

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Чернышева Светлана Юрьевна

**ДИНАМИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА
И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
БИГУАНИДА (МЕТФОРМИН), ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН -
ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ФОЗИНОПРИЛ), СТАТИНА
(СИМВАСТАТИН) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2 ТИПА**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кузин Анатолий Иванович

Челябинск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| ОГЛАВЛЕНИЕ | 2 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 14 |
| 1.1 Концепция оценки суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа | 14 |
| 1.2 Влияние модифицируемых метаболических факторов риска на прогноз заболевания и продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа | 16 |
| 1.3 Дисфункция эндотелия – глобальный маркер сердечно-сосудистой заболеваемости и сахарного диабета 2 типа | 211 |
| 1.4 Влияние терапии метформином на динамику кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа..... | 23 |
| 1.5 Влияние терапии фозиноприлом натрия на динамику кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа..... | 24 |
| 1.6 Влияние терапии симвастатином на динамику кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа..... | 255 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 29 |
| 2.1 Дизайн и описание клинического исследования..... | 29 |
| 2.2 Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов..... | 29 |
| 2.3 Методы исследования..... | 38 |
| 2.4 Методы статистического анализа | 44 |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 45 |
| 3.1 Влияние состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности на кардиоваскулярный риск по шкалам SCORE, PROCAM у пациентов с сахарным диабетом 2 типа | 45 |
| 3.2 Динамика кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 12 недель терапии метформином (Сиофор) | 58 |
| 3.3 Динамика кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 12 недель терапии фозиноприлом натрия (Фозикард)... | 75 |
| 3.4 Динамика кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 12 недель терапии симвастатином (Симгал)..... | 90 |
| 3.5 Сравнительный анализ динамики кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности, психосоциальных факторов у пациентов с | |

| | |
|--|------------|
| сахарным диабетом 2 типа на фоне 12 недель терапии метформином (Сиофор), фозиноприлом натрия (Фозикард), симвастатином (Симгал) | 106 |
| ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 117 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 124 |
| ВЫВОДЫ..... | 128 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 130 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 131 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:..... | 134 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 т), приводя к мультифакторным нарушениям углеводного и жирового обменов, оксидативному стрессу (ОС), субклиническому воспалению, определяет прогноз продолжительности жизни пациентов и рассматривается как независимый фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых событий (ССС). Риск развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 т увеличен в 3–4 раза, что и является основной причиной смертности у 60–80% пациентов [27,28,45,67,74,150,189,210,253,323,344]. С целью изучения влияния множественных ФР в настоящее время используется стратегия оценки глобального кардиоваскулярного риска (КВР), которая базируется на оценке традиционных основных факторов модифицируемых (артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, курение), немодифицируемых (пол, возраст, наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии) и дополнительных (абдоминальное ожирение (АО), алкоголь, стресс / депрессия, гиподинамия, нарушение углеводного обмена, низкий социальный и образовательный статус) [64,180,362].

Эти же факторы КВР рассматриваются и как характеристики дисфункции эндотелия (ДЭ) – фундаментального маркера сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время ДЭ считается одной из основных причин, приводящей к АГ, дислипидемии (ДЛП), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), атеросклерозу (АС), СД и высокому КВР [2]. Концепция о приоритетной роли ДЭ в развитии сердечно-сосудистой патологии считается перспективной, в связи с возможностью влияния через нее на кардиоваскулярные осложнения у пациентов с СД 2 т [128].

Традиционными моделями оценки риска кардиоваскулярных осложнений, используемыми в России и в европейских странах, являются шкалы SCORE (в модификации для стран высокого КВР и СД 2 т) и PROCAM [139,351]. В тоже

время эти модели имеют ряд ограничений. По шкале SCORE для пациентов с СД 2 т невозможно оценить вклад таких весомых дополнительных ФР как уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), С-реактивного белка (СРБ), массы тела (МТ), гликемии, семейного анамнеза. В модели PROCAM не учитываются уровни гликемии, СРБ, МТ, индекс массы тела (ИМТ), в связи с чем данные о прогнозе КВР носят неоднозначный и нередко противоречивый характер.

Согласно мнению Campbell N.R.C. Khan N.A., Grover S.A. (2006 г.) возможность проявления погрешностей при определении риска предполагается в самой идее экстраполяции величины популяционного риска на индивидуальный риск [22,129]. Согласно данным G.De Backer (2006 г.) ошибки при расчете КВР отмечены более чем в 50% случаев [143]. Продемонстрировано, что один ФР ведет к повышению риска фатального исхода у пациента в 5 раз, а три имеющихся дополнительных ФР в 15 раз (Weiner D.E., Tighiouart H., Griffith J.L. 2007) [353]. Модель определения суммарного КВР рассматривается как часть единой стратегии по профилактике появления первичных и вторичных случаев ССС (Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice 2005) [207]. Важными компонентами данной стратегии у пациентов с СД 2 т являются: блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), коррекция липидного и углеводного обмена [45,197,236,329,356]. Основные научные исследования в отношении КВР у пациентов с СД 2 т были связаны с оценкой антигипергликемической, антигипертензивной, липидкорректирующей терапии.

Показано достоверное положительное влияние сахароснижающей терапии только в отношении уменьшения риска развития микроваскулярных осложнений, при недостоверном влиянии на снижение риска макроваскулярных событий [187,328,330]. В исследовании UKPDS продемонстрировано неравнозначное влияние на прогноз в зависимости от схемы сахароснижающей терапии. Использование стандартной схемы сахароснижающей терапии с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулина, привело к достоверному снижению риска микроваскулярных событий, но не сопровождалось значимым уменьшением макроваскулярных событий [187]. Напротив, терапия метформином сопровождалась значи-

мым снижением риска развития макроваскулярных осложнений на 30%, острого инфаркта миокарда (ОИМ) на 39%, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на 41% [156]. Однако при последующем 10-летнем наблюдении пациентов в исследовании UKPDS выявлено, что среди получавших метформин и стандартную сахароснижающую терапию снижение риска ОИМ составило 33% и 15%, смерти от всех причин 27% и 13% соответственно [193]. Отсутствие значимого влияния стандартной сахароснижающей терапии (без диабетон MB) на риск ССС отмечен в антигипергликемической ветви исследования ADVANCE [289]. Более того, в исследовании ACCORD быстрое достижение целевых значений углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA1) менее 6,5%) у пациентов с СД 2 т с помощью интенсивной гипогликемической терапии способствовало значимому повышению риска общей смертности на 22%, сердечно-сосудистой смертности на 35% [176].

Антигипертензивная терапия у пациентов с СД 2 т продемонстрировала достоверное снижение КВР независимо от группы антигипертензивных препаратов, что свидетельствует о значимости АГ как наиболее весомого ФР прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [183,209,242,333,346,361,367]. Эффективная гипотензивная терапия как ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (каптоприл), так и бета-адреноблокаторам (ББ) (атенолол) у пациентов с СД 2 т в исследовании UKPDS снизила риск микро- и макроваскулярных событий на 37% и 34% соответственно [158,346]. Терапия иАПФ у пациентов с СД 2 т достоверно снижала риск смертности от кардиоваскулярных причин и всех коронарных событий в ADVANCE на 18% и 14%, в CAPP на 41% и 64%, в ABCD на 33% и 67% соответственно [160,273,288]. В исследовании ADVANCE продемонстрировано, что терапия иАПФ у пациентов с СД 2 т как с повышенным артериальным давлением (АД), так и с нормальным АД снижала риск микро- и макрососудистых осложнений [288]. Однако, при 10-летнем наблюдении в исследовании UKPDS за пациентами с эффективной антигипертензивной терапией отмечено, что отсутствие в последующем должного антигипертензивного контроля нивелировало достигнутый положительный кардиоваскулярный эффект [194].

Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД 2 т продемонстрировала значимое уменьшение рисков развития первичных и вторичных ССС [5]. Липидкорректирующая терапия статинами способствовала значимому снижению риска ССС: ОИМ, ОНМК, смерть от ИБС, необходимости аортокоронарного шунтирования и баллонной ангиопластики у пациентов с СД 2 т, в исследованиях 4S на – 55%, в HPS на – 33%, в CARE на – 25%, в CARDS на – 37% [97,137,138,182,192, 299]. Однако в исследовании JUPITER отмечена положительная связь между приемом статина и развитием СД 2 т [5,310]. В исследованиях ASCCOT-LLA не выявлено различий в частоте развития СД 2 т у пациентов с АГ, а в CARDS не было отмечено декомпенсации углеводного обмена у пациентов с СД [5,137,320].

В тоже время СД 2 т находится в тени кардиологии, до тех пор, пока к нему не присоединятся АГ, ХСН, ИБС, АС, где он рассматривается как в качестве одного из ФР, так и в рамках бессимптомного поражения органов мишеней и ассоциированного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Однако, по кардиоваскулярному прогнозу СД 2 т эквивалентен ИБС, АГ, на основании чего ему и присвоен в 2003 г. Американской диабетической ассоциацией статус ССЗ. В развитие кардиоваскулярных событий существенный вклад вносят: гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, АГ, воспаление, ОС, ДЭ, нарушения коагуляции, гликирование белков, которые рассматриваются в качестве независимых дополнительных кардиометаболических ФР [12,28,140,145,271,337, 346]. Современная классификация СД (1999 г Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с дополнениями) построена по этиологическому принципу, однако не в полной мере отражает и не прогнозирует макроваскулярный исход, а диагностические критерии учитывают только степень углеводных отклонений.

Более того, унимодальный кардиоваскулярный статус высокого риска у пациентов с СД 2 т противоречит принципам клинической и профилактической кардиологии, основанной на многофакторном подходе к профилактике и терапии ССЗ, поскольку не раскрывает дополнительные специфические механизмы формирования КВР. Современная медицина, ориентированная на персонифицирован-

ный подход предполагает оценку индивидуальной реакции на те или иные мероприятия, которые также требуют разработки соответствующих научно-обоснованных методологических подходов. Именно с этой точки зрения исследование влияния лекарственных средств на ключевые факторы кардиометаболического риска (КМР) и ДЭ через призму глобального и дополнительного КВР представляет несомненный научный интерес.

Цель исследования

Оптимизация оценки кумулятивного кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рамках стратегии оценки как глобального (по шкалам SCORE и PROCAM), так и дополнительного риска, ассоциированного с кардиометаболическими, психосоциальными факторами, дисфункцией эндотелия и степенью их изменения на фоне терапии метформином (Сиофор), фозиноприлом натрия (Фозикард), симвастатином (Симгал).

Задачи исследования

1. Установить связи глобального и дополнительного кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с кардиометаболическими факторами и функцией эндотелия (ФЭ).
2. Изучить особенности динамики кардиометаболических факторов в формировании степени изменения глобального (по шкалам SCORE и PROCAM) и дополнительного КВР у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии метформином (Сиофор).
3. Изучить особенности динамики кардиометаболических факторов в формировании степени изменения глобального (по шкалам SCORE и PROCAM) и дополнительного КВР у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии иАПФ – фозиноприлом натрия (Фозикард).
4. Изучить особенности динамики кардиометаболических факторов в формировании степени изменения глобального (по шкалам SCORE и PROCAM) и дополнительного КВР у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии статином – симвастатин (Симгал).

5. Провести сравнительный анализ динамики кардиометаболических факторов, формирующих степень изменения глобального (по шкалам SCORE и PROCAM) и дополнительного КВР у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии метформином (Сиофор), фозиноприлом натрия (Фозикард), симвастатином (Симгал).
6. Оценить динамику некоторых психосоциальных факторов КВР у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне 12 недель терапии метформином, фозиноприлом натрия, симвастатином.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с плановой тематикой научно-исследовательских работ Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России) в рамках комплексной темы «Клинико-экономический анализ и стратегия рационального применения лекарственных средств при оказании медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и в многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ)» (№ государственной регистрации – 0120.0603 132). В исследование включены 90 человек с верифицированным диагнозом СД 2 т, согласно критериям включения и исключения. Методология исследования заключалась в установление связей различных видов обмена и их регуляции, характеризующих дополнительный КВР с системных позиций через призму глобального КВР. При чем эта оценка имела как прямой характер, в виде установленных ассоциаций КВР с дополнительными кардиометаболическими факторами, так и по методологии «от обратного» путем оценки степени изменения дополнительного КВР в зависимости от степени изменения кардиометаболических ФР на фоне лекарственной терапии. Исследование спланировано и проводилось в полном соответствии с требованиями доказательной медицины: трехсторонним гармонизирующим соглашением, в соответствии с этическим стандартом Комитета по экспериментам на человеке, с

требованиями Хельсинской декларации 1975 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава (ГБОУ ВПО «ЧелГМА Минздрава»). Все пациенты подписали информированное согласие. До и после 12 недель терапии проводилось комплексное исследование: клинических показателей – сбор наследственного анамнеза, с выявлением заболеваний ближайших родственников, изучением анамнеза жизни и болезни, характера проводимой фармакотерапии; лабораторных – характеризующих состояние углеводного и липидного обмена, ОС, нитроксидэргического статуса; антропометрических, инструментальных – ультразвуковая доплерография общих сонных артерий (ОСА), плечевых артерий с проведением функциональных проб; психосоциальных факторов с использованием стандартных вопросников. Оценка риска ССЗ проводилась по шкалам SCORE (в модификации для стран высокого КВР и СД 2 т) и PROCAM (немодифицированная версия). Статистический анализ проводился с использованием методов вариационной статистики и многофакторного анализа.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, четко сформулированными критериями включения-исключения в исследование и использованием соответствующих современным клиническим рекомендациям клинических, антропометрических, лабораторных, инструментальных методов исследования, вопросников качества жизни (КЖ), а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр Клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования, Терапии факультета дополнительного профессионального образования, Госпитальной терапии, Поликлинической терапии и Клинической фармакологии, Пропедевтики внутренних болезней, Факультетской терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионально-

го образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования разрабатывалось совместно с научным руководителем Кузиным А.И., д.м.н., профессором, заведующим кафедрой Клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

Цель и задачи исследования сформулированы совместно с научным руководителем.

Дизайн исследования разработан совместно с научным руководителем.

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом.

Получение клинико-anamnestических данных осуществлялось совместно с доцентом кафедры Клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, к.м.н. Камерер О.В.

Инструментальные исследования проводились совместно с заведующим отделением функциональной диагностики, врачом ультразвуковой диагностики Челябинского кардиологического диспансера Ивановой Т.В.

Лабораторные исследования проводились совместно с заведующим биохимическим отделом Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, к.б.н. Коробейниковой Э.Н., заведующим клинико-диагностической лабораторией Муниципального учреждения здравоохранения Городской клинической больницы (МУЗ ГКБ) № 3 г. Челябинска, к.м.н. Бондаренко О.Г. и врачами клинической лабораторной диагностики МУЗ ГКБ № 3 г. Челябинска Бабенковой И.В., Прачевой Т.И.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представ-

ление результатов работы в форме научных публикаций и докладов на международной научной конференции «Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней» (г. Киров, 2013 г.), на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (г. Москва, 2014 г.) осуществлялись соискателем лично.

Положения, выносимые на защиту

1. Кардиоваскулярный риск у пациентов с СД 2 т формируется как за счет глобального, так и дополнительного риска, связанного с особенностями кардио-метаболических нарушений.
2. Кумулятивная оценка КВР и функции эндотелия у пациентов с СД 2 т требует комплексного подхода, в связи с наличием значимых дополнительных кардиометаболических факторов.
3. Применение концептуально-ориентированного подхода у пациентов с СД 2 т в виде оценки динамики КВР позволяет оптимизировать выбор лекарственных препаратов (ЛП).

Научная новизна исследования

1. Впервые разработана концептуальная модель дополнительного КВР у пациентов с СД 2 т, в которой выделены 3 независимые вертикальные ветви, первая связана с дисфункцией эндотелия, вторая – с комплексом метаболических нарушений и третья – с оксидативным стрессом, а также 3 горизонтальных уровня – триггерный, стабилизирующий, структурно-метаболический.
2. Впервые установлены особенности влияния метформина, фозиноприла, симвастатина на степень снижения дополнительного КВР, ассоциированные с изменениями кардиометаболических факторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость заключается, в обосновании важности оценки дополнительного КВР у пациентов с СД 2 т. Установлено, что оценка ДЭ с использованием только пробы с реактивной гиперемией (с оценкой вазорегулирующей функции эндотелия) не всегда отражает баланс между

вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Предложен концептуально-ориентированный подход к комплексной фармакотерапии у пациентов с СД 2 т.

Практическая значимость исследования заключается в возможности дополнительной индивидуальной оценки прогноза в зависимости от динамики кардио-метаболических показателей.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск). Результаты работы используются в последипломном обучении интернов и клинических ординаторов и на цикле «Эндокринология» на кафедре Клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 3 работы в рецензируемых научных изданиях. Соискателем опубликованы 14 статей, 7 материалов конференций, общим объемом 4,17 печатных листов, авторский вклад 67,7 (%).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Диссертация содержит 38 таблиц, 10 рисунков. Список литературы состоит из 368 источников, из них – 263 иностранных источника, 105 – отечественных источников.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Концепция оценки суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа

Выявление ФР ССЗ является первым этапом сердечно-сосудистого континуума, предложенного в 2001 г. Американской ассоциацией сердца. Совокупность ФР может являться как причиной, так и исходом на разных этапах формирования ССЗ, приводя в итоге к прогрессированию ХСН – основной причины летальности [16,177]. Выявление и коррекция факторов КВР, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ССЗ, имеют большое значение. Факторами КВР считаются различные состояния, усиливающие прогрессирование заболеваний определенной нозологии [64]. Согласно основной концепции, факторы КВР разделяют на а) немодифицируемые – пол, возраст, отягощенный наследственный анамнез, и б) модифицируемые – АГ, ДЛП, курение, недостаток фруктов и овощей, ожирение, употребление алкоголя, гиподинамия. Перечисленные 7 основных ФР смертности согласно данным ВОЗ, играют ведущую роль, первые три занимают лидирующие позиции в совокупности до 75,5% [64,180]. Согласно опубликованным в 2004 г. данным исследования INTERHEART, важное значение имеют и такие ФР как: стресс, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) / СД 2 т, АО [189,362]. Традиционными ФР ССЗ у пациентов с СД также как во всей общей популяции являются: АГ, ДЛП, АО, курение, гиподинамия, наследственный анамнез по ИБС, так и специфические – гипергликемия, гиперинсулинемия, ИР, микроальбуминурия (МАУ), длительность СД [100]. Для успешного управления СД 2 т и снижения риска сердечно-сосудистых катастроф необходимо многоплановое воздействие на ФР, патогенетические механизмы развития заболевания [8,45,236,329,356,365]. Согласно результатам эпидемиологических исследований среди взрослого населения, наличие 2-х ФР встречается у 4,3 – 12,9%, а 3-х ФР у 4,8 – 7,6% [64]. Доказано, что суммарный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) тяжелее при сочетании нескольких умеренно выраженных ФР

по сравнению с одним высоким ФР [64]. Так, исследование PROCAM продемонстрировало, что сочетание 2-х и более ФР способствовало увеличению внезапной смертности и развития ОИМ [64,110]. Оценка суммарного КВР играет важную роль в практической медицине, являясь эффективным инструментом для определения прогноза и профилактики ССЗ [64]. Учитывая большой диапазон факторов, влияющих на КВР, в настоящее время используются различные шкалы его прогнозирования и управления: Европейская шкала SCORE, Фрамингемская шкала (США), PROCAM (ФРГ) [111,130,139]. Совокупность различных ФР у пациента определяет индивидуальный прогноз развития ССО. Однако в исследовании British Regional Heart Study при использовании Фрамингемской шкалы были получены данные о завышении риска коронарной смерти на 47% и суммарного показателя фатальных и нефатальных событий на 57% [64,130,211]. Шкалы SCORE и PROCAM, использующие наиболее широкий диапазон показателей, оказывающих влияние на КВР, имеют большую прогностическую значимость [139,351]. В проекте SCORE анализировались 2 немодифицируемых и 3 модифицируемых ФР, также были ранжированы географические зоны с высокими и низкими показателями КВР в 12 когортах (2,7 млн. человеко-лет наблюдения) [31]. Шкала SCORE используется у пациентов без клинических проявлений ИБС и других ССЗ и прогнозирует индивидуальный 10-летний риск всех фатальных событий, связанных с АС [64]. В проекте PROCAM наблюдалось работоспособное население, около 20 тыс. человек. Точность прогноза в группах высокого риска, была обеспечена использованием шкалы, разработанной на основании нейрональных сетей, с анализом 3 немодифицируемых и 6 модифицируемых ФР [110,111,351]. Шкала PROCAM более универсальна и информативна у пациентов с множественными ФР, прогнозирует суммарный 8-летний риск развития ишемических событий у пациентов с ИБС и женщин в период постменопаузы, чаще используется для оценки суммарного КВР и эффективности лекарственной терапии [64,110]. В европейских странах, включая Россию, рекомендована система оценки суммарного риска по шкале SCORE (в модификации для стран высокого КВР и СД 2 т) [139,357] и риска по PROCAM [64]. При этом ряд ФР, такие как СРБ, МАУ, не включены в

данные модели прогнозирования КВР [291]. Результаты исследований по комплексной оценке КВР и изучению эффективности медикаментозной коррекции с использованием различных групп ЛП используется в формировании стратегии диагностики и терапии социально-значимых заболеваний [191,199,245,262].

1.2 Влияние модифицируемых метаболических факторов риска на прогноз заболевания и продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Гипергликемия считается одной из причин прогрессирования ССЗ при СД 2 т у пациентов [74,80,140,145,346]. При повышении уровня $HbA_{1c} > 6,0\%$ сердечно-сосудистая смертность увеличивается, а при увеличении на 1% HbA_{1c} сердечно-сосудистая летальность повышается на 28%, вне зависимости от возраста, значений – АД, общего холестерина (ОХС), МТ, курения. При этом у пациентов с гипергликемией и ИР повышена стимуляция секреции ангиотензина II (АТII) [366], что способствует нарастанию ренальной гиперсимпатикотонии и секреции ренина, вызывая активацию РААС и повышение АД, являющейся особенностью инсулининдуцированной АГ при СД 2 т [76,103,125]. По данным UKPDS и мета-анализа 20 исследований, продемонстрировано, что эффективный контроль гликемии так же, как достижение целевых значений АД, значительно уменьшает риск возникновения ИБС, ОНМК [8,140,142,187,269]. По данным мета-анализа 5 крупнейших исследований (ACCORD, ADVANCE, PREDICTIVE, UKPDS, VADT), у пациентов, получавших интенсивную гипогликемическую терапию, отмечено уменьшение на 17% развития ОИМ без летального исхода (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75-0,93), на 15% – развитие ИБС (ОР 0,85; 95% ДИ 0,77-0,93) [8,300]. В исследовании UKPDS продемонстрировано, что уменьшение уровней HbA_{1c} , систолического артериального давления (САД), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) снижает риск развития микро- и макроvasкулярных ангиопатий [8,108].

Гиперинсулинемия и ИР являются причинами высокой смертности у пациентов с СД 2 т и ИБС, способствуя формированию АО, ДЛП, АГ, и, как следствие, – ДЭ, тяжелых микро- и макроангиопатий [7,18,28,29,42,52,214,266]. Доказано, что гиперинсулинемия является независимым ФР развития ИБС как у пациентов

без СД (Paris prospective, Busselton, Helsinki Polismen – Метаанализ 1999 г.), так и у пациентов с СД 2 т (S. Lehto 2000) [100,114,238]. Исследование Insulin Resistance Atherosclerosis Study 1999 г. доказало взаимосвязь ИР и ФР ССЗ у пациентов без СД и с СД 2 т (S. Haffner et al. 1999) [100,189,190]. Вследствие ИР у пациентов с СД 2 т усиливается мобилизация свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани (ЖТ), что увеличивает образование липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а дисрегуляция липопротеидлипазы, ингибируя распад ЛПОНП, увеличивает уровень триглицеридов (ТГ), снижая уровень ЛПВП, и запускает атеросклеротические процессы в сосудистой стенке, способствует накоплению жира в гепатоцитах и усилению процессов свободно-радикального окисления (СРО), перекисного окисления липидов (ПОЛ), некрозу гепатоцитов [21,40,52,62,105,126,255].

Диабетическая ДЛП характеризуется повышением уровней ТГ, ЛПНП и ЛОНП, обладающих высокой степенью атерогенности и снижением уровня ЛПВП [48,50,237]. Доказано, что большую роль для прогноза ССЗ и смертности от ИБС и ее осложнений у пациентов с СД 2 т играет уровень ЛПВП, так его снижение $< 0,9$ ммоль/л приводит к 4-х кратному увеличению риска летальности от ССЗ [30,228,229]. Увеличение ЛПНП на 1 ммоль/л у пациентов СД 2 т повышает КВР на 55-57%, а увеличение ЛПВП на 0,1 ммоль/л снижает КВР на 15% [62,80,92,345]. По данным исследования, проведенного в Финляндии, увеличение $ТГ > 2,3$ ммоль/л и уменьшение $ЛПВП < 1,0$ ммоль/л у пациентов с СД 2 т ведет к 2-х кратному повышению риска ССЗ и смертности от ИБС [30,170]. Согласно результатам исследования Paris Prospective Study, повышение уровня ТГ у пациентов с СД 2 т, НТГ сопровождалось повышением риска смерти от ИБС [30,169]. Доказано, что нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов является значимым предиктором развития ОИМ вне зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [64,362]. Длительная гипертриглицеридемия и ИР нарушают эндотелийзависимую реактивность сосуда, способствуют развитию ОС и АС, что объясняется атерогенной модификацией ЛПНП при взаи-

модействии с альдегидами, повышенное образование которых связано с ауто-окислением глюкозы [52,58,62,255].

Артериальная гипертензия является ведущим ФР преждевременной смертности от ССЗ, её вклад составляет около 35% [64,180]. Распространенность АГ у пациентов с СД 2 т, по одним данным, достигает 40-60%, по другим – 50-80% и увеличивается с возрастом и длительностью заболевания, при наличии протеинурии, ожирения, принадлежности к женскому полу. Артериальная гипертензия является ФР поздних сосудистых осложнений: ИБС, нарушения периферического и церебрального кровообращения [12,26,28,30,64,67,85,210]. Согласно данным исследований, КВР удваивается при увеличении АД на каждые 20/10 мм рт.ст., с уровня АД более 115/75 мм рт.ст [26,64,188,239]. При сочетании СД 2 т и АГ повышается риск развития ИБС – в 2-4 раза, ОНМК – в 2-3 раза, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [12,85,101,189]. По данным Международной диабетической федерации 1999 г., снижение АД у пациента с СД 2 т позволяет снизить риск ССО на 51% [27]. По данным UKPDS, снижение САД на 10 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) на 5 мм рт.ст. достоверно уменьшало риск развития ОНМК на 44% и недостоверно уменьшало риск ОИМ на 21%. В исследовании ADVANCE BP показано, что снижение АД до целевых уровней привело к снижению КВР и общей смертности от инсульта до 40%, от ОИМ до 25%, от ХСН до 50% [288].

Избыточная МТ и ожирение отмечены у 60-80% пациентов с СД 2 т [4,30]. Согласно результатам ряда исследований ожирение способствует развитию СД 2 т в 57%, АГ в 17%, ИБС в 17% [64,201]. При повышении ИМТ на 1 кг/м² снижается уровень ЛПВП у мужчин на 1,1 мг%, у женщин на 0,7 мг% [25]. В ряде исследований отмечено, что АО коррелирует с КВР больше чем ИМТ [222,231,317]. Увеличение ОТ выше целевых значений на 1 см повышает риск КВР на 2% [221]. По данным программы «Сотрудничество проспективных исследований», наименьшая смертность отмечена при ИМТ 22,5-25кг/м², согласно данным других исследований у лиц с избыточной МТ [166,297]. В исследовании Festa Adostino R., et al 2001 выявлено, что у пациентов с СД 2 т и висцеральным ожирением ги-

перетрофированные гепатоциты выделяют интерлейкин-6 (ИЛ-6), модулятор ОС [165]. Гипертрофия ЖТ у пациентов с СД 2 т и нарушение ее перфузии, приводит к формированию СРО и ОС, хроническому воспалению, апоптозу клеток [21,198,316].

Оксидативный стресс является важным фактором развития СД 2 т и его сосудистых осложнений [14,349]. Установлено, что активация СРО отмечена при впервые выявленном СД 2 т и при длительном его течении, а также и на доклинических стадиях заболевания. При СД 2 т ОС представляет собой нарушение баланса между про- и антиоксидантными системами (АОС), что сопровождается в различной степени выраженности дефицитом инсулина и ИР [78]. Окисление глюкозы в условиях гипергликемии и подавление активности ферментов гликолиза провоцируют резкое увеличение скорости атерогенеза сосудистой стенки [59,232,233,327,360]. По мнению Goraul et. al. 2001., ОС является определяющим процессом в прогрессировании СД 2 т и может предшествовать формированию ДЭ и ИР. Гипергликемия способствует повышенному окислению ЛПНП, причем свободнорадикальные интермедиаты окисления ЛПНП вновь провоцируют окисление глюкозы с образованием соответствующих свободных радикалов (СР), инициирующих окислительные процессы в липидах ЛПНП [60,74,104,232,233,327,360]. При СД 2 т отмечено истощение АОС, что усугубляется гликированием антиоксидантных ферментов и усиливает СРО, нарушает синтез оксида азота (NO) и его биодоступность в различных тканях [60,104,224,325,341,342]. Антиоксидантная активность плазмы крови, связанная с неферментными соединениями «уловители свободных радикалов» (аскорбат, вит.Е, α -токоферол, мочевиная кислота (МК)) у пациентов СД 2 т, также снижена в сравнении со здоровыми людьми [196,349].

Согласно данным исследований Ланкин В.З. и соавт. 2007 г., ОС при СД 2 т сопровождается увеличением уровня дикарбониллов в крови больных СД 2 т преимущественно малонового диальдегида (МДА), образующегося в процессе СРО липидов при гиперлипидемии [57,60,233,272]. Количество конечных продуктов гликирования (КПГ) прямо пропорционально возрастает с уровня гликемии 7-8

мМоль/л [58]. Согласно другим литературным данным, у пациентов СД 2 т в стадии декомпенсации содержание диеновых конъюгатов (ДК) в эритроцитах на 37%, а в плазме – на 27% превышает их уровень у здоровых людей [84]. Их других источников у пациентов СД 2 т отмечено повышение активности СРО на 153% в плазме и эритроцитов [115]. По данным Недосуговой Л.В. и соавт., при декомпенсации углеводного обмена содержание окиси ЛПНП в плазме крови в 25 раз превышает целевые значения. При достижении компенсации углеводного обмена было получено достоверное снижение содержания липогидропероксидов – на 31%, МДА – на 47% в ЛПНП плазмы крови и существенным увеличением активности АОС [73]. По данным А.И. Ляйфер с соавт., при СД 2 т достижение компенсации углеводного и жирового обменных процессов не нормализовало реакции ПОЛ, но было получено положительное влияние на АОС [63]. Данные по состоянию АОС у пациентов с СД 2 т различны и противоречивы [37,355]. Н. Pasaoglu с соавт. не выявили корреляции между активностью ПОЛ-АОС и уровнями НвА1с и гликемии [284]. Отмечено, что у пациентов СД 2 т наблюдается значительное снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) – на 45,7%, при сохраненной активности каталазы, при достижении состояния компенсации наблюдалось некоторое восстановление активности СОД – на 39,9%, каталазы – на 24,1% [15]. Согласно другим данным – у пациентов СД 2 т были отмечены повышенные значения активности СОД и снижение каталазы, однако после 3-х мес. курса терапии соотношения менялись [112]. При этом накопление продуктов промежуточных и конечных ПОЛ включается в метаболизм NO и избыточное его потребление, что усугубляет ДЭ, нарушая эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), способствует прогрессированию АГ, развитию ССО [42,52].

Роль воспаления и ПОЛ доказана в развитии процессов атерогенеза у пациентов с ССЗ [118,240,285,287,312,368]. СРБ – белок острой фазы воспаления рассматривается как высокочувствительный показатель выраженности воспалительной реакции, тканевого повреждения. В ряде исследований продемонстрирована его роль как фактора КВР (MRIFIT, PHS, Women's Health Study, MONICA Augsburg Cohort Study, Helsinki Heart Study) [218,225,304,307,311]. Выявлена связь по-

вышенного уровня СРБ с ДЛП, ожирением [119]. Существуют данные о самостоятельной роли СРБ в развитии атерогенеза и дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) [118,120,132,286,326]. Согласно предложенной W.Koenig (2001 г.) стратификации риска ССЗ по уровню СРБ – наименьший риск при СРБ <1 мг/дл, средний риск ИБС при СРБ 1-3 мг/дл, высокий риск при повышении значений более 3 мг/дл [219]. Однако при наличии атеросклеротических процессов прогностической значимостью обладают и меньшие значения СРБ [219]. В настоящее время по рекомендациям Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов высокочувствительный СРБ рекомендован к анализу у пациентов с умеренным риском ССЗ (повышенный на 10-20% риск ОИМ в течение последующих 10 лет) [117,213].

Микроальбуминурия у пациентов с СД 2 т является маркером кардиоренальных нарушений [261]. В исследовании NHANES III наличие МАУ отмечено у 28,8% пациентов с СД 2 т и у 16% пациентов с АГ, без углеводных нарушений [208]. Установлено, что к появлению МАУ предрасполагают систолическая АГ, ДЛП, АО, ИМТ, курение, гиперурикемия, ИР [122,135,136,163,200,257,302]. Доказано, что появлению МАУ – маркеру нарушений ФЭ почечных сосудов – сопутствуют и другие функциональные проявления ДЭ – уменьшение ЭЗВД [82,277,292]. Установлены ассоциации МАУ с маркерами КВР – СРБ, препрандиальной гипергликемией, ГЛЖ [293,343]. Согласно исследованиям (MARPLE, EPIC-Norfolk, K.Klausen.2006 г.), определение МАУ можно использовать для оценки вероятности развития ССО, в том числе и с фатальным исходом [144,148, 203,318,363]. В данное время определение МАУ (20-200 мг/дл) считается обоснованным при стратификации КВР [216,217,303].

1.3 Дисфункция эндотелия – глобальный маркер сердечно-сосудистой заболеваемости и сахарного диабета 2 типа

Концепция о важной роли эндотелия, как органа-мишени для профилактики и терапии сосудистой патологии, рассматривается благодаря барьерной ФЭ, заключающейся в поддержании гомеостаза путем регуляции равновесия таких процессов как: тонуса сосудов (вазоконстрикции и вазодилатации), гемостаза (синтез

и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), анатомическое строение сосуда (синтез и ингибирование факторов пролиферации), местного воспаления (синтез про- и противовоспалительных факторов) [19,49,88,94]. Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патологических факторов происходит в несколько этапов: повышенной синтетической активности клеток; нарушения сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гомеостаза, процессы межклеточного взаимодействия; истощения эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедлением процессов регенерации эндотелия [83]. К факторам, влияющим на ФЭ, относятся кластеры метаболических, микро- и макроциркуляторных процессов, регулирующих ИР. В целом ФР развития ССЗ и ДЭ тождественны – гипергликемия, ИР, АГ, ДЛП, АО, ОС, воспаление [19,38,42,52,141,152,172,251,282]. Имеет место и тесная связь ФР развития СД 2 т и ССЗ, так, АГ отмечена у 80% пациентов СД 2 т [26,203,206,347]. Функциональным маркером ДЭ считается нарушение ЭЗВД сосудов, вследствие дисбаланса вазоконстрикторной и вазодилатационной способности сосуда, обусловленной нарушением баланса между вазодилатирующими – NO, простаглицлин и вазоконстрикторными факторами – эндотелин-1, АТШ [19,49]. При этом NO, являясь модератором ФЭ, представляет собой и основной фактор антиатерогенеза (блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию клеток крови, обладает антиагрегантными свойствами) [19,83]. Считается, что ДЭ с ограничениями вазодилатационного резерва и нарушения углеводного обмена у больных СД 2 т являются ассоциированными между собой состояниями [19]. Поскольку продемонстрировано, что у пациентов с СД 2 т наблюдается снижение инсулиноопосредованной и поражение ЭЗВД, в связи с чем было предложено рассматривать ДЭ как интегральный аспект ИР, способствующий ее усилению и изменению реактивности сосуда, что модулирует кардиоваскулярные осложнения [19,24,267]. Дисфункция эндотелия рассматривается как клеточный уровень нарушений, способствующих развитию АГ, ГЛЖ, ИБС, ХСН, дисфункции почек с исходом в хроническую почечную недостаточность, и как доклинический признак АС

[2,178], и как возможное связующее звено всех этапов развития ССЗ – от выявления ФР, первых клинических проявлений до летальных исходов [153].

1.4 Влияние терапии метформином на динамику кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Основное действие метформина заключается в улучшении чувствительности к инсулину на 18-50% за счет повышения аффинности инсулиновых рецепторов и изменения их конформации. Стимулирование рецепторных и пострецепторных путей передачи инсулинового сигнала приводит к транслокации транспортеров глюкозы типа $-1 / -4$ (GLUT-1/GLUT-4) из внутриклеточного депо в плазматическую мембрану клеток, что и повышает, в конечном счете, потребление глюкозы гепатоцитами, миоцитами, адипоцитами и приводит к снижению гликемии натощак (ГН) на 20-29% [20,268]. Стимулируется захват глюкозы из плазмы и активизируется синтез гликогена, снижается глюконеогенез [11,48,109,123,268,295,332]. Метформин замедляет всасывание глюкозы, повышает скорость анаэробного гликолиза в тонком кишечнике, снижая постпрандиальную гликемию на 20-45% [75,113,259]. Согласно данным исследований, при терапии метформином снижаются уровни базального и постпрандиального инсулина у пациентов с СД 2 т [173,174]. Благоприятное влияние метформина на липидный обмен осуществляется за счет снижения абсорбции жира из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), подавления процессов липолиза и окисления жирных кислот в миоцитах [66,75,93]. Метформин снижает уровни ТГ – на 10-20%, ЛПНП – на 10%. Анализ 29 исследований выявил увеличение ЛПВП – на 10-20% при терапии метформином [155,358,359]. Снижение ИР, а также антигипергликемическое и липидкорректирующее влияния метформина способствуют уменьшению выраженности атерогенных процессов и риска ССО у пациентов с СД 2 т [74,230,248]. Антиатерогенные эффекты метформина связаны со снижением ИР, подавлением ОС, уменьшением количества СР, снижением активности гликозилирования белков и липидов, экспрессии молекул адгезии, захвата липидов макрофагами [11,41,65,74,354]. Отмечено положительное влияние метформина на ЭЗВД, за счет активации эндотелиальная NO-синтетаза (eNO-синтетаза) и увеличения синтеза NO в эндотелио-

цитах [4,41,66,215,252], также отмечено уменьшение СРБ и протеинурии [106,159]. Снижение МТ при терапии метформином связывают с анорексигенным эффектом за счет возможного влияния на глюкагоноподобный пептид-1, гипоталамические нейроны [66,134,249]. Терапия метформином также изменяет соотношение висцерального и подкожного жира [227]. Влияние метформина на снижение риска ССО у пациентов с СД 2 т и избыточной МТ отмечено в исследовании UKPDS, где отмечено снижение риска ОИМ на 39%, риска развития осложнений СД на 32%, ОНМК на 41%, на 30% риск развития макроангиопатий [187,193,195]. В исследовании PRESTO достигнуто снижение относительного риска любого ССО на 20%, смертельных исходов на 60%, ОИМ на 70% [212]. Таким образом, снижение ИР при применении метформина сопровождается множественными метаболическими и гемодинамическими эффектами, что в целом приводит к улучшению кардиоваскулярного прогноза.

1.5 Влияние терапии фозиноприлом натрия на динамику кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Современные Европейские и Российские рекомендации по ведению пациентов с АГ предлагают в качестве основных задач снижение глобального КВР, что достигается у пациентов с АГ и СД 2 т прежде всего эффективным контролем АД [28,36,79,81]. Согласно рекомендациям, у пациентов с СД 2 т с целью коррекции АГ используются иАПФ, гипотензивный эффект которых связан с блокадой РААС, подавлением АП II и повышением уровня брадикинина, NO [28,36,43,70,294,348]. При терапии иАПФ выявлены их мощные плейотропные и органопротективные эффекты в виде: торможения роста и миграции гладкомышечных клеток стенки сосуда, уменьшения воспаления и ОС, восстановления баланса вазоактивных факторов [3,61,70,185,280,319], гиполипидемического влияния [94], восстановления чувствительности к инсулину, снижения ИР [3,70,89,179], а также уменьшения висцерального ожирения [321]. Влияние иАПФ на состояние углеводного обмена осуществляется за счет инсулиноподобного действия брадикинина в мышцах, а

также опосредованно через снижение локальной РАС в клетках поджелудочной железы [3,149,179,181,234]. Согласно экспериментальным данным, диабетогенная роль РАС определяется через АТII и его влияние на секрецию инсулина, ИР [102,168,224,270,340]. При воздействии АТII, усиление ИР осуществляется из-за блокирования инсулиноопосредованного транспорта глюкозы, активации митогенного, пролиферативного влияния инсулина. Влияние на секрецию инсулина АТII осуществляется за счет экспрессии АПФ, АТ₁- и АТ₂-рецепторов, активации ОС в островковых клетках поджелудочной железы, снижения активности GLUT-4 и гексокиназы мышечной ткани [102,224,340]. Органопротективное влияние иАПФ обусловлено улучшением прогноза у пациентов с высоким риском ССО, благодаря их выраженным кардио-, нефро-, ангиопротективным эффектам [3,32,96,281,301]. В исследованиях: FHYLLIS (фозиноприл) и SECURE (рамиприл) отмечена способность замедлять развитие атеросклеротического увеличения толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий (ТКИМ/ОСА) у пациентов с АГ и ДЛП, и ССЗ или СД [243,364]. В исследованиях EUCLID (лизиноприл), PREVEND-IT (фозиноприл), в мета-анализе VPLTTC-2003 продемонстрировано снижение прогрессирования МАУ и риска ССО [151,156,247,283]. Выявлено положительное влияние иАПФ на биохимические маркеры ДЭ – молекулу адгезии сосудистых клеток-1, внутриклеточную молекулу адгезии-1, Е-селектина, эндотелина и МАУ [1,147,175,184]. В исследовании HOPE (рамиприл) у пациентов с СД 2 т достигнуто снижение комбинированного риска ОИМ, ОНМК, смерти от ССО на 22% и снижение на 24% риска развития диабетической нефропатии [157,361].

Таким образом, блокада РААС за счет прямого гемодинамического действия приводит к метаболическим изменениям, которые, в конечном счете, формируют благоприятный кардиоваскулярный исход.

1.6 Влияние терапии симвастатином на динамику кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Статины являются наиболее распространенными препаратами в терапии ДЛП, ингибируя ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-

редуктазу) – фермент, определяющий скорость синтеза ОХС в клетке и превращение его в мевалоновую кислоту [97]. Выявлены плеiotропные эффекты статинов: влияние на окисленные ЛПНП [97,250], улучшение ФЭ [17,44,97], снижение клеточной адгезии [97,314], противовоспалительное [90,97,99] и антисклеротическое действия [124,154,186,275,279], уменьшение агрегации тромбоцитов, нормализация фибринолитической системы [121,223,241,276], антиишемическое влияние на миокард [35,55]. Благодаря липидкорректирующему действию и плеiotропным эффектам доказано влияние статинов на ФЭ. В исследовании Kureishy Y. et.al. (2000 г.) продемонстрировано повышение продукции NO при терапии симвастатином, вследствие фосфолирирования eNOS в эндотелиоцитах при активации протеинкиназы В [44,226] и в исследовании Laufs U. et.al. (1997г.), по мнению авторов, за счет стабилизации мРНК eNO-синтетазы [44,235], и в исследовании Feron O. et.al. при использовании аторвастатина в минимальных дозах, (2001 г.), за счет подавления блокатора активации eNO-синтетазы – кавеолина-1 [44,164]. Согласно литературным источникам, отмечено положительное влияние статинов на ФЭ без гиполипидемического эффекта, в виде сохраненного ответа в восстановлении кровоснабжения миокарда, в качестве ответной реакции микроциркуляторного русла при увеличении потребности миокарда в кислороде [9,324]. По экспериментальным данным, статины, уменьшая окисление ЛПНП и *in vitro* и *in vivo*, уменьшают активность ОС у пациентов с СД и ДЛП и блокируют активность активных форм O₂ [250,352]. В то же время ДЛП можно рассматривать и как следствие, и как причину развития ИР, благодаря снижению инсулинозависимого транспорта глюкозы [5,298]. Данные о влиянии статинов на состояние углеводного обмена, ИР у пациентов с СД 2 т противоречивы [5]. В ряде исследований на фоне терапии аторвастатином были продемонстрированы случаи декомпенсации углеводного обмена у пациентов с СД [5,264,315,331], подобное влияние аторвастатина, возможно, объясняется его липофильностью и воздействием на экстрапеченочные ткани через уменьшение инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетку, снижением синтеза инсулина и чувствительности к нему [5,334]. В исследовании Мычка В.Б. (2004 г.) у пациентов с метаболическим син-

дромом на фоне терапии симвастатином отмечено снижение ГН на 11,5%, иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 33%, С-пептида на 67%, достоверно снижалась ИР [68]. В исследовании 4S влияние симвастатина на углеводный обмен и взаимодействие с сахароснижающими ЛП не отмечено [299]. Мета-анализ 13 исследований выявил положительное влияние статинов на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшение протеинурии [171].

В целом ряде рандомизированных исследований со статинами продемонстрировано снижение смертности от ССЗ и общей смертности при первичной и вторичной профилактике ИБС [98]. При применении статинов для первичной профилактики ИБС у пациентов с СД 2 т в исследовании HPS (симвастатин) достигнуто снижение риска неблагоприятного исхода на 33% [138], в исследовании ASCCOT-LLA (аторвастатин) уменьшение риска развития ИБС, ОИМ на 36% [320], в исследовании CARDS (аторвастатин) снижение риска развития первого ССС на 37% [137]. В исследовании JUPITER (розувастатин) снижение ЛПНП на 50 %, СРБ на 37%, ассоциировалось с достоверным снижением кумулятивного риска ОИМ, ОНМК, смерти вследствие ССО на 44%, общей смертности на 20% в сравнении с плацебо [310]. Продемонстрирована роль статинов в уменьшении активности воспаления и кумулятивного риска сердечно-сосудистой смертности в зависимости от уровня снижения ОХС и СРБ – REVERSAL, PROVE IT (правастатин и аторвастатин) [274,309], CARE (правастатин) [305,306], AFCAPS/TEXCAPS (ловастатин) [308], PRINCE (правастатин) [107]. Безопасность длительной терапии статинами доказана в исследованиях ASCOT, CARDS у пациентов с АГ и СД 2 т [320,137]. В целом, прямое липидкорректирующее влияние статинов сопровождается дополнительными метаболическими, эндотелиальными и противовоспалительными эффектами, что улучшает кардиоваскулярный прогноз.

Таким образом, КВР и ДЭ формируется в результате множественных разноплановых кардиометаболических нарушений: ИР, ОС, ДЛП, гиперактивности РААС, субклинического воспаления. Все эти факторы, взаимодействуя между собой, формируют единую патофизиологическую систему по типу каскадного процесса. Влияние на отдельные составляющие этой патофизиологической системы

приводит к комплексным прямым и опосредованным эффектам. Выраженность этих изменений, вероятнее всего, будет зависеть от точки воздействия. Несмотря на различие в прямых фармакологических механизмах, у обсуждаемых групп ЛП, в конечном счете, имеются сопоставимые кардиопротективные эффекты. Так в исследовании P.Libby et.al. (2003 г) при сравнении кардиопротективных влияний отмечено снижение риска развития ССС у метформина – на 39%, иАПФ – на 25%, статинов – на 42%. В связи с этим, выяснение механизмов снижения КВР при воздействии на различные звенья формирования кардиометаболических нарушений и ДЭ представляет научный и практический интерес.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и описание клинического исследования

Исследование проводилось на базе МУЗ ГKB № 4 г. Челябинска с декабря 2006 по июнь 2008 гг. Методом сплошной выборки из числа всех пациентов, прошедших обучение в школе сахарного диабета в соответствии с критериями включения и исключения, было отобрано 90 пациентов.

Критерии включения в исследование:

- СД 2 т у пациентов с ИМТ 25,0-39,9кг/м², без инсулинотерапии;
- Уровень HbA1c от 6,5 до 10,5%;
- Мужчины и женщины в возрасте от 35 лет до 65 лет;
- Согласие пациента и подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании;
- Сохраненная когнитивная функция у пациентов, обеспечивающая понимание прочитанной информации и следование рекомендациям;
- Отсутствие приема изучаемого препарата – метформин, фозиноприл натрия, симвастатин – как минимум в течение предыдущих 2-х недель.

Критерии исключения из исследования:

- СД 1 типа;
- СД 2 т инсулинопотребный;
- Отсутствие в анамнезе кетоацидоза;
- Диабетическая нефропатия;
- Острые гнойные осложнения у пациентов с СД 2 т;
- ДАРП препролиферативная и пролиферативная фазы;
- АД \geq 180/110 мм рт.ст.;
- Документированные острые и хронические формы ИБС;
- Врожденные и ревматические пороки сердца;
- ХСН II А стадии и выше, II ФК и выше по ОССН (2002);

- Индивидуальная непереносимость иАПФ, бигуанидов, статинов;
- Нарушения сердечного ритма: пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочков, А-В блокада II ст. и выше, полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- Выраженные атеросклеротические поражения: АС аорты, облитерирующий АС нижних конечностей, острые нарушения церебрального кровотока;
- Хронический и активный гепатиты, цирроз печени;
- Онкологические заболевания в анамнезе, лечение цитостатиками;
- Злоупотребление алкоголем и наркотиками;
- Лекарственная болезнь у пациента в анамнезе;
- Беременность.

Исследование состояло из 2-х частей. Первая часть исследования спланирована как одномоментная комплексная клиничко-лабораторная, инструментальная оценка формирования КВР по шкалам SCORE и PROCAM. Вторая часть исследования предполагала оценку степени изменения КВР по SCORE и PROCAM и ДЭ при моделировании воздействия на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска. В этой части спланировано и проведено клиническое, открытое, проспективное, рандомизированное исследование для оценки динамики КВР и ДЭ. Все 90 пациентов были включены в 2-х недельный вводный период, в течение которого был проведен подбор и титрация доз сахароснижающей терапии (ПСМ), за исключением из терапии метформина и антигипертензивной терапии (блокаторы кальциевых каналов (БКК), ББ, индапамид), за исключением из терапии иАПФ. Стандартная традиционная терапия, подобранная пациентам оставалась неизменной в течение последующих 12 недель. По окончании вводного периода проводилась рандомизация пациентов с использованием метода закрытых конвертов и распределением пациентов на 3 равновеликие группы.

В 1-й группе на момент включения в исследование 4 пациента было с впервые выявленным СД 2 т, не получавшие сахароснижающую терапию, 2 – получали метформин, 11 – комбинированную терапию: ПСМ и метформин, 12 – гликлазид, 1 – глинид. Во время вводного периода 13 пациентам, получавшим метфор-

мин, препарат был отменен на 2 недели, в течение которых они находились на диетотерапии, дозированных физических нагрузках (2 пациента) и 11 – на монотерапии ПСМ (гликлазид). Пациенты 1-й группы получали дополнительно в качестве антигипергликемической терапии метформин «Сиофор» фирмы «Берлин-Хеми АГ / Менари Групп», Германия, в суточной дозе 1700-2500 мг в течение 12 недель.

На момент включения антигипертензивную терапию получали 17 пациентов, из них 4 – иАПФ, 5 – комбинированную терапию: иАПФ и антигипертензивные препараты (ББК, ББ, индапамид). Пациентам, получавшим иАПФ (9 чел.), препарат был отменен, антигипертензивная терапия проводилась с использованием: ББК, ББ, индапамид, в виде монотерапии либо комбинированной терапии, с титрацией доз во время вводного периода и в стабильных дозах на протяжении 12 недель.

Во 2-й группе на момент включения 19 пациентов получали антигипертензивную терапию, из них 2 – иАПФ, 4 – иАПФ и другие антигипертензивные препараты. Пациентам, получавшим иАПФ (6 человек), препарат был отменен, антигипертензивная терапия проводилась с использованием: ББК, ББ, индапамид, в виде монотерапии либо комбинированной терапии, с титрацией доз во время вводного периода и в стабильных дозах на протяжении 12 недель. В качестве дополнительной антигипертензивной терапии пациенты получали иАПФ – фозиноприл натрия «Фозикард» фирмы «Актавис», Исландия, в суточной дозе 20 мг в течение 12 недель.

На момент включения во 2-й группе 1 пациент был с выявленным впервые СД 2 т, не получавший сахароснижающую терапию, 3 – получали метформин, 13 – гликлазид, 13 – ПСМ и метформин. Пациентам, получавшим метформин (3 человека), препарат был отменен, в качестве сахароснижающей терапии использовался гликлазид. Пациенты, получавшие метформин и ПСМ, были переведены на монотерапию ПСМ. Титрация доз ПСМ проводилась до достижения нормогликемии во время вводного периода и в стабильных дозах на протяжении 12 недель.

На момент включений в 3-й группе все 30 пациентов получали сахароснижающую терапию: 4 – метформин, 11 – ПСМ и метформин, 14 – гликлазид, 1 – глинид. Пациентам, получавшим метформин (4 человека), препарат был отменен, в качестве сахароснижающей терапии использовался гликлазид. Пациенты, получавшие метформин и ПСМ, были переведены на монотерапию ПСМ. Титрация доз ПСМ проводилась до достижения нормогликемии, в течение вводного периода и 12 недель исследования в стабильных дозах.

На момент включения 20 пациентов получали антигипертензивную терапию, из них 3 – иАПФ, 8 – иАПФ и другие антигипертензивные препараты. Пациентам, получавшим иАПФ (11 человек), препарат был отменен, антигипертензивная терапия проводилась с использованием: ББК, ББ, индапамид, в виде монотерапии либо комбинированной терапии, с титрацией доз во время вводного периода, в стабильных дозах на протяжении 12 недель. В 3-й группе пациенты получали дополнительно к сахароснижающей и антигипертензивной терапии в качестве гиполипидемической терапии симвастатин «Симгал», компании «IVAX», Чехия, в суточной дозе 20 мг в течение 12 недель.

При контрольных промежуточных визитах 2 раза в месяц проводился комплексный клинический осмотр пациента с определением АД, МТ, объема талии (ОТ), объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ), ГН, фиксировались возможные нежелательные явления и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Контроль над выполнением рекомендаций и регулярным приёмом ЛП проводился по возвращенным блистерам путем подсчета количества принятых таблеток и записям дневника самоконтроля. Определение печеночных ферментов проводилось по мере необходимости. Пациенты были информированы о необходимости своевременного извещения врача о появлении любых побочных реакций в ходе проводимого лечения. Все лабораторные и инструментальные исследования, оценка состояния пациента, психологического статуса пациента, самооценки здоровья, развития КВР по шкалам SCORE и PROCAM проводились в начале исследования и после 12 недель терапии.

Всего проанализировано у каждого пациента с СД 2 т 64 показателя до и после 12 недель терапии исследуемыми ЛП, в целом проанализировано за период исследования 11520 показателей.

Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов

Диагноз СД 2 т верифицирован в соответствии с критериями ВОЗ 1999 г на основании жалоб пациентов, данных клинического и лабораторного обследования – по уровню ГН, постпрандиальной гликемии, перорального глюкозотолерантного теста с 75г. глюкозы. Из 90 пациентов в исследование было включено 22 пациента с выявленным впервые СД 2 т. Диагноз АГ был верифицирован у 88 пациентов, при САД выше 130 мм рт. ст. и/или ДАД выше 85 мм рт. ст., или при любом уровне АД при условии получения пациентом антигипертензивной терапии, в соответствии с классификацией АГ по уровню АД ВОЗ 1999 г., с продолжительностью течения АГ от 3 мес. до 46 лет. Оценка клинического состояния пациентов проводилась по результатам клинического осмотра и с использованием Шкалы Оценки Клинического Состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева. Из 90 пациентов в исследование было включено 22 мужчины (24%), 68 женщин (76%). Возрастно-половой состав исследуемых групп пациентов с СД 2 т представлен в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1 – Возрастно-половой состав пациентов с СД 2 т в исследуемых группах

| Параметры | Группа 1-я /n=30/ | | Группа 2-я /n=30/ | | Группа 3-я /n=30/ | | Достоверность различий | | |
|-----------|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|------------------------|-------|-------|
| | м., n,% | ж., n,% | м., n,% | ж., n,% | м., n,% | ж., n,% | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
| < 30 лет | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 30-39 лет | – | – | – | 2 | – | – | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| 40-49 лет | 1 3,3% | 4 13% | 1 3,3% | 4 13% | 1 3,3% | 5 17% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| 50-59 лет | 4 13% | 7 23% | 3 10% | 12 40% | 3 10% | 13 43% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| 60-65 лет | 5 17% | 8 27% | 1 3,3% | 7 23% | 3 10% | 5 17% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Всего | 10 | 20 | 5 | 25 | 7 | 23 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| пациентов | 33% | 67% | 17% | 83% | 23% | 77% | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|

Все исследуемые группы сопоставимы по возрастно-половому составу пациентов, большинство в каждой группе было представлено женщинами старшего возраста (50-59 лет). Группы пациентов сопоставимы по антропологическим и основным клинико-биохимическим параметрам в таблице 2.2.2.

Таблица 2.2.2 – Клиническая характеристика пациентов с СД 2 т в исследуемых группах ($M \pm m$)

| Параметры | Общее число /n=90/ 0,65 | Группа 1-я /n=30/ 1,03 | Группа 2-я /n=30/ 1,2 | Группа 3-я /n=30/ 1,14 | Достоверность различий | | |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------|-------|
| | | | | | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
| Возраст, лет | 54,97±0,65 | 56,13±1,03 | 54,17±1,2 | 54,6±1,14 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Рост, см | 163,6±0,85 | 164,7±1,61 | 162,5±1,39 | 163,6±1,43 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| МТ, кг | 83,99±1,26 | 84,1±2,27 | 82,6±2,26 | 85,3±2,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,37±0,37 | 31,02±0,64 | 31,3±0,69 | 31,8±0,58 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ОТ, см | 101,9±0,88 | 102,2±1,58 | 101,5±1,63 | 102±1,44 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ОТ/ОБ | 0,92±0,006 | 0,93±0,01 | 0,93±0,01 | 0,91±0,01 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| САД мм рт.ст. | 131,6±1,66 | 130,7±2,62 | 133,8±2,82 | 130,3±3,17 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ДАД мм рт.ст. | 80,17±0,70 | 79,7±1,38 | 81,5±1,23 | 79,3±1,06 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Стаж СД2т, лет | 1,53±0,21 | 1,17±0,37 | 1,97±0,41 | 1,45±0,3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Стаж АГ, лет | 12,88±1,20 | 11,87±2,16 | 13,05±1,89 | 13,72±2,14 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ГН, ммоль/л | 6,47±0,24 | 6,16±0,37 | 6,89±0,46 | 6,37±0,39 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| НbA1c, % | 7,61±0,15 | 7,69±0,28 | 7,51±0,28 | 7,61±0,25 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ОХС, ммоль/л | 5,87±0,11 | 5,87±0,21 | 5,71±0,17 | 6,03±0,18 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

При изучении наследственного анамнеза у большинства пациентов выявлен отягощенный анамнез по ССЗ, СД 2 т, ожирению, ОНМК, данные представлены в таблице 2.2.3.

Таблица 2.2.3 – Наследственный анамнез в исследуемых группах пациентов с СД 2 т (А.ч.,%)

| Параметры | Общее число /n=90/ | Группа 1-я /n=30/ | Группа 2-я /n=30/ | Группа 3-я /n=30/ | Достоверность различий | | |
|-----------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-------|-------|
| | | | | | p1-2 | p1-2 | p1-2 |
| СД 2 тип | 46(51%) | 15(50%) | 13(43%) | 18(60%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ИБС | 32(36%) | 9 (30%) | 12(40%) | 11(37%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| АГ | 65(72%) | 21(70%) | 22(73%) | 22(73%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ожирение | 49(54%) | 15(50%) | 18(60%) | 16(53%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ОНМК | 35(39%) | 11(37%) | 12(40%) | 12(40%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| АС | 10(11%) | 4(13%) | 5(17%) | 1(3,3%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

На момент включения в исследование микрососудистые осложнения СД 2 т были верифицированы у 46 пациента, данные представлены в таблице 2.2.4.

Таблица 2.2.4 – Наличие осложнений СД у пациентов с СД 2 т в исследуемых группах (А.ч.,%)

| Параметры | Общее число /n=90/ | Группа 1-я /n=30/ | Группа 2-я /n=30/ | Группа 3-я /n=30/ | Достоверность различий | | |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-------|-------|
| | | | | | p1-2 | p1-2 | p1-2 |
| ДАРП, форма непролиферат. | 2(2,2%) | – | 2 (6,7%) | – | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ДПН н/к | 45(50%) | 12(40%) | 16(53%) | 17(57%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

В изучаемых группах 13 пациентов имели стаж курения от 4 до 45 лет, в т.ч. 1-й группе – 4 пациента, во 2-й группе – 3, в 3-й группе – 6. Все диагнозы сопутствующих заболеваний были подтверждены заключением специалистов. Средний уровень коморбидности пациентов был равен 2,5. Данные о сопутствующей пато-

логии у пациентов с СД 2 т в анализируемых группах представлены в таблице 2.2.5.

Таблица 2.2.5 – Сопутствующая патология в исследуемых группах пациентов с СД 2 т (А.ч.,%)

| Параметры | Общее число /n=90/ | Группа 1-я /n=30/ | Группа 2-я /n=30/ | Группа 3-я /n=30/ | Достоверность различий | | |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------|-------|
| | | | | | p1-2 | p1-2 | p1-2 |
| Заболевания ВДП/НДП | 12(13%) | 4(13%) | 4(13%) | 4(13%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Заболевания ЖКТ | 30(33%) | 9(30%) | 9(30%) | 12(40%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| МКБ, ИМВП неактивная ф. | 17(19%) | 6(20%) | 6(20%) | 5(17%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Остеохондроз | 22(24%) | 5(17%) | 7(23%) | 10(33%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ПДОА | 17(19%) | 3(10%) | 6(20%) | 8(27%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ангиопатия сосудов сетчатки | 67(74%) | 22(73%) | 21(70%) | 24(80%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Катаракта | 21(23%) | 8(27%) | 8(27%) | 5(17%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Повышенная МТ | 28(31%) | 11(37%) | 7(23%) | 10(33%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Ожирение | 60(67%) | 19(63%) | 21(70%) | 20(67%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Прочие | 45(50%) | 17(56%) | 17(56%) | 11(37%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

До момента включения в исследование сахароснижающую терапию получали 85 пациентов, в равных пропорциях монотерапию ПСМ либо метформином, комбинированную терапию: ПСМ и метформином, данные представлены в таблице 2.2.6.

Таблица 2.2.6 – Сахароснижающая терапия в исследуемых группах пациентов с СД 2 т (А.ч.,%)

| Параметры | Общее число /n=90/ | Группа 1-я /n=30/ | Группа 2-я /n=30/ | Группа 3-я /n=30/ | Достоверность различий | | |
|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------|------|
| | | | | | p1-2 | p1-2 | p1-2 |

| | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|-------|-------|-------|
| ПСМ | 39(43%) | 12(40%) | 13(43%) | 14(47%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Репаглинид | 2(2%) | 1(3,3%) | – | 1(3,3%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Метформин | 9(10%) | 2(6,7%) | 3(10%) | 4(13%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Глибенкламид+ Метформин | 16(18%) | 6(20%) | 4(13%) | 6(20%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Гликлазид+ Метформин | 13(14%) | 3(10%) | 7(23%) | 3(10%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Глимепирид+ Метформин | 6(7%) | 2(6,7%) | 2(6,7%) | 2(6,7%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Не принимали сахароснижаю- щую терапию | 5(6%) | 4(13%) | 1(3,3%) | – | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Метформин получали 44 пациента, из них 35 – метформин и ПСМ, 9 – только метформин. До включения в исследование антигипертензивную терапию получали 56 пациентов, данные представлены в таблице 2.2.7.

Таблица 2.2.7 – Антигипертензивная терапия в исследуемых группах пациентов с СД 2 т (А.ч.,%)

| Параметры | Общее число /n=90/ | Группа 1-я /n=30/ | Группа 2-я /n=30/ | Группа 3-я /n=30/ | Достоверность различий | | |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | | | | | p1-2 | p1-2 | p1-2 |
| ИАПФ | 9(10%) | 4(13%) | 2(6,7%) | 3(10%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Диуретики | 12(13%) | 4(13%) | 5(17%) | 3(10%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ББ | 3(3,3%) | – | 2(6,7%) | 1(3,3%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| БКК | 2(2,2%) | – | 1(3,3%) | 1(3,3%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ИАПФ+др. АГ препараты | 17(19%) | 5(17%) | 4(13%) | 8(27%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Диуретики+ ББ | 9(10%) | 3(10%) | 2(6,7%) | 4(13%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| БКК+ Диуретики | 4(4,4%) | 1(3,3%) | 3(10%) | – | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

| | | | | | | | |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|-------|-------|
| Не принимали, АГ препараты | 34(38%) | 13(43%) | 11(37%) | 10(33%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|-------|-------|

До начала включения в исследование 34 пациента не принимали антигипертензивную терапию и не контролировали АД 42 пациента. В качестве антигипертензивной терапии до включения получали иАПФ 26 пациентов, из них иАПФ получали – 9, иАПФ и другие АГ препараты – 17.

Таким образом, изучаемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, клиническому статусу, антропометрическим параметрам, показателям углеводного и липидного обмена и характеру проводимой терапии, за исключением изучаемых препаратов.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Оценка клинического статуса пациента

Всем пациентам проводилось клиническое исследование, включающее сбор жалоб у пациента, опрос пациента с изучением наследственного анамнеза и выявлением сопутствующих заболеваний, анализа характера проводимой лекарственной терапии, физикальный осмотр пациента, соответствие критериям включения и исключения.

2.3.2 Антропометрические методы

Всем пациентам проводилось измерение роста без обуви, с помощью медицинского ростомера. Измерение массы тела производилось на каждом визите с помощью медицинских весов. Индекс Кетле (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$$

Окружность талии и бедер измерялась с помощью сантиметровой ленты. Измерение ОТ проводилось в положении стоя, точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ОТ >94 см у мужчин и ОТ >80 см у женщин и расценивался как АО. Индекс талия/бедро (ОТ/ОБ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТ/ОБ} = \text{Объем талии} / \text{Объем бедер (ОБ)}.$$

2.3.3 Исследования сосудодвигательной функции эндотелия

Во время каждого визита, в течение 3-х месячного наблюдения, проводилось трехкратное измерение АД на обеих руках с помощью тонометра аускультативным методом (по Короткову), в положении сидя, после 5–15 минутного отдыха, через 2-3 часа после приема антигипертензивных препаратов. САД определялось при появлении отчетливо выслушиваемого тона, ДАД при исчезновении тонов. За клиническое АД принималось среднее трех измерений. Нормальным значением принималось АД менее 130/85 мм рт. ст.

Оценка функционального состояния эндотелия проводилась неинвазивным методом с использованием ультразвуковой системы HDI XE (PHILIPS) и линейного датчика 6,5 МГц, снабженного доплеровской функцией по общепринятой методике D. Celermajer и соавт. (1992 г.) [131]. Вариабельность измерения диаметра артерии при использовании указанной методики, по разным данным, составляет от 2 до 4%. [38]. Определялся диаметр плечевой артерии и скорость кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией через 30, 60, 90 секунд после декомпрессии, до восстановления исходной скорости кровотока и после приема 500мкг. нитроглицерина через 2 минуты. Нормальная реакция плечевой артерии – дилатация на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считалась патологической реакцией [39].

2.3.4 Исследование толщины комплекса интима-медия сонных артерий

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось одним исследователем в положении пациента лежа при незначительном отклонении головы в противоположную сторону. Использовалась ультразвуковая система HDI XE (PHILIPS) и высокого разрешения датчик 6,7 МГц. Измерения осуществлялось согласно стандартному протоколу на 3-х уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА. Толщина комплекса интима-медия определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике P. Pignoli и соавт.[296] и R. Salonen и соавт.[313]. Первая линия

представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). Средняя ТКИМ рассчитывалась как среднее из всех 12 измерений, при этом воспроизводимость индекса достаточно высока и достигает 95% [256].

2.3.5 Лабораторные методы исследования

Определение лабораторных показателей проводилось на базах биохимического отдела Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГБОУ ВПО ЮУГМУ, клинико-биохимической лаборатории МУЗ ГКБ № 3 г. Челябинск. Все биохимические показатели определяли в сыворотке крови, взятой утром натощак, после 12 часов голодания. Для количественной оценки изучаемых параметров крови использовали биохимический анализатор FP – 901 M, «Labsystems» (Финляндия), микропланшетный фотометр для иммуноферментного анализа STAT FAX 2100 (США), фотометр фотоэлектрический КФК – 3 (Россия). Контроль качества осуществлялся по стандартным контрольным материалам.

2.3.5.1 Определение гликозилированного гемоглобина

Проводилось с использованием быстрого ионообменного метода, измерение осуществлялось на фотометре фотоэлектрическом КФК – 3 (Россия) с использованием тест-набора и контрольного материала для определения HbA1c фирмы Human, Германия.

2.3.5.2 Определение иммунореактивного инсулина

Проводилось методом твердофазного одностадийного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для количественного определения инсулина в сыворотке и плазме крови и контрольного материала Insulin ELISA фирмы Mercodia AB, Швеция, на микропланшетном фотометре для иммуноферментного анализа STAT FAX 2100. Оценка ИР осуществлялась по методу НОМА (Homeostasis Model Assessment), по формуле 2.3.5.2.1:

$$\text{ИР-НОМА} = \text{Глюкоза (ммоль/л)} \times \text{Инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5 \quad (2.3.5.2.1)$$

2.3.5.3 Определение C-реактивного белка

Проводилось иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе FP – 901 M, «Labsystems», Финляндия, с использованием набора реа-

гентов для определения СРБ, контрольных материалов (сывороток высокой и низкой концентрации), калибраторов: 1-го уровня (8-12 мг/л), 2-го уровня (17-29 мг/л), 3-го уровня (45-60 мг/л) фирмы DiaSys Diagnostic Systems, Германия.

2.3.5.4 Определение мочевой кислоты

Проводилось с использованием набора для ферментативного фотометрического теста с N-этил-N-(гидрокси-3-сульфопропил)-m-толуидином (TOOS) на биохимическом анализаторе FP – 901 M, «Labsystems», Финляндия. Использовался набор для фотометрического количественного определения мочевой кислоты в сыворотке крови, плазме, DiaSys Diagnostic Systems, Германия.

2.3.5.5 Определение общего холестерина

Проводилось с использованием ферментативного метода и набора реагентов «Новохол», ЗАО «Вектор-Бест», Россия на биохимическом анализаторе FP – 901 M, «Labsystems», Финляндия.

2.3.5.6 Определение липопротеидов высокой плотности (α -холестерина)

Проводилось с использованием набора реагентов (осаждающий реагент с калибратором) «ЛВП-Холестерин-Ново» ЗАО «Вектор-Бест», Россия и биохимический анализатор FP – 901 M, «Labsystems», Финляндия.

2.3.5.7 Определение триглицеридов

Проводилось с использованием ферментативного фотометрического теста и набора реагентов «Триглицериды – Ново» ЗАО «Вектор-Бест», Россия, на биохимическом анализаторе FP – 901 M, «Labsystems», Финляндия.

2.3.5.8 Определение липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности (ИА)

Проводилось по формулам Fridwald [56] (2.3.5.8.1) и (2.3.5.8.2):

$$\text{ХС ЛПНП, ммоль/л} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - (0,45 \times \text{ТГ}) \quad (2.3.5.8.1)$$

$$\text{ИА} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} / \text{ХС-ЛПВП} \quad (2.3.5.8.2)$$

2.3.5.9 Определение продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови

Проводилось с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода, с экстракцией биологического материала смесью равных объемов гептана и изо-пропанола, на спектрофотометре «СФ-46» [23,77].

2.3.5.10 Определение содержания ТБК - активных веществ (МДА – малонового альдегида) в сыворотке крови

Для определения ТБК – активных веществ за основу использовали метод И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили, с внесенными некоторыми изменениями и дополнениями (рациональное предложение №4 от 21.03.1988 г.) [86].

2.3.5.11 Определение активности каталазы в сыворотке крови

Проводилось по методу М.А. Королюка с соавторами (1988) [51]. Принцип метода основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный продукт. Интенсивность развившейся окраски измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 410 нм.

2.3.5.12 Определение общего оксида азота в сыворотке крови по содержанию нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂)

Проводилось по методу, предложенному Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевской В. (1994) [34]. Принцип метода основан на определении нитратов в виде нитритов по реакции Грисса после восстановления их губчатый кадмием.

2.3.5.13 Определение микроальбуминурии

Проводилось по содержанию в суточной порции альбумина проводилось турбидиметрическим методом с использованием системы Кобас – Интегра 400 «Хаффман – Ля - Рош» (Швейцария) и системы реагентов *in vitro*, предназначенных для использования на этих установках, с целью количественного иммунологического определения концентрации альбумина в моче.

2.3.6 Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкалам SCORE и PROCAM

Оценка риска развития ССС у пациентов в ближайшие 10 лет проводилась с использованием Европейской шкалы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) в

модификации для стран с высоким уровнем КВР и СД 2 т, с включенными в прогноз ФР: пол, возраст, курение, уровни САД, ОХС. Оценка КВР проводилась с использованием шкалы PROCAM разработанной с учетом итогов одноименного исследования Prospective Cardiovascular Munster Study (немодифицированная версия) с исследуемыми ФР: возраст, ОИМ в анамнезе, наследственная отягощенность сердечно-сосудистой патологии, статус курения, САД, ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, наличие СД. Согласно градациям Европейской шкалы SCORE для стран с высоким уровнем риска, за высокий риск принимают значения от 5 до 9%, за очень высокий – более 10% [139]. При интерпретации полученных данных риска по шкале SCORE использованы рекомендованные поправочные коэффициенты для пациентов с СД, предложенные Фремингемским исследованием и одобренные Российскими рекомендациями 2012 г. (5 – для женщин, 3 – для мужчин) [78]. По шкале PROCAM низким считается риск менее 20% и высоким более 20% [64,110].

2.3.7 Оценка некоторых психосоциальных факторов риска у пациента

Согласно Российским рекомендациям оценка психосоциальных факторов является основополагающей для стратификации профилактических мероприятий для пациента с сердечно-сосудистыми ФР. К психосоциальным ФР относятся низкий социально-экономический статус, социальная изоляция и низкая социальная поддержка, стресс, депрессия, тревога, враждебность, гнев [78]. Оценка КЖ пациентов проводилась с использованием Миннесотского вопросника КЖ пациентов с ХСН «Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ), визуальной шкалы самооценки здоровья (ВАШ). Наличие у пациентов депрессивной симптоматики оценивалось с помощью вопросника CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression). Вопросник MLHFQ отражает изменения КЖ пациента в течение месяца. Каждый вопрос оценивается по 6-ти балльной шкале, ответы на вопросы давал сам пациент. В результате суммируется общий балл, позволяющий судить о КЖ пациента. Худшее КЖ у пациента, если суммарное набранное количество 105 баллов, лучшее – при суммарном количестве баллов равном 0.

Для оценки наличия и динамики депрессивной симптоматики у пациентов с СД 2 т использовался вопросник CES-D. Пациент отвечал на вопросы самостоя-

тельно. Результат оценивался по суммарному количеству баллов, набранному пациентом при ответе на 20 вопросов теста. Каждый вопрос оценивался по 4-х балльной шкале. Оценка результатов проводилась по следующим критериям: 26 и более набранных баллов свидетельствуют о выраженной депрессии, 19 и более набранных баллов свидетельствуют о расстройствах депрессивного спектра, 18 и менее баллов является вариантом нормы. Для самостоятельной оценки состояния здоровья пациента использовалась ВАШ.

2.4 Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с использованием статистической программы STATISTICA 6.0, компании Statsoft с возможностями параметрического и непараметрического анализа. Производилось вычисление среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), доверительного интервала (ДИ). Для оценки значимости различий средних величин использовался T – критерий Стьюдента. Для определения корреляционных связей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Факторный и регрессионный анализ проводился с использованием методов вариационной статистики и статистического пакета SPSS. Качественный анализ проводился путем расчета отношения шансов (ОШ) с использованием стандартных программ EpiInfo 2000 Version 1.1, с поправкой Mantel Haenszel и отношения частот событий с использованием программы Stadia в среде Windows (Кулаичев А.П., 1999 г.) [54]. Результаты исследования представлены в виде: $M \pm \delta$, ДИ; $\Delta M \pm m$, $\Delta M\%$. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ во всех случаях. Значения p в диапазоне от 0,06 до 0,09 рассматривали как тенденцию.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности на кардиоваскулярный риск по шкалам SCORE, PROCAM у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Исходно выявлено увеличение ТКИМ ($\geq 0,9$ мм) 72 (80%) пациентов, из них у 34 (37,8%) на одной из ОСА: на правой общей сонной артерии (ПОСА) у 20 (22,2%) и на левой общей сонной артерии (ЛОСА) у 14 (15,6%). Увеличение ТКИМ/ОСА выявлено у 38 (42,2%) пациентов. АСБ ОСА выявлены у 42 (46,7%) пациентов, со степенью стеноза артерий: у 16 (17,8%) до - 30%, у 14 (16,6%) – до 50%, у 11 (12,2%) пациентов.

Согласно полученным результатам, имело место нарушение ЭЗВД, в том числе за счет недостаточной вазодилатации у 34 (37,8%) и вазоконстрикции у 47 (52,2%) пациентов. Нормальная реакция сосуда в ответ на окклюзию на 30", 60", 90" исходно была отмечена только у 9 (10%) пациентов. С целью оценки эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) у пациентов проводилась проба с нитроглицерином. Нормальная реакция в виде прироста диаметра сосуда более 10% отмечена у 44 (48,89%) пациентов.

При оценке уровней АД исходно выявлены повышенные значения САД (>139 мм рт.ст.) у 39 (43,3%) и ДАД (>89 мм рт.ст.) у 14 (15,6%) пациентов. Целевые уровни САД и ДАД исходно отмечены у 48 (53,3%) пациентов.

Анализ состояния нитроксидэргического статуса у пациентов выявил существенные отклонения в виде повышения уровней NO ($>18,56$ мкМоль/л) на 52,53%, NO₃ ($>15,26$ мкМоль/л) на 34,01%; NO₂ ($>3,3$ мкМоль/л) на 166,67% в сыворотке крови относительно их содержания у здоровых людей. Данные отклонения были отмечены по NO – у 77 (85,6%), NO₃ – у 64 (71,1%), NO₂ – у 89 (98,7%) пациентов. Среднее значение экскреции альбумина с мочой (ЭАМ) у пациентов находилось в диапазоне МАУ. Выявлена МАУ у 31 (34,4%) пациента.

Состояние ФЭ у наблюдаемых пациентов с СД 2 т представлено в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Показатели функции эндотелия у пациентов с СД 2 т
(М, δ , m, ДИ)

| Показатели | М (n=90) | δ | m | ДИ |
|------------------------------|-------------|----------|------|-----------------|
| D, ПОСА, мм | 6,09 | 0,64 | 0,07 | 5,95 – 6,22 |
| D, ЛОСА, мм | 6,00 | 0,68 | 0,07 | 5,87 – 6,15 |
| ПОСА/КИМ | 0,92 | 0,15 | 0,02 | 0,88 – 0,95 |
| ЛОСА/КИМ | 0,92 | 0,17 | 0,02 | 0,88 – 0,96 |
| ЭЗВД, D, мм | 3,60 | 0,56 | 0,06 | 3,48 – 3,71 |
| ЭЗВД, Vs, см/с | 83,87 | 22,52 | 2,37 | 3,54 – 3,78 |
| ЭЗВД, D, мм-30 | 3,67 | 0,58 | 0,06 | 3,54 – 3,79 |
| ЭЗВД, V _с см/с-30 | 77,64 | 17,91 | 1,89 | 73,89 – 81,39 |
| ЭЗВД, D, % -30 | 1,96 | 9,39 | 0,99 | -0,002 – 3,93 |
| ЭЗВД, D, мм-60" | 3,74 | 0,58 | 0,06 | 3,61 – 3,85 |
| ЭЗВД, Vs см/с-60 | 79,02 | 18,26 | 1,92 | 75,19 – 82,80 |
| ЭЗВД, D, %-60" | 4,19 | 9,96 | 1,05 | 2,10 – 6,28 |
| ЭЗВД, D, мм-90" | 3,74 | 0,61 | 0,06 | 3,61 – 3,87 |
| ЭЗВД, Vs, см/с-90" | 81,52 | 18,68 | 1,97 | 77,61 – 85,43 |
| ЭЗВД, D, % -90" | 4,53 | 10,81 | 1,14 | 2,26 – 6,80 |
| ЭНВД, D, мм | 3,65 | 0,57 | 0,06 | 3,53 – 3,77 |
| ЭНВД, Vs, см/с | 78,78 | 20,68 | 2,18 | 74,45 – 83,11 |
| ЭНВД, D, мм -2' | 4,04 | 0,62 | 0,06 | 3,91 – 4,17 |
| ЭНВД, Vs, см/с-2' | 92,25 | 21,70 | 2,29 | 87,71 – 96,80 |
| ЭНВД, D, % | 11,31 | 8,63 | 0,91 | 9,50 – 13,12 |
| САД, мм рт.ст. | 131,61 | 15,70 | 1,65 | 128,32 – 134,90 |
| ДАД, мм рт.ст. | 80,17 | 6,72 | 0,71 | 78,76 – 81,57 |
| NO, мкМоль/л | 28,31 | 11,45 | 1,21 | 25,91 – 30,71 |
| NO ₃ , мкМоль/л | 20,45 | 11,13 | 1,17 | 18,11 – 22,78 |
| NO ₂ , мкМоль/л | 8,88 | 10,39 | 1,10 | 6,69 – 11,05 |

| | | | | |
|-------------|-------|-------|------|---------------|
| ЭАМ, мг/сут | 33,39 | 49,12 | 5,18 | 23,09 – 43,67 |
|-------------|-------|-------|------|---------------|

При проведении анализа липидного спектра и маркеров активности ОС, СРБ сыворотки крови выявлены повышенные значения – ОХС ($>4,5$ ммоль/л) – у 83 (92,2%), ТГ ($>1,7$ ммоль/л) – у 41 (45,6%), ХС-ЛПНП ($>2,5$ ммоль/л) – у 84 (93,3%), ИА ($>3,0$) – у 69 (76,7%) пациентов. Сниженные значения ХС-ЛПВП (у мужчин $<1,0$ и у женщин $<1,2$ ммоль/л) – у 55 (61,1%) пациентов, из них 9 (16,4%) мужчин и 46 (83,6%) женщин.

При оценке СРБ исходно среднее значение соответствовало критериям субклинического воспаления. При распределении по уровням СРБ выделены 4 группы: СРБ < 1 мг/л – у 2 (2,2%); СРБ от 1 до 3 мг/л – у 18 (20%); СРБ от 3 до 10 мг/л – у 48 (53,3%); СРБ > 10 мг/л – у 22 (24,4%) пациентов. Среднее значение МК в группе и у 56 (62,2%) пациентов находилось в целевом диапазоне.

Сравнение маркеров активности ОС сыворотки крови, как по абсолютным, так и по относительным величинам, с их значениями у практически здоровых людей, выявило высокую активность процессов ПОЛ. Отмечено повышение абсолютных значений показателей ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной фазах (и): общих полиеновых (ОП,Е220) на 58,3% и 15,47%; диеновых конъюгантов гидроперекисей (ДК,Е232) на 51,44% и 130,88%, соответственно; кетодиенов и сопряженных триенов (КДсСТ,Е278) в изопропанольной фазе на 59,04%; оснований Шиффа (ШО,Е400) в гептановой фазе на 62,5%; МДА на 16,98%. При этом в среднее абсолютных значений КДсСТ,Е278 в гептановой фазе достигло 0,30 Е/ml (в норме у здоровых людей данный показатель в гептановой фазе не определяется). Абсолютные значения ШО,Е400 в изопропанольной фазе было в диапазоне нормальных значений. Исследование у пациентов относительного содержания молекулярных продуктов ПОЛ: ДК,Е232/220; КДсСТ,Е278/220; ШО,Е400/220 е.и.о. выявило, что индекс окисления в гептановой фазе: ДК,Е232/220 – в диапазоне нормальных значений; КДсСТ,Е278/220 – достиг 0,12 е.и.о., (в норме у здоровых людей не определяется); ШО,Е400/220 – повышен на 33,3%. Индекс окисления в изопропанольной фазе: ДК,Е232/220 – повышен на 27,78%;

КДсСТ,Е278/220 – повышен на 31,25 %; ШО,Е400/220 – находился в диапазоне нормальных значений. При изучении показателей АОС у пациентов отмечено: повышение уровня каталазы сыворотки крови на 7,66% и снижение каталазы эритроцитов на 36,05%, относительно значений этих показателей у здоровых людей.

При анализе маркеров активности ОС отмечены нормальные значения показателей ПОЛ – ОП,Е220; ДК,Е232; КДсСТ,Е278; ШО,Е440 по абсолютным значениям в гептановых фракциях выявлены нормальные значения у 6 (6,7%), 21 (23,3%), 18 (20%), 40 (44,4%) пациентов; в изопропанольных фракциях отмечены нормальные значения у 31 (34,4%), 13 (21,1%), 14 (15,6%), 79 (87,8%) пациентов. По относительным значениям содержания молекулярных продуктов ПОЛ – ДК,Е232/220; КДсСТ,Е278/220; ШО,Е440/220: в гептановых фракциях выявлены нормальные значения у 87 (96,7%), 18 (20%), 48 (53,3%); в изопропанольных фракциях отмечены нормальные значения у 8 (8,9%); 14 (15,6%), 79(87,8%) пациентов. Выявлены нормальные значения МДА у 28 (31,1%) пациентов. При анализе активности АОС отмечены нормальные значения каталазы сыворотки и эритроцитов у 33 (36,7%) и 80 (88,9%) пациентов, соответственно. Показатели состояния липидного спектра крови, маркеров активности ОС, СРБ у наблюдаемых пациентов с СД 2 т представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Показатели липидного спектра, маркеров активности ОС и СРБ у пациентов с СД 2 т (М, δ , m, ДИ)

| Показатели | Целевой уровень | М (n=90) | δ | m | ДИ |
|------------------|-----------------|----------|----------|------|-------------|
| ОХС, ммоль/л | <4,5 | 5,87 | 1,04 | 0,11 | 5,65 – 6,09 |
| ТГ, ммоль/л | <1,7 | 1,77 | 0,78 | 0,08 | 1,61 – 1,93 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | <1,0(м) | 1,15 | 0,19 | 0,04 | 1,07 – 1,24 |
| | <1,2(ж) | 1,21 | 0,23 | 0,03 | 1,15 – 1,18 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | <2,5 | 3,88 | 0,97 | 0,10 | 3,68 – 4,09 |
| ИА | <3,0 | 4,10 | 1,34 | 0,14 | 3,82 – 4,39 |
| СРБ, мг/л | <5,0 | 7,34 | 5,11 | 0,54 | 6,27 – 8,41 |
| МК, ммоль/л | <0,36 | 0,34 | 0,09 | 0,01 | 0,32 – 0,36 |
| ОП,Е220г., Е/ml | 0,88 | 2,11 | 1,28 | 0,14 | 1,84 – 2,38 |
| ОП,Е220и., Е/ml | 3,62 | 4,18 | 1,92 | 0,20 | 3,78 – 4,59 |

| | | | | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------|--------------|--------------|--------------------------------|
| КДсСТ,Е278г., Е/ml | — | 0,30 | 0,54 | 0,06 | 0,19 – 0,42 |
| КДсСТ,Е278и., Е/ml | 0,83 | 1,32 | 0,60 | 0,06 | 1,20 – 1,45 |
| ДК,Е232г., Е/ml | 0,67 | 1,38 | 1,26 | 0,13 | 1,11 – 1,64 |
| ДК,Е232и., Е/ml | 1,36 | 3,14 | 10,68 | 1,13 | 0,90 – 5,38 |
| ШО,Е400г., Е/ml | 0,08 | 0,13 | 0,15 | 0,02 | 0,10 – 0,165 |
| ШО,Е400и., Е/ml | 0,34 | 0,14 | 0,28 | 0,03 | 0,08 – 0,20 |
| ДЕ,Е232/220г., е.и.о. | 0,95 | 0,64 | 0,16 | 0,02 | 0,60 – 0,67 |
| ДК,Е232/220и., е.и.о. | 0,36 | 0,46 | 0,13 | 0,01 | 0,44 – 0,49 |
| КДсСТ,Е278/220г., е.и.о. | — | 0,12 | 0,12 | 0,01 | 0,09 – 0,14 |
| КДсСТ,Е278/220и., е.и.о. | 0,24 | 0,315 | 0,12 | 0,01 | 0,29 – 0,34 |
| ШО,Е400/220г., е.и.о. | 0,06 | 0,08 | 0,12 | 0,01 | 0,06 – 0,11 |
| ШО,Е400/220и., е.и.о. | 0,08 | 0,03 | 0,06 | 0,01 | 0,02 – 0,05 |
| МДА, нмоль/л., | 3,71 | 4,34 | 1,03 | 0,11 | 4,13 – 4,56 |
| Каталаза сыворотки, мкат/л | 19,17(м) 18,57(ж) | 22,87 19,95 | 8,83 8,37 | 2,03 1,07 | 18,61 – 27,12 17,81 – 22,09 |
| Каталаза эритроцитов, мкат/л | 35,5 | 22,70 | 6,53 | 0,76 | 21,19 – 24,21 |

При изучении показателей углеводного обмена, ИР и антропометрических параметров выявлены повышенные значения ГН (>6,5 ммоль/л) – у 34 (37,8%) пациентов, НвА1с (> 6,5 %) – у 75 (83,3%) пациентов, ИРИ (>25мЕд/л) – у 14 (15,5%) и ИРИ (<2мЕд/л) – у 7 (7,8%), индекса НОМА-IR (> 2,76) – у 39 (43,3%) пациентов, ОТ (>94 см) – у 22 (24,4%) мужчин и (>80 см) – у 68 (75,6%) женщин, ОТ/ОБ – у 22 (24,4%) мужчин и у 50 (55,6%) женщин, ИМТ: (25,0 – 30,0 кг/м²) – у 29 (32,2%); (>30,0кг/м²) – у 60 (66,7%) пациентов. Показатели состояния углеводного обмена, ИР, антропометрические параметры у наблюдаемых пациентов с СД 2 т представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Показатели углеводного обмена, инсулинорезистентности и антропометрические параметры у пациентов с СД 2 т (М, δ, m, ДИ)

| Показатели | Целевой уровень | М (n=90) | δ | m | ДИ |
|-------------|-----------------|----------|------|------|-------------|
| ГН, ммоль/л | <6,5 | 6,47 | 2,26 | 0,24 | 6,00 – 6,95 |

| | | | | | |
|------------------------|--------|--------|-------|-------|-----------------|
| НbA1c, % | <6,5 | 7,61 | 1,47 | 0,16 | 7,30 – 7,91 |
| ИРИ, натошак мЕд/л | 2 – 25 | 13,76 | 12,16 | 1,28 | 11,22 – 16,31 |
| НОМА-IR | <2,76 | 4,22 | 4,48 | 0,47 | 3,28 – 5,16 |
| ОТ, см | | 101,90 | 8,41 | 0,89 | 100,13 – 103,66 |
| Муж. | <94 | 105,86 | 6,97 | 1,49 | 102,77 – 108,95 |
| Жен. | <80 | 100,62 | 8,48 | 1,03 | 98,56 – 102,67 |
| ОБ/ОТ | | 0,92 | 0,06 | 0,01 | 0,91 – 0,94 |
| Муж. | <0,9 | 0,97 | 0,05 | 0,01 | 0,95 – 0,99 |
| Жен. | <0,85 | 0,91 | 0,06 | 0,008 | 0,89 – 0,92 |
| МТ, кг | – | 83,99 | 11,97 | 1,26 | 81,49 – 86,50 |
| ИМТ, кг/м ² | <25 | 31,37 | 3,49 | 0,37 | 30,64 – 32,11 |

Глобальный КВР у пациентов оценивался по шкале SCORE и по шкале PROCAM. По шкале SCORE среднее значение риска составляло – 8,18 %, соответствовало диапазону высокого риска (5–9%). В подгруппе низкого риска (<1%) – 20 (22,2%); умеренного риска (1–4%) – 4 (4,4%); высокого риска (5–9%) – 35 (38,9%); очень высокого риска ($\geq 10\%$) – 31 (34,4%) пациентов. При оценке риска по PROCAM, среднее значение составило – 14,25%. В подгруппе 1 со значениями (менее 10%) – 44 (48,9%); в подгруппе 2 (10–19%) – 26 (28,9%); в подгруппе 3 (20–29%) – 10 (11,1%); в подгруппе 4 (более 30%) – 10 (11,1%) пациентов. Показатели риска по шкалам SCORE и PROCAM у наблюдаемых пациентов с СД 2 т представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 – Показатели риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т (М, δ , m, ДИ)

| Показатели значения риска | М (n=90) | δ | m | ДИ |
|---------------------------|-------------|----------|------|---------------|
| по SCORE, % | 8,18 | 7,32 | 0,77 | 6,64 – 9,72 |
| по PROCAM, % | 14,25 | 15,74 | 1,66 | 10,95 – 17,54 |

С целью уточнения характера взаимосвязи дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM с анализируемыми показателями проведены факторный, регрессионный и корреляционный анализ. Для выявления наиболее значимых связей проведен факторный анализ, на основании которого выделены 15 независимых переменных: ЭНВД, ЭНВД-60", КДсСТ, E278г., ЭЗВД, Vs-60", ХС-ЛПНП, ИА,

МК, ДК, E232/220и., КДсСТ, E278/220и., NO, NO₃, ИМТ, САД, МДА, ТКИМ/ПОСА. Для уточнения силы влияния выявленных факторов был проведен регрессионный анализ, результатом которого стали уравнения регрессии. При проведении регрессионного анализа полученная зависимость дополнительного КВР по шкале SCORE от выявленных независимых переменных представлена в виде уравнения регрессии – формула 3.1.1.

$$\text{SCORE} = -9,18 + 4,63\text{ТКИМ/ПОСА} + 1,49\text{ЭЗВД-60}'' + 0,06\text{Каталаза эритроцитов} \quad (3.1.1)$$

Все коэффициенты и константа значимы, представлены в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 – Данные регрессионного анализа

| Модель | Нестандартные коэффициенты | | р | Доверительный интервал для В | |
|------------------------------|----------------------------|---------------|--------|------------------------------|-----------------|
| | В | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Константа | -9,18 | 1,49 | 0,0001 | -12,15 | -6,21 |
| ЭЗВД-60'' мм | 1,49 | 0,29 | 0,0001 | 0,91 | 2,68 |
| ТКИМ/ПОСА, мм | 4,63 | 1,17 | 0,0001 | 2,31 | 6,96 |
| Каталаза эритроцитов, мкат/л | 0,06 | 0,03 | 0,039 | 0,004 | 0,12 |

Согласно установленной закономерности, ведущую роль в формировании дополнительного КВР по шкале SCORE принадлежит параметру структурного сосудистого ремоделирования, значимое влияние оказывает характеристика вазорегулирующей ФЭ и определенный вклад вносит маркеры активности АОС.

При проведении регрессионного анализа полученная зависимость дополнительного КВР по шкале PROCAM от переменных представлена уравнением регрессии – формула 3.1.2.

$$\text{PROCAM} = -64,55 + 15,76\text{ТКИМ/ПОСА} + 4,33\text{ИА} + 2,73\text{D,ЛОСА} + 1,37\text{НвА1с} + 0,24\text{ДАД} - 0,03\text{МАУ} \quad (3.1.2)$$

Все коэффициенты и константа значимы, представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 – Данные регрессионного анализа

| Модель | Нестандартные коэффициенты | р | Доверительный интервал для В |
|--------|----------------------------|---|------------------------------|
|--------|----------------------------|---|------------------------------|

| | В | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---------------|--------|---------------|--------|----------------|-----------------|
| Константа | -64,55 | 10,64 | 0,0001 | -85,71 | -43,39 |
| ТКИМ/ПОСА, мм | 15,76 | 4,58 | 0,001 | 6,64 | 27,87 |
| ИА | 4,33 | 0,50 | 0,0001 | 3,34 | 5,32 |
| D, ЛОСА, мм | 2,73 | 1,03 | 0,01 | 0,68 | 4,78 |
| НвА1с, % | 1,37 | 0,46 | 0,004 | 0,46 | 2,28 |
| ДАД мм рт.ст. | 0,24 | 0,10 | 0,02 | 0,04 | 0,44 |
| МАУ, мг/сут | -0,03 | 0,01 | 0,04 | -0,06 | -0,001 |

Согласно выявленной закономерности, ведущую роль в формировании дополнительного КВР по шкале PROCAM занимает характеристика структурного сосудистого ремоделирования, значимое влияние оказывают интегральные показатели атерогенности липидного спектра и углеводного обмена, определенное значение имеют циркуляторный показатель ФЭ и маркер структурного поражения эндотелия.

Установленные закономерности влияния выявленных независимых показателей на развитие дополнительного риска по шкалам SCORE и PROCAM, полученные при факторном, регрессионном анализе, не дают представления о последовательности формирования дополнительного КВР. В связи с этим проведен парный пошаговый корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Спирмена, где в качестве системообразующего фактора выступает риск сердечно-сосудистых событий по шкалам SCORE и PROCAM, а в качестве независимых переменных установленные параметры ФЭ, углеводного, липидного обмена, ИР с попыткой максимально охватить горизонтальные и вертикальные связи. При каждом последовательном шаге отбирались независимые параметры с наибольшим значением коэффициента корреляции и уровнем достоверности $p < 0,05$ во всех случаях. В результате получена корреляционная модель формирования дополнительного КВР по шкале SCORE в виде 3-х уровневой схемы.

Выделены 3 горизонтальных уровня формирования дополнительного КВР по шкале SCORE. Базовый, 3-й уровень формирования риска по шкале SCORE, представлен 7 параметрами. Часть из них маркеры начальных продуктов ПОЛ –

КДсСТ, E278и. и конечного этапа утилизации перекисей – каталаза эритроцитов, характеризуют направленность, которую можно рассматривать как проявление ОС. Вторая группа представлена показателями, непосредственно характеризующими клинические и обменные проявления ИР: НвА1с, ТГ, стаж СД 2 т. Формирование базового уровня завершают маркеры структурного поражения эндотелия – МАУ и воспаления – СРБ. Промежуточный, второй уровень представлен 5 параметрами, которые можно объединить в 3 группы. Первая группа отражает проявления ИР – ОТ, НОМА-IR, 2-я группа характеризует NO₂ – нитроксидэргический статус и его сосудистые проявления – ЭЗВД, 3-я группа отражает общую активность состояния АОС – МК. Итоговый горизонтальный уровень представлен 3 показателями, характеризующими: ИМТ – интегральное состояние липидных и углеводных нарушений, ДК, E232/220г. – маркер скорости окисления начальных продуктов ПОЛ, структурного ремоделирования сосуда – ТКИМ/ПОСА.

При анализе выделено 3 вертикальных составляющих корреляционной модели. Первая ветвь характеризует скорость ПОЛ, которая связана с комплексом, включающим показатели нитроксидэргического статуса – NO₂ и общим состоянием АОС – МК. В свою очередь нитроксидэргический статус ассоциируется с активностью 2-го звена АОС – каталаза эритроцитов, а общий показатель АОС – МК со стажем СД 2 т, активностью воспаления – СРБ. Вторая вертикальная ветвь характеризует степень ожирения – ИМТ, ассоциированную с АО и состоянием ИР, которые, в свою очередь, коррелируют с маркерами липидного обмена, активности ОС и структурного поражения эндотелия. Третья ветвь характеризует состояние сосудистого структурного ремоделирования, которая ассоциируется с функциональным состоянием эндотелия и связана с интегральным показателем углеводного обмена. Модель формирования дополнительного КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т представлена на рисунке 3.1.1.



Рисунок 3.1.1 – Модель формирования КВП по SCORE у пациентов с СД 2 т
Примечание: представлены анализируемые показатели, формирующие риск по SCORE, коэффициент корреляции Спирмена (r), при $p < 0,05$ во всех случаях.

Аналогичным образом проанализированы параметры формирования дополнительного КВП по шкале PROCAM. Выделены 3 горизонтальных уровня, базовый, 3-й уровень представлен 7 параметрами, которые можно распределить на 4 группы. Первая группа объединяет выраженность углеводных нарушений – НвА1с, стаж СД 2 т. Вторая группа акцентирует внимание на напряженности состояния ОС: скорость окисления конечных продуктов ПОЛ – ШО, E400/220г. и второй этап утилизации перекисей – каталаза эритроцитов. Третья группа отражает формирование циркуляторных и структурных сосудистых нарушений – САД, стаж АГ. Четвертая группа характеризует состояние нитроксидэргического статуса – NO₂. Второй горизонтальный уровень представлен 4 показателями, продолжает преемственно 3-й уровень с акцентом на скорость начальных продуктов ПОЛ – ДК, E232/220и., состояние общей АОС – МК, углубление поражения эндотелия в виде структурного ремоделирования – ТКИМ/ЛОСА и структурного поражения эндотелия – МАУ. Второй уровень завершает каскад метаболических

процессов в итоговом горизонтальном уровне, с выходом на интегральные параметры сосудистого ремоделирования – D,ЛОСА, субстрата ПОЛ – ОП,Е220г., липидного обмена – ТГ. Интерес представляют вертикальные связи, представленные 3-я ветвями. Первая вертикальная ветвь характеризует структурную характеристику сосуда, ассоциируется со структурным ремоделированием стенки сосуда, стажем гемодинамических нарушений. Вторая вертикальная ветвь характеризует липидный обмен, связана с общей АОС, структурным поражением эндотелия, которые ассоциируются с маркерами скорости окисления промежуточных продуктов ПОЛ, специфической АОС, углеводного обмена и стажем углеводных нарушений. Третья вертикальная ветвь характеризуется показателем начальных продуктов ПОЛ, который ассоциируется со скоростью окисления ПОЛ и состоянием нитроксидэргического баланса. Модель формирования дополнительного КВР по PROCAM у пациентов с СД 2 т представлена на рисунке 3.1.2.

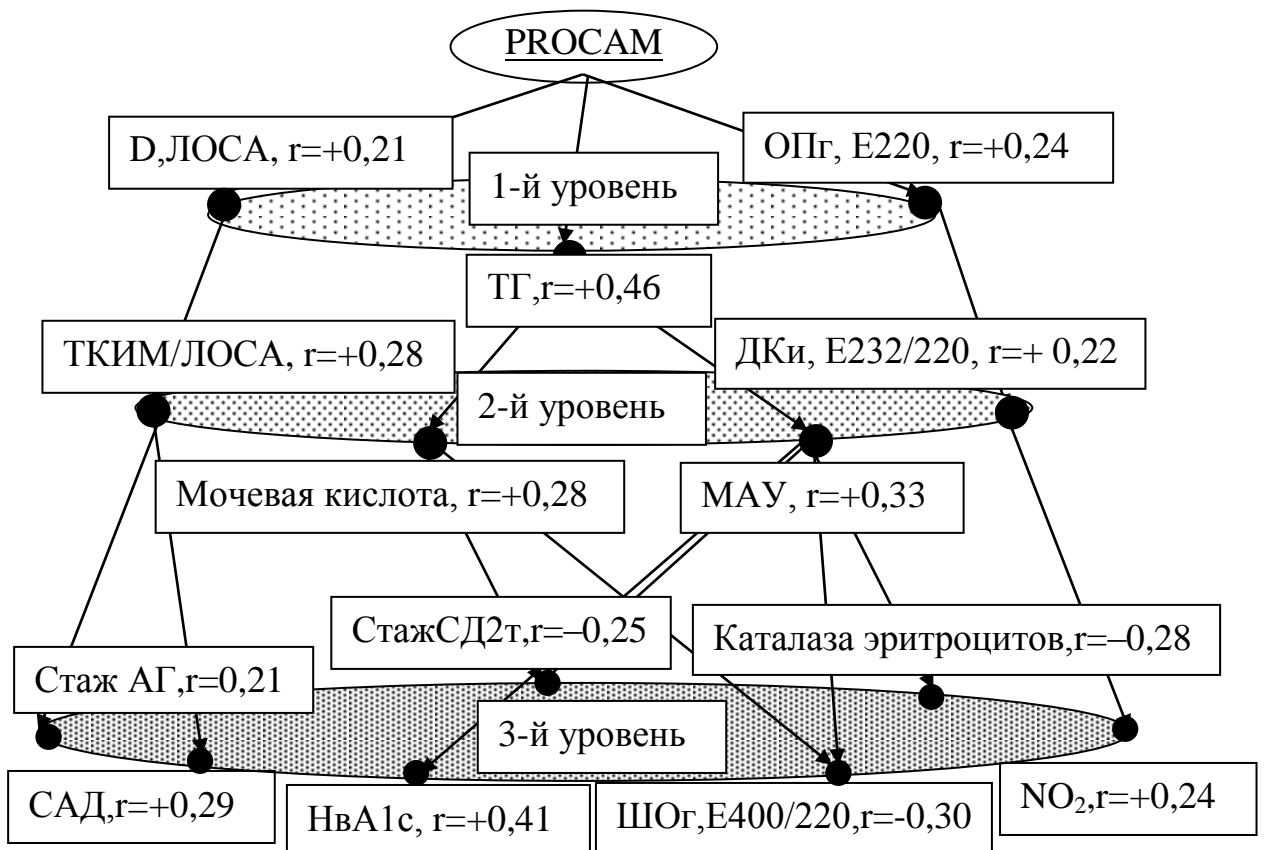


Рисунок 3.1.2 – Модель формирования КВР по PROCAM у пациентов с СД 2 т
Примечание: представлены анализируемые показатели, формирующие риск по PROCAM, коэффициент корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$ во всех случаях.

При оценке многоуровневого формирования дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM, представленным уровням, можно придать определенный статус: 3-й обозначить как триггерный, являющийся пусковым моментом развития, 2-й как стабилизирующий, 1-й как структурно-метаболическое remodelирование.

Таким образом, пациенты с СД 2 т имеют выраженные нарушения ФЭ, преимущественно в виде снижения ЭЗВД, структурного remodelирования сосуда, с гиперактивацией нитроксидэргического статуса, при выраженной активности ПОЛ и сниженной активности АОС, выраженных атерогенных и углеводных нарушений, что в целом формирует высокий риск по шкалам SCORE и PROCAM.

Корреляционная модель объединяет разноплановые виды обмена и регуляции, что позволяет рассматривать формирование рисков с системных позиций. Именно такой подход является главной методологической идеей исследования. Корреляционная модель дополняет классическую оценку риска по SCORE и PROCAM, что позволяет ее рассматривать как кардиометаболическую модель формирования дополнительного КВР. Использование этой методологии позволяет более глубоко взглянуть на механизмы формирования ССС. В последующем для изучения влияния ЛП на динамику риска по шкалам SCORE и PROCAM использовалась степень изменения изучаемых показателей (Δ).

Результаты данной главы отражены в следующих работах:

1. Чернышева, С.Ю. Кардиометаболическая модель формирования риска фатальных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа /С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.В. Камерер// Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения : сб. материалов международной науч. конф. – Москва, 2013. – С. 106-113. – Режим доступа: <http://eee-science.ru/mod/url/view.php?id=121>
2. Чернышева, С.Ю. Кардиометаболическая модель формирования риска ишемических событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: выход на ключевые метаболические параметры / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.В. Камерер //

Фундаментальные исследования. – 2014. – №7, часть 3. – С.590-594. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/> (дата обращения: 25.08.2014)

3.2 Динамика кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 12 недель терапии метформином (Сиофор)

Проанализирована динамика показателей ФЭ, липидного и углеводного обмена, ИР, КВР по шкалам SCORE и PROCAM до и после терапии метформином у пациентов с СД 2 т.

Исходно выявлено увеличение ТКИМ ($\geq 0,9$ мм) у 26 (87%) пациентов, из них у 15 (50%) на одной ОСА: на ПОСА у 8 (27%) и на ЛОСА у 7 (23%). Увеличение ТКИМ/ОСА отмечено у 11 (36,5%) пациентов. АСБ ОСА выявлены у 14 (47%) пациентов, со степенью стеноза: у 7 (23%) до 30%, у 4-х (13%) до 50% и у 3-х (10%) пациентов от 50 до 70%.

После терапии метформином достоверных изменений ТКИМ не произошло, но при этом отмечена положительная качественная динамика в численной структуре пациентов с целевыми значениями ТКИМ на одной из ОСА [1,27-12,58; $p=0,02$]. У 1-го пациента с АСБ выявлено уменьшение степени стеноза ПОСА и ЛОСА на 5%, в устье ВСА на 10%, в группе не отмечено вновь выявленных АСБ.

При проведении пробы с реактивной гиперемией, нормальная реакция сосуда в ответ на окклюзию отмечена у 3 (10%), вазоконстрикторная реакция – у 14 (46,7%), недостаточная степень вазодилатации – у 13 (43,3%) пациентов. При проведении пробы с нитроглицерином нормальная реакция отмечена у 17 (56,7%) пациентов.

После терапии метформином в целом по группе не выявлено достоверных количественных и качественных изменений ЭЗВД и ЭНВД.

При оценке уровней АД исходно выявлены повышенные значения САД (>139 мм рт.ст.) у 13 (43,3%), ДАД (>89 мм рт.ст.) у 5 (16,7%) пациентов. Целевые уровни САД и ДАД исходно отмечены у 14 (46,7%) пациентов.

После терапии метформином количественные изменения САД и ДАД имели достоверный характер, сопровождались значимым качественным сдвигом в численной структуре пациентов с целевыми значениями САД [1,39-17,82; $p=0,01$].

Целевой уровень ДАД достигнут у всех 5 (100%) пациентов с исходно повышенными значениями. Целевые уровни САД, ДАД достигнуты у 28 (93%) пациентов.

При оценке нитроксидэргического статуса исходно выявлено повышение средних значений: NO на 52,3%, NO₃ на 31,7%, NO₂ на 146,9%.

После терапии метформином в целом по группе отмечена тенденция к снижению значений NO (p=0,08) и NO₂ (p=0,06), что не сопровождалось достоверными качественными сдвигами в численной структуре пациентов. В целом средние значения оставались повышенными: NO на 30,8%, NO₃ на 14,4%, NO₂ на 106,4%, относительно их значений у здоровых людей.

Исходно среднее значение ЭАМ находилось в диапазоне нормоальбуминурии, МАУ выявлена у 10 (33,3%) пациентов.

После терапии метформином не получено значимого изменения показателя ЭАМ, отмечены положительные достоверные изменения в численной структуре пациентов с нормоальбуминурией [1,57-13,87; p=0,005]. Данные комплексной оценки динамики показателей ФЭ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Динамика показателей функции эндотелия и гемодинамических показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином (М, δ, ДИ)

| Показатели | До лечения | | | После лечения | | | p |
|-------------------|------------|-------|-------------|---------------|-------|-------------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| D, ПОСА, мм | 6,12 | 0,72 | 5,85–6,38 | 6,01 | 0,58 | 5,79–6,23 | >0,05 |
| D, ЛОСА, мм | 5,93 | 0,80 | 5,63–6,23 | 5,97 | 0,76 | 5,68–6,25 | >0,05 |
| ТКИМ/ПОСА | 0,91 | 0,12 | 0,87–0,96 | 0,87 | 0,15 | 0,82–0,93 | >0,05 |
| ТКИМ/ЛОСА | 0,92 | 0,14 | 0,86–0,97 | 0,92 | 0,14 | 0,87–0,98 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм | 3,74 | 0,54 | 3,53–3,94 | 3,77 | 0,62 | 3,54–4,00 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с | 78,82 | 19,01 | 71,72–85,92 | 81,04 | 14,46 | 75,64–86,44 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм – 30" | 3,85 | 0,66 | 3,60–4,09 | 3,84 | 0,71 | 3,57–4,10 | >0,05 |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--------|-------|--------------|--------|-------|-------------|-------|
| ЭЗВД, Vs, см/с – 30" | 75,36 | 15,58 | 69,54–81,17 | 79,08 | 13,28 | 74,12–84,04 | >0,05 |
| ЭЗВД, D% –30" | 2,83 | 7,83 | –0,10–5,75 | 2,02 | 11,16 | –2,15–6,19 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм – 60" | 3,96 | 0,72 | 3,69–4,23 | 3,90 | 0,63 | 3,67–4,14 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с – 60" | 76,02 | 14,66 | 70,55–81,50 | 80,48 | 14,87 | 74,93–86,03 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % – 60" | 5,72 | 8,28 | 2,63–8,82 | 4,07 | 9,31 | 0,59–7,55 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм – 90" | 3,92 | 0,73 | 3,64–4,19 | 3,88 | 0,70 | 3,62–4,14 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с – 90" | 76,26 | 17,81 | 69,61–82,91 | 81,06 | 15,68 | 75,21–86,91 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % – 90" | 4,63 | 10,92 | 0,55–8,70 | 3,17 | 8,37 | 0,04–6,29 | >0,05 |
| ЭНВД, D, мм | 3,79 | 0,64 | 3,55–4,03 | 3,70 | 0,72 | 3,43–3,97 | >0,05 |
| ЭНВД, Vs см/с | 76,84 | 18,00 | 70,12–83,57 | 81,04 | 13,91 | 75,85–86,24 | >0,05 |
| ЭНВД, Dмм –2' | 4,22 | 0,69 | 3,96–4,48 | 4,19 | 0,61 | 3,96–4,41 | >0,05 |
| ЭНВД, Vs см/с – 2' | 87,05 | 22,06 | 78,81–95,29 | 87,64 | 20,12 | 80,13–95,16 | >0,05 |
| ЭНВД, D% | 11,70 | 7,67 | 8,83–14,56 | 14,75 | 11,69 | 10,38–19,11 | >0,05 |
| САД мм рт.ст. | 130,67 | 14,37 | 125,3–136,03 | 122,50 | 13,57 | 117,4–127,6 | <0,01 |
| ДАД мм рт.ст. | 79,67 | 7,54 | 76,85–82,48 | 76,16 | 6,25 | 73,83–78,50 | <0,05 |
| NO, мкМоль/л | 28,26 | 8,76 | 24,92–31,59 | 24,28 | 7,08 | 21,64–26,93 | ≤0,08 |
| NO ₃ , мкМоль/л | 20,10 | 7,73 | 17,15–23,04 | 17,46 | 6,04 | 15,20–19,71 | >0,05 |
| NO ₂ , мкМоль/л | 8,16 | 2,49 | 7,21–9,11 | 6,81 | 2,32 | 5,95–7,68 | ≤0,06 |
| ЭАМ, мг/сут. | 28,69 | 27,95 | 18,28–39,19 | 36,52 | 44,30 | 19,98–53,06 | >0,05 |

Липидный статус оценивался совместно с маркерами активности ОС и воспаления – СРБ. При оценке липидного статуса исходно выявлены повышенные уровни: ОХС (>4,5 ммоль/л) – у 26 (86,7%); ТГ (>1,7 ммоль/л) – у 16 (53,3%); ХС-

ЛПНП ($>2,5$ ммоль/л) – у 26 (86,7%); ИА ($>3,0$) – у 24 (80%) пациентов и сниженные значения ХС-ЛПВП (у мужчин $<1,0$ и у женщин $<1,2$ ммоль/л) – у 17 (56,7%) пациентов, из них 5 (29,4%) мужчин и 12 (70,6%) женщин.

После терапии метформином достигнуты достоверные количественные изменения: снижение ОХС, ХС-ЛПНП, ИА и повышение ХС-ЛПВП, что сопровождалось значимыми качественными сдвигами в численной структуре пациентов с целевыми уровнями ХС-ЛПВП [0,09–0,82; $p=0,02$]. Из 30 пациентов с нарушениями липидного спектра у 2-х (6,7%) достигнуты целевые значения по всем анализируемым показателям.

При оценке СРБ исходно среднее значение соответствовало критериям субклинического воспаления. При распределении пациентов по уровням СРБ выделены 4 группы: СРБ < 1 мг/л – 0, СРБ от 1 до 3 мг/л – у 9 (30%), СРБ от 3 до 10 мг/л – у 13 (43,3%), СРБ > 10 мг/л – у 8 (26,7%) пациентов.

После терапии метформином значимых количественных и качественных изменений уровня СРБ не отмечено. Непрямой противовоспалительный эффект отмечен у 9 (30%), провоспалительный эффект выявлен у 7 (23,3%) пациентов.

Исходно в группе и у 18 (60%) пациентов среднее значение МК находилось в диапазоне целевых значений. После терапии метформином не отмечено значимых количественных и качественных изменений в значении МК.

Исходно сравнение маркеров активности ОС сыворотки крови по абсолютным и относительным значениям, со значениями этих показателей у практически здоровых людей подтвердило высокую активность процессов ПОЛ в данной группе. Абсолютные значения показателей ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах выше, чем у здоровых людей на: ОП,Е220 168% и 11,05%; ДК,Е232 на 150,8% и 47,1%, соответственно; КДсСТ,Е278 на 55,4% в изопропанольной фазе; а ШО,Е400 в гептановой фазе на 75% и МДА на 19,9%. При сравнении относительных значений содержания молекулярных продуктов ПОЛ в единицах индекса окисления (е.и.о.) отмечено повышение содержания изопропанол-растворимых ДК,Е232/220 на 25% и КДсСТ,Е278/220 на 29,2%, и в гептановой фазе ШО,Е400/220 на 16,7%. Показатель КДсСТ,Е278 в гептановой фазе в абсо-

| | | | | | | | |
|---------------------------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|--------|
| ОХС, ммоль/л | 5,88 | 1,17 | 5,44–6,31 | 5,21 | 0,86 | 4,89–5,53 | <0,01 |
| ТГ, ммоль/л | 1,80 | 0,68 | 1,54–2,06 | 1,73 | 0,55 | 1,53–1,94 | >0,05 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,17 | 0,23 | 1,09–1,26 | 1,30 | 0,20 | 1,23–1,38 | <0,05 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 3,89 | 1,06 | 3,50–4,28 | 3,13 | 0,73 | 2,86–3,40 | <0,001 |
| ИА | 4,17 | 1,40 | 3,65–4,70 | 3,07 | 0,81 | 2,77–3,37 | <0,001 |
| СРБ, мг/л | 7,29 | 5,95 | 5,06–9,51 | 6,19 | 5,13 | 4,27–8,11 | >0,05 |
| МК, ммоль/л | 0,35 | 0,1 | 0,32–0,39 | 0,33 | 0,09 | 0,30–0,37 | >0,05 |
| ОП,Е220г., Е/ml | 2,36 | 1,73 | 1,71–3,01 | 1,90 | 1,23 | 1,44–2,36 | >0,05 |
| ОП,Е220и., Е/ml | 4,02 | 1,86 | 3,33–4,72 | 4,69 | 1,15 | 4,26–5,12 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278г., Е/ml | 0,40 | 0,82 | 0,10–0,70 | 0,20 | 0,20 | 0,12–0,27 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278и., Е/ml | 1,29 | 0,57 | 1,08–1,51 | 1,36 | 0,39 | 1,21–1,50 | >0,05 |
| ДК,Е232г., Е/ml | 1,68 | 1,81 | 1,01–2,36 | 1,21 | 0,91 | 0,87–1,55 | >0,05 |
| ДК,Е232и., Е/ml | 2,00 | 0,92 | 1,66–2,36 | 2,24 | 0,60 | 2,02–2,46 | >0,05 |
| ШО,Е400г., Е/ml | 0,14 | 0,16 | 0,08–0,20 | 0,10 | 0,09 | 0,06–0,13 | >0,05 |
| ШО,Е400и., Е/ml | 0,16 | 0,42 | –0,004–0,31 | 0,20 | 0,23 | 0,11–0,28 | >0,05 |
| ДК,Е232/220г. е.и.о. | 0,67 | 0,13 | 0,62–0,72 | 0,57 | 0,20 | 0,49–0,64 | <0,05 |
| ДК,Е232/220и. е.и.о. | 0,45 | 0,14 | 0,39–0,50 | 0,48 | 0,07 | 0,45–0,51 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278/220г. е.и.о. | 0,12 | 0,12 | 0,08–0,17 | 0,08 | 0,08 | 0,06–0,11 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278/220и. е.и.о. | 0,31 | 0,11 | 0,27–0,35 | 0,29 | 0,08 | 0,27–0,32 | >0,05 |
| ШО,Е400/220г., е.и.о. | 0,07 | 0,10 | 0,03–0,11 | 0,05 | 0,05 | 0,03–0,07 | >0,05 |
| ШО,Е400/220и., е.и.о. | 0,04 | 0,08 | 0,005–0,07 | 0,04 | 0,06 | 0,02–0,06 | >0,05 |
| МДА, нмоль/л | 4,45 | 1,06 | 4,05–4,84 | 4,35 | 0,90 | 4,02–4,69 | >0,05 |
| Каталаза сыворотки, мкат/л | 20,16 | 9,16 | 16,46–23,86 | 20,49 | 9,18 | 17,06–23,92 | >0,05 |
| Каталаза эритроцитов, мкат/л | 20,98 | 5,52 | 18,70–23,26 | 19,32 | 6,45 | 16,87–21,78 | 0,06 |

При оценке углеводного обмена, ИР исходно отмечены повышенные средние значения: ГН, HbA1c. В диапазоне целевых значений находились показатели: индекс НОМА-IR, ИРИ. Повышенные значения ГН ($>6,5$ ммоль/л) отмечены у 9 (30%) пациентов, HbA1c ($> 6,5$ %) – у 26 (86,7%) пациентов, ИРИ (>25 мЕд/л) – у 2-х (6,7%) и ИРИ (<2 мЕд/л) – у 3-х, НОМА-IR ($> 2,76$) – у 10 (33,3%) пациентов.

После терапии метформином не отмечено значимых количественных и качественных изменений ГН. Выявлено достоверное снижение HbA1c, что сопровождалось тенденцией к качественным положительным сдвигам в структуре пациентов с целевым уровнем HbA1c [0,89-11,90; $p=0,07$].

После терапии метформином выявлено значимое повышение ИРИ натощак, при этом среднее значение по группе оставалось в целевом диапазоне. Данные изменения не сопровождалось качественными сдвигами в структуре пациентов с целевыми уровнями ИРИ. Однако отмечено, что из 2-х пациентов с исходно повышенным тощачковым ИРИ у всех достигнуты целевые значения. Из 3-х пациентов с исходно сниженным тощачковым уровнем ИРИ у 2-х (66,7%) восстановилась базальная секреция до целевых значений, у 1-го (33,3%) пациента отмечено повышение ИРИ выше целевых значений. Из 25 пациентов с исходно нормальными значениями ИРИ у 1-го (4%) снижение ИРИ. При этом отмечена тенденция ($p=0,07$) к повышению уровня НОМА-IR, что сопровождалось тенденцией к качественным изменениям в численной структуре пациентов с повышенными значениями НОМА-IR [0,13–1,09; $p=0,07$].

При оценке антропометрических параметров исходно отмечено повышение средних значений: ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ. Повышенные значения ОТ – у 11 (36,7%) мужчин и у 19 (63,3%) женщин, ОТ/ОБ – у 11 (36,7%) мужчин и у 16 (53,3%) женщин, ИМТ ($25,0–30,0$ кг/м²) – у 11 (36,7%) и ($>30,0$ кг/м²) – у 19 (63,3%) пациентов. После терапии метформином в целом по группе и при распределении пациентов по полу выявлено значимое снижение ОТ, ИМТ, что сопровождалось тенденцией [$p=0,08$] к положительным качественным сдвигам в численной структуре пациентов с ИМТ <25 кг/м², без качественных изменений по ОТ. В целом по группе и при распределении пациентов по полу не отмечено достоверных количе-

ственных и качественных сдвигов значений ОТ/ОБ. Динамика углеводного обмена, ИР, антропометрических показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином представлена в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3 – Динамика показателей углеводного обмена, ИР, антропометрических у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином (М, δ , ДИ)

| Показатели | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|-----------------------|----------------------|----------|--------------|-------------------------|----------|--------------|-------------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ГН ммоль/л | 6,16 | 2,07 | 5,38–6,93 | 5,61 | 1,52 | 5,03–6,18 | >0,05 |
| НbA1c,% | 7,69 | 1,52 | 7,13–8,26 | 7,10 | 0,96 | 6,74–7,46 | <0,01 |
| ИРИ мЕд/л | 9,74 | 7,98 | 6,76–12,71 | 15,01 | 11,99 | 10,53–19,49 | <0,05 |
| НОМА-IR | 2,64 | 2,27 | 1,79–3,49 | 3,80 | 3,02 | 2,67–4,93 | \leq 0,07 |
| ОТ см | 102,2 | 8,64 | 98,98–105,42 | 99,73 | 8,34 | 96,62–102,85 | <0,001 |
| Муж. | 106,6 | 6,59 | 102,2–111,1 | 104,8 | 6,35 | 100,6–109,1 | <0,05 |
| Жен. | 99,63 | 8,78 | 95,4–103,86 | 96,79 | 8,03 | 92,9–100,7 | <0,001 |
| ОТ/ОБ | 0,93 | 0,06 | 0,91–0,95 | 0,93 | 0,06 | 0,91–0,95 | >0,05 |
| Муж. | 0,97 | 0,03 | 0,95–0,99 | 0,98 | 0,04 | 0,95–1,00 | >0,05 |
| Жен. | 0,90 | 0,05 | 0,87–0,93 | 0,89 | 0,05 | 0,87–0,92 | >0,05 |
| МТ, кг | 84,11 | 12,45 | 79,46–88,76 | 81,65 | 11,96 | 77,18–86,11 | <0,001 |
| Муж. | 93,14 | 12,44 | 84,78–101,5 | 90,22 | 10,10 | 83,44–97,01 | <0,05 |
| Жен. | 78,87 | 9,23 | 74,43–83,33 | 76,68 | 10,13 | 71,80–81,56 | <0,001 |
| ИМТ кг/м ² | 31,02 | 3,48 | 29,72–32,32 | 30,08 | 3,36 | 28,82–31,33 | <0,001 |
| Муж. | 30,66 | 3,83 | 28,09–33,24 | 29,70 | 2,91 | 27,74–31,66 | <0,05 |
| Жен. | 31,22 | 3,36 | 29,60–32,84 | 30,30 | 3,65 | 28,54–32,06 | <0,001 |

При оценке КВР по шкале SCORE в группе среднее значение составило – 9,43 % и находилось в диапазоне высокого риска, в группе низкого риска находилось 4 (13,3%); повышенного риска – 1 (3,3%); высокого риска – 12 (40%); очень высокого риска – 13 (43,3%) пациентов.

После терапии метформином в группе произошло достоверное снижение риска по шкале SCORE, что не сопровождалось качественными сдвигами в численной структуре пациентов. Снизился риск у 6 (20%) пациентов, и у 1-го (3,33%) отмечено повышение риск по SCORE.

При оценке КВР по шкале PROCAM исходно в группе среднее значение составило – 12,86%. В подгруппе 1 со значениями – 15 (50%); в подгруппе 2 – 8 (26,7%); в подгруппе 3 – 3 (10%); в подгруппе 4 – 4 (13,3%) пациентов.

После терапии метформином произошло значимое снижение риска по шкале PROCAM, что сопровождалось тенденцией к положительным качественным сдвигам в численной структуре пациентов в группах 3 и 4 [$p=0,08$]. Снизился риск у 12 (40%) и у 3 (10%) пациентов отмечено повышение риска по PROCAM. Данные динамики показателей риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином представлены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 – Динамика показателей риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином (М, δ , ДИ)

| Показатели значения риска | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|---------------------------|-------------------|----------|------------|----------------------|----------|-----------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| по SCORE, % | 9,43 | 7,70 | 6,56–12,31 | 7,47 | 6,61 | 5,00–9,93 | <0,05 |
| по PROCAM, % | 12,86 | 8,56 | 9,67–16,06 | 6,79 | 4,79 | 5,00–8,58 | <0,01 |

Таким образом, в группе пациентов, получавших метформин, произошли комплексные и разноплановые сдвиги изучаемых показателей. Наиболее значимые количественные и качественные изменения, достигнуты, прежде всего, в состоянии липидного обмена по всему спектру изучаемых показателей, что сопровождалось положительными частичными количественными и качественными сдвигами в ОС. Следующие по значимости изменения отмечены в состоянии ФЭ и характеризовались положительными парциальными изменениями: количественными – по циркуляторным показателям и нитроксидэргического обмена; качественными – в численной структуре пациентов с нормоальбуминурией. Разноплановые изменения произошли в состоянии углеводного обмена. Выявлены положительные количественные изменения в углеводном обмене, что сопровождалось неблагоприятными качественными сдвигами: увеличением числа пациентов с ИР, и положительными в структуре пациентов с целевыми уровнями HbA1c. Указанные сдвиги привели к снижению КВР по шкалам SCORE и PROCAM, преимущественно за счет лиц с высоким исходным риском.

При оценке показателей клинического статуса и психосоциальных факторов у пациентов с СД 2 т с использованием анкетирования по ШОКС, MLHFQ, ВАШ, CES-D. Отмечены слабовыраженные клинические симптомы сердечно-сосудистых нарушений по MLHFQ, отмечена минимальная депрессивная симптоматика по CES-D.

После терапии метформином выявлена положительная динамика КЖ по MLHFQ – отмечены положительные значимые субъективные изменения в физическом статусе пациентов, уменьшение депрессивной симптоматики по CES-D. Данные динамики клинического состояния, КЖ, депрессивной симптоматики, общего состояния здоровья у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5 – Динамика показателей клинического состояния, КЖ, депрессивной симптоматики, общего состояния здоровья у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином (М, δ , ДИ)

| Показатели | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|--------------|-------------------|----------|-------------|----------------------|----------|-------------|-------------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ШОКС, баллы | 1,60 | 0,93 | 1,25–1,94 | 1,47 | 0,57 | 1,25–1,68 | >0,05 |
| MLHFQ, баллы | 13,38 | 7,58 | 10,50–16,26 | 9,97 | 6,22 | 7,64–12,29 | <0,05 |
| CES-D, баллы | 14,65 | 5,21 | 12,67–16,64 | 12,87 | 5,35 | 10,87–14,87 | \leq 0,05 |
| ВАШ, баллы | 73,67 | 14,97 | 68,08–79,26 | 77,83 | 11,57 | 73,51–82,15 | >0,05 |

Далее в соответствии с дизайном и методологией исследования был проведен факторный, регрессионный, корреляционный анализ. При проведении факторного анализа выделены 26 независимых переменных, из них 16 – характеризующих исходный статус: ЭЗВД,D, ЭНВД,D, ЭЗВД,Vs-60", NO, NO₂, NO₃, СРБ, КДcCT,E278г./и., ДК,E232г./и., ХС-ЛПНП, ТКИМ/ЛОСА, ИРИ, НОМА-IR, ИМТ; 10 – характеризующих Δ показателей: КДcCT,E278г./и., ДК,E232г., ХС-ЛПНП, ЭНВД,D, НОМА-IR, ГН, ТКИМ/ЛОСА/ПОСА, МАУ.

Для установления связи Δ SCORE с выявленными переменными проведен регрессионный анализ, представленный в виде уравнения регрессии – формула 3.2.1.

$$\Delta\text{SCORE} = 3,41 - 3,41\text{ТКИМ/ПОСА, исх.} + 1,50\text{ШО,Е400и., исх.} - 0,76\text{ЭЗВД, D-60", исх.} + 0,23\text{МДА, исх.} + 0,10\text{ГН, исх.} + 1,32\Delta\text{ХС-ЛПВП} + 0,84\Delta\text{ТГ} - 0,69\Delta\text{КДсСТ Е278,и.} - 0,26\Delta\text{NO}_3 \quad (3.2.1)$$

Константа и все коэффициенты значимы, представлены в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 – Данные регрессионного анализа

| Модель | Нестандартные коэффициенты | | p | Доверительный интервал для В | |
|------------------------------|----------------------------|---------------|--------|------------------------------|-----------------|
| | В | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Константа | 3,41 | 0,95 | 0,002 | 1,42 | 5,39 |
| ТКИМ/ПОСА, исх. | -3,41 | 0,82 | 0,0001 | -5,11 | -1,70 |
| ШО,Е400,и., исх. | 1,50 | 0,27 | 0,0001 | 0,94 | 5,06 |
| ЭЗВД, D-60"исх. | -0,75 | 0,16 | 0,0001 | -1,10 | -0,41 |
| МДА, исх. | 0,23 | 0,10 | 0,03 | 0,02 | 0,43 |
| ГН, исх. | 0,10 | 0,04 | 0,04 | 0,005 | 0,19 |
| $\Delta\text{ХС-ЛПВП}$ | 1,32 | 0,41 | 0,004 | 0,46 | 2,18 |
| $\Delta\text{ТГ}$ | 0,84 | 0,13 | 0,0001 | 0,57 | 1,11 |
| $\Delta\text{КДсСТ,Е278,и.}$ | -0,69 | 0,16 | 0,0001 | -1,01 | -0,36 |
| ΔNO_3 | -0,26 | 0,01 | 0,01 | -0,05 | -0,01 |

Согласно полученному уравнению, наиболее весомый вклад в степень снижения дополнительного КВР по шкале SCORE вносят исходные значения: структурной характеристики стенки сосуда, конечных и промежуточных продуктов ПОЛ, углеводного обмена. Значимую роль в ΔSCORE играет динамика липидного обмена, нитроксидэргического статуса, начальных продуктов ПОЛ. Полученная регрессионная зависимость по ΔSCORE согласуется с результатами количественного и качественного анализа.

С учетом данных факторного и регрессионного анализа проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора рассматривалась ΔSCORE . Выделены 3 уровня формирования ΔSCORE . Базовый (3-й) горизонтальный уровень представлен 7 показателями, которые характеризуют положительные изменения липидного, углеводного обмена, динамику маркеров активности ПОЛ, ФЭ. Второй горизонтальный уровень представлен 4 пока-

зателя, которые отражают положительную динамику нитроксидэргического статуса, изменения активности ПОЛ и ФЭ. Итоговый (1-й) горизонтальный уровень представлен разнонаправленными изменениями 2-го звена АОС, структурной характеристикой стенки сосуда, ограничивающими Δ SCORE. Результаты горизонтального анализа корреляционной схемы сопоставимы с количественной, качественной динамикой анализируемых показателей, данными регрессионного анализа.

Горизонтальные уровни связаны между собой 2-я вертикальными составляющими. Первая вертикальная ось характеризует связи динамики АОС, ассоциируется с динамикой ФЭ и начальных продуктов ПОЛ, которые коррелируют с Δ липидного обмена. Вторая вертикальная составляющая характеризует изменения структурной характеристики эндотелия и ассоциируется с Δ нитроксидэргического статуса и конечных продуктов ПОЛ, которые в свою очередь коррелируют с Δ углеводного и липидного обмена, индексом окисления промежуточных продуктов ПОЛ, циркуляторных показателей ФЭ. Схема изменения дополнительного КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином представлена на рисунке 3.2.1.

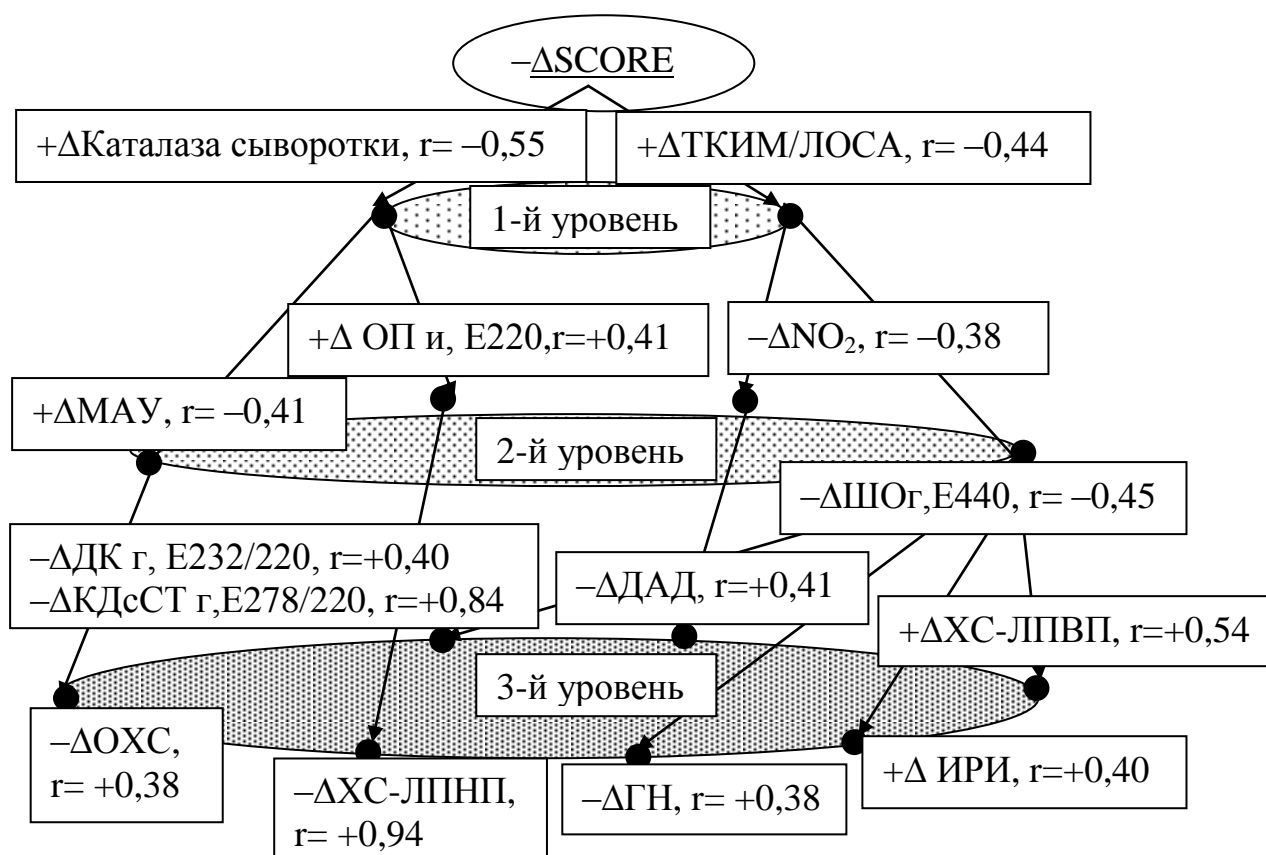


Рисунок 3.2.1 – Схема степени изменения КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином

Примечание: показатели представлены в виде направленности изменений показателей (+/-), степени изменения показателей (Δ), коэффициента корреляции Спирмена (r), при $p < 0,05$ во всех случаях.

Для установления связи Δ PROCAM с выявленными переменными проведен регрессионный анализ, представленный в виде уравнения регрессии – формула 3.2.2.

$$\begin{aligned} \Delta \text{PROCAM} = & 14,37 + 27,87 \text{ШО, E400г., исх.} + 3,10 \text{ШО, E440и., исх.} - \\ & 2,69 \text{ЭЗВД, Дисх.} - 1,84 \text{КДсСТ, E278и., исх.} - 1,05 \text{NO}_2 \text{исх.} + 0,92 \text{ОП, E220и. исх.} - \\ & 0,68 \text{НвА1с, исх.} + 0,05 \text{МАУ исх.} + 7,26 \Delta \text{КДсСТ, E278г.} + 5,07 \Delta \text{ОХС} + \\ & 3,50 \Delta \text{ЭЗВД, D-60"} - 1,62 \Delta \text{ОП, E220г.} + 1,02 \Delta \text{Д, ЛОСА} \end{aligned} \quad (3.2.2)$$

Константа и все коэффициенты статистически значимы, представлены в таблице 3.2.7.

Таблица 3.2.7 – Данные регрессионного анализа

| Модель | Нестандартные коэффициенты | p | Доверительный интервал для B |
|--------|----------------------------|---|------------------------------|
|--------|----------------------------|---|------------------------------|

| | В | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
|------------------------|-------|------------------|--------|-------------------|--------------------|
| Константа | 14,37 | 1,74 | 0,0001 | 10,67 | 18,06 |
| ШО,Е400г., исх. | 27,87 | 1,26 | 0,0001 | 25,19 | 30,55 |
| ШО,Е440и., исх. | 3,10 | 0,41 | 0,0001 | 2,24 | 3,97 |
| ЭЗВД, D, исх. | -2,69 | 0,32 | 0,0001 | -3,38 | -2,00 |
| КДсСТ,Е278и.,исх. | -1,84 | 0,63 | 0,01 | -3,17 | -0,51 |
| NO ₂ , исх. | -1,05 | 0,06 | 0,0001 | -1,16 | -0,93 |
| ОП,Е220,и.,исх. | 0,92 | 0,21 | 0,0001 | 0,48 | 1,36 |
| НвА1с, исх. | -0,68 | 0,14 | 0,0001 | -0,98 | -0,39 |
| МАУ, исх. | 0,05 | 0,01 | 0,0001 | 0,03 | 0,06 |
| ΔКДсСТ,Е278,г. | 7,26 | 0,43 | 0,0001 | 6,36 | 8,17 |
| ΔОХС | 5,07 | 0,15 | 0,0001 | 4,76 | 5,38 |
| ΔЭЗВД, D-60" | 3,50 | 0,49 | 0,0001 | 2,46 | 4,54 |
| ΔОП,Е220г. | -1,62 | 0,15 | 0,0001 | -1,94 | -1,29 |
| ΔD, ЛОСА | 1,02 | 0,24 | 0,001 | 0,51 | 1,54 |

Значимое влияние на динамику дополнительного КВР по PROCAM оказывают исходные значения: начальных и конечных продуктов ПОЛ, нитроксидэргического баланса, вазорегулирующей ФЭ, структурной характеристики эндотелия, углеводного обмена. Важная роль принадлежит динамике показателей липидного обмена, начальных продуктов ПОЛ, структурной характеристики сосуда.

Далее проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора использовалась ΔPROCAM. Базовый (3-й) уровень представлен 8 показателями, характеризующими положительную Δ липидного и углеводного обмена, Δ маркеров начальных, промежуточных продуктов ПОЛ, Δ циркуляторного показателя ФЭ и динамику показателя АОС. Второй горизонтальный уровень представлен 4 показателями, характеризующими положительные сдвиги в нитроксидэргическом статусе, активности ПОЛ и негативные изменения показателя ФЭ. Итоговый (1-й) горизонтальный уровень представлен разнонаправленной Δ липидного спектра, структурной характеристики эндотелия.

Результаты горизонтального анализа корреляционной схемы сопоставимы с количественной и качественной динамикой анализируемых показателей и данными регрессионного анализа. Выделены 2 вертикальные составляющие, связывающие горизонтальные уровни. Первая вертикальная ветвь характеризует положительную динамику липидного спектра и ассоциируется со сдвигами показателей структурной характеристики сосуда и функциональной характеристики эндотелия, которые в свою очередь коррелируют с динамикой атерогенной фракции липидного спектра и АОС. Вторая вертикальная ветвь характеризует сдвиги в структурном состоянии эндотелия, которые коррелируют с динамикой нитроксидэргического статуса и конечных продуктов ПОЛ и соответственно с динамикой маркеров начальных продуктов ПОЛ, углеводного, липидного обмена. Схема степени изменения дополнительного КВР по PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином представлена на рисунке 3.2.2.

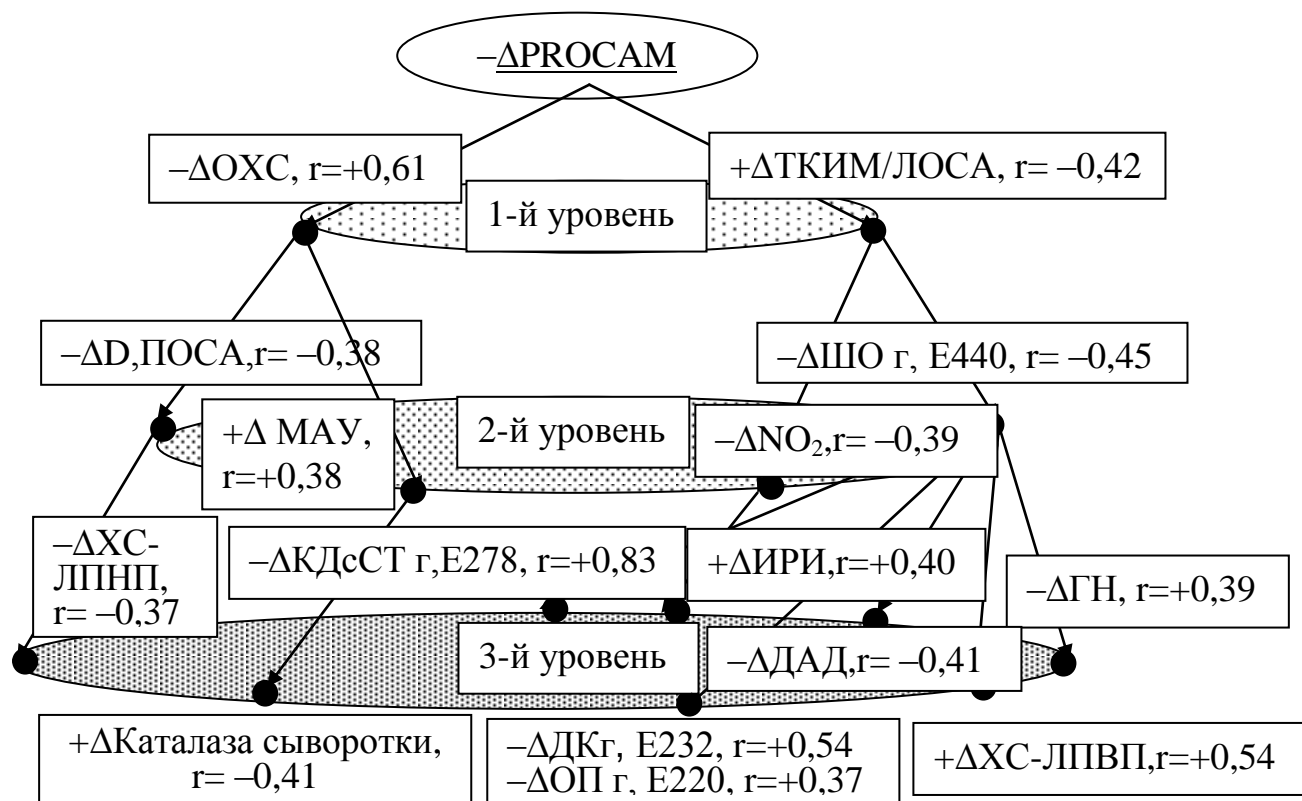


Рисунок 3.2.2 – Схема степени изменения КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином

Примечание: показатели представлены в виде направленности изменений показателей (+/-), степени изменений показателей (Δ), коэффициента корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$ во всех случаях.

В группе пациентов с СД 2 т, получавших метформин, снижение дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM ассоциировано со снижением атерогенности липидного спектра крови, маркеров активности ПОЛ, гиперпродукции NO и его метаболитов. Положительная динамика углеводного обмена формировалась за счет бивалентного влияния на состояние ИР и уровень тощакового ИРИ. Повышение уровней тощакового ИРИ у пациентов с гипoinsулинемией можно рассматривать как опосредованный органопротективный эффект метформина, что, однако, приводит к повышению индекса ИР. Напротив, у пациентов с гиперинсулинемией, метформин снижал уровень тощакового ИРИ и индекса ИР, в связи с чем традиционная оценка ИР, как показателя углеводного обмена, в узком смысле этого слова, не отражает системных его проявлений, включая липидные, окислительные компоненты, а также композитный состав тела. В этом ключе снижение ИМТ на фоне приема метформина можно рассматривать как критерий снижения системных проявлений ИР.

Таким образом, в целом на фоне терапии метформином снижение глобального и дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM произошло, главным образом, за счет качественных и количественных сдвигов в липидном обмене, ассоциированных, прежде всего, с динамикой маркеров активности ОС, а также со снижением гиперпродукции NO и его метаболитов. В клиническом плане отмечено улучшение КЖ жизни пациентов в физическом статусе и уменьшение депрессивной симптоматики.

Результаты данной главы отражены в следующих работах:

1. Чернышева, С.Ю. Влияние метформина (Сиофор) на инсулинорезистентность, перекисное окисление липидов-антиоксидантную систему (ПОЛ-АОС) и уровень артериального давления у больных сахарным диабетом II типа /С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, Э.Н. Коробейникова и др. // Новые технологии в здравоохранении : сб. науч. тр. – Челябинск, 2008. – Вып. 7. – С. 125–127.

2. Чернышева, С.Ю. Влияние бигуанидов – метформина (Сиофор) на функциональное состояние эндотелия и микроальбуминурию у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин // Вестн. Челябинской обл. клинической больницы. – 2009. – № 2(5). – С. 40–42.
3. Чернышева, С.Ю. Влияние метформина (Сиофор) на показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов-антиоксидантную систему (ПОЛ-АОС) и уровни С-реактивного белка и мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, Э.Н. Коробейникова// Стратегия ВОЗ: Хронические неинфекционные болезни человека. Роль первичного звена здравоохранения в профилактике хронических неинфекционных заболеваний : сб. науч. работ. – Челябинск, 2009. – С. 198–199.
4. Чернышева, С.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа при воздействии на инсулинорезистентность / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин // Второй международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» : тез. докл. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 114.
5. Чернышева, С.Ю. Формирование степени изменения риска ишемических событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа под влиянием терапии метформином / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин //Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» : сб. тез. – Москва, 2013. – С.243
6. Чернышева, С.Ю. Факторы, ассоциированные с динамикой риска фатальных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином (Сиофор) / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.В. Камерер // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/116-12550> (дата обращения: 31.03.2014)

3.3 Динамика кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 12 недель терапии фозиноприлом натрия (Фозикард)

Проанализирована динамика показателей ФЭ, липидного и углеводного обмена, ИР, КВР по шкалам SCORE и PROCAM исходно и после терапии фозиноприлом.

При дуплексном сканировании каротидных артерий исходно выявлено увеличение ТКИМ ($\geq 0,9$ мм) у 21 (70%) пациентов, из них у 12 (40%) на одной ОСА: на ПОСА у 7 (58,3%) и на ЛОСА у 5 (41,7%) пациентов. Увеличение ТКИМ/ОСА отмечено у 9 (30%) пациентов. Выявлены АСБ ОСА у 11 (36,7%) пациентов: со степенью стеноза артерии: у 2 (20%) – до 30%, у 6 (60%) – до 50% и у 2 (20%) пациентов от 50 до 70%.

Статистически достоверных количественных и качественных изменений ТКИМ/ОСА по средним значениям после терапии фозиноприлом не произошло. Выявлено значимое уменьшение диаметра ПОСА. У 11 пациентов с АСБ не отмечено динамики по степени стеноза. Вновь выявленных АСБ не отмечено.

При проведении пробы с реактивной гиперемией, нормальная реакция сосуда в ответ на окклюзию отмечена у 5 (16,7%), вазоконстрикторная реакция – у 14 (46,7%), недостаточная степень вазодилатации – у 11 (36,7%) пациентов. При проведении пробы с нитроглицерином нормальная реакция отмечена у 14 (46,7%) пациентов.

После терапии фозиноприлом в целом по группе не выявлено достоверных количественных и качественных изменений ЭЗВД и ЭНВД у пациентов с СД 2 т.

При оценке уровней АД исходно выявлены повышенные уровни САД (>139 мм рт.ст.) у 16 (53,3%) и ДАД (>89 мм рт.ст.) у 7 (23,3%) пациентов. Целевые уровни САД и ДАД исходно отмечены у 14 (46,7%) пациентов.

После терапии фозиноприлом в целом количественные изменения САД и ДАД имели значимый характер, сопровождались достоверными качественными

изменениями в численной структуре пациентов с целевыми уровнями САД [3,98–275,73; $p < 0,001$]. Целевые значения САД и ДАД отмечены у 27 (90%) пациентов.

При оценке нитроксидэргического статуса исходно выявлены повышенные значения у 26 (86,7%) по NO, у 21 (70%) по NO₃, у 29 (96,7%) по NO₂ пациентов, при этом получено повышение средних значений: NO на 42,51%, NO₃ на 22,35%, NO₂ на 132,42 % относительно этих показателей у здоровых людей.

После терапии фозиноприлом значимых количественных и качественных изменений показателей нитроксидэргического обмена не произошло. При этом средние значения оставались повышенными – NO на 29,79%, NO₃ на 8,72%, NO₂ на 126,1%, относительно их значений у здоровых людей.

Исходно среднее значение ЭАМ находилось в диапазоне микроальбуминурии, выявлена МАУ у 11 (36,7%) пациентов. После терапии фозиноприлом не получено достоверных количественных и качественных изменений в ЭАМ. Данные комплексной оценки динамики ФЭ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 – Динамика показателей ФЭ и гемодинамических у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом (М, δ , ДИ)

| Показатели | До лечения | | | После лечения | | | p |
|------------------------------------|------------|----------|--------------|---------------|----------|-------------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| D, ПОСА, мм | 6,09 | 0,69 | 5,82–6,36 | 5,75 | 0,58 | 5,54–5,97 | <0,05 |
| D, ЛОСА, мм | 6,02 | 0,72 | 5,74–6,29 | 5,75 | 0,49 | 5,57–5,93 | >0,05 |
| ТКИМ/ ПОСА | 0,88 | 0,14 | 0,82–0,93 | 0,93 | 0,12 | 0,88–0,97 | >0,05 |
| ТКИМ/ ЛОСА | 0,90 | 0,17 | 0,84–0,97 | 0,88 | 0,13 | 0,83–0,93 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм | 3,41 | 0,58 | 3,20–3,63 | 3,46 | 0,43 | 3,30–3,62 | >0,05 |
| ЭЗВД, V _s , см/с | 91,59 | 25,05 | 82,24–100,95 | 88,99 | 23,12 | 80,36–97,62 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм-30" | 3,53 | 0,59 | 3,31–3,75 | 3,55 | 0,47 | 3,38–3,72 | >0,05 |
| ЭЗВД, V _s , см/с-30" | 83,21 | 18,82 | 76,19–90,24 | 84,39 | 21,41 | 76,40–92,39 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % | 2,99 | 11,28 | –1,21–7,21 | 3,15 | 12,03 | –1,35–7,64 | >0,05 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|-------|---------------|--------|-------|-------------|--------|
| -30" | | | | | | | |
| ЭЗВД, D, мм-60" | 3,58 | 0,49 | 3,40–3,77 | 3,53 | 0,44 | 3,36–3,69 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с-60" | 83,13 | 20,96 | 75,29–90,95 | 85,83 | 23,47 | 77,06–94,59 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % -60" | 5,33 | 12,27 | 0,75–9,91 | 2,40 | 9,27 | –1,06–5,86 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм-90" | 3,64 | 0,56 | 3,43–3,85 | 3,54 | 0,52 | 3,34–3,73 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с-90" | 86,85 | 17,94 | 80,15–93,55 | 90,19 | 22,84 | 81,66–98,72 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % -90" | 7,72 | 12,66 | 2,99–12,44 | 3,28 | 13,09 | –1,60–8,17 | >0,05 |
| ЭНВД, D, мм | 3,49 | 0,51 | 3,30–3,68 | 3,47 | 0,46 | 3,30–3,68 | >0,05 |
| ЭНВД, Vs, см/с | 84,67 | 20,83 | 76,89–92,45 | 86,89 | 19,05 | 79,77–94,00 | 0,06 |
| ЭНВД, D мм–2' | 3,87 | 0,53 | 3,67–4,06 | 3,86 | 0,49 | 3,68–4,04 | >0,05 |
| ЭНВД, Vs, см/с-2' | 99,22 | 23,07 | 90,6 – 107,84 | 91,75 | 18,87 | 84,70–98,81 | >0,05 |
| ЭНВД, D,% | 11,65 | 9,66 | 8,04–15,26 | 11,59 | 6,33 | 9,23–13,95 | >0,05 |
| САД мм рт.ст. | 133,83 | 15,46 | 128,06–139,6 | 118,97 | 11,13 | 114,7–123,2 | <0,001 |
| ДАД мм рт.ст. | 81,50 | 6,71 | 78,99–84,01 | 76,21 | 7,28 | 73,44–78,98 | <0,001 |
| NO, мкМоль/л | 26,45 | 7,83 | 23,53–29,38 | 24,09 | 6,50 | 21,66–26,52 | >0,05 |
| NO ₃ , мкМоль/л | 18,67 | 6,68 | 16,17–21,16 | 16,59 | 5,42 | 14,57–18,62 | >0,05 |
| NO ₂ , мкМоль/л | 7,67 | 2,60 | 6,70–8,64 | 7,46 | 2,05 | 6,69 – 8,23 | >0,05 |
| ЭАМ, г/сут. | 39,52 | 11,12 | 16,77–62,27 | 49,57 | 18,98 | 10,76–88,38 | >0,05 |

Липидный статус оценивался совместно с маркерами активности ОС и СРБ. При оценке липидного спектра исходно выявлены повышенные уровни: ОХС (>4,5 ммоль/л) – у 29 (96,7%); ТГ (>1,7 ммоль/л) – у 10 (33,3%); ХС-ЛПНП (>2,5ммоль/л) – у 29 (96,7%); ИА (>3,0) – у 19 (63,3%) пациентов и сниженные значения ХС-ЛПВП (у мужчин<1,0 и у женщин <1,2ммоль/л) – у 18 (60%) пациентов, из них 2 (11,1%) мужчины и 16 (88,9%) женщин.

После терапии фозиноприлом достигнуто достоверное количественное снижение: ОХС, ХС-ЛПНП, что сопровождалось качественными сдвигами в численной структуре пациентов с целевыми уровнями ОХС [2,31–161,57;p=0,001]. Из 30 пациентов с атерогенными нарушениями липидного спектра у 7 (23,3%) по всем показателям достигнуты целевые значения.

При оценке СРБ исходно в группе его среднее значение соответствовало критериям субклинического воспаления. При распределении пациентов по уровням СРБ выделены 4 группы: СРБ < 1 мг/л – у 1 (3,3%); СРБ от 1 до 3 мг/л – у 5 (16,7%); СРБ от 3 до 10 мг/л – у 18 (60%); СРБ > 10 мг/л – у 6 (20%) пациентов.

После терапии фозиноприлом достоверных количественных и качественных изменений СРБ не получено. Среднее значение СРБ оставалось в диапазоне, соответствовавшем субклиническому воспалению. У 1-го пациента (СРБ<1 мг/л) отмечено его повышение до умеренного (от 1 до 3 мг/л). В целом непрямой противовоспалительный эффект достигнут у 10 (33,3%), провоспалительный эффект получен у 7 (23,3%) пациентов

Исходно среднее значение МК у 19 (63,3%) пациентов находилось в диапазоне целевых уровней. Значимого количественного и качественного снижения МК не выявлено.

В сравнении со здоровыми людьми у пациентов повышены абсолютные значения маркеров активности ПОЛ в гептановой (г.) и изопропанольной (и.) фазах: ОП, E220 на 114,7% и 11%; ДК, E232 на 67,2% и 43,4%, соответственно; КДсСТ, E278 на 62,7% в изопропанольной фазе; ШО, E400 на 62,5% в гептановой фазе, МДА на 12,7%. При сравнении средних значений в единицах индекса окисления также отмечено повышенное содержание изопропанол-растворимых ДК, E232/220 и КДсСТ, E278/220 на 30,6% и 37,5%, соответственно; ШО, E400/220 в гептановой фазе на 83,3%. Абсолютное значение показателя КДсСТ, E278 в гептановой фазе, в группе пациентов было равно 0,24 Е/ml и в единицах индекса окисления КДсСТ, E278/220 – 0,11 (у здоровых людей в норме этот показатель не определяется).

Активность каталазы эритроцитов у пациентов снижена на 36,5%, в то время как в сыворотке крови активность фермента повышена на 4% в сравнении с нормальными значениями этих показателей у здоровых людей.

После терапии фозиноприлом достоверно значимых количественных и качественных изменений маркеров активности ОС не было отмечено. Выявлена тенденция ($p=0,06$) к снижению скорости окисления ШО,Е400/220 (е.и.о.) в изопропанольной фазе липидного экстракта и тенденция к увеличению ($p=0,08$) активности каталазы в сыворотке крови у пациентов. Сохранялось значимое повышение маркеров активности ПОЛ у наблюдаемых пациентов, в сравнении с данными показателями у здоровых людей. Отмечены повышенные средние значения показателей ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах: ОП,Е220 на 108% и 32%; ДК,Е232 на 78,4% и 74,6%, соответственно; КДсСТ,Е278 на 63,5% в изопропанольной фазе; МДА на 23,8%. При этом оставалось повышенным относительное содержание ДК,Е232/220 и КДсСТ,Е278/220 в изопропанольной фазе липидного экстракта на 33,3% и 25% соответственно и ШО,Е400/220 в гептановой фазе на 50% в сравнении с данными показателями у здоровых людей. Среднее значение ДК,Е232/220 (е.и.о.) в гептановой фазе и ШО,Е400/220 в изопропанольной фазе сохранялось в диапазоне нормальных значений.

Активность каталазы в сыворотке крови пациентов после проведенного лечения оставалась повышенной на 22,8%, а в эритроцитах – сниженной на 41,2% в сравнении с показателями здоровых людей.

В целом отмечена тенденция к перестройке активности ОС в виде сохраняющейся повышенной активности пероксидации фосфолипидов и ТГ, с накоплением начальных, промежуточных продуктов ПОЛ на фоне недостаточности 2-го звена АОС и сохраняющегося субклинического воспаления. Динамика показателей липидного обмена, маркеров активности ОС, СРБ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом представлена в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Динамика показателей липидного обмена, ОС, СРБ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом (М, δ , m, ДИ)

| Показатели | До лечения | После лечения | Р |
|------------|------------|---------------|---|
|------------|------------|---------------|---|

| | (n=30) | | | (n=30) | | | |
|----------------------------|--------|------|-------------|--------|------|-------------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ОХС, ммоль/л | 5,71 | 0,95 | 5,35–6,06 | 5,17 | 1,20 | 4,72–5,61 | <0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,69 | 0,89 | 1,36–2,03 | 1,69 | 0,85 | 1,37–2,01 | >0,05 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,27 | 0,21 | 1,19–1,35 | 1,28 | 0,27 | 1,18–1,38 | >0,05 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 3,68 | 0,97 | 3,32–4,04 | 3,13 | 1,12 | 2,71–2,54 | <0,05 |
| ИА | 3,66 | 1,24 | 3,20–4,12 | 3,28 | 1,52 | 2,72–3,85 | >0,05 |
| СРБ, мг/л | 6,57 | 4,34 | 4,95–8,19 | 6,23 | 3,66 | 4,87–7,60 | >0,05 |
| МК, ммоль/л | 0,34 | 0,09 | 0,30–0,37 | 0,33 | 0,10 | 0,30–0,37 | >0,05 |
| ОП,Е220г., Е/ml | 1,89 | 0,91 | 1,55–2,23 | 1,83 | 0,91 | 1,49–2,17 | >0,05 |
| ОП,Е220и., Е/ml | 4,02 | 2,31 | 3,16–4,89 | 4,78 | 2,02 | 4,03–5,53 | >0,05 |
| КДсСТ, Е278г., Е/ml | 0,24 | 0,34 | 0,12–0,37 | 0,18 | 0,17 | 0,11–0,24 | >0,05 |
| КДсСТ, Е278и., Е/ml | 1,35 | 0,69 | 1,10–1,61 | 1,36 | 0,46 | 1,18–1,53 | >0,05 |
| ДК,Е232г., Е/ml | 1,12 | 0,80 | 0,82–1,42 | 1,19 | 0,74 | 0,91–1,47 | >0,05 |
| ДК,Е232и., Е/ml | 1,95 | 1,20 | 1,50–2,40 | 2,38 | 1,12 | 1,96–2,79 | >0,05 |
| ШО,Е400г., Е/ml | 0,13 | 0,16 | 0,07–0,19 | 0,08 | 0,08 | 0,05–0,11 | >0,05 |
| ШО,Е400и., Е/ml | 0,17 | 0,21 | 0,09–0,25 | 0,09 | 0,13 | 0,04–0,14 | >0,05 |
| ДК,Е232/220г., е.и.о. | 0,60 | 0,15 | 0,55–0,66 | 0,62 | 0,12 | 0,58–0,67 | >0,05 |
| ДК,Е232/220и., е.и.о. | 0,47 | 0,16 | 0,41–0,53 | 0,48 | 0,10 | 0,44–0,52 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278/220г. е.и.о. | 0,11 | 0,11 | 0,06–0,15 | 0,10 | 0,08 | 0,06–0,13 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278/220и. е.и.о. | 0,33 | 0,12 | 0,29–0,38 | 0,30 | 0,08 | 0,27–0,32 | >0,05 |
| ШО,Е400/220г., е.и.о. | 0,11 | 0,15 | 0,05–0,16 | 0,09 | 0,17 | 0,02–0,15 | >0,05 |
| ШО,Е400/220и., е.и.о. | 0,04 | 0,06 | 0,02–0,07 | 0,02 | 0,02 | 0,01–0,03 | ≤0,06 |
| МДА, нмоль/л | 4,18 | 1,18 | 3,74–4,62 | 4,59 | 0,94 | 4,24–4,94 | >0,05 |
| Каталаза | 19,94 | 7,67 | 16,96–22,92 | 23,54 | 9,51 | 19,99–27,09 | ≤0,08 |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|-------|
| сыворотки, мкат/л | | | | | | | |
| Каталаза эритроцитов, мкат/л | 22,50 | 7,39 | 19,52–25,49 | 20,88 | 7,21 | 18,08–23,68 | >0,05 |

При оценке углеводного обмена, ИР исходно отмечены повышенные средние значения: ГН, НвА1с, НОМА-IR, среднее значение ИРИ находилось в целевом диапазоне. Повышенные значения ГН (>6,5 ммоль/л) отмечены у 13 (43,3%), НвА1с (> 6,5 %) – у 23 (76,7%), ИРИ (>25мЕд/л) – у 8 (26,7%) и ИРИ (<2мЕд/л) – у 3 (10%), НОМА-IR (> 2,76) – у 19 (63,3%) пациентов.

После терапии фозиноприлом отмечены тенденции к снижению средних значений ГН (=0,06) и НвА1с (=0,07), что не сопровождалось качественными изменениями в числе пациентов с целевыми значениями ГН и НвА1с. После терапии фозиноприлом значимых количественных и качественных изменений ИРИ натошак и НОМА-IR не выявлено.

При оценке антропометрических параметров исходно отмечено повышенные средние значения: ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ. Повышенные значения отмечены: ОТ– у 5 (16,7%) мужчин и 25 (83,3%) женщин; ОТ/ОБ – у 5 (16,7%) мужчин и 13 (43,3%) женщин; ИМТ: (25,0–30,0кг/м²) – у 8 (26,7%); (>30,0кг/м²) – у 21(70%) пациентов.

В целом выявлено значимое количественное снижение ОТ, ОТ/ОБ и тенденция к снижению данных показателей у женщин. Достоверной динамики показателей ОТ, ОТ/ОБ у мужчин не произошло, как и показателя ИМТ в целом по группе и у мужчин. Получена тенденция к количественному снижению ИМТ у женщин. Качественных сдвигов в численной структуре пациентов с целевыми уровнями ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ также не отмечено. Динамика углеводного обмена, ИР и антропометрических показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом представлена в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 – Динамика показателей углеводного обмена, ИР, антропометрических у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом (М, δ, ДИ)

| Показатели | До лечения | После лечения | р |
|------------|------------|---------------|---|
|------------|------------|---------------|---|

| | (n=30) | | | (n=30) | | | |
|--------------------------|--------|-------|-------------|--------|-------|--------------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ГН, ммоль/л | 6,89 | 2,53 | 5,94–7,83 | 5,93 | 1,85 | 5,24–6,62 | ≤0,06 |
| НbA1c % | 7,51 | 1,56 | 6,92–8,10 | 7,05 | 1,34 | 6,55–7,55 | ≤0,07 |
| ИРИ, натошак мЕд/л | 17,96 | 14,21 | 12,65–23,27 | 21,15 | 17,32 | 14,68–27,62 | >0,05 |
| НОМА-IR | 5,73 | 5,00 | 3,86–7,60 | 5,30 | 4,28 | 3,70–6,90 | >0,05 |
| ОТ см | 101,5 | 8,94 | 98,13–104,8 | 100,1 | 8,76 | 96,77–103,44 | <0,05 |
| Муж. | 107,0 | 9,87 | 94,74–119,3 | 106,7 | 10,15 | 90,61–122,89 | >0,05 |
| Жен. | 100,36 | 8,52 | 96,84–103,9 | 99,04 | 8,25 | 95,63–102,45 | ≤0,08 |
| ОТ/ОБ | 0,93 | 0,06 | 0,91–0,95 | 0,91 | 0,06 | 0,89–0,94 | <0,05 |
| Муж. | 0,99 | 0,07 | 0,91–1,08 | 0,98 | 0,02 | 0,95–1,01 | >0,05 |
| Жен. | 0,92 | 0,06 | 0,89–0,93 | 0,90 | 0,06 | 0,88–0,92 | ≤0,09 |
| МТ, кг | 82,60 | 12,41 | 77,97–87,23 | 81,66 | 13,59 | 76,49–86,83 | >0,05 |
| Муж. | 94,10 | 16,48 | 73,64–114,6 | 96,32 | 20,35 | 63,95–128,7 | >0,05 |
| Жен. | 80,30 | 10,37 | 76,01–84,58 | 79,31 | 11,05 | 74,75–83,87 | ≤0,07 |
| ИМТ кг/м ² | 31,28 | 3,82 | 29,85–32,70 | 30,97 | 4,10 | 29,41–32,53 | >0,05 |
| Муж. | 31,16 | 3,83 | 26,41–35,92 | 31,36 | 4,93 | 23,51–39,21 | >0,05 |
| Жен. | 31,30 | 3,89 | 29,69–32,91 | 30,90 | 4,06 | 29,23–32,59 | ≤0,07 |

При оценке КВР по шкале SCORE по группе среднее значение составило – 6,22%, находилось в диапазоне высокого риска. При этом в группе низкого риска – 10 (33,3%); умеренного риска – 2 (6,7%); высокого риска – 11 (36,7%); очень высокого риска – 7 (23,3%) пациентов.

После терапии фозиноприлом в группе произошло достоверное количественное снижение риска по SCORE, среднее значение составило – 4,33%, что стало соответствовать диапазону умеренного риска. Отмечена качественная динамика в числе пациентов с риском по SCORE более 10 % [1,10–18,51; p=0,03].

При оценке КВР по PROCAM исходно по группе среднее значение составило – 10,53%. В подгруппе 1 со значением – 16 (53,3%); в подгруппе 2 – 11 (36,7%); в подгруппе 3 – 2 (6,7%); в подгруппе 4 – 1 (3,3%) пациентов.

После терапии фозиноприлом произошло значимое снижение риска по PROCAM, что не сопровождалось качественными сдвигами в численной структу-

ре пациентов. Снизился риск по PROCAM у 10 (33,3%), а у 4 (13,3%) пациентов отмечено повышение риска. Динамика риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом представлена в таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4 – Динамика риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом (М, δ , ДИ)

| Показатели значения риска | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|---------------------------|-------------------|----------|------------|----------------------|----------|-----------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| по SCORE, % | 6,22 | 5,05 | 4,32–8,08 | 4,33 | 3,23 | 3,13–5,54 | <0,01 |
| по PROCAM, % | 10,53 | 7,43 | 7,76–13,31 | 7,30 | 6,73 | 4,78–9,81 | <0,01 |

Таким образом, в группе пациентов, получавших фозиноприл, произошли комплексные и разноплановые сдвиги изучаемых показателей. Наиболее значимые количественные и качественные изменения достигнуты по интегральному параметру ФЭ – циркуляторным проявлениям ДЭ. Важные по значимости количественные изменения выявлены в липидном спектре. В состоянии углеводного обмена отмечена положительная количественная тенденция, без качественных изменений. Вышеизложенные изменения привели к положительной динамике показателей риска по шкалам SCORE и PROCAM.

Наряду с оценкой лабораторно-инструментальных данных оценивалась динамика клинического статуса и психосоциальных факторов с использованием анкетирования по ШОКС, MLHFQ, ВАШ, CES-D. Исходно отмечены минимальные клинические симптомы изменений сердечно-сосудистой системы по MLHFQ, выявлена минимальная депрессивная симптоматика по CES-D. На фоне терапии фозиноприлом отмечена положительная динамика по ВАШ, MLHFQ – в физическом, психо-эмоциональном статусе пациентов, уменьшение выраженности депрессивной симптоматики по CES-D, результаты представлены в таблице 3.3.5.

Таблица 3.3.5 – Динамика показателей клинического состояния, КЖ, депрессивной симптоматики, общего состояния здоровья у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом (М, δ , ДИ)

| Показатели | До лечения (n=30) | После лечения (n=30) | p |
|------------|-------------------|----------------------|---|
|------------|-------------------|----------------------|---|

| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
|--------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| ШОКС, баллы | 2,03 | 1,12 | 1,61–2,46 | 1,72 | 0,84 | 1,40–2,04 | >0,05 |
| MLHFQ, баллы | 20,00 | 10,11 | 16,22–23,78 | 15,59 | 11,02 | 11,39–19,78 | <0,01 |
| CES-D, баллы | 17,30 | 5,20 | 15,36–19,24 | 13,93 | 4,88 | 12,08–15,79 | <0,05 |
| ВАШ, баллы | 70,00 | 16,97 | 63,66–76,34 | 75,69 | 15,10 | 69,94–81,43 | <0,05 |

В соответствии с дизайном и методологией исследования проведен факторный, регрессионный, корреляционный анализ. При проведении факторного анализа выделены 22 независимые переменные, из них 14 – характеризующих исходный статус: ИА, ТГ, NO, NO₃, ШО,Е400/220г./и., ДК,Е232/220и., КДсСТ,Е278/220г., ИМТ, ТКИМ/ЛОСА, СРБ, ДАД, МК, каталаза сыворотки; 8 – характеризующих Δ показателей: ШО,Е400/220и., ГН, ЭНВД-2', ИМТ, ДК,Е232/220и., Каталаза сыворотки, ТКИМ/ЛОСА, МК.

Для установления связи ΔSCORE с выявленными переменными проведен регрессионный анализ, представленный в виде уравнения регрессии – формула 3.3.1.

$$\Delta \text{SCORE} = -0,16 - 1,55\Delta \text{ДК,Е232/220г.} + 0,17\Delta \text{НвА1с} \quad (3.3.1)$$

Все коэффициенты статистически незначимы, представлены в таблице 3.3.6.

Таблица 3.3.6 – Данные регрессионного анализа

| Модель | Нестандартные коэффициенты | | р | Доверительный интервал для В | |
|------------------|----------------------------|---------------|------|------------------------------|-----------------|
| | В | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Константа | -0,16 | 0,12 | 0,17 | -0,40 | 0,02 |
| Δ ДК,Е232/220 г. | -1,55 | 0,69 | 0,03 | -2,97 | -0,14 |
| Δ НвА1с | 0,17 | 0,08 | 0,05 | 0,003 | 0,35 |

Согласно полученному уравнению регрессии, наиболее весомый вклад в динамику дополнительного КВР по шкале SCORE вносят Δ маркеров скорости окисления начальных продуктов ПОЛ, существенное влияние имеет ΔНвА1с.

С учетом данных, полученных при факторном и регрессионном анализе, проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве переменных

представлены Δ показателей, в качестве системообразующего фактора рассматривались Δ SCORE. Выделены 3 уровня формирования Δ SCORE. Базовый (3-й) горизонтальный уровень представлен 7 показателями, которые характеризуют положительные изменения состояния ИР, АО, провоспалительного, нитроксидэргического и липидного статуса и структурного состояния эндотелия. Второй горизонтальный уровень представлен 5 показателями, которые отражают положительную динамику циркуляторных проявлений ДЭ, углеводного обмена, структурной характеристики стенки сосуда и разнонаправленные сдвиги маркеров активности ПОЛ. Итоговый (1-й) горизонтальный уровень представлен 3 показателями, характеризующими разнонаправленную динамику углеводного обмена и маркеров активности ОС. Результаты горизонтального анализа корреляционной схемы сопоставимы с количественной и качественной динамикой анализируемых показателей и данными регрессионного анализа.

Горизонтальные уровни связаны между собой 3-мя вертикальными составляющими. Первая вертикальная ось отражает связи динамики интегрального показателя углеводного обмена с динамикой маркеров активности ПОЛ и воспаления. Вторая и 3-я вертикальные составляющие характеризуют динамику ПОЛ-АОС, которая ассоциируется с динамикой гемодинамических показателей, структурной характеристики стенки сосуда, скорости окисления ПОЛ, углеводного обмена, которые коррелирует с динамикой ИР, маркера воспаления, АО, нитроксидэргического и липидного статуса, структурной характеристики эндотелия. Схема степени изменения дополнительного КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом представлена на рисунке 3.3.1.

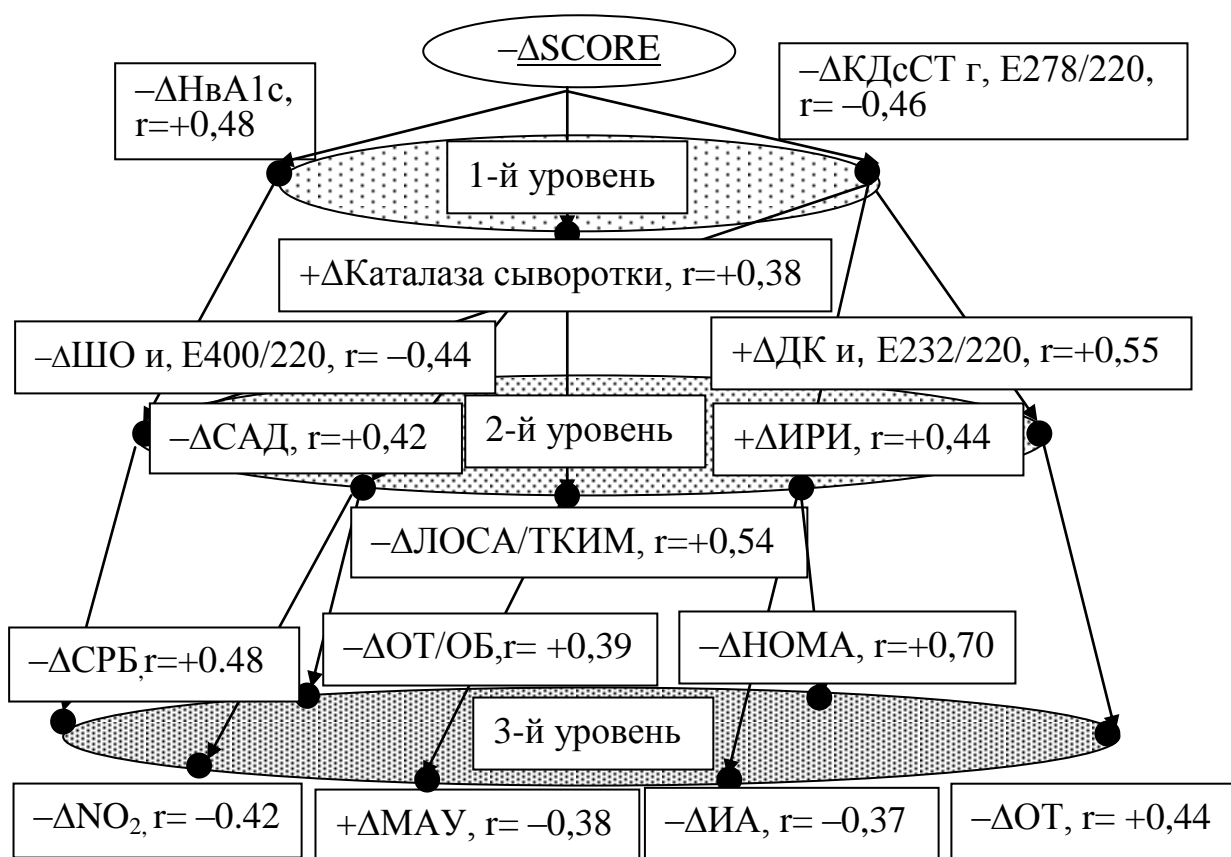


Рисунок 3.3.1 – Схема степени изменения КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом

Примечание: показатели представлены в виде направленности изменений показателей (+/-), степени изменения показателей (Δ), коэффициента корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$ во всех случаях.

Для установления связи Δ PROCAM с выявленными переменными проведен регрессионный анализ, представленный в виде уравнения регрессии – формула 3.3.2.

$$\Delta \text{PROCAM} = 1,61 - 3,39 \text{ДК, E232г. исх.} - 57,02 \Delta \text{ОТ/ОБ} + 3,17 \Delta \text{ИА} + 1,12 \Delta \text{НВА1с} \quad (3.3.2)$$

Константа статистически незначима, коэффициенты значимы, представлены в таблице 3.3.7.

Таблица 3.3.7 – Данные регрессионного анализа

| Показатель | Нестандартные коэффициенты | | p | Доверительный интервал для B | |
|-------------|----------------------------|---------------|-------|------------------------------|-----------------|
| | B | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Константа | 1,63 | 1,09 | 0,15 | -0,64 | 3,86 |
| Δ ИА | 3,17 | 0,46 | 0,001 | 2,22 | 4,12 |

| | | | | | |
|-----------------|--------|-------|-------|--------|--------|
| ДК, E232Г. исх. | -3,39 | 0,78 | 0,001 | -4,99 | -1,78 |
| Δ ОТ/ОБ | -57,02 | 18,97 | 0,01 | -96,08 | -17,95 |
| Δ НВА1с | 1,12 | 0,48 | 0,03 | 0,13 | 2,12 |

Наиболее весомое влияние на динамику дополнительного КВР по шкале PROCAM оказывает исходное содержание продуктов начальных продуктов ПОЛ. Следующими по значимости являются данные динамики АО, липидного и углеводного обмена.

Далее представлен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора рассматривались ΔPROCAM. Базовый (1-й) горизонтальный уровень представлен 6 показателями, которые характеризуют положительные изменения состояния углеводного обмена, АО, вазорегулирующей ФЭ и разнонаправленные сдвиги маркеров активности ПОЛ-АОС. Второй горизонтальный уровень представлен положительной динамикой состояния ИР и разнонаправленной динамикой структурной характеристики сосуда, маркеров активности ПОЛ. Итоговый (1-й) горизонтальный уровень представлен 2 показателями, характеризующими положительную динамику в состоянии атерогенных и антиатерогенных составляющих липидного спектра крови, оказывающими разнонаправленное влияние на ΔPROCAM. Результаты горизонтального анализа корреляционной схемы сопоставимы с количественной и качественной динамикой анализируемых показателей, данными регрессионного анализа. Горизонтальные уровни связаны между собой 2 вертикальными составляющими. Первая вертикальная ось отражает связи сдвигов антиатерогенного звена липидного спектра и динамики маркеров ПОЛ, структурной характеристики сосуда. Вторая вертикальная ось отражает динамику атерогенных составляющих липидного спектра крови, которые ассоциируются с изменениями маркеров активности ПОЛ-АОС, ИР, вазорегулирующей ФЭ. Схема степени изменения дополнительного КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом представлена на рисунке 3.3.2.

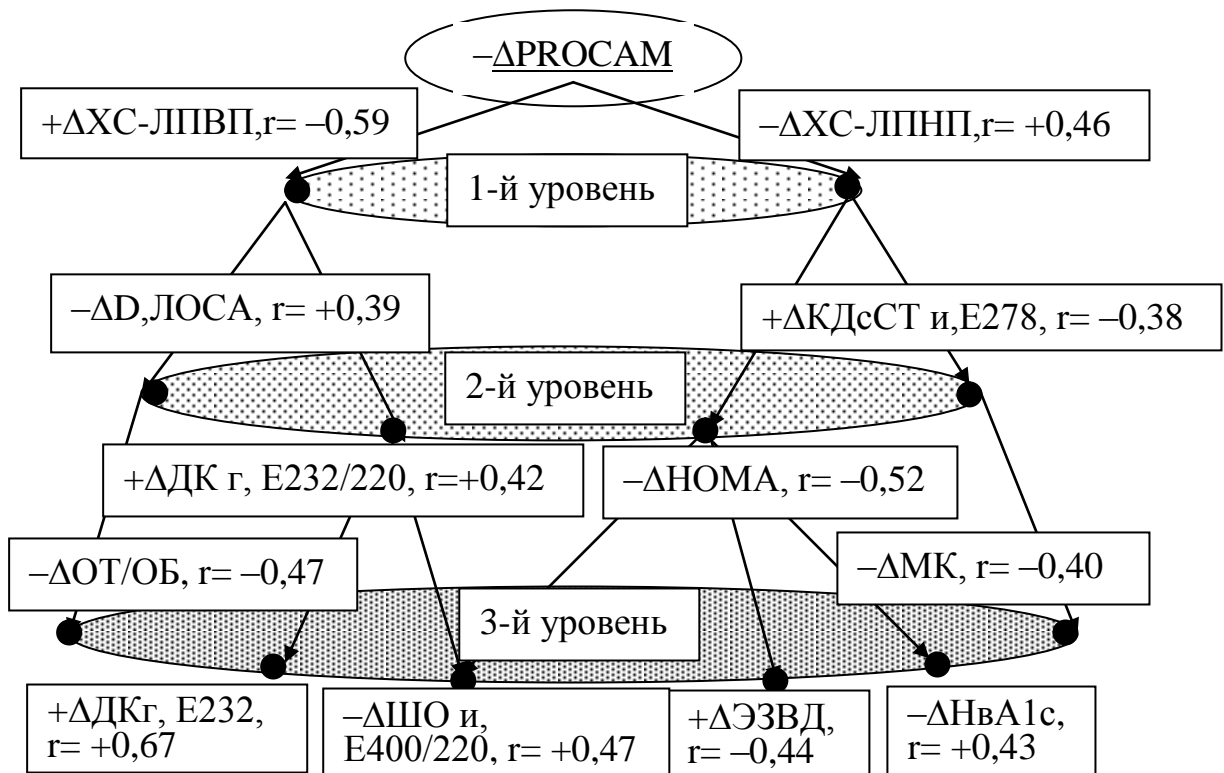


Рисунок 3.3.2 – Схема степени изменения КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом

Примечание: показатели представлены в виде направленности изменений показателей (+/-), степени изменения показателей (Δ), коэффициента корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$ во всех случаях.

Таким образом, на фоне терапии фозиноприлом снижение глобального и дополнительного КВР у пациентов с СД 2 т произошло главным образом за счет качественных и количественных положительных изменений гемодинамических показателей, липидного обмена, что ассоциировалось с перестройкой ОС в виде сохраняющейся повышенной активности пероксидации фосфолипидов и ТГ и накоплением начальных и промежуточных продуктов ПОЛ при недостаточности 2-го звена АОС. Данные изменения сопровождались положительными сдвигами в физическом и психо-эмоциональном статусе пациентов.

Результаты данной главы отражены в следующих работах:

1. Чернышева, С.Ю. Влияние ангиотензинпревращающего фермента – фозиноприла натрия (Фозикард) на показатели липидного обмена, показатели С-реактивного белка и мочевой кислоты у больных сахарным диабетом II типа /

- С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, Э.Н. Коробейникова и др. // Новые технологии в здравоохранении : сб. науч. тр. – Челябинск, 2008. – Вып. 7. – С. 123–125.
2. Чернышева, С.Ю. Влияние ангиотензинпревращающего фермента «Фозикард» на инсулинорезистентность, перекисное окисление липидов, антиоксидантную систему (ПОЛ-АОС) и уровень артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, Э.Н. Коробейникова и др. // Вестн. Челябинской обл. клинической больницы. – 2008. – № 3(3). – С. 64–67.
 3. Чернышева, С.Ю. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента «Фозикард» на функциональное состояние эндотелия и микроальбуминурию у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, Т.В. Иванова, Э.Н. Коробейникова// Популяционное здоровье. Союз науки и практики. – 2009. – Т.6, №1. – С. 37–40.
 4. Чернышева, С.Ю. Изменение функционального состояния эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа под влиянием средств, влияющих на активность ренин-ангиотензиновой системы /С.Ю. Чернышева// Второй международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» : тез. докл. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 115.
 5. Чернышева, С.Ю. Предикторы степени изменения риска ишемических событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа под влиянием терапии фозиноприлом / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.В. Камерер// II Всероссийский конгресс. Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ. – Москва, 2014. – С. 199.

3.4 Динамика кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 12 недель терапии симвастатином (Симгал)

Проанализирована динамика показателей ФЭ, липидного, углеводного обмена, ИР, КВР по шкале SCORE и PROCAM до и после терапии симвастатином у пациентов с СД 2 т.

Исходно выявлено увеличение ТКИМ ($\geq 0,9$ мм) у 25 (83,3%) пациентов, из них у 7 (23,3%) на одной ОСА: на ПОСА у 5 (71,4%), на ЛОСА у 2 (28,6%). Увеличение ТКИМ/ОСА отмечено у 18 (60%) пациентов. Выявлены АСБ ОСА у 17 (56,7%) пациентов, со степенью стеноза артерии: у 7 (23,3%) – до 30%, у 4 (13,3%) – до 50% и у 6 (20%) пациентов от 50 до 70%.

После терапии симвастатином достигнуто достоверное уменьшение ТКИМ/ПОСА, что сопровождалось положительными качественными изменениями в численной структуре пациентов с увеличением ТКИМ/ОСА [1,61–15,07; $p=0,004$], тенденцией к снижению числа пациентов с увеличением ТКИМ/ПОСА [0,95–8,12; $p=0,06$], ТКИМ/ЛОСА [0,92–7,46; $p=0,07$]. У 2-х пациентов с АСБ отмечена положительная динамика в виде уменьшения степени стеноза на 10 %. Вновь выявленных АСБ не отмечено.

При проведении пробы с реактивной гиперемией нормальная реакция сосуда в ответ на окклюзию отмечена у 1 (3,3%), вазоконстрикторная реакция у 19 (63,3%), недостаточная степень вазодилатации – у 10 (33,3%) пациентов. При проведении пробы с нитроглицерином нормальная реакция выявлена у 13 (43,3%) пациентов.

После терапии симвастатином выявлено достоверное увеличение скорости потока крови на 30", что сопровождалось восстановлением вазодилатационной реакции на 30". Качественные достоверные изменения в численной структуре пациентов с нарушением ЭЗВД не произошли. Выявлена тенденция к увеличению значений ЭНВД и ЭНВД-2' при достоверном увеличении скорости потока крови.

Достигнуты качественные положительные изменения в структуре пациентов с недостаточной ЭНВД [0,09–0,82; $p=0,02$].

При оценке уровней АД исходно выявлены повышенные значения САД (>139 мм рт.ст.) у 10 (33,3%) и ДАД (>89 мм рт.ст.) у 2 (6,7%) пациентов. Целевые уровни САД и ДАД исходно отмечены у 20 (66,7%) пациентов.

После терапии симвастатином изменения САД и ДАД имели значимый характер, но не сопровождались достоверными качественными сдвигами. Целевые значения по САД и ДАД отмечены у 24 (80%) пациентов.

При оценке нитроксидаэргического статуса исходно выявлены повышенные значения у 27 (90%) по NO, у 22 (73,3%) по NO₃, у 30 (100%) пациентов по NO₂, получено повышение средних значений: NO на 49,5%, NO₃ на 29,8%, NO₂ на 131,2% относительно этих показателей у здоровых.

После терапии симвастатином достигнуто достоверное снижение NO и NO₃, что не сопровождалось достоверными качественными изменениями в структуре пациентов. У 1-го (3,3%) пациента отмечена нормализация по всем показателям нитроксидаэргического обмена. Средние значения оставались повышенными: NO на 25,2%, NO₃ на 4,26%, NO₂ на 121,8% – относительно их значений у здоровых людей.

Исходно среднее значение ЭАМ в группе находилось в диапазоне МАУ. Микроальбуминурия выявлена у 10 (33,3%) пациентов. После терапии симвастатином не отмечено достоверных количественных и качественных изменений в ЭАМ у пациентов. Данные комплексной оценки динамики ФЭ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином представлены в таблице.3.4.1.

Таблица 3.4.1 – Динамика показателей функции эндотелия и гемодинамических у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином (М, δ , ДИ)

| Показатели | До лечения | | | После лечения | | | p |
|-------------|------------|----------|-----------|---------------|----------|-----------|---------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| D, ПОСА, мм | 6,06 | 0,53 | 5,86–6,25 | 5,99 | 0,62 | 5,76–6,22 | $>0,05$ |
| D, ЛОСА, мм | 6,06 | 0,51 | 5,87–6,25 | 5,95 | 0,53 | 5,75–6,15 | $>0,05$ |
| ТКИМ/ПОСА | 0,96 | 0,18 | 0,89–1,02 | 0,87 | 0,14 | 0,82–0,93 | $<0,05$ |

| | | | | | | | |
|----------------------------|-------|-------|--------------|-------|-------|--------------|-------|
| ТКИМ/ЛОСА | 0,95 | 0,19 | 0,88–1,02 | 0,92 | 0,15 | 0,86–0,97 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм | 3,64 | 0,53 | 3,44–3,83 | 3,62 | 0,51 | 3,43–3,81 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с | 81,22 | 21,72 | 73,11–89,33 | 91,01 | 23,12 | 82,37–99,64 | <0,05 |
| ЭЗВД, D, мм -30" | 3,62 | 0,45 | 3,45–3,79 | 3,66 | 0,56 | 3,45–3,87 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с-30" | 74,36 | 18,40 | 67,48–81,23 | 81,36 | 25,36 | 71,90–90,83 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % -30" | -0,07 | 8,74 | -3,20–3,33 | 1,54 | 12,18 | -3,00–6,09 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм-60" | 3,67 | 0,45 | 3,50–3,83 | 3,62 | 0,54 | 3,42–3,82 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с-60" | 77,90 | 18,48 | 70,99–84,80 | 81,90 | 26,71 | 71,93–91,88 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % -60" | 1,52 | 8,63 | -1,70–4,75 | 0,98 | 12,47 | -3,68–5,64 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, мм-90" | 3,67 | 0,49 | 3,48–3,85 | 3,64 | 0,49 | 3,45–3,82 | >0,05 |
| ЭЗВД, Vs, см/с-90" | 81,46 | 19,33 | 74,24–88,67 | 84,10 | 27,28 | 73,91–94,28 | >0,05 |
| ЭЗВД, D, % -90" | 1,25 | 7,61 | -1,59–4,09 | 1,18 | 10,33 | -2,68–5,03 | >0,05 |
| ЭНВД, D, мм | 3,66 | 0,53 | 3,46–3,86 | 3,54 | 0,46 | 3,37–3,72 | ≤0,06 |
| ЭНВД, Vs, см/с | 74,82 | 22,34 | 66,48–83,16 | 82,81 | 23,47 | 74,05–91,58 | <0,05 |
| ЭНВД, D, мм-2' | 4,03 | 0,59 | 3,82–4,25 | 4,05 | 0,57 | 3,83–4,26 | >0,05 |
| ЭНВД, Vs, см/с-2' | 90,48 | 18,54 | 83,56–97,40 | 88,91 | 22,23 | 80,61–97,21 | >0,05 |
| ЭНВД, D, % | 10,58 | 8,68 | 7,33–13,83 | 14,14 | 7,16 | 11,46–16,81 | ≤0,09 |
| САД, мм рт.ст. | 130,3 | 17,42 | 123,83–136,8 | 122,8 | 15,35 | 117,10–128,6 | <0,05 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79,33 | 5,83 | 77,16–81,51 | 75,83 | 6,17 | 73,53–78,14 | <0,05 |
| NO, мкМоль/л | 27,75 | 8,44 | 24,60–30,90 | 23,24 | 6,10 | 20,96–25,52 | <0,05 |
| NO ₃ , мкМоль/л | 19,81 | 6,25 | 17,48–22,14 | 15,91 | 4,85 | 14,10–17,73 | <0,05 |
| NO ₂ , мкМоль/л | 7,64 | 3,13 | 6,46–8,81 | 7,32 | 2,55 | 6,37–8,27 | >0,05 |
| ЭАМ, мг/сут. | 31,95 | 53,38 | 12,01-51,88 | 29,16 | 42,30 | 13,36-44,95 | >0,05 |

Липидный статус оценивался совместно с состоянием ОС и СРБ. При оценке липидного спектра крови исходно выявлены повышенные уровни: ОХС ($>4,5$ ммоль/л) – у 28 (93,3%); ТГ ($>1,7$ ммоль/л) – у 15 (50%); ХС-ЛПНП ($>2,5$ ммоль/л) – у 29 (96,7%); ИА ($>3,0$) – у 26 (86,7%) пациентов; сниженные значения ХС-ЛПВП (у мужчин $<1,0$ и у женщин $<1,2$ ммоль/л) – у 20 (66,7%) пациентов, из них 2 (10%) мужчин и 18 (90%) женщин.

После терапии симвастатином достигнуты достоверные количественные изменения: снижение значений – ОХС, ХС-ЛПНП, ИА и повышение – ХС-ЛПВП, а также тенденция ($p=0,06$) к снижению ТГ, что сопровождалось достоверными качественными сдвигами в численной структуре пациентов с целевыми значениями – ОХС [3,22–79,56; $p<0,0001$], ХС-ЛПНП [5,21–363,52; $p<0,0001$], ИА [4,10–56,25; $p<0,0001$]. Отмечено увеличение числа пациентов с нормализацией липидного спектра в 3,5 раза до 7 (23,3%) пациентов.

При оценке СРБ исходно среднее значение соответствовало критериям субклинического воспаления. При распределении пациентов по уровням СРБ выделены 4 группы: СРБ < 1 мг/л – у 1 (3,3%); СРБ от 1 до 3 мг/л – у 4 (13,3%); СРБ от 3 до 10 мг/л – у 17 (56,7%); СРБ > 10 мг/л – у 8 (26,7%) пациентов.

После терапии симвастатином не отмечено достоверных количественных и качественных изменений значений СРБ. В целом непрямой противовоспалительный эффект достигнут у 7 (24,1%); провоспалительный эффект получен у 5 (16,7%) пациентов.

Исходно среднее значение МК находилось в диапазоне целевых значений в целом в группе и у 19 (63,3%) пациентов. После терапии симвастатином не выявлено достоверных количественных и качественных сдвигов значений МК.

Исходно сравнение показателей маркеров активности ОС в сыворотке крови у пациентов с СД 2 т с нормальными значениями у практически здоровых людей, в абсолютных и относительных значениях, показало повышенную активность процессов ПОЛ в группе наблюдаемых пациентов. В сравнении со здоровыми людьми у пациентов отмечено: повышение показателей ПОЛ в гептановой (г.) и изопропанольной (и.) фазе по абсолютным значениям: ОП,Е220 на 135,2% и

24,6%; ДК,Е232 на 97% и 54,4%, соответственно; КДсСТ,Е278 на 59% в изопропанольной фазе; ШО,Е400 на 62,5% в гептановой фазе, МДА на 19,4%. Отмечено повышенное содержание изопропанол-растворимых ДК,Е232/220 и КДсСТ,Е278/220 на 30,6% и 25%, соответственно; а также ШО,Е400/220 в гептановой фазе на 33,3%. Причем показатель КДсСТ, Е278 в гептановой фазе липидного экстракта у пациентов достиг 0,26 Е/ml – в абсолютных значениях, и 0,12 е.и.о. – в относительных значения (КДсСТ, Е278/220), в норме у здоровых людей этот показатель не определяется.

При исследовании антиоксидантной активности у пациентов выявлено снижение активности каталазы эритроцитов на 30,2%, а в сыворотке крови активность фермента каталазы была повышена на 14% в сравнении с нормальными показателями у здоровых людей.

После терапии симвастатином достоверно значимых изменений маркеров активности ОС не достигнуто. Получено значимое уменьшение содержания каталазы эритроцитов и тенденция ($p=0,07$) к снижению МДА. При этом сохранялись повышенными показатели ПОЛ в абсолютных значениях, как в гептановой, так и в изопропанольной фазах: ОП,Е220 на 118% и 18,2%; ДК,Е232 на 76,1% и 47,1%, соответственно; КДсСТ,Е278 на 45,78% в изопропанольной фазе; ШО,Е400 на 62,5% в гептановой фазе, МДА на 9,7%. Относительное содержание продуктов ПОЛ также оставалось повышенным по сравнению с данными показателями у здоровых людей: ДК,Е232/220 на 27,8% и КДсСТ,Е278/220 на 25% в изопропанольной фазе липидного экстракта. Среднее содержание: ШО,Е400 в изопропанольной фазе по абсолютным и относительным значениям (ШО,Е400/220); ДК,Е232/220 в гептановой фазе в относительных величинах – сохранялись в диапазоне нормальных значений. Показатель относительного содержания ШО,Е400/220 в гептановой фазе также достиг диапазона нормальных значений.

Активность каталазы сыворотки крови у пациентов оставалась повышенной на 9,49%, активность каталазы эритроцитов сниженной на 42,8% в сравнении с данными показателями у практически здоровых людей. В целом отмечена тенденция к перестройке ПОЛ в виде снижения активности пероксидации фосфоли-

пидов и ТГ на фоне сохраняющейся недостаточности 2-го звена АОС. Данные изменения сопровождались качественными сдвигами в структуре пациентов с повышенной активностью ПОЛ по ДК,Е232и. [3,23–46,45; $p < 0,0001$], тенденцией по ОП,Е220и. [0,93–8,10; $p = 0,06$]. Динамика показателей липидного спектра крови, маркеров активности ОС, СРБ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином представлена в таблице 3.4.2.

Таблица 3.4.2 – Динамика показателей липидного обмена, ОС, СРБ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином (М, δ , m, ДИ)

| Показатели | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|----------------------------|----------------------|----------|------------|-------------------------|----------|-----------|-------------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ОХС, ммоль/л | 6,03 | 1,00 | 5,66–6,41 | 4,50 | 0,99 | 4,13–4,87 | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,82 | 0,78 | 1,53–2,11 | 1,57 | 0,84 | 1,26–1,88 | $\leq 0,06$ |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,14 | 0,22 | 1,05–1,22 | 1,29 | 0,30 | 1,17–1,40 | <0,05 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 4,08 | 0,86 | 3,76–4,40 | 2,51 | 0,97 | 2,15–2,87 | <0,001 |
| ИА | 4,48 | 1,30 | 3,99–4,97 | 2,74 | 1,44 | 2,21–3,28 | <0,001 |
| СРБ, мг/л | 8,16 | 4,97 | 6,30–10,01 | 6,55 | 5,33 | 4,56–8,54 | >0,05 |
| МК, ммоль/л | 0,33 | 0,08 | 0,30–0,36 | 0,32 | 0,10 | 0,28–0,36 | >0,05 |
| ОП,Е220г., Е/ml | 2,07 | 1,06 | 1,67–2,46 | 1,92 | 1,02 | 1,54–2,30 | >0,05 |
| ОП,Е220и., Е/ml | 4,51 | 1,55 | 3,93–5,09 | 4,28 | 2,35 | 3,40–5,16 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278г. Е/ml | 0,26 | 0,30 | 0,15–0,38 | 0,24 | 0,27 | 0,14–0,35 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278и., Е/ml | 1,32 | 0,55 | 1,12–1,53 | 1,21 | 0,46 | 1,04–1,38 | >0,05 |
| ДК,Е232г., Е/ml | 1,32 | 0,91 | 0,98–1,66 | 1,18 | 0,84 | 0,87–1,50 | >0,05 |
| ДК,Е232и., Е/ml | 2,10 | 0,72 | 1,83–2,37 | 2,00 | 1,15 | 1,57–2,43 | >0,05 |
| ШО,Е400г., Е/ml | 0,13 | 0,14 | 0,08–0,18 | 0,13 | 0,19 | 0,06–0,20 | >0,05 |
| ШО,Е400и., Е/ml | 0,11 | 0,15 | 0,05–0,16 | 0,11 | 0,14 | 0,06–0,16 | >0,05 |
| ДК,Е232/220г., е.и.о. | 0,63 | 0,20 | 0,56–0,71 | 0,56 | 0,22 | 0,48–0,64 | >0,05 |
| ДК,Е232/220и., е.и.о. | 0,47 | 0,10 | 0,43–0,51 | 0,46 | 0,10 | 0,42–0,50 | >0,05 |
| КДсСТ,Е278/220г. е.и.о. | 0,12 | 0,13 | 0,07–0,16 | 0,11 | 0,11 | 0,07–0,15 | >0,05 |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|-------|
| КДсСТ,Е278/220и. е.и.о. | 0,30 | 0,12 | 0,26–0,30 | 0,30 | 0,12 | 0,26–0,35 | >0,05 |
| ШО,Е400/220г., е.и.о. | 0,08 | 0,10 | 0,04–0,12 | 0,06 | 0,08 | 0,03–0,09 | >0,05 |
| ШО,Е400/220и., е.и.о. | 0,02 | 0,04 | 0,01–0,04 | 0,05 | 0,08 | 0,02–0,08 | >0,05 |
| МДА, нмоль/л | 4,43 | 0,83 | 4,12–4,74 | 4,07 | 0,75 | 3,79–4,35 | ≤0,07 |
| Каталаза сыворотки, мкат/л | 21,88 | 8,89 | 18,29–25,47 | 20,99 | 6,12 | 18,70–23,27 | >0,05 |
| Каталаза эритроцитов, мкат/л | 24,78 | 6,18 | 22,11–27,46 | 20,32 | 7,72 | 17,38–23,26 | <0,05 |

При оценке углеводного обмена, ИР исходно отмечены повышенные средние значения: ГН, НвА1с, НОМА-IR, среднее значение ИРИ находились в целевом диапазоне. Повышенные значения ГН (>6,5 ммоль/л) отмечены у 12 (40%), НвА1с (> 6,5 %) – у 26 (86,7%) пациентов, ИРИ (>25мЕд/л) – 4 у (13,3%) и ИРИ (<2мЕд/л) – у 1 (3,3%), НОМА-IR (> 2,76) – у 10 (33,3%) пациентов. После терапии симвастатином отмечена тенденция (p=0,06) к снижению НвА1с, не выявлено качественных изменений в численной структуре пациентов с целевыми значениями ГН, НвА1с.

Достоверных количественных изменений значений ИРИ натошак, НОМА-IR не выявлено. Качественные изменения состояли в тенденции [0,14–1,10; p=0,07] к увеличению числа пациентов с повышенным индексом НОМА-IR из числа пациентов с исходно целевыми значениями.

При оценке антропометрических параметров исходно отмечены повышенные средние значения: ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ. Повышенные значения ОТ выявлены – у 6 (20%) мужчин и у 24 (80%) женщин, ОТ/ОБ – у 6 (20%) мужчин и у 21 (70%) женщин, ИМТ (25,0 - 30,0кг/м²) – у 10 (33,3%); (>30,0кг/м²) – у 20 (66,7%) пациентов.

После терапии симвастатином в целом по группе и при распределении пациентов по полу не выявлено значимых изменений значений ОТ, МТ, ИМТ. Однако отмечено достоверное увеличение ОТ/ОБ у мужчин. Данные изменения не

сопровождались качественными сдвигами в численной структуре пациентов. Динамика углеводного обмена, ИР и антропометрических показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином представлена в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3 – Динамика показателей углеводного обмена, ИР, антропометрических у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином (М, δ , ДИ)

| Показатели | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|--------------------------|----------------------|----------|--------------|-------------------------|----------|--------------|-------------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ГН, ммоль/л | 6,37 | 2,18 | 5,56–7,18 | 5,80 | 1,81 | 5,12–6,48 | >0,05 |
| НbA1c, % | 7,61 | 1,37 | 7,10–8,12 | 7,18 | 1,14 | 6,76–7,61 | \leq 0,09 |
| ИРИ, натошак мЕд/л | 13,60 | 12,37 | 8,98–18,21 | 16,52 | 12,63 | 11,81–21,24 | >0,05 |
| НОМА-IR | 4,29 | 5,14 | 2,37–6,21 | 3,98 | 2,75 | 2,96–5,01 | >0,05 |
| ОТ, см | 102,0 | 7,90 | 99,08–104,98 | 102,5 | 7,99 | 99,55–105,52 | >0,05 |
| Муж. | 103,5 | 5,47 | 97,76–109,24 | 104,5 | 5,86 | 98,35–110,64 | >0,05 |
| Жен. | 101,7 | 8,46 | 98,10–105,24 | 102,1 | 8,48 | 98,46–105,62 | >0,05 |
| ОТ/ОБ | 0,91 | 0,06 | 0,89–0,93 | 0,92 | 0,06 | 0,89–0,94 | >0,05 |
| Муж. | 0,94 | 0,04 | 0,90–0,97 | 0,97 | 0,03 | 0,95–1,00 | <0,05 |
| Жен. | 0,90 | 0,06 | 0,88–0,93 | 0,90 | 0,06 | 0,88–0,93 | >0,05 |
| МТ, кг | 85,27 | 11,25 | 81,06–89,47 | 84,90 | 11,12 | 80,75–89,05 | >0,05 |
| Муж. | 91,92 | 8,82 | 82,66–101,17 | 90,67 | 8,59 | 81,65–99,68 | >0,05 |
| Жен. | 83,60 | 11,33 | 78,82–88,39 | 83,45 | 11,35 | 78,66–88,25 | >0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 31,83 | 3,20 | 30,64–33,02 | 31,72 | 3,45 | 30,43–33,00 | >0,05 |
| Муж. | 31,18 | 3,07 | 27,96–34,40 | 30,76 | 3,03 | 27,58–33,95 | >0,05 |
| Жен. | 31,99 | 3,27 | 30,61–33,37 | 31,96 | 3,56 | 30,45–33,46 | >0,05 |

При оценке КВР по шкале SCORE среднее значение составило – 8,50 % и находилось в диапазоне высокого риска. В подгруппе низкого риска – 6 (20%); умеренного риска – 1 (3,3%); высокого риска – 12 (40%); очень высокого риска – 11 (36,7%) пациентов.

После терапии симвастатином достигнут количественный сдвиг в виде снижения риска по шкале SCORE, при этом среднее значение достигло 5,6%, но оставалось в диапазоне высокого риска и не сопровождалось качественными изменениями в структуре пациентов с повышенным риском.

При оценке КВР по шкале PROCAM исходно среднее значение составило – 14,6 %. В подгруппе 1 со значением – 13 (43,3%); в подгруппе 2 – 7 (23,3%); в подгруппе 3 – 5 (16,7%); в подгруппе 4 – 5 (16,7%) пациентов.

После терапии симвастатином выявлен значимый количественный сдвиг в снижении риска по шкале PROCAM и достоверные качественные изменения в численной структуре пациентов с минимальным риском по PROCAM за счет перемещения пациентов из подгрупп 3 и 4 в 1-ю подгруппу [1,74–13,48; $p=0,002$]. Динамика показателей КВР по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином представлена в таблице 3.4.4.

Таблица 3.4.4 – Динамика показателей риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином (М, δ , ДИ)

| Показатели значения риска | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|---------------------------|-------------------|----------|-------------|----------------------|----------|-----------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| по SCORE, % | 8,50 | 7,81 | 5,58–11,42 | 5,60 | 5,89 | 3,39–7,80 | <0,01 |
| по PROCAM, % | 14,61 | 10,67 | 10,62–18,59 | 6,34 | 7,28 | 3,62–9,06 | <0,01 |

Таким образом, в группе пациентов, получавших симвастатин, произошли комплексные и разноплановые сдвиги. Наиболее значительные количественные и качественные изменения достигнуты в липидном статусе с выраженным снижением атерогенности, маркеров активности ОС. Следующие по значимости количественные изменения достигнуты в нитроксидэргическом статусе, без качественных сдвигов в численной структуре пациентов и положительными количественными и количественными изменениями по ЭНВД. Разноплановые сдвиги достигнуты в состоянии углеводного обмена в виде тенденции к снижению HbA1c и качественными изменениями в виде неблагоприятных сдвигов в состоянии ИР. Выявленные указанные изменения привели к снижению КВР по шкалам SCORE и PROCAM.

Оценка клинического статуса и психосоциальных факторов у пациентов проводилась с использованием анкетирования по ШОКС, MLHFQ, ВАШ, CES-D. Исходно отмечены минимальные клинические симптомы нарушений: сердечно-сосудистой системы по ШОКС, MLHFQ и наличие минимальной депрессивной

симптоматики по CES-D. На фоне терапии симвастатином не выявлены достоверные изменения клинических симптомов сердечно-сосудистой деятельности и депрессивной симптоматики по ШОКС, MLHFQ, CES-D, самооценки здоровья по ВАШ, результаты представлены в таблице 3.4.5.

Таблица 3.4.5 – Динамика показателей клинического состояния, КЖ, депрессивной симптоматики, общего состояния здоровья у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином (М, δ, ДИ)

| Показатели | До лечения (n=30) | | | После лечения (n=30) | | | p |
|--------------|-------------------|-------|-------------|----------------------|-------|-------------|-------|
| | М | δ | ДИ | М | δ | ДИ | |
| ШОКС, баллы | 1,69 | 1,07 | 1,28–2,10 | 1,63 | 0,81 | 1,33–1,93 | >0,05 |
| MLHFQ, баллы | 17,55 | 11,26 | 13,27–21,83 | 18,24 | 13,01 | 13,29–23,19 | >0,05 |
| CES-D, баллы | 16,90 | 6,61 | 14,43–19,37 | 16,27 | 7,57 | 13,44–19,10 | >0,05 |
| ВАШ, баллы | 72,83 | 16,17 | 66,79–78,87 | 72,00 | 18,78 | 64,99–79,01 | >0,05 |

Далее в соответствии с дизайном, методологией исследования проведен факторный, регрессионный, корреляционный анализ. При проведении факторного анализа выделены 24 независимых переменных, из них 14 – характеризующих исходный статус: ЭЗВД-60", NO, НОМА-IR, ИРИ, каталаза сыворотки, ХС-ЛПНП, ОХС, ШО,Е400/220и., ШО,Е400и., ЭЗВД,Vs-60", ГН, КДсСТ,Е278/220г., МДА, СРБ; 10 – характеризующих Δ показателей: NO, ГН, МК, ДК,Е232и., ЭЗВД,Vs-60", КДсСТ,Е278г., САД, МДА, ЭЗВД,Vs, СРБ.

С целью уточнения связи ΔSCORE с выявленными переменными проведен регрессионный анализ, представленный уравнением регрессии – формула 3.4.1.

$$\Delta\text{SCORE} = 3,82 - 2,12\text{ХС-ЛПВП}_{\text{исх.}} - 0,66\text{ТГ}_{\text{исх.}} - 0,54\text{ДК,Е232г.}_{\text{исх.}} - 0,33\text{ХС-ЛПНП}_{\text{исх.}} + 0,07\text{СРБ}_{\text{исх.}} - 2,12\Delta\text{МК} + 1,95\Delta\text{ШО,Е400/220г.} - 1,24\Delta\text{ДК,Е232г.} + 0,54\Delta\text{ЭЗВД-60"} + 0,26\Delta\text{ОП,Е220и.} + 0,19\Delta\text{ЭНВД} + 0,103\Delta\text{НвА1с} + 0,04\Delta\text{Каталаза эритроцитов} \quad (3.4.1)$$

Все коэффициенты статистически значимы, представлены в таблице 3.4.6.

Таблица 3.4.6 – Данные регрессионного анализа

| Модель | Нестандартны коэффициенты | p | Доверительный интервал для В |
|--------|---------------------------|---|------------------------------|
|--------|---------------------------|---|------------------------------|

| | B | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
|-----------------------|-------|------------------|-------|-------------------|--------------------|
| Константа | 3,82 | 0,56 | 0,001 | 2,62 | 5,01 |
| ХС-ЛПВП исх. | -2,12 | 0,22 | 0,001 | -2,58 | -1,65 |
| ТГ исх. | -0,66 | 0,09 | 0,001 | -0,85 | -0,47 |
| ДК,Е232г.исх | -0,54 | 0,08 | 0,001 | -0,71 | -0,38 |
| ХС-ЛПНП исх. | -0,33 | 0,06 | 0,001 | -0,45 | -0,21 |
| СРБ исх. | 0,07 | 0,01 | 0,001 | 0,05 | 0,10 |
| ΔМК | -2,12 | 0,52 | 0,001 | -3,21 | -1,02 |
| ΔШО,Е400/220г. | 1,95 | 0,45 | 0,001 | 1,01 | 2,89 |
| ΔДК,Е232г. | -1,24 | 0,08 | 0,001 | -1,40 | -1,08 |
| ΔЭЗВД-60" | 0,54 | 0,16 | 0,003 | 0,21 | 0,87 |
| ΔОП,Е220и. | 0,26 | 0,02 | 0,001 | 0,22 | 0,31 |
| ΔЭНВД | 0,19 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,34 |
| ΔНвА1с | 0,103 | 0,04 | 0,01 | 0,03 | 0,18 |
| ΔКаталаза эритроцитов | 0,04 | 0,005 | 0,001 | 0,03 | 0,05 |

Согласно уравнению регрессии, наиболее весомый вклад в динамику дополнительного КВР по шкале SCORE вносят исходные значения липидного спектра крови, начальных продуктов ПОЛ, существенное значение имеют степени изменения маркеров активности про- и антиоксидантного звена ПОЛ, функциональных показателей ФЭ, углеводного обмена.

Далее проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора использовалась ΔSCORE. Выделены 3 горизонтальных уровня формирования ΔSCORE. Базовый (3-й) уровень представлен 5 показателями, которые характеризуют положительные сдвиги в состоянии углеводного обмена, ИР, АОС, ФЭ, антропометрических параметров. Второй горизонтальный уровень отражает разнонаправленную динамику маркеров активности ПОЛ, ИР, функционального резерва эндотелия. Итоговый (1-й) горизонтальный уровень представлен положительными изменениями маркеров прооксидантного звена ПОЛ, нитрооксидэргического статуса. Полученные горизонтальные уровни Δ риска по SCORE сопоставимы с результатами регрессионного анализа, количественной и качественной динамики анализируемых показателей. Горизонтальные

уровни связаны между собой 2-мя вертикальными составляющими. Первая вертикальная ось характеризует снижение скорости окисления ПОЛ и ассоциируется с динамикой начальных продуктов ПОЛ и ЭНВД, которые в свою очередь коррелирует с динамикой состояния углеводного обмена, АОС, структурного состояния эндотелия. Вторая составляющая характеризует положительную динамику нитрооксидэргического статуса и коррелирует с Δ АО и композитного состава тела. Схема степени изменения дополнительного КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином представлена на рисунке 3.4.1.

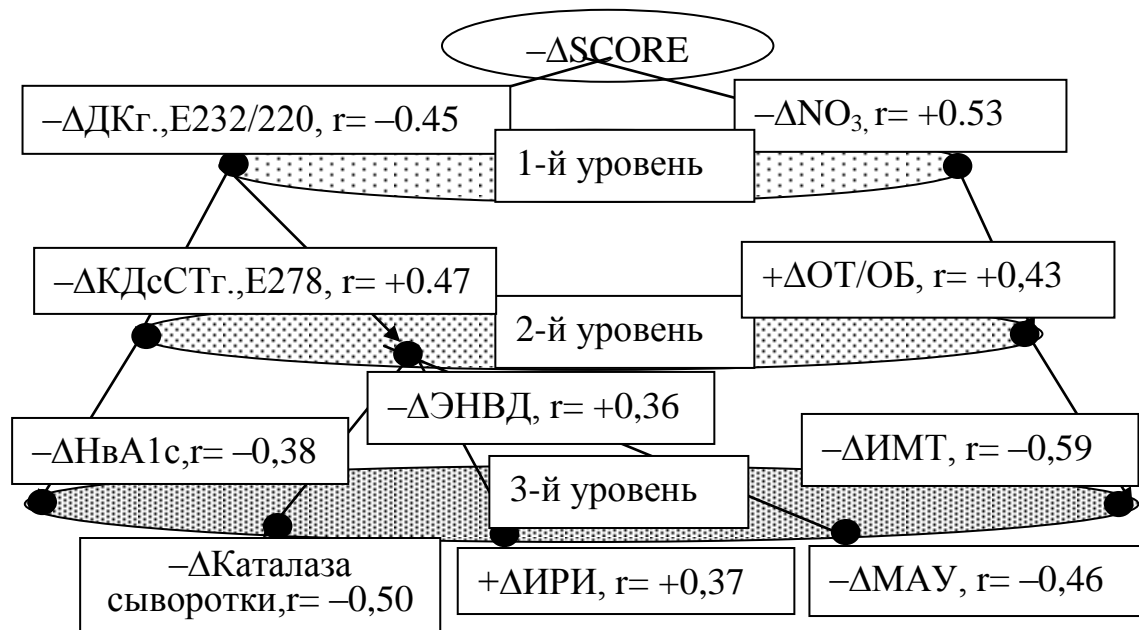


Рисунок 3.4.1 – Схема степени изменения КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином

Примечание: показатели представлены в виде направленности изменений показателей (+/-), степени изменения показателей (Δ), коэффициента корреляции Спирмена (r), $p < 0,05$ во всех случаях.

Проведенный регрессионный анализ установил влияние независимых переменных на Δ PROCAM, результат представлен уравнением регрессии – формула 3.4.2.

$$\Delta \text{PROCAM} = 22,55 - 2,29 \text{ИАисх.} - 1,54 \text{ОП, E220и.исх.} - 0,42 \text{Каталаза эритроцитов исх.} + 8,99 \Delta \text{ТКИМ/ЛОСА} - 5,41 \Delta \text{ДК, E232/220г.} + 3,18 \Delta \text{ОХС} - 1,68 \Delta \text{НВА1с} \quad (3.4.2)$$

Константа и коэффициенты статистически значимы, представлены в таблице 3.4.7.

Таблица 3.4.7 – Данные регрессионного анализа

| Показатель | Нестандартные коэффициенты | | p | Доверительный интервал для В | |
|----------------------|----------------------------|---------------|-------|------------------------------|-----------------|
| | В | Станд. ошибка | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Константа | 22,55 | 4,56 | 0,001 | 13,10 | 31,99 |
| ИА исх | -2,29 | 0,57 | 0,001 | -3,47 | -1,11 |
| ОП,Е220и. исх | -1,54 | 0,49 | 0,005 | -2,57 | -0,512 |
| Каталаза эритроцитов | -0,42 | 0,13 | 0,003 | -0,68 | -0,16 |
| ΔТКИМ/ЛОСА | 8,99 | 4,17 | 0,04 | 0,34 | 17,64 |
| ΔОХС | 3,18 | 0,63 | 0,001 | 1,88 | 4,48 |
| ΔНВА1с | -1,68 | 0,52 | 0,004 | -2,76 | -0,602 |

Согласно уравнению регрессии наиболее весомое влияние на динамику дополнительного КВР по шкале PROCAM оказывают исходно состояние липидного статуса, содержание продуктов прооксидантного и антиоксидантного звена ОС, следующими по значимости являются показатели Δ структурной характеристики стенки сосуда, липидного и углеводного обмена.

При проведении парного пошагового корреляционного анализа в качестве системообразующего фактора рассматривалась ΔPROCAM. Базовый (3-й) горизонтальный уровень представлен 5 показателями, характеризующими положительную динамику ИР, углеводного обмена, функции и структуры эндотелия, композитного состава тела. Второй уровень представлен разнонаправленной динамикой конечных продуктов окисления и скорости окисления промежуточных продуктов ПОЛ, ИР. Итоговый (1-й) уровень представлен положительной динамикой липидного и нитроксидэргического статуса, что в целом оказало положительное влияние на Δ риска по PROCAM. Результаты горизонтального анализа корреляционной схемы совпадают с количественной и качественной динамикой анализируемых показателей, результатами регрессионного анализа. Выделены 2 вертикальные составляющие, связывающие горизонтальные уровни схемы ΔPROCAM. Одна из ветвей аналогична ветви вертикального анализа корреляционной схемы ΔSCORE: положительная динамика нитроксидэргического статуса разнонаправлено коррелирует с динамикой АО, композитного состава тела и ФЭ.

Вторая вертикальная ветвь характеризуется Δ наиболее атерогенной фракции липидного обмена, имеет обратную корреляционную связь с Δ конечных продуктов окисления и скоростью окисления начальных продуктов ПОЛ, индекса ИР. Центральным компонентом схемы Δ PROCAM является маркер скорости окисления начальных продуктов ПОЛ. Схема степени изменения дополнительного КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином представлена на рисунке 3.4.2.

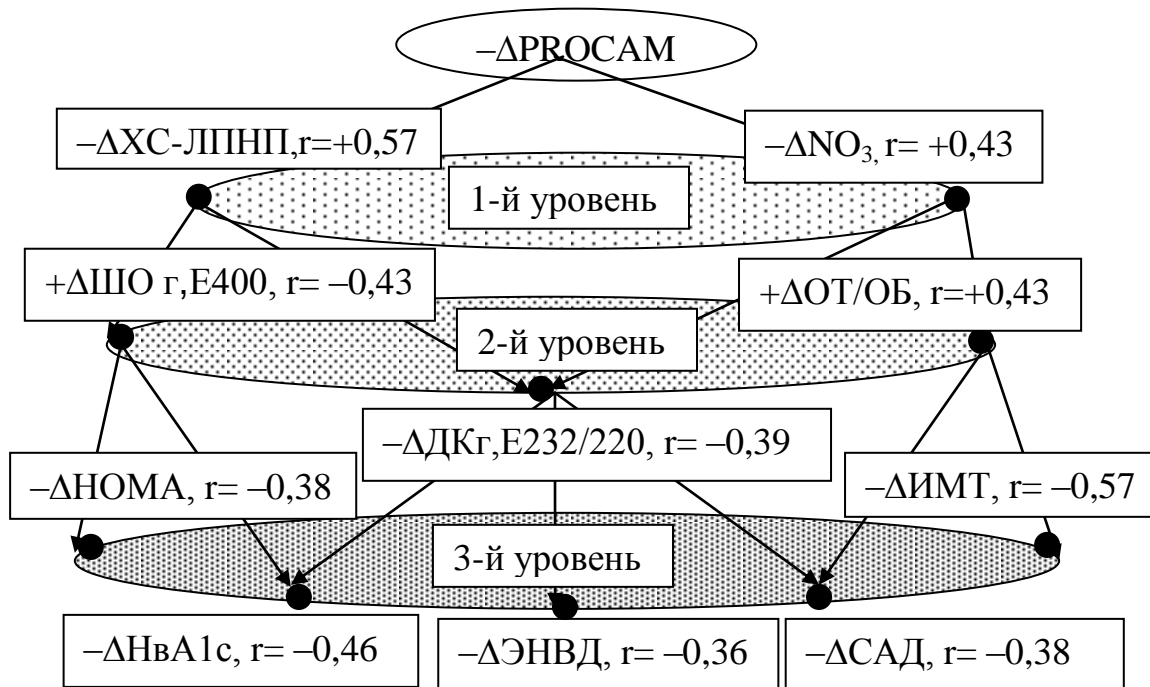


Рисунок 3.4.2 – Схема степени изменения КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином

Примечание: показатели представлены в виде направленности изменений показателей (+/-), степени изменения показателей (Δ), коэффициента корреляции Спирмена (r), при $p < 0,05$ во всех случаях.

Таким образом, в группе пациентов, получавших симвастатин, выявлено, что снижение глобального и дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM ассоциировано со снижением атерогенных и повышением антиатерогенных составляющих липидного обмена, уменьшением гиперпродукции NO и его метаболитов, активности пероксидации фосфолипидов и ТГ при сохраняющейся недостаточности 2-го звена АОС. Положительная динамика углеводного обмена формировалась за счет тенденции к снижению НвА1с и не сопровождалось значимы-

ми изменениями ГН, ИРИ, НОМА-IR, ИМТ. В целом степень изменения КВР на фоне терапии симвастатином формировалась как положительная динамика липидного, углеводного обмена и нитроксидэргического баланса, что сопровождалось снижением активности ПОЛ и, в свою очередь, может рассматриваться как проявление плеiotропных эффектов симвастатина. В клиническом плане КЖ наблюдаемых пациентов на фоне терапии симвастатином существенно не изменилось.

Результаты данной главы отражены в следующих работах:

1. Чернышева, С.Ю. Влияние симвастатина «Симгал» на показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов – антиоксидантную систему (ПОЛ-АОС) и уровни С-реактивного белка и мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин // Популяционное здоровье. Союз науки и практики.– 2009. – Т.6.№1. – С.40–43.
2. Чернышева, С.Ю. Влияние статинов – симвастатин (Симгал) на инсулинорезистентность и уровень артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.Г. Бондаренко// Стратегия ВОЗ: Хронические неинфекционные болезни человека. Роль первичного звена здравоохранения в профилактике хронических неинфекционных заболеваний: сб. науч. работ. – Челябинск, 2009. – С. 199–201.
3. Чернышева, С.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа при использовании липиднормализующей терапии / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин //Второй международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней»: тез. докл.– Санкт-Петербург, 2009. – С. 58–59.
4. Чернышева, С.Ю. Влияние терапии симвастатином на кардиометаболическую модель фатальных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа /С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.В. Камерер// Современные исследования медико-биологических наук: совершенствование методов диагностики, разработка средств профилактики и терапии болезней : сб. материалов международной науч. конф., Россия, г. Киров, 26-28 июня 2013 г. / под ред. В. Натрус. – Киров : Меж-

дународный центр научно-исследовательских проектов, 2013. – С. 262-268. – Режим доступа : <http://eee-science.ru/mod/url/view.php?id=124>

3.5 Сравнительный анализ динамики кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM, состояния функции эндотелия, липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентности и психосоциальных факторов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне 12 недель терапии метформином (Сиофор), фозиноприлом натрия (Фозикард), симвастатином (Симгал)

Проведен сравнительный анализ силы влияния препаратов на изменение параметров ФЭ, липидного, углеводного обмена, ИР, КВР по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне 12 нед. терапии метформином, фозиноприлом, симвастатином.

Положительная значимая количественная и качественная динамика показателя ТКИМ/ПОСА достигнута в 1-й и 3-й группах в сравнении со 2-й группой [$Z=-3,73$, $p=0,003$; $Z=-3,28$, $p=0,01$]. Достоверная положительная качественная динамика достигнута в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й группой по численности пациентов: с ТКИМ/ЛОСА $\leq 0,9$ мм [$Z=-3,32$, $p=0,0009$] и с двухсторонним увеличением ТКИМ/ОСА $\geq 0,9$ мм [$Z=-4,76$, $p=0,000001$; $Z=-3,92$, $p=0,00009$], отмечены различия по положительной качественной динамике в 1-й группе относительно 2-й, у пациентов с двухсторонним увеличением ТКИМ/ОСА $\geq 0,9$ мм [$Z=-2,25$; $p=0,03$].

Выявлены достоверные положительные качественные изменения в численной структуре пациентов с ЭЗВД $>10\%$ в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й [$Z=-3,24$, $p=0,004$; $Z=-2,56$, $p=0,03$], различия между 1-й и 2-й группами также достоверны [$Z=2,45$, $p=0,01$] и в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й по ЭНВД [$Z=-3,73$, $p=0,0002$; $Z=-3,28$, $p=0,001$].

Получены достоверные качественные различия: по САД во 2-й группе в сравнении с 3-й [$Z=3,39$, $p=0,0007$]; по ДАД в 1-й группе в сравнении с 3-й [$Z=-3,28$, $p=0,008$].

Положительные качественные изменения достигнуты по численной структуре пациентов с целевыми уровнями NO в 3-й группе в сравнении с 1-й и 2-й [$Z=-2,58$, $p=0,01$; $Z=2,01$, $p=0,04$]. Сравнение качественных изменений в численной

структуре пациентов с ЭАМ<30 мг/сут. в 1-й группе с 2-й и 3-й выявило значимые различия [$Z=3,21, p=0,001$; $Z=3,6, p=0,0003$]. Данные сравнения степени изменения количественных и качественных показателей комплексной оценки динамики ФЭ представлены в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1 – Сравнение степени изменения показателей ФЭ и гемодинамических у пациентов с СД 2 т в 3-х группах ($\Delta M \pm m, \Delta M \%$)

| Параметры | 1 – я Группа Сиофор /n=30/ | 2 – я Группа Фозикард /n=30/ | 3 – я Группа Симгал /n=30/ | Достоверность различий | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | | | | p 1–2 | p 1–3 | p 2–3 |
| $\Delta D, ПОСА, мм$ | $-0,11 \pm 0,11$ 1,8% | $-0,36 \pm 0,11$ 5,91% | $-0,06 \pm 0,12$ 0,99% | >0,05 | >0,05 | =0,07 |
| $\Delta D, ЛОСА, мм$ | $0,04 \pm 0,12$ 0,7% | $-0,22 \pm 0,13$ 3,65% | $-0,10 \pm 0,11$ 1,65% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ТКИМ/ ПОСА, мм | $-0,04 \pm 0,03$ 4,39% | $0,04 \pm 0,03$ 4,54% | $-0,08 \pm 0,04$ 8,33% | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Δ ТКИМ / ЛОСА, мм | $0,0003 \pm 0,03$ 0,03% | $-0,02 \pm 0,03$ 2,2% | $-0,04 \pm 0,03$ 4,21% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, D мм, % Δ | $0,03 \pm 0,06$ 0,9% | $0,04 \pm 0,08$ 1,32% | $-0,02 \pm 0,08$ 0,55% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, Vs см/с, % Δ | $2,21 \pm 4,05$ 2,82% | $2,1 \pm 3,81$ 2,29% | $9,8 \pm 4,22$ 12,05% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, D мм-30", % Δ | $-0,01 \pm 0,09$ 0,25% | $0,02 \pm 0,08$ 0,51% | $0,04 \pm 0,07$ 1,11% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, Vs см/с-30" % Δ | $3,73 \pm 3,53$ 4,95% | $1,18 \pm 3,15$ 1,42% | $7,01 \pm 4,65$ 9,42% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, ΔD мм-30", % Δ | $-0,03 \pm 0,10$ 26,15% | $0,006 \pm 0,09$ 7,48% | $0,06 \pm 0,09$ 290,3% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, ΔD % -30", % Δ | $-1,12 \pm 2,68$ 39,51% | $0,15 \pm 2,67$ 4,9% | $2,17 \pm 2,72$ 3224,9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, D мм-60", % Δ | $-0,06 \pm 0,07$ 1,42% | $-0,05 \pm 0,05$ 1,45% | $-0,04 \pm 0,06$ 1,03% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, Vs см/с-60" % Δ | $4,47 \pm 3,43$ 5,88% | $2,7 \pm 3,83$ 3,25% | $5,83 \pm 4,43$ 7,49% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, ΔD мм-60", % Δ | $-0,08 \pm 0,09$ 38% | $-0,1 \pm 0,07$ 57,74% | $-0,02 \pm 0,11$ 49,99% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------|-------|-------|
| Δ ЭЗВД, Δ D%-60",% Δ | -1,74 \pm 2,43 30,35% | -2,93 \pm 2,41 54,9% | -0,57 \pm 3,07 37,59% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД,D мм-90",% Δ | -0,03 \pm 0,08 0,85% | -0,11 \pm 0,07 2,9% | -0,04 \pm 0,05 1,19% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД,Vs см/с-90""% Δ | 3,62 \pm 3,72 4,75% | 3,34 \pm 3,1 3,84% | 1,98 \pm 4,38 2,43% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, Δ D мм -90",% Δ | -0,06 \pm 0,09 33,65% | -0,13 \pm 0,1 57,1% | -0,004 \pm 0,08/ 13,04% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭЗВД, Δ D% -90",% Δ | -0,26 \pm 2,6 5,57% | -4,44 \pm 3,17 57,5% | -0,18 \pm 2,37 14,3% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭНВД,D мм, % Δ | -0,1 \pm 0,07 2,72% | -0,02 \pm 0,06 0,59% | -0,12 \pm 0,06 3,16% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭНВД,Vs см/с, % Δ | 4,33 \pm 4,4 5,64% | 2,21 \pm 3,59 2,6% | 7,99 \pm 3,37 10,68% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭНВД, D мм -2', % Δ | -0,0003 \pm 0,07/0,01% | -0,005 \pm 0,05/0,13% | 0,02 \pm 0,08 0,54% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭНВД,Vs см/с-2', % Δ | 0,59 \pm 4,6 3,51% | -7,69 \pm 3,89 7,75% | 0,19 \pm 3,78 0,21% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭНВД, Δ D мм, % Δ | 0,09 \pm 0,08 20,1% | 0,02 \pm 0,06 4,13% | 0,12 \pm 0,07 30,3% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭНВД, Δ D%, % Δ | 3,05 \pm 2,40 26,1% | 0,00 \pm 1,99 0,00% | 3,56 \pm 2,01 33,6% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ САД,мм рт. ст. % Δ | -10,53 \pm 3,89 8,2% | -14,83 \pm 2,58 11% | -7,5 \pm 2,77 5,8% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ДАД,мм рт.ст. % Δ | -3,5 \pm 1,65 4,4% | -5,69 \pm 1,46 6,9% | -3,5 \pm 1,46 4,4% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ NO, мкМоль/л, % Δ | -3,61 \pm 2,01 12,78% | -2,36 \pm 2,06 8,94% | -4,51 \pm 1,91 16,26% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ NO ₃ , мкМоль/л, % Δ | -2,26 \pm 1,71 11,25% | -2,07 \pm 1,73 11,1% | -3,89 \pm 1,39 19,67% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ NO ₂ , мкМоль/л, % Δ | -1,36 \pm 0,69 16,65% | -0,22 \pm 0,64 2,8% | -0,28 \pm 0,83 3,73% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ЭАМ мг/сут,% Δ | 8,21 \pm 9,77 28,62% | 10,05 \pm 13,2 25,4% | -2,72 \pm 9,88 8,51% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Таким образом, наиболее значимая степень изменения показателей ФЭ отмечена у симвастатина, далее – у метформина, менее выраженная у фозиноприла.

В сравнительном аспекте в 3-й группе получено достоверно более выраженное положительное количественное влияние на показатели: ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП. В 1-й группе получено значимое влияние на уровень ХС-ЛПВП. При сравнении динамики качественных показателей достигнуто более выраженное положительное влияние: на ОХС во 2-й и 3-й группах относительно 1-й [$Z=-4,29$, $p<0,0001$; $Z=-3,62$, $p=0,0003$], на ХС-ЛПНП и ИА в 3-й группе относительно 1-й и 2-й [$Z=-5,19$, $p<0,001$; $Z=-5,87$, $p<0,001$ и $Z=-3,64$, $p=0,0003$], на ХС-ЛПВП в 1-й группе, относительно 2-й и 3-й [$Z=-3,73$, $p<0,001$; $Z=-3,27$, $p=0,001$], на ТГ в 3-й группе относительно 1-й [$Z=-2,16$; $p=0,03$].

Динамика показателей СРБ, МК во всех 3-х группах имела однонаправленный характер и была сопоставима по величине. При анализе динамики качественных показателей СРБ <10 в 1-й группе в сравнении с 2-й и 3-й отмечены значимые положительные качественные изменения в численной структуре пациентов [$Z=2,76$, $p<0,05$; $Z=2,37$, $p<0,05$].

Динамика показателей маркеров ОС в 3-х группах имела в целом однонаправленный характер. В сравнении положительная количественная динамика достигнута по Δ ШО,Е400и. во 2-й группе относительно 1-й; по Δ ДК,Е232/220г. в 1-й группе относительно 2-й и по Δ ШО,Е400/220и. во 2-й группе в сравнении с 3-й и по Δ МДА в 3-й относительно 2-й.

При сравнительном анализе качественных показателей динамики ПОЛ выявлены значимые положительные изменения: по ДК,Е232г. в 1-й группе с 2-й и 3-й [$Z=-2,91$, $p=0,004$; $Z=-2,37$, $p=0,02$], по ДК,Е232и. в 3-й группе с 1-й и 2-й [$Z=-2,17$, $p=0,03$; $Z=-1,24$, $p=0,02$], по ШО,Е400и. в 2-й группе с 3-й [$Z=-2,53$, $p=0,01$], по КДсСТ,Е278/220г. в 1-й и 2-й группах с 3-й [$Z=-2,92$, $p=0,003$; $Z=-2,14$, $p=0,03$] и отмечены различия между 1-й и 2-й группами [$Z=-2,12$, $p=0,03$], по ШО,Е400/220и. в 2-й группе с 3-й [$Z=-2,28$, $p=0,004$], по МДА в 3-й группе с 2-й [$Z=2,53$, $p=0,01$]. Сравнительный анализ степени изменения показателей липидного спектра крови, СРБ, МК, ОС в 3-х группах пациентов представлены в таблице 3.5.2.

Таблица 3.5.2 – Сравнение степени изменения показателей липидного обмена, СРБ, ПОЛ-АОС у пациентов с СД 2 т в 3-х группах ($\Delta M \pm m, \Delta M \%$)

| Параметры | 1 – я Группа Сиофор /n=30/ | 2 – я группа Фозикард /n=30/ | 3 – я группа Симгал /n=30/ | Достоверность различий | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------|-------|
| | | | | p 1–2 | p 1– 3 | p 2–3 |
| Δ ОХС, ммоль/л, % Δ | -0,66 \pm 0,21 11,3% | -0,54 \pm 0,20 9,5% | -1,53 \pm 0,22 25% | >0,05 | <0,01 | <0,01 |
| Δ ТГ, ммоль/л, % Δ . | -0,07 \pm 0,12 3,8% | 0,01 \pm 0,15 0,6% | -0,25 \pm 0,12 13,9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ХС-ЛПВП, ммоль/л, % Δ . | 0,17 \pm 0,05 14,5% | 0,01 \pm 0,05 0,9% | 0,24 \pm 0,05 21% | <0,05 | >0,05 | <0,01 |
| Δ ХС-ЛПНП, ммоль/л, % Δ . | -0,76 \pm 0,19 19,5% | -0,55 \pm 0,22 15% | -1,57 \pm 0,23 38,5% | >0,05 | <0,01 | <0,01 |
| Δ ИА, % Δ . | -1,09 \pm 0,29 26,1% | -0,38 \pm 0,24 10,3% | -1,56 \pm 0,34 34,8% | >0,05 | >0,05 | <0,01 |
| Δ СРБ, мг/л % Δ , от исх. | -1,66 \pm 1,06 22,7% | -0,34 \pm 0,83 5,2% | -1,6 \pm 0,96 19,7% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ МК, ммоль/л % Δ | -0,02 \pm 0,02 5,4% | -0,002 \pm 0,03 0,05% | -0,0007 \pm 0,02 0,2% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ОП,Е220г., Е/ml Δ % | -0,46 \pm 0,35 19,5% | -0,11 \pm 0,23 5,7% | -0,14 \pm 0,19 7% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ОП,Е220и., Е/ml Δ %. | 0,67 \pm 0,36 16,6% | 0,75 \pm 0,51 18,7% | -0,23 \pm 0,53 5,1% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ КДсСТ, Е278г.,Е/ml Δ % | -0,2 \pm 0,15 49,1% | -0,07 \pm 0,07 27,7% | -0,02 \pm 0,06 7,8% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ КДсСТ Е278и.,Е/ml Δ % | 0,06 \pm 0,1 4,8% | 0,004 \pm 0,15 0,3% | -0,12 \pm 0,12 8,7% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ДК,Е232г., Е/ml Δ % | -0,48 \pm 0,36 28,3% | 0,04 \pm 0,19 4% | -0,14 \pm 0,15 10,7% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ДК,Е232и., Е/ml Δ % | 0,3 \pm 0,19 15,1% | 0,42 \pm 0,27 21,8% | -0,1 \pm 0,24 4,72% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ШО,Е400г., Е/ml Δ % | -0,04 \pm 0,03 28,8% | -0,03 \pm 0,04 26,1% | -0,001 \pm 0,03 0,5% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ШО,Е400и., Е/ml Δ % | 0,11 \pm 0,05 68,8% | -0,08 \pm 0,05 46,2% | 0,003 \pm 0,04 2,9% | <0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ДК,Е232/220г., Δ % | -0,11 \pm 0,04 16,4% | 0,02 \pm 0,03 4,1% | -0,08 \pm 0,05 12,1% | <0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ДК,Е232/220 и., Δ % | 0,03 \pm 0,03 6,6% | 0,01 \pm 0,03 1,9% | -0,02 \pm 0,02 3,7% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-------|-------|-------|
| ΔКДсСТ Е278/220г.,Δ% | -0,04±0,02 32% | -0,01±0,02 11,3% | -0,01±0,03 9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ КДсСТ Е278/220и.,Δ% | -0,01±0,04 2,9% | -0,04±0,03 11,3% | 0,01±0,03 3,4% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ΔШО,Е400/220г., Δ% | -0,02±0,02 29,9% | -0,02±0,04 16,2% | -0,02±0,02 23,2% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ΔШО,Е400/220и., Δ% | -0,006±0,02 16,8% | -0,02±0,01 56% | 0,02±0,02 94% | >0,05 | >0,05 | <0,05 |
| ΔМДА, нМоль/л, Δ% | -0,1±0,28 2,2% | 0,41±0,25 9,8% | -0,46±0,2 10,4% | >0,05 | >0,05 | <0,01 |
| ΔКаталаза сыворотки мкат/л,Δ% | 0,93±2,05 4,6% | 4,49±2,5 22,5% | -0,41±2,2 1,9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ΔКаталаза эритроцитов мкат/л,Δ% | -2,35±1,45 11,19% | -0,73±2,3 3,2% | -5,2±2,47 20,9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Таким образом, наиболее значимая степень изменения состояния липидного спектра, особенно атерогенных фракций, СРБ, МК, ОС выявлена в группе симва-статина. Существенная динамика отмечена в группе метформина с преимуще-ственным изменением в антиатерогенных фракциях. Наименее выраженная дина-мика получена в группе фозиноприла, преимущественно за счет снижения про-атерогенных фракций липидов.

В целом, сравнение степени выраженности изменений углеводного обмена выявило сопоставимую однонаправленную количественную динамику во всех 3-х группах. Выявлены значимые положительные различия качественных показате-лей по численности пациентов с целевыми уровнями ИРИ в 2-й группе с 1-й и 3-й [Z=-2,12, p=0,04; Z=-2,92, p=0,003]. Отмечено значимое положительное количе-ственное влияние на показатели абдоминального ОТ, ИМТ в 1-й группе, при этом значимая положительная качественная динамика по показателям ИМТ<30 и ИМТ=25,0–29,9 отмечена в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й [Z=-3,15, p=0,001; Z=-2,84, p=0,004] и [Z=2,32, p=0,02; Z=3,06, p=0,002], соответ-ственно. Сравнительный анализ динамики состояния углеводного обмена и ан-тропометрических показателей представлен в таблице 3.5.3.

Таблица 3.5.3 – Сравнение степени изменения показателей углеводного обмена и антропометрических у пациентов с СД 2 т в 3-х группах ($\Delta M \pm m$, ΔM %)

| Параметры | 1-я Группа Сиофор /n=30/ | 2-я Группа Фозикард /n=30/ | 3-я Группа Симгал /n=30/ | Достоверность различий | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | | | | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
| Δ ГН, ммоль/л % Δ | -0,55 \pm 0,5 8,9% | -1,21 \pm 0,48 17,6% | -0,57 \pm 0,39 8,9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ НЬА1с,% % Δ | -0,57 \pm 0,16 7,4% | -0,37 \pm 0,25 4,9% | -0,43 \pm 0,24 5,6% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ДИРИ, мЕд/л натошак,% Δ | 4,27 \pm 1,85 43,8% | 3,19 \pm 3,4 17,8% | 1,89 \pm 3,24 13,9% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ НОМА-IR % Δ | 0,92 \pm 0,63 34,7% | -0,68 \pm 1,1 11,9% | -0,3 \pm 0,98 7% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ ОТ, см % Δ | -2,47 \pm 0,62 2,5% | -1,79 \pm 0,62 1,8% | -0,3 \pm 0,29 0,3% | >0,05 | <0,01 | <0,05 |
| Δ ОТ/ОБ % Δ | 0,002 \pm 0,01 0,2% | -0,01 \pm 0,01 1,4% | 0,004 \pm 0,01 0,4% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ МТ, кг % Δ | -2,46 \pm 0,55 2,9% | -0,72 \pm 0,49 0,9% | -0,4 \pm 0,36 0,5% | <0,05 | <0,01 | >0,05 |
| Δ ИМТ, кг/м ² % Δ | -0,94 \pm 0,21 3,1% | -0,22 \pm 0,17 0,7% | -0,05 \pm 0,13 0,2% | <0,05 | <0,01 | >0,05 |

Таким образом, изменения углеводного обмена не различимы во всех 3-х группах. Однако благоприятные изменения косвенных признаков инсулинорезистентности (ОТ, ИМТ) наиболее выражены в группе метформина.

Выявлена сопоставимая выраженность влияния терапии по направленности и силе воздействия на динамику количественных показателей риска по SCORE во всех 3-х группах. Снижение риска по PROCAM в группе симвастатина достигнуто значимое в сравнении с группой фозиноприла. При анализе динамики риска ОКС отмечены значимые положительные изменения в группе симвастатина в сравнении с группой фозиноприла.

По качественным показателям отмечены достоверные различия в динамике показателей: по SCORE менее 1% в 3-й группе в сравнении с 2-й [$Z=2,23$, $p=0,03$], по SCORE от 5 до 9% в 2-й группе – с 1-й, 3-й [$Z=-4,04$, $p=0$], по SCORE $\geq 10\%$ в 2-й группе – с 1-й [$Z=2,47$, $p=0,01$], PROCAM <10% в 3-й группе – с 1-й, 2-й

[$Z=-1,52$, $p=0,03$; $Z=-3,23$, $p=0,001$], по PROCAM<30% в 1-й, 3-й группах – с 2-й [$Z=-2,29$, $p=0,02$]. Сравнительный анализ степени изменения риска по SCORE и PROCAM представлен в таблице 3.5.4.

Таблица 3.5.4 – Сравнение степени изменения риска по шкалам SCORE, PROCAM в 3-х группах пациентов с СД 2 т ($\Delta M \pm m$, ΔM %)

| Параметры | 1 – я Группа Сиофор /n=30/ | 2 – я Группа Фозикард /n=30/ | 3 – я Группа Симгал /n=30/ | Достоверность различий | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | | | | p1–2 | p1–3 | p2–3 |
| Δ SCORE%, % Δ | -1,97 \pm 0,74 20,9% | -2,10 \pm 0,57 28,6% | -2,93 \pm 0,85 31% | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Δ PROCAM%, % Δ . | -6,07 \pm 1,42 47,2% | -3,24 \pm 1,01 30,8% | -8,26 \pm 1,43 56,5% | >0,05 | >0,05 | <0,05 |

Таким образом, наиболее значимая динамика риска по шкалам SCORE и PROCAM достигнута в группе симвастатина, весомая динамика отмечена в группе метформина, менее выраженная динамика получена в группе фозиноприла.

Отмечено улучшение показателей клинического состояния пациентов во всех группах. В сравнительном аспекте получена достоверная положительная динамика показателей качества жизни в 1-й группе. Сравнительный анализ результатов: оценки клинического состояния пациентов, наличия симптомов нарушений сердечно-сосудистой деятельности, депрессивной симптоматики и самооценки состояния здоровья в 3-х группах не показал достоверных изменений и представлен на рисунке 3.5.1.

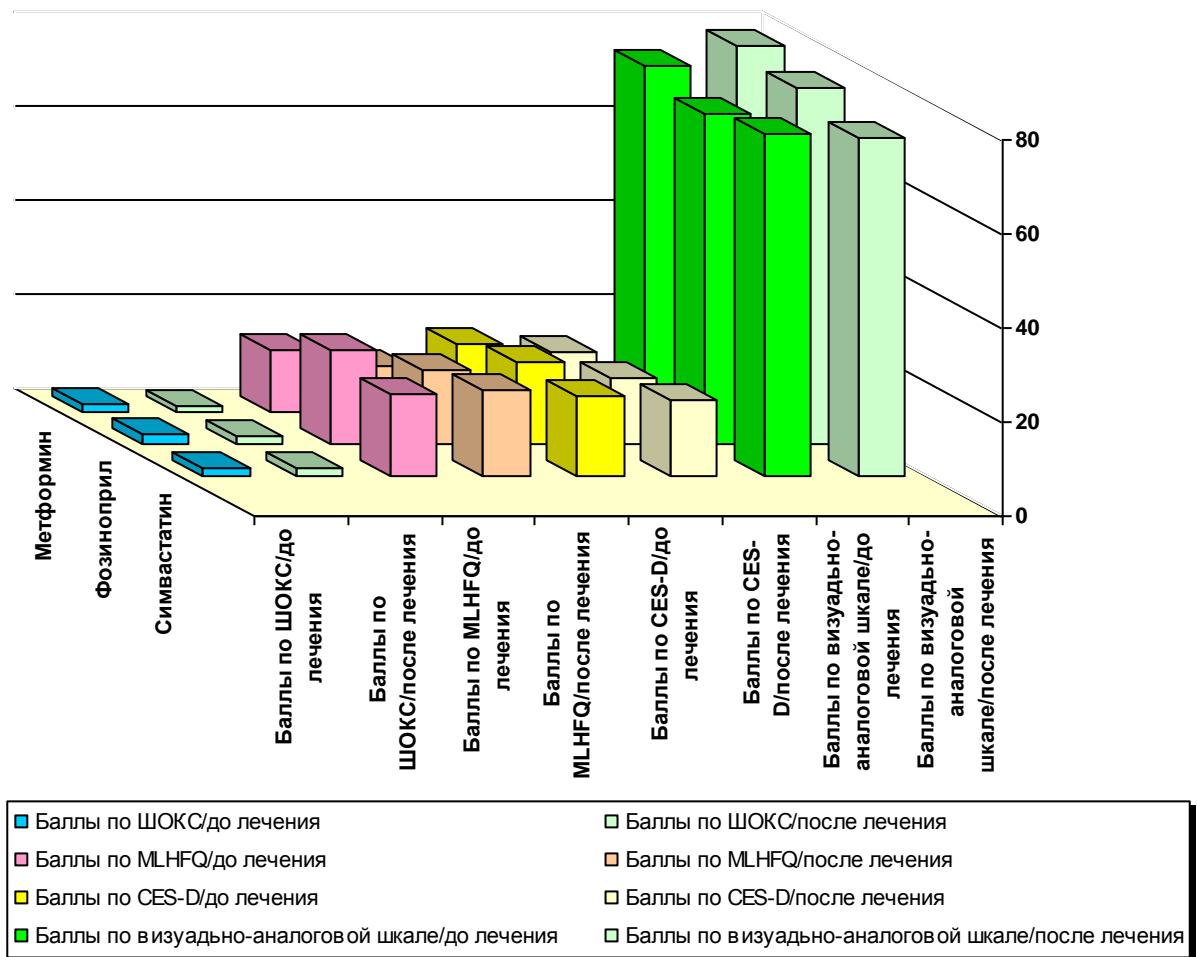


Рисунок 3.5.1 – Сравнение показателей по шкалам оценки клинического состояния и результатов анкетирования пациентов с СД 2 т в изучаемых группах до и после 12 недель терапии

Во всех группах получены общие положительные клинические реакции: уменьшение перебоев в работе сердца, пастозности голеней, снижение уровня САД. Динамика клинических симптомов в абсолютных значениях – количество пациентов, предъявлявших жалобы, представлена на рисунке 3.5.2.

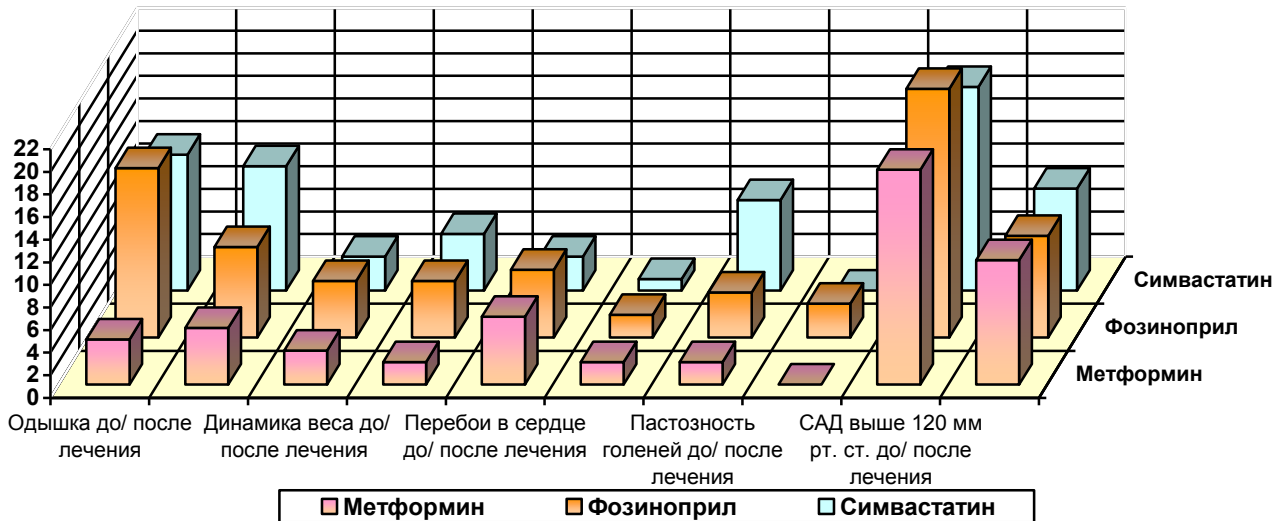


Рисунок 3.5.2 – Сравнение динамики проявлений клинических симптомов у пациентов с СД 2 т исследуемых групп до и после 12 недель терапии

Таким образом, динамика изучаемых показателей во всех 3х группах носила однонаправленный характер, но сила сдвига имела существенные количественные и качественные различия, что обеспечило приоритет симвастатина в интегральных показателях КВР по шкалам SCORE и PROCAM. Незначительно уступает симвастатину метформин в основном по параметрам липидных изменений. Фозиноприл по динамике КВР по шкалам SCORE и PROCAM имеет наименьшее значение. В целом исследуемые препараты положительно влияли на психосоциальные факторы КВР и КЖ пациентов.

Результаты данной главы отражены в следующих работах:

1. Чернышева, С.Ю. Сравнительная эффективность влияния метформина (Сиофор), фозиноприла (Фозикард), симвастатина (Симгал) на состояние инсулинорезистентности, показатели углеводного и пуринового обмена, С-реактивного белка и уровень артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин // Популяционное здоровье. Наш вклад в его укрепление : сб. науч. работ. – Челябинск, 2009. – С. 115–117.
2. Чернышева, С.Ю. Сравнительная эффективность влияния метформина (Сиофор), фозиноприла (Фозикард), симвастатина (Симгал) на липидный обмен и перекисное окисление липидов-антиоксидантную систему (ПОЛ-АОС) у больных

сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, Э.Н. Коробейникова // Популяционное здоровье. Наш вклад в его укрепление : сб. науч. работ. – Челябинск, 2009. – С. 120–122.

3. Чернышева, С.Ю. Сравнительная эффективность влияния метформина (Сиофор), фозиноприла натрия (Фозикард) и симвастатина (Симгал) на функциональное эндотелия и микроальбуминурию у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин // Мед. наука и образование Урала. – 2010. – Т.11, №1 (61). – С. 48–53.

4. Чернышева, С.Ю. Влияние терапии метформином, фозиноприлом натрия, симвастатином на динамику экскреции альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С.Ю. Чернышева, А.И. Кузин, О.В. Камерер // Современные медицинские технологии в здравоохранении : сб. материалов Всерос. Науч.-практ. Конф. С международным участием, посвящ. 85-летию Управления здравоохранения Администрации г. Челябинска : в 2-х т. – Челябинск : Изд-во ЧелГМА, 2012. – Вып. XI, Т.2. – С. 200–202.

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе риска по шкале SCORE для стран с высоким КВР и СД 2 т и риска по шкале PROCAM в наблюдаемой группе пациентов выявлены повышенные средние значения, соответствующие высокому риску по шкалам SCORE и PROCAM.

В формирование КВР существенный вклад внес индивидуальный компонент. Исследуемая группа пациентов на 76 % состояла из женщин, возраст пациентов был менее 60 лет у 68,9%, целевые уровни АД отмечены у 53,3%, ХС-ЛПВП у 38,9%, ТГ у 54,4%, некурящие пациенты составляли 86% группы, что обусловило в целом в группе высокий КВР по шкале SCORE. Вместе с тем у пациентов отмечены дополнительные факторы высокого риска: увеличение ТКИМ/ОСА у 80%, наличие АСБ у 46,7%, МАУ у 34,4%, низкий уровень ХС-ЛПВП у 61,1%, повышенный уровень СРБ у 77,8%. При оценке риска по PROCAM, с расширенным спектром анализируемых ФР у 70 (77,8%) пациентов отмечен умеренный риск.

Из числа пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE у 24 (26,67%) бессимптомное поражение органов-мишеней отмечено: у 66,67%, увеличение ТКИМ/ОСА, у 54,17% наличие АСБ, у 37,50% увеличение ЭАМ; при этом одновременное увеличение ТКИМ/ОСА и ЭАМ у 4,17%, увеличение ТКИМ/ОСА и наличие АСБ у 12,50%; увеличение ТКИМ/ОСА и ЭАМ с наличием АСБ у 29,17% пациентов. Из числа пациентов с умеренным риском по шкале PROCAM бессимптомное поражение органов-мишеней отмечено: у 74,29% увеличение ТКИМ/ОСА, у 34,29% наличие АСБ, у 48,57% увеличение ЭАМ; при этом одновременное увеличение ТКИМ/ОСА и ЭАМ у 21,43%, увеличение ТКИМ/ОСА и наличие АСБ у 35,71%, увеличение ЭАМ и наличие АСБ у 18,57% пациентов; увеличение ТКИМ/ОСА и ЭАМ с наличием АСБ у 12,85% пациентов. В результате полученные оценки риска по шкалам SCORE и PROCAM не в полной мере отражали значения истинного индивидуального КВР у наблюдаемых пациентов. Кроме того, в нашем исследовании у 100% пациентов отмечена повышенная активность ПОЛ и гиперпродукции NO и его метаболитов у 98,7% пациентов. Со-

гласно литературным данным, у пациентов с СД в условиях ОС, являющегося одним из патогенетических факторов СД 2 т, усилено образование активных форм кислорода, при активации ПОЛ, что сопровождается снижением синтеза NO eNO-синтетазой, а также его биодоступности [91,244,341,342,349]. Гиперпродукция NO у пациентов в нашем исследовании, возможно, обусловлена повышенной активностью индуцибельной NO-синтетазой (iNO-синтетаза). Причиной повышенной активности iNO-синтетазы могут быть хроническое воспаление, стресс.

При применении метформина в исследуемой группе выявлены значимые положительные сдвиги: максимальные – в снижении риска по шкале PROCAM на 47,2%, по шкале SCORE на 20,9 %; умеренные – в виде снижения показателей липидного обмена: ИА на 26,1%, ХС-ЛПНП на 19,5%, ОХС на 11,3% и повышения ХС-ЛПВП на 14,5%, уменьшения активности ПОЛ: снижения индекса окисления ДК, E232/220 в гептановой фазе на 16,4%; минимальные – в виде снижения: показателей гемодинамических (САД на 8,2% и ДАД на 4,4%) и углеводного обмена (HbA1c на 7,4%), антропометрических параметров (в целом по группе (ОТ на 2,5%, МТ на 2,93%, ИМТ на 3,1%) и у мужчин ОТ на 1,69%, МТ на 3,14 %, ИМТ на 3,13%; у женщин (ОТ на 2,85%, МТ на 2,78%, ИМТ на 2,95%). Выявлены положительные тенденции к уменьшению гиперактивности нитрооксидэргического статуса (NO на 12,78%, NO₂ на 16,65%), каталазы эритроцитов на 11,19%.

Снижение риска по шкалам SCORE и PROCAM при использовании терапии метформином у пациентов в анализируемой группе согласуются с данными исследований Evans J.M. et.al.(2006 г.), в котором сердечно-сосудистая смертность стала в 3,7 раза меньше и Johnson J.A. (2002, 2005 гг.), где также было отмечено снижение госпитализаций и кардиоваскулярной смертности на 19% [162,204,205].

Достигнутое в группе при терапии метформином снижение показателей липидного и углеводного обмена, антропометрических параметров сопоставимо с данными Древаль А.В. и соавт. (2008 г.), Балаболкин М.И. и соавт (2005 г.) и De-Fronzo R.A., Goodman A.M. (1995) где у пациентов с СД 2 т отмечено снижение ОХС, ТГ, HbA1c, ИМТ, МТ [10,13,33,146], данными Мычка В.Б., Чазовой И.Е. (2005), где у пациентов с НТГ и АГ отмечено снижение ОХС, ЛПНП, МТ, ИМТ

[69], а также с результатами исследования BIGRO, в котором у пациентов с АО при терапии метформином достигнуто снижение МТ, ИРИ, ОХС [133].

В исследуемой группе выявлена перестройка ПОЛ с сохраняющейся активностью процессов пероксидации фосфолипидов и уменьшением активности пероксидации ТГ, что не полностью согласуется с данными исследования Esteghamati A. et.al. (2012), в котором у пациентов с выявленным впервые СД 2 т терапия метформином способствовала снижению маркеров ОС [161]. В анализируемой группе выявлено снижение каталазы эритроцитов, что может свидетельствовать о сохраняющейся активности ОС [349], и противоположно данным Pavlovie D. et.al. (2000), где отмечено повышение активности основных антиоксидантов (СОД, каталазы, глутатиона), уменьшение продукции РФК, липидной пероксидации при терапии метформином [290].

В анализируемой группе отмечено снижение гиперактивности нитроксидэргического статуса: NO на 12,78% и NO₂ на 16,65%, что может быть объяснено снижением повышенной активности iNOS-синтетазы при перестройке в ПОЛ, при отсутствии уменьшения СРБ. В исследовании Кузнецова И.С. и соавт.(2012 г), напротив, было продемонстрировано достоверное увеличение исходно сниженного уровня NO₂, при тенденции к нормализации углеводного и липидного обмена, ОТ у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином, что было объяснено повышением биодоступности NO [53]. Увеличение уровня NO, его метаболитов при терапии метформином отмечены в исследованиях Мычка В.Б., Чазовой И.Е. (2005) [69], Meaney E. (2008) [254].

При применении фозиноприла в анализируемой группе выявлены значимые положительные сдвиги: максимальные – в снижении риска по PROCAM на 30,8%, по SCORE на 28,6%; умеренные – в липидном статусе в виде снижения: ХС-ЛПНП на 15%, ОХС на 9,5% и гемодинамических показателей: САД на 11% и ДАД на 6,9%; минимальные – в виде снижения антропометрических показателей: ОТ на 1,8%, ОТ/ОБ на 1,4%. Выявлены положительные тенденции к снижению показателей: углеводного обмена (ГН на 17,6% и НвА1с на 4,9%); антропометрических параметров у женщин (ОТ на 1,3%, ОТ/ОБ на 2,2%, МТ на 1,2%, ИМТ на

1,3%); ПОЛ-АОС (индекса окисления ШО,Е400/220 в изопропанольной фазе на 56%, увеличение каталазы сыворотки на 22,5%).

Снижение риска по шкалам SCORE и PROCAM при терапии фозиноприлом в целом сопоставимо с данными исследований HOPE, EUROPA, FACET, где при терапии иАПФ достигнуто уменьшение риска кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2 т [157,336,339,361].

В анализируемой группе достигнуто значимое снижение гемодинамических показателей, что имело ведущее значение в снижении КВР. Достигнуты целевые уровни АД у 81,3% пациентов, полученные результаты сопоставимы с данными исследований FLIGHT, FOPS, ФЛАГ, ФАСОН, где целевые уровни АД отмечены у 80% пациентов при терапии иАПФ [46,47,116,278].

В изучаемой группе выявлены положительные изменения в липидном статусе в виде значимого снижения ОХС, ХС-ЛПНП, что согласуется с данными исследований ПРАВИЛО (периндоприл), где у пациентов с АГ, выявлено значимое снижение ОХС, ХС-ЛПНП, повышение ХС-ЛПВП [72]. В исследовании Muchka V. и соавт. (2001г) у пациентов с СД 2 типа и АГ и в исследовании Негода С.В. (2011 г.) у пациентов с ожирением и АГ также выявлены сопоставимые изменения в липидном спектре крови [71,265]. В исследовании Jandrain B. у пациентов с СД 2 т и АГ после 1 год терапии иАПФ отмечено повышение ХС-ЛПВП [202]. Однако подобный позитивный липидкорректирующий эффект не выявлен у пациентов с СД 2 т в исследовании FACET (фозиноприл) [336].

Достигнутое в группе снижение антропометрических показателей у женщин не согласуется с данными Тушовой А.Ф. и соавт (2008), где у пациентов с АГ и СД 2 т при терапии спираприлом не выявлена динамика антропометрических показателей [95].

В исследуемой группе выявлены положительные тенденции в состоянии углеводного обмена аналогично результатам, полученным в исследовании Аметова А.С. и соавт 1999г.[6]. Напротив, в исследовании FACET подобное влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2 т не было выявлено [336].

В исследуемой группе гемодинамические изменения при терапии фозиноприлом не сопровождались существенными морфологическими изменениями в сосудистой стенке, динамикой маркеров ДЭ, что согласуется с результатами исследований SCAT (эналаприл), PRAT-2 (рамиприл) [246,338]. Однако благоприятное опосредованное влияние иАПФ на ТКИМ и в целом на ФЭ у пациентов с СД 2 т продемонстрировано в ряде исследований с фозиноприлом Migdalis I. (1997г.), Fogari R. (2002г.), а также у пациентов с АГ в исследованиях RHYLLIS (фозиноприл), MICRO-HOPE (рамиприл), [156,160,167,258,364]. Возможно, полученные данные обусловлены краткостью срока наблюдения за пациентами.

В наблюдаемой группе подтверждается хорошая переносимость фозиноприла, отмечены положительные изменения физического психо-эмоционального статуса, что согласуется с данными исследований FLIGHT, ФАСОН, ФЛАГ [47,46,116].

Таким образом, интегральный превентивный эффект терапии фозиноприлом связан с множественными кардиометаболическими изменениями, в результате как прямого, так и опосредованного действия, обусловленными блокадой РААС, способствующими улучшению прогноза у пациентов с высоким КВР. Однако, из-за краткости наблюдения не все ожидаемые положительные эффекты терапии фозиноприлом получены в анализируемой группе.

Оценивая эффективность использования симвастатина в наблюдаемой группе, выявлены значимые положительные сдвиги: максимальные – в снижении риска по шкале PROCAM на 56,5%, по шкале SCORE на 31%, показателей липидного спектра крови ХС-ЛПНП на 38,5%, ИА на 34,8%; умеренные – в виде снижения показателей ОХС на 25%, каталазы эритроцитов на 20,9%, снижения гиперпродукции NO на 16,26% и NO₃ на 19,67% и повышения ХС-ЛПВП на 21%; минимальные – в виде уменьшения показателя ремоделирования стенки сосуда – ТКИМ/ПОСА на 9,37%, гемодинамических – САД на 5,8%, ДАД на 4,4%. Кроме того, отмечены положительные тенденции к увеличению показателя вазорегулирующей функции эндотелия (ЭНВД на 33,6%), к снижению показателей: липид-

ного обмена – ТГ на 13,9%, ПОЛ – МДА на 10,4%, углеводного обмена – НВА1с на 5,6%.

Снижение риска по шкалам SCORE и PROCAM при использовании терапии симвастатином у пациентов в наблюдаемой группе согласуется с данными исследований: 4S, HPS, CARE, CARDS, ASCOT-LLA, [137,138,182,299,320]. В исследовании HPS у пациентов с СД 2 т, при терапии симвастатином, не отмечено зависимости от возраста, пола, наличия АГ, МТ, стажа и типа СД, от исходного состояния липидного спектра [62,138].

Достигнутое в анализируемой группе снижение показателей липидного спектра крови имело ведущее значение в снижении КВР в данной группе и сопоставимо с результатами вышеуказанных исследований. Кроме того, в исследовании CARDS у пациентов с СД 2 т достигнуто сопоставимое с полученными нами результатами снижение ОХС на 26%, ХС-ЛПНП на 40% [137].

В исследуемой группе отмечено уменьшение гиперпродукции NO и его метаболитов, обусловленное, вероятно, повышенной активностью iNO-синтетазы, вследствие недостатка eNOS-синтетазы на фоне высокой активности ПОЛ, субклинического воспаления. В наблюдаемой группе получена тенденция к снижению МДА и увеличению ЭНВД, что в целом указывает на тенденцию к восстановлению ФЭ и согласуется с экспериментальными данными и клиническими данными Marcetou M.E. et.al. (2006 г.), в которых продемонстрировано, что терапия симвастатином снижает маркеры ОС у пациентов с гиперхолестеринемией и СД [250]. Однако в клинических данных на фоне терапии статинами не было отмечено улучшение вазодилатационной ФЭ [44,322,350].

В исследуемой нами группе пациентов выявлена положительная динамика ТКИМ/ПОСА, что согласуется с данными исследований MAAS, JUST, в которых у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией на фоне терапии симвастатином отмечено замедление прогрессирования АС изменений коронарных сосудов [260,263]. В исследовании SCAT отмечено замедление прогрессирования АС поражения коронарных артерий, при этом значимого снижения смертности и частоты ОИМ не было отмечено [127].

Полученная в исследуемой группе тенденция к нормализации углеводного обмена согласуется с данными Старковой Н.Т. и соавт., где было отмечено, что терапия симвастатином у пациентов с СД 2 т способствовала компенсации углеводного обмена: ГН снизилась на 23%, ИРИ на 52% [87]. Противоположные данные продемонстрированы в исследованиях Tokanto et.al (2006), где терапия аторвастатином 10 мг/сут. в течение 3-х мес. у пациентов с СД 2 т способствовала достоверному увеличению НвА1с на 5,9% [335] и Koh K.K. et al., (2010) у пациентов с гиперхолестеринемией было отмечено повышение уровней НвА1с, тощакового ИРИ, ИР [220].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование, в котором СД 2 т рассматривается через призму его ССО, позволяет в определенной степени переоценить и переосмыслить роль различных факторов в исходе заболевания. У подавляющего большинства наблюдаемых пациентов с СД 2 т исходно выявлено нарушение вазорегулирующей ФЭ на фоне гиперактивации нитроксидэргической системы, что возможно объясняется повышенной активностью iNO-синтазы, повышенной активностью процессов ПОЛ и ассоциируется со структурным сосудистым ремоделированием. Динамика КВР по шкалам SCORE и PROCAM также не всегда объективно отражает истинный статус по прогнозу ССО у пациентов с СД 2 т, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований. Согласно проведенному исследованию, одним из показателей, дающих дополнительное представление о риске ССО и его динамике у пациентов с СД 2 т, является характеристика структурного поражения сосудистой стенки.

Разработанные в исследовании регрессионные модели (уравнения) отражают иерархию формирования дополнительного риска по SCORE и PROCAM по интегральным характеристикам структурного и морфологического сосудистого ремоделирования, ФЭ, АОС, а также углеводных и липидных нарушений. Причем в обеих регрессионных моделях характеристики структурного сосудистого ремоделирования занимают ведущие позиции.

Разработанные пространственные корреляционные модели формирования дополнительного риска по шкалам SCORE и PROCAM отличаются более фундаментальным подходом, в котором имеются как регулируемые процессы, так и их регуляторные механизмы, причем последние присутствуют на всех уровнях моделей. В многомерных пространственных корреляционных моделях формирования дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM выделено 3 уровня, которые можно рассматривать как этапы их формирования. Базовый третий уровень (пусковой) может приводить к развитию ССО, включает в себя общие нозологические

моменты: стаж АГ и СД 2 т, нарушения метаболических процессов в виде сложившихся и устойчивых интегральных маркеров нарушений углеводного и липидного обмена, активности ПОЛ-АОС и ДЭ. Второй (стабилизирующий) уровень включает в себя: системные проявления метаболических нарушений, таких как индекс НОМА, ОТ, МК и маркеры активности ПОЛ-АОС. Второй уровень завершает каскад метаболических процессов в итоговом первом горизонтальном уровне с выходом на интегральные параметры структурно-метаболического моделирования.

Другим важным моментом является установление вертикальных связей в моделях формирования дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM. Первая вертикальная ветвь характеризовала связь КВР по SCORE и PROCAM с активностью ПОЛ-АОС. Вторая вертикальная ветвь характеризует связь с комплексом структурно-функциональных характеристик сосуда. Третья вертикальная ветвь ассоциировалась с комплексными нарушениями углеводного и липидного обмена и активностью состояний ИР, ДЭ, ПОЛ-АОС. Каждая из ветвей имеет равнозначное влияние на формирование дополнительного КВР.

Представленные результаты характеризуют два методологических подхода к созданию модели формирования дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM. Первая модель (уравнение регрессии) имеет плоскостной характер и ориентирована на традиционные факторы КВР. Вторая пространственная модель акцентирует внимание не столько на факторы КВР, сколько на их модуляторы, в качестве которых можно рассматривать ПОЛ-АОС, нитроксидэргический статус и ДЭ.

Кроме того, принципиально важно, что при изучении влияния терапии анализируемыми препаратами получено, во-первых, что более значимым ФР являются не нарушения углеводного и липидного обмена в их количественном эквиваленте, а механизмы, опосредованно действующие на их регуляцию, такие как состояние выраженности ОС, ИР, гиперпродукция NO и его метаболитов. Во-вторых, важным моментом является не только исходная выраженность отклонений, а также степень их изменений под влиянием терапии метформином, фозино-

прилом, симвастатином. В-третьих, важным звеном в формировании КВР являются маркеры активности ОС, которые могут существенно влиять на количественный результат кардиоваскулярного прогноза.

При сравнении особенностей влияния метформина, фозиноприла, симвастатина на степень изменения дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM установлены следующие закономерности. Метформин формирует степень изменений по шкале SCORE за счет преимущественной динамики липидных показателей и в меньшей степени за счет выраженной динамики углеводного обмена, что, на конечном этапе, на уровне структурно-метаболических нарушений, приводит к значимому влиянию показателей АОС, структурного сосудистого ремоделирования. Фозиноприл формирует степень изменений по шкале SCORE за счет преимущественной динамики показателей ИР и ДЭ, с формированием на уровне структурно-метаболического ремоделирования с высокой значимостью влияния динамики углеводного обмена, маркеров скорости окисления липидов. Симвастатин формирует степень изменений по шкале SCORE за счет динамики показателей ИР и ДЭ, без значимого влияния динамики липидного спектра, что, в конечном счете, приводит к существенной роли скорости пероксидации липидов и нитроксидэргического статуса.

Метформин формирует степень изменений дополнительного КВР по шкале PROCAM за счет превалирующих изменений маркеров активности ОС и в меньшей степени за счет выраженности динамики липидных и углеводных нарушений, что на уровне структурно-метаболического ремоделирования приводит к существенному влиянию динамики интегральных показателей структурного сосудистого ремоделирования и липидного обмена. Фозиноприл формирует степень изменений по шкале PROCAM за счет преимущественной динамики маркеров активности ОС и в меньшей степени за счет динамики ИР, что на уровне структурно-метаболического ремоделирования приводит к определяющему влиянию динамики липидного обмена. Симвастатин формирует изменения риска по PROCAM за счет преимущественной динамики показателей ИР, в меньшей степени – ДЭ, что, в конечном счете, приводит к определяющей роли изменений в липид-

ном и нитроксидэргическом статусе на уровне структурно-метаболического ремоделирования.

Таким образом, при оценке прогностического эффекта различных ЛП следует ориентироваться не только на их прямой фармакологический механизм действия, но и на последовательные сдвиги метаболических показателей, связанных с пусковыми фармакологическими механизмами и конечным результатом в виде изменения КВР, что может послужить основой для концептуально-ориентированной комплексной фармакотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по шкалам SCORE (8,18%) и PROCAM (14,25%) имеет 3 дополнительных пути формирования: 1) оксидативный и нитроксидэргический стресс (у 100%); 2) метаболический – нарушения углеводного, липидного обмена и инсулинорезистентности (у 100%); 3) структурно-метаболическое ремоделирование стенки сосуда, проявляющееся эндотелиальной дисфункцией в виде нарушений эндотелийзависимой (у 90%) и эндотелийнезависимой (у 51,1%) вазодилатации, увеличением ($\geq 0,9$ мм) толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий (у 80%) и субклиническим атеросклерозом (у 46,7% пациентов).

2. Положительное влияние на степень снижения глобального кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE ($-\Delta 20,9\%$, $p < 0,05$) и PROCAM ($-\Delta 47,2\%$, $p < 0,01$), при включении в терапию метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ассоциировано с влиянием на два пути формирования дополнительного риска: модификацией оксидативного стресса в виде начальных изменений обмена липопротеидов низкой плотности ($r = +0,94$); структурного ремоделирования сосудов в виде начальных изменений инсулинорезистентности ($+\Delta$ иммунореактивный инсулин, $r = +0,40$).

3. Положительное влияние на степень снижения кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE ($-\Delta 28,6\%$, $p < 0,01$) и PROCAM ($-\Delta 30,8\%$, $p < 0,01$) при включении в терапию фозиноприла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с влиянием на три пути формирования дополнительного риска: модификацией оксидативного стресса в виде начальных изменений инсулинорезистентности ($-\Delta$ индекс инсулинорезистентности, $r = +0,70$); метаболических нарушений в виде динамики маркеров воспаления ($-\Delta$ C-реактивный белок, $r = +0,48$) и структурного ремоделирования сосудов в виде динамики гемодинамических показателей ($-\Delta$ систолическое артериальное давление, $r = +0,42$).

4. Положительное влияние на степень снижения дополнительного кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE ($-\Delta 31\%$, $p < 0,01$) и PROCAM ($-\Delta 56,5\%$, $p < 0,01$) при включении в терапию симвастатина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с влиянием на два пути формирования дополнительного риска: модификацией оксидативного стресса в виде начальных положительных изменений углеводного обмена ($-\Delta$ гликозилированный гемоглобин, $r = -0,38$); метаболических нарушений в виде первичных изменений абдоминального ожирения ($+\Delta$ объем талии / объем бедер, $r = +0,43$).

5. При сравнительном анализе установлено, что общим механизмом снижения степени дополнительного кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при применении метформина, фозиноприла и симвастатина является модификация перекисного окисления липидов, а особенности заключаются в дополнительной значимости изменения структурного ремоделирования сосудов для фозиноприла и выраженности степени изменения метаболических показателей для симвастатина.

6. Отмечена положительная динамика некоторых психосоциальных факторов на фоне 12 недельной терапии метформином, фозиноприлом в виде улучшения качества жизни ($-\Delta 2,54\%$, ($p < 0,05$)), ($-\Delta 22,05\%$, ($p < 0,01$)), соответственно и уменьшение выраженности депрессивной симптоматики в группах терапии метформином ($-\Delta 12,15\%$, ($p \leq 0,05$)) и фозиноприлом ($-\Delta 19,48\%$ ($p < 0,05$)); улучшение самочувствия пациентов в группе терапии фозиноприлом ($+\Delta 8,13\%$, ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется у пациентов с сахарным диабетом 2 типа оценивать кумулятивный сердечно-сосудистый риск, как совокупность глобального по шкалам SCORE и PROCAM и дополнительного кардиоваскулярного риска, наиболее информативными показателями которого, являются толщина комплекса интима-медия общих сонных артерий ($\geq 0,9$ см), экскреция альбумина с мочой (>30 мг/сут) и наличие атеросклеротических бляшек общих сонных артерий.
2. С целью оценки дополнительного кардиоваскулярного риска при применении лекарственных препаратов рекомендуется использование степени и направленности изменения кардиометаболических показателей холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, объема талии, экскреции альбумина с мочой, индекса массы тела, гликозилированного гемоглобина.
3. Выраженность динамики дополнительного кардиоваскулярного риска при применении метформина зависит от исходно высоких значений показателей иммунореактивного инсулина, индекса массы тела, объема талии, а также от степени изменения гликозилированного гемоглобина, холестерина липопротеидов низкой плотности.
4. Выраженность динамики дополнительного кардиоваскулярного риска при применении фозиноприла зависит от исходно высоких значений показателей систолического артериального давления, отношения объема талии к объему бедер, глюкозы натощак, а также от степени изменения индекса инсулинорезистентности.
5. Выраженность динамики дополнительного кардиоваскулярного риска при применении симвастатина зависит от исходно высоких значений показателей индекса атерогенности, толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий, а также от степени изменения индекса массы тела, гликозилированного гемоглобина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АО – абдоминальное ожирение
АОС – антиоксидантная система
АС – атеросклероз
АСБ – атеросклеротическая бляшка
ББ – бета-адреноблокаторы
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ВДП/НДП – верхние / нижние дыхательные пути
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ГН – глюкоза натощак
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДК – диеновые конъюгаты
ДЛП – дислипидемия
ДПН – диабетическая полинейропатия
ДАРП - диабетическая ангиоретинопатия
ДЭ – дисфункция эндотелия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖТ – жировая ткань
ИА – индекс атерогенности
ИБС - ишемическая болезнь сердца
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КВР – кардиоваскулярный риск
КДсСТ – кетодиены сопряженные с триеновыми

КЖ – качество жизни

КМР – кардиометаболический риск

КПГ – конечные продукты гликирования

ЛОСА/ПОСА – левая / правая общая сонная артерия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛП – лекарственные препараты

МАУ – микроальбуминурия

МДА – малоновый диальдегид

МК – мочевая кислота

МКБ – мочекаменная болезнь

МТ – масса тела

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОБ – объем бедер

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – общие полиеновые

ОС – оксидативный стресс

ОССН – общество специалистов по сердечной недостаточности

ОТ – объем талии

ОТ/ОБ – объем талии / объем бедер

ОХС – общий холестерин

ПДОА – периферический деформирующий остеоартроз

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПСМ – препараты сульфонилмочевины

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 т - сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОД – супероксиддисмутаза

СР – свободные радикалы

СРБ – С-реактивный белок

СРО – свободно-радикальное окисление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС - сердечно-сосудистые события

ТГ – триглицериды

ТКИМ/ОСА – толщина комплекса интима-медия общих сонных артерий

ФР – факторы риска

ФЭ – функция эндотелия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШО – основания Шиффа

ЭАМ – экскреция альбумина с мочой

ЭЗВД / ЭНВД – эндотелийзависимая / эндотелийнезависимая вазодилатация

АТII – ангиотензин II

eNO / iNO-синтетаза – эндотелиальная / индуцибельная NO-синтетаза

GLUT – 1 / – 4 – транспортер глюкозы типа – 1 / – 4

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

NO – оксид азота

NO₂ – нитрит

NO₃ – нитрат

SCORE – Systemic Coronary Risk Evaluation

PROCAM – Prospective Cardiovascular Munster Study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агеев, Ф.Т. Фозиноприл в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Русский мед. журн. – 2000. – Т.8, №2. – С. 94-98.
2. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – №1. – С. 22-25.
3. Адашева, В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии артериальной гипертонии: плеiotропные эффекты и дополнительные клинические преимущества / В. Адашева, В.С. Задионченко, М.В. Мациевич // Системные гипертензии. – 2008. – №2. – С. 55-59.
4. Александров, А.А. Метформин и сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета: «размышления у парадного подъезда» / А.А. Александров // Кардиология. – 2008. – Т.16, № 11. – С. 1544-1550.
5. Александров, А.А. Статины и сахарный диабет: ситуация парадокса / А.А. Александров // Русский мед. журн. – 2011. – №32. – С. 2076-2080.
6. Аметов, А.С. Исследование метаболических эффектов берлиприла-5 у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и артериальной гипертонией / А.С. Аметов, Е.В. Губина // Терапевт. арх. – 1999. – №10. – С. 22-25.
7. Аметов, А.С. Инсулиносекретция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С. Аметов // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Вып.48, №3. – С. 31-37.
8. Анциферов, М.Б. Применение аналогов инсулина пролонгированного действия в лечении сахарного диабета типа 2 (по данным международных и российских регистров) / М.Б. Анциферов // Фарматека. – 2010. – №3. – С. 1-4.
9. Аронов, Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы / Д.М. Аронов. – Москва : Триада Х, 2002. – 80с.
10. Балаболкин, М.И. Динамика ключевых медиаторов инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа при применении метформина

- (Формин Плива) [Электронный ресурс] / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов, Н.П. Гончаров [и др.]. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc./141502.htm> (дата обращения 17.06.2014).
11. Балаболкин, М.И. Бигуаниды: Антигипергликемическое и вазопротективное действия / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // *Consilium medicum*. – 2003. – Т.5, №9. – С. 487-491.
 12. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. – Москва, 2005. – 512 с.
 13. Балаболкин, М.И. Применение глибенкламида и метформина в виде препарата комбинированного действия в лечении сахарного диабета 2 типа препарате / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // *Русский мед. журн. Эндокринология*. – 2006. – Т.14, №13. – С. 977-982.
 14. Балаболкин, М.И. Профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // *Клиническая эндокринология*. – 2008. – №2. – С. 25-28.
 15. Басов, А.А. Сравнительная характеристика антирадикальной активности различных классов антиоксидантных средств в условиях окислительного стресса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Басов. – Ростов-на-Дону, 2007. – 22 с.
 16. Беленков, Ю.Н. Вклад различных факторов риска в сердечно-сосудистую смертность. Что их объединяет? / Ю.Н. Беленков // *Пленум. Прил. к журн. «Сердце»*. – 2006. – №5(5). – С. 1-3.
 17. Беркович, О.А. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца / О.А. Беркович, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова [и др.] // *Русский мед. журн.* – 2002. – Т.10, №19. – С. 874-877.
 18. Благосклонская, Я.В. Сахарный диабет типа II (инсулиннезависимый) / Я.В. Благосклонская, А.Ю. Бабенко, Е.И. Красильникова // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 2001. – № 3. – С. 17-23.

19. Богомолова, И.К. Оксид азота и его метаболиты как маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом / И.К. Богомолова, В.А. Махно // ЭНИ Забайкальский мед. вестн. – 2011. – № 1. – С. 140-146.
20. Бондарь, И.А. Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа: новые данные об известном препарате / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2010. – №1. – С. 14-18.
21. Буеверов, А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, М.В. Маевская // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – №3. – С. 2-7.
22. Визир, В.А. Роль блокады ренин-ангиотензиновой системы в современной стратегии модуляции кардиоваскулярного риска / В.А. Визир, А.Е. Березин // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. – 2007. – №229. – С. 13-17.
23. Волчегорский, И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. – №1. – С. 127-130.
24. Воробьева, С.В. Сосудодвигательная функция эндотелия при сахарном диабете и артериальной гипертензии / С.В. Воробьева, Е.В. Мишина // Бюл. СО РАМН. – 2005. – №3 (117). – С. 126-130.
25. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология / Д. Гарднер; пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. – Москва : Бином, 2010. – Кн.1. – 464 с.
26. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 1998. – №1. – С. 7-18.
27. Дедов, И.И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции / И.И. Дедов, А.А. Александров // Качество жизни. Медицина. – 2003. – №1. – С. 16-22.

28. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва : ООО Медицинское информационное агентство, 2006. – 344 с.
29. Демидова, Т.Ю. Коррекции инсулинорезистентности – рациональный способ управления сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / Т.Ю. Демидова. – Режим доступа : Режим доступа : <http://www.t-rasient.ru/articles/6239/>
30. Джанашия, П.Х. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции / П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Русский мед. журн. – 2008. – Т.16, №11. – С. 1561-1567.
31. Джексон, Р. Гипотензивное и гипохолестеринемическое лечение в зависимости от индивидуального кардиоваскулярного риска / Р. Джексон, К.М. Лэйвс, Д.А. Беннет [и др.] // Русский мед. журн. – 2008. – Т.16, №20. – С. 1312-1320.
32. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5-26.
33. Древаль, А.В. Влияние метформина углеводный и липидный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших медикаментозную сахароснижающую терапию / А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.В. Триголосова [и др.] // Сахарный диабет. – 2008. – №3. – С. 50-53.
34. Емченко, Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – №6. – С. 19-20.
35. Задионченко, В.С. Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца / В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, Л.Л. Ялымов // Русский мед. журн. – 2004. – Т.12, №9. – С. 513-518.
36. Заключение экспертов европейского общества кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-

- сосудистых заболеваниях // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2005. – №1. – С. 49-68.
37. Занозина, О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – №3. – С. 104-112.
38. Затейщиков, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщиков, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68-80.
39. Затейщиков, Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. – 2000. – Т.40, № 2. – С.14-17.
40. Звенигородская, Л.А. Оксид азота как маркер воспаления при стеатогепатите у больных с метаболическим синдромом / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова // Русский мед. журн. Болезни органов пищеварения. – 2008. – № 2. – С. 47-50.
41. Зилов, А.В. Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2 [Электронный ресурс] / А.В. Зилов. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc/a793702.htm> (дата обращения : 17.06.2014).
42. Ивашкин, В.Т. Оксид азота и инфаркт миокарда / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина // Бюл. НЦССХ им. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца. – 2004. – Т.5, №3. – С. 105-113.
43. Ивлева, А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II / А.Я. Ивлева. – Москва : Миклош, 1998. – 158 с.
44. Карпов, Р.С. Влияние 6-месячной терапии симвастатином на липидтранспортную функцию крови и состояние эндотелия у пациентов с сахарным

- диабетом и артериальной гипертензией / Р.С. Карпов, О.С. Кошельская, Т.Е. Сулова [и др.] // Кардиология. – 2006. – №1. – С. 27-31.
45. Карпов, Ю.А. Сердечно-сосудистая безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов, фокус на инновационные препараты [Электронный ресурс] / Ю.А. Карпов. – Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_7955.htm (дата обращения 17.06.2014).
46. Карпов, Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ) российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления / Ю.А. Карпов // Русский мед. журн. – 2001. – №10. – С. 406-410.
47. Карпов, Ю.А. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ) // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4, №5. – С. 261-265.
48. Карпов, Ю.А. Метформин как средство патогенетической терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / А.Ю. Карпов, А.Т. Шубина // Русский мед. журн. – 2010. – Т.18, №22. – С. 1312-1315.
49. Касаткина, С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2011. – №7. – С. 248-252.
50. Кононенко, И.В. Роль Глюкофажа в патогенетическом лечении сахарного диабета 2 типа / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Русский мед. журн. – 2010. – Т.18, №10. (№14) – С. 892-898.
51. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1998. – №1. – С. 16-19.
52. Кособян, Е.П. Современная концепция патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С. 55-64.

53. Кузнецов, И.С. Влияние метформина на Биодоступность оксида азота у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / И.С. Кузнецов, В.А. Сереженков, А.Ф. Ванин [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2012. – №1. – С. 29-33.
54. Кулаичев, А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA 6.0. /А.П. Кулаичев. – Москва : Информатика и компьютеры, 1999. – 340с.
55. Кухарчук, В.В. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) / В.В. Кухарчук, М.Г. Бубнова, Л.И. Котельницкая [и др.] // Кардиология. – 2003. – №5. – С. 42-47.
56. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов : учебное пособие для врачей / В.В. Долгов, В.Н. Титов, М.Г. Творогова [и др.]. – Тверь, 1999. – 55с.
57. Ланкин, В.З. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе / В.З. Ланкин // Бихимия. – 2007. – Vol. 72, №10. – С. 1330-1341.
58. Ланкин, В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестн. – 2008. – Т. 3, №1. – С. 60-68.
59. Ланкин, В.З. О роли свободных радикалов в атерогенезе / В.З. Ланкин // Кардиологический вестн. – 2009. – №1. – С. 62-63.
60. Ланкин, В.З. Глюкоза инициирует атерогенную окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности *in vitro* и у больных сахарным диабетом 2 / В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова, А.К. Тихазе [и др.] // Кардиологический вестн. – 2011. – №1. – С. 16-22.
61. Лупанов, В.П. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у больных хронической ишемической болезнью сердца. Акцент на фозиноприл / В.П. Лупанов // Русский мед. журн. – 2007. – Т.15, №4. – С. 309-315.

62. Лупанов, В.П. Применение статинов при первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом / В.П. Лупанов // Терапевт. – 2010. – №8. – С. 39-49.
63. Ляйфер, А.И. Система перекисного окисления липидов – Антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий / А.И. Ляйфер, М.Н. Солун // Пробл. эндокринологии. – 1993. – №1. – С. 57-59.
64. Мамедов, М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина; под ред. Р.Г. Оганова. – Москва, 2007. – 40 с.
65. Мктрумян, А.М. Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действия, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора / А.М. Мктрумян, Е.В. Бирюкова // Русский мед. журн. – 2006. – Т.14, № 27. – С. 1991-1996.
66. Мктрумян, А.М. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома / А.М. Мктрумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина [и др.] // Русский мед. журн. – 2009. – №10. – С. 692-698.
67. Мычка, В.Б. Медикаментозная коррекция нарушений углеводного обмена: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [Электронный ресурс] / В.Б. Мычка, И.Ю. Чазова. – Режим доступа : <http://www.consilium-medicum.cjm/medicum/article/17499/> (дата обращения 25.06.2009)
68. Мычка, В.Б. Влияние гиполипидемической терапии на инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consillium-medicum. – 2004. Приложение 1. – С. 16-18.
69. Мычка, В.Б. Возможности применения метформина у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, №11. – С. 889-892.
70. Мычка, В.Б. Лечение артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consillium medicum. – 2006. – Т.1, №1. – С. 14-16.

71. Недогода, С.В. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С.В. Недогода // Кардиология. – 2011. – №11. – С. 27-38.
72. Недогода, С.В. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики / С.В. Недогода, Т.Е. Морозова // Consillium Medicum. – 2012. – Т.14, №1. – С. 23-26.
73. Недосугова, Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции : дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Недосугова. – Москва, 2006. – 375 с.
74. Недосугова, Л.В. Эффективность метформина в профилактике сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете типа 2 и метаболическом синдроме / Л.В. Недосугова // Consilium medicum. – 2009. – №5. – С. 102-109.
75. Никонова, Т.В. Преимущества комбинированной пероральной сахароснижающей терапии в управлении сахарным диабетом типа 2 / Т.В. Никонова, Н.А. Талер // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2010. – №4. – С. 18-24.
76. Оганов, Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study / Р.Г. Оганов, А.А. Александров // Русский мед. журн. – 2002. – Т.10, №11. – С. 486-491.
77. Павлова, Е.В. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и концентрация церулоплазмина в крови у лиц старших возрастных групп больных хроническим обструктивным бронхитом / Е.В. Павлова, Э.Н. Коробейникова // Геронтология и гериатрия. – 2001. – Вып. №1. – С.174-176.
78. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012г.) (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice version 2012) // Рос. кардиологический журн. – 2012. – Т.4, №96, прил. 2. – 84 с.

- 79.Рекомендации ESH/ESC 2013г. по лечению артериальной гипертонии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P.1281-1357.
- 80.Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2007. – №4. – С. 71-99.
- 81.Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – Т.7, № 6 (прил. 2). – С.1-31.
- 82.Сагинова, Е.А. Формирование поражения почек у больных ожирением / Е.А. Сагинова, Е.А.Федорова, В.В.Фомин [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2005. – №5. – С. 36-41.
- 83.Сахарный диабет : острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестакова. – Москва : Медицинское информационное агенство, 2012. – 477с.
- 84.Смирнова, О.М. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете / О.М. Смирнова, Т.В. Никонова; под ред. И.И. Дедова. – Москва : Медицина, 2003. – 40 с.
- 85.Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом. Альтернативные методы диагностики и лечения / Р.М. Заславская, Е.У. Тулемисов, Л.В. Смирнова [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2006. – 264 с.
- 86.Стальная, И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – Москва : Медицина, 1977. – 305 с.
- 87.Старкова, Н.Т. Влияние гиполипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных са-

- харным диабетом 2 типа / Н.Т.Старкова, В.В. Долгов, А.Л. Давыдов // Пробл. эндокринологии. – 2003. – №1. – С. 24-26.
- 88.Сторожаков, Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Клиническая геронтология. – 2003. – Т.9, №1. – С. 23-28.
- 89.Стрюк, Р.И. Клиническая эффективность фозиноприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями / Р.И. Стрюк, Т.В. Петрова, Т.А. Орлова [и др.] // Кардиология. – 1999. – №7. – С. 13-16.
- 90.Сусеков, А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктаза при вторичной профилактике атеросклероза : 60 лет спустя / А.В. Сусеков // Consilium medicum. – 2005. – №11. – С. 896-903.
- 91.Терентьев, В.П. Изменения метаболизма оксида азота у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом / В.П. Терентьев, А.Д. Багмет, М.К. Лукьянчиков // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – №2. – С. 98-99.
- 92.Терещенко, С.Н. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / С.Н. Терещенко // Consilium medicum. – 2005. – №5. – С. 364-368.
- 93.Толкачева, В.В. Применение метформина у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда / В.В. Толкачева, С.В. Виллеваде, Ж.Д. Кобалава // Фармакотерапия. – 2010. – №2. – С. 16-23.
- 94.Топчий, Н.В. Возможные решения проблемы полиморбидности при артериальной гипертензии путем применения ингибиторов АПФ / Н.В. Топчий // Русский мед. журн. – 2010. – Т.18, №22. – С. 1372-1379.
- 95.Тушова, А.Ф. Опыт применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.Ф. Тушова, Т.В. Моругова, Г.Х. Мирсаева [и др.] // Сахарный диабет. – 2008. – №2. – С. 44-46.
- 96.Фомин, В.В. Артериальная гипертензия, сочетающаяся с атеросклеротическим поражением сонных артерий: назначать ли ингибиторы ангиотензин-

- превращающего фермента? / В.В. Фомин, С.В. Моисеев // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 99-102.
97. Цветкова, О.А. Гиполипидемическая терапия симвастатином / О.А. Цветкова, О.Л. Агапова // Русский мед. журн. – 2010. – №10. – С. 668-675.
98. Шалаев, С.В. Статины: сравнительная характеристика препаратов, контроль и цели лечения / С.В. Шалаев, З.М. Сафиуллина // Фарматека. – 2009. – №4. – С. 36-39.
99. Шевченко, О.П. Статины – ингибиторы ГМГ – КоА-редуктазы / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – Москва : Рефарм, 2003. – С.112.
100. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: влияние инсулинорезистентности и ее коррекции на сердечно-сосудистый прогноз / М.В. Шестакова // Болезни сердца и сосудов. – 2006. - №2. – С.4-7.
101. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: какие препараты первого ряда выбора? / М.В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2004. – Т.6, №9. – С. 631-635.
102. Шестакова, М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2 / М.В. Шестакова // Consilium medicum. – 2005. –Т.7, № 9. – С. 743-746.
103. Шилов, А. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом / А. Шилов, М. Мельник, А. Авшалумов [и др.] // Врач. – 2010. – №5. – С. 1-4.
104. Шумаев, К.Б. Механизм образования супероксидного радикала при взаимодействии L-лизина с дикарбонильными соединениями / К.Б. Шумаев, С.А. Губкина, Е.М. Кумскова [и др.] // Биохимия. – 2009. – Т.74, №4. – С. 568-574.
105. Яковенко, Э.П. Метаболические заболевания печени / Э.П. Яковенко // Фарматека. – 2003. – №10. – С. 31-39.
106. Abbasi, F. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease riskfactors in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Abbasi, J.W. Chu, T. McLaughlin [et al.] // Metabolism. – 2004. – Vol.53. – P. 159-164.

107. Albert, M.A. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation / CRP evaluation (PRINCE) study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 64-70.
108. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, №1. – P. 28-32.
109. Argaud, D. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes / D. Argaud, H. Roth, N. Weimsperger [et al.] // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol. 213, №3. – P. 1341-1348.
110. Assman, G. The Munster Heart Study (PROCAM) / G. Assman, P. Cullen, H. Schulte // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19, Suppl.A. – P. A2-A11.
111. Assman, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assman, P. Cullen, H. Schulte // Circulation. – 2002. – Vol.105. – P. 310-315.
112. Aydin, A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control / A. Aydin, H. Orhan, A. Sayal [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2001. – Vol. 34. – P. 65-70.
113. Bailey, C.J. Metformin-an update / C.J. Bailey // Gen Pharmacol. – 1993. – Vol. 24, №6. – P. 1299-1309.
114. Balkau, B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? / B. Balkau, E. Eschwege // Diabetes Obesity Metab. – 1999. – № 1, Suppl.1. – P. S23-S31.
115. Bast, A. Oxidants and antioxidants / A. Bast, G.R.M.M. Haenen, C.J.A. Doelman // Amer. J. Med. – 1991. – Vol. 91. – P. 2-13.
116. Berdah, J. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19435 hypertensive patients (FLIGHT Study) / J. Derdah, M. Guest, M. Salvador // Ann.Cardiol. Angiol. – 1998. – Vol.47. – P.169-175.

117. Berger, J.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients / J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol.55. – P.1169-1177.
118. Bhakdi, S. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation / S. Bhakdi, M. Tozewski, M. Klouche [et al.] // *Arteriosclerosis. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol.19. – P. 2348-2354.
119. Biasucci, L.M. C-reactive protein and dangerous liaisons / L.M. Biasucci // *Eur Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1560-1562.
120. Biasucci, L.M. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease / L.M. Biasucci, G. Liuzzo, C. Colizzi [et al.] // *Ital. Heart. J.* – 2001. – Vol.2, №3. – P. 164-171.
121. Bickel, C. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy on long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / C. Bickel, H.J. Rupprecht, S. Blankenberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol.89. – P. 901-908.
122. Bonnet, F. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study / F. Bonnet, M. Marre, J.M. Halimi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol.24, №6. – P. 1157-1163.
123. Borst, S.E. Metformin, but not exercise training, increases insulin responsiveness in skeletal muscle of Sprague-Dawley rats / S.E. Borst, H.G. Snellen // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 69, №13. – P. 1497-1507.
124. Briel, M. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Briel, G.G. Schwartz, P.L. Thompson [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – P. 2046-2056.
125. Burns, K. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney / K. Burns // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol.36, №3. – P.446-467.

126. Burt, A.D. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis / A.D. Burt, A. Mutton, C.P. Day // *Semin. Diagn. Pathol.* – 1998. – Vol.15. – P. 246-258.
127. Burton, J.R. Effects of long term cholesterol lowering on coronary atherosclerosis in patient risk factor subgroups: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) / J.R. Burton, K.K. Teo, C.E. Buller [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2003. – Vol.19. – P. 487-491.
128. Calles-Escandon, J. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective / J. Calles-Escandon, M. Cipolla // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol.22, №1. – P. 36-52.
129. Campbell, N.R.C. Barriers and remaining questions on assessment of absolute cardiovascular risk as a starting point for interventions to reduce cardiovascular risk / N.R.C. Campbell, N.A. Khan, S.A. Grover // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1683-1685.
130. Castelli, W. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study / W. Castelli, K. Anderson // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 80, Suppl. 2A. – P. 23-32.
131. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
132. Cermak, J. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor / J. Cermak, N.S. Key, R.R. Bach [et al.] // *Blood.* – 1993. – Vol.82. – P. 513-520.
133. Charles, M.A. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the van Willebrand factor in obese non-diabetic subjects: the BIGRO 1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity / M.A. Charles, P. Morange, E. Eshwege [et al.] // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21, №11. – P. 1967-1972.
134. Chau-Van, C. Metformin inhibits adenosine 5'- monophosphate-activated kinase action and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hy-

- pothalamic neurons / C. Chau-Van, M. Gamba, R. Salvi [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol.148, № 2. – P. 507-511.
135. Cirillo, M. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study / M. Cirillo, L. Senigalliesi, M. Laurenzi [et al.] // *Arch Intern Med*. – 1998. – Vol.158, №17. – P. 1933-1939.
136. Cirillo, M. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group / M. Cirillo, D. Stellato, M. Laurenzi [et al.] // *Kidney Int*. – 2000. – Vol. 58, №3. – P. 1211-1218.
137. Colhoun, H.M. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol.364. – P. 685-696.
138. Collins, R. Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes; a randomized placebo-controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P.2005-2016.
139. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conoy, K. Pyorola, A.P. Fitzgerald [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – P. 987-1003.
140. Coutinho, M. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: mataregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 year / M. Coutinho, H.C. Gerstein, Y. Wang [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol.22. – P. 233-240.
141. Creager, M.A. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans / M.A. Creager, J.P. Cooke, M.E. Mendelsohn [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 1990. – Vol. 86. – P. 228-234.

142. Cushman, W.C. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus / W.C. Cushman, G.W. Evans, R.P. Byington [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.362. – P. 1575-1585.
143. De Backer, G.J. A total cardiovascular risk estimate should not be used dichotomously / G.J. De Backer // *Hypertens.* – 2006. – Vol.24, №9. – P. 1697-1698.
144. De Zeeuw, D. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease / D. De Zeeuw, H.H. Parving, R.H. Henning // *J. Am. Soc Nephrol.* – 2006. – Vol.17, № 8. – P. 2100-2105.
145. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European Studies // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P. 654-674.
146. DeFronzo, R.A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group / R.A. DeFronzo, A.M. Goodman // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.333, №9. – P. 541-549.
147. Delles, C. Renal endothelial effects of antihypertensive therapy / C. Delles, R.E. Schmieder // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2004. – Vol.13. – P. 489-493.
148. Dell'Omo, G. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men / G. Dell'Omo, G. Penno, D. Giorgi [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 1. – P.1-8.
149. Dent, P. The molecular mechanism by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle / P. Dent, A. Lavoinne, S. Nakielny [et al.] // *Nature.* – 1990. – Vol. 348. – P. 302-307.
150. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease / American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; American Association // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1132-1133.
151. Diercks, G.F. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with Fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria

- (PREVEND-IT) / G.F. Diercks, W.M. Janssen, A.J. van Boven [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 635-638.
152. Drexler, H. Endothelial dysfunction: clinical implications / H. Drexler // *Prog. Cardiovascular Dis.* – 1997. – Vol. 39. – P. 287-324.
153. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121, 4Pt 1. – P. 1244-1263.
154. Eberlein, M. Rho-dependent inhibition of the induction of connective tissue growth factor (CTGF) by HMG CoA reductase inhibitors (statins) / M. Eberlein, J. Heusinger-Ribeiro, M. Goppelt-Struebe // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 133. – P. 1172-1180.
155. Ebert, B.L. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences / B.L. Ebert, J.D. Firt, P.J. Ratcliffe [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 29083-29089.
156. Effect of intensive blood –glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, №9131. – P. 854-865.
157. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
158. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // *Br. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 713-720.
159. Erdmann, E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes / E. Erdmann // *Int. J. Cardio.* – 2006. – Vol. 107. – P. 147-153.
160. Estasio, R.O. The effect of nifedipine as compared withenalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD Study / R.O. Estasio, B.W. Jeffers, W. Haitt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 645-652.

161. Esteghamati, A. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized clinical trial / A. Esteghamati, D. Eskandari, H. Mirmianpour [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32, №2. – P. 179-185.
162. Evans, J.M. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin / J.M. Evans, S.A. Ogston, A. Emslie-Smith [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 930-936.
163. Farquharson, C.A.J. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure / C.A.J. Farquharson, R. Butler, A. Hill [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 221-226.
164. Ferron, O. Hydroxy-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance / O. Ferron, C. Dessy, J.P. Desager [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol.103. – P. 113-118.
165. Festa Adostino, R. The Relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation / R. Festa Adostino, K. Williams, A.I. Karter // *Int. J. Obesity.* – 2001. – Vol.25, №10. – P. 1407-1415.
166. Flegal, K.M. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309. – P. 71-82.
167. Fogari, R. Effects of Amlodipine Fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients / R. Fogari, P. Preti, A. Zoppi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol.15. – P. 1042-1049.
168. Folli, F. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems / F. Folli, M.J.A. Saad, L. Velloso [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* – 1999. – Vol.107. – P. 133-139.
169. Fontbonne, A. Hyperriglyceridaemia as a Risk Factor of Coronary Heart Disease Mortality in Subjects with Impaired Glucose Tolerance or Diabetes. Re-

- sults from the 11-year Follow-up of the Paris Prospective Study / A. Fontbonne, E. Eschwege, F. Cambien [et al.] // *Diabetologia*. – 1989. – Vol.32. – P.300-304.
170. Frick, M.H. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease / M.H. Frick, O. Elo, K. Haapa [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 317. – P. 1237-1245.
171. Fried, L.F. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis / L.F. Fried // *Kidney Int*. – 2001. – Vol. 59. – P. 260-269.
172. Galle, J. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress / J. Galle, K. Heermeier // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 1999. – Vol.14. – P. 2585-2589.
173. Garber, A.J. Glyburide/Metformin Initial Therapy Study Group Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes / A.J. Garber, J. Larsen, S.H. Schneider [et al.] // *Diabetes Obes. Metab*. – 2002. – Vol.4. – P. 201-208.
174. Garber, A.J. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes / A.J. Garber, D.S. Jr Donovan, P. Dandona [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2003. – Vol.88. – P. 3598-3604.
175. Gasic, S. Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in borderline hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria / S. Gasic, O.F. Wagner, P. Fasching [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 1999. – Vol.12, №2 (Pt.1). – P. 217-222.
176. Gerstein, H.C. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / H.C. Gerstein, M.E. Miller, R.P. Byington [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545-2559.
177. Gillum, R.F. Pulse rate, coronary heart disease and death: NHANES I epidemiologic follow-up study / R.F. Gillum, D.M. Makue, J.J. Feldman // *Am. Heart J*. – 1991. – Vol.121, №1 (Pt.1). – P.172-177.

178. Gimbrone, M.A. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis / M.A. Gimbrone // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 67B-70B.
179. Giverts, M.M. Manipulation of the rennin-angiotensin system / M.M. Giverts // *Circulation.* – 2001. – Vol.104, №5. – P. 14-18.
180. Global Programms on Evidence for Health Policy. – Geneva : WHO, World Health Report, 2002. – 346 p.
181. Golay, A. Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus / A. Golay, J. Felber, R.A. DeFronzo // *Diabet Metab Rev.* – 1988. – Vol.4. – P. 727-747.
182. Goldberg, R.B. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infraction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial / R.B. Goldberg, M.J. Mellies, F.M. Sacks [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2513-2519.
183. Granger, C. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting- enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial / C. Granger, J. McMurray, S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 772-776.
184. Graninger, M. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation / M. Graninger, R. Reiter, C. Drucker [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2004. – Vol.44. – P. 335-339.
185. Griendling, K.K. Angiotensin II stimulates NADH and NADH oxydase activity in cultured vascular smooth muscle cells / K.K. Griendling, C.A. Minieri, J.D. Ollerenshow [et al.] // *Circ Res.* – 1994. – Vol.74, №6. – P. 1141-1148.
186. Grinnes, C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show / C.L. Grinnes // *J. Interv. Cardiol.* – 2006. – Vol.19. – P. 3-9.

187. Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // *The Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
188. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol.25. – P. 1105-1187.
189. Haffner, S. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema [et al.] // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 339. – P. 229-234.
190. Haffner, S.M. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the insulin Resistance Atherosclerosis Study / S.M. Haffner, R.J. D'Agostino, L. Mykkanen [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 562-568.
191. Hall, L.M.L. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing / L.M.L. Hall, R.T. Jung, G.P. Leese // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 251-252.
192. Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
193. Holman, R.R. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1577-1589.
194. Holman, R.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, №15. – P. 1565-1576.
195. Implication of United Kingdom Prospective Diabetes Study. American Diabetes Association // *Clinical Diabetes*. – 1999. – Vol. 17, №1. – P. 5-12.

196. Inoouye, M. Link between glycation and lipoperoxidation in red blood cells in diabetes / M. Inoouye, T. Mio, K. Sumino // *Clin Chim Acta.* – 1999. – Vol.285. – P. 35-44.
197. International Diabetes Federation, 2005. Global guideline for type 2 diabetes [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2005> (дата обращения: 23.06.2014).
198. Iozzo, P. Viewpoints on the way to the consensus session. Where does insulin resistance start? The adipose tissue / P. Iozzo // *Diabetes. Cure.* – 2009. – Vol.32, Suppl.2. – P. 168-173.
199. Isles, C.G. Risk assessment in primary prevention of coronary heart disease: randomized comparison of three scoring methods / C.G. Isles, L.D. Ritchie, P. Murchie [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 690-691.
200. Jager, A. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study / A. Jager, P.J. Kostense, G. Nijpels [et al.] // *Diabetologia.* – 1998. – Vol. 41, № 6. –P. 694-700.
201. James, WPTJ. Overweight and Obesity / WPTJ. James, R. Jackson-Leach, C.N. Mhurdu [et al.] // *Comparative Quantification of Health Risk: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors* / ed. M. Ezzati, A.D. Lopez, A. Rodgers [et al.]. – Geneva : WHO, 2003. – P. 497-596.
202. Jandrain, B. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension / B. Jandrain, C. Herbaut, J.C. Depoorter [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92. – P. 91-94.
203. Jenesen, J.S. Microalbuminuria is associated with a fourfold increased risk of ischemic heart disease among hypertensive patients / J.S. Jenesen, B.F. Feldt-Rasmussen, S. Strandgaard [et al.] // *Ugeskr.Laeger.* – 2002. – Vol.164, №32. – P. 3773-3777.
204. Johnson, J.A. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes / J.A. Johnson, S.R.

- Majumdar, S.H. Simpson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 2244-2248.
205. Johnson, J.A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes / J.A. Johnson, S.H. Simpson, E.L. Toth [et al.] // *Diabet. Med.* – 2005. – Vol.22. – P. 497-502.
206. Johnstone, M.T. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / M.T. Johnstone, S.J. Creager, K.M. Scales [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 2510-2516.
207. Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice // *Heart*. – 2005. – Vol. 91, Suppl. 5. – P. V1-V52.
208. Jones, C.A. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey / C.A. Jones, M.E. Francis, M.S. Eberhardt [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 445-459.
209. Julius, S. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker / S. Julius, S.D. Nesbitt, B.M. Egan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1685-1697.
210. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular risk factors : the Framingham Study / W.B. Kannel, D.L. McGee // *Circulation*. – 1979. – Vol. 59. – P. 8-13.
211. Kannel, W.B. The Framingham study: its 50-year legacy and future promise / W.B. Kannel // *J. Atheroscler Thromb.* – 2000. – Vol. 6. – P. 60-66.
212. Kao, J. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention / J. Kao, J. Tobis, R.L. McClelland [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol.93. – P. 1347-1350.
213. Kaptoge, S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol.375. – P. 132-140.
214. Kekalainen, P. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes / P. Kekalainen, H. Sarlund, K. Pyorala // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol.22, №1. – P. 86-92.

215. Kim, Y.W. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats / Y.W. Kim, S.Y. Park, J.Y. Kim [et al.] // *J. Androl.* – 2007. – Vol. 28, №4. – P. 555-560.
216. Klausen, K.P. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death / K.P. Klausen, H. Scharling, G. Jensen [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46, №1. – P. 33-37.
217. Klausen, K.P. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cardiovascular diseases / K.P. Klausen, H. Scharling, J.S. Jensen // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 260, №3. – P. 231-237.
218. Koenig, W. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Frohlich [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 237-242.
219. Koenig, W. C-reactive protein: risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic disease. Has the time come for including it in profile ? / W. Koenig // *Ital Heart J.* – 2001. – № 2. – P. 157-163.
220. Koh, K.K. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients / K.K. Koh, M.J. Quon, S.H. Han [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1209-1216.
221. Koning, L. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies / L. Koning, A.T. Merchant, J. Pogue [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol.28, №7. – P. 850-856.
222. Kramer, C.K. A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults / C.K. Kramer, D. von Muhlen, J.L. Gross [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 5039-5044.

223. Krysiak, R. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes / R. Krysiak, B. Okople, Z. Herman // *Drugs*. – 2003. – Vol.63. – P. 1821-1854.
224. Kudob, A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake / A. Kudob, A. Mastsuki // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 239-244.
225. Kuller, L.H. Relation of CRP and coronary heart disease in the nested case control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shatten [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 1996. – Vol. 144, № 6. – P. 537-547.
226. Kureishy, Y. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals / Y. Kureishy, Z. Luo, I. Shiojima [et al.] // *Nat. Med.* – 2000. – Vol.6, № 9. – P. 1004-1100.
227. Kurukulasuriya, R. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes (abstract) / R. Kurukulasuriya, M.A. Banerji, R. Chaiken // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48. – P.A315.
228. Laakso, M. Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes / M. Laakso, K. Pyorola // *Metabolism*. – 1988. – Vol. 39. – P. 117-122.
229. Laasko, M. Epidemiology of Diabetic Diabetic Dyslipidemia / M. Laasko // *Diabetes Rev*. – 1995. – Vol.3. – P. 408-422.
230. Lamanna, C. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials / C. Lamanna, M. Monami, N. Marchionni [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2011. – №13 (3). – P. 221-228.
231. Lamounier-Zepter, V. Human adipocytes secrete new cardiodepressant factors: a direct link between obesity and heart failure [Electronic resource] / V. Lamounier-Zepter, C. Look, W.H. Schunk // *Endocrine Abstracts*. – Mode of access : [http:// www. endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016oc6.2.htm](http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0016/ea0016oc6.2.htm)) (дата обращения 02.06.2011)

232. Lankin, V. Atherosclerosis as a free radical pathology / V. Lankin // *Excerpta Med Int Congr Ser.* – 1992. – Vol. 98. – P. 385-388.
233. Lankin, V.Z. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze // *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation : Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects, NATO Science Series / etc. ed. A. Tomasi.* – Amsterdam : IOS Press, 2003. – Vol. 344. – P. 218-231.
234. Lau, T. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets / T. Lau, P.O. Carlsson, P.S. Leung // *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47. – P. 240-248.
235. Laufs, U. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase / U. Laufs, V.L. La Fata, J.K. Liao // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 31725-31729.
236. Lehto, S. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes / S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala [et al.] // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P. 63-68.
237. Lehto, S. Dyslipidemia and Hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM / S. Lehto, T. Ronnema, S.M. Haffner [et al.] // *Diabetes.* – 1997. – Vol.89. – P.1354-1359.
238. Lento, S. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes / S. Lento, T. Ronnema, K. Pyorala [et al.] // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43. – P. 148-155.
239. Lewington, S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.

240. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 2844-2850.
241. Libby, P. Mechanism of plaque stabilization with statins / P. Libby, M. Aikawa // *Am. J. Card.* – 2003. – Vol.20. – P. 4A-8B.
242. Liu, L. The felodipine event reduction (FEVER) study: a randomised long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2157-2172.
243. Lonn, E.M. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE) / E.M. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al] // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P. 919-925.
244. Loscalzo, J. Molecular mechanisms of atherosclerosis / J. Loscalzo. – London : Taylor & Francis, 2006. – 433 p.
245. Lowensteyn, I. Can computerized risk profiles help patients improve their coronary risk? The results of the Coronary Health Assessment Study (CHAS) / I. Lowensteyn, L. Joseph, C. Levinton [et al.] // *Prev Med.* – 1998. – Vol.27. – P. 730-737.
246. MacMahon, S. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or occlusive arterial disease / S. MacMahon, N. Sharpe, G. Gamble [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 438-443.
247. MacMahon, S. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration – Second cycle of analyses [Electronic resource]: abstracts of the 13th meeting of hypertension. – June 13-17, 2003; Milan, Italy – Mode of access : <http://www.medscape.com> (дата обращения 13.10.2005)
248. Mamputu, J.C. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence / J.C. Mamputu, N.F. Wiernsperger, G. Renier // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29, №4 (Pt 2). – P. 6S71-6S76.

249. Mannucci, E. Effect of metformin on glucagons-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects / E. Mannucci, A. Ognibene, F. Cresmasco [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, №3. – P. 489-494.
250. Marcetou, M.E. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects / M.E. Marcetou, E.A. Zacharis, D. Nokitovich [et al.] // *Angiology*. – 2006. – Vol. 57. – P. 211-216.
251. Maresca, F. Obesity and ischemic heart disease. Is there a link between wellness' diseases? / F. Maresca, G.L. D'Ascoli, F. Ziviello [et al.] // *Monaldi Arch. Chest. Dis*. – 2011. – Vol. 76, №1. – P. 13-21.
252. Mather, K.J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus / K.J. Mather, S. Verma, T.J. Anderson // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2001. – № 5. – P. 1344-1350.
253. McCarron, P. The incidence and etiology of stroke in the Caerpbilly and Speedwell Collaborative Studies II; risk factors for ischaemic stroke / P. McCarron, R. Greenwood, P. Ehwood [et al.] // *Public Health*. – 2001. – Vol. 115. – P. 12-20.
254. Meaney, E. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: The Mefisto Study / E. Meaney, A. Vela, V. Samaniego // *J. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. – 2008. – Vol. 35, №8. – P. 895-903.
255. Mensencamp, A.P. Hepatic steatosis and very low density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E / A.P. Mensencamp, L.M. Havekens, F. Romijn [et al.] // *J. Hepatology*. – 2001. – Vol. 35, №6. – P. 816-823.
256. Mercuri, M. Quantitative ultrasonographic evaluation of the carotid arteries in hypertensior / M. Mercuri, K. Devi // *J. Cardiovasc. Risk*. – 1995. – Vol. 2. – P. 27-33.
257. Metclaf, P. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia / P. Metclaf, J. Baker, A. Scott [et al.] // *Clin Chem*. – 1992. – Vol. 38. – P. 1802-1808.

258. Migdalis, I.N. Effect of Fosinopril sodium on early carotid atherosclerosis in diabetic patients with hypertension / I.N. Migdalis, B. Gerolimou, G. Koza-nidou [et al.] // *J. Med.* – 1997. – Vol.28. – P.371-380.
259. Mitheux, G. Glucose utilization is suppressed in the gut of insulin-resistant high fat-fed rats and is restored by metformin / G. Mitheux, F. Rajas, C. Zitoun // *Biochem Pharmacol.* – 2006. – Vol. 72, №12. – P. 1757-1762.
260. Mizuno, K. A randomized, open-label, comparative study of simvastatin plus diet versus diet alone on angiographic retardation of coronary atherosclerosis in adult Japanese patients: Japanese utilization of simvastatin therapy (JUST) study / K. Mizuno // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol.26. – P. 878-888.
261. Mogensen, C.E. The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications / C.E. Mogensen // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37. – P. S2-S6.
262. Montgomery, A.A. Evaluation of computer based clinical decision supportsystem and risk chart for management of hypertension in primary care: randomized controlled trial / A.A. Montgomery, T. Fahey, T.J. Peters [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol.320. – P. 686-689.
263. Multicentre Anti-Atheroma Study Group // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1997. – Vol.111, Suppl.1. – P. 257-263.
264. Murakami, T. Two patients whose diabetes mellitus deteriorated after the administration of atorvastatin and for whom intensive insulin therapy was instituted / T. Murakami, K. Mizuno // *J Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 455.
265. Mychka, V. Effect of perindopril in 24-hours ambulatory blood pressure monitoring, carbohydrates and lipids metabolism in patients with mild and moderate arterial hypertension and metabolic syndrome / V. Mychka, V. Gomostaev, V. Dmitriev [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19, suppl.2. – P. 283.
266. Mylonas, C. Lipid peroxidation and tissue damage / C. Mylonas, D. Kouretas // *In vivo.* – 1999. – Vol.13, №3. – P. 295-309.

267. Naruse, M. Insulin resistance and vascular function / M. Naruse, A. Tanabe, S. Takagi [et al.] // *Nippon Rinsho*. – 2000. – Vol. 58, №2. – P. 3447.
268. Natali, A. Effects of meformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review / A. Natali, E. Ferrannini // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49, №3. – P. 434-441.
269. Nathan, D.M. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, №1. – P. 193-203.
270. Nawano, M. Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, improves insulin sensitivity by enhancing signal transduction via insulin receptor substrate proteins and improving vascular resistance in the Zucker fatty rat / M. Nawano, M. Anai, M. Funaki [et al.] // *Metabolism*. – 1999. – Vol. 48. – P. 1248-1255.
271. Nichols, G.A. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update / G.A. Nichols, C.M. Gullion, C.E. Koro // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27. – P. 1879-1884.
272. Niedowicz, D.M. The role of oxidative stress in diabetic complications / D.M. Niedowicz, D.L. Daleke // *Cell Biochem Biophys*. – 2005. – Vol. 43, №2. – P. 289-330.
273. Niskanen, L. Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Diabetic Patients on First-line Therapy With an ACE Inhibitor Compared With a Diuretic/ Beta-blocker-based Treatment Regimen: A Subanalysis of the Captopril Prevention Project / L. Niskanen, T. Hendner, L. Hansson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol.24. – P. 2091-2096.
274. Nissen, S.E. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein; and Coronary Artery Disease / S.E. Nissen, E. Tuxcu, P. Schoenhagen [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 352, №1. – P. 29-38.

275. Nissen, S.E. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol.295, №13. – P. 1583-1584.
276. Nomura, S. Losartan and simvastatin inhibit platelet activation in hypertensive patients / S. Nomura, A. Shouzu, S. Omoto [et al.] // *J. Thromb Thrombolysis*. – 2004. – Vol. 18. – P. 177-185.
277. Ochodnický, P. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage / P. Ochodnický, R.H. Henning, R.P. van Dokkum [et al.] // *Cardiovasc Pharmacol*. – 2006. – Vol. 47, Suppl. 2. – P. 151-162.
278. O'Grady, P. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics / P. O'Grady, K.F. Yee, R. Lins, B. Mangold // *Brit. J. Clin. Pharmacology*. – 1999. – Vol. 48. – P. 375-381.
279. Okazaki, S. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – P. 1061-1068.
280. Opie, L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: the advance continues / L.H. Opie. – 3 ed. – New York : University of Cape Town Press, 1999. – 275 p.
281. Ousterga, M. Effect of guinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VALIS Study) / M. Ousterga, A.A. Voors, Y.M. Pinto [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2001. – Vol. 87. – P. 542-546.
282. Panza, J.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension / J.A. Panza, P.R. Casino, C.M. Kicoyne [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol.87, №5. – P. 1468-1478.
283. Parving, H.H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy / H.H. Parving // *J. Diabetes Complications*. – 1996. – Vol.10, № 3. – P. 133-135.

284. Pasaoglu, H. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Pasaoglu, B. Sancak, N. Bukan // *Tohoku J Exp Med.* – 2004. – Vol. 203. – P. 211-218.
285. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2165-2168.
286. Pasceri, V. C-reactive protein induces MCP-1 expression by endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T.H. Yeh // *Europ. Heart J.* – 2001. – Abstract Suppl. 3. – P. 372.
287. Pasceri, V. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri, J. Chang, J.T. Willerson [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2531-2534.
288. Patel, A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 829-840.
289. Patel, A. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.]; ADVANCE Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560-2572.
290. Pavlovie, D.D. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes / D.D. Pavlovie, R. Kocic, G. Kocic [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2000. – Vol. 2, №4. – P. 251-256.
291. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 499-511.

292. Pedrinelli, R. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension / R. Pedrinelli, O. Giampietro, F. Carmassi [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 14-18.
293. Pedrinelli, R. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension / R. Pedrinelli, G. Dell'Omo, V. Di Bello [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. – Vol. 24, №12. – P. 2414-2419.
294. Perella, M.A. Endothelium – derived relaxing factor in regulation of basal cardio-pulmonary and renal function / M.A. Perella, G.F.L. Hidebrand, K.B. Margulis // *Am. J. Physiology*. – 1991. – Vol. 261. – P. 323-328.
295. Perriello, G. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformine in NDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production / G. Perriello, P. Misericordia, E. Volpi [et al.] // *Diabetes*. – 1994. – Vol. 43, №7. – P. 920-928.
296. Pignoli, P. Intimal plus medial of arterial wall; the direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1339-1408.
297. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1083-1096.
298. Purnell, J. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome / J. Purnell, J. Brunzell // *Curr. Opin Lipidol*. – 1997. – Vol. 8, №1. – P. 17-22.
299. Pyarola, K. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analyses of the Scandinavian Simastatin Survival Study (4S) / K. Pyarola, T.R. Pedersen, J. Kjekshus [et al.] // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 614-620.
300. Ray, K.K. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trial / K.K. Ray, S.D. Seshasai, S. Wijesuriya [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1765-1772.

301. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol.27. – P. 2121-2158.
302. Redon, J. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hypertension / J. Redon, A. Miralles, J.M. Pascual [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol.15, №1. – P. 79-86.
303. Remuzzi, G. Albuminuria as early test for vascular disease / G. Remuzzi, J.J. Weening // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 556-557.
304. Ridker, P.M. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 1997. – Vol. 336. – P. 973-979.
305. Ridker, P.M. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 839-844.
306. Ridker, P.M. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol.100. – P. 230-235.
307. Ridker, P.M. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2000. – Vol. 342. – P. 836-843.
308. Ridker, P.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 344, №26. – P. 1959-1965.
309. Ridker, P.M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352, №1. – P. 20-28.

310. Ridker, P.M. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195-2207.
311. Roivainen, M. Infection, inflammation, and the risk of coronary heart disease / M. Roivainen, M. Viik-Kajander, T. Palosuo [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 252-257.
312. Ross, R.N. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease / R.N. Ross // *The New England Journal of Medicine.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
313. Salonen, R. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B-mode ultrasonography: inter and intraobserver variability / R. Salonen, A. Happonen, J.M. Salonen // *Ultrasound Med Biol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 225-230.
314. Sardo, M.A. Effects of simvastatin treatment on sI_CAM_1 and sE_selectin levels in hypercholesterolemic subjects / M.A. Sardo, M. Castaldo, M. Cinguegrani [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol.155. – P. 143-147.
315. Sasaki, J. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism / J. Sasaki, M. Iwashita, S. Kono [et al.] // *J. Atheroscler Thromb.* – 2006. – Vol. 13. – P. 123-129.
316. Scherer, P.E. Adiponectin: its multiple roles / P.E. Scherer // *Diabetic Medicine.* – 2006. – Vol. 23, Suppl.4. – P. 43
317. Schneider, H.J. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality / H.J. Schneider, N. Friedrich, J. Klotsche [et al.] // *JCEM.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1777-1785.
318. Schrader, J. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol.24, №3. – P. 541-548.
319. Scribner, A. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress / A. Scribner, J. Loscatzo, C. Napoli // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 482. – P. 95-99.

320. Sever, P.S. The ASCOT Investigation. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P.S. Sever, B. Dahlof, N.R. Poulter [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149-1158.
321. Sharma, A.M. Angiotensin Blokade Prevents Type 2 Diabetes by Formation of Fat Cells / A.M. Sharma, J. Janke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol.40. – P.609-612.
322. Sheu, W.H. Endothelial dysfunction is not reversed by simvastatin treatment in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia / W.H. Sheu, B.L. Juang, W.J. Lee // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 1224-1225.
323. Simon, D. Mortality in a representative sample of diabetic patients in France – the ENTERED Study / D. Simon // *EASD 44 Annual Meeting*. – Geneva, 2008. – Abstract 416.
324. Simons, L. Effects of atorvastatin, monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia / L. Simons, D. Sullivan, J. Simons [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1998. – Vol.137. – P. 197-203.
325. Stacker, R. The role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stacker, J.F. Keaney // *Physiol Rev*. – 2004. – Vol. 84. – P. 1381-1478.
326. Stein, M.P. C-reactive protein binding to FcγRIIIa on human monocytes and neutrophils is allele-specific / M.P. Stein, J.C. Edberg, R.P. Kimberly [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2000. – Vol.105. – P. 369-376.
327. Steinberg, D. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity / D. Steinberg, S. Parthasarathy, T.E. Carew [et al.] // *N Engl J Med*. – 1989. – Vol. 320. – P. 915-924.
328. Stettler, C. Glycaemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials / C. Stettler, S. Allemann, P. Juni [et al.] // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 152. – P. 27-38.

329. Stokes, J. The relative importance of selected risk factors for various manifestations cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years of follow-up in the Framingham Study / J. Stokes, W.B. Kannel, P.A. Wol [et al.] // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75. – P. 65-73.
330. Stratton, I.M. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.L. Adler, H.A. Neil [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.
331. Sukhija, R. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients / R. Sukhija, S. Prayaga, M. Marashdeh [et al.] // *J Investig Med*. – 2009. – Vol. 57, №3. – P. 495-499.
332. Sum, C.F. The effect of intravenous metformine on glucose metabolism during hyperglycemia in type 2 diabetes / C.F. Sum, J.M. Webster, A.B. Johnson [et al.] // *Diabet Med*. – 1992. – Vol.9, №1. – P. 61-65.
333. Svensson, P. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a HOPE substudy / P. Svensson, U. de Faire, P. Sleight // *Hypertension*. – 2001. – Vol.38. – P. 28-32.
334. Takaguri, A. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction related to Glucose Uptake in 3T3L1 Adipocytes / A. Takaguri, K. Satoh, M. Itagaki [et al.] // *J Pharmacol Sci*. – 2008. – Vol.107. – P. 80-89.
335. Takano, T. Influences of statins on Glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / T. Takano, T. Yamakawa, M. Takahashi [et al.] // *J. Atheroscler thromb*. – 2006. – Vol. 13. – P. 95-100.
336. Tatti, P. Outcomes results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM / P. Tatti, M. Pahor, R. Byington [et al.] // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol.21, №4. – P. 597-605.
337. Tenenbaum, A. Status of glucose metabolism in patients with heart failure secondary to coronary artery disease / A. Tenenbaum, M. Motro, E.Z. Fisman [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2002. – Vol.90. – P. 529-532.

338. Teo, K.K. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin / Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) / K.K. Teo, J.R. Burton, C.E. Buller [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol.102. – P. 1748-1754.
339. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. – 2003. – Vol.358. – P. 1033-1041.
340. Tikellis, C. Improved islet morphology after blockade of the rennin-angiotensin system in the ZDF rat / C. Tikellis, P. Wookey, P. Candido // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 989-997.
341. Tomasian, D. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide / D. Tomasian, J.F. Keaney, J.A. Vita // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol.47. – P. 426-435.
342. Tong, X. Targeting the redox regulation of SERCA in vascular physiology and disease / X. Tong, A. Evangelista, R.A. Cohen // *Curr.Opin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10, №2. – P. 133-138.
343. Tsioufis, C. Diverse associations of microalbuminuria with C-reactive protein, interleukin-18 and soluble CD 40 ligand in male essential hypertensive subjects / C. Tsioufis, K. Dimitriadis, E. Taxiarchou [et al.] // *AM. J. Hypertens.* – 2006. – Vol.19, №5. – P. 462-466.
344. Tuomilehto, J. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus / R.A. De Fronso, E. Ferraninin, H. Keen [et al.] // *Intentional Textbook of Diabetes Mellitus*. – 3rd ed. – Milan : John Wiley Sons, 2004. – P. 1345-1370.
345. Turner, R.C. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) / R.C. Turner, H. Millns, H.A.W. Neil [et al.] // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316. – P. 823-828.

346. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317, №7160. – P. 703-713.
347. US Renal Data System : *USRDS 2002 annual data report* / US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – Bethesda, Maryland, 2002. – 116 p.
348. Van Belle, E. NO synthesis is involved in structural and function effects of ACE inhibitors in injured arteries / E. Van Belle, Jt Vallet Beno, J.-L. Anffray [et al.] // *Am. J. Physiology*. – 1997. – Vol.270, №1,2. – P. 298-305.
349. Van Guilder, G.P. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults / G.P. Van Guilder, G.L. Hoetzer, J.J. Greiner [et al.] // *Obesity*. – 2006. – Vol.14. – P. 2127-2131.
350. Van Venrooij, F.V. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F.V. VanVenrooij, M.A. van de Ree, M.L. Bots [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25. – P. 1211-1216.
351. Voss, R. Prediction of risk coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks / R. Voss, P. Cullen, H. Scule [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2002. – Vol.31. – P. 1253-1262.
352. Wagner, A.H. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation / A.H. Wagner, T. Kuhler, U. Reckscloss // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. – 2000. – Vol. 20. – P. 61-69.
353. Weiner, D.E. Kidney Disease, Framingham Risk Scores, and Cardiac and Mortality Outcomes / D.E. Weiner, H. Tighiouart, J.L. Griffith [et al.]. // *Am J Med*. – 2007. – №6. – P. 552.e1-552.e8.

354. Wiernsperger, N.F. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication / N.F. Wiernsperger, E. Bouskela // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29. – P. 6S77-6S57.
355. Will, J.C. Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C ? / J.C. Will, T. Byers // *Nutr Rev.* – 1996. – Vol. 54. – P. 193-202.
356. Wolf, P.A. Probability of stroke a risk profile from the Framingham study / P.A. Wolf, R.B. D'Agostino, A.J. Delanger [et al.] // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 312-318.
357. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk (WHO/ISH cardiovascular risk prediction charts). – Geneva, 2007. – 86 p.
358. Wu, MS. Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NDDM patients / M.S. Wu, P. Johnston, W.H. Sheu [et al.] // *Diabetes Care.* – 1990. – Vol. 13, №1. – P. 1-8.
359. Wulfele, M.G. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review / M.G. Wulfele, A. Kooy, D. de Zeeuw [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 256. – P.1-14.
360. Yla-Herttuala, S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis / S. Yla-Herttuala // *Drugs Today.* – 1994. – Vol. 30. – P. 507-514.
361. Yusuf, S. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342. – P. 145-153.
362. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 937-952.

363. Yuyun, M.N. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study / M.N. Yuyun, K.T. Khaw, R. Luben [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol.159. – P. 284-293.
364. Zanchetti, A. Different effects of antihypertensive regimens based on Fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M.G. Bond [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35, №12. – P. 2807-2812.
365. Zanchetti, A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve / A. Zanchetti // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol.31. – P. 2837-2840.
366. Zang, S. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells / S. Zang, X. Chen, T. Hsieh [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2002. – Vol.172, №2. – P. 333-334.
367. Zhang, Y. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial / Y. Zhang, X. Zhang, L. Liu [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1500-1508.
368. Zwka, T.P. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwka, V. Hombach, J. Tozowski // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 9. – P. 1194-1197.