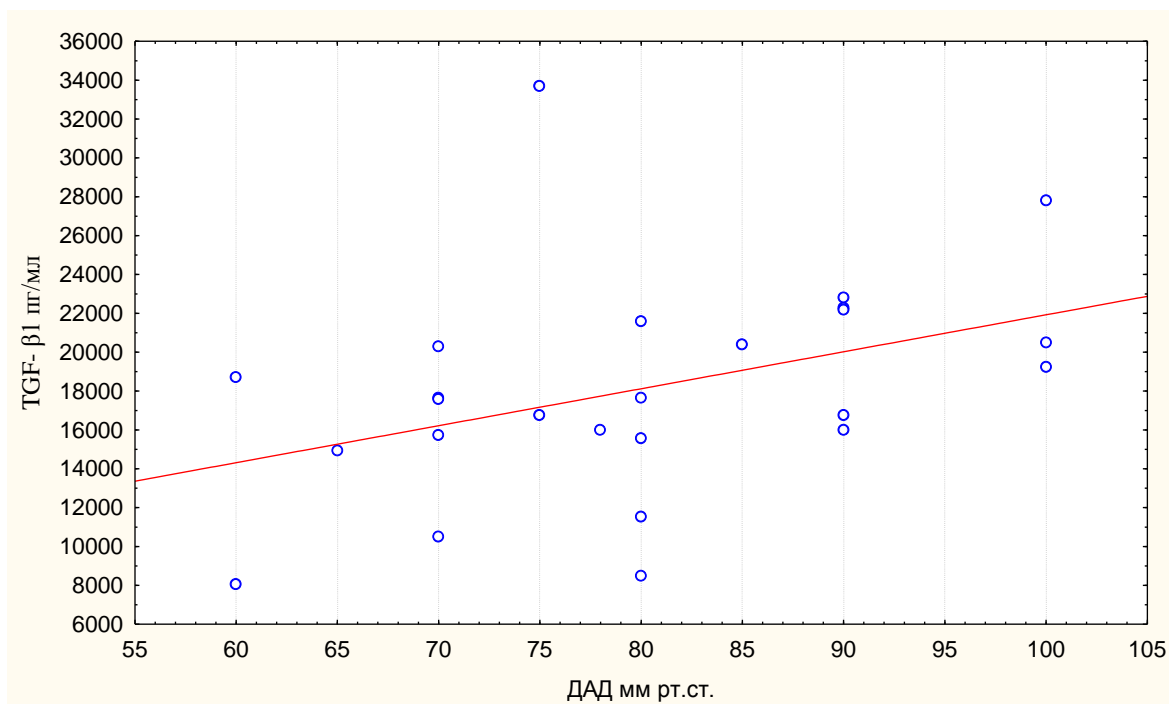


Рисунок 17. Взаимосвязь TGF-β1и ДАД у пациентов с СД1

Повышение сывороточного уровня TGF-β1 ассоциировано с воспалением, механическим давлением, повышением вазоактивных гормонов – факторами, имеющими сложившуюся репутацию стимуляторов фиброза. Пациенты с СД1, включенные в исследование продемонстрировали сильную корреляционную связь TGF-β1 с одним из ключевых игроков ЭД – sVCAM ($r=0,542$, $p<0,05$) (рисунок 18).

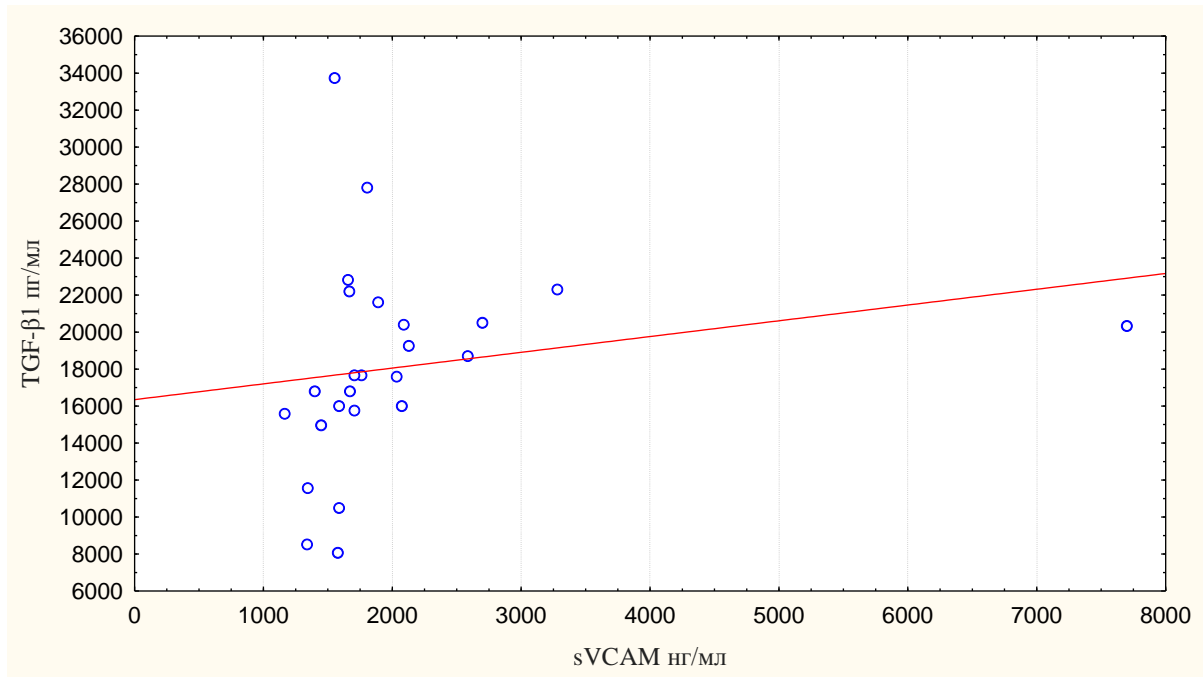
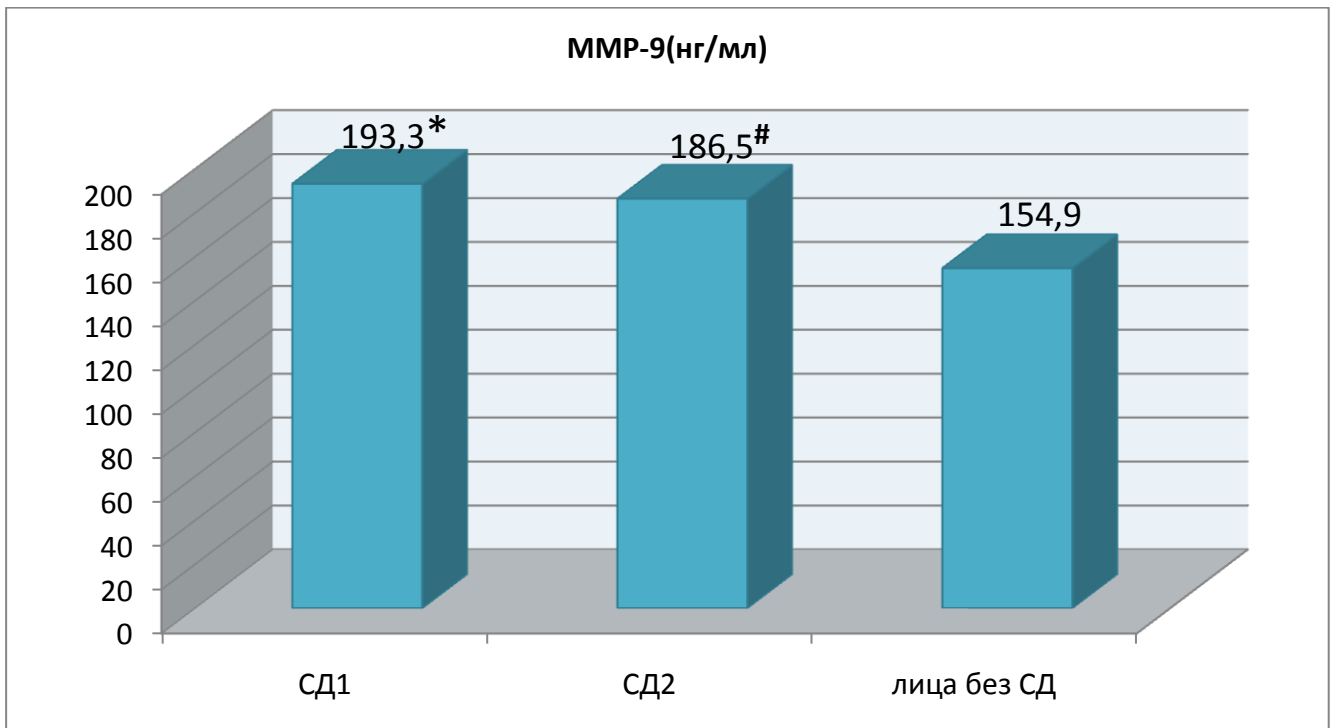


Рисунок 18. Взаимосвязь TGF-β1 с sVCAM у пациентов с СД1

MMP-9-протеиназы, действие которых направлено на деградацию внеклеточного матрикса, были значимо повышены у пациентов с СД в отличие от пациентов без нарушения углеводного обмена (рисунок 19).



* $p=0,02$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

$p=0,03$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 19. Уровень MMP – 9 в исследуемых группах

Согласно данным литературы увеличение концентрации ММР-9 было показано у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и с СД [53, 81, 52], а также с ИБС и почти сразу же после острых сердечно-сосудистых событий, в частности, после острого коронарного синдрома или ишемического инсульта [253], положительно коррелирующие с ЛПНП и отрицательно с ЛПВП [31]. Эти данные позволяют рассматривать ММР-9 как регулятор патологических процессов, включая ремоделирование сосудов и ангиогенез [161].

Роль металлопротеиназ в развитии ДН продемонстрирована исследованием, где показана ассоциация с МАУ у пациентов с СД1 [284].

Вероятно, столь значимое повышение ММР-9 у пациентов с СД, обусловлено его доказанной ролью в патогенезе тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани. В нашей работе выявлена отрицательная корреляция ММР-9 с СКФ у пациентов с СД1 ($r = -0,485$, $p < 0,05$) (рисунок 20). В группе СД2 определена положительная корреляционная связь с VEGF ($r = 0,422$, $p < 0,05$).

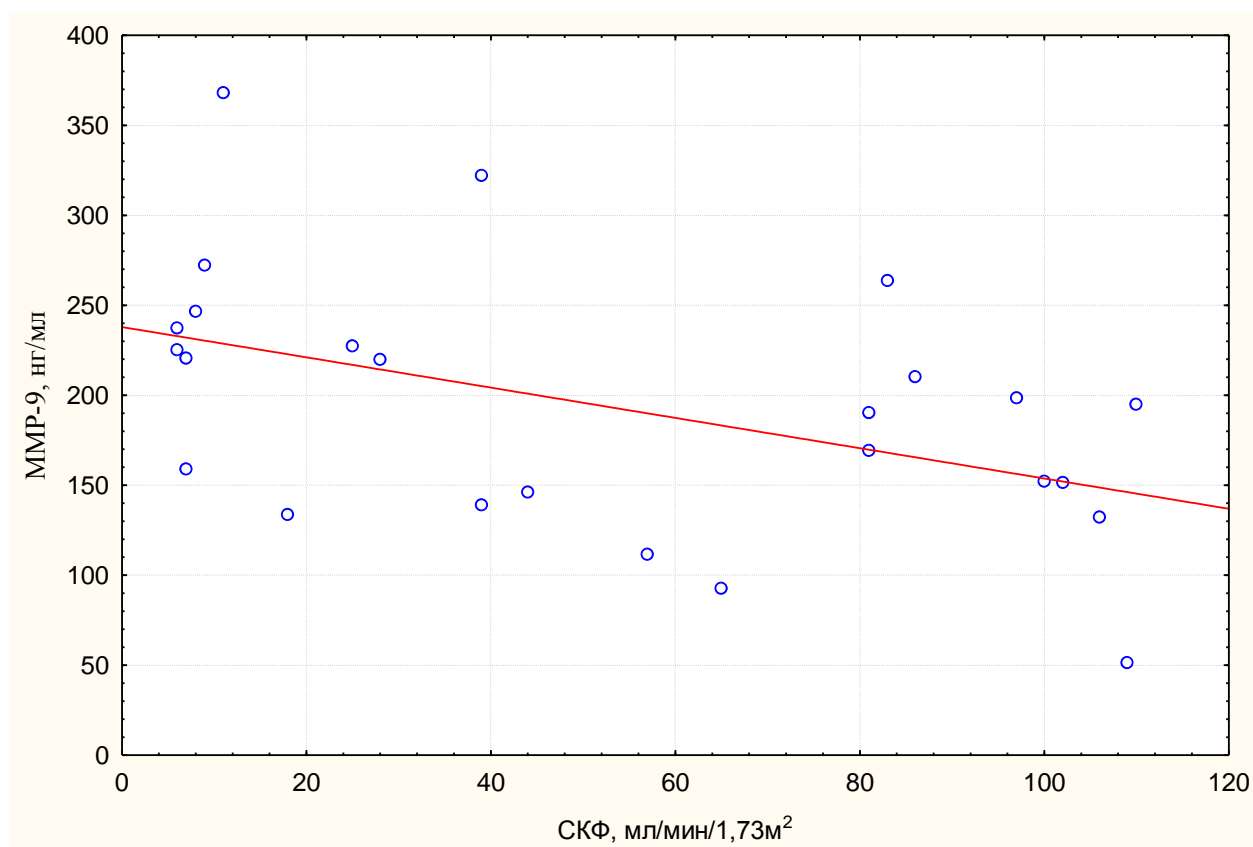


Рисунок 20. Взаимосвязь ММР-9 с СКФ в группе пациентов с СД1

При оценке хемокина-МСР-1 наиболее высокое значение было определено у пациентов с СД1, однако статистически значимого отличия в группах получено не было (рисунок 21). Широко известна роль МСР-1 в патогенезе развития атеросклероза. Под воздействием повреждающих факторов на эндотелий сосудов увеличивается секреция МСР-1 эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Под его воздействием происходит пролиферация гладкомышечных клеток с последующей секрецией провоспалительных цитокинов [179]. Возможно, отсутствие значимой разницы между исследуемыми группами обусловлено включением в исследование пациентов с выраженной кардиальной патологией, которая, как известно, ассоциирована с повышенной секрецией МСР-1.

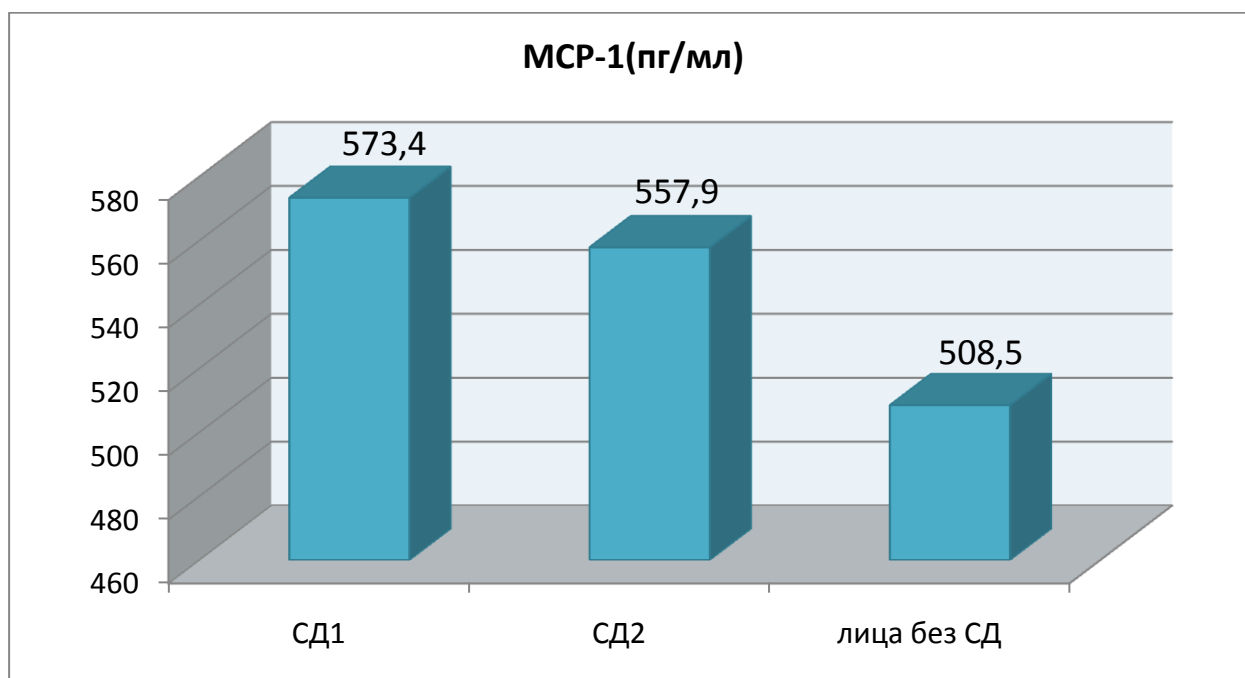


Рисунок 21. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1

Несмотря на отсутствие различий в 3-х группах, получена положительная корреляционная взаимосвязь с САД у пациентов с СД2 ($r=0,298, p<0,05$) (рисунок 22). В более раннем исследовании также была получена сильная корреляционная связь МСР-1 с САД ($p<0,01$) [91]. Во всех трех группах были получены корреляционные взаимосвязи с маркерами ЭД: в группе 1 с PAI-1 ($r=0,511, p<0,05$), в группе 2 с FW ($r=0,259, p<0,05$) и в группе 3 с sICAM ($r=0,301,$

$p < 0,05$), что отражает взаимосвязь профиброгенных медиаторов и маркеров ЭД в атерогенезе.

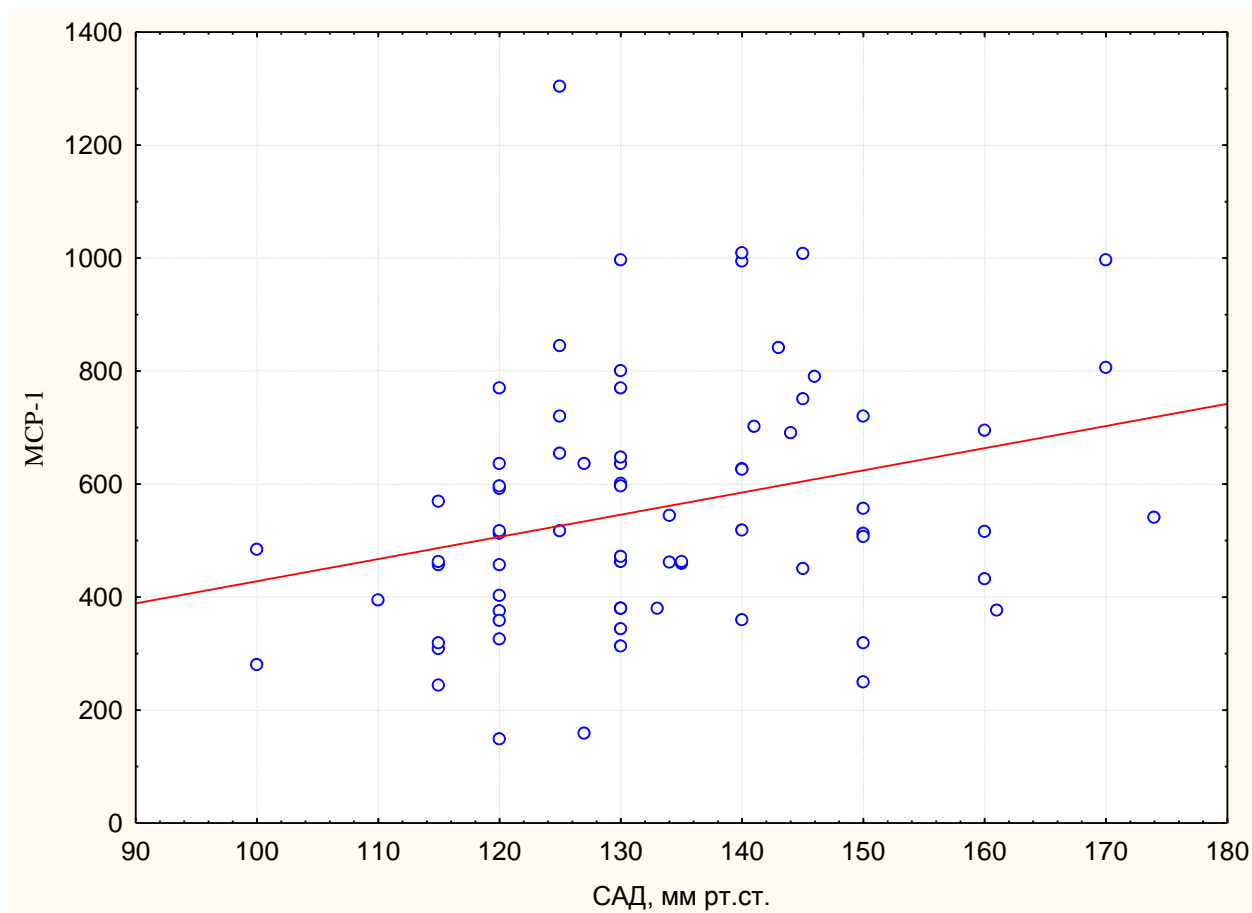
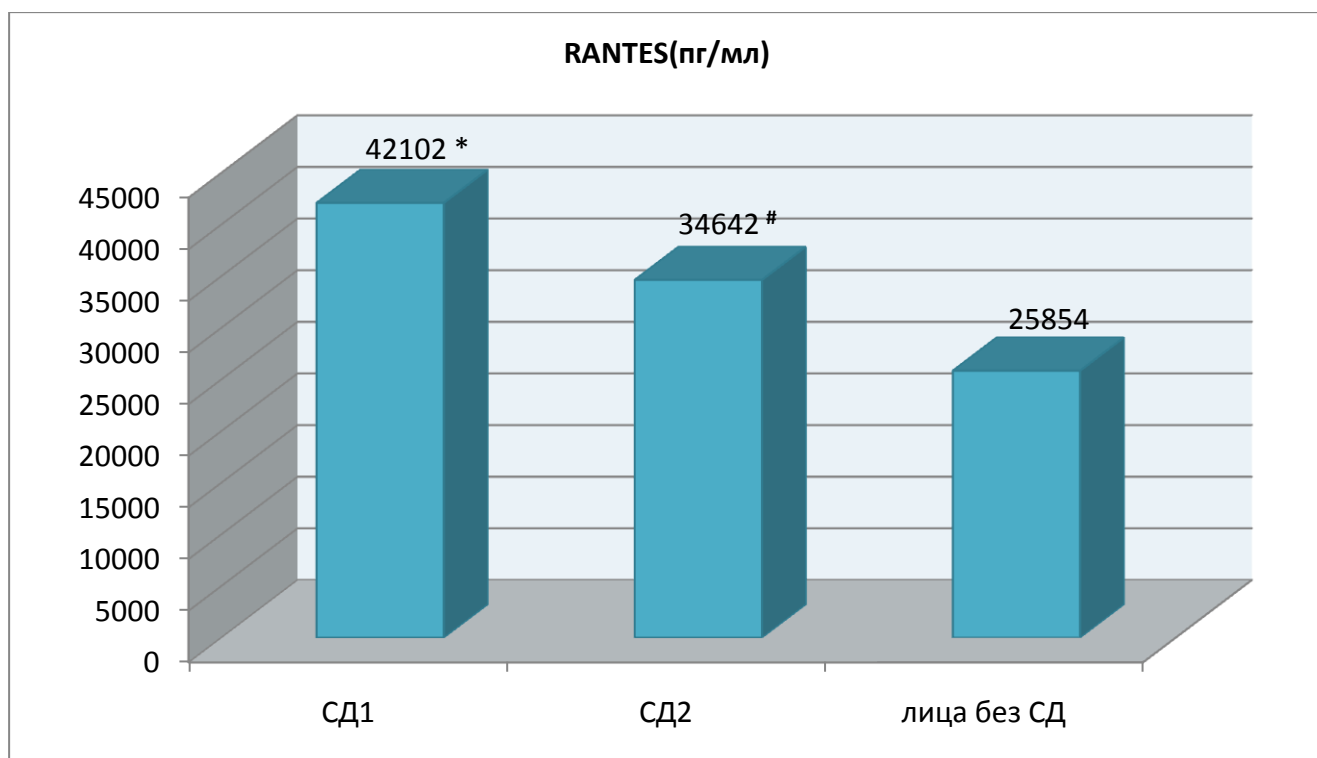


Рисунок 22. Взаимосвязь уровня МСР-1 и САД в группе пациентов с СД2

Еще одним профиброгенным медиатором является RANTES, имеющий репутацию фактора, индуцирующего окислительный стресс и действие цитокинов [24]. Нами продемонстрировано его значимое повышение у пациентов 1 и 2 групп (рисунок 23) при сравнении с лицами без СД ($p=0,0008$; $p=0,01$ соответственно). Наши данные согласуются с данными литературы о повышении этого показателя при нарушении углеводного обмена [154].



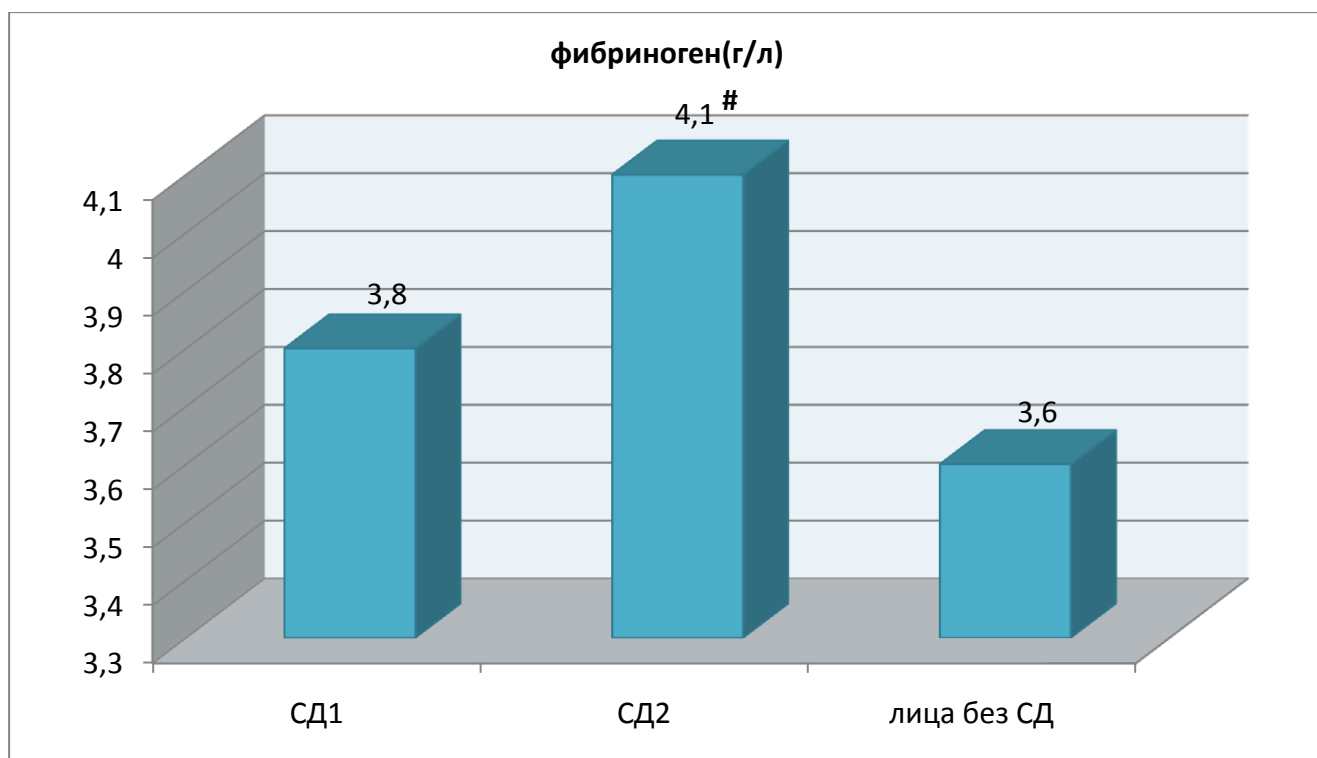
* $p=0,0008$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

$p=0,01$ при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 23. Уровень регулятора активации экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов (RANTES)

У пациентов с СД2 определена положительная корреляционная связь RANTES с ИММЛЖ ($r=0,237$, $p<0,05$), уровнем ЛПНП ($r=0,255$, $p<0,05$) и фибриногеном ($r=0,246$, $p<0,05$), закономерно отражая влияние на развитие кардиальной патологии при диабете. Более того, исследуемый фактор рассматривается как прогностический, ассоциированный с сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с СД [43].

Наряду с маркерами ЭД и профиброгенными медиаторами проведена оценка фибриногена – важнейшего компонента гомеостаза. Он имеет тесную взаимосвязь с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии, что было продемонстрировано в более ранних исследованиях [58]. В нашей работе выявлено повышение значимого показателя у пациентов с СД2 (рисунок 24).



[#] p=0,012 при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

Рисунок 24. Уровень фибриногена в исследуемых группах

Вполне закономерно, что в группе с СД2 выявлена положительная корреляция фибриногена с ИММЛЖ ($r=0,286$, $p<0,05$) и NT-proBNP ($r=0,263$, $p<0,05$), что подтверждает взаимосвязь с кардиальной патологией. Также в группе 2 определена отрицательная корреляция с СКФ ($r= - 0,235$, $p<0,05$) и положительная с креатинином ($r=0,331$, $p<0,05$), а также с FGF-23 ($r=0,371$, $p<0,05$), FW ($r=0,242$, $p<0,05$), RANTES ($r=0,246$, $p<0,05$), sVCAM ($r=0,233$, $p<0,05$) и sICAM ($r=0,238$, $p<0,05$). В группе 1 выявлены положительные корреляции с уровнем HbA1c ($r=0,42$, $p<0,05$) (рисунок 25) и VEGF ($r=0,43$, $p<0,05$). В группе 3 определена отрицательная корреляционная связь с ЛПВП ($r= - 0,28$, $p<0,05$), и положительная с PAI-1 ($r=0,318$, $p<0,05$).

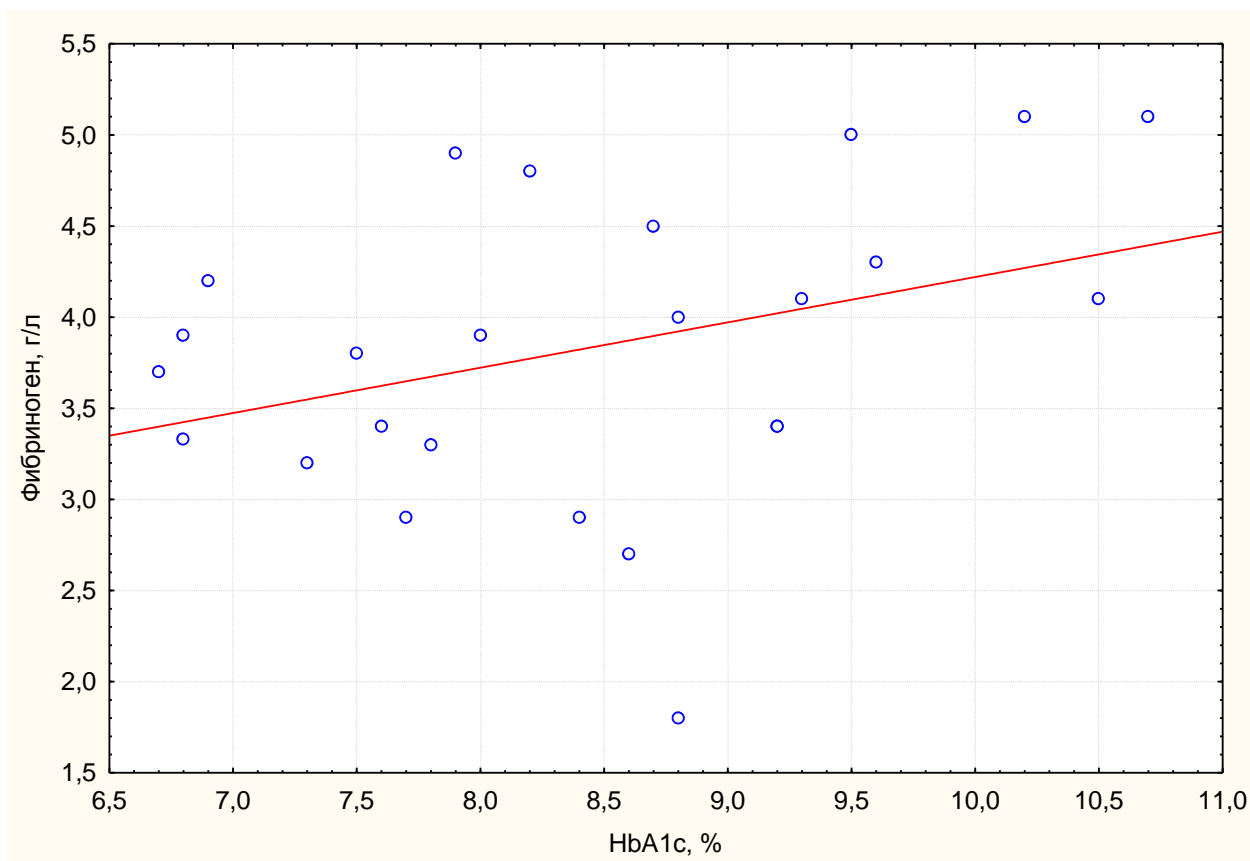
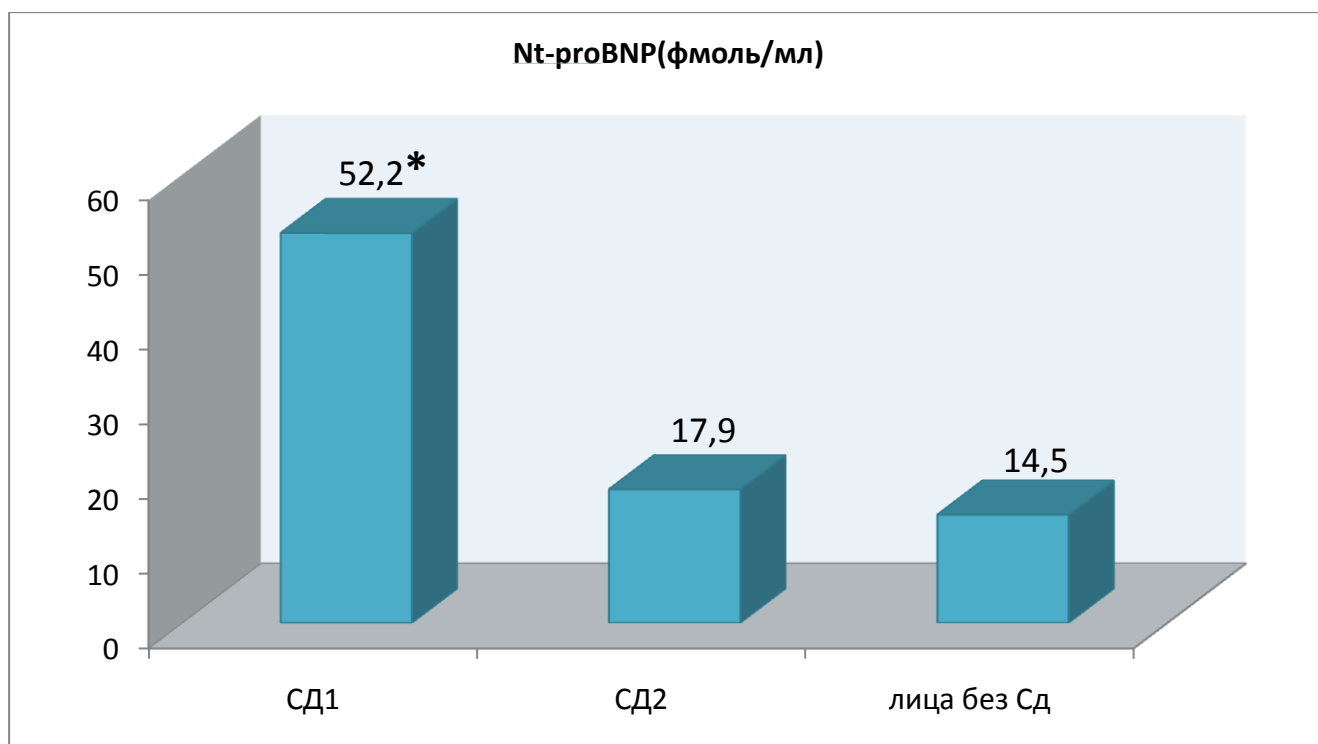


Рисунок 25. Взаимосвязь фибриногена с HbA_{1c} в группе СД1

Наши данные согласуются с данными литературы, где показано, что значимые корреляции фибриногена с HbA_{1c} и фибриногена с ЛПВП были выявлены у пациентов с СД2 и поражением сердечно-сосудистой системы. Присутствие всех трех факторов (повышение уровня фибриногена, HbA_{1c} и снижение ЛПВП) показало более высокий риск сердечно-сосудистых событий, в сравнении с другими факторами риска [188]. Риск развития ИБС с каждым увеличением уровня фибриногена на 100 мг/дл возрастает в 1,84 раза [32]. Гиперфибриногенемия связана с хроническим воспалением сосудистой стенки, чем и обусловлены выявленные корреляции с маркерами, выработка которых резко увеличивается при активации эндотелия.

Учитывая высокую группу риска сердечно-сосудистой патологии обследуемых пациентов, закономерен интерес к признанному маркеру сердечной недостаточности - нейрогормону- NT-proBNP. Нами продемонстрировано значимое повышение уровня NT-proBNP в группе пациентов с СД1 (рисунок 26).



* $p < 0,05$ при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

Рисунок 26. Уровень NT-proBNP в исследуемых группах

У пациентов с СД1 определены сильные корреляционные связи NT-proBNP с показателями почечной дисфункции - креатинином ($r=0,689$, $p < 0,05$) и СКФ ($r = - 0,719$, $p < 0,05$) (рисунок 27). В группе СД2 также как и у пациентов с СД1 определены корреляционные связи с креатинином ($r=0,306$, $p < 0,05$) и СКФ ($r = - 0,235$, $p < 0,05$), а также с ИММЛЖ ($r=0,263$, $p < 0,05$), с sVCAM ($r=0,406$, $p < 0,05$), с ADMA ($r=0,271$, $p < 0,05$), с FW ($r=0,254$, $p < 0,05$), с FGF-23 ($r=0,347$, $p < 0,05$), с фибриногеном ($r=0,263$, $p < 0,05$), с длительностью СД ($r=0,262$, $p < 0,05$), с HbA_{1c} ($r=0,259$, $p < 0,05$).

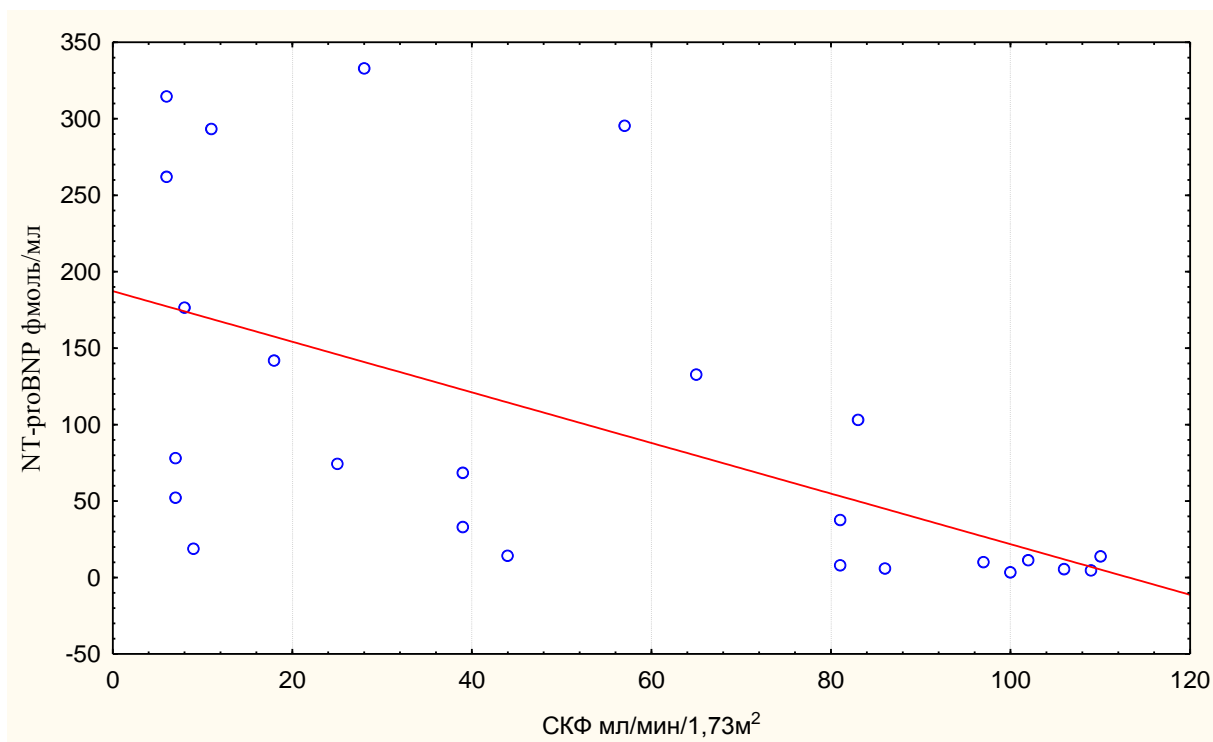


Рисунок 27. Взаимосвязь NT-proBNP и СКФ в группе пациентов с СД1

Согласно литературным данным повышение уровня NT-proBNP связано с высоким риском сердечно-сосудистых событий [36]. Также недавние исследования показали, что у пациентов со сниженной СКФ отмечается повышение данного показателя [21]. Наиболее значимое повышение NT-proBNP у пациентов с СД1 и ассоциации со СКФ отражают не только его вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, но и взаимосвязь между функциональным состоянием почек и сердечно-сосудистой системы в рамках нефрокардиального синдрома. В недавнем исследовании продемонстрировано увеличение уровня NT-proBNP по мере прогрессирования почечной недостаточности у больных с СД2. Высокий уровень обсуждаемого показателя был ассоциирован не только с прогрессированием ХБП, но и с более высокой смертностью и оставался прогностически значимым предсказателем почечной недостаточности даже после поправки на СКФ и протеинурию [54].

Возрастающая популярность FGF-23, определяемая не только задействованностью в развитии и прогрессировании почечной патологии, но и

ролью в кальцификации сосудов с последующими эффектами снижения жесткости и аритмогенности, определила важность оценки этого фактора у лиц обследуемых групп. Несмотря на наиболее высокие значения данного фактора у пациентов с СД2, включенных в наше исследование, статистически достоверной разницы между группами получено не было (рисунок 28).

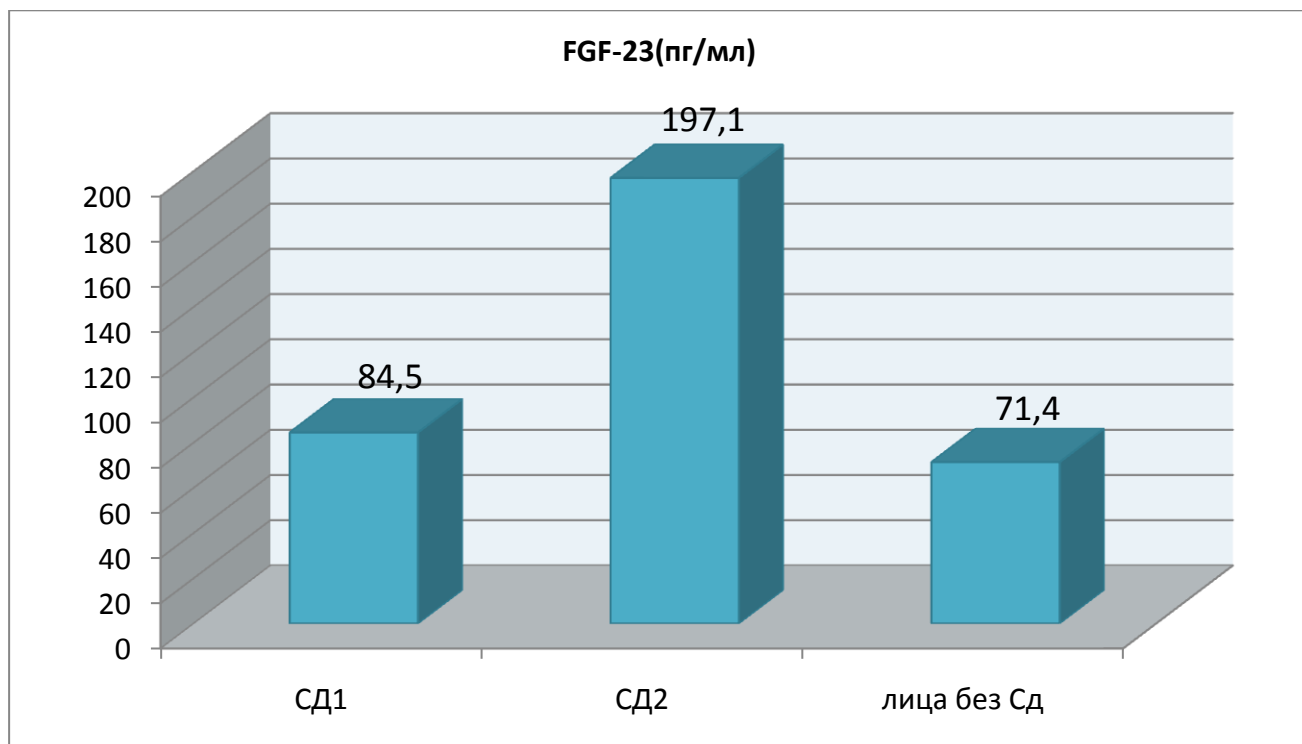


Рисунок 28. Уровень FGF-23 в исследуемых группах

В группе СД2 определены корреляционные связи FGF-23 с СКФ ($r = -0,287$, $p < 0,05$), креатинином ($r = 0,281$, $p < 0,05$), с фибриногеном ($r = 0,371$, $p < 0,05$), с PAI-1 ($r = 0,321$, $p < 0,05$), с САД ($r = 0,378$, $p < 0,05$).

FGF-23- гормон, оказывающий повреждающее действие на эндотелий сосудов [162], является предиктором ГЛЖ и кальцификации КА при почечной дисфункции [90]. Большинство исследований посвящено ассоциации кардиоваскулярных событий и уровня FGF-23 у диализных пациентов [89], однако в последнее время появились сообщения о высоком риске сердечно-сосудистых событий у пациентов не получающих ЗПТ [214]. В нашем

исследовании этот показатель, возможно, играет опосредованную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии путем негативного влияния на почечную функцию в рамках нефрокардиального синдрома.

О сопряженности процессов ЭД и фиброза у больных СД с сердечно-сосудистой патологией могут свидетельствовать корреляционные связи между факторами ЭД, гемостаза и важнейшими медиаторами фиброза.

В группе пациентов с СД1 выявлены сильные положительные корреляции с PAI-1 с МСР-1 ($r=0,511$, $p<0,05$) (рисунок 29).

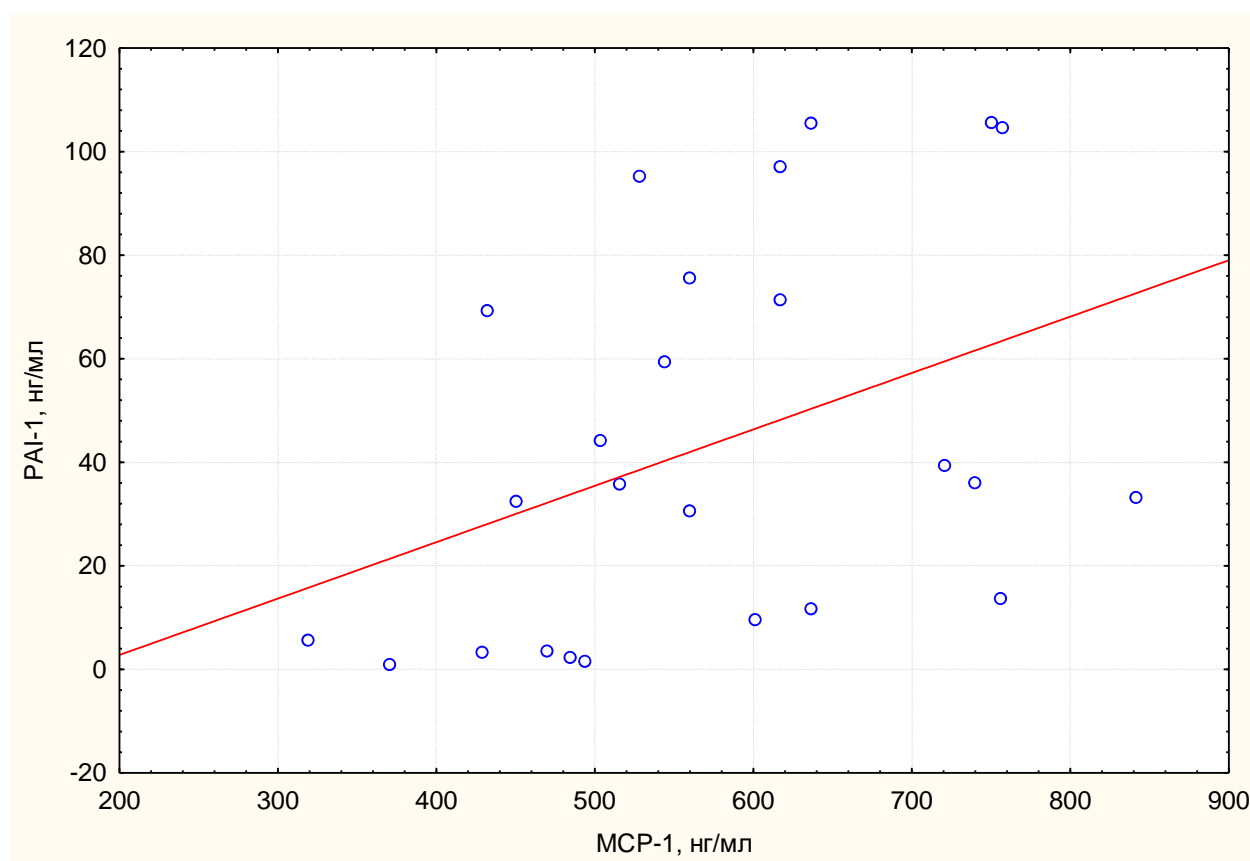


Рисунок 29. Взаимосвязь РАI-1 и МСР1 в группе с пациентами с СД1

У пациентов с СД2 определены положительные корреляции sVCAM с фибриногеном ($r=0,233$, $p<0,05$). В группе без нарушения углеводного обмена выявлена корреляционная связь sVCAM с MMP-9 ($r=0,285$, $p<0,05$).

Мы выявили положительные корреляции FW в группе пациентов с СД2 с MCP-1 ($r=0,259$, $p<0,05$).

В свою очередь, у пациентов с СД1 получены сильные положительные корреляции VEGF с фибриногеном ($r=0,429$, $p<,05$) (рисунок 30).

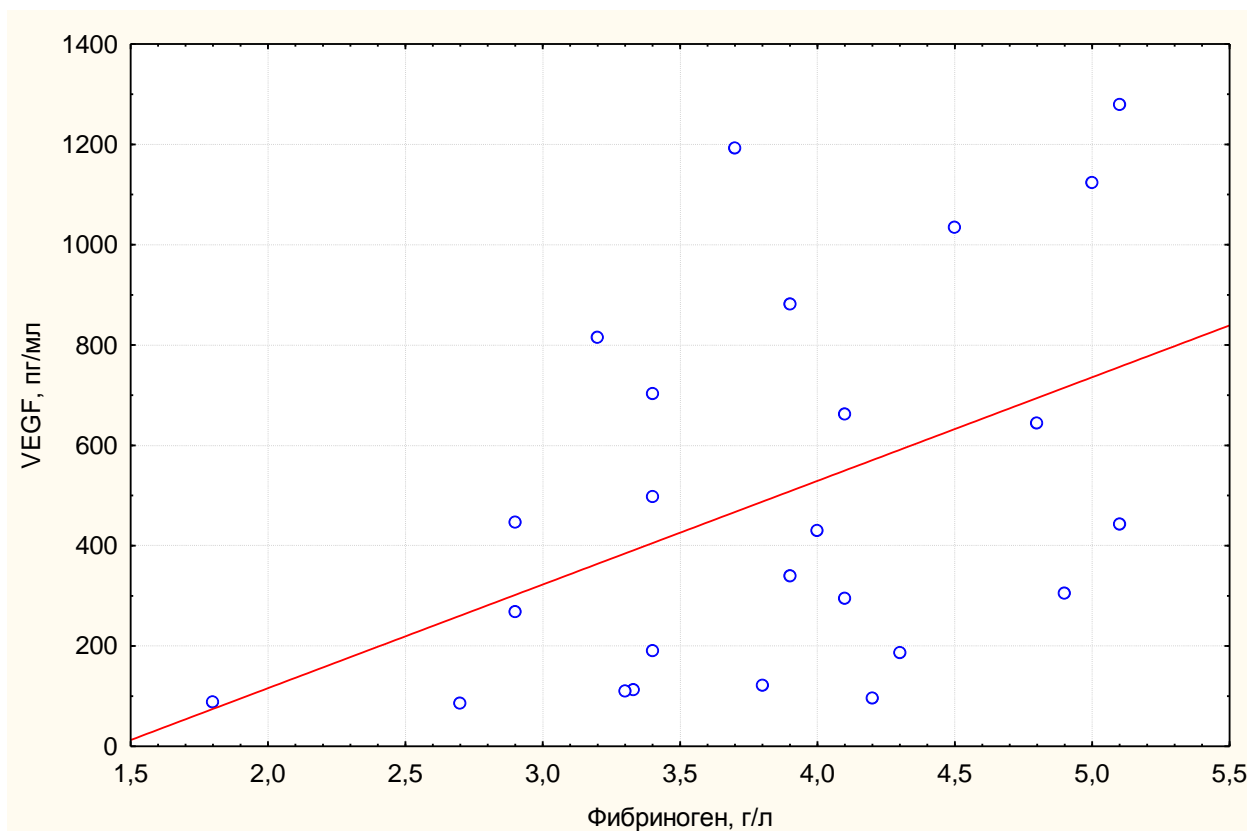


Рисунок 30. Взаимосвязь VEGF с фибриногеном в группе пациентов с СД1

Исследование Ноогн первым показало, что FW, sVCAM-1, и CRP были определены предикторами смертельных исходов у пациентов СД2 [107]. Позднее, было продемонстрировано, что повышенные уровни FW, E-селектина, CRP и фибриногена были ассоциированы с прогрессированием МАУ и смертностью [245]. Циркулирующие биомаркеры, такие как IL-6, CRP, sVCAM, sICAM, FW, PAI-1 имеют тесную взаимосвязь с патогенезом СД1 и 2 типа и ассоциированы с развитием и прогрессированием ДН и ДР, а также с сердечно-сосудистой патологией [82].

Повышенные уровни СРБ, фибриногена, гомоцистеина ассоциированы с высоким риском развития ИБС в течение 10 лет. Известно, что в основе атеросклероза лежит воспаление и высокие уровни фибриногена и СРБ играют важную роль в патогенезе атеросклеротического процесса [195].

При сравнении обсуждаемых показателей у больных СД в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов были выявлены различия в уровне фибриногена, TGF- β 1, NT-proBNP (таблица 3).

Таблица 3. Показатели пациентов с СД в зависимости от поражения сосудистых бассейнов

Параметры	1 сосудистый бассейн n=27	P	2 и более сосудистых бассейна n=65
СРБ, мг/л	2,3 [1,9; 4,6]	0,1	4,5 [2,6; 6,3]
Фибриноген, г/л	3,7 [3,3; 4]	0,02	4 [3,5; 4,8]
TGF- β 1, пг/мл	16772 [15027; 20379]	0,048	14311 [12213; 18954]
NT-proBNP, фмоль/мл	7,9 [3,5; 40,3]	0,003	38,6 [9; 127,3]
FGF-23, пг/мл	69,4 [20,9; 129,8]	0,3	64,4 [35,6; 129,1]
FW, ЕД/мл	0,28 [0,23; 0,76]	0,1	0,429 [0,28; 0,75]
VEGF, пг/мл	338,8 [110,1; 597,8]	0,1	459,5 [203,6; 895,2]
Гомоцистеин, нг/мл	14,4 [9,7; 22,3]	0,2	16,0 [13,9; 23,7]
РАI-1, нг/мл	53,4 [13,6; 84,0]	0,9	37,8 [21,7; 77,1]
ADMA, мкмоль/л	0,531 [0,401; 0,636]	0,2	0,559 [0,466; 0,66]
MMP-9, нг/мл	180,6 [149,8; 227,3]	0,9	170 [143,5; 226,4]
RANTES, пг/мл	23147 [16287; 53099]	0,2	36468 [22836; 51091]
sVCAM, нг/мл	1592 [1233; 1908]	0,5	1496 [1264; 1765]
sICAM, нг/мл	342,2 [311,2; 392,3]	0,2	328,1 [288,9; 372]
MCP-1, пг/мл	512,7 [379,6; 625,8]	0,2	540,9 [450,5; 720,3]

Согласно данным литературы фибриногену отдается потенциальная роль биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний [194] и его повышенный уровень является предиктором развития ИБС [243].

Несмотря на тенденцию большинства биомаркеров к увеличению при мультифокальном атеросклерозе, отмечается достоверное повышение уровня TGF- β 1 в группе пациентов с поражением одного сосудистого бассейна. Возможно, столь значимое повышение профиброгенного медиатора связано с активацией процесса фиброза миокарда, как компенсаторной реакции, препятствующей перерастяжению миокарда.

В группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом уровень NT-proBNP значимо превышал аналогичный показатель у лиц с поражением одного сосудистого бассейна. В обеих группах определены отрицательные корреляционные связи NT-proBNP с СКФ (в группе с поражением 1 сосудистого бассейна $r = -0,422$, в группе с поражением двух и более сосудистых бассейнов $r = -0,32$), положительные корреляции с креатинином (в группе с поражением 1 сосудистого бассейна $r = 0,423$, в группе с поражением двух и более сосудистых бассейнов $r = 0,366$), что в очередной раз подтверждает тесную взаимосвязь между почечной и кардиальной функцией с последующим запуском механизмов, усугубляющих кардиоваскулярный прогноз.

Таким образом, отмечена более значимая активация профиброгенных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции, взаимно индуцирующего характера, у пациентов с СД по сравнению с лицами без диабета при исходно сопоставимо высоком коронарном риске, потребовавшем проведение КАГ. Это могло внести вклад в различие выраженности мультифокального атеросклероза при нарушении углеводного обмена наряду с метаболическими, гемодинамическими и реологическими факторами.

3.4. Особенности течения мультифокального атеросклероза у больных сахарным диабетом с хронической болезнью почек

В предыдущих главах была определена популяция больных СД с мультифокальным атеросклерозом, характерной особенностью которой оказалась

значимое снижение функции почек. Наличие ХБП – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Почти 10 лет назад АНА рекомендовала определить пациентов с ХБП в группу самого высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [216]. По данным USRDS (United States Renal Data System) 2013 имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста [264]. Мета-анализ, включавший 21 исследование, показал роль СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² как независимого фактора риска развития инсульта [135]. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн, госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, продемонстрировало значимость ХБП в сочетании с СД для развития ИМ, сопоставимую с предшествующим ИМ. Риск общей смертности, включая в первые 30 дней после ИМ, оказался наиболее высоким в группе пациентов, имевших СД и ХБП [257]. Это крупнейшее исследование наряду с рядом других (ADVANCE, SHARP, ROADMAP) [198, 26, 84] позволяет признать ХБП независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, эквивалентным ИБС по риску осложнений. В классификации кардиоренальных взаимоотношений особого внимания заслуживает 4 тип (хронический нефрокардиальный синдром), отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда ЛЖ и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий [197]. Такой порядок развития событий опосредован общими гемодинамическими, нейрогормональными и иммунно-биохимическими обратными связями. Эти взаимоотношения очень ярко проявляются при ДН.

Факт снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперурикемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др.

Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечно-сосудистой смертности у больных на гемодиализе независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более [160]. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую значимую ишемию миокарда [208]. Сердечно-сосудистая патология остается основным фактором депопуляции больных ХБП в условиях развитых технологий ЗПТ. Частота внезапной кардиальной смерти среди пациентов на гемодиализе остается наиболее высокой именно у лиц с СД. Даже при своевременно проведенной оптимальной ЗПТ – трансплантации почки – кардиоваскулярная патология остается лидирующей причиной смертности [208].

Характерной клинической особенностью пациентов с СД, включенных в исследование, явилось высокое распространение ХБП на стадиях 1-5 в отличие от лиц без СД (СД1-76%, СД2-75,3%, без СД- 44%).

Представлялось целесообразным сравнение основных показателей у лиц СД с СКФ \geq и $<$ 60 мл/мин/1,73м² с позиции зависимости кардиоваскулярного прогноза от величины СКФ, особенно впечатляющего начиная со стадии ХБП 3 (таблица 4).

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с СД в зависимости от СКФ

Параметры	СКФ \geq 60мл/мин/1,73м ² n=61	P	СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² n=37
Возраст, годы	61 [54; 65]	0,45	62 [44; 72]
ИМТ, кг/м ²	29,6 [27; 32,6]	0,07	27,9 [24,1; 31,7]
Длительность СД, годы	11 [5; 19]	0,004	18 [15; 26]
АГ, n (%)	59 (96,7)	0,8	36 (97,3)
Длительность АГ, годы	10 [5; 16]	0,049	14 [10; 22]
ИМ в анамнезе, n (%)	35 (57,4)	0,9	21 (56,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (9,8)	0,3	6 (16,2)

ХСН 2-3 ФК (НУНА), n%	7 (11,5)	0,01	12 (32,4)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	89 [76; 106]	<0,01	33 [14; 50]
САД, мм рт.ст	130 [120; 140]	0,002	140 [130; 150]
ДАД, мм рт.ст	80 [70; 80]	0,9	80 [70; 90]
ОХ, ммоль/л	4,5 [3,7; 5,5]	0,6	5 [3,9; 5,2]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [1,9; 3,4]	0,6	2,9 [2,1; 3,4]
ЛПВП, ммоль/л	1 [0,82; 1,2]	0,2	1,07 [0,9; 1,2]
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,25]	0,7	1,6 [1,2; 2]
НьА1с, %	8,1 [7,1; 8,9]	0,5	8,1 [7,5; 9,2]
ФВ, %	52,5 [45; 56]	0,3	53 [47; 57]
МЖП, мм	12 [11; 13]	0,08	12 [11,7; 14,7]
ИММЛЖ, г/м ²	116,1 [100,5; 135,2]	0,002	136,8 [116,6; 150,1]
Стентирование КА, n%	32 (52,8)	0,2	15 (40,5)
АКШ, n%	12 (19,7)	0,6	6 (16,2)
Однососудистое поражение миокарда, n%	8 (13,1)	0,9	5 (13,5)
Многососудистое поражение миокарда, n%	49 (80,3)	0,8	29 (78,3)
Один бассейн, n%	23 (37,7)	0,004	4 (10,8)
Два и более бассейна, n%	35 (57,4)	0,02	30 (81,1)

Наибольшего внимания заслуживает факт значимого различия в группах частоты мультифокального атеросклероза - 57,4% при СКФ \geq 60мл/мин/1,73м² и 81,1% при СКФ<60 мл/мин/1,73 м² (p=0,02). В исследуемых группах при сопоставимом возрасте определена достоверная разница в продолжительности СД (p=0,004). АГ представляет собой сильный фактор риска сердечно-сосудистой патологии и ХБП и присутствует практически у всех пациентов с ХБП 1-5 стадий. В группе пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² продолжительность АГ была значимо выше, чем в группе сравнения (p=0,049). В этой же группе пациентов определено значимое повышение уровня САД, большая распространенность

ХСН 2-3 ФК (NYHA). ХСН и снижение почечной функции стимулируют запуск многих нейрогуморальных факторов, которые способствуют активации эпителиальных клеток и процессов фиброза, тем самым приводя к прогрессированию почечной дисфункции.

При сравнении факторов функционального состояния эндотелия, гемостаза и медиаторов воспаления в сравниваемых группах пациентов были определены значимые различия в уровне гомоцистеина и FW, а остальные показатели имели тенденцию к различию (таблица 5).

Таблица 5. Показатели функционального состояния эндотелия, гемостаза и медиаторов воспаления у пациентов с СД в зависимости от СКФ

Параметры	СКФ \geq 60мл/мин/1,73м ² n=61	P	СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² n=37
СРБ, мг/л	3,9 [2,1; 6,3]	0,5	4,3 [2,3; 9]
Фибриноген, г/л	3,8 [3,3; 4,2]	0,06	4 [3,7; 4,5]
TGF- β 1, пг/мл	15996 [12966; 19257]	0,3	14388 [11531; 17642]
FW, ЕД/мл	0,302 [0,207; 0,755]	0,02	0,521 [0,309; 0,817]
VEGF, пг/мл	431,6 [168,4; 895,2]	0,6	442,5 [204,6; 815]
Гомоцистеин, нг/мл	15 [10,4; 21,2]	0,03	19,7 [14,3; 25,9]
РАI-1, нг/мл	34,8 [14,8; 84]	0,5	44,1 [31,1; 88,6]
ADMA, мкмоль/л	0,535 [0,431; 0,699]	0,5	0,559 [0,491; 0,636]
MMP-9, нг/мл	169,1 [143,8; 222,7]	0,2	214,5 [149,6; 237,3]
RANTES, пг/мл	31542 [20058; 50521]	0,8	35778 [16460; 54105]
sVCAM, нг/мл	1449 [1167; 1793]	0,4	1554 [1340; 1808]
sICAM, нг/мл	328,7 [296,1; 375,8]	0,9	328,1 [302,8; 381,2]
МСР-1, пг/мл	494 [379,9; 636,4]	0,08	544,1 [503,4; 720,9]

В соответствующей главе подробно обсуждены значение и роль каждого фактора и их взаимодействия в развитии и распространенности атеросклеротического поражения сосудистой системы. Для пациентов с наибольшим показателем в иерархии рисков сердечно-сосудистой патологии (СД

и ХБП 3-5) эти факторы играют самую драматичную роль [285]. Вероятно, при большей выборке пациентов со сниженной почечной функцией различия для всех факторов могли бы быть не тенденциозными, а значимыми.

FW, играющий ключевую роль в формировании тромба за счет прилипания тромбоцитов в местах повреждения сосудов, синтезируется эндотелиальными клетками и является маркером активации эндотелия [268]. В группе пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² значение FW значимо превышало его уровень в группе сравнения (p=0,02). Также определена положительная корреляционная связь с одним из профиброгенных медиаторов - TGF (r=0,289) у лиц с СКФ \geq 60 мл/мин/1,73м².

Мы обнаружили достоверно повышенный уровень гомоцистеина в группе пациентов с ХБП 3-5 стадий. А в группе с СКФ более 60 мл/мин/1,73м² определена положительная корреляционная связь с ОХ (r=0,269) и отрицательная корреляционная связь со СКФ (r= - 0,278), что согласуется с данными литературы [83].

В недавнем исследовании Herrmann M. с соавт. исследовали 95 пациентов с ХСН и 18 человек группы контроля. Было показано, что средний уровень плазмы гомоцистеина увеличивался при увеличении класса сердечной недостаточности. Кроме того, они указали, что плазменные уровни гомоцистеина значительно коррелировали с сывороточными уровнями NT-proBNP (r = 0,434, p=0,001) [97]. Возможно, повышение плазменного уровня гомоцистеина в нашем исследовании связано с частотой встречаемости ХСН в группе с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², а также с лабораторными и эхокардиографическими параметрами ХСН.

Продемонстрировано участие ЭД не только в патогенезе сосудистых осложнений, но также и в поддержании повышенного уровня АД. Так, у лиц с СКФ \geq 60 мл/мин/1,73м² определена корреляционная взаимосвязь САД с ADMA (r= 0,254), с PAI-1 (r=0,324), а также ДАД с PAI-1 (r=0,333). В группе пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² определены взаимосвязи между уровнем САД и

фибриногеном ($r=0,402$), САД и FGF-23 ($r=0,373$), а также sVCAM и ДАД ($r=0,345$).

Как и в нашем исследовании недавние работы показали влияние FGF23 и белка Klotho на сосудистую реактивность и их роль в патогенезе АГ и атеросклеротического процесса [276]. Выявлено значимое повышение уровня FGF-23 в группе пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (таблица 6), что согласуется с данными литературы, где показана взаимосвязь данного показателя со СКФ [88].

Таблица 6. Показатели NT-proBNP и FGF-23 у пациентов с СД в зависимости от СКФ

FGF-23, пг/мл	43,3 [24,6; 107,6]	0,004	105,2 [54,6; 156,3]
NT-proBNP, фмоль/мл	11,2 [5,2; 54,7]	0,0001	74,5 [14,3; 176,4]

Нами показано повышение маркера сердечной недостаточности- NT-proBNP в группе пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (таблица 6).

В дополнение к ХСН повышенные концентрации NT-proBNP могут быть следствием снижения почечной функции из-за увеличения объема циркулирующей крови [238]. Согласно данным недавнего исследования почечная дисфункция увеличивает концентрации NT-proBNP, но степень увеличения зависит также от ФВ и пола [240]. В нашей работе определена отрицательная корреляционная связь NT-proBNP с СКФ ($r= - 0,464$) и положительная с креатинином ($r=0,52$). В недавней работе более высокие показатели NT-proBNP были независимо ассоциированы со снижением почечной функции, а также определены предиктором смертности даже после поправки на СКФ и протеинурию [54].

Несмотря на то, что АУ является установленным фактором прогрессирования поражения почек и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в нашей работе не определены корреляционные взаимосвязи между АУ и маркерами ЭД, факторами фиброза. Возможно, это было связано с

прогрессирующим диффузным или узелковым гломерулосклерозом, развивающимся при снижении СКФ, с последующим снижением экскреции альбумина. Кроме того, больные СД2 часто имеют гетерогенную природу почечной патологии, характеризующуюся снижением СКФ при нормоальбуминурии.

В тоже время, просматриваемая тенденция большинства биомаркеров к повышению при сниженной СКФ, обусловлена воздействием как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска с запуском механизмов склерозирования почечных клубочков за счет активации эндотелия и факторов фиброза.

Пациенты с СД1 (1 группа) представляют наибольший интерес в качестве объекта изучения проблем высокой распространенности сосуществования дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании это, преимущественно, лица молодого и среднего возраста, демонстрирующие «чистую» модель развития ДН, но, обремененные, тем не менее, многососудистым поражением коронарного русла и мультифокальным атеросклерозом в сопоставимых с больными СД2 масштабах. Ключевым фактором, определившим приближение к пациентам с СД2, несомненно, явился низкий уровень СКФ, ассоциированный с гемодинамическими, провоспалительными, фосфорно-кальциевыми, гормональными, реологическими и другими отклонениями. Знаменателен высокий уровень активности многих исследованных факторов ЭД, фиброза и гемостаза именно у пациентов с СД1, описанных в главе 3.3.

Характерной особенностью сниженной почечной функции считается сосудистая кальцификация. Патогенез сосудистой кальцификации при ХБП многофакторный и может протекать как в интимае, так и в медиае, характеризуется включением кальция в атеросклеротические бляшки, тем самым способствуя ригидности сосудистой стенки [100]. Недавнее исследование продемонстрировало, что минерально-костные нарушения при ХБП, определяемые как биохимические отклонения в кальциевом обмене, изменении минеральной плотности костной ткани, кальцификации мягких тканей,

проявляются при снижении СКФ более чем на 40% [165]. Согласно данным литературы, сосудистая кальцификация увеличивает сердечно-сосудистый риск и является независимым риском летального исхода [210].

У пациентов с СД1, включенных в исследование, средние уровни кальция (2,33 [2,25; 2,4] ммоль/л), фосфора (1,27 [1,07; 1,5] ммоль/л), ПТГ (78,3 [58,6; 140,4] пг/мл), Ca x P произведения (3,02 [2,5; 3,7] ммоль²/л²) были в основном в пределах целевых значений, что обусловлено своевременными эффективными лечебными мероприятиями. В тоже время отмечался дефицит витамина D (9,8 [8,64; 11] нг/мл). Согласно литературным данным приблизительно 30-50% взрослого населения входят в группу риска по дефициту витамина D [133]. Zitterman A. с соавт. показали ассоциации низкого уровня витамина D с сердечно-сосудистой патологией. Ими было продемонстрировано, что продукция матричных белков, которые ингибируют сосудистую кальцификацию регулируется витамином D. Таким образом дефицит витамина D способствует сосудистой кальцификации, которая повышает риск кардиометаболических нарушений. Кроме того, было предположено, что витамин D действует как ингибитор воспалительных цитокинов. Низкие уровни витамина D были связаны с активацией РААС, приводя к повышению АД, к одному из рисков кардиоваскулярной патологии [286]. Снижение реабсорбции фосфора на фоне снижения почечной функции приводит к гиперфосфатемии. Согласно данным литературы имеется корреляционная связь между повышением фосфорно-кальциевого произведения и гипертрофической кардиомиопатией, а также между гиперфосфатемией и ГЛЖ [7]. Фосфору отдается роль активатора сосудистой кальцификации, за счет минерализации СГМК [113].

AУ является установленным маркером сердечно-сосудистого риска [220]. Пациенты с СД1 имели достаточно большой диапазон АУ (21 [8; 410] мг/л). В ряде исследований описано увеличение риска ИМ, ОНМК, смертности у пациентов с АУ [187]. По данным регистра INSIGHT (Investigation of patients with ischemic Stroke In neurologic rehabilitation) МАУ была связана с утолщением ТИМ, уменьшением ЛПИ, а также системным атеросклерозом. Наличие повышенной

экскреции альбумина с мочой было прогнозирующим для сосудистых событий в течение следующего года (ОШ для смертельного исхода 2,2; ДИ 1,3-3,7 и ОШ для сердечно-сосудистых событий 2,3; ДИ 1,2-4,4) [213].

Нефрогенная анемия, развивающаяся вследствие поражения почек (снижение продукции почечного эритропоэтина) у пациентов с СД1, в основном, была компенсирована противоанемической терапией (гемоглобин крови (128 [109; 140] г/л). У пациентов с ХБП анемия является предиктором прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, включая увеличение частоты госпитализаций и летальных исходов [199].

Таким образом, при СД развитие мультифокального атеросклероза связано со снижением почечной функции, которая должна контролироваться и при необходимости сопровождаться своевременным назначением нефропротективной терапии, не только с целью предотвращения развития почечной недостаточности, но также снижения сердечно-сосудистого риска и смертности.

3.5 Оценка факторов риска и прогностической значимости сочетанного поражения коронарных, брахиоцефальных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей у больных СД

СД связывают с более чем 50% смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых катастроф [172]. Большая часть осложнений СД связана с быстротечным атеросклеротическим поражением сосудов, затрагивающим несколько артериальных бассейнов. Hayden M.R. с соавт. предложили определение атеросклероза как «системной дисфункции эндотелия, проявляющейся хроническим воспалением, фибро-пролиферативным, протромботическим, ангиогенным поражением интимы сосудов» [93].

Пациенты с атеросклеротическим поражением сосудов находятся в постоянном риске ишемических событий. Понимание главных детерминантов возможного кардиоваскулярного события чрезвычайно важно для определения пациентов в группу высокого риска. В нашей работе методом логистической

регрессии были определены факторы, ассоциированные с развитием мультифокального атеросклероза в исследуемых группах с поправкой на пол и возраст (таблица 7).

Таблица 7. Факторы, ассоциированные с развитием мультифокального атеросклероза в исследуемых группах

Показатели	ОШ	95% ДИ	P
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,36	1,55-4,83	0,02
Сахарный диабет	3,91	1,89-8,09	0,0002
Курение	2,43	0,98-5,98	0,05
Креатинин	6,47	1,96-21,3	0,002
Фибриноген	6,84	1,84-25,42	0,004

ОШ-отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

В результате регрессионного анализа продемонстрировано, что наличие предшествующее ишемическое событие (ИМ в анамнезе) увеличивает риск развития сочетанного атеросклеротического поражения сосудов в 2,4 раза, при наличии СД – в 3,9 раз, курение в анамнезе – в 2,4 раза, повышение уровня креатинина - в 6,5 раз, фибриноген – в 6,8 раз. Схожие результаты были получены японскими авторами, где с помощью многомерного логистического анализа были определены факторы потенциального риска развития мультифокального атеросклероза: возраст (ОШ 2,80; ДИ 2,18–3,60, $p < 0,0001$), АГ (ОШ 1,50; ДИ 1,07–2,10, $p = 0,02$), курение (ОШ 1,78; ДИ 1,34–2,36, $p < 0,0001$), АКШ в анамнезе (ОШ 2,07; ДИ 1,32–3,24, $p = 0,016$), ОНМК в анамнезе (ОШ 1,76; ДИ 1,22–2,55, $p = 0,003$), ХБП (ОШ 3,75; ДИ 2,63–5,37, $p < 0,0001$). Точно также как и в нашей работе, самый сильный прогностический фактор был определен как снижение почечной функции [164]. Al Thani H. с соавт. с помощью регрессионного анализа определили предикторы сочетанного атеросклеротического поражения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: СД (ОШ 2,28; ДИ 1,81–2,89), почечная недостаточность (ОШ 2,32; ДИ 1,54–3,03) и АГ (ОШ 2,66; 2,03–3,49), $p = 0,001$ для всех [14].

Van Kuijk JP с соавт. показали в своей работе, что у пациентов с ХБП была высокая заболеваемость мультифокальным атеросклерозом, а также определили независимую ассоциацию между мультифокальным атеросклерозом и сердечно-сосудистой смертностью [266]. Другими авторами также было показано, что сочетанное атеросклеротическое поражение сосудов и ХБП также явились независимыми факторами сердечно-сосудистых событий, таких как смерть, ИМ, необходимость в реваскуляризации [120].

Помимо таких факторов риска, как СД, курение и ИМ в анамнезе, снижение почечной функции, в нашей работе продемонстрировано, что повышение уровня фибриногена увеличивает риск сочетанного атеросклеротического поражения сосудов в 6,8 раз. Согласно данным литературы увеличенные концентрации фибриногена связаны с развитием и прогрессированием атеросклеротических изменений сосудов [69, 71]. В исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) показано, что увеличение уровня фибриногена приводило к повышению кальцификации КА увеличению ТИМ. Эта тенденция сохранилась даже после дальнейшей поправки на ИМТ, курение, САД, СД, ОХ, ЛПНП и ЛПВП [85]. В недавней работе пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия макрососудистых осложнений у лиц с СД2 с целью оценки уровня фибриногена. Плазменные уровни фибриногена были значительно выше у пациентов с СД2 в отличие от группы контроля (без СД), а самый высокий уровень наблюдался у пациентов с СД2 и макрососудистыми осложнениями СД. У лиц с СД определена положительная корреляционная связь между уровнем плазменного фибриногена и ТИМ, а также фибриноген определен независимым фактором риска атеросклеротического поражения сосудов у больных СД [144].

Среди пациентов с СД зарегистрировано 26 (26,5%) случаев достижения конечной комбинированной точки (ККТ), определенной как смерть пациентов, срочная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, ампутации нижних конечностей, удвоение креатинина, достижение терминальной почечной недостаточности в течение 24 месяцев

наблюдения. У пациентов без нарушения углеводного обмена этот показатель составил 6 (12%) случаев ($p=0,01$). Всего за время проспективного исследования в группе пациентов с СД умерло 6 пациентов (6,1%), в группе лиц без углеводного обмена все пациенты закончили исследование. Из 98 пациентов с СД у 17 пациентов произошли сердечно-сосудистые события, такие как нефатальный ИМ (2 пациента) и срочные госпитализации по поводу сердечной недостаточности (15 пациентов). В группе больных СД у двоих пациентов произошло удвоение креатинина (один из которых достиг ТПН). За весь период наблюдения ККТ у лиц без СД была представлена исключительно срочными госпитализациями по поводу сердечной недостаточности (таблица 8). За период наблюдения в группе пациентов с СД2 у 7 пациентов проведены инвазивные вмешательства: реваскуляризация КА у 4 пациентов (стентирование КА-3 пациента, АКШ-1 пациент) и стентирование СНК у 3 пациентов. В группе пациентов с СД1 у 2 пациентов проведено стентирование КА. В группе пациентов без СД инвазивных вмешательств зафиксировано не было.

Таблица 8. Достижение ККТ у лиц с СД и без СД

Параметры, n (%)	СД	<i>P</i>	Без СД
Всего	26 (26,5)	0,01	6 (12)
Смерть	6 (6,1)	0,07	0
Нефатальный инсульт	0		0
Нефатальный ИМ	2 (2)		0
Срочные госпитализации по поводу сердечной недостаточности	15 (15,3)	0,3	6 (12)
Ампутации нижних конечностей	0		0
Удвоение креатинина	2 (2)	0,3	0
Достижение ТПН	1 (1)	0,4	0

Для оценки прогностической значимости сочетанного атеросклеротического поражения сосудов, пациенты с СД были разделены на две группы в зависимости от количества пораженных бассейнов (таблица 9).

Таблица 9. Достижение ККТ у лиц с СД в зависимости от поражения одного или двух и более сосудистых бассейнов

Параметры, n (%)	1 сосудистый бассейн (n=27)	<i>P</i>	2 и более сосудистых бассейна (n=65)
Всего	1 (3,7)	0,0007	25 (38,5)
Смерть	1 (3,7)	0,4	5 (7,7)
Нефатальный ОНМК	0		0
Нефатальный ИМ	0	0,3	2 (3,1)
Срочные госпитализации по поводу сердечной недостаточности	0	0,006	15 (23,1)
Ампутации нижних конечностей	0		0
Удвоение креатинина	0	0,3	2 (3,1)
Достижение ТПН	0	0,5	1 (1,5)

Как мы можем видеть в представленной таблице, из 26 ККТ у лиц с СД 25 были зафиксированы в группе с мультифокальным атеросклерозом. Единственное событие в группе пациентов с СД и поражением одного сосудистого бассейна – летальный исход.

Для оценки выживаемости мы распределили больных с СД и лиц без СД по группам в зависимости от поражения одного или нескольких артериальных (рисунок 31, рисунок 32).

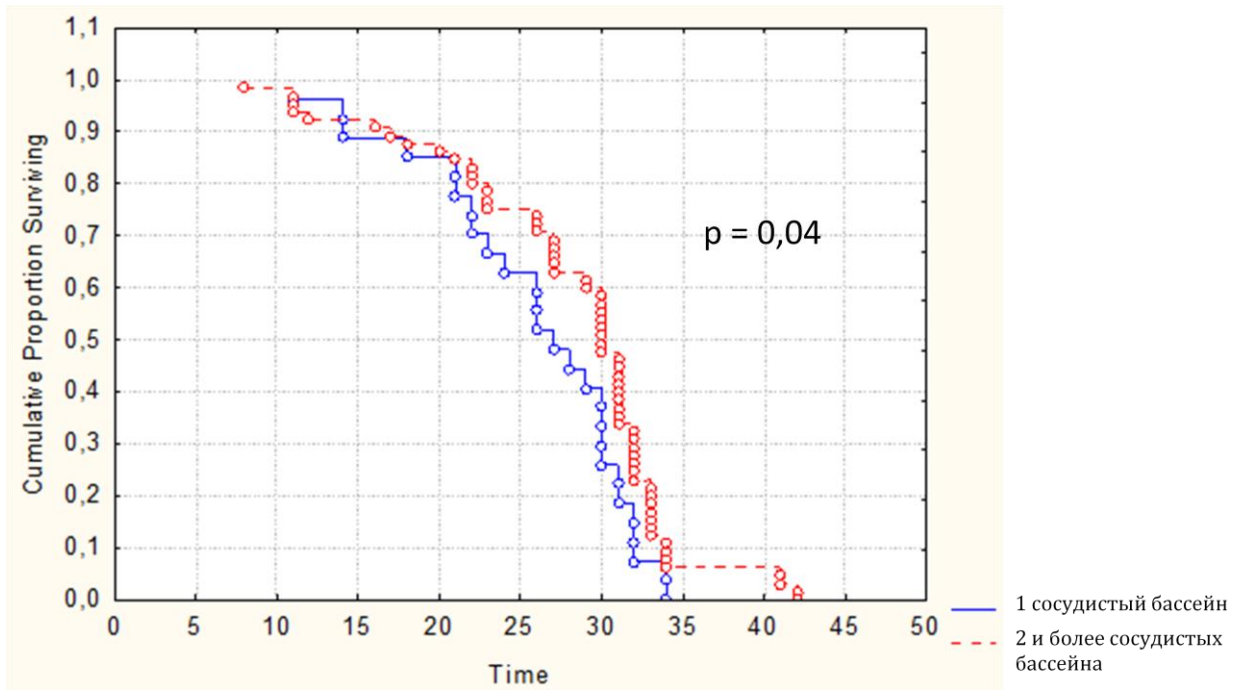


Рисунок 31. Кумулятивная выживаемость больных СД с поражением одного и двух и более сосудистых бассейнов

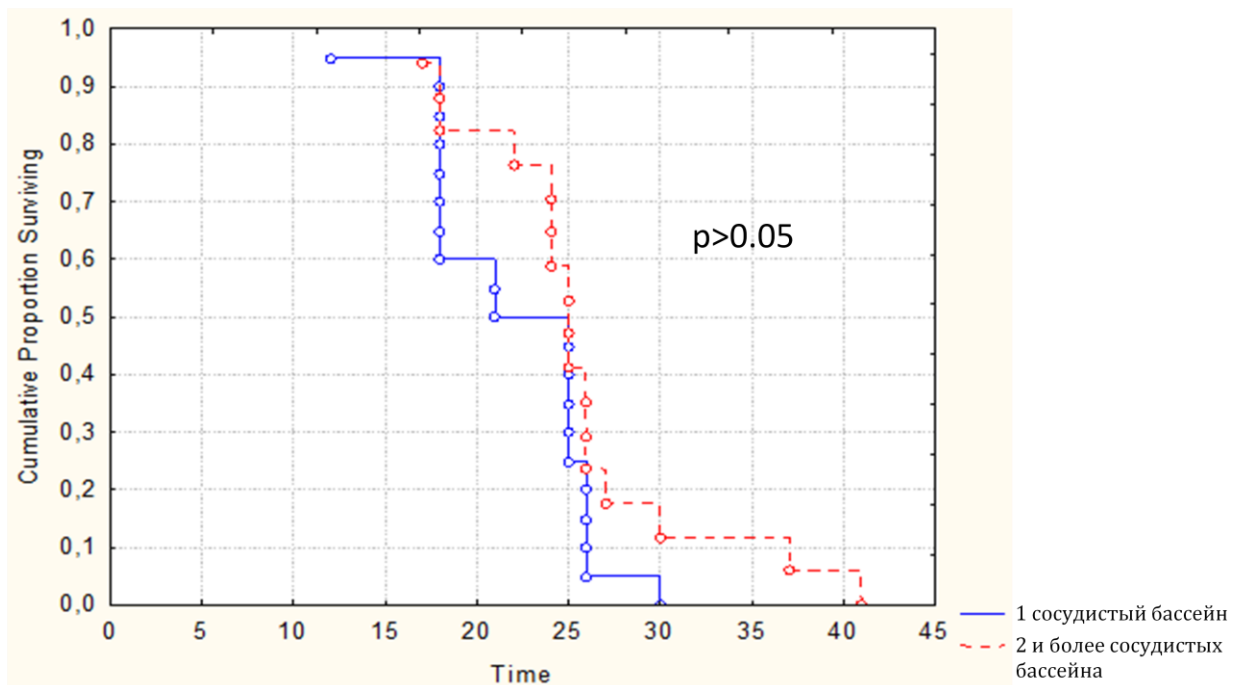


Рисунок 32. Кумулятивная выживаемость лиц без СД с поражением одного и двух и более сосудистых бассейнов

Оценка выживаемости показала, что лица с СД с сочетанным атеросклеротическим поражением значительно чаще достигали ККТ в отличие от группы сравнения. Среди лиц без нарушения углеводного обмена подобных различий достигнуто не было. Также как и в нашей работе по данным регистра REACH в результате многофакторного анализа мультифокальный атеросклероз был определен предиктором достижения ККТ (ОШ 1,99; ДИ от 1,78 до 2,24; $p < 0,001$) [51]. По данным исследования включившем 15263 пациента, подвергшихся коронарной реваскуляризации (CREDO-Kyoto registry Cohort-2) в результате 3-летнего наблюдения, достижение ККТ, в том числе смертельные исходы, были значительно чаще в группе пациентов с поражением экстракоронарных артерий и/или ОНМК по сравнению с пациентами только с ИБС [168]. Mukherjee D. с соавт. сообщили, что риск смертельного исхода/ИМ/ОНМК был самый высокий у пациентов с поражением СНК и предшествующим ОНМК по сравнению с теми, у кого было поражение одного артериального бассейна (периферических артерий или ОНМК) [170]. По данным исследования CRUSADE, с количеством вовлеченных артериальных бассейнов в системный атеросклероз происходит увеличение риска ишемических событий. Кроме того, поражение 2-х и более сосудистых бассейнов было связано со значительно более высоким риском развития ишемических событий непосредственно в период госпитализации (ОШ 1,22, $p < 0,001$) [35]. По данным исследования, включившем 2933 пациента с поражением одного сосудистого бассейна (СНК) или 2 и более (СНК, КА, БЦА) после 1-летнего наблюдения 308 (11%) пациентов умерли. У пациентов с поражением 2-х и 3-х сосудистых бассейнов определен повышенный риск сердечно-сосудистой смертности в течение первого года наблюдения (2 сосудистых бассейна: ОШ 1,7, ДИ 1,2–2,2; 3 сосудистых бассейна: ОШ 1,7, ДИ 1,1–2,6) по сравнению с пациентами с поражением одного сосудистого бассейна. Во время долгосрочного наблюдения 1389 (47%) пациентов достигли ККТ (смертельный исход). Оценка Каплан-Мейера стратифицированная согласно числу пораженных бассейнов показала, что у пациентов с 2-или 3-х бассейновым поражением самая низкая выживаемость по

сравнению с пациентами с 1 пораженным бассейном. При 1-летнем продолжении коэффициенты выживаемости у пациентов с 1-, 2-, и 3-сосудистым поражением были 91,4, 87,9, и 83,6, соответственно, в то время как при 10-летнем продолжении, коэффициенты выживаемости в 1-, 2-, и 3-сосудистых бассейнах составили 48,0, 40,6, и 29,2, соответственно ($p < 0.001$) [266].

В нашей работе показано, что мультифокальный атеросклероз был независимо связан с повышением риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД. У пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением сосудов и СД значимо чаще встречалось нарушение почечной функции, что также было связано с увеличением риска смертности в отличие от пациентов с нормальной функцией почек, особенно в присутствии остальных факторов, ассоциируемых с развитием мультифокального атеросклероза таких как предшествующее ишемическое событие, курение, повышение уровня фибриногена.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об ассоциации мультифокального атеросклероза у лиц с высоким коронарным риском, требующим проведение КАГ, с нарушением углеводного обмена, злоупотреблением никотином, предшествующим ИМ, снижением почечной функции, коагулопатией. У этих пациентов риски достижения ККТ увеличиваются с числом пораженных сосудистых бассейнов. Очевидна необходимость для обсуждаемой группы пациентов комплексного обследования (включая визуализацию экстракоронарных артерий), контроль факторов риска с использованием средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Клинический случай:

Пациентка Б., 30 лет. Находилась в отделении нефропатии и гемодиализа по направлению из региона РФ. Клинический диагноз: Основное заболевание: Сахарный диабет 1 типа. Осложнения: Диабетические микроангиопатии: Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Состояние после лазерфотokoагуляции сетчатки обоих глаз. Начальная катаракта обоих глаз. Диабетическая нефропатия на стадии терминальной почечной недостаточности. Лечение программным гемодиализом с 05.2010 г. Хроническая болезнь почек 5 ст. Артериальная гипертензия III ст., 3 ст., риск 4. Нефрогенная анемия. Минеральные и костные изменения при ХБП. Адинамическая костная болезнь. Остеопения в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости. Вторичная аменорея. Диабетическая автономная нейропатия кардиоваскулярная и гастроинтестинальная формы. Диабетическая дистальная полинейропатия.

Диабетические макроангиопатии: ИБС: стенокардия напряжения, ФК III. Постинфарктный кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий: ПМЖА-стеноз проксимальной трети 60%, субтотальный стеноз на границе средней и дистальной третей ; ДВ 1- субтотальный стеноз в устье; ДВ 2 - стеноз устья и проксимальной трети 70%; ОА - неровные контуры на всём протяжении; ВТК - субтотальный стеноз проксимальной трети; ЗМЖВ - тандемный субтотальный стеноз проксимальной трети; ЗБВ - окклюзия проксимальной трети, по межсистемным анастомозам происходит заполнение дистального русла. ХСН II Ф.К. (по NYHA). Атеросклероз артерий нижних конечностей: стеноз ПА 35%, стеноз МБА, ПББА до 55-60% с обеих сторон, стеноз правой ЗББА 50%, окклюзия ЗББА в н/3 голени. Атеросклероз брахиоцефальных артерий в экстракраниальном отделе: стеноз правой ВСА 25%.

Сопутствующие заболевания: Гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь. Поверхностный антральный гастрит. Дуоденально-гастральный рефлюкс. Фиброзно-кистозная мастопатия.

При поступлении жалобы на одышку при физической нагрузке, нестабильность гликемии – колебания сахара крови от 2 ммоль/л до 33 ммоль/л, повышение АД максимально до 180/110 мм рт. ст., преимущественно в дни сеансов гемодиализа, боли в области сердца давящего характера четко связанные с физической нагрузкой (при подъеме более чем на 1-2 этажа), проходящие через 2-3 минуты после приема нитроглицерина.

Из анамнеза известно, что Сахарный диабет 1 типа выявлен в 1989 г (с 9 лет, в течение 21 года) на фоне жажды, полиурии, снижения массы тела без потери аппетита. С этого времени находится на интенсифицированной инсулинотерапии. В анамнезе 2 кетоацидотические комы (1990,1991 гг). Диабетическая ретинопатия на непролиферативной стадии диагностирована в 07. 2009 г., проводилась лазерфотokoагуляция сетчатки. С 1997 г следы белка в моче, стали появляться отеки нижних конечностей, подъемы АД максимально до 220/120 мм рт ст. С этого периода начат нерегулярный прием ИАПФ. В 2003 г. развился нефротический синдром с дальнейшим быстрым прогрессированием почечной недостаточности.. В марте 2009 г при обследовании выявлено: повышение уровня креатинина 197 мкмоль/л (СКФ по MDRD=28 мл/мин/1,73 м²), мочевины (12,5 ммоль/л), калия 5,6 ммоль/л, гипоальбуминемия (25,5 г/л), паратгормон 229,4 пг/мл, нефрогенная анемия. На ЭКГ были выявлены признаки недостаточности кровоснабжения миокарда нижнебоковой стенки левого желудочка, из анамнеза известно, что пациентку около 1 года периодически беспокоили боли в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой, проведено ХМ ЭКГ: фоновая депрессия сегмента ST до 0,5 мм в 1 мониторинг отведении без диагностически значимой динамики. Была рекомендована терапия адекватными дозами ИАПФ, бета-блокаторами, петлевыми диуретиками. К июлю 2009 г произошло ухудшение состояния - уровень креатинина вырос до 259 мкмоль/л, отмечалась гиперкалиемия – 6,3 ммоль/л. При обследовании: после уменьшения отеков - креатинин 289 мкмоль/л (СКФ по MDRD=18 мл/мин/1,73 м²), мочевины 20,3 ммоль/л, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, протеинурия – 7,0 г/л (10,5 г/сутки), анемия – гемоглобин 117 г/л, ПТГ 95,1 пг/мл.

По данным ЭКГ – без существенной динамики, при проведении ЭХО КГ – ФВ 45%, зон асинергии миокарда не выявлено. По данным УЗДГ выявлены признаки начального атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных отделов. К проводимой терапии добавлены статины, антиагреганты, блокаторы кальциевых каналов, отменен ИАПФ. До апреля 2010 г состояние было относительно стабильным – нефротический синдром периодически рецидивировал. В апреле в связи с резким ухудшением состояния (отеки, одышка, давящие боли в области, купирующиеся нитроглицерином, СКФ 5 мл/мин/1,73 м²) инициирована терапия гемодиализа по жизненным показаниям с использованием подключичного катетера. В последующем – программный гемодиализ 3 раза в неделю по 5 часов. При плановой госпитализации в отделение диабетической нефропатии и гемодиализа ЭНЦ по данным лабораторных исследований от 23.10.10 – гемоглобин 89 г/л, эритроциты – $2,83 \times 10^{12}$, мочевины – 28,4 ммоль/л, креатинин – 634 мкмоль/л, калий – 5,31 ммоль/л, ПТГ 19,5 пмоль/л.

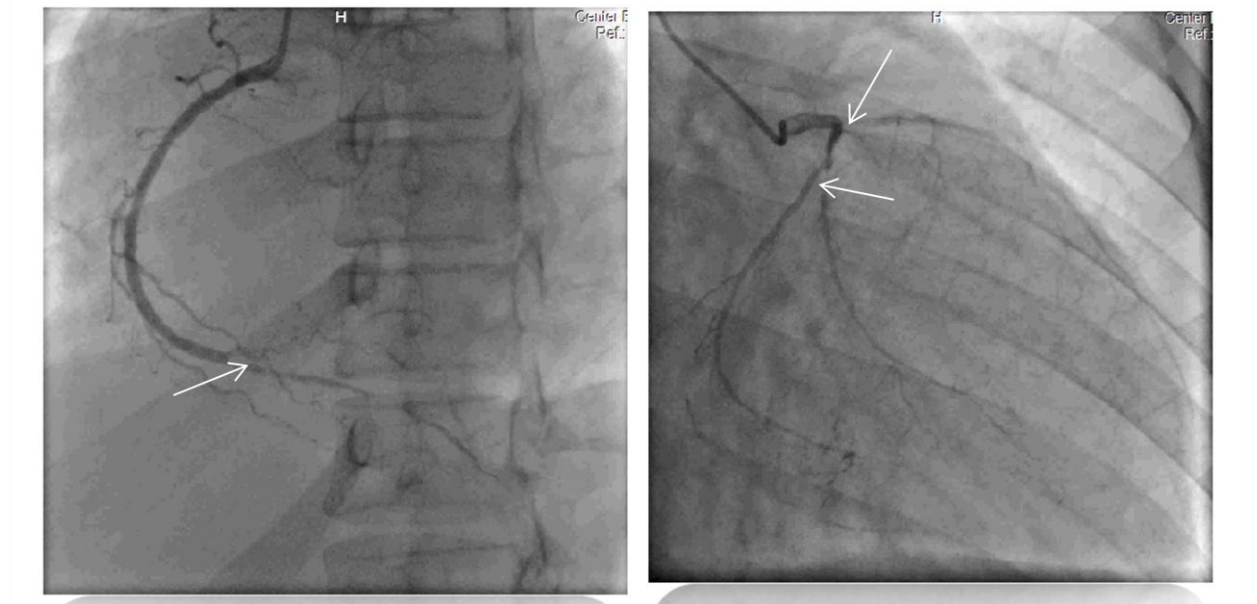
Объективно: Нормостенический тип телосложения. Рост – 1,64 см, вес – 61,1 кг, ИМТ=20,3 кг/м², «сухой» вес 56 кг, Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Кожные покровы бледные с землистым оттенком, обычной влажности, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Имеется пастозность нижней трети обеих голеней. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное с жестким оттенком, проводится над всей поверхностью, хрипов нет. ЧД 22 в 1 мин. АД 160/100 мм рт.ст. Пульс 90 уд. в мин. При аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Остаточный диурез до 150 мл. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации мягко-эластической консистенции, безболезненная, узловых образований не пальпируются, эутиреоз.

По данным проведенного обследования:

На ЭКГ умеренная элевация ST в отведениях V1-V3, депрессии ST в V5-V6, наличие высоких T в переднее-латеральных отведениях, что не позволило

исключить эпизода острой ишемии миокарда. При проведении коронарографии выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение дистальных отделов коронарных артерий: субтотальный стеноз проксимальной трети задней межжелудочковой ветви, окклюзия проксимальной трети, задней боковой ветви. Субтотальный стеноз ветви тупого края.

Заключение кардиолога: пациентке с многососудистым атеросклеротическим поражением КА показана консультация кардиохирурга для оперативного лечения.



Кроме того, при обследовании сосудов нижних конечностей выявлен: Стеноз подколенной артерии 35%, стеноз малой берцовой артерии, передней большеберцовой артерии до 55-60% с обеих сторон. Стеноз задней большеберцовой артерии 50%. Окклюзия задней большеберцовой артерии в нижней трети голени. При проведении УЗДС брахиоцефальных артерий – стеноз внутренней сонной артерии 25%. В связи с этим, больной, необходима консультация кардиохирурга для решения вопроса об оперативном лечении (аорто-коронарное шунтирование). Консервативное лечение сердечно-сосудистой патологии включало: Беталок Зок 100 мг утро 50 на ночь, Аспирин кардио 100 мг днём, Кардикет 40 мг утром, Крестор 10 мг на ночь.

В период ожидания оперативного лечения в ближайшие 6 месяцев пациентка погибла по сообщению родственников. Причина смерти не установлена (вероятно, фатальный ИМ).

В данном клиническом примере продемонстрировано раннее развитие ДН (через 8 лет от дебюта), позднее и нерегулярное назначение нефропротективной терапии ИАПФ, экстренный гемодиализ по жизненным показаниям без предварительной подготовки, развернутая картина осложнений почечной недостаточности (гипертония, анемия, гиперфосфатемия, гиперкалиемия, гипоальбуминемия, дислипидемия др.), обеспечившие полный спектр факторов риска, проявившемся мультифокальным атеросклерозом с многососудистым поражением коронарных артерий. Молодой возраст пациентки ослабил бдительность лечащих врачей в плане своевременной диагностики почечной и кардиоваскулярной патологии, сочетание которых и определило драматический исход.

Глава IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Драматический рост числа больных СД сегодня можно рассматривать как пандемию хронического заболевания. Ситуация осложняется развивающимися сосудистыми осложнениями диабета, которые остаются основной причиной смерти и ранней инвалидизации. Решение проблемы помощи больным СД – определение ключевых подходов к ранней диагностике самого заболевания и его осложнений, прогнозирование сердечно-сосудистого риска, эффективная и безопасная комплексная терапия.

В рамках выполненной работы был проведен анализ распространенности, особенности клинического течения и прогностической значимости сочетанного атеросклеротического поражения коронарных, брахиоцефальных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей у больных СД с высоким коронарным риском, у которых выявлены показания к проведению КАГ. Определена высокая частота атеросклероза экстракоронарных артерий в сочетании с многососудистым поражением коронарного русла у больных СД (независимо от типа). Пациенты с СД2 представленного исследования значимо чаще имели 2-х, 3-х и даже 4-х бассейновый атеросклероз по сравнению с лицами без СД при близких клинических характеристиках (возраст, ИМ, ОНМК в анамнезе, курение, СКФ). У больных СД1, включенных в исследование, кардиоваскулярная патология имела тесную связь с ДН – 56% этих пациентов имели ХБП 3-5 стадий, включая лиц с трансплантированной почкой.

Актуальным вопросом остается поиск биомаркеров распространенного атеросклеротического процесса. В нашем исследовании была проведена оценка функционального состояния эндотелия, роли медиаторов воспаления и факторов гемостаза. Мощная продукция факторов воспаления и фиброгенеза, а также значимая активация маркеров эндотелиальной дисфункции у больных СД, включенных в исследование, задействованы в механизмах развития мультифокального атеросклероза.

В ходе исследования проявилась характерная особенность больных СД с распространенным атеросклерозом - значимое снижение функции почек,

обеспечивающее действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперурикемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D.

Пациенты с СД1 (1 группа) представляли наибольший интерес в качестве объекта изучения проблем высокой распространенности сосуществования дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы, поскольку, являясь, преимущественно, лицами молодого и среднего возраста, демонстрировали «чистую» модель развития ДН. Тем не менее, эта группа пациентов оказалась обремененной многососудистым поражением коронарного русла (76%) и мультифокальным атеросклерозом (60%) в сопоставимых с больными СД2 масштабах (80,8% и 68% соответственно).

Выполненная работа позволила определить факторы, ассоциированные с развитием мультифокального атеросклероза у лиц с высокой частотой поражения коронарных артерий (преимущественно многососудистым) по данным коронароангиографии - нарушение углеводного обмена, злоупотребление никотином, предшествующий ИМ, снижением почечной функции, коагулопатия. У этих пациентов риски достижения конечной комбинированной точки, определенной как смерть пациентов, срочная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, нефатальный ИМ, ОНМК, ампутации нижних конечностей, удвоение креатинина, достижение терминальной почечной недостаточности, увеличиваются с числом пораженных сосудистых бассейнов. Очевидна необходимость, для обсуждаемой группы пациентов, комплексного обследования для выявления мультифокального атеросклероза, воздействие на факторы риска с использованием средств вторичной профилактики, проведение своевременных интервенционных вмешательств, в том числе гибридных.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с высоким коронарным риском, у которых выявлены показания к проведению коронароангиографии, частота поражения экстракоронарных артерий значимо выше среди лиц с сахарным диабетом (независимо от типа). Многососудистое поражение коронарного русла в сопоставимых по возрасту группах выявляется чаще при сахарном диабете 2 типа по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена ($p=0,003$).
2. У больных сахарным диабетом в сравнении с лицами без диабета при сопоставимо высоком коронарном риске отмечается более выраженное повышение профиброгенных цитокинов и факторов активации эндотелия, активно задействованных в механизмах развития мультифокального атеросклероза.
3. Сочетанное поражение двух и более сосудистых бассейнов у больных сахарным диабетом значимо чаще определяется при снижении скорости клубочковой фильтрации, хронической декомпенсации углеводного обмена, многососудистом поражении миокарда, активации фибриногена, более выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка с повышенной секрецией NT-proBNP.
4. Факторами, ассоциированными с развитием мультифокального атеросклероза в исследуемых группах, по данным регрессионного анализа, являются перенесенный инфаркт миокарда (ОШ=2,36; $p=0,02$), сахарный диабет (ОШ=3,91; $p=0,0002$), курение (ОШ=2,43; $p=0,05$), уровень креатинина (ОШ=6,47; $p=0,002$), фибриногена (ОШ=6,84; $p=0,004$).
5. Сочетанное атеросклеротическое поражение двух и более сосудистых бассейнов у больных сахарным диабетом является значимым фактором прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии.

Практические рекомендации

1. Пациентам с сахарным диабетом и высоким коронарным риском, определяющим показания к проведению коронароангиографии, необходима визуализация периферических артериальных бассейнов с учетом высокой распространенности и возможности асимптоматического течения сочетанной сосудистой патологии, определяющей общий клинический прогноз.
2. Высокий риск мультифокального атеросклероза у лиц с сахарным диабетом (независимо от типа) и хронической болезнью почек позволяет рекомендовать обязательную оценку коронарных артерий и периферических артериальных бассейнов.
3. Для оптимизации прогноза больных сахарным диабетом и мультифокальным атеросклерозом необходим комплексный подход, воздействие на факторы риска атеросклеротического процесса с использованием средств вторичной профилактики, проведение своевременных интервенционных вмешательств, в том числе гибридных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Ан.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Мартыянова И.И., Соляник Ю.А., Дроздова Е.Н., Майоров А.Ю. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения // Сахарный диабет. – 2005. - № 3. – С. 34-38.
2. Артамонова Г.В., Макаров С.А., Мандзилевская С.В., Поликутина О.М., Веркошанская Э.М., Слепынина Ю.С., Строкольская И.Л. Оценка факторов риска, функциональных и адаптивных резервов организма на основании результатов тестирования в центрах здоровья. Методические рекомендации. – Кемерово, 2011. – С. 12.
3. Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки // SonoAce-Ultrasound. - 2010. - № 21. Режим доступа: <http://www.medison.ru/si/art320.htm>
4. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., Ситкин И.И., Пряхина К.Ю., Митиш В.А., Доронина Л.П. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. – С. 74-79.
5. Дедов И.И, Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. - 338с.
6. Зубкова С.Т. Факторы риска атеросклероза у больных с сахарным диабетом // Здоровье Украины. - 2013. - № 2. – С. 24-25.
7. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе // Нефрология и диализ. - 2002. - Т. 2. - С. 113-117.

8. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз. – 2008. - № 1. – С. 22-26.
9. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Иванов С.В., Барабаш О.Л., Барабаш Л.С. Влияние сахарного диабета 2 типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования // Кардиология. - 2011. - № 13. – С. 13-19.
10. Сумин А.Н., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барабаш О.Л. Влияние сахарного диабета 2-го типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 2011. - № 11. – С. 33-41.
11. Шамхалова М.Ш., Клефтортова И.И., Шестакова М.В., Ремизов О.В., Бухман А.И., Алпенидзе В.А., Тугеева Э.Ф., Шария М.А., Устюжанин Д.В., Бузиашвили Ю.И., Дедов И.И. Стеноз почечных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа: клинические признаки, диагностика, прогностическая значимость // Тер. Архив. - 2010. - № 6. - С. 15—19.
12. Aaron R. Folsom, Kenneth K. Wu, Wayne D. Rosamond, A. Richey Sharrett, Lloyd E. Chambless. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // American Heart Association. – 1997. - Vol. 96, № 4. - P. 1102-1108.
13. ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. P: 82; 2011
14. Al Thani H., El-Menyar A., Alhabib K.F., Al-Motarreb A., Hersi A., Alfaleh H., Asaad N., Saif S.A., Almahmeed W., Sulaiman K., Amin H., Alsheikh-Ali A.A., Alnemer K., Suwaidi J.A. Polyvascular disease in patients presenting with acute coronary syndrome: its predictors and outcomes // ScientificWorld Journal. – 2011. – Vol. 2012, № 2012. – P.7.

15. Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. – Vol. 26. - P. 2200–2207
16. Allen K.V., Walker J.D. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes // *Diabetes Care.* - 2003. - Vol. 26, № 8. - P. 2389-2391.
17. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2011 (Position Statement) // *Diabetes Care.* - 2011. - Vol. 34, № Suppl. 1. – P. S11–S61.
18. Anand D.V., Lim E., Hopkins D., Corder R., Shaw L.J., Sharp P., Lipkin D., Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: Prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy // *Eur Heart.* - 2006. - Vol. 27, № 6. – P. 713–721.
19. Andersen R.V., Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G.: Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 11. - P. 1972–1982.
20. Aneja A., Tang W.H., Bansilal S., Garcia M.J., Farkouh M.E. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options // *Am J Med.* – 2008. – Vol. 121, № 9. – P. 748–757.
21. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., Chen A., Krauser D., Tung R., Chae C., Januzzi J.L. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. - Vol. 47, № 1. – P. 91-97.
22. Aronow W.S., Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral artery disease and atherothrombotic brain infarction in men and women < 62 years of age // *Am J Cardiol.* – 1994. – Vol. 74, № 1. – P. 64-65.

23. Astrup A.S., Tarnow L., Pietraszek L., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D., Parving H.H., Rossing P. Markers of endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with or without diabetic nephropathy followed for 10 years: association with mortality and decline of glomerular filtration rate // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31, №6. – P. 1170–1176.
24. Bae Y.S., Lee J.H., Choi S.H., Kim S., Almazan F., Witztum J.L., Miller Y.I. Macrophages Generate Reactive Oxygen Species in Response to Minimally Oxidized Low-Density Lipoprotein: Toll-Like Receptor 4– and Spleen Tyrosine Kinase–Dependent Activation of NADPH Oxidase 2 // *Circulation Research*. - 2009. – Vol. 104. – P. 210-218.
25. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhala N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. - 2010. – Vol. 376, № 9753. - P. 1670– 1681.
26. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., Wanner C., Krane V., Cass A., Craig J., Neal B., Jiang L., Hooi L.S., Levin A., Agodoa L., Gaziano M., Kasiske B., Walker R., Massy Z.A., Feldt-Rasmussen B., Krairitichai U., Ophascharoensuk V., Fellström B., Holdaas H., Tesar V., Wiecek A., Grobbee D., de Zeeuw D., Grönhagen-Riska C., Dasgupta T., Lewis D., Herrington W., Mafham M., Majoni W., Wallendszus K., Grimm R., Pedersen T., Tobert J., Armitage J., Baxter A., Bray C., Chen Y., Chen Z., Hill M., Knott C., Parish S., Simpson D., Sleight P., Young A., Collins R.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2011. - Vol. 377, № 9784. – P. 2181-2192.
27. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:

- prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. - 2005. – Vol. 366, № 9493. – P. 1267-1278.
- 28.Barrett-Connor E., Laughlin G.A., Connor C. Coronary artery calcium versus intima-media thickness as a measure of cardiovascular disease among asymptomatic adults (from the Rancho Bernardo Study) // *Am J Cardiol*. - 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 227–231.
- 29.Bax J.J., Young L.H., Frye R.L., Bonow R.O., Steinberg H.O., Barrett E.J.; ADA.I: Screening for coronary artery disease in patients with diabetes // *Diabetes Care*. - 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 2729–2736.
- 30.Belalcazar L.M., Ballantyne C.M., Lang W., Haffner S.M., Rushing J., Schwenke D.C., Pi-Sunyer F.X., Tracy R.P.; Look Action for Health in Diabetes Research Group. Metabolic factors, adipose tissue, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in type 2 diabetes: findings from the look AHEAD study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 1689-95.
- 31.Berger J.S., Ballantyne C.M., Davidson M.H., Johnson J.L., Tarka E.A., Lawrence D., Trivedi T., Zalewski A., Mohler E.R. Peripheral artery disease, biomarkers, and darapladib // *Am Heart J*. - 2011. – Vol. 161, № 5. – P. 972-978.
- 32.Best L.G., North K.E., Li X., Palmieri V., Umas J.G., MacCluer J., Laston S., Haack K., Goring H., Diego V.P., Almasy L., Lee E.T., Tracy R.P., Cole S. Linkage study of fibrinogen levels: the Strong Heart Family Study // *BMC Med Genet*. - 2008. – Vol. 9. – P. 77.
- 33.Bhatt D.L. Peripheral arterial disease in the catheterization laboratory: laboratory: an underdetected and undertreated risk factor // *Mayo Clin Proc*. - 2004. – Vol. 79, № 9. – P. 1107-1109.
- 34.Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Fabry-Ribaudo L., Hu T., Topol E.J., Fox K.A.;

- CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial // *J Am Coll Cardiol.* - 2007. - Vol. 49, № 19. – P. 1982-1988.
35. Bhatt D.L., Peterson E.D., Harrington R.A., Ou F.S., Cannon C.P., Gibson C.M., Kleiman N.S., Brindis R.G., Peacock W.F., Brener S.J., Menon V., Smith S.C., Pollack C.V., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T.; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 10. – P. 1195-202.
36. Bibbins-Domingo K., Gupta R., Na B., Wu A.H., Schiller N.B., Whooley M.A. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297, № 2. – P. 69-176.
37. Bonds D.E., Miller M.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Byington R.P., Cutler J.A., Dudl R.J., Ismail-Beigi F., Kimel A.R., Hoogwerf B., Horowitz K.R., Savage P.J., Seaquist E.R., Simmons D.L., Sivitz W.I., Speril-Hillen J.M., Sweeney M.E. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study // *BMJ.* - 2010. –Vol. 340. P. b4909.
38. Bonetti P.O., Lerman L. O., Lerman A. Endothelial Dysfunction A Marker of Atherosclerotic Risk // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168-175.
39. Bonnici T., Goldsmith D. Renal and cardiac arterial disease: parallels and pitfalls // *Br J Cardiol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 261-265.
40. Bosnyak Z., Forrest K.Y.Z., Becker D., Orchard T.J. Do plasminogen activator inhibitor (PAI-1) or tissue plasminogen activator PAI-1 complexes predict complications in type 1 diabetes? The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study // *Diabet Med.* - 2003. – Vol. 20. - P. 147–151.

41. Brook R.D., Bard R.L., Patel S., Rubenfire M., Clarke N.S., Kazerooni E.A., Wakefield T.W., Henke P.K., Eagle K.A. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2006. – Vol. 26. P. 656–662.
42. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348, № 9038. – P. 1329-1339.
43. Cavusoglu E., Eng C., Chopra V., Clark L.T., Pinsky D.J., Marmur J.D. Low plasma RANTES level sare an independent predictor of cardiac mortality in patients referred for coronary angiography // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. - Vol. 27, № 4. – P. 929-935.
44. Chapman M.J. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease // *Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 111. - P. 893–908.
45. Chehade J.M., Gladysz M., Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management // *Drugs.* - 2013. - Vol. 73, № 4. – P. 327-339.
46. Cleary P.A., Orchard T.J., Genuth S., Wong N.D., Detrano R., Backlund J.Y., Zinman B., Jacobson A., Sun W., Lachin J.M., Nathan D.M.; DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study // *Diabetes.* - 2006. –Vol. 55, №12. – P. 3556–3565.
47. Cleland J.G.F., McMurray J.J.V., Kjekshus J., Cornel J.H., DunselmanP., Fonseca C., Hjalmarson A., Korewicki J., Lindberg M., Ranjith N., van Veldhuisen D., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J. CORONA Study Group. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of

- rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) // *J Am Coll Cardiol.* - 2009. – Vol. 54. - P. 1850–1859.
48. Dabelea D., Kinney G., Snell-Bergeon J.K., Hokanson J.E., Eckel R.H., Ehrlich J., Garg S., Hamman R.F., Rewers M. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study // *Diabetes.* - 2003. – Vol. 52, № 11. – P. 2833–2839.
49. Dangas G., Iakovou I., Nikolsky E., Aymong E.D., Mintz G.S., Kipshidze N.N., Lansky A.J., Moussa I., Stone G.W., Moses J.W., Leon M.B., Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables // *Am J Cardiol.* - 2005. – Vol. 95, № 1. – P. 13-19.
50. de Ruijter W., Westendorp R.G., Assendelft W.J., den Elzen W.P., de Craen A.J., le Cessie S., Gussekloo J. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. - P. a3083.
51. Deepak L. Bhatt, Kim A. Eagle, E. Magnus Ohman, Alan T. Hirsch, Shinya Goto, Elizabeth M. Mahoney, Peter W. F. Wilson, Mark J. Alberts, Ralph D'Agostino, Chiau-Suong Liao, Jean-Louis Mas, Joachim Röther, Sidney C. Smith, Geneviève Salette, Pharm D, Charles F. Contant, Joseph M. Massaro, Gabriel Steg, for the REACH Registry Investigators. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis // *JAMA.* - 2010. – Vol. 304, № 12. – P. 1350-1357.
52. Derosa G., D'Angelo A., Tinelli C., Devangelio E., Consoli A., Miccoli R., Penno G., Del Prato S., Paniga S., Cicero A.F. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects // *Diabetes Metab.* – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 129-134.
53. Derosa G., Ferrari I., D'Angelo A., Tinelli C., Salvadeo S.A., Ciccarelli L., Piccinni M.N., Gravina A., Ramondetti F., Maffioli P., Cicero A.F. Matrix

- metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients // *Endothelium*. - 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 219-224.
- 54.Desai A.S., Toto R., Jarolim P., Uno H., Eckardt K.U., Kewalramani R., Levey A.S., Lewis E.F., McMurray J.J., Parving H.H., Solomon S.D., Pfeffer M.A. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD // *Am J Kidney Dis*. - 2011. - Vol. 58, № 5. – P. 717-728.
- 55.Dimitrow P.P., Undas A., Bober M., Tracz W., Dubiel J.S. Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Pharmacol Rep*. – 2007. – Vol. 59, № 6. – P.715-720.
- 56.Djaberi R., Schuijf J.D., de Koning E.J., Rabelink T.J., Smit J.W., Kroft L.J., Pereira A.M., Scholte A.J., Spaans M., Romijn J.A., de Roos A., van der Wall E.E., Jukema J.W., Bax J.J. Usefulness of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus as a predictor of coronary artery disease // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 104, № 8. – P. 1041-1046.
- 57.Doobay A.V., Anand S.S. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2005. – Vol. 25, № 7. - P. 1463–1469.
- 58.Dotevall A., Johansson S, Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the Göteborg MONICA survey 1985 // *Ann Epidemiol*. – 1994. – Vol.4, № 5. – P. 369-374.
- 59.Eaton C.B., Gramling R., Parker D.R., Roberts M.B., Lu B., Ridker P.M. Prospective association of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) with coronary heart disease mortality in southeastern New England // *Atherosclerosis*. – 2008. - Vol. 200, № 1. – P. 221-227.

60. Eguchi K., Boden-Albala B., Jin Z., Rundek T., Sacco R.L., Homma S., Di Tullio M.R. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population // *Am J Cardiol.* – 2008. - Vol. 101, № 12. – P. 1787–1791.
61. Ejchel T.F., Araújo L.M., Ramos L.R., Cendoroglo M.S., de Arruda Cardoso Smith M. Association of the apolipoprotein AIV: 360 Gln/His polymorphism with cerebrovascular disease, obesity, and depression in a Brazilian elderly population // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2005. – Vol. 135B, № 1. – P. 65-68.
62. Elkeles R.S. Coronary artery calcium and cardiovascular risk in diabetes // *Atherosclerosis.* - 2010. – Vol. 210, № 2. - P. 331–336.
63. Emberson J.R., Ng L.L., Armitage J., Bowman L., Parish S., Collins R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 311–319.
64. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S., Albert S.G., Davis A.M., Kennedy F.P., Mooradian A.D., Robertson D.G., Srinivas V.S., Gebhart S.S. BARI 2D Study Group. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study // *Mayo Clin Proc.* - 2010. - Vol. 85, № 1. – P. 41-46.
65. Etriby A.E., Taher A., Kilany W.E. Frequency and Predictors of Contrast-Induced Nephropathy After Cardiac Catheterization in Type II Diabetic Patients // *Heart Mirror Journal.* – 2012. – Vol. 6, № 1. P - 22-26.
66. Faglia E., Clerici G., Clerissi J., Gabrielli L., Losa S., Mantero M., Caminiti M., Curci V., Lupattelli T., Morabito A. et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2006. – Vol. 32, № 5. - P. 484–490.

67. Falcone C., Campo I., Emanuele E., Buzzi M.P., Zorzetto M., Sbarsi I., Cuccia M: Relationship between the -374T/A RAGE gene polymorphism and angiographic coronary artery disease // *Int J Mol Med.* - 2004. – Vol. 14. – P. 1061–1064.
68. Fan Y.M., Salonen J.T., Koivu T.A., Tuomainen T.P., Nyysönen K., Lakka T.A., Salonen R., Seppänen K., Nikkari S.T., Tahvanainen E., Lehtimäki T. Hepatic lipase C-480T polymorphism modifies the effect of HDL cholesterol on the risk of acute myocardial infarction in men: a prospective population based study // *J Med Genet.* – 2004. - Vol. 41, № 3. – P. e28.
69. Feinbloom D., Bauer K. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2005 – Vol. 25, № 10. – P. 2043–2053.
70. Felmeden D.C., Spencer C.G., Belgore F.M., Blann A.D., Beevers D.G., Lip G.Y. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management // *Am J Hypertens.* – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 11–20.
71. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // *JAMA.* – 2005 – Vol. 294, № 14. – P. 1799–1809.
72. Fillsoufi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Mechanick J.I., Sharma S.K., Adams D.H. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2007. – Vol. 6, № 6. – P. 753-758.
73. Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M., Harnett J.D., Murray D.C., Barre P.E. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, № 5. – P. 912– 916.
74. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am J Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32, № 5 Suppl 3. - P. S112-119.

75. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168, № 12; - P. 1333-1339.
76. Fowkes F.G., Low L.P., Tuta S., Kozak J. AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 15. P. 1861-1867.
77. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2292–2301.
78. Garcia M.J., Lessick J, Hoffmann M.H. CATSCAN Study Investigators. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296, №.4. – P. 403-411.
79. Gianluca Bardini, Carlo M. Rotella, Stefano Giannini. Dyslipidemia and Diabetes: Reciprocal Impact of Impaired Lipid Metabolism and Beta-Cell Dysfunction on Micro- and Macrovascular Complications // *Rev Diabet Stud.* - 2012. – Vol. 9, № 2-3. – P. 82-93.
80. Goessens B.M., Visseren F.L., Kappelle L.J., Algra A., Van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 1470–1475.
81. Gonçalves F.M., Jacob-Ferreira A.L., Gomes V.A., Casella-Filho A., Chagas A.C., Marcaccini A.M., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome // *Clin Chim Acta.* – 2009. – Vol. 403, № 1-2. – P. 173-177.

82. Goldberg R.B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 9. – P. 3171-3182.
83. Görmüş U., Özmen D., Özmen B., Parildar Z., Özdoğan O., Mutaf I., Bayindir O. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – Vol. 87, № 1. – P. 51-56.
84. Grassi G. The ROADMAP trial: olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *Expert Opin Pharmacother.* – 2011. - Vol. 12, № 15. – P. 2421-2424.
85. Green D., Foiles N., Chan C., Schreiner P.J., Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202, № 2. – P. 623-631.
86. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. Budoff M.J., Eisenberg M.J., Grundy S.M., Lauer M.S., Post W.S., Raggi P., Redberg R.F., Rodgers G.P., Shaw L.J., Taylor A. J., Weintraub W.S., Harrington R.A., Abrams J., Anderson J.L., Bates E.R., Grines C.L., Hlatky M.A., Lichtenberg R.C., Lindner J.R., Pohost G.M., Schofield R.S., Shubrooks S.J., Stein J.H., Tracy C.M., Vogel R.A., Wesley D.J. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) // *Circulation.* - 2007. – Vol. 115, № 3. – P. 402–426.
87. Grozdinski L., Stankev M., Dimitrovski K. Ultrasound Screening of Multifocal Atherosclerosis // *Macedonian Journal of Medical Sciences.* – 2009. – Vol. 2, № 2. - P. 126-136.

88. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E., Shah A., Holmes J., Collerone G., Juppner H., Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, № 7. – P. 2205–2215.
89. Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A., Smith K., Lee H., Thadhani R., Jüppner H., Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *N Engl J Med.* - 2008. – Vol. 359, № 6. – P. 584-592.
90. Gutiérrez O.M., Januzzi J.L., Isakova T., Laliberte K., Smith K., Collerone G., Sarwar A., Hoffmann U., Coglianese E., Christenson R., Wang T.J., deFilippi C., Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease // *Circulation.* – 2009. - Vol. 119, № 19. – P. 2545-2552.
91. Harsimran K., Singh A.A., Guruvinder S., Sharda S., Vasudha S. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 as risk marker in type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in North Indians // *Diab Vasc Dis Res.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 288-290.
92. Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S., Malik R.A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment // *Clin Sci.* – 2004. – Vol. 107, № 6. – P. 539–557.
93. Hayden M.R., Tyagi S.C. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation // *Cardiovasc Diabetol.* - 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 1.
94. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., Boersma E., Zeiher A.M., Simoons M.L. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 4. - P. 524-530.
95. Hendel R.C., Bozkurt B., Smith E.E., Fonarow G.C., Tcheng J.E., Jacobs J.P., Wang T.Y., Lichtman J.H., Weintraub W.S. Acc/Aha Task Force on Clinical Data

- Standards. ACC/AHA 2013 Methodology for Developing Clinical Data Standards: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. - S0735-1097(13)06048-8.
96. Herder C., Peeters W., Zierer A. de Kleijn D.P., Moll F.L., Karakas M., Roden M., Meisinger C., Thorand B., Pasterkamp G., Koenig W. TGF- β 1 content in atherosclerotic plaques, TGF- β 1 serum concentrations and incident coronary events // *Eur J Clin Invest.* – 2012. – Vol. 42, № 3. – P. 329–337.
97. Herrmann M., Kindermann I., Muller S., Georg T., Kindermann M., Bohm M., Herrmann W. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, № 8. – P. 1512–1515.
98. Hirata A., Kishida K., Hiuge-Shimizu A., Nakatsuji H., Funahashi T., Shimomura I. Qualitative score of systemic arteriosclerosis by vascular ultrasonography as a predictor of coronary artery disease in type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* - 2011. – Vol. 219, № 2. – P. 623-629.
99. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA.* 2002 Oct 23-30; 288(16):2015-22
100. Hruska K.A., Choi E.T., Memon I., Davis T.K., Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD) // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 4. - P. 769-778.
101. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Study of the –429 T/C and –374 T/A receptor for advanced glycation end products promoter polymorphisms in diabetic and nondiabetic subjects with macrovascular disease // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, № 11. – P. 2004.
102. Hunjoo Ha, Oh E.Y., Lee H.B. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases // *Nature Reviews Nephrology.* - 2009. – Vol. 5, № 4. - P. 203-211.

103. Huxley R., Barzi F., Woodward M.. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332, № 7533. – P. 73-8.
104. Inaba M., Okuno S., Imanishi Y., Yamada S., Shioi A., Yamakawa T., Ishimura E., Nishizawa Y. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients // *Osteoporos Int*. – 2006. – Vol. 17, № 10. - P.1506-1513.
105. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 5th en. 2005
106. Irie Y., Katakami N., Kaneto H., Kasami R., Sumitsuji S., Yamasaki K., Tachibana K., Kuroda T., Sakamoto K., Umayahara Y., Ueda Y., Kosugi K., Shimomura I. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease // *Atherosclerosis*. - 2012. – Vol. 221, № 2. – P. 438-444.
107. Jager A., van Hinsbergh V.W., Kostense P.J., Emeis J.J., Nijpels G., Dekker J.M., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study // *Diabetes*. - 2000. – Vol. 49, № 3. P. 485–491.
108. Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S., Goldfarb D.S., Warren S.R., Guarino P.D., Gaziano J.M., Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298, № 10. – P. 1163-1170.
109. Jeffcoate W.J., Rasmussen L.M., Hofbauer L.C., Game F.L. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy // *Diabetologia*. – 2009. - Vol. 52, № 12. – P. 2478–2488.
110. Jensen T., Borch-Johnsen K., Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T: Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and

- without nephropathy: incidence and risk factors // *Diabetologia*. - 1987. – Vol. 30, № 3. – P. 144–148.
111. Jia Q., Zhao X., Wang C., Wang Y., Yan Y., Li H., Zhong L., Liu L., Zheng H., Zhou Y., Wang. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry // *Stroke*. – 2011. - Vol. 42, № 10. – P. 2758-2762.
112. Jin C., Lu L., Zhang R.Y., Zhang Q., Ding F.H., Chen Q.J., Shen W.F. Association of serum glycated albumin, C-reactive protein and ICAM-1 levels with diffuse coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin Chim Acta*. – 2009. - Vol. 408, № 1-2 – P. 45-49.
113. Jono S., McKee M.D., Murry C.E. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ Res*. - 2000. - Vol. 87, № 7. – P. E10–E17.
114. Jouven X., Lemaitre R.N., Rea T.D., Sotoodehnia N., Empana J.P., Siscovick D.S. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2142-2147.
115. Jude E.B., Eleftheriadou I., Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes-a review // *Diabet Med*. - 2010. - Vol. 27, № 1. P. 4-14.
116. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., McAllister C.J., Kopple J.D. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients // *J Am Soc Nephrol*. - 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 442-453.
117. Kamimura M., Moroi M., Isobe M., Hiroe M.. Role of coronary CT angiography in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus // *Int Heart J*. - 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 23-28.
118. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study // *JAMA*. – 1987. - Vol. 258, № 9. – P. 1183-1186.

119. Kato S., Kitagawa K., Ishida N., Ishida M., Nagata M., Ichikawa Y., Katahira K., Matsumoto Y., Seo K., Ochiai R., Kobayashi Y., Sakuma H. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 12. – P. 983-991.
120. Katoh H., Kadota K., Hasegawa D., Shigemoto Y., Habara S., Tada T., Tanaka H., Fuku Y., Goto T., Mitsudo K. Impact of polyvascular disease and chronic kidney disease on long-term cardiovascular outcomes after sirolimus-eluting stent implantation // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 4787.
121. Kernan W.N., Viscoli C.M., Inzucchi S.E., Brass L.M., Bravata D.M., Shulman G.I., McVeety J.C. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165, № 2. – P. 227–233.
122. Kielsten J., Simmel S., Bode-Boger S., Roth H., Schmidt-Gayk H, Haller H, Fliser D. Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition // *Kidney Blood Press Res.* – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 143-147.
123. Klein G., Schaefer A., Hilfiker-Kleiner D., Oppermann D, Shukla P, Quint A, Podewski E, Hilfiker A, Schröder F, Leitges M, Drexler H. Increased collagen deposition and diastolic dysfunction but preserved myocardial hypertrophy following pressure overload in mice lacking PKCepsilon // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 96, № 7. – P. 748-755.
124. Kosiborod M., Inzucchi S.E., Goyal A., Krumholz H.M., Masoudi F.A., Xiao L., Spertus J.A. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction // *JAMA.* - 2009. – Vol. 301, № 15. – P. 1556-1564.
125. Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M., Xiao L., Jones P.G., Fiske S., Masoudi F.A., Marso S.P., Spertus J.A. Glucometrics in patients hospitalized

- with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk // *Circulation*. - 2008. – Vol. 117, № 8. – P. 1018-1027.
126. Koskinen J., Kähönen M., Viikari J.S., Taittonen L., Laitinen T., Rönnemaa T., Lehtimäki T., Hutri-Kähönen N., Pietikäinen M., Jokinen E., Helenius H., Mattsson N., Raitakari O.T., Juonala M. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study // *Circulation*. - 2009. - Vol. 120, № 3. – P. 229-236.
127. Kretowski A., Hokanson J.E., McFann K., Kinney G.L., Snell-Bergeon J.K., Maahs D.M., Wadwa R.P., Eckel R.H., Ogden L.G., Garg S.K., Li J., Cheng S., Erlich H.A., Rewers M. The apolipoprotein A-IV Gln360His polymorphism predicts progression of coronary artery calcification in patients with type 1 diabetes // *Diabetologia* – 2006. – Vol. 49, № 8. – P. 1946–1954.
128. Krolewski A.S., Warram J.H., Christlieb A.R., Busick E.J., Kahn C.R. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes // *Am J Med*. – 1985. – Vol. 78, № 5. – P. 785–794.
129. Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi M. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281, № 10. – P. 6120-6123.
130. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D., Burden A.C., Morris A., Waugh N.R., Bingley P.J., Patterson C.C. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, № 6. – P. 760–765.
131. Lauhio A., Sorsa T., Srinivas R., Stenman M., Tervahartiala T., Stenman U.H., Grönhagen-Riska C., Honkanen E. Urinary matrix metalloproteinase -8, -9, -14 and their regulators (TRY-1, TRY-2, TATI) in patients with diabetic nephropathy // *Ann Med*. - 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 312–320.
132. Lee C.C., Adler A.I., Sandhu M.S., Sharp S.J., Forouhi N.G., Erqou S., Luben R., Bingham S., Khaw K.T., Wareham N.J. Association of C-reactive

- protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis // *Diabetologia*. – 2009. – Vol.52, № 6. – P. 1040-1047.
133. Lee J.H., O’Keefe J.H., Bell D., Hensrud D.D., Holick M.F. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? // *J AmColl Cardiol*. - 2008. – Vol. 52, № 24. – P. 1949–1956.
134. Lee K.W., Lip G.Y., Blann A.D. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2004. – Vol. 110, № 16. – P. 2355-2360.
135. Lee M., Saver J.L., Chang K.H., Liao H.W., Chang S.C., Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis // *BMJ*. - 2010. – Vol. 30, № 341. – P. c4249.
136. Li L., Emmett N., Mann D., Zhao X. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- κ B and transforming growth factor- β 1/Smad3 in diabetic nephropathy // *Exp Biol Med (Maywood)*. - 2010. – Vol. 235, № 3. – P. 383-391.
137. Lieb W., Safa R., Benjamin E.J., Xanthakis V., Yin X., Sullivan L.M., Larson M.G., Smith H.M., Vita J.A., Mitchell G.F., Sawyer D.B., Vasan R.S. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1121–1127.
138. Lim H.S., Blann A.D., Chong A.Y., Freestone B., Lip G.Y. Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in diabetes: implications for cardiovascular risk and effects of multifactorial intervention // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 12. – P. 2918-2924.
139. Lim H.S., Lip G.Y., Blann A.D. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in diabetes mellitus: relationship to VEGF, glycaemic control, endothelial damage/dysfunction and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2005. - Vol. 180, № 1. – P. 113-118.

140. Lin T.H., Yen H.W., Voon W.C., Su H.M., Lu Y.H., Lai W.T., Sheu S.H. Vascular endothelial growth factor in coronary sinus: Evidence for its association with coronary collaterals // *Scand Cardiovasc J* Dec. - 2005. – Vol. 39, № 6. – P. 353–357.
141. Lin Y.H., Pao K.Y., Wu V.C., Lin Y.L., Chien Y.F., Hung C.S., Chen Y.J., Liu C.P., Tsai I.J., Gau C.S., Wu K.D., Hwang J.J. The influence of estimated creatinine clearance on plasma homocysteine in hypertensive patients with normal serum creatinine // *Clin Biochem.* – 2007. - Vol. 40, № 3-4. - P. 230-234.
142. Liu C.X., Hu Q., Wang Y., Zhang W., Ma Z.Y., Feng J.B., Wang R., Wang X.P., Dong B., Gao F., Zhang M.X., Zhang Y. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition // *Mol Med.* – 2011. – Vol. 17, № 1-2. – P. 59-69.
143. Liu S., Quarles L.D. How fibroblast growth factor 23 works // *J Am Soc Nephrol.* - 2007. – Vol.18, № 6. – P. 1637-1647.
144. Madhu S.V., Kumar V., Gambhir J. K. Plasma fibrinogen in patients with type 2 diabetes mellitus with and without macrovascular disease and its relationship with endothelial function, carotid intima media thickness and dyslipidemia // *Int J Diabetes Dev Ctries.* - 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 143–148.
145. Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenström A., DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 7. – P. 650-661.
146. Malmstedt J., Leander K., Wahlberg E., Karlstrom L., Alfredsson L., Swedenborg J. Outcome after leg bypass surgery for critical limb ischemia is poor in patients with diabetes: a population-based cohort study // *Diabetes Care.* - 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 887–892.

147. Maly R., Chovanec V. Peripheral arterial disease and diabetes // *Vnitr Lek.* – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 341-346.
148. Mankovsky G., Sokolov M. The prevalence of multivessels coronary stenosis in patients with diabetes mellitus // *Diabetes & Metabolism.* – 2012. – Vol. 38, № 5. – P. S110.
149. Marfella R., Esposito K., Nappo F., Siniscalchi M., Sasso F.C., Portoghese M., DiMarino M.P., Baldi A., Cuzzocrea S., DiFilippo C., Barboso G., Baldi F., Rossi F., D'Amico M., Giugliano D. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, № 9. - P. 2383–2391.
150. Margolis D.J., Hofstad O., Feldman H.I. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 7. – P. 1331-1336.
151. Marinou K., Tousoulis D., Antonopoulos A.S., Stefanadi E., Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification // *Int J Cardiol.* – 2010. – Vol. 138, № 1. – P. 3-8.
152. Martín-Ventura J.L., Blanco-Colio L.M., Tuñón J., Muñoz-García B., Madrigal-Matute J., Moreno J.A., Vega de Céniga M., Egido J. Biomarkers in Cardiovascular Medicine // *Rev Esp Cardiol.* – 2009. - Vol. 62, № 6. – P. 677-688.
153. Mathew M., Tay E., Cusi K.. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasmabiomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects // *Cardiovascular Diabetology.* – 2010. – Vol.16, № 9. – P. 9.
154. Matter C.M., Handschin C. RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted), Inflammation, Obesity, and the Mtabolic Syndrome // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, № 8. - P. 946-948.

155. Maurovich-Horvat P., Móri T., Kerecsen G., Fövényi J., Sallai T., Soós P., Préda I., Merkely B., Jermendy G. Assessment of coronary artery calcification using dual-source computed tomography in adult asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus // *Med Sci Monit.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 59-64.
156. Meier P., Gloekler S., Zbinden R., Beckh S, de Marchi SF, Zbinden S. Wustmann K, Billinger M, Vogel R, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Windecker S, Meier B, Seiler C. Beneficial effect of recruitable collaterals: A 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements // *Circulation.* - 2007. – Vol. 116, № 9. – P. 975–983.
157. Meinitzer A., Seelhorst U., Wellnitz B., Halwachs-Baumann G., Boehm B.O., Winkelmann B.R., März W. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) // *Clin Chem.* – 2007. – Vol. 53, № 2. – P. 273-283.
158. Menon V., Wang X., Greene T., Beck G.J., Kusek J.W., Selhub J., Levey A.S., Sarnak M.J. Homocysteine in chronic kidney disease: Effect of low protein diet and repletion with B vitamins // *Kidney Int.* - 2005. – Vol. 67, № 4. – P. 1539-1546.
159. Meves S.H., Diehm C., Berger K., Pittrow D., Trampisch H.J., Burghaus I., Tepohl G., Allenberg J.R., Endres H.G., Schwertfeger M., Darius H., Haberl. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-carepatients: 5-year results of the getABI study // *Cerebrovasc Dis.* – 2010. – Vol. 29, № 6. – P. 546-554.
160. Miller L.M., Sood M.M., Sood A.R., Reslerova M., Komenda P., Rigatto C., Buet J. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: the challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients // *International Urology and Nephrology.* – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 1007-1014.

161. Benjamin M.M., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigative Tools in the Pathogenesis and Management of Vascular Disease // *Experientia Supplementum*. – 2012. – Vol. 103. – P. 209-279.
162. Mirza M.A., Hansen T., Johansson L., Ahlström H., Larsson A., Lind L., Larsson T.E. Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community // *Nephrol Dial Transplant*. – 2009. - Vol. 24, № 10. – P. 3125-3131.
163. Mittermayer F., Krzyzanowska K., Exner M., Mlekusch W., Amighi J., Sabeti S., Minar E., Müller M., Wolzt M., Schillinger M. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2006. – Vol. 26, № 11. – P. 2536-2540.
164. Miura T., Soga Y., Doijiri T., Aihara H., Yokoi H., Iwabuchi M., Nobuyoshi M. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention // *Circulation Journal*. - 2013. – Vol. 77, № 1. – P. 89-95.
165. Moe S.M., Radcliffe J.S., White K.E., Gattone V.H., Seifert M.F., Chen X., Aldridge B., Chen N.X. The pathophysiology of early-stage chronic kidney disease–mineral bone disorder (CKD-MBD) and response to phosphate binders in the rat // *J Bone Miner Res*. - 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 2672–2681.
166. Mok M.Y., Chiu S.S., Lo Y., Mak H.K., Wong W.S., Khong P.L., Lau C.S. Coronary atherosclerosis using computed tomography coronary визуализации in patients with systemic sclerosis // *Scand J Rheumatol*. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 381-385.
167. Morange P.E. , Simon C., Alessi M.C., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P., A. Evans, Ducimetiere P., Juhan-Vague I., the PRIME Study Group. Endothelial Cell Markers and the Risk of Coronary Heart Disease. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 11. – P. 1343-1348.

168. Morikami Y., Natsuaki M., Morimoto T., Ono K., Nakagawa Y., Furukawa Y., Sakata R., Aota M., Okada Y., Onoe M., Kawasuji M., Koshiji T., Nakajima H., Nishizawa J., Yamanaka K., Yamamoto H., Kimura T. CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronary revascularization: an observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 // *Atherosclerosis*. - 2013. - Vol. 228, № 2. - P. 426-431.
169. Mowatt G., Cook J.A., Hillis G.S., Walker S., Fraser C., Jia X., Waugh N. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis // *Heart*. - 2008. - Vol. 94, № 11. - P. 1386-1393.
170. Mukherjee D., Eagle K.A., Kline-Rogers E., Feldman L.J., Juliard J.M., Agnelli G., Budaj A., Avezum A., Allegrone J., FitzGerald G., Steg P.G. GRACE Investigators. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the global registry of acute coronary events) // *Am J Cardiol*. - 2007. - Vol. 100, № 1. - P.1-6.
171. Murphy N., Grimsditch D.C., Vidgeon-Hart M., Groot P.H., Overend P., Benson G.M., Graham A. Dietary antioxidants decrease serum soluble adhesion molecule (sVCAM-1, sICAM-1) but not chemokine (JE/MCP-1, KC) concentrations, and reduce atherosclerosis in C57BL but not apoE 3 Leiden mice fed an atherogenic diet // *Dis Markers*. - 2005. - Vol. 21, № 4. - P. 181-190.
172. Nandish S., Wyatt J., Bailon O., Smith M., Oliveros R., Chilton R. Implementing cardiovascular risk reduction in patients with cardiovascular disease and diabetes mellitus // *Am J Cardiol*. - 2011. - Vol. 108, № 3. - P. 42B-51B.
173. Nandy D., Mukhopadhyay D., Basu A. Both vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 are increased in type 2 diabetes but not in impaired fasting glucose // *J Investig Med*. - 2010. - Vol. 58, № 6. - P. 804-806.

174. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2643–2653.
175. Nerbass F.B., Draibe S.A., Feiten S.F., Chiarello P.G., Vannucchi H., Cuppari L. Homocysteine and its determinants in nondialyzed chronic kidney disease patients // *J Am Diet Assoc.* - 2006. - Vol. 106, № 2. – P. 267-270.
176. Niccoli G., Giubilato S., Di Vito L., Leo A., Cosentino N., Pitocco D., Marco V., Ghirlanda G., Prati F., Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 729-741.
177. Nicolaides A.N., Kakkos S.K., Kyriacou E., Griffin M., Sabetai M., Thomas D.J., Tegos T., Geroulakos G., Labropoulos N., Doré C.J., Morris T.P., Naylor R., Abbott AL;Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification // *J Vasc Surg.* – 2010. – Vol. 52, № 6. – P. 1486-1496.
178. Nishi K., Imamura T., Kitamura K., Ogawa T., Fujimoto S., Kakitsubata Y., Ishikawa T., Asada Y., Kodama T. Associations of plasma pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // *Ren Fail.* – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 398-404.
179. Niu J., Kolattukudy P.E. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications // *Clin Sci.* – 2009. – Vol. 117, № 3. – P. 95-109.
180. Nordman S., Ding B., Ostenson C.G., Kärvestedt L., Brismar K., Efendic S., Gu H.F. Leu7Pro polymorphism in the neuropeptide Y (NPY) gene is

- associated with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Swedish men // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2005. – Vol. 113, № 5. – P. 282-287.
181. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2007. – Vol. 33, № 1. – P. S1–S75.
182. Ohira T., Shahar E., Chambless L.E., Rosamond W.D., Mosley T.H., Folsom A.R. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Stroke*. - 2006. – Vol. 37, № 10. – P. 2493-2498.
183. Ohman E.M., Bhatt D.L., Steg P.G., Goto S., Hirsch A.T., Liao C.S., Mas J.L., Richard A.J., Röther J., Wilson P.W.; REACH Registry Investigators. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design // *Am Heart J*. - 2006. – Vol. 151 P. 786-e1.
184. Olson J.C., Edmundowicz D., Becker D.J., Kuller L.H., Orchard T.J. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2000. – Vol.49, № 9. – P. 1571–1578.
185. Orchard T.J., Olson J.C., Erbey J.R., Williams K., Forrest K.Y., Smithline Kinder L., Ellis D., Becker D.J. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 1374–1379.
186. Otteman A., Ishani A. Comparing US and Chinese dialysis patients: an editorial on Cheng et al. Mortality rates among prevalent hemodialysis patients in Beijing: a comparison with USRDS data // *Nephrol Dial Transplant*. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 495-497.
187. Ovbiagele B. Microalbuminuria: risk factor and potential therapeutic target for stroke? // *J Neurol Sci*. - 2008. – Vol. 271, № 1–2. – P. 21-28.

188. Pacilli A., De Cosmo S., Trischitta V., Bacci S. Role of relationship between HbA1c, fibrinogen and HDL-cholesterol on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 228, № 1. – P. 247-248.
189. Palazzuoli A., Gallotta M., Quatrini I., Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure // *Vasc Health Risk Manag.* - 2010. – Vol.6. – P. 411-418.
190. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P., Pellegrini F., Craig J.C., Elder G.J., Strippoli G.F. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. - 2011. – Vol. 305, № 11. – P. 1119-1127.
191. Pambianco G., Costacou T., Ellis D., Becker D.J., Klein R., Orchard T.J. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience // *Diabetes*. – 2006. - Vol. 55, № 5. – P. 1463–1469.
192. Panutsopoulos D., Papalambros E., Sigala F. Zafiropoulos A., Arvanitis D.L., Spandidos D.A. Protein and mRNA expression levels of VEGF-A and TGF- β 1 in different types of human coronary atherosclerotic lesions // *Int J Mol Med*. – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 603–610.
193. Papa G., Degano C., Iurato M.P., Licciardello C., Maiorana R., Finocchiaro C. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc Diabetol*. – 2013. – Vol 18. – P. 12-20.
194. Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G., Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? // *Hellenic J Cardiol*. – 2010 – Vol. 51, № 1. – P. 1–9.
195. Park C.S., Ihm S.H., Yoo K.D., Kim D.B., Lee J.M., Kim H.Y., Chung W.S., Seung K.B., Kim J.H. Relation between C-reactive protein, homocysteine

- levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, № 9. – P. 1284-1288.
196. Parker B.D., Schurgers L.J., Brandenburg V.M., Christenson R.H., Vermeer C., Ketteler M., Shlipak M.G., Whooley M.A., Ix J.H. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study // *Ann Intern.* – 2010. – Vol. 152, № 10. – P. 640-648.
197. Pateinakis P., Papagianni A. Cardiorenal syndrome type 4- cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and management // *Int J Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011, № 938651.
198. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F., ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2560-2572.
199. Patel T.V., Singh A.K. Anemia in chronic kidney disease: new advances // *Heart failure clinics.* – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 347-357.
200. Pettersson-Fernholm K., Forsblom C., Hudson B.I., Perola M., Grant P.J., Groop P.H., the Finn-Diane Study Group. The functional-374 T/A RAGE gene polymorphism is associated with proteinuria and cardiovascular disease in type 1 diabetic patients // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52, № 3. – P. 891-894.
201. Pettersson-Fernholm K., Karvonen M.K., Kallio J., Forsblom C.M., Koulu M., Pesonen U., Fagerudd J.A., Groop P.H., the FinnDiane Study Group. Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the prepro-neuropeptide Y is associated with proteinuria, coronary heart disease, and glycemic control in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 503-509.

202. Pickett C.A., Jackson J.L., Hemann B.A., Atwood J.E. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9624. – P. 1587-1594.
203. Podrez E.A. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 719-725.
204. Prevost G., Fajardy I., Besmond C., Balkau B., Tichet J., Fontaine P., Danze P.M., Marre M. Polymorphisms of the receptor of advanced glycation endproducts (RAGE) and the development of nephropathy in type 1 diabetic patients // *Diabetes & metabolism*. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 35-39.
205. Purushothaman M., Krishnan P., Purushothaman K.R., Baber U., Tarricone A., Perez J.S., Wiley J., Kini A., Sharma S.K., Fuster V., Moreno P.R. Genotype-dependent impairment of hemoglobin clearance increases oxidative and inflammatory response in human diabetic atherosclerosis // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 2769-2775.
206. Rahman M.M., Haque H.S., Banerjee S.K., Ahsan S.A., Rahman M.F., Mahmood M., Salman M., Azam M.G. Contrast induced nephropathy in diabetic and non-diabetic patients during coronary angiogram and angioplasty // *Mymensingh medical journal: MMJ*. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 372-376.
207. Bibbins-Domingo K., Gupta R., Na B., Wu AH., Schiller N.B., Whooley M.A. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease // *Jama*. – 2007. – Vol. 297, № 2. – P. 169-176.
208. Rangel E.B., de Sa J.R., Melaragno C.S., Gonzalez A.M., Linhares M.M., Salzedas A., Medina-Pestana J.O. Kidney transplant in diabetic patients: modalities, indications and results // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2009. – Vol.1. - №2.

209. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, № 12. – P. 1595-1607.
210. Rennenberg R.J., Kessels A.G., Schurgers L.J. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis // *Vasc Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 185-197.
211. Rudrajit P., Pradip K.S., Avishek S., Ramtanu B., Amit K. A study on the blood levels of homocysteine, fibrinogen and hsCRP in diabetic patients with ischaemic stroke from eastern India. – 2011.
212. Saetre T, Enoksen E, Lyberg T, Strandén E, Jørgensen JJ, Sundhagen JO, Hisdal J. Supervised exercise training reduces plasma levels of the endothelial inflammatory markers E-selectin and ICAM-I in patients with peripheral arterial disease // *Angiology*. – 2011. – Vol. 62, №4. – P. 301-305.
213. Sander D., Weimar C., Bramlage P., Brandt T., Rosin L., Siebler M. Microalbuminuria indicates long-term vascular risk in patients after acute stroke undergoing in-patient rehabilitation // *BMC neurology*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 102.
214. Seiler S., Reichart B., Roth D., Seibert E., Fliser D., Heine G.H. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 3983-3989.
215. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // *American journal of kidney diseases*. – 2000. – Vol. 35, № 4. – P. S117-S131.
216. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culleton B., Hamm L.L., McCullough P.A., Kasiske B.L., Kelepouris E., Klag M.J., Parfrey P., Pfeffer M., Raij L., Spinosa D.J., Wilson P.W.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk

- factor for development of cardiovascular disease a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, №. 17. – P. 2154-2169.
217. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 313-326.
218. Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction // *Clinical Science*. – 2005. – Vol. 109. – P. 143-159.
219. Schauer I.E., Snell-Bergeon J.K., Bergman B.C., Maahs D.M., Kretowski A., Eckel R.H., Rewers M. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes the CACTI study // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 306-314.
220. Schmieder R.E., Schrader J., Zidek W., Tebbe U., Paar W.D., Bramlage P., Pittrow D., Bohm M. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk // *Clinical Research in Cardiology*. – 2007. – Vol. 96, № 5. – p. 247-257.
221. Schneider D.J., Sobel B.E. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside // *Diabetes care*. – 2012. – Vol. 35, № 10. – P. 1961-1967.
222. Scholte A.J., Schuijf J.D., Kharagjitsingh A.V., Jukema J.W., Pundziute G., van der Wall E.E., Bax J.J. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes // *Heart*. – 2008. – Vol. 94, № 3. – P. 290-295.
223. Schram M.T., Chaturvedi N., Schalkwijk C.G., Fuller J.H., Stehouwer C.D.A. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the

- EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – №. 2. – C. 370-378.
224. Schulze F., Lenzen H., Hanefeld C., Bartling A., Osterziel K.J., Goudeva L., Schmidt-Lucke C., Kusus M., Maas R., Schwedhelm E., Strödter D., Simon B.C., Mügge A., Daniel W.G., Tillmanns H., Maisch B., Streichert T., Böger R.H. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study // *American heart journal*. – 2006. – Vol. 152, № 3. – P. 493. e1-493. e8.
225. Seiler S., Cremers B., Rebling N.M., Hornof F., Jeken J., Kersting S., Steimle C., Ege P., Fehrenz M., Rogacev K.S., Scheller B., Böhm M., Fliser D., Heine G.H. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium–phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32, № 21. – P. 2688-2696.
226. Shah A.S., Dolan L.M., Kimball T.R., Gao Z., Khoury P.R., Daniels S.R., Urbina E.M. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94, № 10. – P. 3740-3745.
227. Fu S., Luo L., Ye P., Yi S., Liu Y., Zhu B., Wang L., Xiao T., Bai Y. The ability of NT-proBNP to detect chronic heart failure and predict all-cause mortality is higher in elderly Chinese coronary artery disease patients with chronic kidney disease // *Clinical interventions in aging*. – 2013. – Vol. 8. – P. 409.
228. Shimada T., Mizutani S., Muto T., Yoneya T., Hino R., Takeda S., Takeuchi Y., Fujita T., Fukumoto S., Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 98, № 11. – C. 6500-6505.
229. Shimada T., Toyoda K., Inoue T., Kamouchi M., Matsumoto T., Hiyamuta K., Imaizumi T., Okada Y. Prediction of coronary artery disease in patients

- undergoing carotid endarterectomy // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – Vol. 103, № 4. – P. 593-596.
230. Livingstone S.J., Looker H.C., Hothersall E.J., Wild S.H., Lindsay R.S., Chalmers J., Cleland S., Leese G.P., McKnight J., Morris A.D., Pearson D.W., Peden N.R., Petrie J.R., Philip S., Sattar N., Sullivan F., Colhoun H.M. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study // *PLoS medicine*. – 2012. – Vol. 9, № 10. – P. e1001321.
231. Silver J., Rodriguez M., Slatopolsky E. FGF23 and PTH—double agents at the heart of CKD // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1715-1720.
232. Simeoni, E., Hoffmann, M. M., Winkelmann, B. R., Ruiz, J., Fleury, S., Boehm, B. O., März, W. and Vassalli, G. Association between the A-2518G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47, № 9. – P. 1574-1580.
233. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E., Howard B.V., Kirkman M.S., Kosiborod M., Reaven P., Sherwin R. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes TrialsA position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 298-304.
234. Snell-Bergeon J. K., Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes // *Journal of cardiovascular translational research*. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 446-462.
235. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Teerlink T., Idzior-Walus B., Fuller J.H., Stehouwer C.D., the Eurodiab Prospective Complications Study Group. Plasma homocysteine and microvascular and macrovascular complications in type

- 1 diabetes: a cross-sectional nested case-control study // *Journal of internal medicine*. – 2005. – Vol. 258, № 5. – P. 450-459.
236. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Toeller M., Ferriss B., Reboldi P., Michel G., Manes C., Fuller J.H.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe The EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetes care*. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 530-537.
237. Solbu M.D., Kronborg J., Jenssen T.G., Njolstad I., Lochen M.L., Mathiesen E.B., Wilsgaard T., Eriksen B.O., Toft I. Albuminuria, metabolic syndrome and the risk of mortality and cardiovascular events // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 204, № 2. – P. 503-508.
238. Spanaus K.S., Kronenberg F., Ritz E., Schlapbach R., Fliser D., Hersberger M., Kollerits B., König P., von Eckardstein A.; Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study // *Clinical chemistry*. – 2007. – Vol. 53, № 7. – P. 1264-1272.
239. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease focus on acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 11. – P. 1449-1459.
240. Srisawasdi P., Vanavanan S., Charoenpanichkit C., Kroll M.H. Srisawasdi P. et al. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio // *American journal of clinical pathology*. – 2010. – Vol. 133, № 1. – P. 14-23.
241. Stam F, van Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn Study // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 537-545.

242. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. // *Diabetes Care*. – 2013. - Vol. 36, (Supplement 1). - S11-S66.
243. Stefanadi E., Tousoulis D., Papageorgiou N., Briasoulis A., Stefanadis C. Inflammatory biomarkers predicting events in atherosclerosis // *Current medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 17, № 16. – P. 1690-1707.
244. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R.Sr., Ohman E.M., Röther J., Liao C.S., Hirsch A.T., Mas J.L., Ikeda Y., Pencina M.J., Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // *Jama*. – 2007. – Vol. 297, № 11. – P. 1197-1206.
245. Stehouwer C.D., Gall M.A., Twisk J.W., Knudsen E., Emeis J.J., Parving H.H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes progressive, interrelated, and independently associated with risk of death // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 4. – P. 1157-1165.
246. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *Bmj*. – 2000. – Vol. 321, № 7258. – P. 405-412.
247. Su G., Mi S., Tao H., Li Z., Yang H., Zheng H., Zhou Y., Ma C. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. – 2011. – Vol. 10. – P. 19.
248. Suarez C., Zeymer U., Limbourg T., Baumgartner I., Cacoub P., Poldermans D., Röther J., Bhatt L D., Steg G. REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry // *Vascular Medicine*. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 259-265.

249. Sun Y, Paul M, Toh HS. Impact of Diabetes Mellitus (DM) on the Health-Care Utilization and Clinical Outcomes of Patients with Stroke in Singapore // *Value in Health*. – 2009. – Vol. 12, № s3. – P. S101-S105.
250. Talmud P.J., Humphries S.E., Casas J.P., Shah T., Hingorani A.D. Hingorani A. D. et al. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? // *Clinical chemistry*. – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 239-255.
251. Tarnow L., Hovind P., Teerlink T. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes care*. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 765-769.
252. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47, № 12. – P. 2059-2071.
253. Tayebjee M.H., Lip G.Y., Tan K.T., Patel J.V., Hughes E.A., MacFadyen R.J. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease // *The American journal of cardiology*. – 2005. – Vol. 96, № 3. – P. 339-345.
254. European Stroke Organisation, Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F.G., Heras M., Kownator S., Minar E., Ostergren J., Poldermans D., Riantbau V., Roffi M., Röther J., Sievert H., van Sambeek M., Zeller T.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32, №. 22. – P. 2851-2906.
255. Terry J.G., Carr J.J., Tang R., Evans G.W., Kouba E.O., Shi R., Cook D.R., Vieira J.L., Espeland M.A., Mercuri M.F., Crouse J.R. 3rd. Coronary artery

- calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – Vol. 25, № 8. – P. 1723-1728.
256. Thorand B., Baumert J., Chambless L., Meisinger C., Kolb H., Döring A., Löwel H., Koenig W.; MONICA/KORA Study Group. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 398-405.
257. Tonelli M., Muntner P., Lloyd A., Manns B.J., Klarenbach S., Pannu N., James M.T., Hemmelgarn B.R.; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9844. – P. 807-814.
258. Torffvit O., Lövestam-Adrian M., Agardh E., Agardh C.D. Nephropathy, but not retinopathy, is associated with the development of heart disease in Type 1 diabetes: a 12-year observation study of 462 patients // *Diabetic medicine*. – 2005. – Vol. 22, № 6. – P. 723-729.
259. Orchard T.J., Costacou T., Kretowski A., Nesto R.W. Type 1 diabetes and coronary artery disease // *Diabetes care*. – 2006. – Vol. 29, № 11. – P. 2528-2538.
260. Tsujimoto T., Kajio H., Takahashi Y., Kishimoto M., Noto H., Yamamoto-Honda R., Kamimura M., Morooka M., Kubota K., Shimbo T., Hiroe M., Noda M. Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study // *BMJ open*. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. e000139.
261. Tu E., Twigg S.M., Duflou J., Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations // *Medical Journal of Australia*. – 2008. – Vol. 188, № 12. – P. 699.

262. Control Group, Turnbull F.M., Abairra C., Anderson R.J., Byington R.P., Chalmers J.P., Duckworth W.C., Evans G.W., Gerstein H.C., Holman R.R., Moritz T.E., Neal B.C., Ninomiya T., Patel A.A., Paul S.K., Travert F., Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, № 11. – P. 2288-2298.
263. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G., Raimondo D.D., Sciacca R.D., Fernandez P., Ragonese P., Savettieri G., Licata G. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 152-157.
264. U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013
265. Van den Oever I.A., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus // *Mediators of inflammation*. – 2010. – Vol. 2010 – P. 792393.
266. van Kuijk J.P., Flu W.J., Chonchol M., Welten G.M., Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. The prevalence and prognostic implications of polyvascular atherosclerotic disease in patients with chronic kidney disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 1882-1888.
267. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. The prevalence and prognostic implications of polyvascular atherosclerotic disease in patients with chronic kidney disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 1882-1888.
268. van Schie M.C., van Loon J.E., de Maat M.P., Leebeek F.W. Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: a review // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9, № 5. – P. 899-908.

269. Van Werkhoven J.M., Cademartiri F., Seitun S., Maffei E., Palumbo A., Martini C., Tarantini G., Kroft L.J., de Roos A., Weustink A.C., Jukema J.W., Ardissino D., Mollet N.R., Schuijf J.D., Bax J.J. Diabetes: prognostic value of CT coronary angiography-comparison with a nondiabetic population // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256, № 1. – P. 83.
270. Virani S.S, Hoogeveen R., Coresh J., Gonzalez F., Chambless L.E., Boerwinkle E., Ballantyne C. Relationship between circulating levels of RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted) and carotid plaque characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI Study // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 459-468.
271. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Finn A.V., Gold H.K., Tulenko T.N., Wrenn S.P., Narula. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2005. – Vol. 25, № 10. – P. 2054-2061.
272. Vlachopoulos C., Terentes-Printzios D., Stefanadis C. How to identify subjects with poly-vascular disease? // *Current vascular pharmacology*. – 2012. – Vol. 10, №. 6. – P. 728-730.
273. Wadwa R.P., Kinney G.L., Ogden L., Snell-Bergeon J.K., Maahs D.M., Cornell E., Tracy R.P., Rewers M. Soluble interleukin-2 receptor as a marker for progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 996-1003.
274. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // *BMJ: British Medical Journal*. – 2002. – Vol. 325, № 7374. – P. 1202.
275. Walker G.A., Masters K.S., Shah D.N., Anseth K.S., Leinwand L.A. Valvular myofibroblast activation by transforming growth factor- β implications for pathological extracellular matrix remodeling in heart valve disease // *Circulation Research*. – 2004. – Vol. 95, № 3. – P. 253-260.

276. Wang Y., Sun Z. Klotho gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension and renal damage // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, № 4. – P. 810-817.
277. Wannamethee S.G., Welsh P., Lowe G.D., Gudnason V., Di Angelantonio E., Lennon L., Rumley A., Whincup P.H., Sattar N. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 56-64.
278. Weber-Mzell D., Kotanko P., Schumacher M., Klein W., Skrabal F. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease // *European heart journal*. – 2002. – Vol. 23, № 21. – P. 1684-1691.
279. Winkelmayr W.C., Kramar R., Curhan G.C., Chandraker A., Endler G., Födinger M., Hörl W.H., Sunder-Plassmann G. Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 255-260.
280. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology // *European journal of clinical investigation*. – 2004. – Vol. 34, № 12. – P. 785-796.
281. Woodiwiss A.J., Libhaber C.D., Majane O.H., Libhaber E., Maseko M., Norton G.R. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure // *American journal of hypertension*. – 2008. – Vol. 21, № 10. – P. 1144-1151.
282. Wu B., Lin S., Hao Z. Proportion, risk factors and outcome of lacunar infarction: a hospital-based study in a Chinese population // *Cerebrovascular diseases*. – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 181-187.

283. Wu K.K., Aleksic N., Ballantyne C.M., Ahn C., Juneja H., Boerwinkle E. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 13. – P. 1729-1732.
284. Zerbini G., Bonfanti R., Meschi F., Bognetti E., Paesano P.L, Gianolli L., Querques M., Maestroni A., Calori G., Del Maschio A., Fazio F., Luzi L., Chiumello G. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 2620-2625.
285. Moody W.E., Edwards N.C., Madhani M., Chue C.D., Steeds R.P., Ferro C.J., Townend J.N. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223, № 1. – P. 86-94.
286. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective // *British journal of nutrition*. – 2005. – Vol. 94, № 04. – P. 483-492.