

На правах рукописи

**Грачева Светлана Александровна**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И  
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОЧЕТАННОГО  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

- Научный руководитель:** **Шамхалова Минара Шамхаловна**  
доктор медицинских наук
- Научный консультант:** **Бузиашили Юрий Иосифович**  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
- Официальные оппоненты:** **Демидова Татьяна Юльевна**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
- Бирюкова Елена Валерьевна**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России
- Ведущее учреждение:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Дедов И.И., 2011]. 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 [Soedamah-Muthu SS, 2004; Pambianco G, 2006]. Уже в 2005 году эксперты IDF (International Diabetic Federation) приравняли 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 [IDF, 2005].

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 [Fillsoofi F, 2007]. Более того, имеется ряд убедительных исследований, демонстрирующих хорошие отдаленные ангиографические результаты и выживаемость у больных СД, сопоставимые с лицами без СД [Сумин А.Н., 2011]. 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 [Miura T., 2013]. 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, 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 проведение коронароангиографии (КАГ).

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту мультифокального атеросклероза по данным селективной КАГ, ультразвукового дуплексного сканирования 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.

### **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 сердечно-сосудистой патологии у больных СД1 с диабетическим поражением почек. В ходе работы исследованы профиброгенные цитокины и факторы активации эндотелия, 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.

### **Положения, выносимые 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 и 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.

### **Внедрение полученных результатов**

Результаты работы внедрены в практику клинической работы отделения диабетической нефропатии и гемодиализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, клинко-диагностического отделения НЦССХ им. А.Н.Бакулева.

### **Апробация диссертации**

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 16 января 2014г.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования результатов диссертационной работы. Результаты работы были представлены на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013 г.); Курсах повышения квалификации Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) (Казань, 2013 г.); 72 и 73 Конгрессах Американской диабетической ассоциации (ADA) (Филадельфия, 2012 г., Чикаго, 2013 г.).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 286 источников (11 отечественных и 275 зарубежных). Работа иллюстрирована 9 таблицами и 32 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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 консультативно - диагностического отделения НЦССХ им. А.Н.Бакулева (зав.отд. - академик РАМН Бузиашвили Ю.И.). В исследование было включено 148 пациентов, подвергшихся КАГ: 25 пациентов с СД1, 73 пациента с СД2 и 50 человек без диабета.

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; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

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.

## **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).

## *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 мониторинга артериального давления (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 - Ильин А.В.). Забор крови на все исследования проводился из кубитальной вены строго натощак.

Для оценки компенсации углеводного обмена определялся уровень HbA1c 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%).

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-ЕРІ. 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).

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). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) определялась в соответствии с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), вычисленным по формуле Devereux R.B.

#### *Методы визуализации артерий*

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, степени и протяженности атеросклеротических бляшек; наличия и протяженность 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 Axion 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 коронарной артерии, затем правой коронарной артерии. Через катетер вводится 10-15 мл контрастного вещества с последующей серией снимков при помощи ангиографа. По окончании процедуры удаляются катетер и интродьюсер. 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  $\geq 70\%$ .

#### *Специальные методы исследования*

Всем пациентам, включенным в исследование, были определены в крови основные факторы фиброза и эндотелиальной дисфункции с помощью стандартных наборов фирм: TECHNOZYM - ингибитор активатора плазминогена -1 (PAI-1), фактор Виллебранда (FW); Immundiagnostik – асимметричный диметиларгинин (ADMA); eBioscience- трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF-  $\beta 1$ ), молекулы межклеточной адгезии (sICAM), молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM), фактор, регулирующий экспрессию и секрецию активированных нормальных Т-лимфоцитов (RANTES), металлопротеиназа-9 (MMP-9), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1); Invitrogen - эндотелиальный сосудистый фактора роста (VEGF); Axis – гомоцистеин; Biomedica- N-концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP); USCN- фактор роста фибробластов 23 (FGF-23). Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией - Ильин А.В.).

### Статистический анализ

Полученные данные анализировались при помощи программы STATISTICA (StatSoft Version 8.0, США). 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных больных с СД 1, СД2 и лиц без СД представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных (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 <sup>2</sup>	24,1 [21; 26,7] *	30 [27,5; 33,1]*	28 [26,3; 29,4]
Длительность СД, годы	29 [21; 37] <sup>#</sup>	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 <sup>2</sup>	44 [11; 86] <sup>##</sup>	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]
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]
НbA1c,%	8,4 [7,6; 9,2]	7,9 [7,1; 8,9]	—
Фракция выброса ЛЖ, %	52,5 [47; 59,6]	52 [46,2; 56]	55 [49; 58]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	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)

Параметры	Группа 1 (СД1) n=25	Группа 2(СД2) n=73	Группа 3 (без СД) n=50
Стентирование КА, n%	12 (48)	35 (48)	20 (40)
АКШ, n%	1 (4)*	25 (34,2)	14 (28)
Многососудистое поражение миокарда, n%	19 (76)	59 (80,8)*	28 (56)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	24 (96) #	36 (49,3)	————
Диабетическая дистальная полинейропатия, n (%)	22 (88) #	45 (61,6)	————
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

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, лица без СД – избыточному весу, у пациентов с СД1 отмечалась нормальная масса тела. У больных с СД1 уровень HbA<sub>1c</sub> оказался наиболее высоким, что свидетельствует о выраженности декомпенсации углеводного обмена. Больные с СД2 продемонстрировали статистически значимую наибольшую продолжительность АГ в отличие от пациентов без нарушения углеводного обмена, которая наряду с ожирением, как правило, предшествует клиническим проявлениям СД. У лиц с СД1 манифестация АГ была связана с развитием и прогрессированием ДН.

При оценке распространенности диабетических микроангиопатий, пациенты с СД1 и СД2 при сопоставимой частоте хронической болезни почек (ХБП) 1-5 ст. различались по частоте встречаемости диабетической ретинопатии (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, чем объясняется применение гиполипидемической терапии у большинства пациентов. 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. 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. Следует отметить значимое превышение частоты многососудистого поражения КА у больных СД1 и СД2 по сравнению с лицами без СД, определяющего неблагоприятный прогноз.

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. Все пациенты с СД1 получали терапию аналогами человеческого инсулина в базис-болусном 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%). При оценке курения, как признанного фактора риска развития атеросклероза, достоверных различий между группами достигнуто не было.

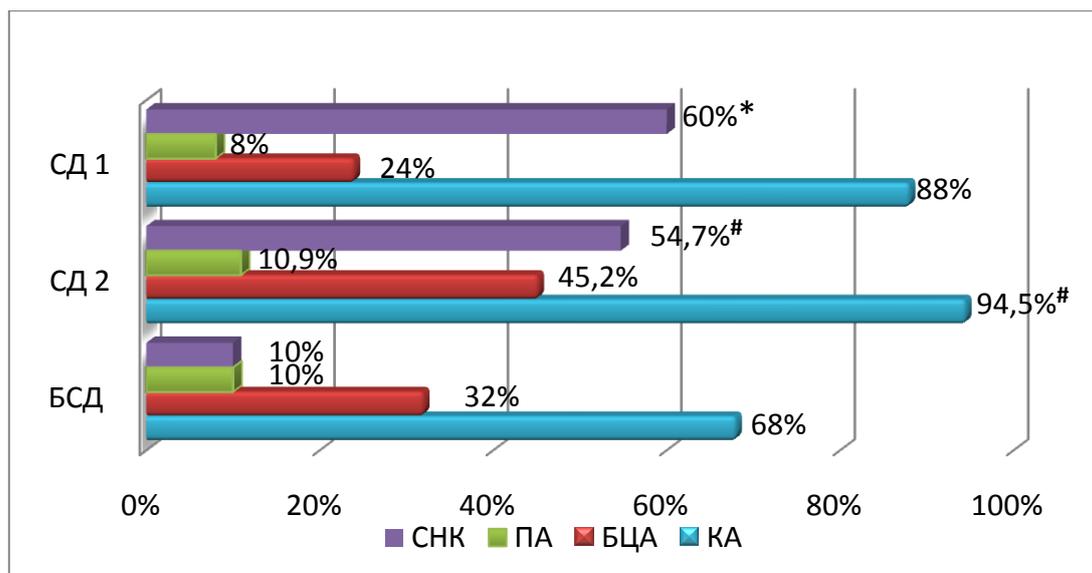
Таким образом, пациенты с СД, включенные в наше исследование, демонстрировали большую длительность диабета и АГ, развернутую картину микро-и макрососудистых осложнений, коронарные события в анамнезе.

### **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.

В нашей работе по данным инструментальных методов исследований (КАГ, УЗДС) проведена оценка распространенности атеросклеротического поражения КА и экстракоронарных артерий в обследуемых группах пациентов (рис. 1). 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) ( $p=0,0001$ ). 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. По данным УЗДС значимый стеноз СНК чаще выявлялся у больных СД (при СД1 60%, при СД2 54,7%), чем у лиц без СД (10%) ( $p<0,001$ ). 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.

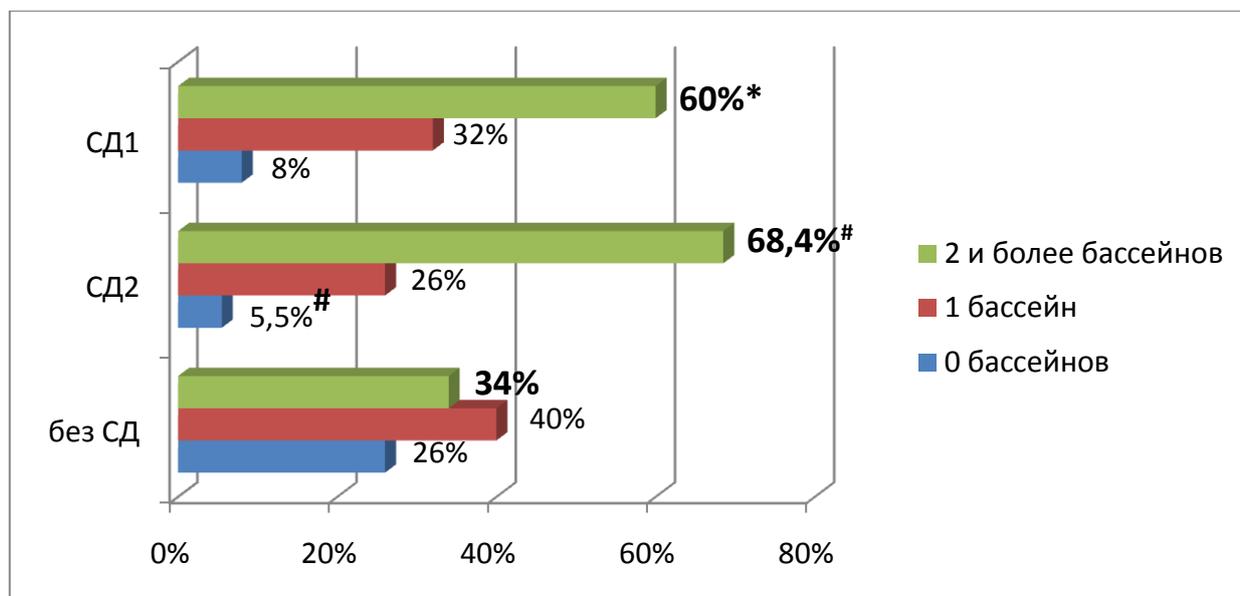


\* $p<0,05$  при сравнении пациентов СД1 с пациентами без СД

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

**Рисунок 1. Частота значимых стенозов сосудов у больных СД1, СД2 и без СД.**

Проведена оценка частоты сочетанного атеросклероза в обследуемых группах (рис.2). Поражение 2-х и более сосудистых бассейнов отмечалось при СД1 у 60% пациентов (2-х у 36%, 3-х – у 24%), 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%) ( $p<0,05$ ).



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

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

**Рисунок 2. Частота сочетанных стенозов у больных СД1, СД2 и без СД.**

Все пациенты с СД были разделены на две группы с учетом числа пораженных сосудистых бассейнов (1 и 2 и более) (табл. 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 [IDF,2005], 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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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]

Параметры	1 сосудистый бассейн n=27	P	2 и более сосудистых бассейна n=65
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]	<b>0,025</b>	8,2 [7,5; 9,2]
Фракция выброса ЛЖ, %	53 [45; 58]	0,5	52 [47,3; 56]
ИММЛЖ,	113,9[95,3; 126,2]	<b>0,03</b>	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)
Многососудистое поражение миокарда, n%	16 (59,2)	<b>&lt;0,001</b>	62 (95,4)

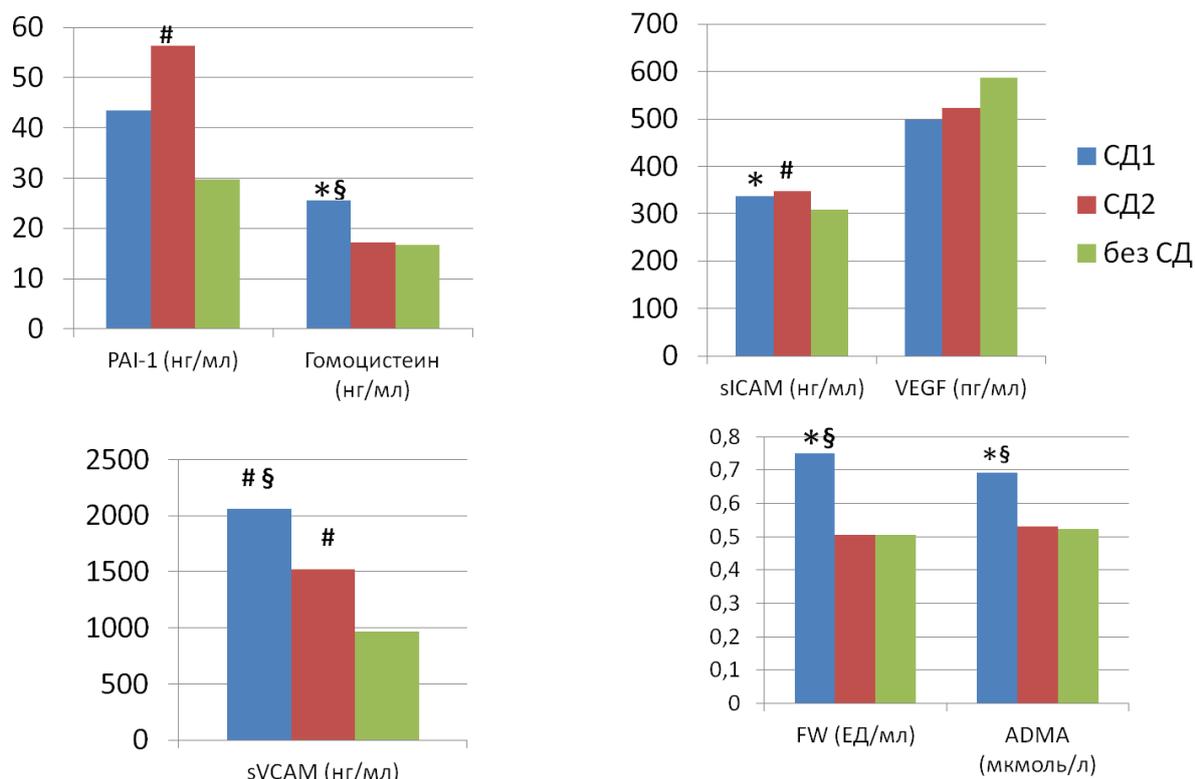
Обе группы пациентов не отличались по возрасту, ИМТ, длительности СД, длительности и частоте встречаемости АГ. ИМ в анамнезе был сопоставим в обеих группах, в то время как ОНМК значительно чаще встречалось у пациентов с мультифокальным атеросклерозом ( $p=0,02$ ). В нашей работе продемонстрировано снижение 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 ( $p=0,02$ ). 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 определен более высокий ИММЛЖ. 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.

### **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 особенно высоким риском кардиоваскулярной патологии.

В ходе работы проведена оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (рис.3).



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

<sup>#</sup>  $p < 0,05$  при сравнении пациентов СД2 с пациентами без СД

<sup>§</sup>  $p < 0,05$  при сравнении пациентов СД1 с пациентами с СД2

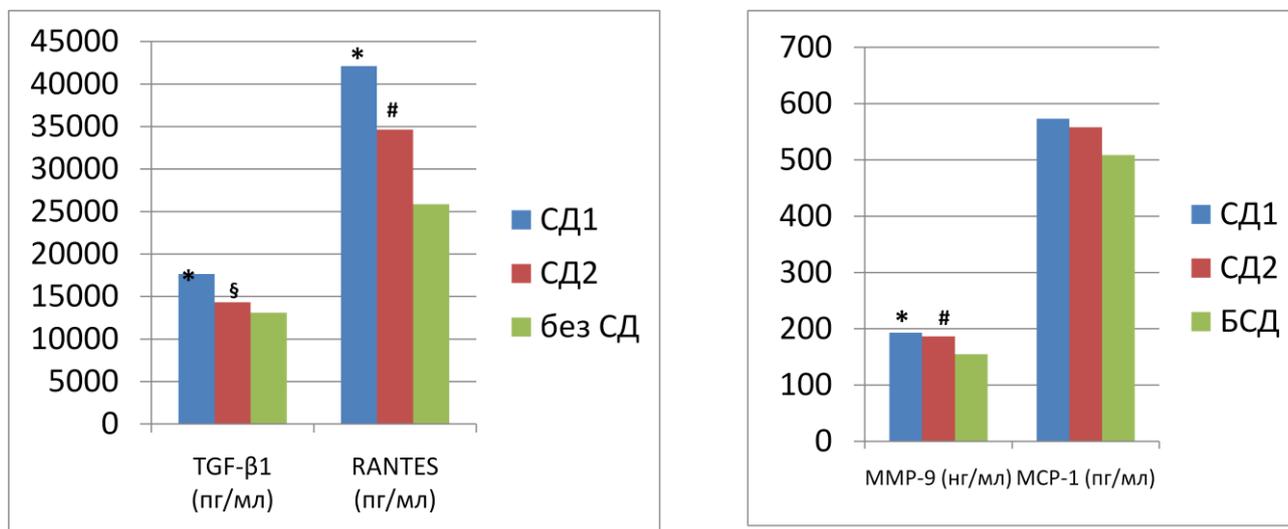
### Рисунок 3. Маркеры эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах.

Наше исследование выявило повышение уровня ингибитора активации фибринолиза-РАI-1 у пациентов с СД. Достоверное различие определено между группами 2 и 3. При оценке растворимых молекул адгезии sICAM и sVCAM, синтез которых резко увеличивается при активации эндотелия, определено повышение их уровня у пациентов с СД (независимо от типа) в сравнении с лицами без СД.

Повреждение эндотелия ведет к повышенной продукции FW. Наиболее значимым уровнем этого фактора оказался у пациентов с СД1, что подтверждает данные исследований о его тесной связи с диабетическим поражением почек. Аналогичные результаты получены и при исследовании гомоцистеина. VEGF, гепарин связывающий фактор роста, главным образом секретируется сосудистыми эндотелиальными клетками и является детерминантом сосудистого ремоделирования и формирования коллатералей. В нашем исследовании уровень VEGF оказался сопоставим во всех трех группах.

Фактор повреждения эндотелия, играющий важную роль в развитии атеросклероза – ADMA, был значимо выше у пациентов с СД1, демонстрирующего преимущественное поражение почек, в отличие от пациентов с СД2 и лиц без нарушения углеводного обмена.

В ходе работы проведена оценка профиброгенных медиаторов (рисунок 4).



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

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

§  $p < 0,05$  при сравнении пациентов СД1 с пациентами с СД2

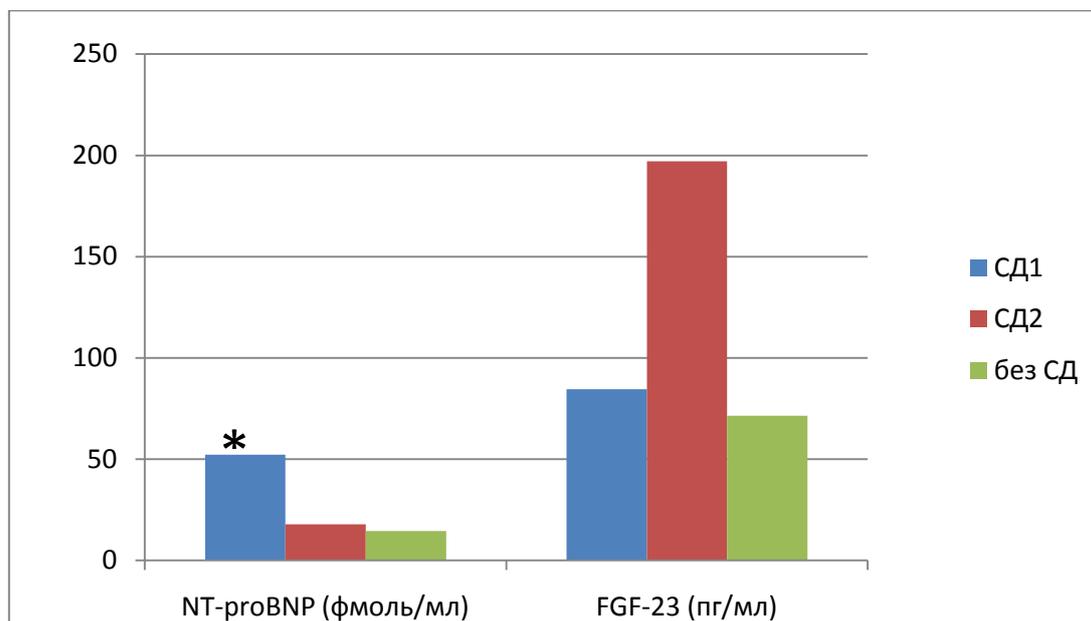
#### Рисунок 4. Уровень профиброгенных медиаторов в исследуемых группах.

Нами было получено статистически значимое повышение ключевого профибротического цитокина TGF-β1 в сыворотке крови у пациентов с СД1 в отличие от пациентов с СД2 и пациентов без СД. 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.

Важную роль в воспалительных реакциях отводят увеличению синтеза молекул адгезии и хемокинов. К последним относятся MCP-1 и RANTES. При оценке хемокина- MCP-1 наиболее высокое значение было определено у пациентов с СД1, однако статистически значимого отличия в группах получено не было. Нами продемонстрировано значимое повышение RANTES у пациентов 1 и 2 групп при сравнении с лицами без СД.

Учитывая высокую группу риска сердечно-сосудистой патологии обследуемых пациентов, закономерен интерес к признанному маркеру сердечной недостаточности - нейrogормону - NT-proBNP. Нами продемонстрировано значимое повышение уровня NT-proBNP в группе пациентов с СД1. 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 (рис.5).



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

**Рисунок 5. Уровни NT-proBNP, FGF-23 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 ( $r = - 0,719$ ,  $p < 0,05$ ). 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<sub>1c</sub> ( $r=0,259$ ,  $p < 0,05$ ).

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 ( $r=0,378$ ,  $p < 0,05$ ).

О сопряженности процессов эндотелиальной дисфункции и фиброза у больных СД с сердечно-сосудистой патологией могут свидетельствовать корреляционные связи между PAI-1 с MCP-1 ( $r=0,511$ ,  $p < 0,05$ ), VEGF с фибриногеном ( $r=0,429$ ,  $p < 0,05$ ) в группе 1; sVCAM с фибриногеном ( $r=0,233$ ,  $p < 0,05$ ), FW с MCP-1 ( $r=0,259$ ,  $p < 0,05$ ) в группе 2; sVCAM с MMP-9 ( $r=0,285$ ,  $p < 0,05$ ) в группе 3.

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

**Таблица 3. Параметры 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- $\beta$ 1, пг/мл	16772 [15027; 20379]	0,048	14311 [12213; 18954]
NT-проBNP, 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]

Несмотря на тенденцию большинства биомаркеров к увеличению при мультифокальном атеросклерозе, отмечается достоверное повышение уровня TGF- $\beta$ 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-проBNP значимо превышал аналогичный показатель у лиц с поражением одного сосудистого бассейна. В то же время в обеих группах определены отрицательные корреляционные связи NT-проBNP с СКФ (в группе с поражением 1 сосудистого бассейна  $r = -0,422$ , в группе с поражением двух и более сосудистых бассейнов  $r = -0,32$ ).

Таким образом, отмечена более значимая активация профиброгенных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД (особенно при поражении почек) 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.

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

Наличие ХБП – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. 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 [USRDS, 2013]. Ряд крупнейших исследований (Tonelli M., 2013, ADVANCE, SHARP, ROADMAP) 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. Такой порядок развития событий определяется общими гемодинамическими, нейрогормональными и иммуно-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. 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/1,73м<sup>2</sup> с позиции зависимости кардиоваскулярного прогноза от величины СКФ, особенно впечатляющего, начиная со стадии ХБП 3 (табл. 4).

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

Параметры	СКФ $\geq$ 60мл/мин/1,73м <sup>2</sup> n=61	P	СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=37
Возраст, годы	61 [54; 65]	0,45	62 [44; 72]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6 [27; 32,6]	0,07	27,9 [24,1; 31,7]
Длительность СД, годы	11 [5; 19]	<b>0,004</b>	18 [15; 26]
АГ, n (%)	59 (96,7)	0,8	36 (97,3)
Длительность АГ, годы	10 [5; 16]	<b>0,049</b>	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 (NYHA), n%	7 (11,5)	<b>0,01</b>	12 (32,4)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	89 [76; 106]	<b>&lt;0,01</b>	33 [14; 50]
САД, мм рт.ст	130 [120; 140]	<b>0,002</b>	140 [130; 150]
ДАД, мм рт.ст	80 [70; 80]	0,9	80 [70; 90]

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]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	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)
Многососудистое поражение миокарда, n%	49 (80,3)	0,8	29 (78,3)
Два и более бассейна	35 (57,4)	0,02	30 (81,1)

Наибольшее внимания заслуживает факт значимого различия в группах частоты мультифокального атеросклероза - 57,4% при СКФ $\geq$ 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и 81,1% при СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (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/1,73м<sup>2</sup> 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 (табл. 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 <sup>2</sup> n=61	P	СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=37
СРБ, мг/мл	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- $\beta$ 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 ходе исследования показано значимое повышение маркера сердечной недостаточности- NT-proBNP и FGF-23 в группе пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (табл.6).

**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]

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.

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

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 (табл. 7).

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

Показатели	ОШ	95% ДИ	Р
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 предшествующего ишемического события (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.

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 СД все пациенты завершили 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 терминальной почечной недостаточности. За весь период наблюдения ККТ у лиц без СД была представлена исключительно срочными госпитализациями по поводу сердечной недостаточности (табл. 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 (табл. 9).

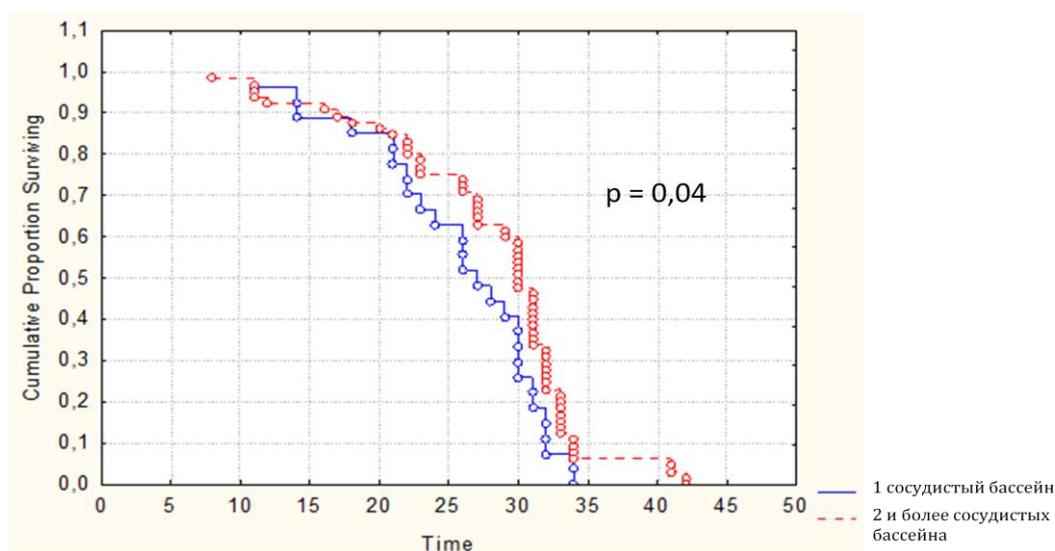


**Таблица 9. Достижение ККТ у лиц с СД в зависимости от поражения одного или двух и более сосудистых бассейнов.**

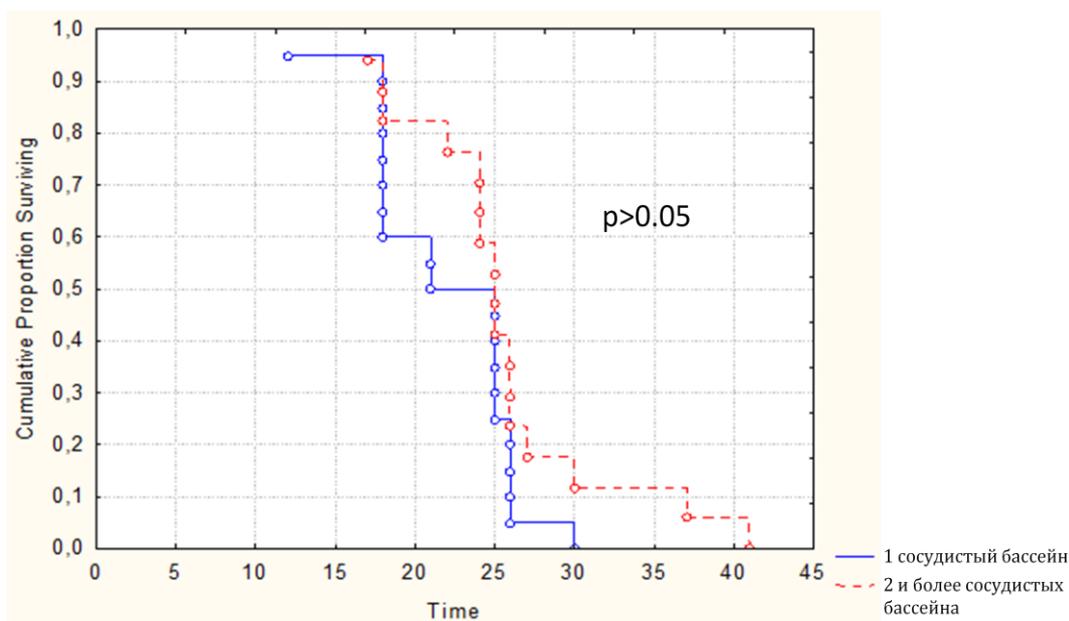
Параметры, n (%)	1 сосудистый бассейн (n=27)	<i>P</i>	2 и более сосудистых бассейна (n=65)
Всего	1 (3,7)	0,0007	25 (38,5)
Смерть	1 (3,7)	0,4	5 (7,7)
Нефатальный ОНМК	0		0
Нефатальный ИМ	0	0,3	2 (3,1)
Срочные госпитализации по поводу сердечной недостаточности	0	0,006	15 (23,1)
Ампутации нижних конечностей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

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 пациенты с СД и лица без СД были распределены по группам в зависимости от поражения одного или нескольких артериальных бассейнов (рис. 6, рис. 7).



**Рисунок 6. Кумулятивная выживаемость больных СД с поражением одного и двух и более сосудистых бассейнов.**



**Рисунок 7. Кумулятивная выживаемость лиц без СД с поражением одного и двух и более сосудистых бассейнов.**

Оценка выживаемости, осуществленная методом Каплана-Мейера, 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.

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 затронутых 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

профибrogenных 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 опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. - 2012. - №1. – С. 49-55.
2. Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Сахарный диабет. - 2012. - № 4. – С. 74-80.

3. Бирагова М.С., Грачева С.А., Глазунова А.М., Дубровская Т.В., Мартынов С.А., Манченко О.В., Ульянова И.Н., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль нарушения минерального и костного обмена в развитии и прогрессировании кардиальной и почечной патологии у больных с сахарным диабетом 1 типа // Проблемы эндокринологии. - 2013. - № 5. – С. 16-24.
4. Грачева С.А., Бирагова М.С., Глазунова А.М., Клефтортова И.И., Мелкозеров К.В., Шамхалова М.Ш., Джавелидзе М.И., Солдатова Т.В., Ильин А.В., Шестакова М.В., Тугеева Э.Ф., Бузиашвили Ю.И. Распространенность и факторы риска атеросклеротического поражения экстракоронарных артерий у больных сахарным диабетом с подтвержденным коронароангиосклерозом // Кардиология. - 2014. - № 2. – С. 18-25.
5. Клефтортова И.И., Грачева С.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Сочетанное поражение сосудов при сахарном диабете. В кн. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, профессора М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2012. - С. 338-351.
6. Грачева С.А., Бирагова М.С., Клефтортова И.И., Ильин А.В., Солдатова Т.В., Джавелидзе М.И., Мелкозеров К.В., Шамхалова М.Ш., Тугеева Э.Ф., Шестакова М.В., Бузиашвили Ю.И. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся коронарной ангиографии // Первая всероссийская научная конференция молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века», сборник тезисов. 2012. - С. 116-117.
7. Бирагова М.С., Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш., Манченко О.В., Ульянова И.Н., Шестакова М.В. Роль фактора роста фибробластов -23 в развитии и прогрессировании почечной и кардиальной патологии у больных с длительным течением сахарного диабета 1 типа // Первая всероссийская научная конференция молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века», сборник тезисов. 2012. - С. 150.
8. Грачева С.А., Бирагова М.С., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш., Мелкозеров К.В., Джавелидзе М.И., Артемова А.М., Солдатова Т.В., Дроздова Е.Н., Ильин А.В., Мацкеплишвили С.Т., Тугеева Э.Ф., Шестакова М.В., Бузиашвили Ю.И. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся коронароангиографии // VI Всероссийский конгресс эндокринологов. 2012. Сборник тезисов. - С. 98.
9. Грачева С.А., Бирагова М.С., Глазунова А.М., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш., Джавелидзе М.И., Солдатова Т.В., Ильин А.В., Тугеева Э.Ф., Шестакова М.В., Бузиашвили Ю.И. Распространенность поражения экстракоронарных артерий у больных сахарным диабетом, подвергшихся коронарной ангиографии // VI Всероссийский диабетологический конгресс. 2013. Постерный доклад. Сборник тезисов. - С. 138.

10. Gracheva S., Klefortova I., Zaitseva N., Bondarenko I., Melkozerov K., Kalashnikov V., Shamkhalova M., Tugeeva E., Buziashvili Y., Shestakova M. Prevalence of co-existence atherosclerosis in vascular beds in patients with type 1 and 2 diabetes // Diabetes.- 2012.- Vol 61.- (Suppl 1).
11. Gracheva S., Biragova M., Glazunova A., Klefortova I., Il' in A., Soldatova T., Dzhavelldze M, Shamkhalova M., Shestakova M., Melkozerov K., Tugeeva E., Matskeplishvili S., Buziashvili Y. Prevalence of Extra-Coronary Artery Disease in Patients with Type 1 and 2 Diabetes Underwent Selective Coronary Angiography // Diabetes.- 2013.- Vol 62.- (Suppl 1).
12. Biragova M., Gracheva S., Glazynova A., Martynov S., Manchenko O., Ulianova I., Ilin A., Shamkhalova M., Shestakova M. Mineral and bone disorders role in cardiac and kidney dysfunction development in patients with long history of type 1 diabetes and chronic kidney disease // Курсы повышения квалификации Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) (Казань, 2013). Постерный доклад.

### Список основных сокращений

ADMA - асимметричный диметиларгинин  
 FGF-23 - фактор роста фибробластов 23  
 FW - фактор Виллебранда  
 HbA<sub>1c</sub> - гликированный гемоглобин  
 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-β1 - трансформирующий фактор роста-β1  
 VCAM - молекулы адгезии сосудистых клеток  
 VEGF - эндотелиальный сосудистый фактора роста  
 АГ - артериальная гипертония  
 БЦА - брахиоцефальные артерии  
 ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка  
 ДАД - диастолическое артериальное давление  
 ДН - диабетическая нефропатия  
 ИБС- ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка  
 ИМТ- индекс массы тела  
 КА - коронарные артерии  
 КАГ - коронароангиография  
 ЛПВП - липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП - липопротеиды низкой плотности  
 ММР-9 - матричная металлопротеиназа – 9  
 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

ФВ - фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек