

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Кузин Анатолий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Закирова Аляра Нурмухаметовна** – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой Клинической кардиологии ИДПО

**Шалаев Сергей Васильевич** - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой Кардиологии с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ППС, заслуженный деятель науки Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в «10-00» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.102.02,  
доктор медицинских наук, профессор



**ГРИШИНА**  
**Ирина Федоровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ** **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 т), приводя к мультифакторным нарушениям углеводного и жирового обмена, оксидативному стрессу (ОС), субклиническому воспалению, определяет прогноз продолжительности жизни пациентов и рассматривается как независимый фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых событий. (Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // Качество жизни. Медицина. – 2003. – №1. – С. 16-22.; Карпов Ю.А. Сердечно-сосудистая безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов, фокус на инновационные препараты [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_7955.htm](http://www.rmj.ru/articles_7955.htm).; 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.). Для изучения влияния множественных ФР используется стратегия оценки глобального кардиоваскулярного риска (КВР), которая базируется на анализе традиционных основных модифицируемых, немодифицируемых и дополнительных факторов (Мамедов М.Н., Чепурина Н.А, под ред. Р.Г. Оганова, Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике / Москва, 2007. – 40 с.; Global Programms on Evidence for Health Policy. – Geneva : WHO, World Health Report, 2002.; Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.). Эти же факторы КВР рассматриваются как характеристики дисфункции эндотелия (ДЭ) – фундаментального маркера сердечно-сосудистой патологии и в полной мере так же относятся к сахарному диабету.

В тоже время СД 2 т находится в тени кардиологии, до тех пор, пока к нему не присоединятся артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз (АС), где он рассматривается как в качестве одного из ФР, так и в рамках бессимптомного по-

ражения 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. Современная классификация СД (1999 г. ВОЗ с дополнениями) построена по этиологическому принципу, однако, не в полной мере отражает и не прогнозирует макроваскулярный исход.

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 персонифицированный подход, предполагает оценку индивидуальной реакции на те или иные мероприятия, что также требует 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 КВР по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов с СД 2 т с кардиометаболическими факторами и функцией эндотелия (ФЭ).

2. Изучить особенности динамики кардиометаболических факторов в формировании степени изменения глобального (по шкалам SCORE и PROCAM) и до-

полнительного КВР у пациентов с СД 2 т 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 СД 2 т 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 СД 2 т на фоне терапии статином – симвасти-тин (Симгал).

5. Провести сравнительный анализ динамики кардиометаболических факторов, формирующих степень изменения глобального (по шкалам SCORE и PROCAM) и дополнительного КВР у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином (Сиофор), фозиноприлом натрия (Фозикард), симвастатином (Симгал).

6. Оценить динамику некоторых психосоциальных факторов КВР у пациентов с СД 2 т 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 установлении связей различных видов обмена и их регуляции, характеризующих

дополнительный КВР с системных позиций, через призму глобального КВР. При этом эта оценка имела как прямой характер, в виде установленных ассоциаций КВР с дополнительными кардиометаболическими ФР, так и опосредованный характер, по методологии «от обратного», путем оценки степени изменения дополнительного КВР в зависимости от степени изменения кардиометаболических ФР на фоне лекарственной терапии. Исследование спланировано как открытое, проспективное, рандомизированное 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.

#### **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 ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

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 разрабатывались 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, представление 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.

### **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 специфического 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 ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

### **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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе МУЗ ГКБ № 4 г. Челябинска с декабря 2006 по июнь 2008 гг. В исследование вошли 90 пациентов согласно критериям включения: СД 2 т у пациентов с ИМТ 25,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, без инсулинотерапии, мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет и критериям исключения: СД 1 т, наличие документированного ССЗ, микро- и макроангиопатий. Исследование состояло из 2-х частей. Первая часть включала прямую одномоментную комплексную оценку формирования глобального и дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM. Во второй части проведена оценка степени

изменения глобального и дополнительного КВР по SCORE и PROCAM, под влиянием 12 недель терапии метформином, фозиноприлом, симвастатином. Пациенты были распределены на три равновеликие группы – по 30 человек методом простой рандомизации с использованием закрытых конвертов. Пациенты в группах были сопоставимы по возрастно-половому составу, антропометрическим, клинико-лабораторным показателям, характеру фармакотерапии. В течение 2-х недельного вводного периода пациентам проведен подбор и титрация доз сахароснижающей терапии (препараты сульфонилмочевины), за исключением из терапии метформина, и антигипертензивной терапии (блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы (ББ), индапамид), за исключением из терапии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Стандартная традиционная терапия, подобранная пациентам оставалась неизменной в течение последующих 12 недель. Пациенты 1-й группы дополнительно к сахароснижающей терапии получали метформин в суточной дозе 1700-2500 мг, пациенты 2-й группы дополнительно к антигипертензивной терапии получали фозиноприл в дозе 20 мг в сутки, пациенты 3-й группы дополнительно к сахароснижающей и антигипертензивной терапии получали симвастатин в дозе 20 мг в сутки в течение 12 недель. Комплексное исследование пациентов включало изучение показателей: клинических – сбор наследственного анамнеза, с выявлением заболеваний ближайших родственников, изучением анамнеза жизни и болезни, характера проводимой фармакотерапии; лабораторных – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерина липопротеидов низкой (ХС-ЛПНП) и высокой плотности (ХС-ЛПВП), индекс атерогенности (ИА), С-реактивный белок (СРБ), мочевая кислота (МК), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), глюкоза натощак (ГН), иммунореактивный инсулин (ИРИ), индекс инсулинорезистентности (ИР) (НОМА-IR), перекисное окисление липидов–антиоксидантная система (ПОЛ-АОС), оксид азота (NO), нитраты (NO<sub>3</sub>), нитриты (NO<sub>2</sub>), микроальбуминурия (МАУ); антропометрических – масса тела (МТ), объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ), индекс массы тела (ИМТ). Инструментальное

обследование включало: ультразвуковую доплерографию толщины комплекса интима-медия общих сонных артерий (ТКИМ/ОСА), плечевых артерий с проведением функциональных проб – эндотелийзависимая/эндотелийнезависимая вазодилатации (ЭЗВД/ЭНВД), измерение систолического/диастолического артериального давления (САД/ДАД). Исследование психосоциальных факторов проводилось с использованием Миннесотского вопросника «Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ), наличие депрессивной симптоматики у пациента с использованием вопросника CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), оценка здоровья пациента по визуальной шкале самооценки здоровья (ВАШ). Оценка КВР ССЗ проводилась по шкалам SCORE (в модификации для стран высокого КВР и СД 2 т), PROCAM (немодифицированная версия). 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). Всего проанализировано у каждого пациента с СД 2 т 64 показателя до и после 12 недель терапии исследуемыми лекарственными препаратами (ЛП), проанализировано за период исследования 11520 показателей.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с использованием статистической программы STATISTICA 6.0, компании Statsoft с возможностями параметрического и непараметрического анализа. Для оценки значимости различий средних величин использовался Т-критерий Стьюдента. Для определения корреляционных связей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Факторный, регрессионный анализ проводился с использованием методов вариационной статистики и статистического пакета SPSS. Качественный анализ проводился путем расчета отношения шансов 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. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA 6.0. /А.П. Кулаичев. – Москва : Информатика и компьютеры, 1999. – 340 с.). Результа-

ты исследования представлены в виде  $M \pm \delta$ , ДИ;  $\Delta M \pm m$ ,  $\Delta M\%$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Значение  $p$  в диапазоне от 0,06 до 0,09 рассматривали как тенденцию.

### Результаты собственных исследований

При обследовании 90 пациентов исходно было выявлено: увеличение ТКИМ ( $\geq 0,9$  мм) 72 (80%) и атеросклеротические бляшки (АСБ) ОСА отмечены у 42 (46,7%) пациентов; нарушение ЭЗВД, в том числе за счет недостаточной вазодилатации, у 34 (37,8%) и вазоконстрикции у 47 (52,20%) пациентов, при проведении пробы с НГ, целевые значения ЭНВД более 10% выявлены у 44 (48,89%) пациентов; повышенные уровни САД ( $>139$  мм рт. ст.) – у 39 (43,3%) и ДАД ( $>89$  мм рт. ст.) – у 14 (15,6%) пациентов; при исследовании нитроксидаэргического статуса повышенные значения NO – у 77 (85,6%), NO<sub>3</sub> – у 64 (71,1%), NO<sub>2</sub> – у 89 (98,7%) пациентов; МАУ – у 31 (34,44%) пациента; повышенные значения ОХС – у 83 (92,2%), ТГ – у 41 (45,6%), ХС-ЛПНП – у 84 (93,3%), ИА – у 69 (76,7%) и снижение ХС-ЛПВП – у 55 (61,1%) пациентов, из них 9 (16,4%) мужчин и 46 (83,6%) женщин; повышенный уровень СРБ ( $>3$ г/л) – у 70 (77,78%) и нарушение ПОЛ-АОС у 100% пациентов; повышенные значения ГН ( $>6,5$  мМоль/л) – у 34 (37,8%) и НвА1с ( $> 6,5$  %) – у 75 (83,3%) пациентов, ИРИ ( $>25$ мЕд/л) – у 14 (15,5%) и ИРИ ( $<2$ мЕд/л) – у 7 (7,8%), 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/м<sup>2</sup>) – у 29 (32,2%); ( $>30,0$ кг/м<sup>2</sup>) – у 60 (66,7%) пациентов. По шкале SCORE среднее значение КВР составляло – 8,18%, соответствовало диапазону высокого риска. По шкале PROCAM среднее значение КВР составило – 14,25%. Для выявления наиболее значимых показателей в формировании дополнительного КВР по шкалам SCORE, PROCAM проведен факторный анализ, выделены 15 независимых переменных: ЭНВД, ЭНВД-60", кетодиены сопряженные с триенами в гептановой фазе (КдсСТг., E278), ЭЗВД, Vs-60", ХС-ЛПНП, ИА, МК, малоновый альдегид (МДА), САД, индекс окисления диеновых конъюгатов в изопропанольной фазе (ДКи., E232/220), индекс окисления кетодиены сопряженные с триенами в изо-

пропанольной фазе (КДсСтИ., E278/220), NO, NO<sub>3</sub>, ИМТ, ТКИМ/ПОСА. Для уточнения силы влияния выявленных факторов на формирование дополнительного КВР по SCORE и PROCAM был проведен регрессионный анализ, результатом которого стали уравнения регрессии. Полученная зависимость дополнительного КВР по SCORE и PROCAM от переменных представлена уравнениями 1 и 2.

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

Все коэффициенты и константа статистически значимы.

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

Все коэффициенты и константа значимы.

Проведен парный пошаговый корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Спирмена. В качестве системообразующего фактора выступал КВР по шкалам SCORE и PROCAM, в качестве независимых переменных установленные параметры ФЭ, углеводного и липидного обмена, ИР. При каждом последовательном шаге отбирались независимые параметры с наибольшим значением коэффициента корреляции, уровнем достоверности  $p < 0,05$  во всех случаях. Полученные корреляционные модели формирования дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM в виде 3-х уровневых схем представлены на рисунках 1 и 2 [17, 21].



Рисунок 1 – Модель формирования КВР по шкале 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.

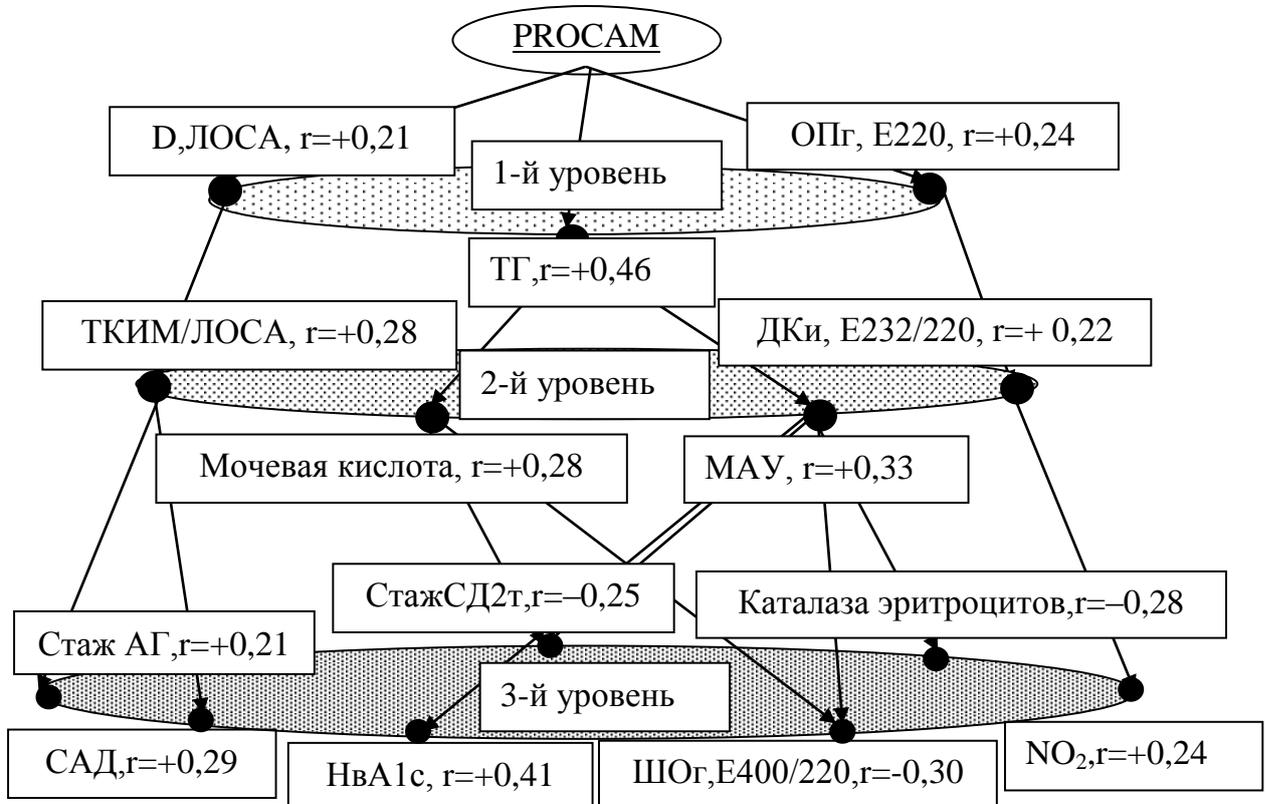


Рисунок 2 – Модель формирования КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т  
 Примечание: представлены анализируемые показатели, формирующие риск по PROCAM, коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ),  $p<0,05$  во всех случаях.

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 ремоделирование. Представленная корреляционная модель объединяет разноплановые виды обмена и регуляции, что позволяет рассматривать формирование дополнительного КВР с системных позиций. Именно такой подход является главной методологической идеей исследования. В последующем, для изучения влияния ЛП на динамику дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM использовалась степень изменения изучаемых показателей ( $\Delta$ ).

На фоне терапии метформином отмечено достоверное снижение ряда показателей, а также достигнуто значимое снижение КВР по SCORE и PROCAM, результаты представлены в таблице 1 [2, 8, 9, 12].

Таблица 1 – Достигнутые значимые изменения анализируемых показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином (М,  $\delta$ , ДИ)

Показатели	До лечения			После лечения			p
	М	$\delta$	ДИ	М	$\delta$	ДИ	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
САД, мм рт.ст.	130,67	14,37	125,3–136,03	122,5	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
ОХС, ммоль/л	5,88	1,17	5,44–6,31	5,21	0,86	4,89–5,53	<0,01
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
ДКГ, Е232/220 е.и.о.	0,67	0,13	0,62–0,72	0,57	0,20	0,49–0,64	<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
ОТ, см	102,2	8,64	98,98–105,4	99,73	8,34	96,62–102,8	<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

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
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	10,1	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 <sup>2</sup>	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
SCORE,%	9,43	7,70	6,56–12,31	7,47	6,61	5,00–9,93	<0,05
PROCAM,%	12,86	8,56	9,67–16,06	6,79	4,79	5,00–8,58	<0,01
MLHFQ, баллы	13,38	7,58	10,50–16,26	9,97	6,22	7,64–12,29	<0,05
NO, мкМоль/л	28,26	8,76	24,92–31,59	24,28	7,08	21,64–26,93	≤0,08
NO <sub>2</sub> , мкМоль/л	8,16	2,49	7,21–9,11	6,81	2,32	5,95–7,68	≤0,06
Каталаза эритроцитов, мкат/л	20,98	5,52	18,70–23,26	19,32	6,45	16,87–21,78	≤0,06
НОМА-IR	2,64	2,27	1,79–3,49	3,80	3,02	2,67–4,93	≤0,07
CES-D,баллы	14,65	5,21	12,67–16,64	12,87	5,35	10,87–14,87	≤0,05

При проведении факторного анализа выделены 26 независимых переменных, которые использованы в регрессионном анализе с ΔSCORE и ΔPROCAM, представленными уравнениями регрессии 3 и 4.

$$\Delta\text{SCORE} = 3,41 - 3,41\text{ТКИМ/ПОСА исх.} + 1,50\text{ШОи.,E400 исх.} - 0,76\text{ЭЗВД,D-60", исх.} + 0,23\text{МДА исх.} + 0,10\text{ГН исх.} + 1,32\Delta\text{ХС-ЛПВП} + 0,84\Delta\text{ТГ} - 0,69\Delta\text{КДсСТ и.,E278} - 0,26\Delta\text{NO}_3 \quad (3)$$

Константа и коэффициенты статистически значимы.

$$\Delta\text{PROCAM} = 14,37 + 27,87\text{ШОг.,E400 исх.} + 3,10\text{ШОи.,E440 исх.} - 2,69\text{ЭЗВД,D исх.} - 1,84\text{КДсСТи.,E278 исх.} - 1,05\text{NO}_2\text{ исх.} + 0,92\text{ОПи.,E220 исх.} - 0,68\text{НвА1с исх.} + 0,05\text{МАУ исх.} + 7,26\Delta\text{КДсСТг.,E278} + 5,07\Delta\text{ОХС} + 3,50\Delta\text{ЭЗВД,D-60"} - 1,62\Delta\text{ОПг.,E220} + 1,02\Delta\text{Д,ЛОСА} \quad (4)$$

Константа и все коэффициенты значимы.

Далее проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора использовались ΔSCORE и ΔPROCAM, в роли независимых переменных – Δ показателей ФЭ, углеводного, липидного обмена, ИР.

Полученные результаты представлены на рисунках 3 и 4, в виде 3-х уровневых схем, показатели с направленностью изменений и с коэффициентом корреляции, при уровне достоверности  $p < 0,05$  во всех случаях [16,19].

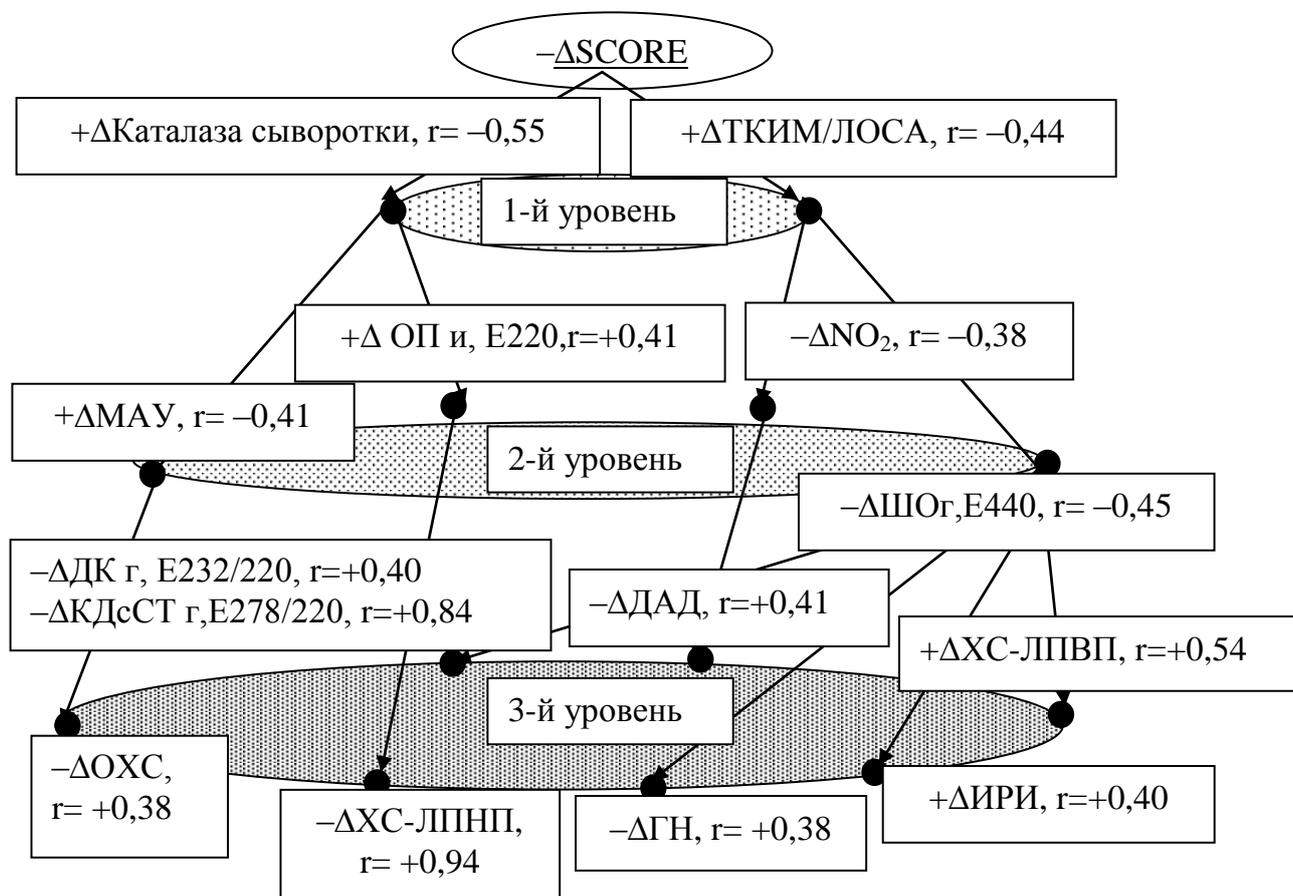


Рисунок 3 – Схема степени изменения КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином

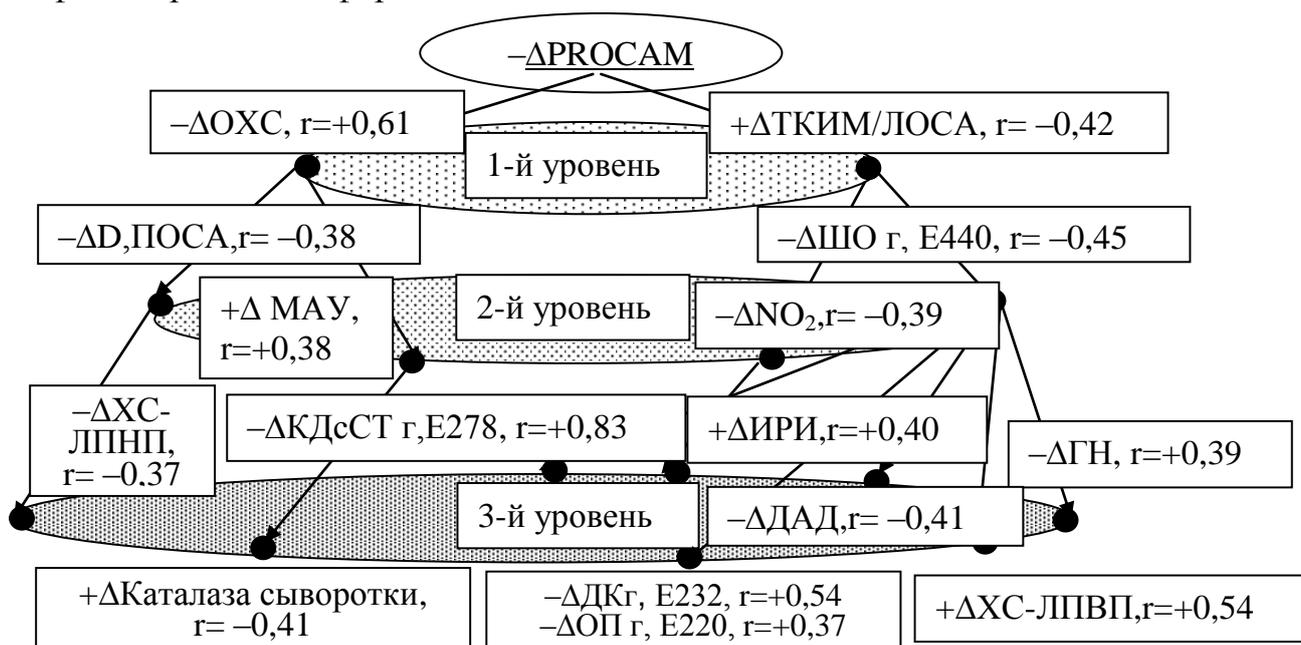


Рисунок 4 – Схема степени изменения КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии метформином

Таким образом, на фоне терапии метформинном снижение глобального и дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM произошло, главным образом, за счет сдвигов в липидном и углеводном обмене, ассоциированных с динамикой маркеров активности ОС, снижением гиперпродукции NO и его метаболитов, что сопровождалось положительными сдвигами в физическом и психо-эмоциональном статусе пациентов.

На фоне терапии фозиноприлом отмечено достоверное снижение ряда показателей, достигнуто значимое снижение риска по шкалам SCORE и PROCAM, результаты представлены в таблице 2 [1, 3, 6, 13].

Таблица 2 – Достигнутые значимые изменения анализируемых показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом (М,  $\delta$ , ДИ)

Показатели	До лечения			После лечения			p
	М	$\delta$	ДИ	М	$\delta$	ДИ	
1	2	3	4	5	6	7	8
САД, мм рт.ст.	133,8	15,46	128,06–39,6	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
ОХС, ммоль/л	5,71	0,95	5,35–6,06	5,17	1,20	4,72–5,61	<0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,68	0,97	3,32–4,04	3,13	1,12	2,71–2,54	<0,05
ОТ, см	101,5	8,94	98,13–104,8	100,1	8,76	96,77–103,44	<0,05
Жен.	100,3	8,52	96,84–103,9	99,04	8,25	95,63–102,45	$\leq$ 0,08
ОТ/ОБ	0,93	0,06	0,91–0,95	0,91	0,06	0,89–0,94	<0,05
Жен.	0,92	0,06	0,89–0,93	0,90	0,06	0,88–0,92	$\leq$ 0,09
SCORE,%	6,22	5,05	4,32–8,08	4,33	3,23	3,13–5,54	<0,01
PROCAM,%	10,53	7,43	7,76–13,31	7,30	6,73	4,78–9,81	<0,01
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
ЭНВД, Vs, см/с	84,67	20,83	76,89–92,45	86,89	19,05	79,77–94,00	$\leq$ 0,06
ШО и, Е400/220, е.и.о.	0,04	0,06	0,02–0,07	0,02	0,02	0,01–0,03	$\leq$ 0,06

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Каталаза сыворотки, мкат/л	19,94	7,67	16,96–22,92	23,54	9,51	19,99–27,09	≤0,08
ГН, ммоль/л	6,89	2,53	5,94–7,83	5,93	1,85	5,24–6,62	≤0,06
НвА1с, %	7,51	1,56	6,92–8,10	7,05	1,34	6,55–7,55	≤0,07
МТ, кг жен.	80,30	10,37	76,01–84,58	79,31	11,05	74,75–83,87	≤0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Жен.	31,30	3,89	29,69–32,91	30,90	4,06	29,23–32,59	≤0,07

При факторном анализе выделены 22 независимые переменные, которые использовались в последующем регрессионном анализе с ΔSCORE и ΔPROCAM. Результаты представлены уравнениями регрессии 5 и 6.

$$\Delta\text{SCORE} = -0,16 - 1,55\Delta\text{ДКг.},\text{E232/220} + 0,17\Delta\text{НвА1с} \quad (5)$$

Константа и коэффициенты статистически незначимы.

$$\Delta\text{PROCAM} = 1,61 - 3,39\Delta\text{ДКг.},\text{E232} \text{ исх.} - 57,02\Delta\text{ОТ/ОБ} + 3,17\Delta\text{ИА} + 1,12\Delta\text{НвА1с} \quad (6)$$

Константа статистически незначима, коэффициенты значимы.

Далее проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора использовались ΔSCORE и ΔPROCAM, в роли независимых переменных – Δ показателей ФЭ, углеводного и липидного обмена, ИР. Полученные результаты представлены на рисунках 5 и 6 в виде 3-х уровневых схем, показатели с направленностью изменений и с коэффициентом корреляции, при уровне достоверности  $p < 0,05$  во всех случаях [20].

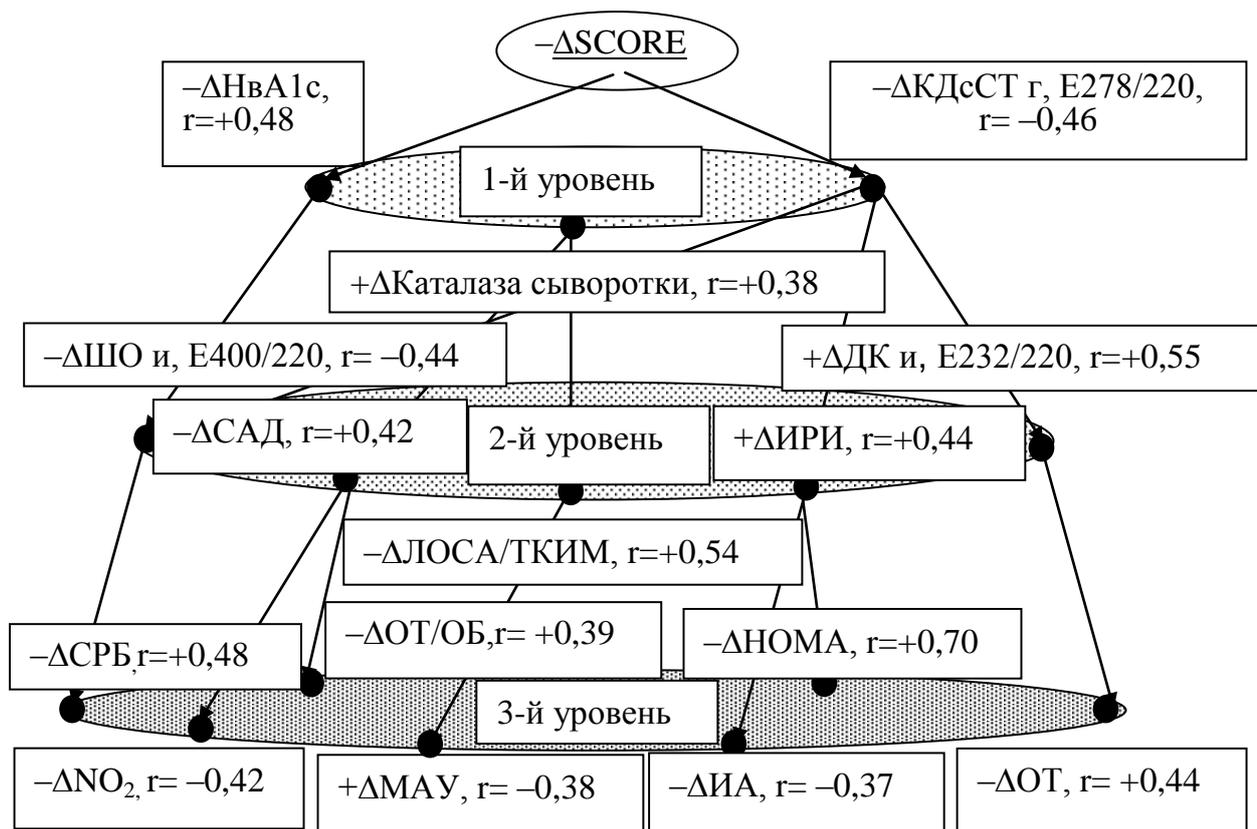


Рисунок 5 – Схема степени изменения КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом

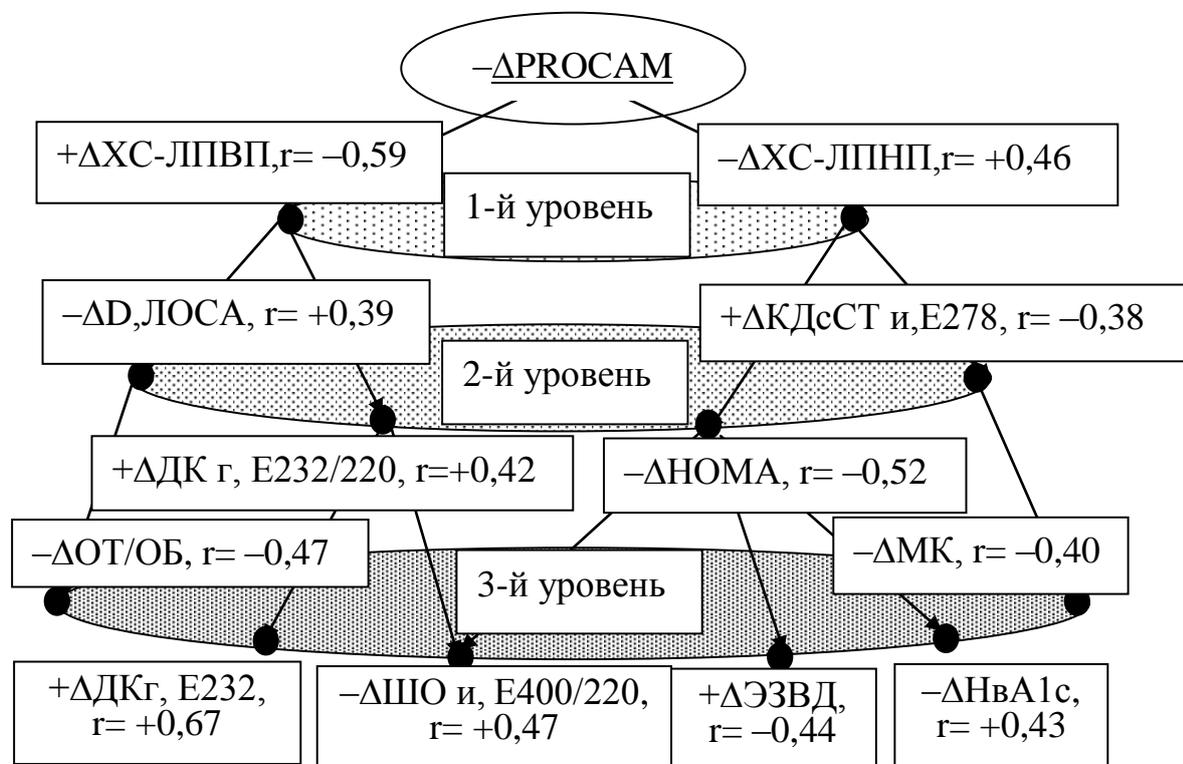


Рисунок 6 – Схема степени изменения КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии фозиноприлом

Таким образом, на фоне терапии фозиноприлом снижение глобального и дополнительного КВР по SCORE и PROCAM произошло, главным образом, за счет положительных изменений гемодинамических показателей и липидного обмена, что ассоциировалось с перестройкой активности ОС и сопровождалось положительными сдвигами в физическом и психо-эмоциональном статусе пациентов.

На фоне терапии симвастатином выявлено достоверное снижение ряда показателей, достигнуто значимое снижение КВР по шкалам SCORE и PROCAM, результаты представлены в таблице 3 [7, 10, 11].

Таблица 3 – Достигнутые значимые изменения анализируемых показателей у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином (М,  $\delta$ , ДИ)

Показатели	До лечения			После лечения			р
	М	$\delta$	ДИ	М	$\delta$	ДИ	
ТКИМ/ПОСА	0,96	0,18	0,89–1,02	0,87	0,14	0,82–0,93	<0,05
ЭЗВД, Vs, см/с	81,22	21,72	73,11–89,33	91,01	23,12	82,37–99,64	<0,05
ЭНВД, Vs, см/с	74,82	22,34	66,48–83,16	82,81	23,47	74,05–91,58	<0,05
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
НО, мкМоль/л	27,75	8,44	24,60–30,90	23,24	6,10	20,96–25,52	<0,05
НО <sub>3</sub> , мкМоль/л	19,81	6,25	17,48–22,14	15,91	4,85	14,10–17,73	<0,05
ОХС, ммоль/л	6,03	1,00	5,66–6,41	4,50	0,99	4,13–4,87	<0,001
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
Каталаза эритроцитов, мкат/л	24,78	6,18	22,11–27,46	20,32	7,72	17,38–23,26	<0,05
ОТ/ОБ, муж.	0,94	0,04	0,90–0,97	0,97	0,03	0,95–1,00	<0,05
SCORE, %	8,50	7,81	5,58–11,42	5,60	5,89	3,39–7,80	<0,01
PROCAM, %	14,61	10,67	10,62–18,59	6,34	7,28	3,62–9,06	<0,01
ЭНВД, D, мм	3,66	0,53	3,46–3,86	3,54	0,46	3,37–3,72	$\leq$ 0,06
ЭНВД, D, %	10,58	8,68	7,33–13,83	14,14	7,16	11,46–16,81	$\leq$ 0,09
ТГ, ммоль/л	1,82	0,78	1,53–2,11	1,57	0,84	1,26–1,88	$\leq$ 0,06
МДА, нмоль/л	4,43	0,83	4,12–4,74	4,07	0,75	3,79–4,35	$\leq$ 0,07
НbA1c, %	7,61	1,37	7,10–8,12	7,18	1,14	6,76–7,61	$\leq$ 0,09

При проведении факторного анализа выделены 24 независимых переменных, которые использовались в последующем регрессионном анализе с  $\Delta$ SCORE и  $\Delta$ PROCAM. Результаты представлены уравнениями регрессии 7 и 8.

$$\Delta\text{SCORE} = 3,82 - 2,12\text{XC-ЛПВП исх.} - 0,66\text{ТГ исх.} - 0,54\text{ДК г.,E232 исх.} - 0,33\text{XC-ЛПНП исх.} + 0,07\text{СРБ исх.} - 2,12\Delta\text{МК} + 1,95\Delta\text{ШОг.,E400/220} - 1,24\Delta\text{ДКг.,E232} + 0,54\Delta\text{ЭЗВД-60"} + 0,26\Delta\text{ОПи.,E220} + 0,19\Delta\text{ЭНВД} + 0,103\Delta\text{НвА1с} + 0,04\Delta\text{Каталаза эритроцитов} \quad (7)$$

Константа и коэффициенты статистически значимы.

$$\Delta\text{PROCAM} = 22,55 - 2,29\text{ИА исх.} - 1,54\text{ОПи.,E220 исх.} - 0,42\text{Каталаза эритроцитов исх.} + 8,99\Delta\text{ТКИМ/ЛОСА} - 5,41\Delta\text{ДКг.,E232/220} + 3,18\Delta\text{ОХС} - 1,68\Delta\text{НвА1} \quad (8)$$

Константа и коэффициенты статистически значимы.

Далее проведен парный пошаговый корреляционный анализ, где в качестве системообразующего фактора использовались  $\Delta$ SCORE и  $\Delta$ PROCAM, в роли независимых переменных –  $\Delta$  показателей ФЭ, углеводного, липидного обмена, ИР. Полученные результаты представлены на рисунках 7 и 8, в виде 3-х уровневых схем, показатели с направленностью изменений и с коэффициентом корреляции, при уровне достоверности  $p < 0,05$  во всех случаях [18].

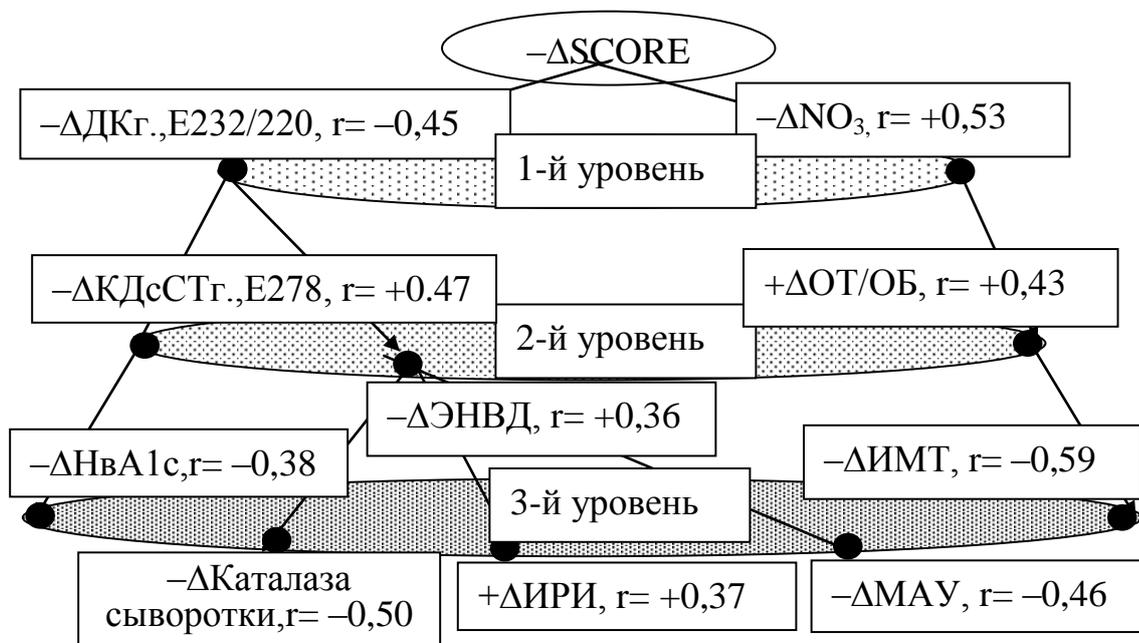


Рисунок 7 – Схема изменения степени КВР по шкале SCORE у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином

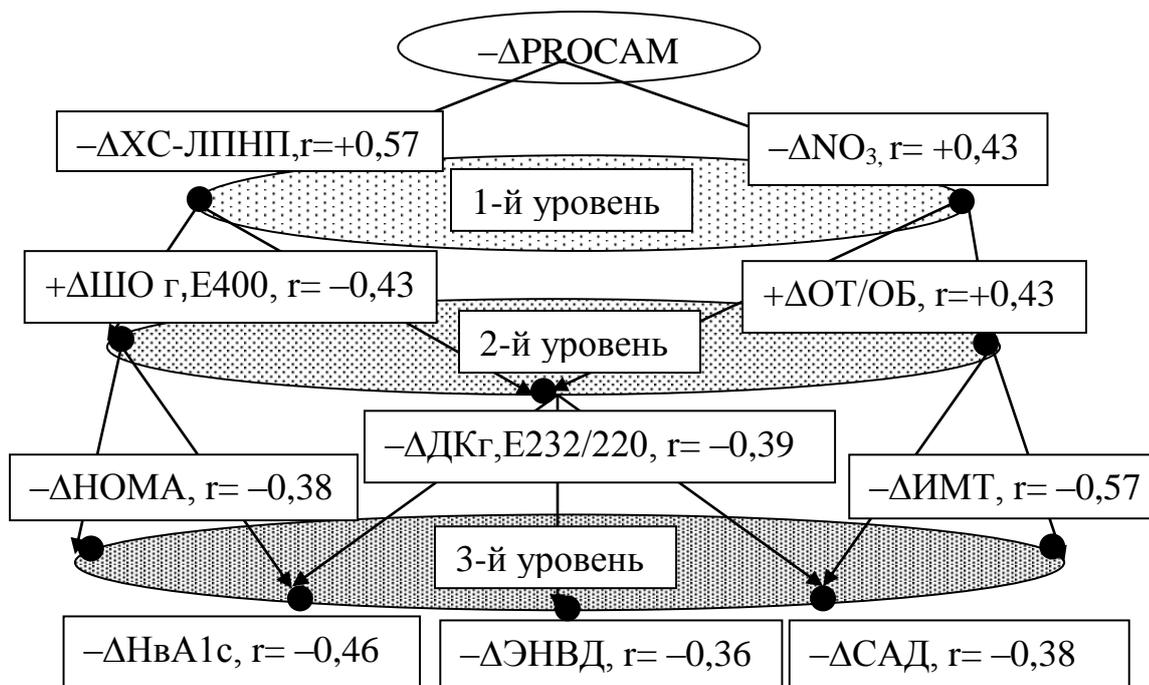


Рисунок 8 – Схема изменения КВР по шкале PROCAM у пациентов с СД 2 т на фоне терапии симвастатином

Таким образом, в группе пациентов, получавших симвастатин, снижение глобального и дополнительного КВР по SCORE и PROCAM, ассоциировано со снижением атерогенных и повышением антиатерогенных составляющих липидного обмена, уменьшением гиперпродукции NO и его метаболитов, что не сопровождалось значимыми сдвигами в физическом и психо-эмоциональном статусе.

Таким образом, динамика КВР по шкалам SCORE и PROCAM во всех группах имеет однонаправленный характер, но обладает существенными количественными и качественными особенностями. Динамика дополнительного КВР по SCORE и PROCAM при терапии метформином, ассоциируется с положительными изменениями в липидном и углеводном обмене, активности ОС. При терапии фозиноприлом динамика дополнительного КВР по SCORE и PROCAM ассоциируется с изменениями гемодинамических показателей и показателей липидного обмена и ОС. Динамика дополнительного КВР по SCORE и PROCAM при терапии симвастатином ассоциирована со снижением атерогенных и повышением антиатерогенных составляющих липидного спектра крови, снижением гиперпродукции NO и показателей активности ОС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование, в котором СД 2 т рассматривается через призму его сердечно-сосудистых осложнений, позволяет в определенной степени переоценить и переосмыслить роль различных факторов в исходе заболевания. Представленные результаты характеризуют два методологических подхода к созданию концептуальной модели формирования дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM. Первая модель (уравнение множественной регрессии) имеет плоскостной характер и ориентирована на традиционные факторы КВР. Вторая, пространственная модель, акцентирует внимание не столько на факторы формирования дополнительного КВР, сколько на их модуляторы, в качестве которых можно рассматривать ПОЛ-АОС, нитроксидэргический статус и ДЭ. При изучении влияния терапии анализируемыми препаратами установлено, что более значимыми ФР являются не нарушения углеводного и липидного обмена в их количественном эквиваленте, а механизмы, опосредованно действующие на их регуляцию, такие как выраженный ОС, гиперпродукция NO и его метаболитов, ИР. Важным моментом является не только исходная выраженность отклонений, а также степень их изменений, под влиянием терапии метформин, фозиноприлом, симвастатином. Значимым звеном в формировании дополнительного КВР являются маркеры активности ОС, которые могут существенно влиять на количественный результат кардиоваскулярного прогноза.

При сравнении изученных особенностей влияния метформина, фозиноприла, симвастатина на степень изменения дополнительного КВР по шкалам SCORE и PROCAM в рамках кардиометаболических моделей установлены следующие закономерности: 1) метформин формирует степень изменений дополнительного КВР по SCORE за счет преимущественной динамики липидных показателей, 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; 2) фозиноприл формирует степень изменений дополнительного КВР по 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; 3) симвастатин формирует степень изменений дополнительного КВР по SCORE за счет динамики показателей ИР и ДЭ, без значимого влияния динамики липидного спектра, что, в конечном счете, приводит к существенной роли изменений скорости перекисидации 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 PROCAM за счет преимущественной динамики маркеров активности ОС и в меньшей степени за счет динамики ИР, что на уровне структурно-метаболического ремоделирования приводит к значимому влиянию динамики липидного обмена. Симвастатин формирует изменения дополнительного КВР по PROCAM за счет преимущественной динамики показателей ИР, в меньшей степени – ДЭ что, в конечном счете, приводит к значимой роли изменений липидного обмена и нитроксидэргического статуса на уровне структурно-метаболического ремоделирования.

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 на конечный результат в виде изменений КВР, что может послужить основой для концептуально-ориентированной по кардиоваскулярному прогнозу 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 нитрооксидэргический 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 эндотелий-зависимой (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 диабе-

том 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 ПУБЛИКАЦИЙ

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 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, О.Г. Бондаренко и др. // Новые технологии в здравоохранении : сб. науч. тр. – Челябинск, 2008. – Вып. 7. – С. 125-127.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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. 37-39.

7. 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, Э.Н. Коробейникова и др. // Популяционное здоровье. Союз науки и практики. – 2009. – Т.6.№1. – С.40-42.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. **Чернышева, С.Ю. Сравнительная эффективность влияния метформина (Сиофор), фозиноприла натрия (Фозикард) и симвастатина (Симгал) на функциональное состояние 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. 48-52.**

15. 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.

16. 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

17. 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>

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

19. **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)**

20. 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.

21. **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 г.)**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ОТ/ОБ – объем талии/объем бедер
АОС – антиоксидантная система	ОХС – общий холестерин
АС – атеросклероз	ПОЛ – перекисное окисление липидов
АСБ – атеросклеротическая бляшка	САД/ДАД – систолическое / диастолическое артериальное давление
ББ – бета-адреноблокаторы	СД 2 т – сахарный диабет 2 типа
БКК – блокаторы кальциевых каналов	СРБ – С-реактивный белок
ГН – глюкоза натощак	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ДК – диеновые конъюгаты	ТГ – триглицериды
ДЭ – дисфункция эндотелия	ТКИМ – толщина комплекса интима- медия
ИА – индекс атерогенности	ФР – фактор риска
иАПФ – ингибитор ангиотензин- превращающего фермента	ФЭ – функция эндотелия
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ХСН – хроническая сердечная недоста- точность
ИМТ – индекс массы тела	ШО – основания Шиффа
ИР – инсулинорезистентность	ЭАМ – экскреция альбумина с мочой
ИРИ – иммунореактивный инсулин	ЭЗВД/ЭЗВД – эндотелийзависимая / эндотелийнезависимая вазодилатация
КВР – кардиоваскулярный риск	NO – оксид азота
КДсСТ – кетодиены сопряженные с триенами	NO <sub>2</sub> / NO <sub>3</sub> – нитриты / нитраты
КЖ – качество жизни	НвА1с – гликозилированный гемоглобин
КМР – кардиометаболический риск	НОМА-IR – индекс инсулинорези- стентности
ЛП – лекарственные препараты	SCORE – Systemic Coronary Risk Evalu- ation
ЛПВП/ЛПНП – липопротеиды высокой/ низкой плотности	PROCAM – Prospective Cardiovascular Munster Study
МАУ – микроальбуминурия	
МДА – малоновый альдегид	
МК – мочева кислота	
МТ – масса тела	
ОП – общие полиеновые	
ОС – оксидативный стресс	
ОСА – общие сонные артерии	

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

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
Д 208.102.01 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от «8» декабря 2015г.



