

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

БАТРАК Галина Алексеевна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА:  
ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ  
И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор С. Е. Мясоедова

Иваново – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	14
1.1. Сахарный диабет 2 типа как важнейший фактор риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний .....	14
1.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа .....	21
1.3. Структурно-функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом 2 типа .....	28
1.4. Особенности атеросклеротических поражений магистральных сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа .....	30
1.5. Роль гиполипидемических препаратов в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа .....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	55
2.1. Клиническая характеристика больных .....	55
2.2. Методы и объем исследования .....	62
2.2.1. Клинические методы исследования .....	62
2.2.2. Лабораторные методы исследования .....	63
2.2.3. Инструментальные методы исследования .....	65
2.2.4. Статистические методы исследования .....	68
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	70
3.1. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа .....	70

3.2. Факторы кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом 2 типа . . . . .	96
<b>Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. . . . .</b>	
4.1. Характеристика структурных изменений сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа . . . . .	100
4.2. Особенности поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска и наличия сердечно-сосудистых заболеваний . . . . .	101
4.3. Характеристика сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями . . . . .	107
4.4. Прогнозирование развития новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных сахарным диабетом 2 типа . . . . .	115
<b>Глава 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА . . . . .</b>	
5.1. Течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. . . . .	118
5.2. Клинико-функциональные особенности поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа . . . . .	120

5.3. Особенности поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска, сердечно-сосудистыми заболеваниями и доклиническим течением атеросклероза ...	126
5.4. Течение диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа .....	131
Глава 6. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	136
6.1. Эффективность и безопасность гиполипидемической терапии у больных сахарным диабетом 2 типа .....	136
6.2. Сравнительная характеристика влияния терапии с применением статинов, фибратов и их комбинации на липидные параметры, маркеры прогрессирования атеросклероза и структурно-функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом 2 типа .....	137
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА ТЕЧЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	152
ВЫВОДЫ .....	168
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	172
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	174

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность научного исследования

Сахарный диабет (СД) по данным крупномасштабных международных исследований является одним из главных независимых факторов риска развития ССЗ [149, 155].

Высокая распространенность сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) при СД 2 типа обусловлена сочетанием специфических и традиционных факторов раннего развития и прогрессирования атеросклероза. Бесспорными предикторами кардиоваскулярных осложнений при СД являются атерогенная дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [64].

Агрессивное течение клинически манифестированной ишемической болезни сердца (ИБС), чрезвычайно высокая распространенность ЦВЗ и макроангиопатии нижних конечностей заставляет с особым вниманием относиться к методам доклинической диагностики и ранней профилактики сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

В научной литературе достаточно полно изложено течение ССЗ при СД 2 типа, но мало данных, отражающих особенности состояния сердечно-сосудистой системы и метаболические параметры СД с различными вариантами течения заболевания; особенности доклинического течения атеросклероза, остаточный кардиоваскулярный риск и роль различных специфических и традиционных факторов риска и их сочетания в прогнозировании ССЗ.

Ранним маркером доклинического сосудистого воспаления и неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых событий является уровень С-реактивного белка (СРБ) [80, 191].

Одним из ключевых моментов развития ССЗ, связанных с ранним развитием атеросклероза, является дисфункция эндотелия, которая служит предиктором развития не только макро-, но и микрососудистых осложнений [164].

В настоящее время окончательно не изучена выраженность доклинического воспаления и дисфункции эндотелия, не уточнена роль ранних маркеров прогрессирования атеросклероза в прогнозировании ССЗ и их вклад в остаточный кардиоваскулярный риск при СД, не разработано четких алгоритмов диагностики и медикаментозной терапии сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа с традиционными и специфическими факторами сердечно-сосудистого риска.

Одним из локальных атеросклеротических поражений при СД 2 типа являются ЦВЗ [176]. Атеросклероз сосудов нижних конечностей характеризуется не менее агрессивным течением, около 40–50% нетравматических ампутаций нижних конечностей связаны с СД [43].

В настоящее время недостаточно научных исследований, доказавших эффективность ранней профилактики атеросклеротических поражений магистральных сосудов при СД 2 типа [82]. Мало изучены особенности атеросклеротического поражения магистральных артерий при СД 2 типа с различными со специфическими и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и их роль в прогнозировании кардиоваскулярных событий.

Одним из ранних доклинических признаков диабетической кардиомиопатии является диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), частота которой у больных СД достигает 85% [2]. В научной литературе нет однозначного мнения о взаимосвязи ДДЛЖ с сосудистым воспалением, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом магистральных сосудов.

СД является одной из важных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и усугубляет ее неблагоприятный прогноз. Зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что около 12% больных СД 2 типа имеют признаки ХСН, а 15–26% больных с ХСН страдают СД 2 типа.

Неотъемлемым компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики у больных СД 2 типа являются статины [73, 178].

В научной литературе широко представлены данные о роли статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных СД, недостаточно изу-

ченным является плеiotропное влияние статинов на состояние сосудодвигательной функции эндотелия, маркеры воспаления, структурно-функциональное состояние сердца и поражение магистральных сосудов. Еще менее изученными являются вопросы эффективности терапии с включением гиполипидемических препаратов у больных СД с различными традиционными и специфическими факторами кардиоваскулярного риска в предотвращении развития сердечно-сосудистых событий и прогрессирования доклинического атеросклероза.

Отсутствие четкой программы диагностики и прогнозирования ССЗ у больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска, а также научных данных, отражающих особенности клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, явились стимулом для проведения данного научного исследования.

**Цель научного исследования** – установить клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы больных сахарным диабетом 2 типа с учетом специфических и общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний, а также определить роль дифференцированного назначения гиполипидемических препаратов для разработки алгоритма диагностики, прогнозирования и коррекции выявленных нарушений.

### **Задачи научного исследования**

1. Представить характеристику патологии сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа и выделить наиболее значимые специфические и общепопуляционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Установить структурно-функциональные особенности и маркеры прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа с учетом наличия специфических и общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Выявить структурно-функциональные особенности поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа и оценить их связь с выраженностью сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза магистральных сосудов.
4. Установить эффективность и безопасность терапии с дифференцированным применением гиполипидемических препаратов и дать сравнительную характеристику влияния статинов, фибратов и их комбинации на липидные параметры, показатели С-реактивного белка, функцию эндотелия, а также на течение хронической сердечной недостаточности и параметры диастолической функции левого желудочка.
5. Разработать алгоритм диагностики, прогнозирования и контроля за течением сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии с включением гиполипидемических препаратов.

### **Научная новизна исследования**

Установлены характерные для больных сахарным диабетом 2 типа особенности манифестных форм атеросклероза в виде сочетания ишемической болезни сердца с цереброваскулярной болезнью и/или заболеванием периферических артерий, а также наличие у остальных больных доклинического течения атеросклероза.

Выделены наиболее значимые факторы кардиоваскулярного риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, как специфические, так и общепопуляционные.

Доказан системный характер атеросклероза магистральных артерий с высокой частотой поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей и установлены ассоциированные факторы.

Определены основные маркеры прогрессирования атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа при достижении целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, включающие высокий уровень С-реактивного белка и нарушение вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией, что явилось обоснованием для дифференцированной коррекции гиполипидемической терапии.

Доказана высокая частота структурно-функциональных изменений сердца, которые включают гипертрофию и диастолическую дисфункцию левого желудочка, сопряженную с сосудистым воспалением, эндотелиальной дисфункцией и наличием атеросклеротических бляшек в магистральных артериях.

Установлена эффективность и безопасность дифференцированной гиполипидемической терапии аторвастатином, фенофибратом или их комбинацией, которая позволяет достигнуть целевых значений липидов у большинства больных и снизить относительный риск сердечно-сосудистых событий на 35% через 1 год применения.

Установлено позитивное воздействие терапии с включением гиполипидемических препаратов на уровень сосудистого воспаления, эндотелиальную дисфункцию и структурно-функциональные характеристики сердца и показана более высокая эффективность комбинированной гиполипидемической терапии по сравнению с назначением только аторвастатина для снижения остаточного риска атеросклеротических поражений.

Обоснована алгоритм диагностики, прогнозирования и контроля за течением сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа на основе оценки различных факторов кардиоваскулярного риска и определения маркеров прогрессирования атеросклероза для дифференцированного назначения гиполипидемической терапии.

### **Практическая значимость научного исследования**

Разработан алгоритм диагностики, прогнозирования и контроля за течением сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа, включающий оценку наиболее значимых факторов кардиоваскулярного риска из числа общепопуляционных и специфических для сахарного диабета лабораторных и структурно-функциональных параметров сердца и сосудов для прогнозирования сердечно-сосудистой патологии и дифференцированного подхода к предупреждению ее прогрессирования.

Выделены клиничко-функциональные и лабораторные маркеры, которые необходимо оценивать у больных сахарным диабетом 2 типа для выделения группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических поражений, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

Обосновано целенаправленное клиничко-функциональное обследование больных сахарным диабетом 2 типа для выявления начальных проявлений хронической сердечной недостаточности и диастолической дисфункции для их дополнительной коррекции.

Рекомендовано при оценке эффективности гиполипидемической терапии больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей кардиоваскулярной патологией определять остаточный риск прогрессирования атеросклероза с учетом уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и нелипидных параметров.

Дана сравнительная характеристика различных вариантов гиполипидемической терапии, показано преимущество комбинации аторвастатина и фенофибрата для снижения остаточного риска кардиоваскулярных событий и прогрессирования атеросклеротических поражений.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Манифестные формы сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа протекают в виде сочетания различных нозологических форм, для пациентов с диабетом без сердечно-сосудистых заболеваний характерно доклиническое течение атеросклероза с высокой распространенностью поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей.
2. Для больных сахарным диабетом 2 типа как с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с доклиническим течением атеросклероза характерны тесная связь с ожирением, высокий уровень сосудистого воспаления, низкие значения вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, а также структурно-функциональные нарушения сердца в виде гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка.
3. Дифференцированная гиполипидемическая терапия аторвастатином, фенофибратом или их комбинацией безопасна у больных сахарным диабетом 2 типа, снижает относительный риск развития сердечно-сосудистых событий уже через 1 год применения, позволяет достигнуть целевых уровней липидов у большинства больных и оказывает выраженные нелипидные эффекты.
4. Алгоритм диагностики, прогнозирования и контроля за течением сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа,

включающий комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования с определением маркеров прогрессирования атеросклероза, позволяет проводить дифференцированную коррекцию гиполипидемической терапии с применением статинов, фенофибрата и их комбинации.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на областных и городских терапевтических, кардиологических, эндокринологических конференциях «Сахарный диабет и сердечно-сосудистый риск» (Иваново, 2009), «Сахарный диабет и сосудистые осложнения: диагностика, лечение и профилактика» (Иваново, 2010), «Современные возможности терапии и клиническое мышление врача в лечении пациента с полиморбидностью» (Иваново, 2010), «Актуальные вопросы эндокринологии в практике терапевта и эндокринолога» (Иваново, 2011), «Новые подходы к лечению сахарного диабета и профилактика сердечно-сосудистых осложнений» (Иваново, 2011), «Экспертиза качества ведения терапевтических больных» (Иваново, 2012), «Современные возможности антигликемического контроля и управления сердечно-сосудистым риском у больных сахарным диабетом» (Иваново, 2012), «Тактика снижения сердечно-сосудистого риска: курс на органопroteкцию» (Иваново, 2014), а также на Российском национальном конгрессе кардиологов и конгрессе кардиологов стран СНГ «Гендерные особенности нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа» (Москва, 2011), Московском международном форуме кардиологов «Особенности дислипидемии и оценка эффективности гиполипидемической терапии у женщин с сахарным диабетом 2 типа» (Москва, 2012).

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей амбулаторного звена г. Иванова (участковый врач-терапевт, эндокринолог и невролог поликлиники, врач-эндокринолог городского эндокринологического центра), терапевтического и эндокринологического отделений ОБУЗ ГКБ № 4, терапевтического отделения ОБУЗ «Ивановский областной госпиталь для ветеранов войн», лечебно-диагностический процесс в клинике ИвГМА, учебно-педагогический процесс на кафедре терапии и эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (зав. кафедрой – профессор С. Е. Мясоедова) при чтении лекций, проведении практических занятий с клиническими интернами, ординаторами, врачами-терапевтами и эндокринологами.

## **Публикации**

По результатам диссертации опубликовано 82 печатные работы, в том числе 12 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки Российской Федерации, включая 1 патент.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Работа иллюстрирована 42 таблицей и 40 рисунками. Список литературы содержит 205 источников, в том числе 43 отечественных и 162 зарубежных.

# **Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Сахарный диабет 2 типа как важнейший фактор риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной летальных исходов у населения России, их вклад в общую смертность составляет 57%. Показатели смертности от ССЗ в России являются одними из самых высоких в мире. Так, в 2007 г. от ССЗ погибли более 1 млн 185 тыс. человек, из них 50,1% – вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и 34,5% – от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). К примеру, в России летальность от ИБС в 10 раз, а от мозгового инсульта (МИ) в 6 раз выше, чем во Франции [84]. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в среднем по России составляет 15,5%, у выживших сохраняется высокий риск повторной сердечно-сосудистой катастрофы [40]. По данным Национального регистра инсульта, смертность от МИ в Российской Федерации является одной из самых высоких в мире, 80% пациентов после МИ не возвращаются к прежней трудовой деятельности, каждому третьему требуется посторонняя помощь [19]. Высокая летальность от ССЗ отражается на продолжительности жизни россиян, средние показатели которой на 10–14 лет ниже, чем в странах Европы.

По данным крупномасштабных международных исследований (INTERHEART, INTERSTROKE), сахарный диабет (СД) является одним из главных независимых факторов кардиоваскулярного риска (149, 155). Эксперты Международной диабетической федерации предполагают, что к 2030 г. распространенность СД среди взрослого населения планеты увеличится в основном за счет частоты СД 2 типа и составит 439 млн человек [179].

В Российской Федерации, как и во всех странах мирового сообщества, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД [92]. За период 2002–2010 гг. распространенность СД 2 типа увеличилась на 36,9% (в год 2 321,9 на 100 000 взрослого населения) [27]. По данным Государственного регистра, на январь 2013 г. распространенность СД по обращаемости в лечебные учреждения составляет 3,779 млн больных, из них 90% – пациенты СД 2 типа [1]. Результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГУ «Эндокринологический научный центр» с 2002 по 2010 гг., выявили истинную численность больных СД, которая в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет около 9 млн человек (5,5% населения) [36]. По данным за 2012 г., более 50% больных СД не знают о своем заболевании и 4,8 млн больных СД умерли [6].

Основную угрозу жизни больных СД 2 типа составляют диабетические макрососудистые осложнения. Риск развития ИБС у пациентов с СД в 2–4 раза, острого ИМ – в 6–10 раз, а МИ – в 2–6 раз выше, чем в общей популяции [42, 65].

СД является одной из значимых причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что около 12% больных СД 2 типа имеют признаки ХСН, а 15–26% лиц с ХСН страдают СД 2 типа [127]. В России, согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, СД 2 типа наряду с хронической обструктивной болезнью легких занимает 3–4 место среди основных этиологических факторов ХСН [31]. Основой развития ХСН при СД являются макроангиопатия коронарных артерий, структурное ремоделирование миокарда, миокардиодистрофия и нейропатия [126]. По данным зарубежных исследований (DIABHYCER), смертность при СД 2 типа на фоне ХСН в 12 раз выше, чем при СД без признаков сердечной недостаточности [95]. Крупномасштабные исследования BEST, RESOLVD, MERIT-HF подтвердили, что у больных с СД 2 типа частота госпитализаций и длительность пребывания в стационаре выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [98].

СД 2 типа также является важнейшим фактором риска развития ЦВЗ [71, 176]. По данным Framingham Heart Study, риск развития МИ у больных СД в 4 раза выше, чем в общей популяции [131]. Ранними научными исследованиями установлено, что СД в 3 раза повышает частоту транзиторных ишемических атак (ТИА) [60].

В настоящее время СД 2 типа рассматривается как фактор риска развития не только МИ, но и хронических нарушений мозгового кровообращения с прогрессирующим снижением когнитивных функций [76, 141]. По результатам Роттердамского исследования, у пациентов с СД 2 типа деменция и болезнь Альцгеймера встречается в 2 раза чаще, чем у их сверстников без СД. Наибольший риск когнитивных нарушений, превышающий среднестатистический более чем в 4 раза, имели пациенты на инсулинотерапии [22]. Европейское исследование LADIS продемонстрировало взаимосвязь развития атрофии медиальных отделов височных долей головного мозга и СД [39, 97]. У больных независимо от пола, типа диабета и назначения инсулина отмечается высокая частота симптомов тревоги и депрессии [79], при этом в молодом возрасте (30–39 лет) риск развития депрессии значительно возрастает [166].

Чрезвычайно тесная связь СД с заболеваниями сердца и сосудов дали основание Американской кардиологической ассоциации рассматривать диабет как эквивалент ССЗ [50].

Именно тяжестью диабетических макрососудистых сосудистых поражений, наиболее грозными из которых являются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, определяется прогноз жизни больных СД. По причине СД ежегодно во всем мире погибает около 4 млн человек [181]. За последние десятилетия значительно снизилась смертность от острых диабетических осложнений (комы), а доля сердечно-сосудистой патологии в общей структуре смертности возросла до 50–60% [8]. По мнению Американской диабетической ассоциации, летальность от ССЗ при СД в 70 раз таковой от микрососудистых осложнений и диабетических ком.

Зарубежные авторы подчеркивают, что СД 2 типа в два раза увеличивает риск смерти от ССЗ и от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). У больных с острым коронарным синдромом на фоне СД госпитальная летальность также значительно выше (16,9%) в сравнении с пациентами без СД (5,2%) [111]. Повышенный риск смерти в острый период ИМ сохраняется у больных СД в течение последующих нескольких лет. Смертность в первый год после ИМ при СД составляет 15–34% и достигает 45% в течение пяти последующих лет [7]. По данным зарубежных исследований, показатели выживаемости после реваскуляризации у больных СД также значительно ниже [96].

Особенно часто летальный исход у больных СД наступает при явлениях сердечной недостаточности, риск развития которой, по данным Фрамингемского исследования, в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, чем у лиц без СД.

Бесспорными предикторами кардиоваскулярных осложнений при СД являются атерогенная дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [64].

Результаты международного исследования EUROASPIRE III, в котором принимала участие и Россия, свидетельствуют о неадекватном контроле факторов риска развития ССЗ: уровня холестерина, глюкозы, артериального давления (АД) [112].

В настоящее время роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа не является окончательно изученной.

По данным научного исследования DECODE, у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6,5% частота развития ИБС в 2 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых событий – в 1,5 раза превышает таковую у лиц без нарушения углеводного обмена. Особенно неблагоприятное прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых осложнений имеет избыточный уровень постпрандиальной гликемии [157]. По результатам исследования DECODE, повышение уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи является более информативным предиктором летального исхода сердечно-сосудистой патологии,

чем уровень гликемии натощак. Максимальный показатель смертности отмечается при значениях постпрандиальной гипергликемии более 11,1 ммоль/л, снижение показателя на 2,0 ммоль/л потенциально может уменьшить летальность при СД на 20–30% [157].

В скандинавском исследовании Steno-2 у больных СД, получавших интенсивную терапию с начала заболевания, через 13 лет происходило снижение показателей общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности – на 13% в сравнении с соответствующими параметрами у лиц, у которых интенсивная терапия начиналась позднее. По результатам данного научного исследования, интенсивная, многофакторная терапия по сравнению с традиционным подходом способствует снижению риска как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений при СД [117].

В ходе крупнейшего международного исследования по контролю гликемии UKPDS был сделан научно обоснованный вывод: интенсивный контроль уровня гликемии и снижение уровня HbA1c в среднем на 0,9% при длительности наблюдения до 10 лет снижает риск развития любого осложнения СД на 12%, микроангиопатий – на 25%, инфаркта миокарда – на 16% (пограничное значение достоверности). UKPDS свидетельствует: сердечно-сосудистые исходы, как и микрососудистые осложнения, тесно связаны с гипергликемией, но исследование окончательно не доказывает, что жесткий контроль уровня гликемии снижает риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с традиционной терапией.

В международных рандомизированных исследованиях ADVANCE, VADT и ACCORD также изучались вопросы возможного влияния уровня гликемии на частоту и исходы ССЗ у больных СД 2 типа [63, 99, 108, 116].

Гипогликемическая ветвь научного исследования ACCORD по снижению риска ССЗ у пациентов с СД 2 типа на фоне применения комбинации симвастина и фенофибрата была завешена досрочно ввиду более высокой смертности в группе интенсивной терапии [70, 108]. Вид сахароснижающей терапии не ассоциирован с увеличением частоты летальных исходов [63, 116, 132, 185].

Данные, представленные ADVANCE, не подтвердили неблагоприятную тенденцию в исследовании ACCORD. Наиболее важным результатом ADVANCE в отличие от ACCORD явилось достижение целевого уровня гликированного гемоглобина без увеличения сердечно-сосудистой и общей летальности. В ADVANCE интенсивный контроль гликемии достоверно снижал частоту микрососудистых событий на 10%, риска нефропатии – на 21% и протеинурии – на 30%, кроме того достигнута отчетливая, но статистически недостоверная тенденция к снижению риска сердечно-сосудистой смертности на 12% [129].

ACCORD и ADVANCE внесли важный вклад в понимание проблемы терапии СД, но не дали определенного ответа на вопрос о целевых значениях гликемии в профилактике ССЗ у данной группы больных [99].

Крупномасштабное исследование VADT доказывает, что у пациентов преимущественно пожилого возраста с длительно существующим и недостаточно контролируемым СД 2 типа жесткий контроль уровня глюкозы в течение почти 6 лет в сравнении со стандартным не приводит к дополнительному эффекту предупреждения макрососудистых осложнений. Исследователи VADT полагают, что адекватный контроль АГ, дислипидемии и других факторов риска выглядит наиболее эффективным при профилактике ССЗ и смертности у больных СД, поэтому достижение нормального уровня гликемии должно осуществляться менее агрессивно [120].

Таким образом, ADVANCE, ACCORD и VADT доказали важную роль гликемического контроля в профилактике микрососудистых осложнений СД [63, 99, 116, 130]. Роль жесткого контроля глюкозы в предупреждении макрососудистых осложнений требует дальнейшего уточнения. Отсутствие снижения риска развития макроангиопатий на фоне нормализации гликемии предполагает наличие дополнительных факторов: АГ, гиперлипидемии и гиперкоагуляции [16].

Таким образом, данные современной литературы показали, что снижению темпов развития и предотвращению летальных исходов сердечно-

сосудистых поражений способствует интенсивное многофакторное управление СД 2 типа с адекватным контролем АГ, атерогенной дислипидемии и гликемии, дискуссионными остаются вопросы необходимости жесткого контроля уровня глюкозы [23, 117].

Влияние гипергликемии на процесс атерогенеза и риск развития ССЗ реализуется через раннее формирование генерализованной дисфункции эндотелия и усиление окислительного стресса [152]. Хроническая гипергликемия у больных СД 2 типа приводит к накоплению в сосудистой стенке конечных гликозилированных продуктов обмена, которые усиливают эффект прилипания циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение их в интиму сосудов [156].

Развитию СД 2 типа неизбежно сопутствует гиперинсулинемия как компенсаторная реакция преодоления инсулинорезистентности (ИР) периферических тканей [32]. Выявлена тесная взаимосвязь ИР и низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [34].

По результатам ранних зарубежных исследований [128], инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются факторами риска развития ИМ и смерти, связанной с ИБС, вне зависимости от возраста, массы тела, уровня АД, нарушения липидного и углеводного обмена, курения и физической активности. Гиперинсулинемия увеличивает риск развития атеросклероза коронарных сосудов по результатам ангиографии [128] и коррелирует с повышенной смертностью от него [124].

Клиническими особенностями коронарной патологии у больных СД 2 типа являются раннее развитие и агрессивное течение клинически манифестированной ИБС, отсутствие гендерных различий, высокая частота безболевых (немых) форм с высоким риском внезапной смерти [62]. Терапия при остром коронарном синдроме (ОКС) при СД имеет свои особенности [18].

Борьба с основными традиционными и специфическими для СД факторами сердечно-сосудистого риска (хроническая гипергликемия, атерогенная

дислипидемия и АГ) приобретает первостепенное значение в предотвращении атеросклеротических сосудистых поражений [89, 143, 150].

Таким образом, раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов с отсутствием характерной клинической картины ИБС, появление клинической манифестации только при значительных изменениях коронарных артерий затрудняют диагностику ССЗ при СД и диктуют необходимость проведения раннего скрининга сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа даже при отсутствии клинической симптоматики.

В проведенном нами исследовании показана важная роль доклинической диагностики диабетических сосудистых осложнений, возможность эффективного влияния с помощью адекватной медикаментозной терапии на развитие и прогрессирование атеросклероза еще на стадии доклинических поражений сосудистой стенки в целях ранней профилактики сердечно-сосудистых поражений у больных СД 2 типа.

## **1.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа**

### **1.2.1. Роль дислипидемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа**

Распространенность атерогенной дислипидемии у больных СД 2 типа достаточно высока. По данным III Национального исследования здоровья и питания в США, у 69% пациентов СД отмечаются нарушения липидного обмена.

Гипертриглицеридемия, увеличение содержания малых плотных липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и низкий уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) являются главными компонентами дислипидемии при СД («липидной триады») [67, 144].

Высокий уровень общего холестерина (ОХС) при СД 2 типа, как и в общей популяции, встречается у 54–77% больных. При СД 2 типа частицы холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) имеют меньший размер и большую плотность подфракции ЛПНП-III независимо от уровня ОХС [159]. Причинами изменения структуры ХС ЛПНП (модификации) при СД 2 типа являются перекисное окисление липопротеидов и неферментативное гликозилирование аполипопротеинов, входящих в их состав [44]. По данным зарубежных авторов, у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом отмечается высокий уровень ХС ЛПНП, остальные показатели липидного спектра на фоне данных заболеваний не изменены [138].

Во многих проспективных международных исследованиях по первичной и вторичной профилактике ИБС у больных СД 2 типа с применением статинов (4S, CARE, LIPID, HPS, CARDS) доказано, что снижение уровней ХС ЛПНП и ОХС уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений на 27–55%.

В настоящее время неоднозначным является мнение о взаимосвязи гиперхолестеринемии с частотой развития инсульта. В многоцентровом рандомизированном исследовании POSCH снижение уровня холестерина за счет хирургического вмешательства на тонком кишечнике привело к достоверному уменьшению сердечно-сосудистой смертности на 35%, но не снизило риск развития инсульта. В то же время в исследовании TNT на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг агрессивное снижение содержания ХС ЛПНП для достижения более низких уровней ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л, «лечение до новой цели»), в сравнении с применением аторвастатина 10 мг, привело к уменьшению риска развития фатального и нефатального инсульта у больных с ИБС на 25%.

В другом научном исследовании SPARCL применение 80 мг аторвастатина в сутки значительно снизило уровень ХС ЛПНП до практически сопоставимого с таковым в исследовании TNT: риск развития фатального инсульта снизился на 43%, ТИА – на 26%, общий риск событий коронарных – на 35%.

Итак, результаты TNT и SPARCL продемонстрировали взаимосвязь гиперхолестеринемии с риском развития сердечно-сосудистых событий и ЦВЗ. Доказано, что снижение содержания ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л следует рассматривать как целевой уровень для категории пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе для больных СД с установленными кардиоваскулярными осложнениями [1, 186].

Одной из особенностей нарушений липидного обмена при СД 2 типа является гипертриглицеридемия. У больных СД гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП встречаются приблизительно в три раза чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена, а у 14% пациентов с гипертриглицеридемией отмечается СД 2 типа [74]. Триглицериды (ТГ) – важный фактор риска развития ССЗ и могут быть более значимыми предикторами ИБС, чем уровень общего ХС [189]. По мнению ряда исследователей, постпрандальный уровень ТГ является более точным индикатором риска возникновения кардиоваскулярных событий, чем уровень ТГ натощак. Результаты метаанализа 17 проспективных исследований доказали, что при повышении концентрации ТГ в сыворотке крови на 1,0 ммоль/л риск развития ССЗ увеличивается на 32% у мужчин и на 75% у женщин. При содержании уровня ТГ более 4,0–6,5 ммоль/л он возрастает в 1,5–2 раза.

Гипертриглицеридемия также способствует снижению уровня антиатерогенных ХС ЛПВП. Ранние исследования доказали, что низкие значения ХС ЛПВП у больных СД 2 типа имеют большое прогностическое значение риска развития ИБС. Значения ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л и ТГ более 2,3 ммоль/л у больных СД 2 типа среднего возраста увеличивают заболеваемость и смертность от ИБС в 2 раза независимо от наличия других факторов риска [100]. По результатам UKPDS, увеличение уровня ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л снижает риск возникновения ИБС на 15%. При этом у женщин с СД 2 типа отмечается более низкий уровень ХС ЛПВП, чем у мужчин, показатели ОХС, ТГ, ХС ЛПНП не имеют гендерных особенностей [119].

Перечисленные изменения метаболизма липопротеидов особенно выражены после приема пищи, когда развивается характерная для СД 2 типа пост-прандиальная дислипидемия с высоким уровнем ТГ [9].

В проведенном нами исследовании дана сравнительная характеристика гиполипидемической терапии при СД 2 типа и показана роль достижения целевых уровней липидов в профилактике диабетических сосудистых осложнений.

### **1.2.2. Эндотелиальная дисфункция и субклиническое воспаление при сахарном диабете 2 типа**

В настоящее время дисфункция эндотелия (ДЭ) привлекает особое внимание исследователей как один из ранних маркеров развития атеросклероза и его осложнений. Не вызывает сомнения актуальность изучения ДЭ в патогенезе развития атеросклероза у больных СД 2 типа, не менее важным у данной группы больных является совершенствование ранней диагностики и эффективной терапии нарушенной функции эндотелия.

Из многочисленных факторов, синтезируемых эндотелием, основная роль принадлежит эндотелиальному фактору релаксации оксида азота (NO). Блокируя пролиферацию гладкомышечных клеток, NO вызывает расширение сосуда и обладает антиагрегантными свойствами [151].

Одним из важнейших вазоконстрикторов является эндотелин-1, способствующий пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов. Увеличению его концентрации в крови приводит к гиперинсулинемии [34].

По результатам современных научных исследований, именно с нарушением NO-продуцирующей функции эндотелия связаны начальные этапы развития атеросклероза [38]. Изменению барьерной функции эндотелия способствует инфильтрация субэндотелиального слоя клетками крови, белками плазмы с изменением его функциональных свойств: эндотелий начинает вы-

рабатывать медиаторы дальнейшего поражения сосудистой стенки и ускоряет развитие атеросклероза [43]. Данные механизмы создают условия для дальнейшего проникновения ХС ЛПНП в глубокие слои стенки эндотелия, способствуют миграции в интиму артерий гладкомышечных клеток, усилению продукции ими коллагена и эластина, что в конечном итоге приводит к развитию атеросклероза и атеротромбоза [29].

В некоторых зарубежных исследованиях доказывается, что ДЭ при СД 2 типа является предиктором развития не только макро-, но и микрососудистых осложнений: степень развития диабетической ретинопатии тесно коррелирует с ДЭ [164].

ДЭ тесно взаимосвязана с дислипидемией и включается в патогенез развития атеросклероза на самых ранних его этапах. Окисленные и модифицированные ХС ЛПНП запускают все реакции ДЭ, характерные для атеросклероза. В артериях, пораженных атеросклерозом, вырабатываются супероксидные радикалы кислорода, при взаимодействии с которыми снижается активность NO [41]. Образование менее активных метаболитов NO можно объяснить резистентность к NO пораженных атеросклерозом сосудов [184].

ДЭ имеет важное значение на любой стадии развития атеросклеротического процесса. Даже на последней стадии при адекватном лечении ДЭ (коррекция гипергликемии, дислипидемии и АГ) возможно начало репаративных процессов в эндотелии [2].

В настоящее время обсуждаются несколько механизмов влияния гипергликемии на развитие ДЭ: сниженная продукция NO, инактивация NO свободными радикалами и усиленная продукция эндотелием вазоконстрикторных факторов [133].

В зарубежных международных исследованиях продемонстрирована отрицательная корреляционная связь ЭЗВД с уровнем HbA<sub>1c</sub>: процент прироста плечевой артерии (ПА) в ответ на реактивную гиперемия у пациентов с уровнем HbA<sub>1c</sub>, равным 7,0%, был достоверно ниже в сравнении с данным показателем при значении HbA<sub>1c</sub> менее 7,0% [137].

Иницирующую роль в формировании ДЭ у больных СД отводят накоплению в субэндотелиальном пространстве конечных продуктов гликозилирования и активации свободнорадикальных процессов, которые приводят к атерогенной модификации ХС ЛПНП, ДЭ и другим сосудистым нарушениям, способствующим прогрессированию атеросклероза у больных ИБС [25, 153].

ДЭ, и прежде всего потеря ЭЗВД, является у больных СД 2 типа основным пусковым механизмом развития диабетических макрососудистых поражений на доклиническом этапе.

Следовательно, возможность нормализации функции эндотелия с применением гиполипидемической терапии у больных СД 2 типа представляет значительный научно-практический интерес и подчеркивает актуальность данной научной работы для предупреждения диабетических сосудистых осложнений.

Одним из основных патогенетических механизмов, определяющих наряду с ДЭ развитие атеросклеротических изменений от ранних стадий формирования АСБ до ее повреждения, является воспаление. Ранние клинические исследования показали, что повышенное содержание в плазме крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), белков острой фазы (фибриногена, С-реактивного белка, неоптерина), а также увеличение ряда субстанций (аполипопротеина-В, окисленных липопротеидов, NO и др.) свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ у данной группы больных [24].

Одним из маркеров сосудистого воспаления и неблагоприятным прогностическим фактором развития кардиоваскулярных событий у больных СД 2 типа является уровень С-реактивного белка (СРБ) [145]. Высокий его уровень является предиктором повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией и острым ИМ [85, 125, 140, 162, 198]. G. Liuzzo et al. (2007) показано, что при значении высокочувствительного СРБ (вч СРБ) более 3 мг/л риск развития повторных серьезных кардиоваскулярных событий у пациентов с нестабильной стенокардией и отрицательным тропониновым

тестом увеличивается в 5 раз [193]. По результатам ранних международных исследований CARE и THROMBO, у пациентов с острым ИМ и высоким содержанием вч СРБ относительный риск повторных ССЗ на 75% выше, чем у пациентов с низким уровнем данного показателя [86]. При этом повышенный уровень вч СРБ ассоциирован с повторными ишемическими событиями в течение ближайших 2 лет [54]. E. Rossi et al. (2002) доказали пятикратное увеличение риска наступления смерти и развития ИМ у лиц с тяжелыми заболеваниями периферических сосудов и уровнем вч СРБ более 11,7 мг/л [168]. Повышенный уровень вч СРБ также ассоциируется с частотой внезапной смерти и персистирующей фибрилляции предсердий [87, 163].

Результаты ранних зарубежных исследований продемонстрировали у пациентов с бессимптомным поражением сонных артерий повышенный уровень вч СРБ и тесную корреляцию между ним и прогрессированием толщины комплекса интима – медиа (ТИМ) [139, 183]. Медикаментозная терапия ОКС, включающая аспирин, клопидогрел и статины, является эффективной и снижает кардиальный риск у больных с высоким уровнем вч СРБ [46, 102, 192].

Терапия статинами способствовала снижению уровня вч СРБ и уменьшению риска развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа.

В проспективном двойном слепом исследовании DALI по оценке влияния разных доз аторвастатина (10 и 80 мг) по сравнению с плацебо на уровень СРБ у больных СД 2 типа без клинических проявлений ИБС через 30 недель терапии доказано, что высокие дозы аторвастатина в большей степени снижают уровень СРБ и оказывают дополнительное кардиопротективное действие.

В PROVE IT-TIMI 22 терапия аторвастатином 80 мг в сутки является наиболее эффективной для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в том случае, когда при снижении уровня ХС ЛПНП одновременно зарегистрировано уменьшение содержания СРБ.

В ANDROMEDA у больных СД 2 типа продемонстрировано выраженное влияние статинов на уровень вч СРБ и преимущество розувастатина перед аторвастатином в снижении данного показателя на 40 и 34% соответственно.

Отечественные научные исследования по оценке влияния статинов на уровень вч СРБ являются немногочисленными. В российском клиническом исследовании ФАРВАТЕР изучалось влияние статинов на уровень вч СРБ у пациентов с ИБС и дислипидемией. Через 24 недели терапии аторвастатином в дозах 10 и 20 мг в сутки было выявлено недостоверное снижение уровня вч СРБ на 15–20%.

В научной литературе недостаточно данных о влиянии лекарственной терапии на функцию эндотелия и значения вч СРБ у больных СД 2 типа. В настоящее время не разработано четких методик коррекции дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа. Остается открытым вопрос, считать ли вч СРБ критерием оценки эффективности медикаментозной терапии доклинического атеросклероза у больных СД 2 типа.

Таким образом, изучение состояния функции эндотелия у больных СД 2 типа с оценкой эффективности медикаментозной терапии ДЭ является актуальным и представляет научно-практический интерес. Не менее важным у данной группы больных является совершенствование ранней диагностики и эффективной терапии нарушенной функции эндотелия, определение прогностической роли вч СРБ как предиктора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа и изучение возможностей его медикаментозной коррекции.

### **1.3. Структурно-функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом 2 типа**

СД 2 типа наряду с АГ и ИБС является одной из наиболее частых причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [31]. В Framingham Study доказано, что СД 2 типа является независимым фактором риска

развития ХСН. При этом у женщин с СД в возрасте до 65 лет он в 8 раз, а у мужчин в 4 раза выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [131].

Независимыми факторами риска ХСН при СД 2 типа являются высокий уровень HbA<sub>1c</sub>, увеличение индекса массы тела (ИМТ), пожилой возраст, инсулинотерапия, наличие микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии, ретинопатия и длительная гипергликемия [98].

СД 2 типа вызывает развитие ХСН за счет диабетической кардиомиопатии независимо от наличия ИБС [1].

Наиболее ранним доклиническим проявлением кардиомиопатии при СД является диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), при прогрессировании которой развиваются клинические симптомы ХСН. При наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности АГ, частота выявления ДДЛЖ может достигать 85% [2]. Сочетание с АГ увеличивает частоту развития ДДЛЖ у больных СД 2 типа.

В литературе обсуждается влияние длительности СД на параметры ДДЛЖ. В одном из российских исследований установлена тесная взаимосвязь между распространенностью ДДЛЖ и продолжительностью СД: в дебюте СД 2 типа распространенность ДДЛЖ составила 50%, среди больных с длительностью СД 2 типа 1 год – 67%, а к четырем годам – 87% [2].

В настоящее время взаимосвязь между диастолической функцией ЛЖ и диабетическими микрососудистыми осложнениями окончательно не изучена. По данным российских исследователей, у 86% больных СД 2 типа с признаками ДДЛЖ отмечаются микрососудистые осложнения, однако научных работ о взаимосвязи ДДЛЖ с микрососудистыми осложнениями СД в настоящее время недостаточно.

Более полно в научной литературе представлены сведения о взаимосвязи ДДЛЖ и МАУ. Увеличение экскреции альбумина с мочой ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных событий у больных СД. Самые ранние нарушения функции почек являют независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии и смерти [17].

Важным предиктором сердечно-сосудистой смертности, особенно среди больных с АГ, считается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая увеличивает риск возникновения ИБС более чем в 2 раза. При увеличении толщины стенки ЛЖ более 1 мм риск смертельных осложнений возрастает в 7 раз [5]. ГЛЖ тесно взаимосвязана с МАУ на фоне СД 2 типа и АГ: увеличение МАУ ухудшает течение ДДЛЖ.

Таким образом, по мнению ряда исследователей, на распространенность ДДЛЖ у больных СД 2 типа и АГ оказывают влияние длительность СД, наличие микрососудистых осложнений, уровень МАУ, АД и ГЛЖ. У большинства лиц с СД 2 типа и АГ наблюдаются ранние доклинические нарушения функции ЛЖ.

В современной научной литературе недостаточно данных о прогностической роли субклинического воспаления в развитии ДДЛЖ у больных СД 2 типа, взаимосвязи структурно-функциональных изменений сердца с нарушением функции эндотелия, атерогенной дислипидемией и уровнем вч СРБ.

Нами изучена взаимосвязь ДДЛЖ с уровнем вч СРБ, состоянием функции эндотелия и сосудистыми поражениями магистральных артерий на фоне СД 2 типа. Остается открытым вопрос возможности эффективного медикаментозного воздействия на структурно-функциональные изменения сердца у этих больных. Особое значение имеет изучение возможности нормализации ДДЛЖ у больных СД 2 типа с помощью медикаментозной терапии и определение значения липидного контроля в достижении данных результатов.

#### **1.4. Особенности атеросклеротических поражений магистральных сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа**

Атеросклероз является генерализованным процессом, а его клинические проявления зависят от локализации изменений: ИБС, цереброваскулярные заболевания, поражение магистральных артерий нижних конечностей [88].

К факторам риска ускоренного развития атеросклероза у больных СД 2 типа относятся: ДЭ, атерогенная дислипидемия, высокая оксидантная активность и пролиферация клеток, нарушение фибринолиза с тенденцией к тромбообразованию, генетическая предрасположенность [43].

Описана высокая степень корреляции между вероятностью развития ССЗ и жесткостью крупных артерий [20, 53].

Среди причин раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза на фоне СД 2 типа важнейшая роль принадлежит нарушению липидного обмена.

Гипергликемия оказывает прямое влияние на сосуды, гликозилирование способствует атерогенной модификации ХС ЛПНП, эндотелиальной дисфункции и другим нарушениям, способствующим прогрессированию атеросклероза при СД [25].

#### **1.4.1. Особенности течения атеросклероза сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа**

Атеросклеротические изменения сосудов мозга при СД имеют характерные особенности. Атеросклеротический процесс в церебральных сосудах на фоне СД возникает в молодом и среднем возрасте, развивается быстрее и протекает значительно тяжелее, часто сочетается с АГ и развитием инфаркта мозга.

Длительная гипергликемия на фоне АГ увеличивает вероятность инфаркта мозга, субарахноидальных кровоизлияний и геморрагического инсульта у больных СД 2 типа. Выраженная гипергликемия способствует трансформации очага ишемии в геморрагический инсульт. Для больных с СД 2 типа характерна достоверно более высокая частота лакунарных инфарктов [4].

У больных СД 2 типа часто отмечаются атеросклеротические поражения сонных и позвоночных артерий, которые играют важную роль в развитии цереброваскулярных событий [69]. Клиническое течение ЦВЗ при СД имеет ряд характерных особенностей: значительно чаще развиваются атеротромботический и лакунарный ишемический инсульты. Геморрагические инсульты у больных СД встречаются значительно реже, на их долю приходится 8–20% всех случаев нарушения мозгового кровообращения [33]. В остром периоде МИ необходим строгий контроль метаболизма глюкозы, гипер-, так и гипогликемия ухудшают исход заболевания.

СД 2 типа отводится важная роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения – диабетической энцефалопатии. Ведущими звеньями патогенеза диабетической энцефалопатии считают поражения мелких церебральных артерий, сосудов среднего калибра и магистральных (сонных и позвоночных), которые приводят к хронической гипоксии мозга [180].

Значительную роль в развитии диабетической энцефалопатии играет гиперинсулинемия, которая негативно влияет на пищевое поведение, обучение и память. В ранних зарубежных исследованиях доказано, что гиперинсулинемия негативно влияет на когнитивные функции, вплоть до развития болезни Альцгеймера [51].

Важнейшими признаками диабетической энцефалопатии являются когнитивные нарушения, определяемые при нейропсихологическом обследовании больных [196].

В многочисленных научных исследованиях изучена возможность регресса атеросклеротических поражений сонных артерий и артерий нижних конечностей под влиянием медикаментозной терапии статинами.

В исследовании METEOR ультразвуковым методом изучали динамику толщины комплекса ТИМ сонных артерий на фоне длительной терапии ро-

зувастатином у больных без ИБС с 10-летним фатальным риском менее 10% по Фрамингемской шкале. Через 2 года наблюдения у пациентов, принимавших розувастатин, отмечали регресс атеросклероза стенки сонных артерий и уменьшение ТИМ, в отличие от пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ у которых неуклонно увеличивался.

В исследовании ORION по оценке прогрессирования каротидного атеросклероза у пациентов с гиперхолестеринемией впервые показана возможность качественного изменения атеромы в сонных артериях на фоне терапии розувастатином в дозах 5 и 40 мг. По данным ядерно-магнитно-резонансной томографии, терапия розувастатином привела к значимому сокращению количества атеросклеротических бляшек (АСБ) на 41,4%, но объем атером в сонных артериях не изменился [170].

Известно, что до 70% больных с поражением сонных артерий имеют атеросклеротические изменения коронарных артерий и артерий нижних конечностей [154].

Одним из методов ранней диагностики ЦВЗ на фоне СД 2 типа является ультразвуковое исследование сонных артерий, по данным которого асимптомная окклюзия более 50% просвета внутренних каротидных артерий в результате атеросклероза у пациентов с СД встречается в 5 раз чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Согласно The Adult Treatment Panel III, стеноз внутренней сонной артерии 50% при цереброваскулярной патологии является эквивалентом ИБС [75].

В многочисленных научных исследованиях изучена возможность регресса атеросклеротических поражений сонных артерий и артерий нижних конечностей под влиянием медикаментозной терапии статинами.

Выраженный стеноз сонных артерий, как и их окклюзия, ассоциируется с более высоким риском развития церебральных сосудистых событий, научных работ, проведенных с участием пациентов с СД 2 типа и подтверждающих данное положение, в литературе недостаточно.

### **1.4.2. Особенности течения атеросклероза артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа**

Одним из локальных проявлений атеросклероза при СД 2 типа является поражение сосудов нижних конечностей. На фоне СД 2 типа изменение артерий нижних конечностей встречается в 3–5 раз чаще, чем без нарушения углеводного обмена, с одинаковой частотой у мужчин и у женщин.

Характерной особенностью сосудистых изменений нижних конечностей при СД является относительно редкое поражение крупных артерий, чаще это касается дистальных артерий среднего и малого калибра (подколенные, берцовые, артерии стопы) [118]. Типичным признаком сосудистых поражений нижних конечностей при СД является кальциноз средней оболочки артерий (артериосклероз Менкеберга). Атеросклероз сосудов нижних конечностей при СД имеет более агрессивное течение, на фоне СД частота критической ишемии выше, чем в общей популяции, около 40–50% нетравматических ампутаций нижних конечностей выполняются у больных СД [43].

Первыми клиническими проявлениями поражения периферических артерий при СД могут быть длительно незаживающие раневые дефекты стопы, нередко осложненные инфекцией, которые развиваются у 15–25% больных [182] и являются причиной 20% всех случаев госпитализации [169]. 12% госпитализированных нуждаются в ампутации на уровне голени [123]. Критическая ишемия при отсутствии своевременного лечения приводит к необратимым изменениям мягких тканей в виде некрозов и гангрены стопы и конечности [15].

Тяжесть поражений сосудов нижних конечностей и реальная угроза ампутаций диктует необходимость доклинической диагностики данных сосудистых поражений с применением скрининговых методов исследования: дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей и расчета лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИД) [148]. У больных СД 2 типа ЛПИД отражает истинное состояние кровотока при отсутствии артериосклероза Менке-

берга, при наличии которого измерение ЛПИД при СД имеет ограниченный характер [15].

В настоящее время не доказана эффективность различных методов терапии тяжелых проявлений атеросклероза (стеноза и окклюзии) церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей [82].

В литературе недостаточно научных данных о роли маркеров воспаления и ДЭ в формировании ранних сосудистых поражений мозга и нижних конечностей у больных СД 2 типа и возможности эффективной терапии данных нарушений.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения доклинической диагностики атеросклеротических поражений у больных СД 2 типа с использованием современных диагностических возможностей исследования сонных артерий и артерий нижних конечностей с последующей рациональной терапией выявленных нарушений.

Нами изучены возможности замедления прогрессирования атеросклеротических поражений сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных СД 2 типа на фоне дифференцированной гиполипидемической терапии, которые являются особенно актуальными на доклинических стадиях развития атеросклероза и представляют научно-практический интерес.

## **1.5. Роль гиполипидемических препаратов в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа**

### **1.5.1. Значение статинов и фибратов в профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний**

Профилактика сердечно-сосудистых событий и ЦВЗ у больных СД включает не только адекватный контроль уровня гликемии, но и мероприятия, позволяющие эффективно и комплексно воздействовать на все факторы риска

развития и прогрессирования атеросклероза. В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы рационального выбора лекарственных препаратов, позволяющих не только улучшить клиническое состояние пациентов, но и снизить сердечно-сосудистый риск [1, 26]. В настоящее время неотъемлемым компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики у больных СД 2 типа являются статины [73, 178]. К наиболее крупным научным исследованиям с применением статинов с целью вторичной профилактики ИБС, в которых приняли участие и больные с СД 2 типа, относятся 4S, CARE и LIPID.

В известном международном исследовании 4S впервые было продемонстрировано улучшение прогноза жизни при СД и ИБС на фоне снижения уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Терапия симвастатином в течение 5,4 лет у больных СД 2 типа снизила риск коронарной смерти на 55%, острых нарушений мозгового кровообращения – на 62% и общую смертность – на 43%. CARE по изучению эффекта правастатина у больных с ИБС и ИМ в анамнезе и умеренным уровнем ХС ЛПНП доказало необходимость назначения статинов у больных высокого риска независимо от уровня холестерина. В данном исследовании лечение правастатином снизило риск инсульта на 32%, что позволило сделать вывод о необходимости терапии статинами больных СД и ИБС с целью первичной профилактики инсульта.

В исследовании TNT у пациентов с ИБС, СД 2 типа и уровнем ХС ЛПНП менее 130 мг/дл изучали эффекты интенсивной (80 мг/сут) и стандартной (10 мг/сут) терапии статинами длительностью 4,9 года. У больных СД и ИБС аторвастатин достоверно снижает риск развития серьезных коронарных осложнений на 25%, частоту развития инсульта и частоту реваскуляризации – на 18% [37].

В рандомизированном исследовании по оценке влияния правастатина и аторвастатина (PROVE IT-TIMI-22) сравнивали стандартное лечение статинами (правастатин 40 мг/сут) и агрессивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг/сут) в течение 10 дней у пациентов после острого коронарного синдрома. Более агрессивная терапия аторвастатином (снижение уровня ЛПНП до

1,8 ммоль/л) сопровождалась достоверным снижением риска кардиоваскулярных событий на 16% по сравнению с терапией правастатином (достижение уровня ХС ЛПНП – 2,6 ммоль/л).

В крупном длительном исследовании GREACE у больных СД 2 типа с ИБС за 3,5 года терапии аторвастатином относительный риск сердечно-сосудистых осложнений сократился на 58% [195].

Результаты CARDS доказали, что у больных СД 2 типа даже с невысоким уровнем ХС ЛПНП (менее 3,06 ммоль/л) терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут является безопасной и эффективной при снижении риска первого сердечно-сосудистого события, в том числе инсульта. Прием аторвастатина у больных СД способствовал уменьшению риска развития инсульта на 48%.

В исследовании HPS изучали влияние симвастатина в дозе 40 мг и антиоксидантов (600 мг витамина Е, 250 мг витамина С, 20 мг β-каротина) на общую смертность, смертность от ИБС, от других причин у пациентов с ИБС или без нее, но с высоким риском ее развития. У больных СД, получавших терапию симвастатином, частота основных сосудистых событий была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Применение симвастатина по сравнению с плацебо статистически значимо снижало частоту коронарной смерти на 20%, развития первого нефатального инфаркта миокарда – на 37%, ЦВЗ – на 24% [122].

По рекомендациям National Cholesterol Education Program, назначение гиполипидемических препаратов является обязательным компонентом лечения больных СД с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсультов [93].

У больных СД 2 типа определена роль статинов в первичной и вторичной профилактике инсульта [49]. Так, ASCOT-LLA установлено, что применение аторвастатина 10 мг/сут в течение 3,3 лет привело к уменьшению на 36% частоты нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС [160].

Исследование CARDS по применению аторвастатина 10 мг/сут в рамках первичной профилактики ССЗ у больных СД 2 типа в анамнезе, но имеющих

один из факторов риска (АГ, протеинурия, курение), доказало эффективность статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, снижение риска составило 37% [161].

Большой интерес вызывают перспективы использования статинов для профилактики когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста. Однако число научных исследований по применению статинов с целью профилактики прогрессирования когнитивных нарушений невелико и их результаты на сегодняшний день носят противоречивый характер [121].

Фибраты также снижают риск кардиоваскулярных событий у больных СД 2 типа, они показаны при сохранении остаточного сосудистого риска на фоне терапии статинами и при выраженной гипертриглицеридемии [134, 175].

В исследовании VA-HIT повышение уровня ХС ЛПВП и снижение ТГ привели к уменьшению частоты коронарных событий у мужчин с коронарной болезнью сердца и низким уровнем ХС ЛПВП. У больных СД 2 типа терапия гемфиброzilом в дозе 1200 мг/сут снижала сердечно-сосудистую смертность, риск развития нефатальных ИМ и инсультов на 24%, серьезных сердечно-сосудистых событий – на 22%, на фоне приема препарата отмечено достоверное снижение общей смертности на 11%. Было показано также достоверное влияние фибратов на клиническое течение ИБС у больных СД.

В NHS по применению гемофиброзила в первичной профилактике ССЗ у мужчин было достигнуто достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 26%, фатальных коронарных событий – на 34%.

В DAIS с применением микронизированного фенофибрата в дозе 200 мг/сут у больных СД (половина из которых с ИБС) показало, что наряду со снижением уровня ТГ и повышением ХС ЛПВП фенофибрат снижает концентрацию «мелких плотных» ХС ЛПНП.

Монотерапия фенофибратом в исследовании FIELD у больных СД 2 типа достоверно снижала сердечно-сосудистый риск на 19% (с коррекцией на прием статинов), с выраженной дислипидемией – на 27%, количество нефатальных инфарктов миокарда и операций реваскуляризации – на 21%, частоту

ампутаций нижних конечностей при диабетической стопе – на 47% независимо от наличия дислипидемии и уровня HbA1c. Назначение фенофибрата не оказало статистически значимого воздействия на показатель смертности в результате ССЗ, но продемонстрировало снижение риска реваскуляризации и инсульта на 11% в сравнении с плацебо. Фибраты снижают риск развития основных сердечно-сосудистых событий на 13% [109], однако менее выражено, чем статины [35].

Рациональным подходом к оптимизации снижения риска ранних сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа является комбинированная терапия статинами и фибратами [66, 68, 110]. Результаты современных исследований свидетельствуют о высокой гиполипидемической активности комбинации аторвастатина и фенофибрата у больных СД 2 типа по сравнению с монотерапией [104, 165, 200].

В раннем зарубежном исследовании сравнили влияние на липидный профиль комбинированной терапии фенофибратом и аторвастатином и монотерапии данными препаратами у 120 больных с СД 2 типа и комбинированной дислипидемией без клинических признаков ИБС [195]. Эффект комбинации аторвастатина и фенофибрата в течение 24 недель был достоверно выше, чем монотерапии, и выразился в том, что на 37% снизился уровень ОХС, на 46% – ЛПНП, на 50% – ТГ и на 22% повысился уровень ХС ЛПВП.

В SAFARI [106] у пациентов, получавших комбинированную терапию симвастатином и фенофибратом, уровень ТГ снизился на 43%, только симвастатином – на 20%, уровень ЛПНП – на 31 и на 26% соответственно. Ни у одного из 618 обследованных не отмечались симптомы миопатии и рабдомиолиза.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 60 больных СД 2 типа с гиперхолестеринемией, комбинированная терапия микронизированным фенофибратом и флувастатином в течение 12 месяцев ассоциировалась с более выраженным действием на уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, апопротеинов В и А-1, HbA1c, фибриногена, чем мо-

нотерапия каждым из препаратов в отдельности [114]. Побочные эффекты отмечены не были. Основные преимущества комбинированной терапии заключаются, прежде всего, в возможности воздействовать одновременно на несколько звеньев метаболизма липидов и снизить частоту побочных эффектов монотерапии в высоких дозах [9, 114, 194].

Таким образом, в многочисленных научных исследованиях неоднократно доказано преимущество комбинированной терапии статинами и фенофибратом в профилактике ССЗ у больных СД 2 типа перед монотерапией каждым из препаратов в отдельности. Тем не менее в настоящее время в зарубежной литературе имеются исследования, не подтверждающие данные выводы [188].

Результаты ACCORD [108] продемонстрировали отсутствие преимущества комбинации фенофибрата и симвастатина в снижении частоты фатальных сердечно-сосудистых событий, нефатального ИМ, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с приемом одного симвастатина.

Современные исследования применения комбинированной терапии статинами и фибратами имеют неоднозначный характер и нуждаются в дальнейшем продолжении. В связи с этим изучение эффективности и безопасности применения комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у больных СД 2 типа является актуальным и представляет научно-практический интерес.

### **1.5.2. Характеристика гиполипидемического эффекта статинов и фибратов**

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксиметилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), основного фермента регуляции биосинтеза холестерина в печени.

Снижение внутриклеточной концентрации холестерина увеличивает экспрессию рецепторов ХС ЛПНП на поверхности клеток печени, что способствует повышению экстракции ХС ЛПНП из крови [35]. Выраженность гиполипидемического эффекта статинов изучалась в многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях [173]. В STELLAR сравнивались гиполипидемические эффекты розувастатина и аторвастатина, при этом эффективность в снижении ЛПНП розувастатина в дозе 10 мг/сут на 3–4% выше, чем аторвастатина 20 мг/сут.

Гиполипидемические свойства статинов и фибратов достаточно хорошо изучены, в зарубежной литературе представлены работы по сравнительной оценке гиполипидемической активности данных препаратов [58, 83, 94, 107]. Известно, что фибраты, в отличие от статинов, преимущественно влияют на уровень ТГ [67].

Фибраты являются агонистами ядерных  $\alpha$ -рецепторов, активирующих пролиферацию пироксисом (PPAR- $\alpha$ ), эффективно снижают не только уровень ТГ натощак, но и их постпрандиальный уровень [35]. Фибраты умеренно повышают ХС ЛПВП, а также способствуют умеренному снижению уровня ХС ЛПНП за счет перевода мелких и плотных частиц в более крупные и менее атерогенные [142]. В исследовании DAIS было продемонстрировано благоприятное влияние фенофибрата на субфракционный спектр ХС ЛПНП. У больных СД 2 типа на фоне терапии 200 мг/сут микронизированного фенофибрата в течение 3,8 лет достоверно увеличился размер частиц ХС ЛПНП [103]. Не менее важный аспект действия фибратов – повышение уровня ХС ЛПВП при отсутствии влияния на их метаболизм [177]. Терапия фенофибратом снижает ТГ на 29%, увеличивает содержание ХС ЛПВП на 6%, изменения уровней общего ХС и ХС ЛПНП не превышают 10% [103].

Доказана эффективность фенофибрата в снижении уровня ТГ, общего ХС, ХС ЛПНП и увеличении содержания ХС ЛПВП. Фибраты также существенно уменьшают выраженность постпрандиальной дислипидемии [136].

По результатам метаанализа 8 клинических исследований с применением фибратов монотерапия данными препаратами вызывает снижение уровня общего ХС в среднем на 8%, ТГ – на 30%, повышение уровня ХС ЛПВП – на 10% [30].

В научной литературе достаточно широко представлены данные о роли жесткого контроля уровня атерогенных липидов в первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных СД на фоне применения статинов, но вместе с тем недостаточно изученным является влияние терапии статинами на сосудодвигательную функцию эндотелия, маркеры воспаления, структурно-функциональное состояние сердца и поражение магистральных сосудов у данной группы больных. Еще менее исследованными являются данные вопросы на фоне терапии фибратами.

Представленная научная работа позволяет уточнить влияние терапии статинами и фибратами на функцию эндотелия и выраженность сосудистого воспаления с целью профилактики ССЗ у больных СД 2 типа.

### **1.5.3. Характеристика плеiotропных эффектов статинов и фибратов**

Помимо многократно доказанной гиполипидемической эффективности статины и фибраты обладают дополнительным плеiotропным действием.

Плеiotропные свойства статинов, не зависящие от их влияния на липиды плазмы, проявляются через 3–4 месяца применения, обеспечивают положительное влияние на функцию эндотелия, оказывают антиишемический, антиромботический, антиаритмический и антиатерогенный эффекты [81, 135, 203].

Значение противовоспалительного, антиагрегантного и антиоксидантного эффектов статинов возрастает в связи с получением новых доказательств воспалительной теории атерогенеза [173]. Доказательством плеiotропного действия статинов является раннее проявление благоприятного клинического

эффекта: через 6 (в исследовании WOSCOPS) и через 7 месяцев (в исследовании LIPID). Статины предотвращают рост АСБ и развитие ССЗ [52].

Известно, что высокий уровень СРБ плазмы крови ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых событий.

В ANDROMEDA у больных СД 2 типа отмечено выраженное влияние розувастатина и аторвастатина на снижение уровня СРБ. Через 16 недель терапии статинами выявлено преимущество розувастатина в снижении уровня СРБ по сравнению с аторвастатином (-40 и -34% соответственно).

Влияние плейотропного эффекта статинов на уровень СРБ подтвердилось в ретроспективном анализе исследований PROVE IT-TIMI 22, где было показано, что при одинаковом уровне липидов на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут в сравнении с правастатином в дозе 40 мг/сут пациенты с низким уровнем СРБ имели лучшие исходы ИМ или, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, меньшую степень прогрессирования атеросклероза.

В JUPITER по первичной профилактике ССЗ продемонстрирован ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект снижения частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности при лечении розувастатином 20 мг/сут у пациентов без гиперлипидемии, но с признаками внутрисосудистого воспаления (уровень СРБ – более 2,0 мг/л).

В исследовании REVERSAL у пациентов с ИБС на фоне агрессивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 18 месяцев при одновременном снижении концентрации СРБ и ХС ЛПНП отмечалось замедление прогрессирования атеросклероза коронарных артерий по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования.

В проспективном двойном слепом исследовании DALI по оценке влияния разных доз аторвастатина (10 и 80 мг) по сравнению с плацебо на уровень СРБ у больных СД 2 типа с дислипидемией без клинических проявлений ИБС через 30 недель терапии высокие дозы аторвастатина в большей степени снижают уровень СРБ и оказывают дополнительное кардиопротективное действие.

Плейотропные эффекты статинов могут оказывать влияние на развитие диабетических микрососудистых осложнений. Статины подавляют синтез провоспалительных цитокинов, а также улучшают функцию эндотелия [104, 190]. По данным российских исследований, за 3 месяца лечения аторвастатином в дозе 10–20 мг/сут продемонстрировано достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на 40,2–51,3%, через 24 недели терапии аторвастатином достоверно увеличилась растяжимость сосудистой стенки общей сонной артерии на 45,3–43,6%, снижение жесткости сосудистой стенки составило 23,4–25,7% без достоверных различий среди пациентов, получавших аторвастатин в различных дозах.

Фибраты также обладают плейотропными свойствами, к которым относятся противовоспалительные, антитромботические эффекты и способность улучшать функцию эндотелия.

Противовоспалительные эффекты фибратов опосредованы через активацию внутриклеточного ядерного рецептора, пролифератора пероксисом – PPAR- $\alpha$  [142].

По мнению зарубежных авторов, на фоне терапии фибратами снижается концентрация атерогенного аполипопротеина апоВ-48 и увеличивается вазодилатирующая функция эндотелия [72].

Фибраты улучшают гемореологические свойства и фибринолитическую активность крови. Монотерапия фенофибратом способствует снижению уровня фибриногена на 19%, СРБ – на 25%, интерлейкина-6 – на 22%, фактора некроза опухоли  $\alpha$  – на 32% и мочевой кислоты – на 25% [30].

Результатом плейотропного эффекта является положительное влияние фибратов на микроциркуляцию. Впервые в исследовании FIELD у больных СД 2 типа было доказано снижение количества ампутаций на 47%, частоты лазерного лечения ретинопатии – на 30%, прогрессирования МАУ – на 15%.

Наиболее существенное влияние терапия фенофибратом оказала на диабетическую ретинопатию у больных с СД 2 типа [199]. Противовоспалитель-

ное и антиатерогенное действие фенофибрата реализуется путем снижения локального воспалительного процесса в сетчатке, подавления высвобождения цитокинов и апоптоза клеток сетчатки [56]. Таким образом, фенофибрат предотвращает прогрессирование диабетической ретинопатии.

Помимо благоприятных эффектов лечения фенофибратом диабетической ретинопатии в исследовании FIELD продемонстрировано положительное влияние препарата на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии. В целом риск развития нефропатии был снижен на 18%, в сравнении с группой плацебо уменьшилось число больных, которым требовалось лечение гемодиализом. Противовоспалительное и антиатерогенное действие фенофибрата реализуется в стенке почечных сосудов через активацию PPAR- $\alpha$  рецепторов путем снижения локального воспалительного процесса и подавления высвобождения цитокинов [115].

FIELD продемонстрировало снижение риска первых ампутаций на фоне приема фенофибрата на 36%, малых ампутаций – на 47%.

Проведенное нами научное исследование направлено на изучение плеiotропных эффектов гиполипидемических препаратов и включает сравнительную оценку эффективности влияния аторвастатина и фенофибрата на уровень вч СРБ как маркера сосудистого воспаления и на показатели ЭЗВД как предиктора развития ССЗ.

#### **1.5.4. Эффективность длительного применения статинов и фибратов**

Крупные международные исследования, имеющие целью первичную профилактику ССЗ (WOSCOPS, AFCAPS/ТехCAPS, ASCOT-LLA, CARDS) убедительно доказали эффективность долгосрочной терапии статинами.

Исследование WOSCOPS с применением в течение 5 лет правастатина 40 мг/сут для первичной профилактики атеросклероза продемонстрировало

снижение риска общей смертности у мужчин на 22% и сердечно-сосудистой смертности на 33% [201].

Англо-скандинавское исследование ASCOT-LLA доказало эффективность применения аторвастатина 10 мг/сут в течение 3 лет для профилактики ишемического инсульта у больных с АГ, снижения риска всех сердечно-сосудистых событий на 21%, риска смерти от ИБС и нефатальных инфарктов миокарда – на 36%, числа коронарных событий – на 41%, риска фатального и нефатального инсульта – на 36% [160].

CARDS является одним из наиболее крупных международных исследований по изучению влияния аторвастатина на кардиоваскулярный риск, в том числе и на риск развития инсульта. Исследование прекращено почти за 2 года до окончания в связи с явными преимуществами аторвастатина по снижению риска острых коронарных событий на 36% и инсультов – на 48%. Результаты доказали, что у больных СД 2 типа даже с невысоким уровнем ХС аторвастатин в дозе 10 мг/сут является безопасным и эффективным препаратом, способствующим снижению риска первого сердечно-сосудистого события, в том числе инсульта.

Наиболее крупные международные исследования по вторичной профилактике с применением статинов проводились в течение 3–5 лет (4S, CARE, LIPID, HPS, GREACE, PROVE IT-TIMI 22).

По результатам 4S лечение симвастатином в дозе 20–40 мг/сут в течение 5,4 лет у больных СД снижает риск острых коронарных событий на 55%, общей смертности – на 43% и смертности от ИБС – на 36%. В исследовании CARE у больных с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе, принимавших правастатин в течение 5 лет, выявлено уменьшение случаев фатальной коронарной болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда на 24%, всех случаев инфаркта миокарда – на 25%, потребности в реваскуляризации – на 27%.

Исследование LIPID по применению правастатина в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет у пациентов с ИБС и умеренной гиперхолестеринемией показало

снижение риска коронарной смерти на 24%, общей смертности – на 23%, случаев фатального и нефатального инфаркта миокарда – на 29%, снижение потребности в аортокоронарном шунтировании – на 24%.

HPS по использованию симвастатина 40 мг/сут в течение 5 лет у пациентов с ИБС или без ИБС, но с высоким риском ее развития (в том числе больные СД) и различным исходным уровнем холестерина продемонстрировало снижение риска общей смертности на 12%, всех ССЗ – на 24%, риска развития инсультов – на 27%. В группе больных СД без ИБС доказана высокая эффективность симвастатина, частота основных сосудистых событий достоверно снизилась на 28% по сравнению с группой плацебо [122].

В рандомизированном исследовании PROVE IT-TIMI 22 по применению агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с правастатином 40 мг/сут в течение 3 лет у пациентов с острым коронарным синдромом доказано снижение всех кардиоваскулярных событий на 35%.

Слепое рандомизированное исследование DAIS с применением фенофибрата в дозе 200 мг/сут в течение 4 лет доказало по данным ангиографии достоверное замедление прогрессирования атеросклероза коронарных сосудов у больных с СД 2 типа на 40% [103].

Многоцентровое рандомизированное исследование FIELD у больных СД 2 типа, в течение 5 лет принимавших фенофибрат в дозе 200 мг/сут, продемонстрировало достоверное снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с дислипидемией на 27%, в общей популяции больных СД (с коррекцией на прием статинов) – на 19% и снижение случаев нефатальных инфарктов миокарда и операций реваскуляризации – на 21%. Поскольку в контрольной группе FIELD пациенты получали статины, фенофибрат достоверно не повлиял на первичные конечные точки (смертность в связи с ИБС или нефатальный инфаркт миокарда).

Эффективность применения комбинации статинов и фибратов противоречива. ACCORD продемонстрировал отсутствие преимущества комбинации

фенофибрата и симвастатина по снижению частоты фатальных сердечно-сосудистых осложнений, нефатального ИМ, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений через 4, 7 лет наблюдения в сравнении с приемом одного симвастатина [108].

В настоящее время необходимы дальнейшие научные исследования по долгосрочному применению комбинированной терапии статинами и фибратами у больных СД 2 типа.

### **1.5.5. Возможности и ограничения применения статинов и фибратов у отдельных групп пациентов**

У больных СД 2 типа в силу убедительных фактов, полученных в результате многочисленных рандомизированных исследований по снижению смертности от сердечно-сосудистых событий (4S, HPS, CARDS), в большинстве случаев показана терапия статинами [30]. Увеличение доз гиполипидемических препаратов, в том числе статинов, сопряжено с повышением частоты возникновения побочных эффектов. У отдельных категорий больных (женщины, лица пожилого возраста, пациенты с СД 2 типа, с острым коронарным синдромом или перенесшие операции на сосудах сердца, с заболеваниями почек и хронической почечной недостаточностью (ХПН)) гиполипидемическая терапия статинами и фибратами имеет свои особенности.

В соответствии с Российскими рекомендациями IV пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена при выраженной гипертриглицеридемии с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л и сочетающейся с низкой концентрацией ЛПВП больным СД 2 типа назначаются фибраты для снижения уровня ТГ до целевого значения 1,7 ммоль/л [30].

У пожилых пациентов гиполипидемическая терапия статинами является эффективной и достаточно безопасной. Снижение риска кардиоваскулярных

событий у лиц старше 65 лет является необходимым, большинство пожилых пациентов имеют клинические проявления ССЗ или доклиническое течение атеросклероза [35]. Больные пожилого возраста входят в группу высокого кардиоваскулярного риска, проведение гиполипидемической терапии оказывает выраженное положительное влияние на снижение заболеваемости и смертности от ССЗ [109]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PROSPER применение правастатина в течение 3,2 лет в дозе 40 мг/сут у пациентов в возрасте 70–82 лет снижает риск ИБС на 24%, способствовало снижению риска смерти от коронарных событий, развития ИМ и инсульта на 15% по сравнению с группой плацебо.

В крупнейшем исследовании по применению статинов HPS положительный результат лечения симвастатином в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет не зависел от возраста пациентов.

Скандинавское исследование 4S доказало, что эффективность применения симвастатина в дозе 20–40 мг/сут в течение 5 лет у пациентов старше 65 лет не отличалась от таковой у более молодых больных.

В исследовании CORONA по изучению влияния розувастатина на предупреждение ССЗ у пожилых больных с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA была доказана безопасность применения розувастатина 10 мг/сут в течение 5 лет.

В настоящее время исследования по применению фибратов у больных СД 2 типа в пожилом возрасте немногочисленны.

По данным фармакокинетических исследований, у пациентов 77–87 лет клиренс фенофибриковой кислоты на фоне терапии фенофибратом не изменяется, поэтому применение микронизированных форм фенофибрата в пожилом возрасте не требует изменения дозы [9].

Исследование 4S показало, что эффект профилактического применения статинов у женщин выражен в большей степени, чем у мужчин, в исследовании HPS положительный результат лечения симвастатином не зависел от пола.

Всем больным, перенесшим реконструктивные операции на артериях и сосудах сердца, с целью агрессивного снижения ХС ЛПНП необходимо назначать статины.

Хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов [48]. При метаанализе 13 клинических исследований было установлено, что статины в рекомендуемых дозах не вызывают МАУ и протеинурию, гиполипидемическая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у пациентов с почечной патологией [172]. В ранних клинических исследованиях [57] доказана безопасность применения статинов у больных СД, находящихся на гемодиализе, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах лиц, принимавших аторвастатин и плацебо, случаев рабдомиолиза или поражения печени зарегистрировано не было. Фибраты должны использоваться с осторожностью у пациентов с заболеваниями почек [61, 113]. У лиц с ХПН клиренс фенофибриковой кислоты снижен и при длительном применении возможно накопление препарата.

Доказано, что терапия статинами не сопровождается отрицательными проявлениями со стороны нервной системы, эти препараты не снижают память и когнитивную функцию. При хронических заболеваниях печени вне обострения, включая неалкогольную жировую болезнь, при умеренно повышенном уровне печеночных ферментов статины могут применяться в том случае, если уровень трансаминаз не превышает трех верхних пределов нормы. В противном случае следует определять их уровни повторно, при сохранении гиперферментемии рекомендуется исключать возможные вторичные причины [55, 205].

Убедительным и достаточно обоснованным можно считать применение статинов у пациентов с неалкогольной жировой дистрофией печени и неалкогольным стеатогепатитом, так как такие больные чаще всего имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [146]. Существуют данные,

подтверждающие улучшение гистологии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне терапии статинами [77]. Роль фенофибрата в развитии неалкогольного жирового гепатоза печени изучена недостаточно. По результатам исследований эффективности применения пиоглитазона (агониста PPAR- $\gamma$  и PPAR- $\alpha$  рецепторов) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, метаболическим синдромом и СД 2 типа, можно предположить возможную эффективность фенофибрата (как агониста PPAR- $\alpha$  рецепторов) при данных заболеваниях [45]. Лечение должно быть прекращено при превышении уровней аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза от нормативных значений.

Статины назначаются с осторожностью при острых заболеваниях печени [12] и пациентам с клинически выраженным гипотиреозом. Терапия статинами может сопровождаться риском развития миопатии и рабдомиолиза [91]. В исследованиях 4S, LIPID, PROSPER, HPS частота повышения креатинфосфокиназы более 10 верхних пределов нормы с миопатией и без данного осложнения встречалась в 0,17–0,27% случаев. По данным метаанализа, среди 875 000 пациентов, получавших статины, рабдомиолиз был зарегистрирован у 42 (0,005%). Риск развития миопатии возрастает с повышением дозы статинов до 80 мг/сут, при сочетании приема статинов с гемфиброзилом или с препаратами, метаболизм которых осуществляется через систему изоферментов цитохрома P-450, у пациентов пожилого возраста с ХПН или с печеночной дисфункцией, с гипотиреозом [9]. Во избежание развития мышечных осложнений у пациентов высокого риска развития миопатии необходимо определять исходный уровень креатинфосфокиназы. Появление рабдомиолиза является показанием для отмены статинов, дальнейшей оценки возможного риска и пользы лечения данными препаратами.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении статинов пациентам с неконтролируемым диабетом [9]. Заключение по влиянию статинов на состояние углеводного обмена являются неоднозначными. Являясь препара-

тами первого ряда у пациентов с выраженной дислипидемией, требующей медикаментозного лечения, статины не улучшают чувствительность к инсулину, могут повышать риск возникновения СД 2 типа [13].

В JUPITER получены данные по увеличению частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимавших розувастатин [171].

R. Sukhija et al. (2009) доказали снижение чувствительности к инсулину на фоне терапии статинами [105]. Данный эффект был в дальнейшем подтвержден на фоне терапии аторвастатином [56] и розувастатином [172], которая приводила к дозозависимому повышению ИР.

N. Sattar et al. (2010) подчеркивают, что увеличение частоты случаев СД на 18% на фоне применения розувастатина обусловлено участием пациентов с сердечной недостаточностью, исходно имеющих повышенный риск СД [187], который был выше среди пациентов старших возрастных групп. По данным D. Preis et al. (2011), риск развития СД увеличивается с увеличением дозы статинов [167]. У одного из 255 пациентов, принимавших статины в течение 4 лет [187], имеется вероятность развития СД. Однако прием статинов 255 пациентами за тот же период времени позволит избежать 9 случаев ССЗ (летальный исход, инсульт, ИМ), что значительно превышает риск СД.

Получены данные об отсутствии влияния статинов на чувствительность к инсулину как класс-эффекта статинов: правастатин значительно улучшал чувствительность к инсулину по сравнению с группой плацебо, тогда как симвастатин ее ухудшал [59].

В ряде других исследований с применением аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA и CARDS) и симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS) не было выявлено значительного влияния данной группы препаратов на риск развития СД или на его клиническое течение.

WOSCOPS с участием 5974 пациентов – практически единственное двойное слепое исследование, показавшее снижение риска развития СД на фоне применения правастатина в дозе 40 мг/сут. Правастатин за 5 лет приме-

нения предотвращал появление новых случаев СД 2 типа на 30% у практически здоровых людей [158]. Необходимо отметить, что в исследование WOSCOPS были включены только мужчины.

Итак, научные исследования по влиянию статинов на состояние углеводного обмена являются неоднозначными. Тем не менее общая польза для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском ССЗ указывает на преимущества приема статинов, а для возникновения одного случая впервые выявленного СД на фоне терапии статинами необходимо, чтобы 255 пациентов принимали препараты в течение 4 лет [187]. Положительный эффект статинов при СД 2 типа очевиден и имеющиеся на настоящий момент научные данные не поддерживают прекращение терапии статинами при развитии СД [14, 78].

При назначении терапии статинами необходимо взвесить риск развития СД и сердечно-сосудистых осложнений и летальности у данной группы больных. В целях предупреждения развития сердечно-сосудистых событий целесообразно поддерживать целевые показатели липидов, при этом необходимо контролировать уровень гликемии у пожилых пациентов, женщин и лиц с высоким риском развития СД 2 типа. Специфическая настороженность при применении статинов необходима.

Дополнительная осторожность также необходима при назначении комбинированной терапии статинами и фибратами [91]. Монотерапия как статинами, так и фибратами ассоциирована с риском развития миопатии, который при комбинации препаратов может увеличиваться [174]. Риск развития миопатии и рабдомиолиза на фоне применения комбинации гемфиброзила со статинами возрастает в 20 раз, чем при применении фенофибрата [9].

SAFARI продемонстрировало безопасность комбинации фенофибрата и симвастатина, связанную с различным микросомальным метаболизмом статинов и фибратов [106], что подтверждено и в исследовании FIELD. В литературе есть сообщения о хорошей эффективности и переносимости комбинации розувастатина и фенофибрата [47].

Фенофибрат является наиболее предпочтительным препаратом в комбинации со статинами [90].

Итак, больные с СД 2 типа являются группой высокого кардиоваскулярного риска и нуждаются в ранней профилактике макрососудистых осложнений уже на этапе развития доклинического атеросклероза. В соответствии с современной тактикой предупреждения сердечно-сосудистых событий и смерти от их осложнений у больных СД 2 типа в большинстве случаев рекомендуется применение статинов [10, 30].

У больных СД 2 типа, даже при отсутствии ИБС и других проявлений атеросклероза, рекомендуется начинать терапию статинами при исходном уровне общего ХС более 3,5 ммоль/л [10]. При сочетании СД 2 типа с ССЗ терапию статинами следует начинать при любом исходном уровне ХС ЛПНП и снижать данный показатель до концентрации менее 1,8 ммоль/л [1].

У больных СД 2 типа с выраженной гипертриглицеридемией более 4,5 ммоль/л и низким уровнем ХС ЛПВП рекомендуется назначение фенофибрата для достижения целевого уровня ТГ менее 1,7 ммоль/л.

При сохранении остаточного сердечно-сосудистого риска на фоне гиполипидемической терапии максимально допустимыми дозами статинов и отсутствии достижения целевых показателей липидов рекомендуется комбинированная терапия статинами и фенофибратом [202].

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением в течение 1 года находились 320 больных: 264 женщины и 56 мужчин в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст –  $61,3 \pm 6,3$  года), которые были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (основная) – 276 больных СД 2 типа от 45 до 79 лет, средний возраст –  $61,2 \pm 6,1$  года, получавших гиполипидемическую терапию аторвастатином 20 мг в сутки или фенофибратом 145 мг в сутки, или комбинацию данных препаратов в течение 1 года. 2-я группа (группа сравнения) – 44 пациента с СД 2 типа от 45 до 78 лет, средний возраст –  $61,5 \pm 7,5$  года, не принимали гиполипидемические препараты. Все обследованные наблюдались в городском эндокринологическом центре ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Иваново» (табл. 1).

Больные основной группы и группы сравнения являются сопоставимыми по основным клинико-демографическим параметрам: полу, возрасту, длительности СД 2 типа, индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и наличию факторов риска развития ССЗ: ожирения ( $\chi^2 = 0,001$ ,  $p = 0,97$ ) и курения ( $\chi^2 = 0,02$ ,  $p = 0,89$ ).

Контрольную группу составили 30 пациентов от 50 до 70 лет, средний возраст –  $59,1 \pm 5,8$  года, с узловым зобом без гормональных отклонений, хроническим гастритом, избыточной массой тела или ожирением 1 степени, все пациенты контрольной группы не имели АГ, нарушений углеводного и липидного обмена.

Критерии включения в исследование: СД 2 типа, диагностированный в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ, 1999–2006, АГ 1–2 степени [11], дислипидемия с умеренно высоким уровнем холестерина и триглицеридов, ХСН I–III ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Клинико-демографическая характеристика больных  
на момент включения в исследование

Клинические параметры			Основная группа (n = 276)	Группа сравнения (n = 44)
Пол	женщины	абс.	228	36
		%	82,6	84,1
	мужчины	абс.	48	8
		%	17,4	15,9
Возраст, М ± σ, лет			61,2 ± 6,1	61,5 ± 7,5
Длительность СД 2 типа, М ± σ, лет			8,6 ± 5,9	6,4 ± 3,9
ОТ, М ± σ, см			106,1 ± 10,5	106,8 ± 8,4
ОТ/ОБ, М ± σ			0,94 ± 0,06	0,93 ± 0,06
ИМТ, М ± σ, кг/м <sup>2</sup>			32,9 ± 4,9	34,2 ± 5,4
Ожирение 1–3 степени, %			70,1	70,0
Курение, %			5,1	4,6

Примечание: ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер, ИМТ – индекс массы тела.

Критериями невключения или исключения из исследования были: симптоматические АГ, СД 1 типа, ХСН IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYNA), обострение хронических заболеваний печени и почек, значения печеночных трансаминаз, более чем в 2 раза превышающие верхний предел лабораторной нормы, острые и обострение хронических инфекционных заболеваний, онкологическая патология.

Для коррекции АГ проводилась комбинированная антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (БКК ДГП), кардиоселективными β-блокаторами (ББ), тиазидоподобными ди-

уретиками в индивидуально подобранных дозах и в соответствии с национальными рекомендациями [30]. За целевые значения АД у больных СД принимали  $>120/70$  и более или  $\leq 130/80$  мм рт. ст. [1].

Таблица 2

Распределение больных  
в зависимости от антигипертензивной терапии

Виды антигипертензивной терапии	Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)		$\chi^2$
	абс.	%	абс.	%	
иАПФ (БРА) + диуретик	160	57,9	25	56,8	0,01
иАПФ (БРА) + БКК-ДГП	26	9,4	7	15,9	1,35
иАПФ (БРА) + ББ	30	10,9	3	6,8	0,56
иАПФ (БРА) + ББ + диуретик	49	17,8	5	11,4	0,82
Без медикаментозной терапии	11	4,0	4	9,1	1,95

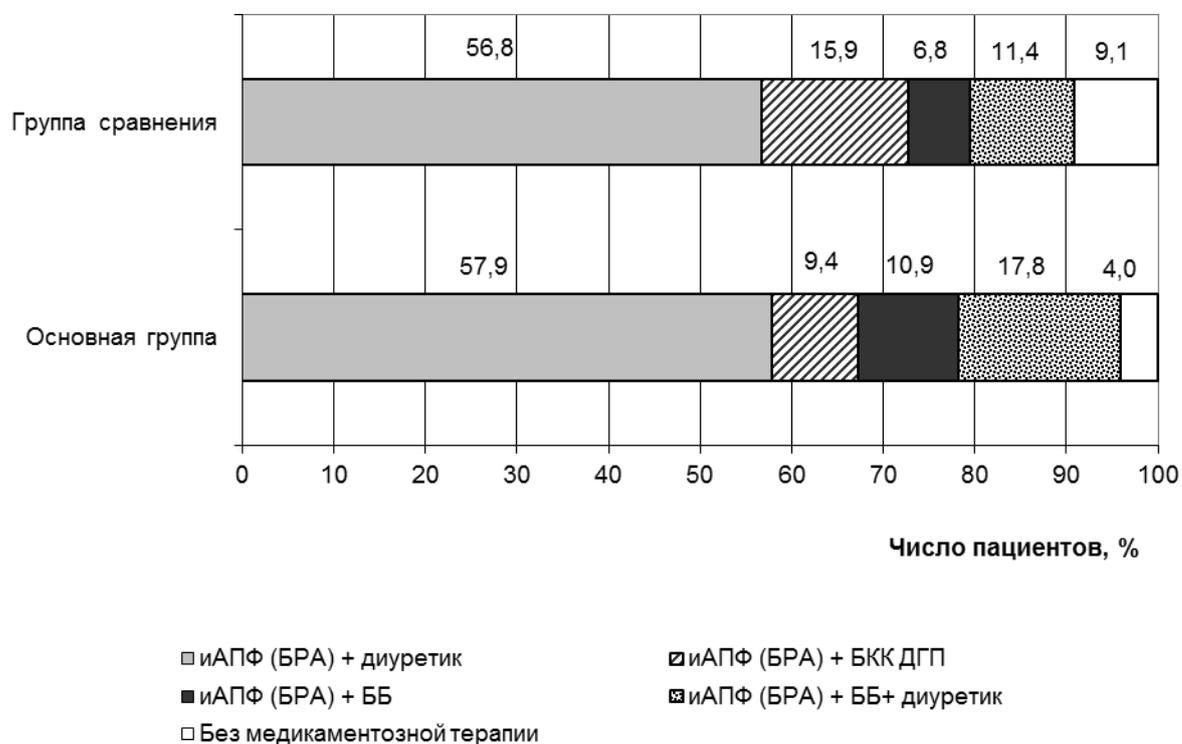


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от вида антигипертензивной терапии

Большинство пациентов как основной группы, так и группы сравнения получали комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами, при этом у половины использовалась комбинация иАПФ (БРА) с тиазидоподобным диуретиком. Медикаментозную терапию не получали пациенты с исходно нормальным уровнем АД. Распределение больных в группах наблюдения в зависимости от вида антигипертензивной терапии было сопоставимым (см. табл. 2, рис. 1). Следует отметить, что определенному числу пациентов для достижения целевых уровней АД потребовалась комбинированная антигипертензивная терапия тремя препаратами (см. табл. 2, рис. 1).

Для коррекции гипергликемии использовали пероральные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины второй генерации, метформин или их комбинацию [3], по показаниям назначалась инсулинотерапия. Выбор оптимальной сахароснижающей терапии проводили согласно Консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и в соответствии с алгоритмом оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных  
в зависимости от сахароснижающей терапии

Виды сахароснижающей терапии	Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)		$\chi^2$
	абс.	%	абс.	%	
Диетотерапия	24	8,7	3	6,8	0,15
Метформин	24	8,7	7	15,9	1,77
Препараты сульфонилмочевины 2 генерации	53	19,2	9	20,5	0,03
Комбинация препаратов сульфонилмочевины 2 генерации с метформином	88	31,9	14	31,8	0,001
Комбинация сахароснижающих препаратов с инсулином	87	31,5	11	25	0,42

Сахароснижающая терапия также была сопоставимой в обеих группах (см. табл. 3). У трети больных СД 2 типа в каждой из групп применялась комбинированная пероральная сахароснижающая терапия или дополнительно назначался инсулин. Монотерапия метформином или только диетотерапия назначались при СД наименьшему числу больных (см. табл. 3).

Все пациенты были обучены методам самоконтроля гликемии в школе сахарного диабета и самостоятельно исследовали уровень глюкозы в крови с помощью портативных средств самоконтроля (глюкометров).

Для коррекции лечения и достижения индивидуальных целей терапии проводили самоконтроль уровня глюкозы не менее 1 раза в сутки, значения гликемии в лаборатории исследовали ежемесячно, мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляли в динамике каждые 3 месяца. Индивидуальные цели лечения выбирали по уровню HbA1c в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сосудистых осложнений и риска тяжелой гипогликемии согласно алгоритму индивидуализированного выбора целей терапии [1].

В течение года пациенты основной группы получали гиполипидемическую терапию аторвастатином или фенофибратом, части больных была назначена комбинированная гиполипидемическая терапия (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4

## Характеристика гиполипидемической терапии

Вид гиполипидемической терапии	Основная группа (n = 276)	
	абс.	%
Аторвастатин	231	83,7
Фенофибрат	30	10,9
Аторвастатин + фенофибрат	15	5,4

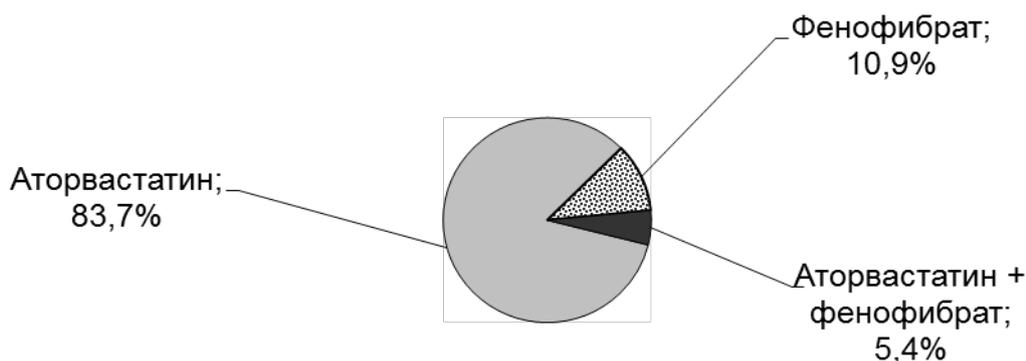


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от вида гипополипидемической терапии.

Большинство пациентов основной группы (83,7%) на фоне гипополипидемической диеты принимали аторвастатин 20 мг в сутки, выбор дозы данного гипополипидемического препарата обусловлен умеренно выраженной комбинированной дислипидемией.

Абсолютное большинство пациентов, принимавших аторвастатин, были женщины (более 82%) среднего и пожилого возраста (средний возраст –  $61,2 \pm 6,1$  года). Ввиду риска возможных побочных эффектов применения высоких доз статинов (миопатии и рабдомиолиза), мы сочли целесообразным назначить фиксированную дозу аторвастатина 20 мг в сутки [10]. Применение средних доз аторвастатина также обусловлено полиморбидностью, характерной для пациентов с СД 2 типа, и дозозависимым класс-эффектом статинов в отношении повышения уровня трансаминаз [21].

При выраженной гипертриглицеридемии более 4,5 ммоль/л в связи с высоким риском развития острого панкреатита и для профилактики прогрессирования микроциркуляторных осложнений гипополипидемическую терапию начинали с применения препарата с доказанной эффективностью фенофибрата в дозе 145 мг в сутки [30, 35].

Результаты лечения оценивали через 6–8 недель после начала терапии [35]. Учитывая, что все пациенты находились под амбулаторным наблюдением, имели средний и пожилой возраст, с целью сохранения приверженности к проводимой гиполипидемической терапии и качества жизни контроль уровня липидов проводили 1 раз в 3 месяца одновременно с исследованием содержания трансаминаз для оценки переносимости и безопасности лечения. При назначении гиполипидемической терапии первоначально ориентировались на переносимость и безопасность лечения, а далее – на достижение целевых уровней липидов [10]. За целевые уровни липидов принимали показатели, рекомендуемые современными алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД 2 типа [1]. При отсутствии достижения целевых уровней липидов на фоне монотерапии аторвастатином 20 мг в сутки или фенофибратом 145 мг в сутки назначали комбинацию данных препаратов [10]. Пациентам группы сравнения назначали только гиполипидемическую диету.

Переносимость и безопасность проводимой гиполипидемической терапии оценивали через 6–8 недель по результатам клинического осмотра и лабораторных исследований (повторный анализ уровня липидов, креатинина, трансаминаз печени, билирубина в крови), также фиксировали возможные побочные эффекты [10]. При уровне АСТ и АЛТ не более трех верхних пределов нормы гиполипидемическую терапию не отменяли. Последующий контроль уровня трансаминаз и билирубина осуществляли с периодичностью 1 раз в 3 месяца [10]. Все пациенты основной группы были информированы о возможных побочных эффектах назначаемых гиполипидемических препаратов.

Инструментальные методы исследования, осмотры окулиста, невролога и сосудистого хирурга проводили исходно до назначения гиполипидемической терапии и в динамике через 6 и 12 месяцев наблюдения.

## 2.2. Методы и объем исследования

### 2.2.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза заболевания, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, наследственной предрасположенности к ожирению и СД 2 типа, уточнение особенностей пищевого поведения, степени физической активности и наличия вредных привычек. С помощью общеклинических методов оценивали состояние сердечно-сосудистой системы, степень эндокринных нарушений, определяли массу тела, измеряли ОТ и ОБ, рассчитывали ИМТ и отношение ОТ/ОБ. Клинические осмотры окулиста, невролога, сосудистого хирурга, по показаниям кардиолога проводились исходно, затем через 6 и 12 месяцев.

Определяли тяжесть клинических проявлений ХСН с помощью балльной шкалы оценки клинического состояния ХСН (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева. Во время сбора анамнеза и клинического осмотра заполняли все пункты шкалы. Определяли соответствие суммы баллов по ШОКС и ФК ХСН по классификации ХСН, предложенной Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) в 2002 г. и утвержденной Российским съездом кардиологов в 2003 г.: I ФК – 3 и менее балла; II ФК – 4–6 баллов; III ФК – 7–9 баллов; IV ФК – более 9 баллов. По результатам ШОКС оценивали динамику клинического состояния пациента и эффективность проводимой гиполипидемической терапии через 6 месяцев и 1 год наблюдения.

Для оценки физической активности, функционального статуса у больных СД с различными ФК ХСН по NYNA и эффективности лечения применяли тест с ходьбой в течение 6 минут, соответствующий субмаксимальной нагрузке. По дистанции, пройденной за 6 минут, определяли ФК ХСН по NYNA: 0 ФК соответствовала дистанция более 550 м, I ФК – 426–550 м,

II ФК – 301–425 м, III ФК – 151–300 м, IV ФК – менее 150 м [30]. Через 6 и 12 месяцев после проведенной терапии оценивали динамику клинического состояния пациента и ФК ХСН по NYNA.

### 2.2.2. Лабораторные методы исследования

Содержание пре- и постпрандиального уровня глюкозы капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «EKSAN-Gm» (Литва) и «ЭНЗИСКАН» (Россия).

Для оценки состояния углеводного обмена и коррекции проводимой сахароснижающей терапии исследовали значение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) рефлектметром «Nusco Card READER II» (Россия) 1 раз в 3 месяца. HbA1c до 6,0% считали показателем нормы, более 6,5% – диагностическим критерием СД. По уровню HbA1c выбирали индивидуальные цели терапии СД 2 типа [1].

Исследование уровня общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены через 12–14 часов после приема пищи, проводили стандартным биохимическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью диагностических наборов фирмы «Human» (Германия). Содержание ХС ЛПВП определяли ферментативным методом в супернатанте после преципитации из сыворотки ХС ЛПНП и холестерина липопротеидов очень низкой плотности смесью фосфовольфрамовой кислоты с хлоридом магния. Уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови вычисляли по формуле W. T. Friedwald et al.: ХС ЛПНП = общий ХС – (ХС ЛПВП + ТГ / 2,2) ммоль/л. Подсчет индекса атерогенности (ИА) производили по формуле А. Н. Климова:  $(ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ .

В соответствии с Российскими национальными рекомендациями нормальными считали уровень общего ХС менее 5,0 ммоль/л, ТГ – менее 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – менее 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,0–1,2 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно [30]. Целевыми значениями при СД 2 типа считали уровень общего ХС – менее 4,5 ммоль/л, ТГ – менее 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – менее 2,6 ммоль/л (менее 1,8 ммоль/л для лиц с ССЗ), ХС ЛПВП – более 1,0–1,2 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно [1].

Уровень креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ и мочевой кислоты определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) исследовали расчетным методом по формуле Кокрофта – Голта и приводили к стандартной площади поверхности тела [1].

Для мужчин (норма – 100–150 мл/мин):

$$\text{СКФ} = 1,23 \times \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}} .$$

Для женщин (норма – 85–130 мл/мин):

$$\text{СКФ} = 1,05 \times \frac{(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}} .$$

Уровень вч СРБ в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим ультрачувствительным методом на автоматическом анализаторе «Architect c16000» в клинко-диагностической лаборатории «Ситилаб». Нормальным считали уровень вч СРБ 0,00–0,5 мг/л. При уровне менее 1,0 мг/л риск развития ССЗ является минимальным, при 1–3 мг/л – средним, при более 3 мг/л – высоким.

МАУ исследовали с помощью тест-полосок «Микраль-тест», диагностировали по уровню экскреции белка с мочой в количестве от 30 до 300 мг в сутки [1] и соотношению альбумин/креатинин мочи. О наличии МАУ свидетельствует соотношение альбумин/креатинин мочи у мужчин – 2,5–25,0 мг/ммоль, у женщин – 3,5–25,0 мг/ммоль [1]. МАУ считалась доказанной при наличии двух положительных результатов, полученных в течение 1 месяца.

### 2.2.3. Инструментальные методы исследования

Инструментальные исследования выполнялись в отделении функциональной диагностики ОБУЗ ГКБ № 4 г. Иваново. Эхокардиографическим методом исследовали структурно-функциональное состояние сердца с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и изучением систолической и диастолической функции ЛЖ на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США), в цветном доплеровском и импульсном режимах секторным фазированным датчиком 3S 1,5–3,5 МГц.

ИММ ЛЖ определяли расчетным методом по формуле:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \frac{M}{S},$$

где M – масса миокарда левого желудочка, г;

S – площадь поверхности тела, м<sup>2</sup> [101].

Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при значениях ИММ ЛЖ у мужчин 125 г/м<sup>2</sup> и более, у женщин – 110 г/м<sup>2</sup> и более [30].

Систолическую дисфункцию миокарда ЛЖ определяли парастернальным доступом с помощью М-модального эхокардиографического исследования по уровню фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Показатели ФВ ЛЖ вычисляли по формуле Л. Е. Тейхольца, при значениях ФВ более 50% систолическая функция ЛЖ считалась нормальной [28].

Для изучения диастолической функции ЛЖ (ДДЛЖ) использовали комбинированную оценку трансмитрального диастолического потока (ТМ ДП). В импульсном доплеровском режиме измеряли индексы заполнения ЛЖ в диастолу: E – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, A – скорость кровотока в систолу левого предсердия, E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и наполнения в систолу предсердий, Ea – максимальная скорость раннего диастолического компонента высокоамплитудных отраженных

сигналов движения,  $E/Ea$  – время от открытия митрального клапана до периода изгнания,  $IVRT$  – время изоволюметрического расслабления ЛЖ,  $DT$  – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ,  $V_r$  – скорость распространения раннего диастолического потока в ЛЖ.

Для отличия «псевдонормального» (повышение ранее сниженного соотношения  $E/A$ ) и нормального типа наполнения ЛЖ выполняли пробу Вальсальвы, для чего больных просили после глубокого вдоха сделать энергичный выдох при закрытой голосовой щели. Измерения скоростей кровотока на уровне приносящего тракта ЛЖ ( $E$  и  $A$ ) проводили во время II фазы данной пробы, т. е. при максимальном напряжении. За счет снижения давления в левом предсердии при проведении пробы кратковременно уменьшалась преднагрузка ЛЖ, изменялся кровоток на уровне приносящего тракта ЛЖ с восстановлением соотношения  $E/A$  менее 1. О наличии ДДЛЖ говорили в тех случаях, когда при выполнении пробы Вальсальвы исходное соотношение  $E/A$  изменялось более чем на 40%. Проба считалась выполненной только при условии снижения исходной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $E$ ) более чем на 10%.

ДД ЛЖ определяли по изменению скорости трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в соответствии с диагностическими нормативами Рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) [30].

Для диагностики атеросклеротических поражений магистральных артерий и оценки влияния проводимой терапии на прогрессирование атеросклероза сосудистой стенки у больных СД выполняли ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей с анализом структуры стенок сосудов, измерением толщины комплекса ТИМ исходно и через 1 год наблюдения. ТИМ определяли методом дуплексного сканирования на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) линейным датчиком 5–15 МГц. Измерение ТИМ сонных артерий производили по стан-

дартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии.

Состояние сосудистой стенки артерий нижних конечностей оценивалось после ультразвукового исследования общей (ОПА), наружной и внутренней повздошных (НПА, ВПА), общей бедренной (ОБА), поверхностной бедренной (ПБА), глубокой бедренной (ГБА), подколенной (ПКА), задней большеберцовой (ЗББА) и передней большеберцовой артерий (ПББА). Исследовали кровоток по ходу артерий, их диаметр, сосудистую геометрию, наличие внутрипросветных образований (АСБ). ТИМ исследовали на уровне ОБА справа и слева.

За пороговую величину ТИМ у мужчин и женщин до 40 лет принимали 0,7 мм; для мужчин 40–50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм; для женщин 40–60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм. Критериями наличия АСБ в артериях является локальное утолщение участка артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более чем 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [19].

Количественная оценка степени тяжести атеросклеротического поражения включала определение процента стеноза артерий и наличия АСБ. Качественной оценкой атеросклеротических изменений стенки сосуда являлось описание АСБ: структуры, плотности, экзогенности и наличия кальцинатов. Необходимым условием являлось выполнение исследования одним и тем же специалистом.

Для определения наличия эндотелиальной дисфункции как маркера доклинического проявления атеросклероза исследовали вазорегуляторную функцию эндотелия ультразвуковым неинвазивным методом на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) линейным датчиком «12 L» 6,0–12,0 МГц. ЭЗВД оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией (РГ) на плечевой артерии (ПА) [147].

ПА визуализировали в продольном сечении на 3–4 см проксимальнее локтевого сгиба, ее диаметр оценивали в покое и измеряли в фазу диастолы. Для проведения пробы с РГ на верхнюю треть плеча накладывали манжету тонометра, где создавали давление, превышающее САД ПА на 50,0 мм рт. ст. В течение 5 минут сохраняли компрессию сосуда, затем проводили быструю декомпрессию. Измеряли диаметр ПА в покое (через 4–5 минут после наложения манжеты на область плеча), затем через 30, 60 и 90 с после декомпрессии сосуда. Стимулом, вызывающим зависимую от эндотелия дилатацию ПА, была РГ, создаваемая пневматической манжеткой, наложенной вокруг плеча проксимальнее места измерения. При устранении давления после снятия манжеты в проксимальном сегменте ПА увеличивались кровенаполнение и скорость кровотока, т. е. создавалась реактивная гиперемия. Основным анализируемым параметром считали относительное изменение в процентах диаметра ПА в ответ на увеличение кровотока в пробе с РГ. Нормальной реакцией ПА в пробе с РГ считали ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра [147]. Меньшее значение вазодилатации или вазоконстрикцию ПА считали патологической реакцией.

Необходимым условием для оценки результатов в динамике являлось выполнение исследования одним и тем же специалистом.

#### **2.2.4. Статистические методы исследования**

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.1» Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, критериев Вилкоксона – Манна – Уитни. Для сравнения

частоты показателей между группами использовали критерий  $\chi^2$ . Для выявления взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Ассоциации между факторами риска и исходами анализировали с помощью моделей логистической регрессии. Различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

### **Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

#### **3.1. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа**

В течение 1 года наблюдали 320 пациентов с СД 2 типа: 276 пациентов основной группы получали комплексную терапию с применением гиполипидемических препаратов (аторвастатина, фенофибрата или их комбинации); 44 больных группы сравнения не принимали гиполипидемические препараты.

Исходно группы наблюдения не различались по основным клиническим характеристикам сердечно-сосудистой системы: степени АГ, функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения, частоте инфарктов, инсультов, реконструктивных операций на сосудах сердца (табл. 5, рис. 3). На момент включения в исследование ССЗ встречались у 71 пациента (25,7%) основной группы и у 10 (22,7%) больных группы сравнения.

В большинстве случаев ССЗ представлены сочетанием различных нозологических форм (ИБС и инсульт, инфаркт миокарда и инсульт, ИБС, инсульт и симптомное поражение сосудов нижних конечностей). Через 1 год наблюдения в основной группе произошел 1 новый случай сердечно-сосудистых событий (ИБС), а в группе сравнения – 5 (ИБС – 3 случая, инфаркт миокарда – 1 и ишемический инсульт – 1) (ОШ – 35,2; 95% ДИ – 13,9–89,4).

При СД 2 типа нередко встречается сочетание различных факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний. У 90,2% пациентов с СД 2 типа выявлена избыточная масса тела и ожирение, только 9,8% имели нормальную массу тела. У 94,2% больных наблюдалась АГ, у 5,8% выявлены исходно нормальные значения АД без применения антигипертензивной терапии.

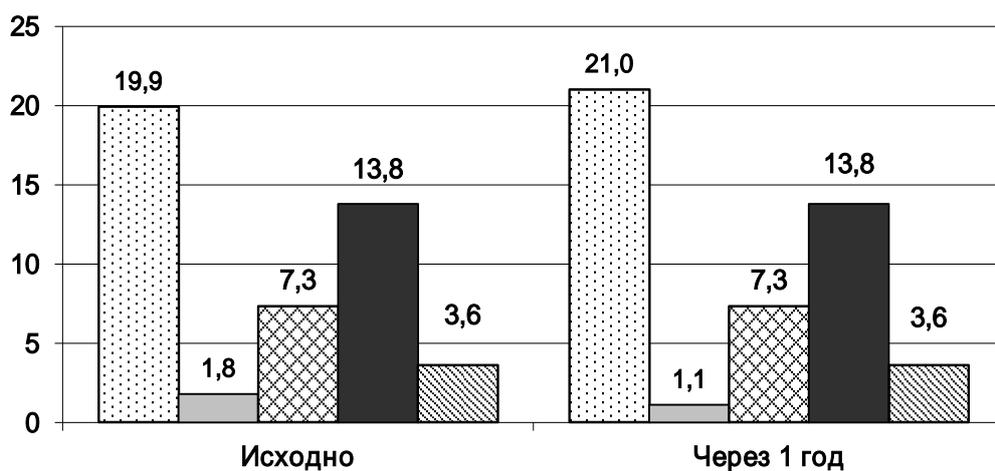
Таблица 5

## Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы в группах наблюдения

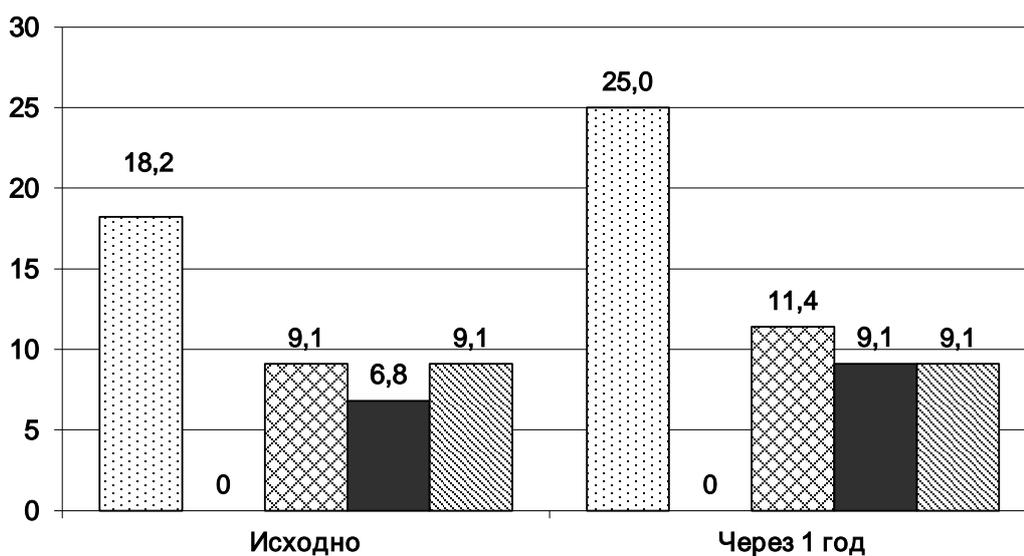
Клинические параметры		Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)		
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	
Число больных с достигнутыми целевыми значения АД, абс./%		130/47,1	153/55,4	20/45,4	16/36,4	
Средние значения АД, мм рт. ст.		136,9 ± 14,8	135,2 ± 13,1	138,5 ± 16,9	137,8 ± 17,6	
Число случаев сердечно-сосудистых заболеваний, абс./%	Всего	71/25,7	72/26,1	10/22,7	15/34,1	
	ИБС + стенокардия	II ФК	55/19,9	58/21,0	8/18,2	11/25,0
		III ФК	5/1,8	3/1,1	–	–
	ИБС + инфаркт миокарда		20/7,3	20/7,3	4/9,1	5/11,4
	Реконструктивные операции на сосудах сердца		7/2,5	7/2,5	1/2,3	1/2,3
	Ишемический инсульт		38/13,8	38/13,8	3/6,8	4/9,1
	ИБС + инсульт		32/11,2	32/11,2	3/6,8	4/9,1
	Инфаркт миокарда + инсульт		6/2,3	6/2,3	–	–
ИБС + инсульт + симптомное поражение артерий нижних конечностей		10/3,6	10/3,6	4/9,1	4/9,1	
Число случаев госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года наблюдения, абс./%		–	6/2,2	–	6/13,6*	

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – между группами.

Частота, %

*Основная группа*

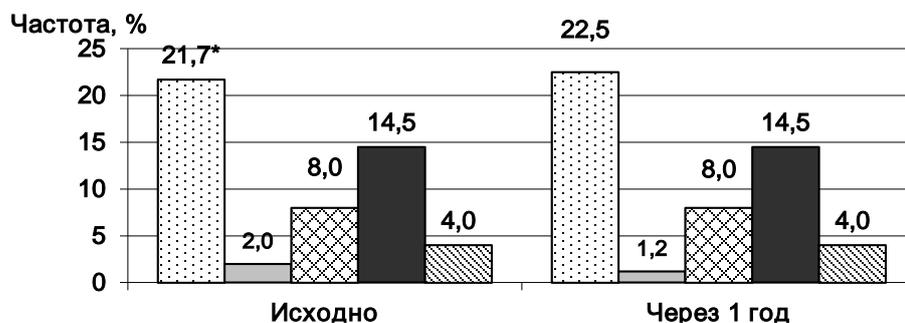
Частота, %

*Группа сравнения*

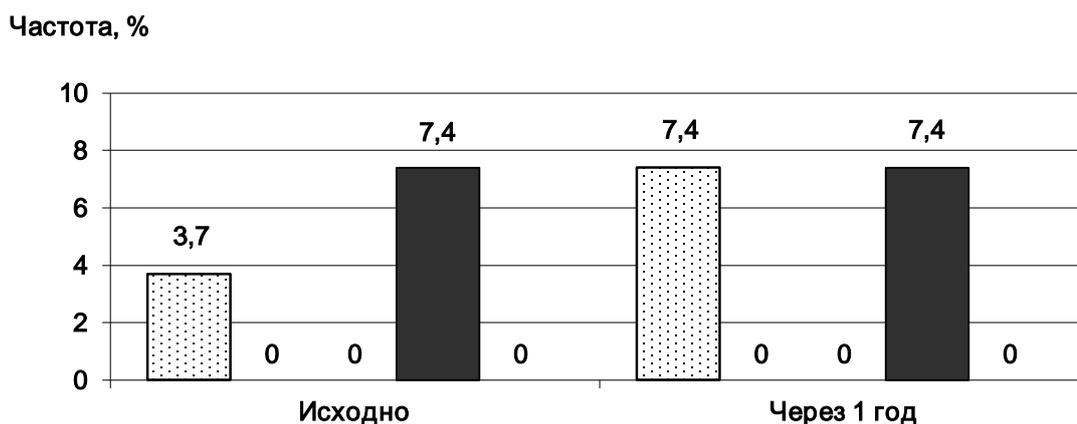
- ▣ ИБС, стенокардия напряжения II ФК
- ИБС, стенокардия напряжения III ФК
- ▤ Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт
- ▨ Симптомное поражение артерий нижних конечностей

Рис. 3. Динамика частоты сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год в основной группе и группе сравнения

Распространенность ССЗ у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением в 4,5 раза выше, чем у пациентов с СД без ожирения (ОШ – 8,1; 95% ДИ – 6,3–10,3). ИБС встречается значительно чаще среди больных СД с избыточной массой тела и ожирением, чем при их отсутствии (ОШ – 6,2; 95% ДИ – 4,6–8,2) (табл. 6, рис. 4).



*Пациенты с избыточной массой тела и ожирением*



*Пациенты с нормальной массой тела*

- ▣ ИБС, стенокардия напряжения II ФК
- ▤ ИБС, стенокардия напряжения III ФК
- ▥ Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт
- ▧ Симптомное поражение артерий нижних конечностей

Рис. 4. Динамика частоты сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне избыточной массы тела, ожирения и без ожирения.

Примечание. Статистическая значимость различий между группами пациентов с ожирением и без ожирения: \* –  $p < 0,05$

Таблица 6

Характеристика сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа  
на фоне избыточной массы тела, ожирения и без ожирения

Клинические параметры		Группа больных СД с избыточной массой тела и ожирением (n = 249)		Группа больных СД с нормальной массой тела (n = 27)		
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	
Число больных с достигнутыми целевыми значениями АД, абс./%		118/47,4	143/57,4	12/44,5	18/66,7	
Число больных с АГ 1-й степени, абс./%		88/35,3	92/37,0	10/37,0	9/33,3	
Число больных с АГ 2-й степени, абс./%		43/17,3	14/5,6	5/18,5	–	
Средние значения АД, мм рт. ст.		137,6 ± 14,9	135,8 ± 13,1	131,7 ± 12,2	129,2 ± 11,4	
Число случаев сердечно- сосудистых заболеваний, абс./%	Всего	67/26,9*	67/26,9*	3/11,1	4/14,8	
	ИБС + стенокардия напряжения	II ФК	54/21,7*	56/22,5	1/3,7	2/7,4
		III ФК	5/2,0	3/1,2	–	–
	Инфаркт миокарда	20/8,0	20/8,0	–	–	
	Ишемический инсульт	36/14,5	36/14,5	2/7,4	2/7,4	
Симптомное поражение артерий нижних конечностей		10/4,0	10/4,0	–	–	
Частота реконструктивных операций на сосудах сердца, абс./%		7/2,8	7/2,8	–	–	
Число случаев госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года наблюдения, абс./%		–	6/2,4	–	–	

Примечание. \* – p < 0,05 – статистическая значимость различий между группами.

Инфаркты миокарда, стенокардия напряжения III ФК, реконструктивные операции на сосудах сердца, симптомное поражение артерий нижних конечностей выявлены только на фоне избыточной массы тела и ожирения.

Проанализировали влияние ожирения на течение СД 2 типа, исследовали состояние углеводного, липидного обмена и микрососудистые осложнения у пациентов СД в сочетании с ожирением и без него исходно и в динамике через 1 год комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов. 81,9% пациентов СД 2 типа с ожирением и 88,9% без ожирения для достижения индивидуальных целевых уровней гликемии применяли препараты сульфонилмочевины второй генерации, значительно реже в обеих группах назначалась инсулинотерапия.

На момент включения в исследование параметры углеводного обмена не различались у больных СД 2 типа с ожирением и при его отсутствии. Через 1 год сахароснижающей терапии в обеих группах независимо от наличия ожирения отмечалось улучшение состояния углеводного обмена с достижением целевых значений HbA1c (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне избыточной массы тела, ожирения и без ожирения

Показатели	Группа больных СД с избыточной массой тела и ожирением (n = 249)		Группа больных СД с нормальной массой тела (n = 27)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	7,7 ± 2,2	7,1 ± 1,9	7,4 ± 1,8	6,3 ± 1,5
Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л	9,0 ± 2,3	8,4 ± 2,2	8,2 ± 1,8	7,4 ± 1,2
Уровень HbA1c, %	7,5 ± 1,6	6,7 ± 1,3*	7,1 ± 0,96	6,1 ± 0,8*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Изучали состояние липидного обмена у больных СД 2 типа с избыточной массой тела, ожирением и без ожирения на фоне применения гиполипидемических препаратов в течение 1 года.

В большинстве случаев гиполипидемическая терапия у больных СД с ожирением и без ожирения (85,2 и 70,4% соответственно) проводилась аторвастатином 20 мг/сут, реже применялся фенофибрат 145 мг/сут (10,8 и 11,1%). Комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом чаще назначалась в группе СД 2 типа без ожирения (18,5%) ( $p = 0,005$ ) (рис. 5).

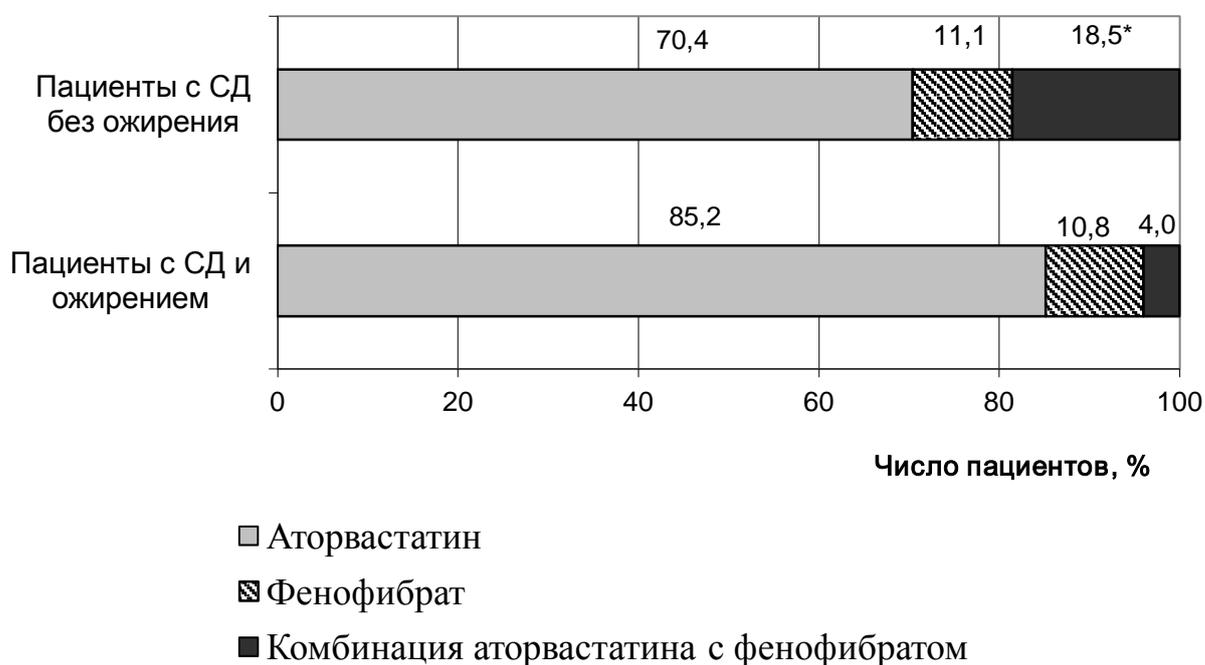


Рис. 5. Распределение пациентов с сахарным диабетом 2 типа по виду гиполипидемической терапии.

Примечание. Статистическая значимость различий между группами пациентов с ожирением и без ожирения: \* –  $p = 0,005$

У 74,1% пациентов с избыточной массой тела и ожирением и у 92,4% без ожирения отмечалась комбинированная дислипидемия с умеренной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Через 1 год терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика снижения уровня общего ХС

и ТГ (табл. 8). У 68,4% больных с ожирением достигнуты целевые уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и у 20,1% – целевые значения ХС ЛПВП. Число пациентов с ожирением и без него, достигших целевых показателей липидов, не различалось.

Таблица 8

Характеристика параметров липидного обмена  
у больных сахарным диабетом 2 типа  
на фоне избыточной массы тела, ожирения и без ожирения

Параметры	Группа больных СД с избыточной массой тела и ожирением (n=249)		Группа больных СД с нормальной массой тела (n=27)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Общий ХС, ммоль/л	6,8 ± 1,2	4,5 ± 0,7*	6,5 ± 1,0	4,2 ± 0,7*
Триглицериды, ммоль/л	3,4 ± 1,8	1,7 ± 0,7*	2,6 ± 1,3	1,3 ± 0,5*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 1,2	2,3 ± 0,4*	3,8 ± 0,5	2,1 ± 0,04
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,83 ± 0,1	1,15 ± 0,3	1,68 ± 0,1	1,3 ± 0,6
Целевые значения общего ХС, %	–	68,4	–	55,8
Целевые значения триглицеридов, %	25,9	68,4	7,6	63,0
Целевые значения ХС ЛПНП, %	–	68,4	–	55,8
Целевые значения ХС ЛПВП, %	–	20,1	–	21,2

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Сравнили частоту микрососудистых осложнений у пациентов СД с ожирением и нормальной массой тела исходно и через 1 год.

На момент включения в исследование частота и степень тяжести полинейропатии, ретинопатии и нефропатии при СД 2 типа независимо от наличия ожирения была сопоставимой. Через 1 год среди больных СД 2 типа с ожирением и без него также не отмечалось достоверных различий в распространенности и степени тяжести ретинопатии, нефропатии и полинейропатии.

У больных СД 2 типа с избыточной массой тела, ожирением и СД без ожирения исследовали особенности поражения органов-мишеней исходно и через 1 год комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов. На момент включения в исследование у 92,8% больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением и у 92,6% без ожирения выявлена ГЛЖ с увеличением ИММЛЖ (средние значения –  $134,6 \pm 17,2$  и  $133,8 \pm 17,6$  г/м<sup>2</sup> соответственно) и бессимптомное атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей (71,0 и 88,2%). У 31,3% больных СД с ожирением и у 37,0% без ожирения диагностирована МАУ. Симптомное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей наблюдалось у больных СД 2 типа только на фоне ожирения (4,0%).

Таким образом, у больных СД 2 типа при наличии избыточной массы тела или ожирения сердечно-сосудистая патология встречается в 4,5 раза чаще, чем без ожирения, сочетание СД 2 типа и ожирения характеризуется высокой распространенностью ИБС, инфарктов миокарда, МИ, симптомного атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. Частота диабетических микрососудистых осложнений, параметры углеводного и липидного обмена, ГЛЖ и МАУ у лиц с СД 2 типа на фоне ожирения и при его отсутствии являются сопоставимыми.

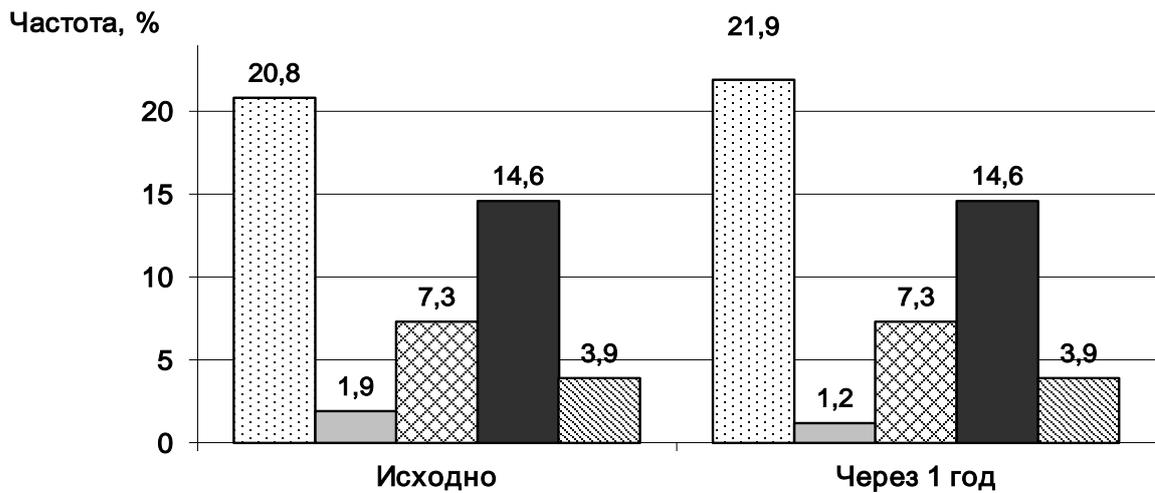
На момент включения в исследование распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа с АГ была в 3,9 раза выше, чем при СД с исходно нормальными значениями АД (ОШ – 6,6; 95% ДИ – 5,1–8,4). Мозговой инсульт, реконструктивные операции на сердце и симптомное поражение нижних конечностей у больных СД встречались только на фоне АГ. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов у больных СД 2 типа с АГ произошел 1 новый случай ИБС, при СД с исходно нормальными значениями АД новых сердечно-сосудистых событий не отмечалось (табл. 9, рис. 6).

Таблица 9

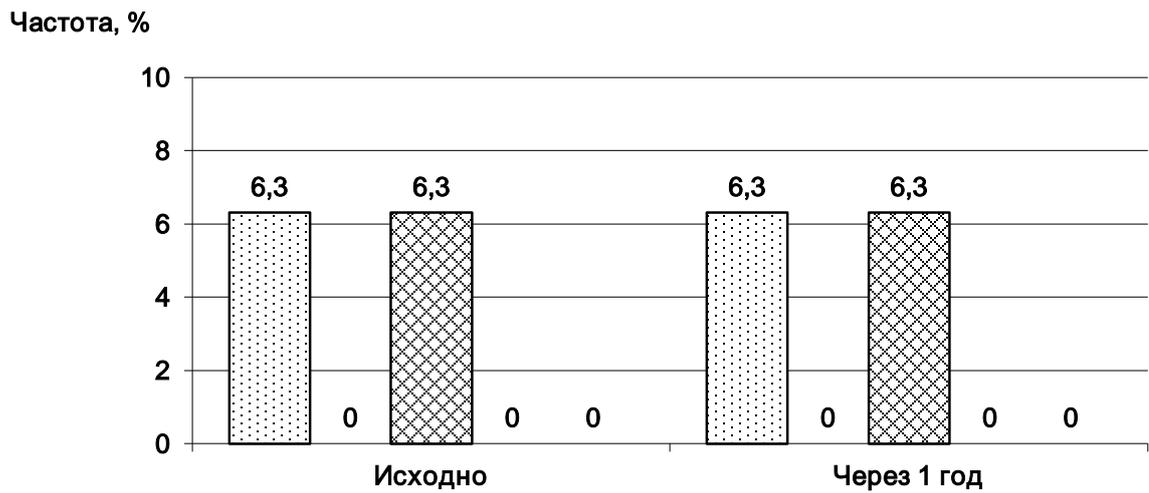
Характеристика сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией и исходно нормальными значениями артериального давления

Клинические параметры		Группа больных СД с АГ (n = 260)		Группа больных СД без АГ (n = 16)		
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	
Число больных с достигнутыми целевыми значениями АД, абс./%		114/43,8	132/50,8	Неприемлемо	Неприемлемо	
Число больных с АГ 1-й степени, абс./%		98/37,7	108/41,5	–	–	
Число больных с АГ 2-й степени, абс./%		48/18,5	20/7,7	–	–	
Число случаев сердечно-сосудистых заболеваний, абс./%	Всего	68/26,2*	69/26,5*	2/12,5	2/12,5	
	ИБС + стенокардия напряжения	II ФК	54/20,8	57/21,9	1/6,3	1/6,3
		III ФК	5/1,9	3/1,2	–	–
	Инфаркт миокарда	19/7,3	19/7,3	1/6,3	1/6,3	
	Ишемический инсульт	38/14,6	38/14,6	–	–	
	Симптомное поражение артерий нижних конечностей	10/3,9	10/3,9	–	–	
Частота реконструктивных операций на сосудах сердца, абс./%		7/2,7	7/2,7	–	–	
Число случаев госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года наблюдения, абс./%		–	6/2,3	–	–	

Примечание.\* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий между группами.



*Пациенты с артериальной гипертензией*



*Пациенты без артериальной гипертензии*

- ▨ ИБС, стенокардия напряжения II ФК
- ▤ ИБС, стенокардия напряжения III ФК
- ▩ Инфаркт миокарда
- Ишемический инсульт
- ▨ Симптомное поражение артерий нижних конечностей

Рис. 6. Динамика частоты сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией и исходно нормальными значениями артериального давления

Провели сравнительную оценку состояния углеводного, липидного обмена и распространенности микрососудистых осложнений у больных СД 2 типа с АГ и пациентов с нормальными значениями АД исходно и через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов. У 81,5% больных с СД 2 типа и АГ для коррекции углеводного обмена применялись таблетированные сахароснижающие препараты, 18,5% получали инсулинотерапию.

Пациенты с СД 2 типа на момент включения в исследование независимо от наличия АГ имели сходные параметры гликемического контроля. Терапия с применением гиполипидемических препаратов не ухудшала состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа с АГ и с исходно нормальным АД. На фоне сахароснижающей терапии улучшились показатели гликемии у больных СД с АГ и достигнуты ее целевые значения при исходно нормальном АД (табл. 10).

Таблица 10

Характеристика углеводного обмена  
у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией  
и с исходно нормальными значениями артериального давления,  $M \pm \sigma$

Параметры углеводного обмена	Группа больных СД с АГ (n = 260)		Группа больных СД без АГ (n = 16)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	7,8 ± 2,1	7,1 ± 1,9*	6,2 ± 1,6	6,1 ± 1,9
Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л	9,1 ± 2,2	8,4 ± 2,1	7,3 ± 2,6	7,3 ± 2,5
Уровень HbA1c, %	7,5 ± 1,5	6,7 ± 1,3*	6,7 ± 1,5	6,1 ± 1,1

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Сравнили параметры липидного обмена при СД 2 типа с АГ и с исходно нормальным АД. 83,8% пациентов СД 2 типа с АГ и 81,3% с нормальным АД

получали гиполипидемическую терапию аторвастатином, реже в обеих группах назначался фенофибрат и комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом.

Терапия с применением гиполипидемических препаратов у больных СД с АГ и СД с исходно нормальным АД снижает уровень общего ХС и ТГ через год применения, с меньшей эффективностью влияния на уровень ХС ЛПВП (табл. 11).

Таблица 11

Динамика липидных показателей  
через 1 год гиполипидемической терапии  
у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией  
и с исходно нормальными значениями артериального давления,  $M \pm \sigma$

Показатели	Группа больных СД с АГ (n = 260)		Группа больных СД без АГ (n = 16)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Общий холестерин, ммоль/л	6,8 ± 1,2	4,5 ± 0,7*	6,5 ± 1,3	4,4 ± 0,4*
Триглицериды, ммоль/л	3,3 ± 1,7	1,6 ± 0,7*	2,9 ± 1,6	1,4 ± 0,6*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 1,2	2,2 ± 0,4*	4,8 ± 0,9	2,5 ± 0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,4

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Диабетическая полинейропатия у больных СД 2 типа с АГ встречается в 2,2 раза чаще, чем у пациентов без АГ (ОШ – 8,2; 95% ДИ – 5,9–11,3), при этом в 3,2 раза чаще встречается полинейропатия с умеренными сенсорными расстройствами. У больных СД 2 типа с АГ в 2,9 раз чаще выявляется диабетическая нефропатия (ОШ – 7,8; 95% ДИ – 6,0–10,3), чем без АГ, диабетическая ретинопатия наблюдается у 59,6% больных СД 2 типа и только в сочетании с АГ (табл. 12, рис. 7–9).

**Частота микрососудистых осложнений  
у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией  
и сахарным диабетом с исходно нормальными значениями  
артериального давления**

Параметры		СД 2 типа с АГ (n = 260)		СД 2 типа без АГ (n = 16)	
		исходно (n = 260)	через 1 год (n = 260)	исходно (n = 16)	через 1 год (n = 16)
Ретинопатия, абс. /%	всего	155/59,6	160/61,5	–	–
	непролиферативная	111/42,7	101/38,8	-	–
	препролиферативная	44/16,9	59/22,7	–	–
Нефропатия, абс. /%	всего	188/72,3*	220/84,6*	4/25,0	4/25,0
	микроальбуминурия	108/41,5*	133/51,1*	1/6,2	1/6,2
	протеинурия	80/30,8	87/33,5	3/18,8	3/18,8
Полинейро- патия, абс. /%	всего	216/83,1	241/92,9	6/37,5	6/37,5
	с легкими сенсомоторными расстройствами	58/22,3	53/20,3	3/18,75	3/18,75
	с умеренными сенсомоторными расстройствами	158/60,8*	188/72,6*	3/18,75	3/18,75

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий между группами.

Таким образом, у больных СД 2 типа с АГ значительно чаще, чем без АГ, встречаются полинейропатия с умеренными сенсомоторными расстройствами, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия выявлена только на фоне АГ.

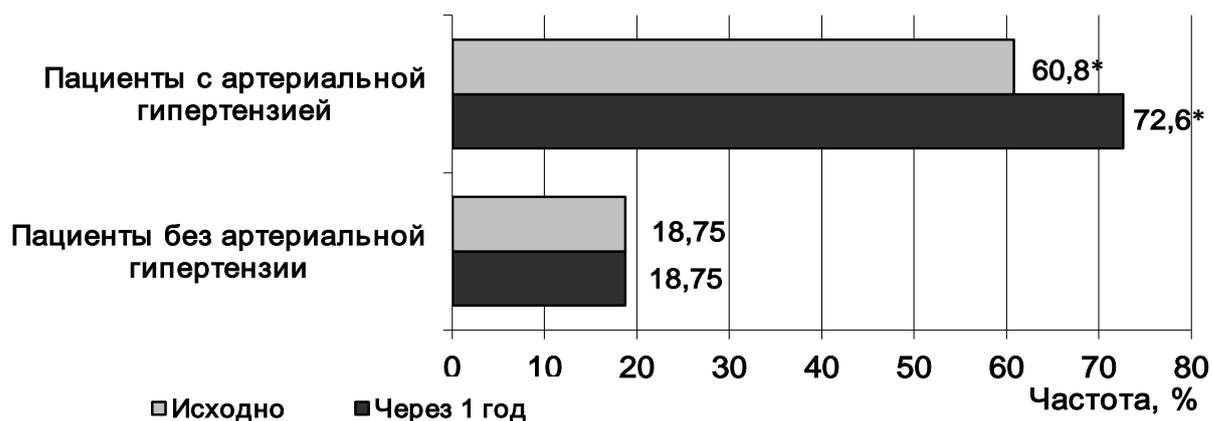


Рис. 7. Динамика частоты полинейропатии с умеренными сенсомоторными расстройствами через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и без таковой

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

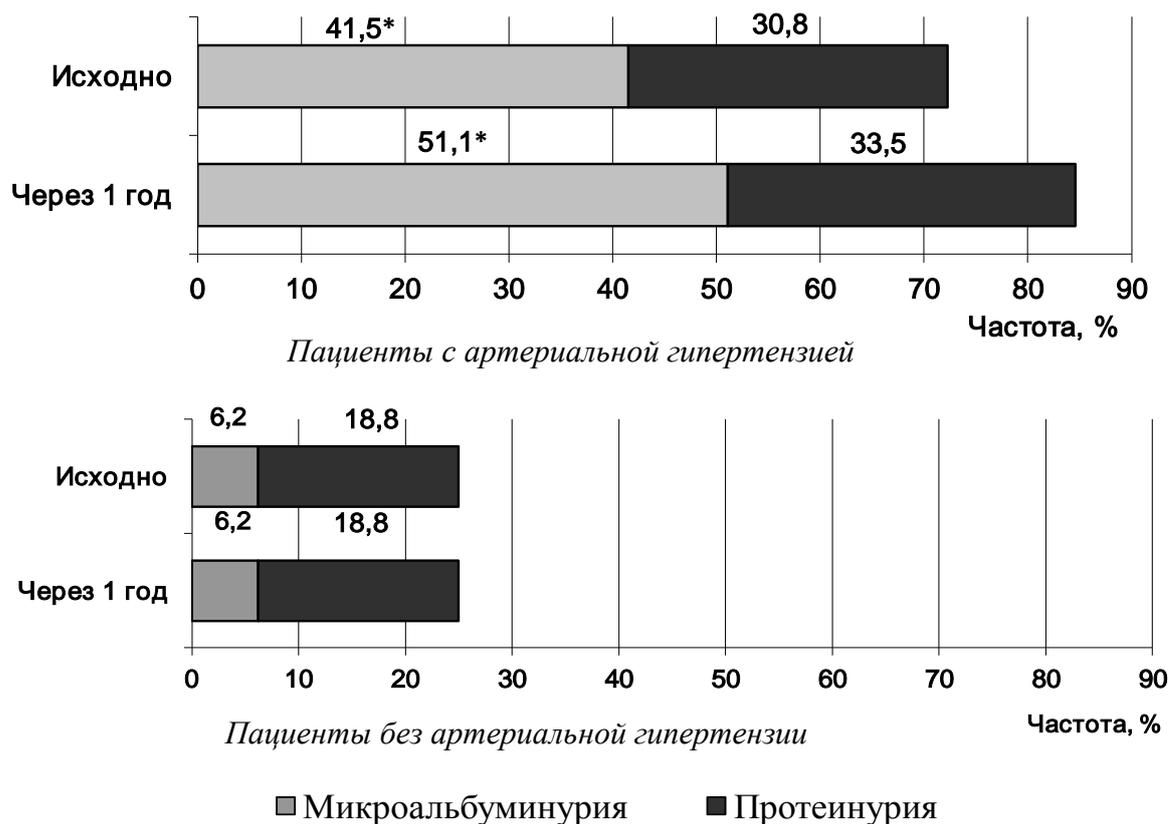


Рис. 8. Динамика частоты нефропатии через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и без таковой

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

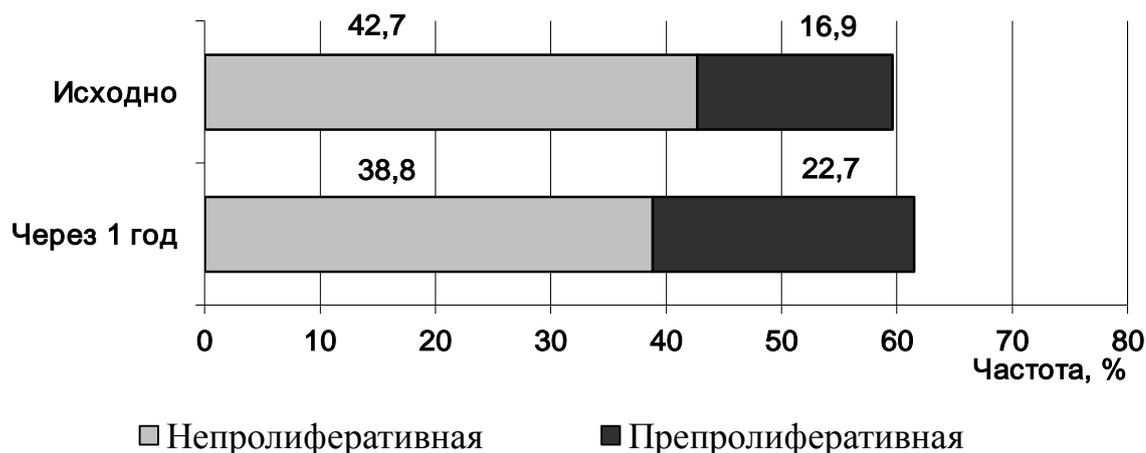


Рис. 9. Динамика частоты ретинопатии через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией

Диабетическая ретинопатия встречается только в сочетании с АГ.

Исследовали поражение органов-мишеней при СД 2 типа с АГ и у больных СД с исходно нормальными значениями АД.

На момент включения в исследование у больных СД 2 типа с АГ, в отличие от СД без АГ, в 2,6 раза чаще встречалась ГЛЖ, в 6,6 чаще – МАУ и достоверно выше были значения ИММЛЖ. У больных СД 2 типа с АГ в 2 раза выше абсолютные значения МАУ ( $102,1 \pm 36,1$  и  $53,7 \pm 23,8$  мг/г соответственно) и соотношение альбумин/креатинин мочи ( $11,6 \pm 4,1$  и  $6,1 \pm 2,7$  мг/ммоль/л) в сравнении с пациентами с СД 2 типа без АГ.

Через год в обеих группах достоверно не увеличилось число больных с МАУ и протеинурией, у лиц с СД с АГ уменьшились абсолютные значения ИММЛЖ (табл. 13, рис. 10–12).

Таким образом, течение СД 2 типа в сочетании с АГ характеризуется высокой частотой сердечно-сосудистой патологии (ИБС, инфарктов миокарда и МИ) и наличием симптомного атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. Распространенность ССЗ у больных СД на фоне АГ в 3,9 раза выше, чем без АГ.

Особенности поражения органов-мишеней  
у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией  
и с исходно нормальными значениями АД

Параметры	СД 2 типа с АГ (n=260)		СД 2 типа без АГ (n=16)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Гипертрофия левого желудочка, абс./%	250/96,2**	117/68,2	6/37,5	5/31,3
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132,8 ± 15,9**	122,7 ± 17,9*	109,7 ± 19,3	108,3 ± 20,6
Микроальбуминурия, абс./%	108/41,5**	133/51,2**	1/6,2	1/6,2
Протеинурия, абс./%	80/30,8	87/33,5	3/18,8	3/18,8

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* –  $p < 0,05$  – между группами.

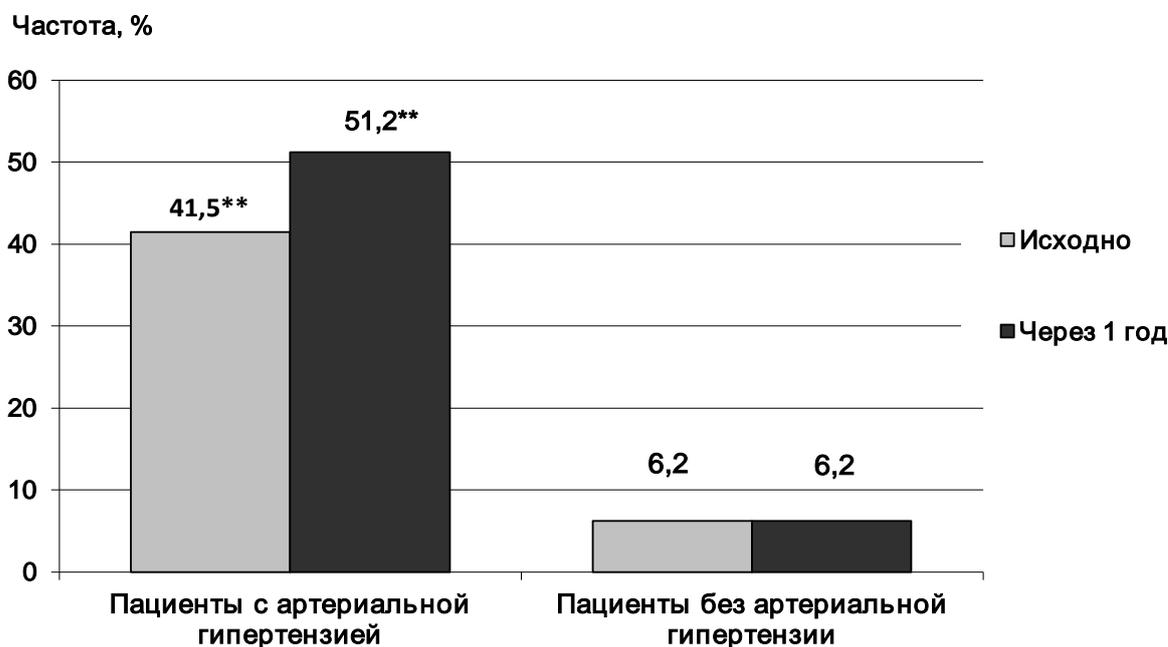


Рис. 10. Динамика частоты микроальбуминурии через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и без таковой

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\*\* –  $p < 0,05$

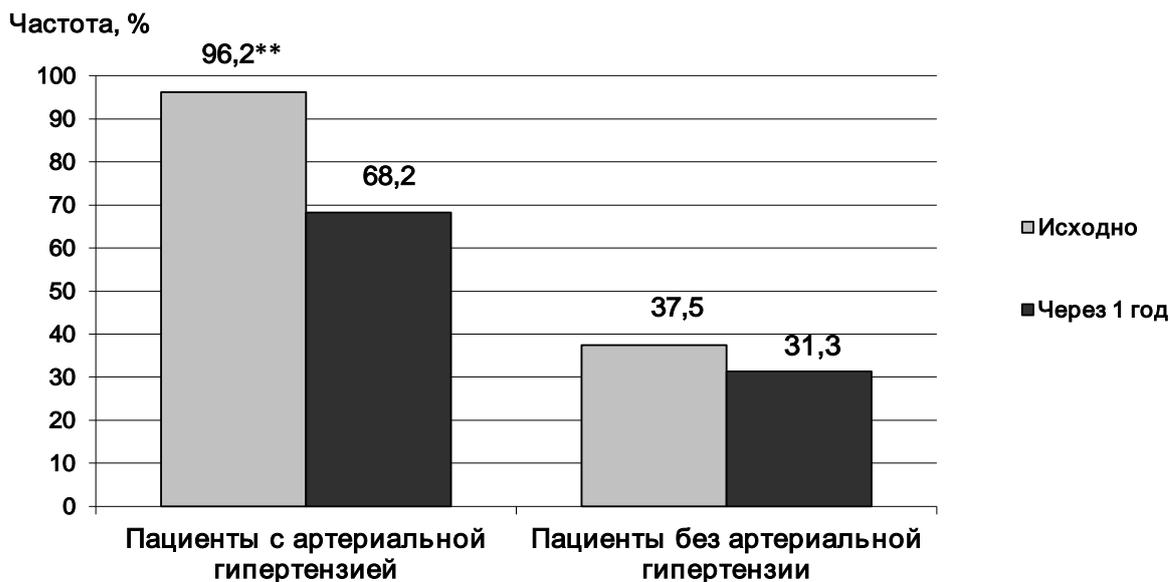


Рис. 11. Динамика частоты гипертрофии левого желудочка через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и без таковой

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\*\* –  $p < 0,05$

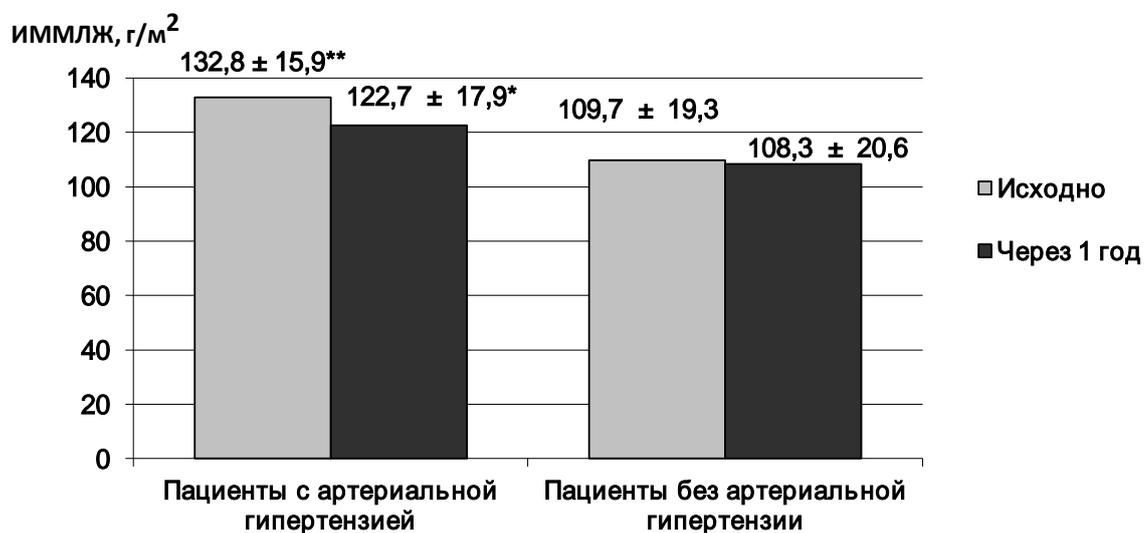


Рис. 12. Динамика индекса массы миокарда левого желудочка через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и без таковой

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ):  
\* – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* – между группами

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа с АГ распространены микрососудистые осложнения: в 2,2 раза чаще диагностируется диабетическая полинейропатия, в 3,2 раза – диабетическая полинейропатия с умеренными сенсомоторными расстройствами и в 2,9 раза чаще – диабетическая нефропатия в сравнении с пациентами СД без АГ. Диабетическая ретинопатия встречается только в сочетании с АГ.

При СД 2 типа с АГ отмечается более высокая распространенность поражения органов-мишеней: в 2,6 раз чаще встречается ГЛЖ и в 6,6 раза – МАУ в сравнении с пациентами с СД и с исходно нормальным АД.

На момент включения в исследование 25,7% пациентов с СД 2 типа имели манифестные формы сердечно-сосудистой патологии, у 74,3% отмечалось доклиническое течение атеросклероза (рис. 13).

Наличие доклинического атеросклероза подтверждено в ходе дуплексного сканирования магистральных сосудов (сонных артерий и артерий нижних конечностей) (см. главу 4). Проанализировали особенности течения СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистой патологией и СД с доклиническими проявлениями атеросклероза.

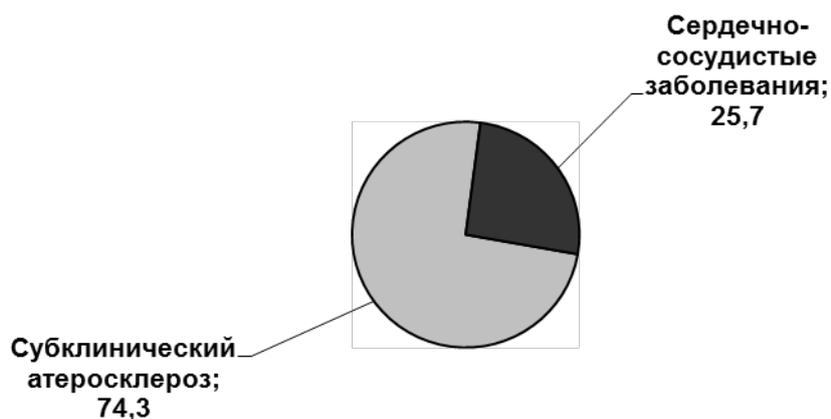


Рис. 13. Распределение больных сахарным диабетом 2 типа по наличию сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с СД 2 типа и ССЗ имели большую продолжительность диабета и были старше (табл. 14).

Клинико-демографическая характеристика  
больных сахарным диабетом 2 типа  
с сердечно-сосудистой патологией и доклиническим атеросклерозом

Клинико-демографические параметры		СД 2 типа с ССЗ (n = 71)	СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)
Пол	Женщины, абс./%	58/81,7	170/82,9
	Мужчины, абс./%	13/18,3	35/17,1
Средний возраст, лет		63,4 ± 6,0	60,5 ± 5,9*
Длительность СД 2 типа, М ± σ, лет		7,5 ± 5,5	6,3 ± 4,9*
Уровень АД, средние значения, М ± σ, мм рт. ст.		138,7 ± 15,4	138,7 ± 16,5
ОТ, М ± σ, см		104,8 ± 8,1	106,6 ± 11,5
ОТ/ОБ, М ± σ		0,96 ± 0,04	0,94 ± 0,06
ИМТ, М ± σ, кг/м <sup>2</sup>		33,1 ± 5,2	33,1 ± 5,1
Ожирение, %		90,2	90,1
Курение, %		5,1	4,6

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий между группами.

Сравнили состояние сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа с ССЗ и пациентов с СД и доклиническим течением атеросклероза исходно и через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов.

В структуре ССЗ у больных СД 2 типа отмечается высокая частота ИБС, инфарктов миокарда и мозговых инсультов (рис. 14). Клинические признаки атеросклероза нижних конечностей наблюдались только у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистой патологией (табл. 15).

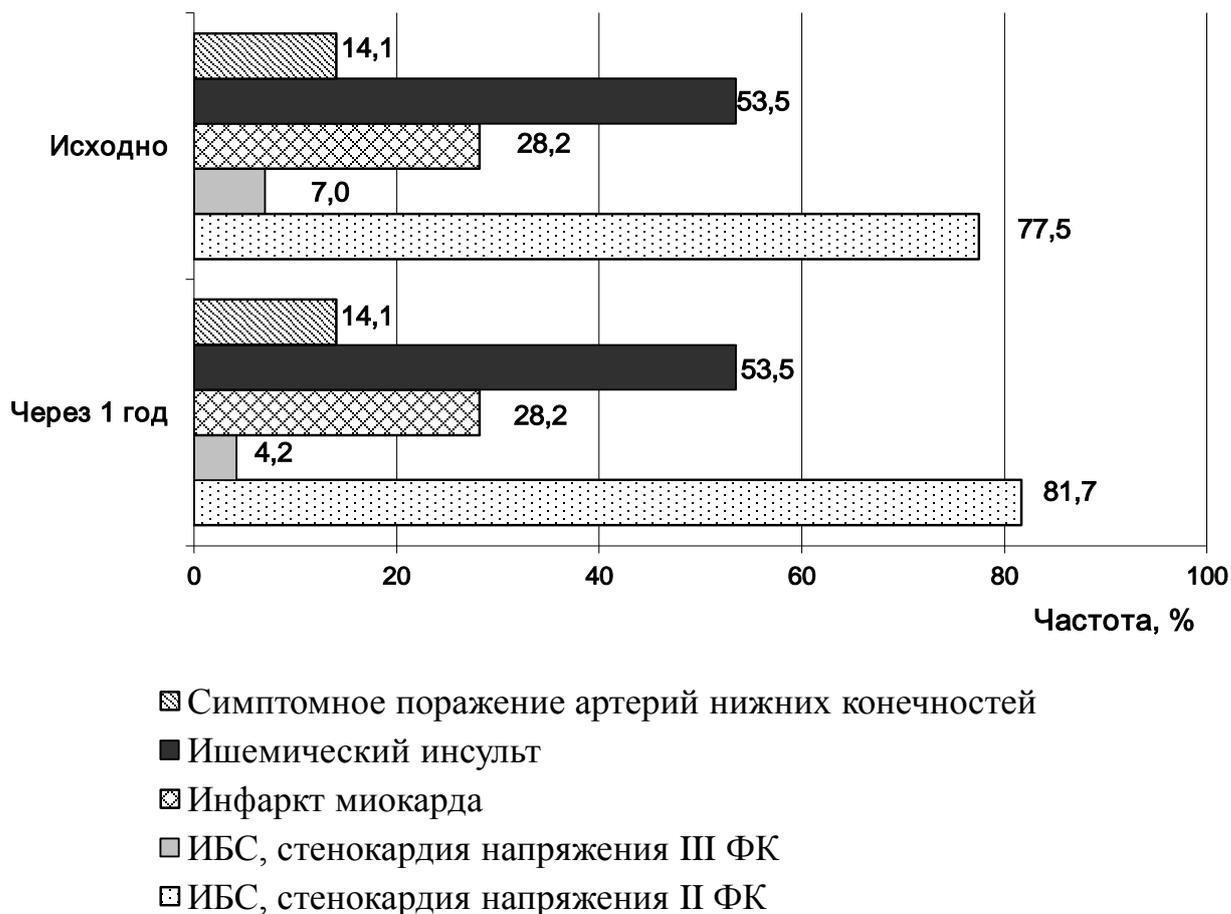


Рис. 14. Динамика частоты сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа

У больных СД 2 типа среди ССЗ преобладает ИБС в сочетании с ишемическим инсультом, реже с симптомным поражением сосудов нижних конечностей, случаи госпитализации обусловлены ухудшением течения АГ. Клинические признаки атеросклероза нижних конечностей наблюдались только у больных СД 2 типа с ССЗ (табл. 15).

На момент включения в исследование и через год наблюдения у большинства больных СД 2 типа с ССЗ и СД с доклиническим течением атеросклероза достигнуты целевые уровни АД, средние значения АД исходно и через 1 год терапии у больных СД с ССЗ и доклиническим течением атеросклероза также не различались (табл. 15).

Таблица 15

Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы  
у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями  
и сахарным диабетом с доклиническим течением атеросклероза

Клинические параметры		СД 2 типа с ССЗ (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)		
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	
Число больных с достигнутыми целевыми значениями АД, абс./%		33/46,5	36/50,7	97/47,3	109/53,2	
Число больных с АГ 1-й степени, абс./%		23/32,4	25/35,2	75/36,6	84/41,0	
Число больных с АГ 2-й степени, абс./%		15/21,1	10/14,1*	33/16,1	12/5,9*	
Уровень АД, средние значения, мм рт. ст.		138,7 ± 16,0	138,2 ± 15,3	135,7 ± 13,5	134,2 ± 13,3	
Число случаев сердечно- сосудис- тых забо- леваний, абс./%	Всего в том числе, абс./%	71	72	–	–	
	ИБС, стенокардия напряжения	II ФК	55/77,5	58/81,7	–	–
		III ФК	5/7,0	3/4,2	–	–
	Инфаркт миокарда	20/28,2	20/28,2	–	–	
	Ишемический инсульт	38/53,5	38/53,5	–	–	
	ИБС + ишемический инсульт	32/45,1	32/45,1	–	–	
	Инфаркт миокарда + ишемический инсульт	6/8,5	6/8,5	–	–	
	ИБС + инсульт + симптомное поражение артерий нижних конечностей	10/14,1	10/14,1	–	–	
Частота реконструктивных операций на сосудах сердца, абс./%		7/9,9	7/9,7	–	–	
Число случаев госпитализации по поводу ССЗ в течение 1 года наблюдения, абс./%		1/1,4	5/7,0	–	1/0,5	

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

На фоне проводимой сахароснижающей терапии сравнили состояние углеводного обмена в группах больных СД 2 типа с ССЗ и СД с доклиническим течением атеросклероза. Более 80% пациентов обеих групп для достижения целевых уровней гликемии принимали препараты сульфонилмочевины 2-й генерации, незначительная часть пациентов получала инсулинотерапию.

Показатели углеводного обмена у больных СД с ССЗ и с доклиническим течением атеросклероза не различались на момент включения в исследование и через 1 год терапии (табл. 16). 53,8% пациентов с ССЗ и 84% с доклиническим атеросклерозом через год терапии достигли целевых уровней HbA1c. Терапия с применением гиполипидемических препаратов не ухудшает состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа, на ее фоне эффективно снижается уровень гликемии и HbA1c в большей степени при доклиническом течении атеросклероза.

Таблица 16

Состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа  
с сердечно-сосудистыми заболеваниями  
и доклиническим течением атеросклероза ( $M \pm \sigma$ )

Параметры	СД 2 типа с ССЗ (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	7,8 ± 2,4	7,3 ± 1,8	7,7 ± 2,1	6,9 ± 1,9*
Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л	9,1 ± 2,3	8,4 ± 2,2	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,1
Уровень HbA1c, %	7,4 ± 1,5	7,0 ± 1,3	7,5 ± 1,6	6,5 ± 1,2*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Более 80% пациентов с СД 2 типа независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии для коррекции липидных показателей принимали аторвастатин, реже – фенофибрат или комбинацию данных препаратов.

У больных СД 2 типа с ССЗ и доклиническим течением атеросклероза наблюдалась умеренная гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия с высокими значениями ХС ЛПНП (табл. 17).

Таблица 17

## Динамика липидных показателей

у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доклиническим течением атеросклероза,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с ССЗ (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Общий ХС, ммоль/л	6,9 ± 1,6	4,3 ± 0,7*	6,6 ± 0,9	4,4 ± 0,7*
Триглицериды, ммоль/л	3,5 ± 1,7	1,8 ± 0,2*	3,3 ± 1,7	1,7 ± 0,7*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 1,2	2,3 ± 1,7	3,9 ± 0,2	2,1 ± 0,3*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,19 ± 0,9	1,2 ± 0,43	1,27 ± 0,3

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов у больных СД с ССЗ и СД с доклиническим атеросклерозом отмечалось снижение общего ХС и ТГ, целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 44,4% пациентов СД с ССЗ и у 70% пациентов с СД с доклиническим течением атеросклероза. В обеих группах отмечена тенденция к увеличению уровня ХС ЛПВП, целевые значения ХС ЛПВП достигнуты у 36% пациентов с ССЗ и у 60% больных СД с доклиническим течением атеросклероза.

У больных СД 2 типа с ССЗ и СД с доклиническим течением атеросклероза установлена высокая распространенность диабетической полинейропатии и нефропатии, которые в обеих группах не различались исходно и через 1 год (табл. 18).

На момент включения в исследование диабетическая ретинопатия встречалась в 1,7 раза чаще у больных СД 2 типа с ССЗ, чем у пациентов с доклиническим течением атеросклероза (ОШ – 1,7; 95% ДИ – 1,2–2,4) (табл. 18).

Таблица 18

**Частота микрососудистых осложнений  
у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями  
и доклиническим течением атеросклероза**

Параметры		СД 2 типа с ССЗ (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)	
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Ретинопатия, абс./%	всего	48/67,6*	53/74,6	82/40,0	100/48,8
	непролиферативная	22/31,0	25/35,2	47/22,9	56/27,3
	препролиферативная	26/36,6	28/39,4	35/17,1	44/21,5
Нефропатия, абс./%		48/67,6	50/70,4	136/66,3	136/66,3
Полинейропатия, абс./%		63/88,7	69/97,2	175/85,4	182/88,8

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* –  $p < 0,05$  – между группами.

Среди пациентов с СД 2 типа с ССЗ и СД с доклиническим течением атеросклероза выявлена высокая распространенность ГЛЖ, частота которой и абсолютные значения ИММЛЖ в обеих группах не различались (табл. 19). Через 1 год комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов отмечено снижение абсолютных значений ИММЛЖ у больных СД с ССЗ и СД с доклиническим течением атеросклероза (табл. 19).

Особенности поражения органов-мишеней  
у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями  
и доклиническим течением атеросклероза

Параметры	СД 2 типа с ССЗ (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Гипертрофия левого желудочка, абс./%	67/94,4	56/78,9	189/92,2	117/57,1
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,0 ± 14,2	124,8 ± 19,1*	133,5 ± 18,3	120,1 ± 18,5*
Протеинурия, абс./%	16/22,5	17/23,9	26/12,6	26/12,6
Микроальбуминурия, абс./%	32/45,1	33/46,5	110/53,7	110/53,7

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

У больных СД 2 типа с ССЗ, в сравнении с пациентами без ССЗ, отмечаются более высокие абсолютные значения МАУ ( $142,0 \pm 15,0$  и  $59,3 \pm 22,7$  мг/г соответственно) и соотношение альбумин/креатинин мочи ( $16,2 \pm 1,7$  и  $6,7 \pm 2,6$  мг/ммоль соответственно) (рис. 15).

При сопоставимой распространенности диабетической нефропатии у пациентов с ССЗ абсолютные значения МАУ и соотношение альбумин/креатинин мочи выше, чем при СД с доклиническим течением атеросклероза.

Таким образом, в структуре сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа преобладает ИБС в сочетании с ишемическим инсультом, реже – с симптомным поражением сосудов нижних конечностей, наличие которых сопряжено с длительностью диабета, состоянием углеводного обмена, наличием ретино- и нефропатии, при этом сохраняют свою значимость наличие ожирения, АГ и возраст.

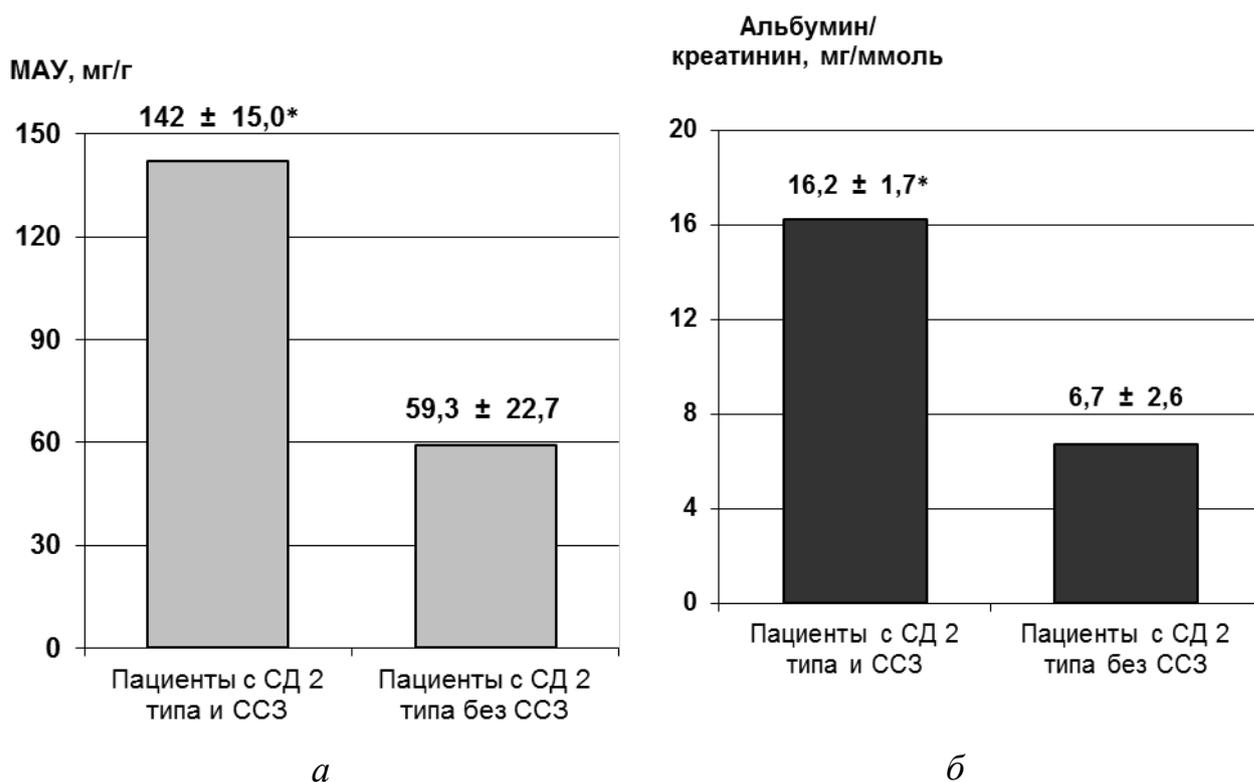


Рис. 15. Уровень микроальбуминурии (а) и соотношение альбумин/ креатинин (б) у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:

\* –  $p < 0,05$

### 3.2. Факторы кардиоваскулярного риска у больных сахарным диабетом 2 типа

Исследовали факторы, определяющие риск развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа.

У 11,4% пациентов группы сравнения через 1 год наблюдения впервые зарегистрированы ССЗ (3 случая ИБС, 1 случай инфаркта миокарда и 1 случай ишемического инсульта), у 45,5% исходно и в течение 1 года сердечно-сосудистые события не отмечались, 43,1% на момент включения в исследование уже имели в анамнезе ССЗ.

Пациенты с впервые возникшими сердечно-сосудистыми событиями имели более старший возраст, отличались большей длительностью СД, более высокими уровнем HbA1c и ИМТ (табл. 20). Достоверных различий липидных параметров у пациентов с впервые возникшими ССЗ и у лиц без сердечно-сосудистых событий не получено.

Таблица 20

Характеристика факторов кардиоваскулярного риска  
у больных сахарным диабетом 2 типа  
с впервые возникшими сердечно-сосудистыми событиями

Параметры		Сердечно-сосудистые события впервые (n = 5)	Без сердечно-сосудистых событий (n = 29)
Пол	Женщины, абс./%	5/100,0	25/86,2
	Мужчины, абс./%	–	4/13,8
Длительность СД 2 типа, М ± σ, лет		9,6 ± 2,7*	5,17 ± 4,1
Уровень HbA1c, М ± σ, %		8,14 ± 1,2*	6,94 ± 1,49
Средний возраст, М ± σ, лет		61,5 ± 7,5*	59,5 ± 7,3
ИМТ, М ± σ, кг/м <sup>2</sup>		36,1 ± 3,5*	33,7 ± 5,1

Примечание. \*\* – p < 0,05 – достоверность различий между группами.

Определяли влияние длительности заболевания, состояния углеводного обмена, возраста, наличия ожирения и их сочетания в прогнозировании впервые возникших сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа.

Вклад сочетания ожирения и уровня HbA1c в прогнозирование развития ССЗ определяли с помощью модели логистической регрессии:

$$z = \frac{\exp(-345,38 + (339,416) \times x + (0,554402) \times y)}{1 + \exp(-345,38 + (339,416) \times x + (0,554402) \times y)},$$

где z – вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий при сочетании влияния ожирения и HbA1c, x – наличие ожирения, y – уровень HbA1c ( $\chi^2 = 6,15$ , p = 0,04).

У больных СД 2 типа сочетание высокого уровня HbA1c и ожирения вносит весомый вклад в прогнозирование ССЗ (ОШ – 2,9; 95% ДИ – 1,5–5,9).

Определяли влияние возраста и длительности СД более 5 лет на прогнозирование развития ССЗ. Учитывая средний возраст пациентов  $61,5 \pm 7,5$  года (Me – 61,0 года), изучали влияние возраста моложе и старше 60 лет.

Вклад сочетания возраста и длительности заболевания в прогнозировании развития ССЗ у больных СД 2 типа определяли с помощью модели логистической регрессии:

$$z = \frac{\exp(-101,48 + (96,849) \times x + (0,393313) \times y)}{1 + \exp(-101,48 + (96,849) \times x + (0,393313) \times y)},$$

где  $z$  – вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий при сочетании влияния возраста пациента 60 более лет и длительности СД более 5 лет,  $x$  – возраст пациента,  $y$  – длительность СД ( $\chi^2 = 10,2$ ;  $p = 0,01$ ).

Сочетание длительности диабета и возраста пациента вносит значительный вклад в прогнозирование развития ССЗ у больных СД 2 типа (ОШ – 2,2; 95% ДИ – 1,0–4,8).

Определяли влияние наличия ретинопатии и нефропатии в прогнозирование развития ССЗ у больных СД 2 типа с помощью модели логистической регрессии:

$$z = \frac{\exp(-4,0973 + (1,11903) \times x + (1,67209) \times y)}{1 + \exp(-4,0973 + (1,11903) \times x + (1,67209) \times y)},$$

где  $z$  – вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий при сочетании ретинопатии и нефропатии,  $x$  – ретинопатия,  $y$  – нефропатия ( $\chi^2 = 6,5$ ;  $p = 0,038$ ).

Наличие ретинопатии и нефропатии вносит значительный вклад в прогнозирование развития ССЗ у больных СД 2 типа (ОШ – 5,3; 95% ДИ – 1,5–5,9).

Сравнили роль общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска: ожирения и возраста – в прогнозировании ССЗ у больных СД 2 типа. Их вклад определяли с помощью модели логистической регрессии:

$$z = \frac{\exp(-75,439 + (27,3579) \times x + (47,0513) \times y)}{1 + \exp(-75,439 + (27,3579) \times x + (47,0513) \times y)},$$

где  $z$  – вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий при сочетании влияния ожирения и возраста,  $x$  – наличие ожирения,  $y$  – возраст пациента старше 60 лет ( $\chi^2 = 9,3$ ;  $p = 0,01$ ) (рис. 16).

Сочетание наличия ожирения и возраста вносит значительный вклад в прогнозирование развития ССЗ при СД 2 типа (ОШ – 2,9; 95% ДИ – 1,5–5,9).

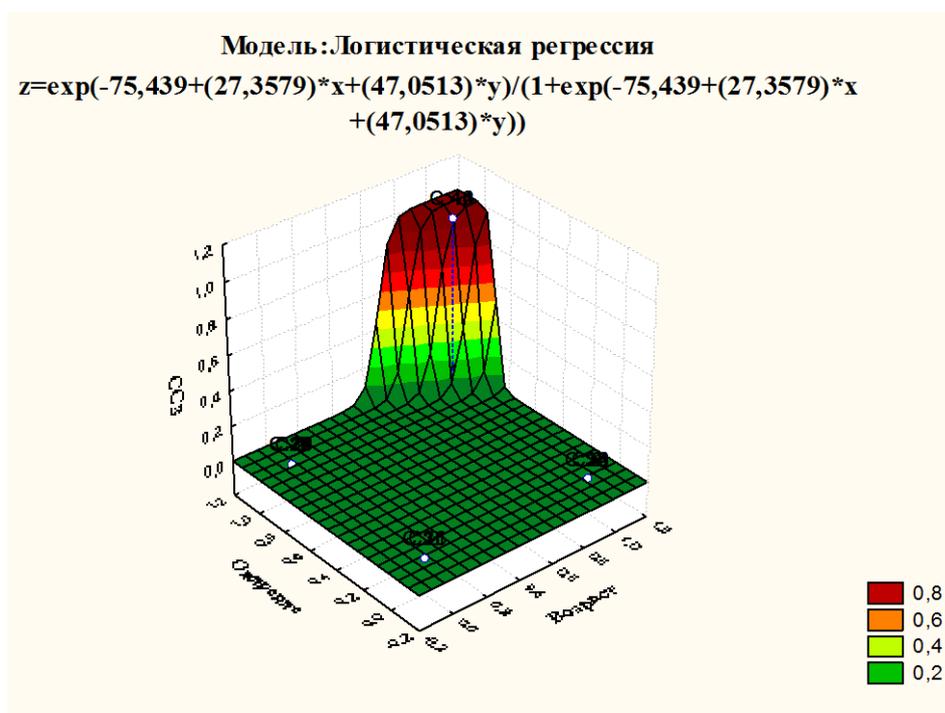


Рис. 16. Влияние ожирения и возраста на развитие сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа

Таким образом, риск развития новых сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа обусловлен влиянием специфических для диабета факторов риска: длительности заболевания, уровня HbA1c, наличия ретино- и нефропатии. Общепопуляционные факторы: возраст и наличие ожирения – также имеют важное значение при прогнозировании кардиоваскулярных событий в течение года.

**Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗМЕНЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ  
И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**4.1. Характеристика структурных изменений  
сонных артерий и артерий нижних конечностей  
у больных сахарным диабетом 2 типа**

Выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением ТИМ и анализом структуры сосудистой стенки у больных СД 2 типа исходно и через 1 год наблюдения.

Уже на момент включения в исследование 67,6% пациентов СД 2 типа имели увеличение ТИМ, 44,1% – АСБ сонных артерий, у 14,9% выявлены стенозы со степенью сужения сосудов 25–30%. Частота АСБ сонных артерий у пациентов коррелировала с длительностью диабета ( $r = 0,3$ ), уровнем HbA1c ( $r = 0,35$ ), возрастом ( $r = 0,3$ ), уровнем САД ( $r = 0,35$ ), значением вч СРБ ( $r = 0,4$ ), наличием ИБС ( $r = 0,3$ ) и бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей ( $r = 0,3$ ).

Проводили ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей у больных СД 2 типа с измерением ТИМ ОБА, выявляли наличие АСБ и стенозы артерий исходно и через 1 год наблюдения.

Увеличение ТИМ ОБА и АСБ исходно отмечалось также у 73,8% больных СД 2 типа, АСБ – у 37,7%, у 26,1% выявлены стенозы со степенью сужения сосудов 25–30%. Частота АСБ артерий нижних конечностей у больных СД 2 типа коррелировала с длительностью СД ( $r = 0,3$ ), уровнем HbA1c ( $r = 0,35$ ), возрастом пациента ( $r = 0,3$ ), уровнем вч СРБ ( $r = 0,4$ ), степенью вазодилатации ПА в пробе с РГ ( $r = -0,4$ ), с наличием ИБС ( $r = 0,3$ ) и МИ в анамнезе ( $r = 0,3$ ).

Таким образом, уже на момент включения в исследование у большинства пациентов с СД 2 типа выявлены структурные изменения сонных артерий и артерий нижних конечностей, характеризующиеся увеличением ТИМ, наличием АСБ и стенозов сосудов. Через 1 год, несмотря на проводимую терапию с применением гиполипидемических препаратов, отмечалось прогрессирование атеросклероза магистральных артерий. Частота атеросклеротического поражения сосудов при СД взаимосвязана с возрастом пациентов, длительностью СД, выраженностью субклинического сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции. Взаимосвязь наличия АСБ сонных артерий и артерий нижних конечностей с ИБС и МИ подтверждает системность развития атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа.

#### **4.2. Особенности поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска и наличия сердечно-сосудистых заболеваний**

Изучали особенности атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных СД 2 типа с учетом наличия специфических для диабета и общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска и коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

У больных СД 2 типа с ожирением АСБ в сонных артериях встречаются в 7 раз чаще, чем среди пациентов без ожирения ( $p = 0,03$ ) (рис. 17). Через 1 год наблюдения, несмотря на проводимую терапию, АСБ встречаются в 4,5 раза чаще у больных с ожирением, чем без ожирения ( $p = 0,04$ ). У 17,2% больных СД 2 типа с ожирением и у 14,1% лиц с СД без ожирения сформировались новые АСБ.

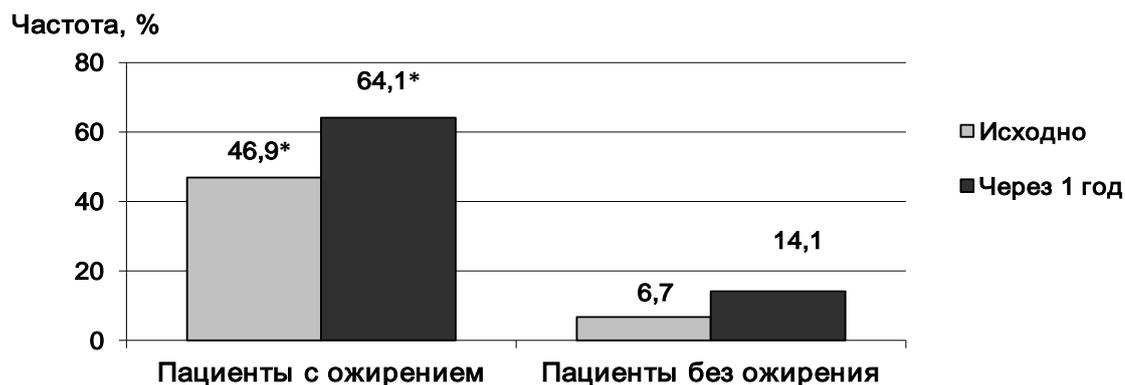


Рис. 17. Динамика частоты атеросклеротических бляшек сонных артерий через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и без ожирения

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

Атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей у 31,7% больных СД 2 типа с ожирением и у 43,8% лиц без ожирения с наличием АСБ не различались исходно и через год наблюдения.

Частота поражения сонных артерий у больных СД 2 типа с АГ и пациентов без АГ с наличием АСБ (45,0 и 31,3% соответственно) и стенозами (21,7 и 18,8% соответственно) не различались исходно и через год наблюдения. Частота АСБ артерий нижних конечностей у больных СД 2 типа с АГ и СД без АГ также не имела отличий исходно (42,9 и 31,3% соответственно) и через 1 год наблюдения (46,4 и 35,0% соответственно).

Исследовали особенности атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей у больных СД 2 типа с ССЗ и у лиц с СД с доклиническим течением атеросклероза.

При СД 2 типа с ССЗ АСБ сонных артерий встречаются в 1,5 раза чаще, а стенозы – в 1,7 раз чаще, чем у больных СД с доклиническим течением атеросклероза. Через 1 год, несмотря на проводимую терапию, выявлена тенденция к увеличению числа больных с АСБ и стенозами в обеих группах наблюдения.

У больных СД 2 типа с ССЗ в 2 раза выше частота АСБ и в 1,5 раза – стенозов нижних конечностей по сравнению с пациентами с СД с доклиническим течением атеросклероза как исходно, так и через 1 год терапии ( $p = 0,01$ ) (рис. 18, 19).

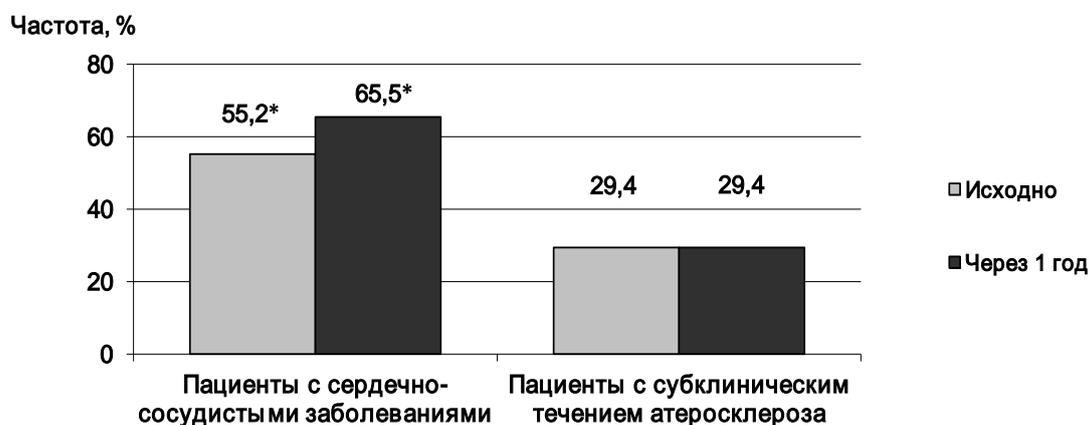


Рис. 18. Динамика распространенности атеросклеротических бляшек артерий нижних конечностей через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доклиническим течением атеросклероза

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

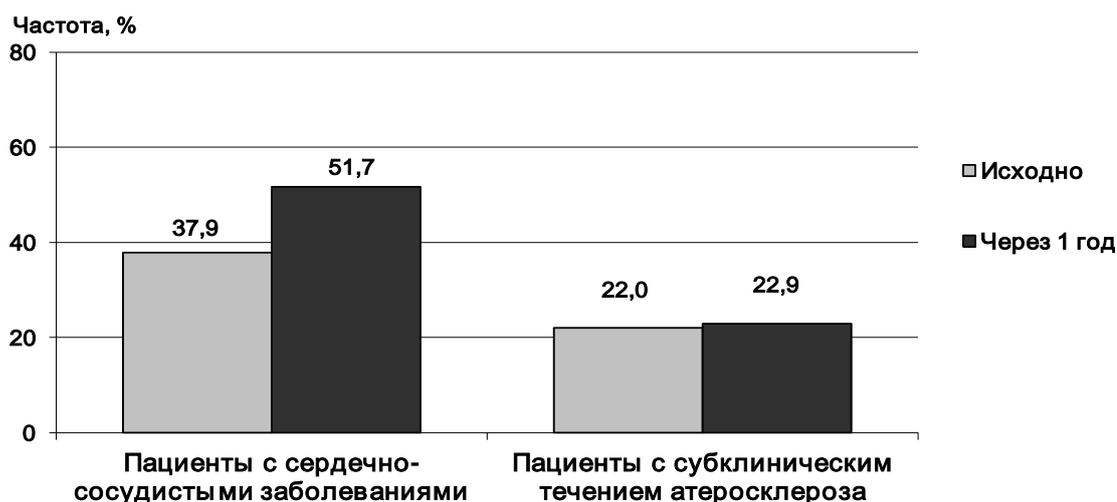


Рис. 19. Динамика встречаемости стенозов артерий нижних конечностей через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доклиническим течением атеросклероза

Таким образом, у больных СД 2 типа с ССЗ по сравнению с пациентами с СД с доклиническим течением атеросклероза в 1,5–2 раза чаще встречаются АСБ и стенозы сонных артерий и артерий нижних конечностей. Через 1 год наблюдения, несмотря на проводимую терапию, отмечается прогрессирование атеросклероза магистральных артерий.

Наиболее выраженные изменения магистральных артерий выявлены у больных СД 2 типа с ССЗ и ожирением, в сравнении с СД и доклиническим течением атеросклероза без ожирения.

У больных СД 2 типа с ССЗ и ожирением частота АСБ сонных артерий исходно в 2,5 раза выше и через 1 год наблюдения – в 4 раза выше, чем при СД с доклиническим течением атеросклероза и отсутствием ожирения ( $p = 0,01$ ) (рис. 20).

На момент включения в исследование у больных СД 2 типа с ССЗ и ожирением частота стенозов сонных артерий в 2,8 раза выше и через год – в 5 раз выше, чем при СД с доклиническим течением атеросклероза и без ожирения ( $p = 0,02$ ) (рис. 21).

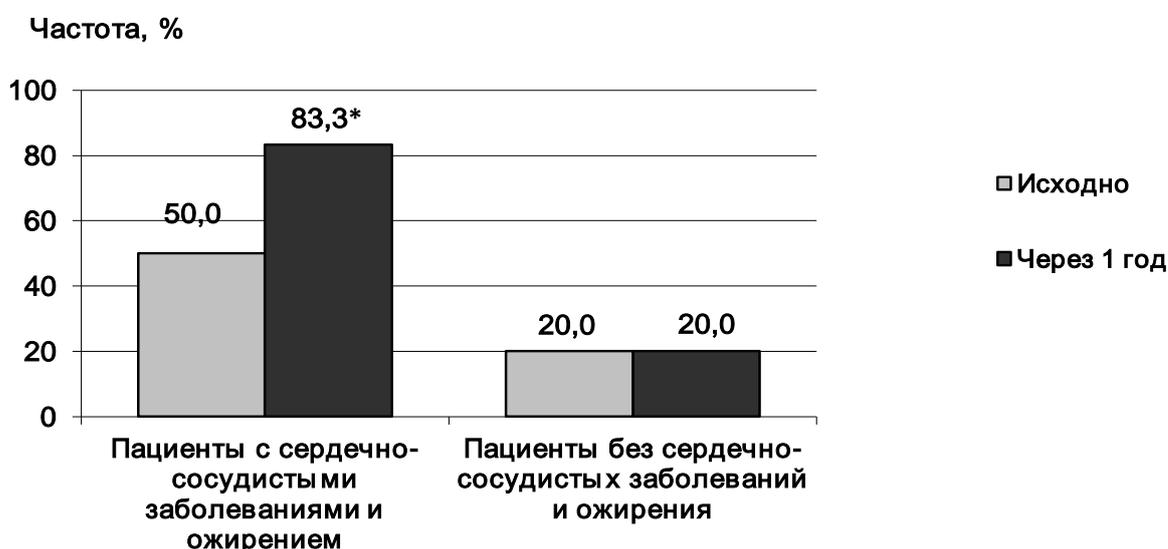


Рис. 20. Частота встречаемости атеросклеротических бляшек сонных артерий через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:

\* –  $p < 0,05$

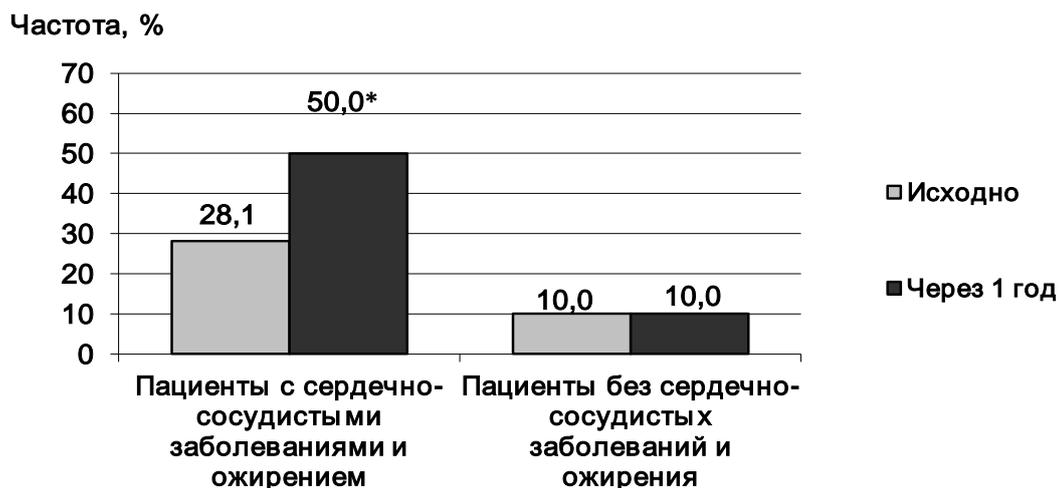


Рис. 21. Динамика частоты встречаемости стенозов сонных артерий через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

У больных СД 2 типа с сердечно-сосудистой патологией и ожирением АСБ артерий нижних конечностей встречаются в 2,8 раза чаще, чем при СД без данных заболеваний и в 4 раза чаще через 1 год наблюдения ( $p = 0,009$  и  $p = 0,02$  соответственно) (рис. 22).

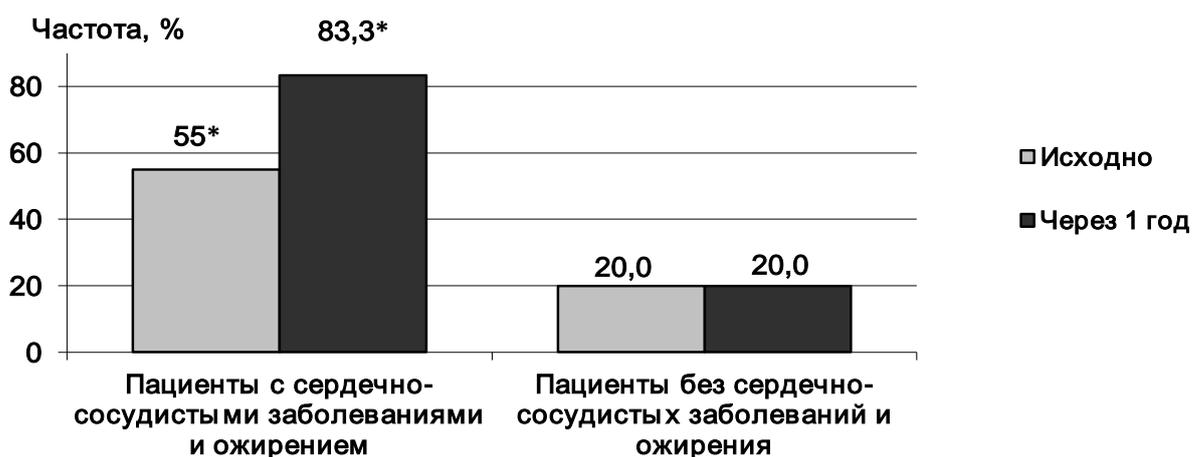


Рис. 22. Динамика встречаемости атеросклеротических бляшек артерий нижней конечностей через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

На момент включения в исследование и через год проводимой терапии у больных СД 2 типа с ССЗ и ожирением стенозы артерий нижних конечностей встречаются в 7 раз чаще, чем при СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза и без ожирения (рис. 23).

Частота, %

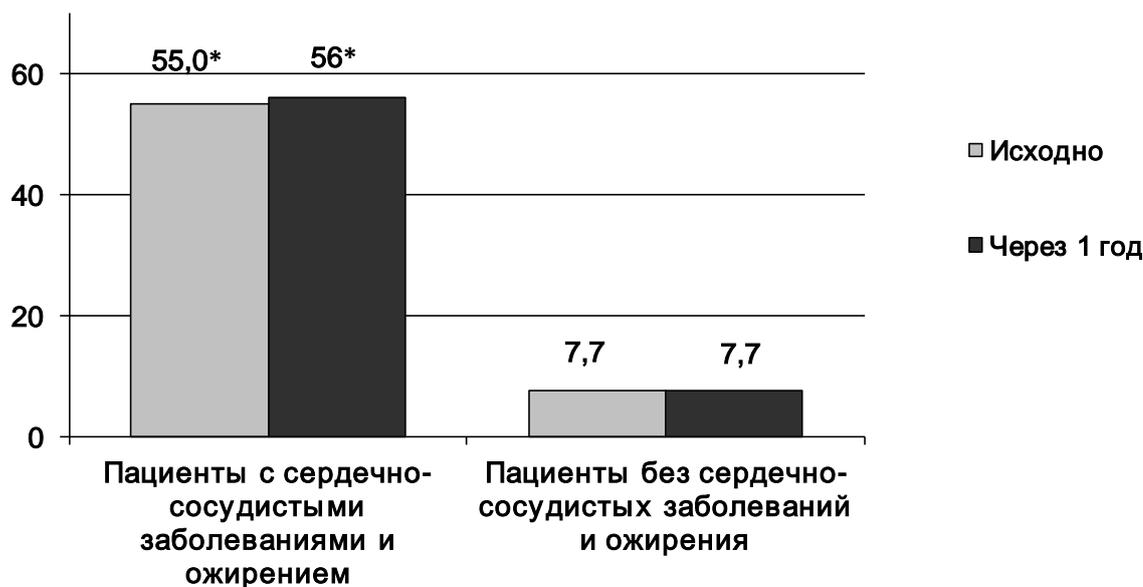


Рис. 23. Динамика встречаемости стенозов артерий нижних конечностей через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$

Таким образом, для больных СД 2 типа характерна высокая частота атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей, которое сопряжено с наличием ожирения, коррелирует с длительностью заболевания, уровнем HbA1c, возрастом, значением СРБ, выраженностью эндотелиальной дисфункции и наличием ССЗ, что отражает системный характер атеросклеротического процесса.

### **4.3. Характеристика сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Определяли выраженность сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска и ССЗ.

Исходно у всех больных СД 2 типа с избыточной массой тела, ожирением и СД без ожирения отмечается высокий уровень вч СРБ. Значения вч СРБ взаимосвязаны с уровнем гликемии ( $r = 0,4$ ), длительностью СД ( $r = 0,3$ ), процентом вазодилатации ПА в пробе с РГ ( $r = -0,4$ ) и наличием бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей ( $r = 0,3$ ).

Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года эффективно снижает уровень вч СРБ в обеих группах (табл. 21). Через 1 год терапии нормальные значения вч СРБ достигнуты у 11,3% больных СД 2 типа с ожирением и у 37,5% пациентов СД без ожирения без достоверных различий между группами.

На момент включения в исследование у 82,9% больных с ожирением и 57,1% лиц без ожирения наблюдались низкие значения диаметра ПА в пробе с РГ без достоверных различий в группах. Значения вазодилатации ПА, по данным прироста в пробе с РГ, взаимосвязаны с возрастом пациента ( $r = -0,3$ ), длительностью СД ( $r = -0,3$ ), уровнем гликемии ( $r = -0,3$ ), ИМТ ( $r = -0,5$ ), уровнем САД ( $r = -0,4$ ), частотой диабетической нефропатии ( $r = -0,4$ ) и бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей ( $r = -0,3$ ).

Через 1 год терапии у 42,9% больных СД на фоне ожирения и у 50% пациентов с СД без ожирения достигнуты нормальные значения вазодилатации ПА в пробе с РГ.

Сравнительная характеристика сосудистого воспаления  
и вазорегуляторной функции эндотелия  
у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, ожирением  
и сахарным диабетом без ожирения,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением (n = 249)		СД 2 типа с нормальной массой тела (n = 27)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Вч СРБ, мг/л	5,4 ± 4,3	2,4 ± 2,3*	2,9 ± 2,3	1,5 ± 1,3*
Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с РГ, %	6,0 ± 4,9	10,9 ± 4,5*	8,9 ± 3,9	12,7 ± 4,6*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

На момент включения в исследование все пациенты с СД 2 типа с АГ и СД без АГ имели высокие значения вч СРБ без достоверных различий между группами. Через год терапии с применением гиполипидемических препаратов в обеих группах отмечалось эффективное снижение уровня вч СРБ, нормальные значения вч СРБ достигнуты у 15,5% пациентов СД с АГ и у 36,4% лиц без АГ без достоверных различий между группами (табл. 22).

На момент включения в исследование 82% больных СД 2 типа с АГ имели нарушение вазодилатации ПА в пробе с РГ, у 71,4% пациентов с СД без АГ наблюдалась дисфункция эндотелия. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов нормальные значения вазодилатации ПА достигнуты у 24,1% больных СД 2 типа с АГ и у 50,0% пациентов с СД без АГ.

Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года эффективно снижает уровень вч СРБ и улучшает вазорегуляторную функцию эндотелия в обеих группах.

Таблица 22

Сравнительная характеристика сосудистого воспаления  
и вазорегуляторной функции эндотелия  
у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с артериальной гипертензией (n = 260)		СД 2 типа без артериальной гипертензии (n = 16)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Вч СРБ, мг/л	5,4 ± 4,3	2,5 ± 2,8*	2,7 ± 2,0	1,6 ± 0,8*
Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, %	6,2 ± 4,6	10,9 ± 4,9*	5,4 ± 3,9	15,4 ± 4,7*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Исходно у всех пациентов с СД 2 типа с ССЗ и с СД с доклиническим течением атеросклероза отмечались высокие значения вч СРБ, у 83,6% пациентов с СД 2 типа с ССЗ и у 79,9% с СД с доклиническим атеросклерозом выявлены низкие показатели вазодилатации ПА в пробе с РГ без достоверных различий между группами (табл. 23).

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов при СД с ССЗ достигнуты нормальные значения вч СРБ у 15% больных и нормализация прироста диаметра ПА в пробе с РГ у 36,4%. При СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза за данный период отмечается снижение вч СРБ с достижением нормальных показателей у 29,6% больных и нормализация прироста ПА в пробе с РГ у 60,4%.

Таким образом, у большинства больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска отмечается высокий уровень СРБ, коррелирующий с уровнем гликемии, длительностью СД, эндотелиальной дисфункцией, наличием бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей, и дисфункция эндотелия с низкими параметрами вазодилатации ПА в пробе с РГ. Комплексная терапия с применением гиполипидемических препаратов является более эффективной в снижении уровня вч СРБ и улучшении вазорегуляторной функции эндотелия у больных СД на фоне доклинического течения атеросклероза.

Таблица 23

Сравнительная характеристика высокочувствительного С-реактивного белка и вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом с доклиническим течением атеросклероза,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Вч СРБ, мг/л	5,5 ± 1,2	4,0 ± 3,2	4,45 ± 3,0	1,7 ± 1,3*
Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, %	6,2 ± 4,4	9,8 ± 3,2*	9,2 ± 3,2	11,7 ± 5,5**

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* –  $p < 0,05$  – между группами.

Исследовали значения вч СРБ и вазорегуляторную функцию эндотелия в пробе с РГ у больных СД 2 типа с ССЗ в сочетании с ожирением и у лиц СД с доклиническим течением атеросклероза и нормальной массой тела исходно и через год терапии.

На момент включения в исследование у всех пациентов с СД 2 типа с ССЗ и ожирением и у лиц с СД без данных заболеваний отмечается высокий уровень вч СРБ, значения которого сопоставимы в группах. Через год терапии уровень вч СРБ не изменился у больных СД с ССЗ и ожирением и достоверно уменьшился при СД без ССЗ и ожирения (см. табл. 23). Только 8,3% пациентов с СД с ССЗ и ожирением и 30,8% больных СД с доклиническим атеросклерозом без ожирения достигли нормальных значений вч СРБ, которые были сопоставимы между группами.

Исходно низкие значения прироста диаметра ПА в пробе с РГ выявлены у 83,3% больных СД с ССЗ и ожирением и у 58,8% пациентов с СД с доклиническим атеросклерозом и нормальной массой тела без достоверных различий между группами. Через год терапии в обеих группах выявлено улучшение вазодилатации ПА в пробе с РГ (табл. 24). Все пациенты с СД 2 типа с доклиническим атеросклерозом и без ожирения и 41,2% больных СД с ССЗ и ожирением достигли нормальных значений вазодилатации ПА в пробе с РГ через год терапии ( $p = 0,046$ ).

Таблица 24

### Высококочувствительный С-реактивный белок

и вазорегуляторная функция эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением (n = 64)		СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения (n = 20)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
СРБ, мг/л	5,5 ± 3,4	4,6 ± 4,1	2,68 ± 1,8	1,31 ± 0,7*
Вазодилатация плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, %	6,0 ± 4,2	9,0 ± 3,9*	8,9 ± 3,8	11,6 ± 3,8*

Примечание. Статистическая значимость различий:\* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Итак, для большинства больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска и ССЗ характерны высокий уровень СРБ, который коррелирует с уровнем гликемии, длительностью СД, эндотелиальной дисфункцией и наличием бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей, и дисфункция эндотелия с низкими параметрами вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Изучали прогрессирование атеросклероза с формированием новых АСБ сонных артерий в течение года у больных СД 2 типа. За критерий прогрессирования атеросклероза принимали появление новых АСБ сонных артерий через 1 год наблюдения [30]. Несмотря на проводимую терапию в течение 1 года, у 17,2% больных СД 2 типа на фоне достижения целевых значений ХС, ХС ЛПНП и ТГ отмечалось прогрессирование атеросклероза с возникновением новых АСБ сонных артерий. У большинства пациентов с новыми АСБ сонных артерий отмечались ожирение и АГ, в 2 раза чаще встречались ССЗ.

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов (аторвастатина 20 мг в сутки) у всех пациентов с СД 2 типа с возникшими через год наблюдения АСБ сонных артерий достигнуты целевые уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП, но сохранялись низкие значения ХС ЛПВП ( $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л) (табл. 25, рис. 24).

Кроме того, через год терапии у больных СД с новыми АСБ сонных артерий на фоне достижения целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ отмечались высокий уровень вч СРБ ( $5,2 \pm 1,3$  мг/л) и низкие значения прироста диаметра ПА в пробе с РГ ( $7,5 \pm 4,4\%$ ) (табл. 25, рис. 25, 26).

Таким образом, формирование новых АСБ в течение 1 года отмечается у 17,2% больных СД 2 типа, у которых в большинстве случаев имелись ожирение и АГ и в 2 раз чаще встречались ССЗ.

Лабораторные параметры больных сахарным диабетом 2 типа  
с возникновением новых атеросклеротических бляшек  
в сонных артериях через 1 год терапии,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с АСБ (n = 14)		СД 2 типа без АСБ (n = 67)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Уровень гликемии, ммоль/л	$7,7 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,3^*$	$7,4 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,2^*$
Общий ХС, ммоль/л	$6,5 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6^*$	$6,8 \pm 1,2$	$4,5 \pm 0,6^*$
Триглицериды, ммоль/л	$3,6 \pm 1,7$	$1,7 \pm 0,5^*$	$3,3 \pm 1,7$	$1,6 \pm 0,5^*$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$2,8 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2^*$	$3,9 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,4^*$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$
Вч СРБ, мг/л	$5,8 \pm 2,6$	$5,2 \pm 1,3$	$4,9 \pm 2,9$	$2,0 \pm 1,3^*$
Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, %	$5,5 \pm 2,8$	$7,5 \pm 4,4^*$	$6,2 \pm 4,6$	$11,1 \pm 5,3^*$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

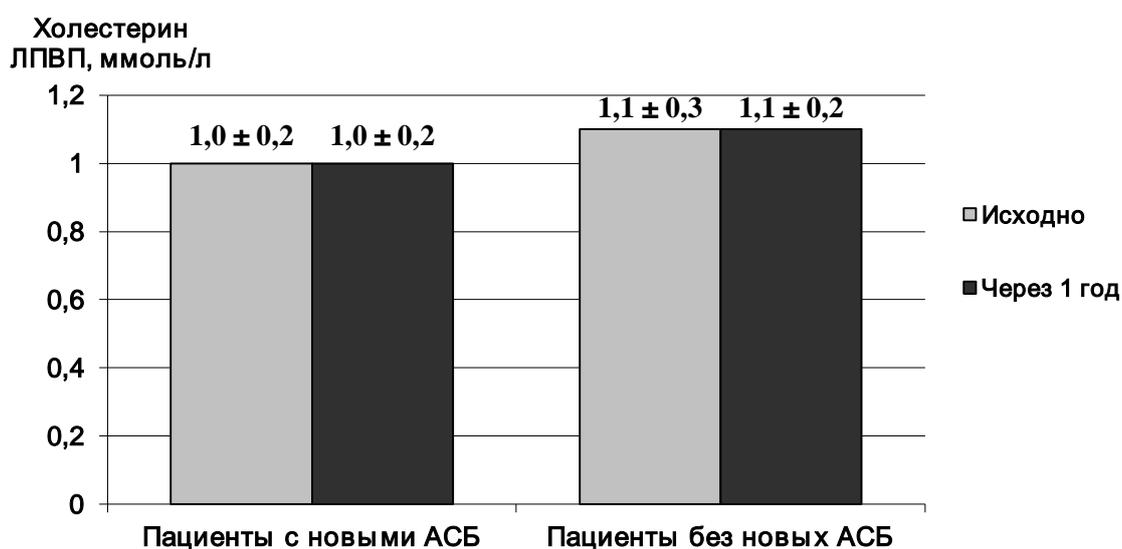


Рис. 24. Динамика уровня холестерина липопротеидов высокой плотности через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с новыми атеросклеротическими бляшками сонных артерий и без таковых

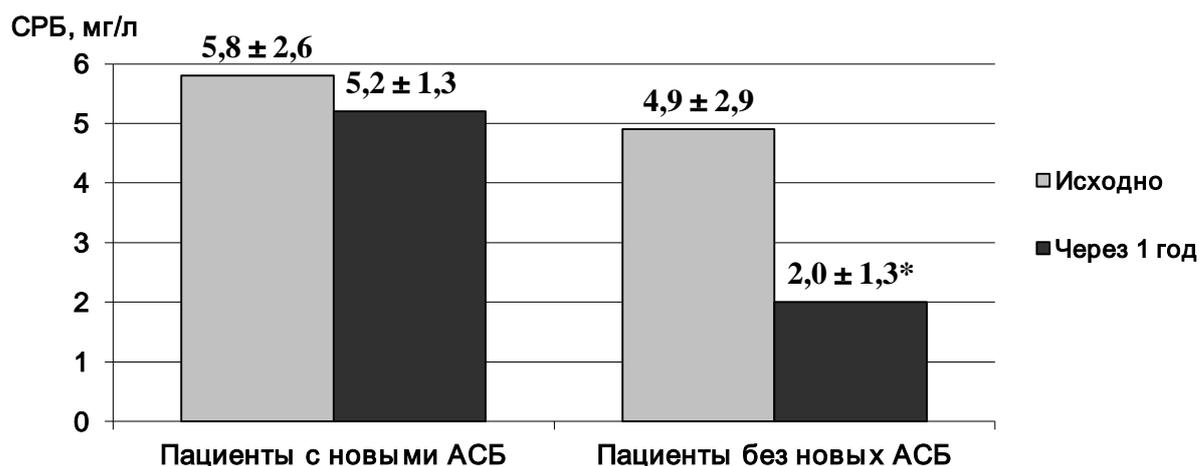


Рис. 25. Динамика уровня С-реактивного белка через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с новыми АСБ сонных артерий и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий с исходными показателями внутри группы: \* –  $p < 0,05$

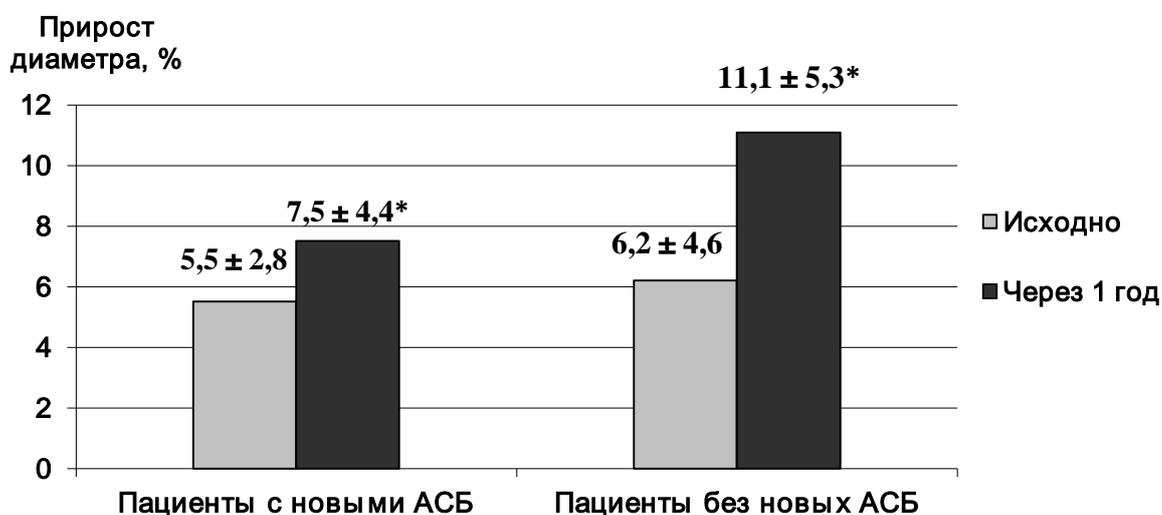


Рис. 26. Динамика прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с новыми атеросклеротическими бляшками сонных артерий и без таковых

Примечание. Статистическая значимость различий с исходными показателями внутри группы: \* –  $p < 0,05$

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов (аторвастатина 20 мг в сутки) у всех пациентов с СД 2 типа с возникшими через год наблюдения АСБ сонных артерий достигнуты целевые уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП, но сохранялись низкие значения ХС ЛПВП ( $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л), отмечался высокий уровень вч СРБ ( $5,2 \pm 1,3$  мг/л) и низкие значения прироста диаметра ПА в пробе с РГ ( $7,5 \pm 4,4\%$ ).

#### **4.4. Прогнозирование развития новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных сахарным диабетом 2 типа**

У больных СД 2 типа оценили вклад в развитие новых АСБ сонных артерий различных специфических и общепопуляционных факторов сердечно-сосудистого риска: длительности СД (ОШ – 0,3; 95% ДИ – 0,1–1,3), уровня HbA1c (ОШ – 1,4; 95% ДИ – 0,3–4,5), возраста (ОШ – 0,5; 95% ДИ – 0,2–1,6), наличия ожирения (ОШ – 0,3; 95% ДИ – 0,1–0,9), АГ (ОШ – 1,5; 95% ДИ – 0,5–4,7), целевых значений общего ХС (ОШ – 0,2; 95% ДИ – 0,01–1,6), ТГ (ОШ – 1,0; ДИ – 0,2–3,9), процента вазодилатации ПА в пробе с РГ (ОШ – 2,4; 95% ДИ – 0,6–2,4) и уровня вч СРБ (ОШ – 4,8; 95% ДИ – 1,4–17,1).

Среди определяемых факторов сердечно-сосудистого риска наибольшее значение для развития новых АСБ сонных артерий имеет выраженность субклинического сосудистого воспаления и эндотелиальная дисфункция.

Изучили вклад сочетания вч СРБ и эндотелиальной дисфункции в прогнозирование развития новых АСБ в сонных артериях у больных СД 2 типа на основе построения модели логистической регрессии:

$$z = \frac{\exp(-10,093 + (1,00513) \times x + (0,588735) \times y)}{1 + \exp(-10,093 + (1,00513) \times x + (0,588735) \times y)},$$

где  $z$  – вероятность развития новых АСБ в сонных артериях,  $x$  – уровень вч СРБ (в мг/л),  $y$  – прирост диаметра ПА в пробе с РГ (в %) ( $\chi^2 = 9,6$ ;  $p = 0,008$ ) (ОШ – 2,5; 95% ДИ – 0,49–18,6) (рис. 27, 28).

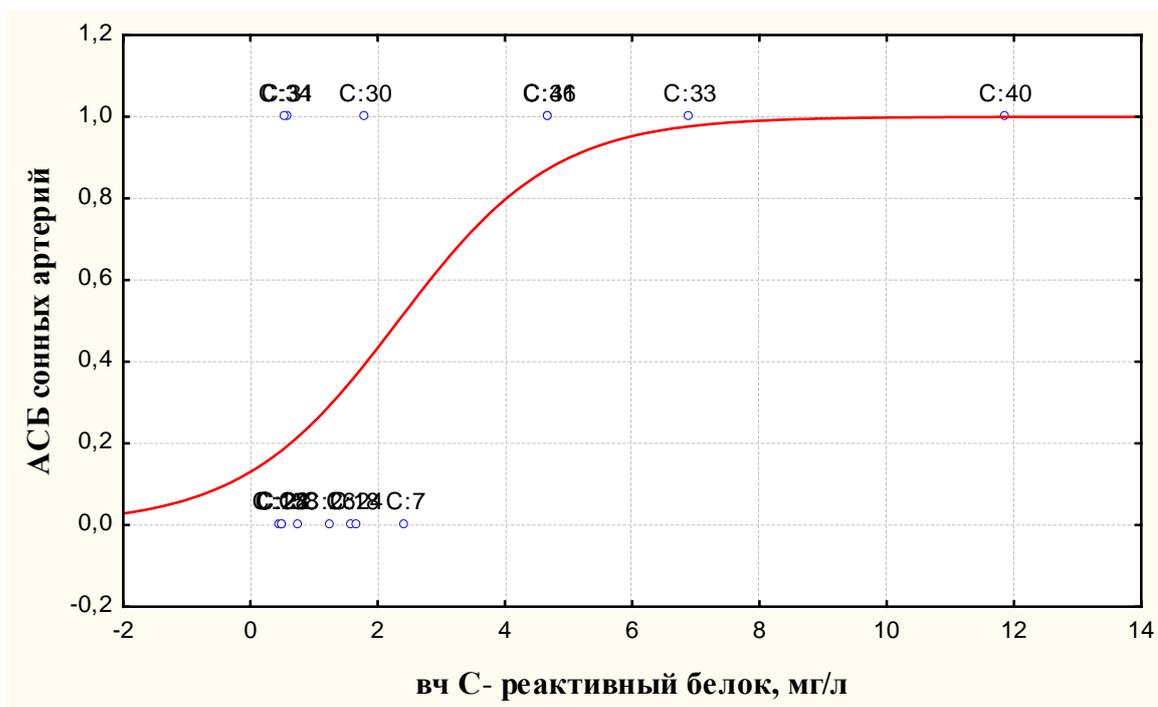


Рис. 27. Влияние уровня С-реактивного белка на формирование новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях при длительности наблюдения 1 год.

Модель: Логистическая регрессия

$$z = \frac{\exp(-10,093 + (1,00513) \cdot x + (,588735) \cdot y)}{1 + \exp(-10,093 + (1,00513) \cdot x + (,588735) \cdot y)}$$

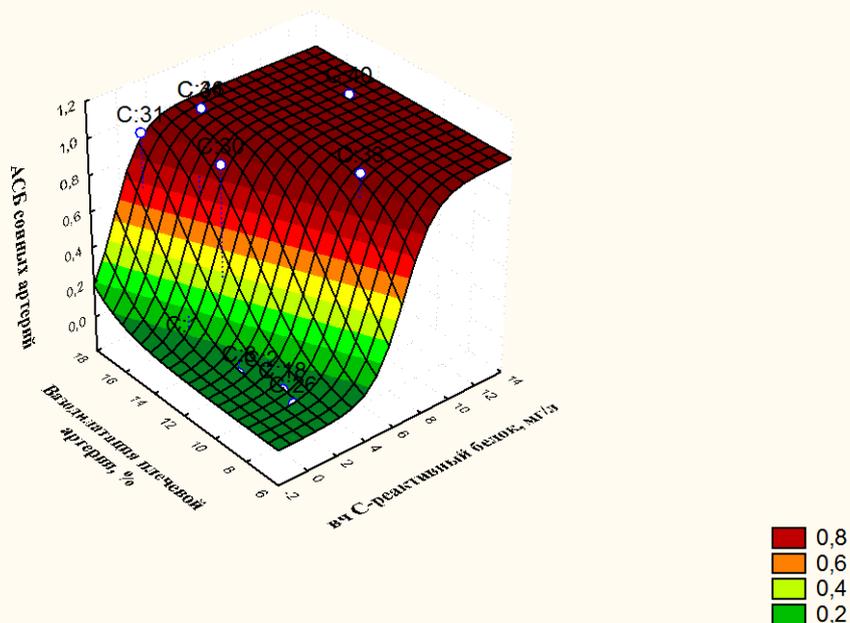


Рис. 28. Роль сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия в прогнозировании развития новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных сахарным диабетом 2 типа

Установлены ранние маркеры прогрессирования атеросклероза у больных СД 2 типа, к которым относятся высокий уровень СРБ и низкие значения вазодилатации ПА в пробе с РГ, при наличии которых можно до начала терапии прогнозировать формирование новых АСБ в сонных артериях. Исходно высокий уровень вч СРБ (более 5,8 мг/л) и низкие значения вазодилатации в пробе с РГ (менее 5,5%) могут быть показанием для назначения комбинированной терапии статинами и фенофибратом уже на начальных этапах гиполлипидемической терапии.

Как видим, у большинства больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска отмечается высокий уровень СРБ, коррелирующий с длительностью СД, состоянием углеводного обмена, эндотелиальной дисфункцией, наличием бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей, и дисфункция эндотелия с низкими параметрами вазодилатации ПА в пробе с РГ. Наличие данных маркеров позволяет прогнозировать формирование новых АСБ в сонных артериях и должно быть учтено уже на начальных этапах лечения.

## **Глава 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

### **5.1. Течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа**

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН, Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, на основании данных анамнеза, врачебного осмотра, ЭКГ, эхоКГ изучали особенности ХСН у больных СД 2 типа исходно и в динамике на фоне комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года. Диагноз ХСН устанавливали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), критериями включения явилось наличие у пациентов СД 2 типа с ХСН I–III ФК. На основании данных анамнеза, анкетирования с использованием шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева и клинического осмотра определяли тяжесть клинических проявлений ХСН.

По результатам ШОКС: I ФК ХСН – 3 и менее баллов, II ФК – 4–6 баллов, III ФК – 7–9 баллов и IV ФК – более 9 баллов. Баллы по ШОКС суммировались. У больных СД 2 типа изучали влияние комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов на течение ХСН, для оценки эффективности проводимой терапии использовали ШОКС в динамике.

При использовании ШОКС чаще встречались следующие клинические симптомы ХСН: одышка, отеки, изменение массы тела и увеличение размеров печени.

На момент включения в исследование у 59,8% пациентов СД 2 типа основной группы и у 68,2% лиц группы сравнения отмечалась ХСН I ФК, около трети больных в каждой группе по результатам ШОКС не имели клинических признаков ХСН (табл. 26).

Через 1 год комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов в основной группе увеличилось число пациентов без клинических признаков ХСН, значительно реже встречалась ХСН I ФК и отсутствовали больные с ХСН II ФК (табл. 26). В группе сравнения через 1 год наблюдения положительной динамики течения ХСН не выявлено, зарегистрирован случай ХСН II ФК.

Таблица 26

Сравнительная характеристика функционального класса хронической сердечной недостаточности по ШОКС у больных сахарным диабетом 2 типа через год терапии с применением гиполипидемических препаратов

Параметры		Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)	
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ФК ХСН	0	108/39,1	152/55,1*	14/31,8	8/18,2
	I	165/59,8	124/44,9*	30/68,2	35/79,5
	II	3/1,1	–	–	1/2,3
	III	–	–	–	–

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Для оценки физической активности и определения функционального статуса больных СД 2 типа с ХСН применялся нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой [30], но ввиду полиморбидности пациентов с СД 2 типа, наличия у них признаков головокружения, заболеваний опорно-двигательного аппарата, трактовка теста была затруднена.

Провели сравнительную оценку влияния терапии с применением различных гиполипидемических препаратов (аторвастатина и фенофибрата) на течение ХСН у больных СД 2 типа.

Комплексная терапия с применением аторвастатина в течение 1 года является более эффективной, чем лечение с дополнительным включением фенофибрата. Через 1 год терапии с применением аторвастатина в дозе 20 мг в сутки у половины больных СД 2 типа не выявлено клинических признаков ХСН ( $p = 0,02$ ), снизилось число пациентов с ХСН I ФК ( $p = 0,04$ ) и отсутствовали лица с ХСН II ФК. В группе принимавших в составе терапии фенофибрат 145 мг в сутки в течение 1 года число пациентов без признаков ХСН и ХСН I ФК не изменилось.

Таким образом, у большинства пациентов СД 2 типа отмечается ХСН I ФК и около трети больных не имеют клинических признаков ХСН. Комплексная терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года улучшает клиническое течение ХСН по результатам ШОКС у больных СД 2 типа, через 1 год терапии у половины пациентов с СД отсутствуют клинические признаки ХСН и ХСН II ФК. В группе сравнения через 1 год наблюдения положительной динамики клинического течения ХСН не зарегистрировано.

Комплексная терапия с применением аторвастатина в течение 1 года является более эффективной, улучшая течение ХСН у больных СД 2 типа, чем терапия с дополнительным включением микронизированного фенофибрата. Положительная динамика, достигнутая в основной группе, может быть связана как с особенностями выборки, так и с многочисленными плеiotропными эффектами статинов.

## **5.2. Клинико-функциональные особенности поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа**

В течение 1 года определяли клинико-функциональные особенности поражения сердца у больных СД 2 типа (табл. 27, рис. 29).

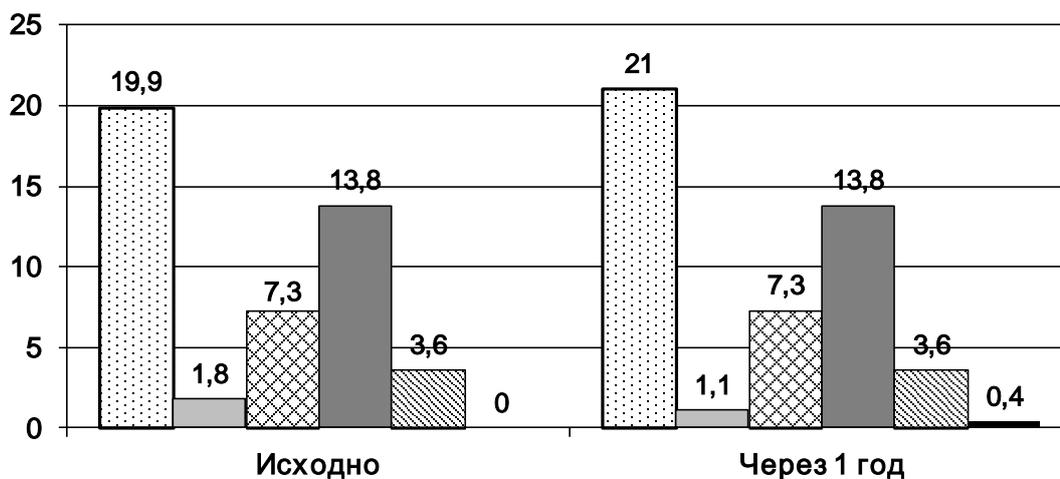
Таблица 27

Клиническая характеристика сердечно-сосудистой системы  
в группах наблюдения

Клинические параметры		Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)		
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	
Случаи сердечно-сосудистых заболеваний, абс./%	Всего	71/25,7	72/26,1	10/22,7	15/34,1	
	ИБС, стенокардия напряжения	II ФК	55/19,9	58/21,0	8/18,2	11/25,0
		III ФК	5/1,8	3/1,1	–	–
	Инфаркт миокарда	20/7,3	20/7,3	4/9,1	5/11,4	
	Ишемический инсульт	38/13,8	38/13,8	3/6,8	4/9,1	
	Симптомное поражение артерий нижних конечностей	10/3,6	10/3,6	4/9,1	4/9,1	
	Новые сердечно-сосудистые события в течение 1 года наблюдения	–	1/0,4	–	5/11,4*	
Частота реконструктивных операций на сосудах сердца, абс./%		7/2,5	7/2,5	1/2,3	1/2,3	
Число случаев госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года наблюдения, абс./%		–	6/2,2	–	6/13,6*	

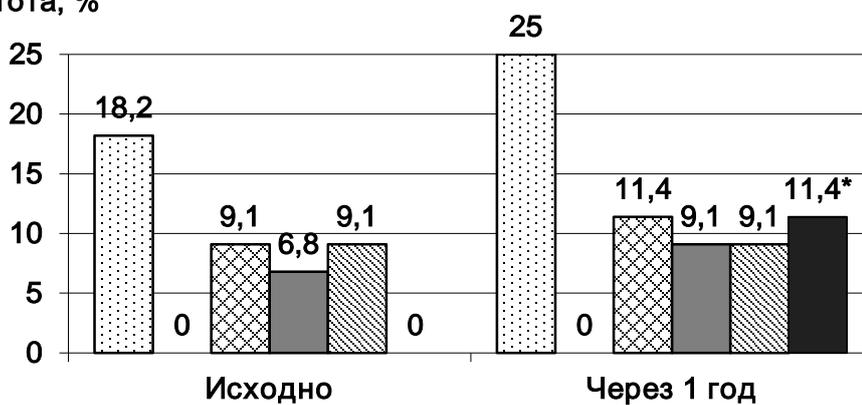
Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – между группами.

Частота, %



Основная группа

Частота, %



☐ ИИБС, стенокардия напряжения I-II ФК

☐ ИИБС, стенокардия напряжения III ФК

☒ Инфаркт миокарда

Рис. 29. Динамика частоты сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год в основной группе и в группе сравнения

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:

\* –  $p < 0,05$

На момент включения в исследование 47,1% пациентов основной группы и 45,4% лиц группы сравнения на фоне рациональной антигипертензивной терапии имели целевые уровни АД, у трети пациентов с СД в обеих группах отмечалась АГ 1-й степени.

71 пациент основной группы (25,7%) и 10 лиц группы сравнения (22,7%) на момент включения в исследование имели ССЗ. Через 1 год наблюдения ССЗ встречались у 72 больных (26,1%) основной группы и у 15 (34,1%) группы сравнения с развитием одного нового случая сердечно-сосудистых событий в основной группе и 5 новых случаев ССЗ в группе сравнения (ОШ – 35,2; 95% ДИ – 13,9–89,4) (см. табл. 27).

Как видим, на момент включения в исследование и через 1 год пациенты основной группы и группы сравнения имели высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии с большей частотой развития новых сердечно-сосудистых событий через год наблюдения в группе сравнения (табл. 28).

Таблица 28

Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния сердца у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметры		Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)	
		исходно	через год	исходно	через год
Число больных с ГЛЖ, абс./%	Всего	255/92,4	189/68,5*	38/86,4	39/88,6
	женщины	216/78,3	155/56,2	36/81,8	37/84,0
	мужчины	39/14,1	34/12,3	2/4,6	2/4,6
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>		134,5 ± 17,2	121,7 ± 18,6*	137,3 ± 16,5	126,7 ± 23,0
Число больных с ДД ЛЖ, абс./%		263/95,3	193/69,9*	44/100	43/97,7
Значения ФВ ЛЖ, %		58,9 ± 2,4	59,7 ± 3,2*	59,6 ± 2,7	58,6 ± 3,0

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Исследовали структурно-функциональное состояние сердца с определением наличия ГЛЖ, изучением систолической и диастолической функции ЛЖ у больных СД 2 типа исходно и в динамике через 1 год наблюдения. ДДЛЖ определяли по изменению характеристик скорости ТМДП исходно и через 1 год наблюдения.

У 92,4% больных СД основной группы и у 86,4% пациентов группы сравнения выявлена ГЛЖ, частота которой и ИММЛЖ в обеих группах не различалась (рис. 30, 31). Для абсолютного большинства пациентов основной группы (95,3%) и для всех лиц группы сравнения характерна ДДЛЖ, частота которой также была сопоставимой (рис. 32). У больных СД 2 типа в обеих группах не наблюдались признаки систолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, для большинства больных СД 2 типа характерна ГЛЖ (92,4%) и признаки нарушения диастолической функции ЛЖ (95,3%) без нарушения систолической функции ЛЖ.

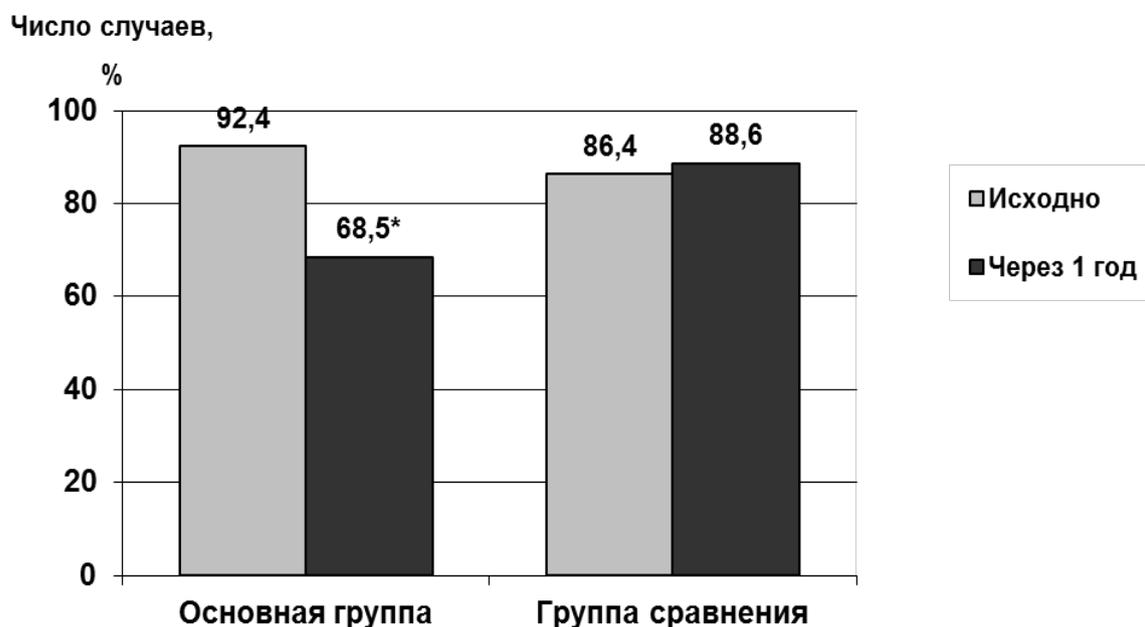


Рис. 30. Динамика числа пациентов с гипертрофией левого желудочка через 1 год терапии

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями исходно и через 1 год внутри группы: \* –  $p < 0,05$

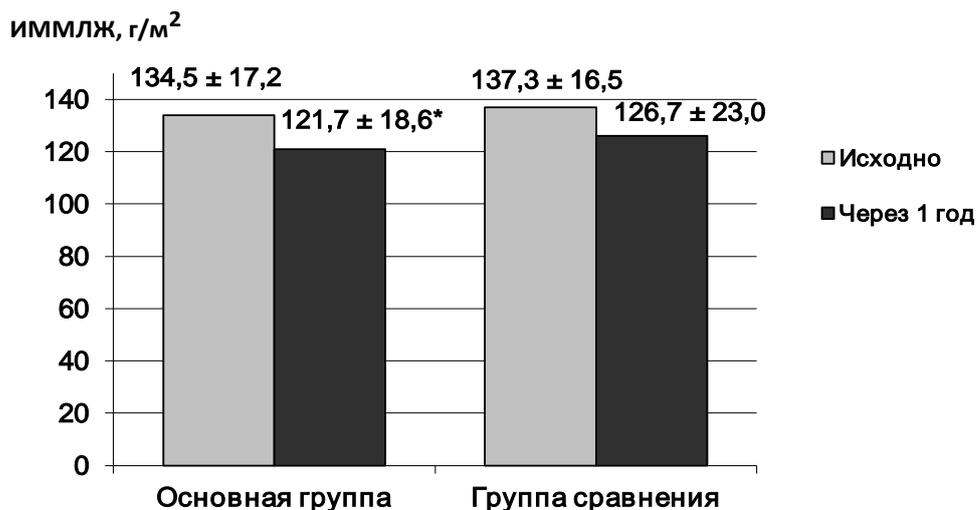


Рис. 31. Динамика индекса массы миокарда левого желудочка через 1 год у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и без таковой

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями исходно и через 1 год внутри группы: \* –  $p < 0,05$

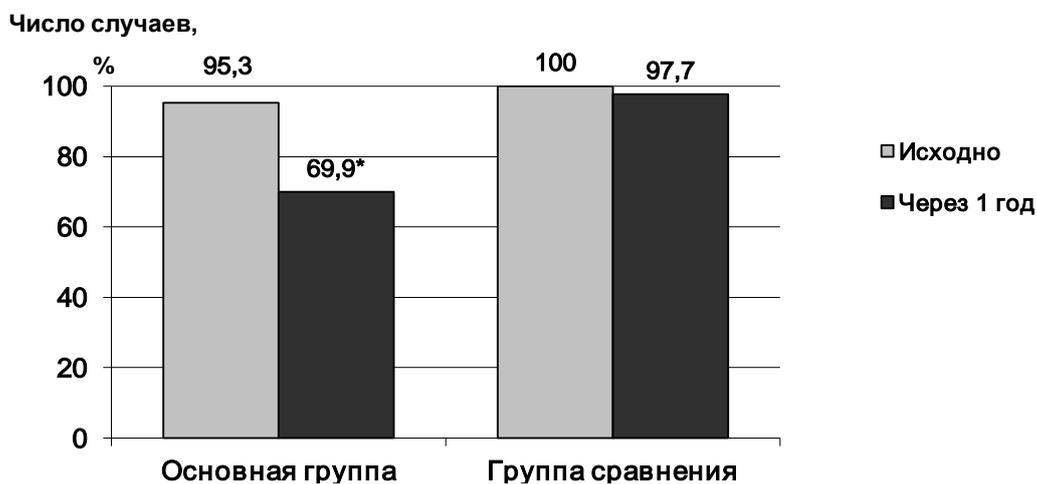


Рис. 32. Динамика числа пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка через 1 год терапии

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями исходно и через 1 год внутри группы: \* –  $p < 0,05$

**5.3. Особенности поражения сердца  
у больных сахарным диабетом 2 типа  
с различными факторами кардиоваскулярного риска,  
сердечно-сосудистыми заболеваниями  
и доклиническим течением атеросклероза**

Определяли особенности поражения сердца у больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска и ССЗ на фоне терапии с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года.

На момент включения в исследование у 92,8% пациентов с СД 2 типа с ожирением и у 92,6% больных СД без ожирения отмечается ГЛЖ без достоверных различий частоты ГЛЖ и абсолютных значений ИММЛЖ между группами. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов уменьшилось число больных с ГЛЖ как с ожирением, так и без него ( $p = 0,02$  и  $p = 0,01$  соответственно), но сохранялась у большего числа больных СД с ожирением, чем без ожирения. Абсолютные значения ИММЛЖ у больных СД с ожирением и без ожирения не различались исходно, достоверно уменьшились в каждой группе на фоне терапии и не различались через год наблюдения (табл. 29, рис. 33, 34).

Для СД 2 типа характерна высокая частота ДДЛЖ при сочетании с ожирением (95,2%) и без него (88,9%) без достоверных различий в группах наблюдения. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов частота ДДЛЖ достоверно уменьшилась среди больных СД с ожирением и без него, но сохранялась у большего числа пациентов с ожирением, чем у больных СД без ожирения ( $p = 0,01$ ) (табл. 29, рис. 35).

Значения ФВ ЛЖ у больных СД 2 типа с ожирением и без него не различались как исходно, так и через 1 год наблюдения (рис. 36).

**Характеристика структурно-функциональных особенностей поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, ожирением и диабетом без ожирения**

Показатель	СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением (n = 249)		СД 2 типа без ожирения (n = 27)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ГЛЖ, абс./%	231/92,8	168/67,5*	25/92,6	7/25,9*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	134,6 ± 17,2	122,8 ± 18,7*	133,8 ± 17,6	113,0 ± 15,5*
ДДЛЖ, абс./%	237/95,2	176/70,8*	24/88,9	6/22,2*
ФВ ЛЖ, %	58,9 ± 2,47	59,7 ± 3,3*	58,8 ± 2,2	58,4 ± 1,2

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

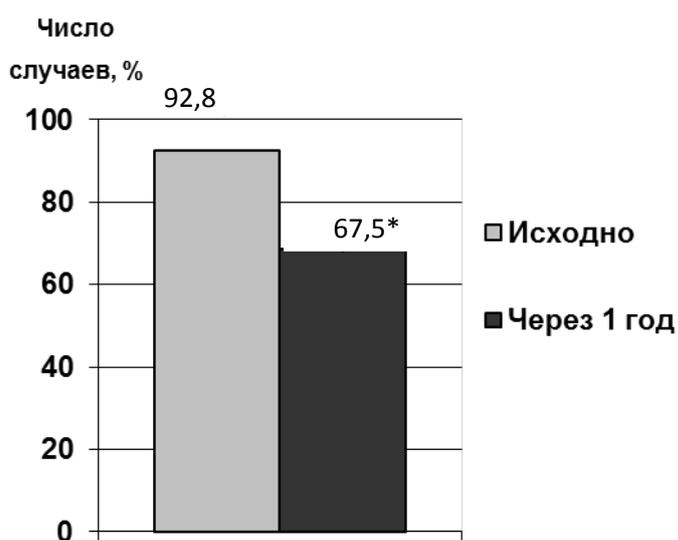


Рис. 33. Динамика числа пациентов с ожирением и гипертрофией левого желудочка через 1 год терапии

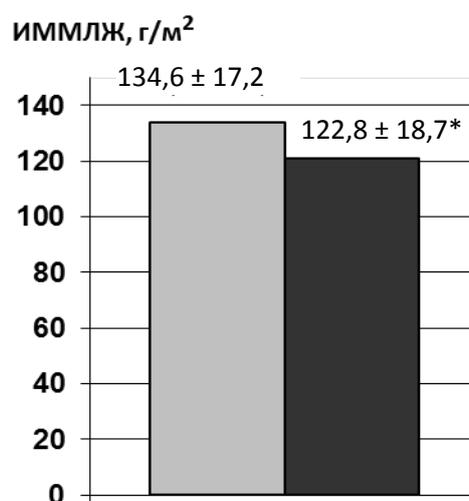


Рис. 34. Динамика индекса массы миокарда левого желудочка через 1 год терапии у пациентов с ожирением

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями исходно и через 1 год внутри группы: \* –  $p < 0,05$ .

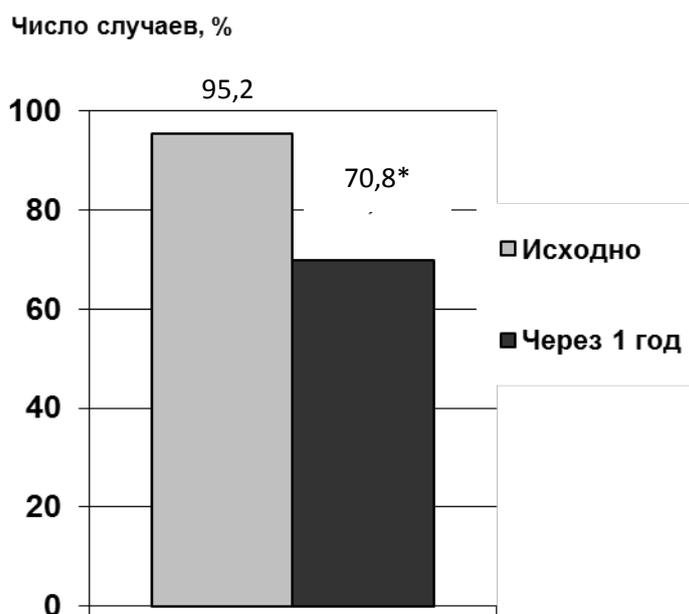


Рис. 35. Динамика числа пациентов с ожирением и диастолической дисфункцией левого желудочка через 1 год терапии

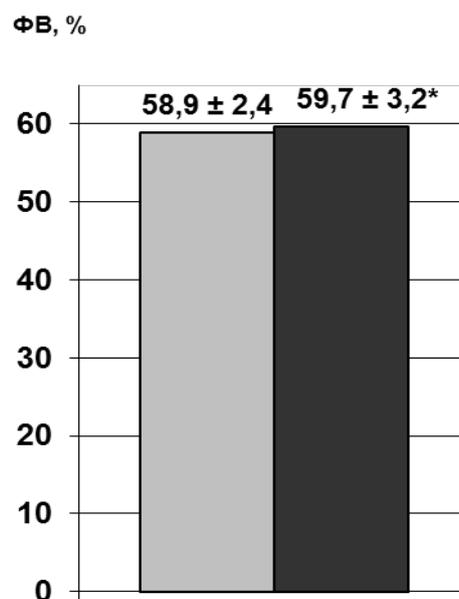


Рис. 36. Динамика значений фракции выброса через 1 год терапии у пациентов с ожирением

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями исходно и через 1 год внутри группы: \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, для больных СД 2 типа с ожирением и СД без ожирения характерна высокая частота ГЛЖ и ДДЛЖ. Через год терапии с применением гиполипидемических препаратов частота ГЛЖ и ДДЛЖ достоверно снизилась в обеих группах, но среди больных СД с ожирением через год терапии распространенность ГЛЖ и ДДЛЖ была выше, чем при СД без ожирения ( $p = 0,02$  и  $p = 0,01$  соответственно). Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года наиболее эффективно снижает ГЛЖ и ДДЛЖ у больных СД 2 типа без ожирения.

На момент включения в исследование ГЛЖ наблюдается у 96,2% больных СД 2 типа с АГ и встречается в 2,5 раза чаще, чем у лиц с СД без АГ (табл. 30).

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов в обеих группах достоверно уменьшилась частота ГЛЖ, но у больных СД 2 типа с АГ сохранялась более высокая распространенность ГЛЖ, чем при СД без АГ ( $p = 0,004$ ) (табл. 30).

ДД ЛЖ у больных СД 2 типа с АГ исходно встречалась чаще, чем без АГ (табл. 30). Через 1 год терапии ДДЛЖ у больных СД с АГ и СД без АГ сохранялась в обеих группах и не имела достоверных различий.

Значения ФВ ЛЖ у больных СД 2 типа с АГ и СД без АГ исходно и через 1 год терапии не различались.

Таблица 30

Характеристика структурно-функциональных особенностей поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией

Параметры	СД 2 типа с артериальной гипертензией (n = 260)		СД 2 типа без артериальной гипертензии (n = 16)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ГЛЖ, абс./%	250/96,2	176/67,7*	6/37,5**	1/6,0**
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,2 ± 15,9	122,7 ± 17,9*	109,7 ± 19,3	109,2 ± 9,6
ДД ЛЖ, абс./%	249/95,8	176/67,7*	10/62,5**	8/50,0
ФВЛЖ, %	58,9 ± 2,4	59,6 ± 3,3*	59,6 ± 2,5	60,2 ± 1,1

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* –  $p < 0,05$  – между группами.

Таким образом, у больных СД 2 типа с АГ, в сравнении с пациентами СД без АГ, достоверно чаще встречалась ГЛЖ и ДДЛЖ. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов ГЛЖ и ДДЛЖ сохранялись у большинства больных СД с АГ. У лиц с СД без АГ терапия в течение года эффективно снижала частоту ГЛЖ, но ДДЛЖ сохранялась у половины больных.

На момент включения в исследование ГЛЖ отмечается у абсолютного большинства больных СД 2 типа в сочетании с ССЗ и при СД с доклиническим течением атеросклероза, не имеет различий между группами. ДДЛЖ выявлена у большинства больных СД 2 типа с ССЗ и у лиц с СД с доклиническим течением атеросклероза, частота ДДЛЖ в группах не различалась исходно и через 1 год терапии ( $p = 0,9$  и  $p = 0,7$ ). Величина ФВ ЛЖ также сопоставима в группах наблюдения исходно и через 1 год терапии.

Через год терапии частота ГЛЖ снижается в обеих группах, в большей степени на фоне СД с доклиническим течением атеросклероза (табл. 31). Несмотря на проводимую терапию в течение 1 года, частота ГЛЖ у больных СД с ССЗ была в 1,5 раза выше, чем в группе СД без ССЗ (табл. 31).

Таблица 31

Сравнительная характеристика структурно-функциональных особенностей поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доклиническим течением атеросклероза

Параметры	СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n = 71)		СД 2 типа с доклиническим течением атеросклероза (n = 205)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ГЛЖ, абс./%	67/94,4	59/83,1**	189/92,2	113/55,1*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,0 ± 14,2	124,2 ± 19,6*	133,5 ± 18,3	120,14 ± 18,5*
ДД ЛЖ, абс./%	69/97,2	53/74,6*	191/93,2	141/68,8*
ФВ ЛЖ, %	59,0 ± 2,4	59,7 ± 3,1*	58,7 ± 2,6	59,3 ± 3,5*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами.

Итак, у большинства больных СД 2 типа в сочетании с ССЗ и у лиц с СД с различными факторами кардиоваскулярного риска отмечалась высокая распространенность ГЛЖ и ДДЛЖ. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов частота ГЛЖ среди больных СД с ССЗ была значительно выше, чем при СД с доклиническим течением атеросклероза, распространенность диастолической дисфункции и значения ФВЛЖ различий не имели.

#### **5.4. Течение диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа**

Для оценки диастолической дисфункции у больных СД 2 типа по результатам эхоКГ изучали частоту ДДЛЖ, характеристики ТМДП, типы наполнения ЛЖ в период диастолы исходно и через год терапии с применением гиполипидемических препаратов.

Проанализировали состояние диастолической функции ЛЖ по основным параметрам ТМДП исходно и через год терапии с применением гиполипидемических препаратов. У пациентов основной группы и группы сравнения исходные параметры ТМДП не различались (табл. 32).

У пациентов основной группы через год терапии с применением гиполипидемических препаратов по результатам ТМДП выявлена положительная динамика диастолической функции ЛЖ (табл. 32).

Для определения тяжести ДДЛЖ изучали типы наполнения ЛЖ в период диастолы. Согласно Национальным клиническим рекомендациям ВНОК выделены 3 типа нарушения наполнения ЛЖ в период диастолы: с замедленной релаксацией (ДДЛЖ I типа), псевдонормальный и рестриктивный, соответствующие незначительной, умеренной и тяжелой ДД ЛЖ [30].

Сравнительная оценка параметров трансмитрального диастолического потока у больных сахарным диабетом 2 типа,  $M \pm \sigma$

Параметры	Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
E/A	0,86 ± 0,2	0,91 ± 0,2	0,81 ± 0,2	0,88 ± 0,3
E/Ea, см/с	3,48 ± 1,4	3,89 ± 1,2	3,69 ± 1,1	3,6 ± 0,59
Ea, см/с	18,1 ± 4,1	20,3 ± 4,6	17,6 ± 2,4	17,8 ± 4,9
Vp, см/с	33,2 ± 8,6	40,1 ± 18,8	35,5 ± 9,3	36,6 ± 16,7
DT, мс	247,5 ± 50,5	201,4 ± 75,9	265,94 ± 44,2	254,7 ± 33,9
EVRT, мс	105,3 ± 16,6	92,9 ± 35,0	116,63 ± 11,6	104,0 ± 40,8
Проба Вальсальвы, %	20,4 ± 15,9	11,9 ± 12,1*	15,7 ± 12,7	22,7 ± 20,1

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

На момент включения в исследование у больных СД 2 типа основной группы и группы сравнения выявлены признаки ДДЛЖ, частота которой между группами не различалась. В обеих группах преобладала ДДЛЖ I типа, в меньшей степени выявлялся псевдонормальный тип и практически отсутствовал (0,4% и только в основной группе) рестриктивный тип ДДЛЖ (табл. 33). Нормальная диастолическая функция ЛЖ исходно встречалась у 4,7% больных СД 2 типа в основной группе и отсутствовала в группе сравнения (табл. 33).

Среди пациентов с СД в обеих группах преобладала ДДЛЖ I типа, без достоверных различий исходно и через год наблюдения. Число больных с умеренной диастолической дисфункцией (псевдонормальный тип ДДЛЖ) в основной группе было значительно меньше, чем в группе сравнения, тяжелая

диастолическая дисфункция (рестриктивный тип наполнения ЛЖ) в основной группе больных через 1 год терапии не наблюдалась (табл. 33).

Таблица 33

Сравнительная характеристика типов нарушения наполнения  
левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметры		Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)	
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ДДЛЖ	Всего	263/95,3	193/69,9*	44/100,0	43/97,7
	ДДЛЖ I типа	255/92,4	188/68,1	43/97,7	37/84,1
	Псевдонормальный тип	7/2,5	5/1,8	1/2,3	4/9,1**
	Рестриктивный тип	1/0,4	0	0	2/4,5
Нормальная диастолическая функция ЛЖ		13/4,7	83/30,1*	0	1/2,3**

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходными показателями внутри одной группы, \*\* –  $p < 0,05$  – между группами.

На фоне терапии с применением гиполипидемических препаратов значительно увеличилось число пациентов основной группы, достигших нормализации диастолической функции ЛЖ в сравнении с группой больных, где терапия не проводилась (см. табл. 33).

Через 1 год наблюдения число пациентов с ДД ЛЖ достоверно уменьшилось в основной группе ( $p = 0,02$ ) и не изменилось в группе сравнения ( $p = 0,9$ ).

Таким образом, у большинства пациентов с СД 2 типа на момент включения в исследование выявлена высокая частота диастолической дисфункции ЛЖ преимущественно I типа и не наблюдались признаки систолической дисфункции ЛЖ.

Через год терапии с применением гиполипидемических препаратов уменьшилась частота ДДЛЖ, увеличилось число пациентов, достигших нормализации диастолической функции ЛЖ, отсутствовала тяжелая диастоличе-

ская дисфункция, по результатам ТМДП на фоне терапии с применением гиполипидемических препаратов также отмечена положительная динамика диастолической функции ЛЖ.

Исследовали взаимосвязь диастолической функции ЛЖ с субклиническим сосудистым воспалением и эндотелиальной дисфункцией у больных СД 2 типа с наличием АСБ магистральных артерий.

По результатам изучения параметров ТМДП у лиц с СД 2 типа на фоне атеросклеротических поражений магистральных артерий выявлена взаимосвязь диастолической функции ЛЖ с уровнем вч СРБ и вазодилатацией ПА в пробе с РГ. ДДЛЖ взаимосвязана с выраженностью сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункцией и сопряжена с наличием АСБ магистральных артерий (табл. 34). У больных СД 2 типа с отсутствием АСБ магистральных артерий взаимосвязи ДДЛЖ с сосудистым воспалением и дисфункцией эндотелия не получено.

Таблица 34

Корреляционные взаимосвязи диастолической дисфункции левого желудочка с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и дисфункцией эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа с наличием атеросклеротических бляшек магистральных артерий

Параметры ТМДП	Корреляционные взаимосвязи (r)	
	уровень вч СРБ	процент прироста диаметра ПА в пробе с РГ
Е/А	-0,9	0,4
Е/Еа	-0,4	-0,3
Еа	-0,6	0,5
Vp	-0,6	0,4
DT	0,5	-0,9
EVRT	0,7	-0,9
Проба Вальсальвы	0,5	0,2

Таким образом, для большинства больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска характерны высокая частота гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ преимущественно первого типа, ассоциированной с выраженностью сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункцией и наличием АСБ магистральных артерий. Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года снижает частоту гипертрофии ЛЖ, уменьшает функциональный класс хронической сердечной недостаточности и улучшает показатели диастолической функции ЛЖ.

**Глава 6. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ  
С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ  
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**6.1. Эффективность и безопасность гиполипидемической терапии  
у больных сахарным диабетом 2 типа**

Определяли влияние терапии с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года на состояние липидного обмена у больных СД 2 типа. Установлено, что она эффективно снижает уровень липидов, через 1 год средние показатели общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП достигли целевых значений, но уровень ХС ЛПВП достоверно не изменился (табл. 35). Таким образом, комплексная терапия с включением гиполипидемических препаратов в течение 1 года эффективно снижает уровень общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и в меньшей степени влияет на ХС ЛПВП.

Таблица 35

Динамика липидных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа,  $M \pm \sigma$

Показатели	Основная группа (n = 276)			Группа сравнения (n = 44)		
	исходно	через 6 мес.	через 1 год	исходно	через 6 мес.	через 1 год
Общий ХС, ммоль/л	6,7 ± 1,2	4,6 ± 0,8	4,5 ± 0,7*	6,5 ± 0,8	6,0 ± 0,9*	6,2 ± 0,6
Триглицериды, ммоль/л	3,3 ± 1,7	1,8 ± 0,8*	1,6 ± 0,7*	2,9 ± 1,3	2,3 ± 1,5*	2,6 ± 1,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 1,2	2,4 ± 0,7*	2,1 ± 0,6*	3,8 ± 0,8	3,7 ± 0,5	3,7 ± 0,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов в основной группе произошел один новый случай сердечно-сосудистых событий (ИБС), а в группе сравнения – 5 (3 случая ИБС и по одному случаю ИМ и МИ). Следовательно, относительный риск развития ССЗ на фоне лечения через год наблюдения снизился на 35%.

Исследовали безопасность гиполипидемических препаратов в составе комплексной терапии в течение 1 года у больных СД 2 типа. Через 3 месяца, 0,5 года и 1 год применения аторвастатина 20 мг/сут значения АСТ, АЛТ, билирубина и креатинина в сравнении с исходными показателями достоверно не изменились, увеличение уровня мочевой кислоты через 1 год ( $293,7 \pm 99,0$  мкмоль/л) не превысило верхнюю границу лабораторной нормы.

Через 1 год терапии микронизированным фенофибратом у больных СД 2 типа не выявлено значимого повышения уровня АСТ, АЛТ, креатинина, билирубина и уровня мочевой кислоты. Комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом в течение 1 года также является безопасной, не влияет на уровень АСТ, АЛТ, билирубина и мочевой кислоты.

## **6.2. Сравнительная характеристика влияния терапии с применением статинов, фибратов и их комбинации на липидные параметры, маркеры прогрессирования атеросклероза и структурно-функциональное состояние сердца у больных сахарным диабетом 2 типа**

Изучали эффективность и безопасность различных видов гиполипидемических препаратов (аторвастатина, фенофибрата и их комбинации) у больных СД 2 типа на фоне лечения в течение 1 года.

Аторвастатин в дозе 20 мг/сут эффективно снижает уровень общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП уже через 3 месяца применения, положительная динамика липидных показателей сохранялась в течение 1 года (табл. 36). Терапия аторва-

статином 20 мг/сут в течение 1 года позволяет достигнуть целевых уровней общего ХС у 67,5% больных, ТГ – у 71,4%, ХС ЛПНП – у 50% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% пациентов с СД 2 типа достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП.

У остальных больных, не достигших целевых значений ХС ЛПНП и ТГ через 1 год терапии аторвастатином, выявлено снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ более чем на 50% от исходных значений.

Таблица 36

Динамика липидных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии аторвастатином,  $M \pm \sigma$

Показатели	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Общий ХС, ммоль/л	6,8 ± 1,2	4,8 ± 0,6*	4,5 ± 0,8*	4,4 ± 0,7*
Триглицериды, ммоль/л	3,0 ± 1,4	2,0 ± 0,9*	1,8 ± 0,7*	1,69 ± 0,6*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 0,2	2,3 ± 0,6*	2,3 ± 0,6*	2,1 ± 0,4*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Изучали влияние микронизированного фенофибрата на значения липидных фракций у больных СД 2 типа через 3 месяца, 0,5 года и 1 год применения (табл. 37).

Таблица 37

Динамика состояния липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии фенофибратом,  $M \pm \sigma$

Показатели	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Общий ХС, ммоль/л	6,4 ± 1,0	4,9 ± 0,5*	4,8 ± 0,6*	4,7 ± 0,6*
ТГ, ммоль/л	4,4 ± 1,6	1,6 ± 0,6*	2,0 ± 0,9*	1,7 ± 0,6*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 2,1	2,8 ± 1,0	2,75 ± 1,0	2,7 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15 ± 0,3	1,17 ± 0,3	1,17 ± 0,34	1,16 ± 0,1

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Терапия фенофибратом, как и аторвастатином, эффективно снижает уровень общего ХС и ТГ уже через 3 месяца применения с меньшей эффективностью влияния на содержание ХС ЛПНП. Терапия микронизированным фенофибратом 145 мг/сут в течение 1 года позволяет достигнуть целевых уровней общего ХС у 45,5% больных, ТГ – у 58,0%, ХС ЛПНП – у 30,0% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% пациентов с СД 2 типа достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП.

Пациентам, принимавшим аторвастатин с недостаточным эффектом влияния на уровень ХС ЛПВП, назначалась комбинированная терапия аторвастатином с дополнительным включением микронизированного фенофибрата (табл. 38).

Таблица 38

Динамика липидных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом,  $M \pm \sigma$

Показатели	Исходно	Через 3 месяца	Через 0,5 года	Через 1 год
Общий ХС, ммоль/л	6,7 ± 0,8	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,6*
ТГ, ммоль/л	4,0 ± 2,1	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,9	1,4 ± 0,5*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,5 ± 0,8	2,9 ± 0,05	2,8 ± 0,05	2,4 ± 0,4*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,6 ± 0,03	0,9 ± 0,05	1,0 ± 0,04	1,1 ± 0,04*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Комбинированная терапия аторвастатином и микронизированным фенофибратом обладает наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, у 60,0% пациентов через 1 год применения отмечались целевые уровни как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП.

Эффективность влияния аторвастатина и фенофибрата на липидные показатели неравнозначна, терапия аторвастатином позволила добиться целевых значений общего ХС и ХС ЛПНП уже через 3 месяца применения, целевых значений ТГ – только через 1 год. Фенофибрат эффективно снижает

уровень ТГ уже через 3 месяца терапии, в меньшей степени влияет на значения ХС ЛПНП. Тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП наблюдается при применении каждого из препаратов, для усиления влияния гиполипидемической терапии, в первую очередь на ХС ЛПВП, рекомендуется комплексная терапия с применением комбинации аторвастатина и фенофибрата длительностью не менее 1 года. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности в 2 раза чаще позволяет достигнуть целевых уровней как ХС ЛПНП и ТГ, так и ХС ЛПВП, безопасна при применении в течение 1 года.

Применение гиполипидемических препаратов в течение 1 года не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена. В основной группе на фоне сахароснижающей терапии отмечается положительная динамика всех параметров углеводного обмена с достижением через 1 год средних показателей липидов, соответствующих целевым значениям HbA1c. В группе сравнения на фоне сахароснижающей терапии через 1 год уровень HbA1c достоверно не изменился, увеличение содержания гликемии натощак и постпрандиальной гликемии по сравнению с исходным связано с более низкой приверженностью лечению (табл. 39).

Таблица 39

Динамика состояния углеводного обмена  
у больных сахарным диабетом 2 типа,  $M \pm \sigma$

Параметры	Основная группа (n = 276)			Группа сравнения (n = 44)		
	исходно	через 6 мес.	через 1 год	исходно	через 6 мес.	через 1 год
Гликемия натощак, ммоль/л	7,7 ± 2,2	6,9 ± 1,7*	6,9 ± 1,8*	7,1 ± 1,7	8,0 ± 2,6*	8,5 ± 2,9*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,9 ± 2,3	8,35 ± 2,2*	8,3 ± 2,2**	8,7 ± 2,4	9,2 ± 2,8	10,3 ± 2,8*
HbA1c, %	7,5 ± 1,5	6,8 ± 1,2*	6,6 ± 1,3*	7,4 ± 1,5	8,3 ± 1,8	7,9 ± 1,8

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Таким образом, применение гиполипидемических препаратов не ухудшает состояние углеводного обмена, рациональная сахароснижающая терапия позволяет достичь в основной группе целевых уровней HbA1c.

Исследовали частоту микрососудистых осложнений у больных СД 2 типа, сравнили распространенность микрососудистых осложнений в группах наблюдения.

На момент включения в исследование частота и степень тяжести микрососудистых осложнений в группах не различалась, через 1 год частота диабетической нефропатии в стадии протеинурии в группе сравнения была достоверно выше, чем в основной (ОШ – 3,1; 95% ДИ – 1,7–5,7) (табл. 40, рис. 37).

Таблица 40

## Частота микрососудистых осложнений в группах наблюдения

Микрососудистые осложнения		Основная группа (n = 276)		Группа сравнения (n = 44)	
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Ретинопатия, абс./%	Всего:	111/40,2	138/50,0	19/43,2	27/61,4
	непролиферативная	69/25,0	91/33,0	13/29,5	17/38,6
	препролиферативная	27/9,8	32/11,6	5/11,4	9/20,5
	пролиферативная	15/5,4	15/5,4	1/2,3	1/2,3
Нефропатия, абс./%	Всего:	168/60,8	193/69,9	24/54,6	33/75,0
	микроальбуминурия	121/43,7	143/51,8	12/27,3	15/34,1
	протеинурия	47/17,1	50/18,1	12/27,3	18/40,9*
Полинейропатия, абс./%	Всего:	222/80,4	244/88,4	34/77,3	42/95,5
	с легкими сенсомоторными расстройствами	63/22,8	68/24,6	10/22,7	12/27,3
	с умеренными сенсомоторными расстройствами	159/57,6	176/63,8	24/54,6	30/68,2

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий между группами.

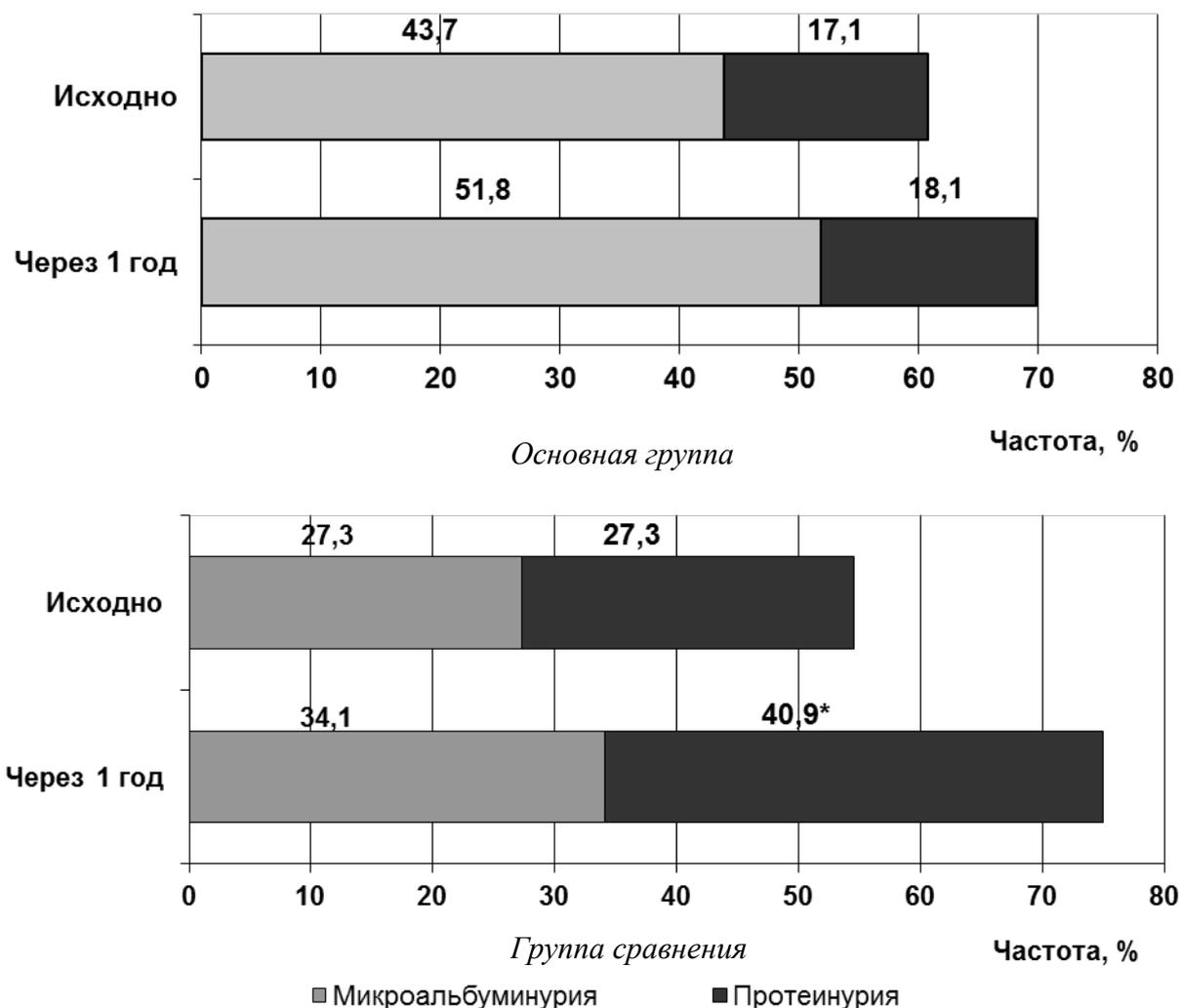


Рис. 37. Динамика частоты нефропатии в основной группе и группе сравнения через 1 год

Примечание. Статистическая значимость различий между группами:  
\* –  $p < 0,05$ .

У пациентов с СД 2 типа отмечается высокая частота микрососудистых осложнений (преимущественно диабетической полинейропатии), которая может быть обусловлена как поздней диагностикой, так и неудовлетворительным гликемическим контролем заболевания. Гиполипидемическая терапия не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена, не ухудшает течение микроангиопатий и безопасна в применении в течение 1 года.

Таким образом, терапия с дифференцированным подходом к назначению гиполипидемических препаратов позволяет достичь целевого уровня

липидов у большинства пациентов, снижает относительный риск развития ССЗ на 35% через 1 год наблюдения, безопасна и не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена и течение микроангиопатий.

Определяли риск прогрессирования атеросклероза у больных СД 2 типа при достижении целевых показателей общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП через 1 год проводимой терапии. За критерий прогрессирования атеросклероза принимали появление новых АСБ сонных артерий через 1 год наблюдения [30]. Несмотря на проводимую терапию в течение 1 года, у 17,2% больных СД 2 типа на фоне достижения целевых значений ХС, ХС ЛПНП и ТГ отмечалось прогрессирование атеросклероза с возникновением новых АСБ сонных артерий.

Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов (аторвастатин 20 мг/сут) у всех пациентов СД 2 типа с возникшими через год АСБ сонных артерий достигнуты целевые уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП, но сохранялись низкие значения ХС ЛПВП ( $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л) (табл. 41, рис. 38).

Таблица 41

Лабораторные параметры больных сахарным диабетом 2 типа с возникновением новых атеросклеротических бляшек в сонных артериях через 1 год терапии,  $M \pm \sigma$

Параметры	СД 2 типа с АСБ (n = 14)		СД 2 типа без АСБ (n = 67)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Уровень гликемии, ммоль/л	$7,7 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,3^*$	$7,4 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,2^*$
Общий ХС, ммоль/л	$6,5 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6^*$	$6,8 \pm 1,2$	$4,5 \pm 0,6^*$
Триглицериды, ммоль/л	$3,6 \pm 1,7$	$1,7 \pm 0,5^*$	$3,3 \pm 1,7$	$1,6 \pm 0,5^*$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$2,8 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2^*$	$3,9 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,4^*$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

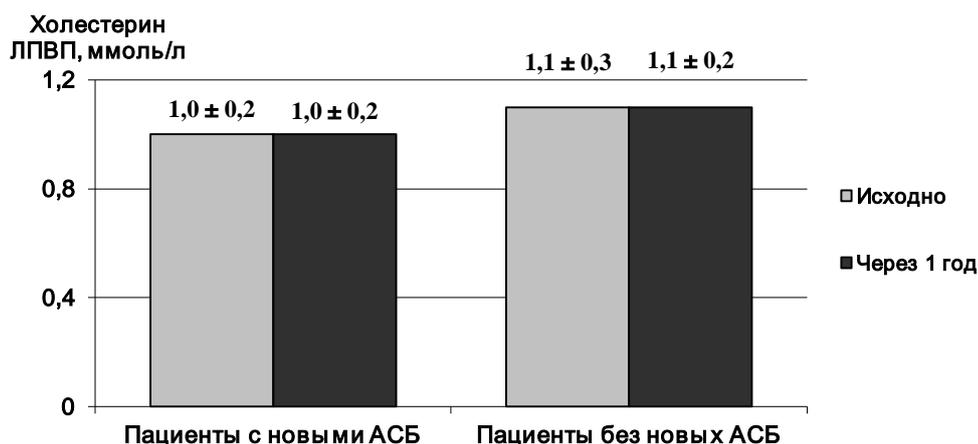


Рис. 38. Динамика уровня холестерина липопротеидов высокой плотности через 1 год лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с новыми атеросклеротическими бляшками сонных артерий и без таковых

Таким образом, у трети больных СД 2 типа при достижении целевых значений ХС, ТГ, ХС ЛПНП сохраняется низкий уровень ХС ЛПВП, что определяет остаточный риск прогрессирования атеросклероза, подтвержденный развитием новых АСБ сонных артерий.

Для изучения преимущества комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом по сравнению с монотерапией аторвастатином в коррекции уровня ХС ЛПВП, СРБ и эндотелиальной дисфункции сравнивали липидные показатели, значения СРБ и дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа, получавших только аторвастатин и аторвастатин в комбинации с микро-низированным фенофибратом.

Терапия с применением комбинации аторвастатина и фенофибрата в течение 1 года позволяет не только достигнуть целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но и улучшения показателей остаточного кардиоваскулярного риска: увеличения значений ХС ЛПВП, снижения уровня вч СРБ и улучшения вазодилатации ПА в пробе с РГ (табл. 42).

Монотерапия аторвастатином в течение 1 года позволяет достигнуть целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но в меньшей степени влияет на показатели остаточного сосудистого риска (табл. 42).

Таблица 42

Характеристика лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа через 1 год терапии с применением комбинации аторвастатина и фенофибрата в сравнении с терапией аторвастатином,  $M \pm \sigma$

Параметры	Аторвастатин (n = 231)		Комбинация аторвастатина и фенофибрата (n = 15)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Уровень HbA1c, ммоль/л	7,7 ± 2,2	6,9 ± 1,9	8,4 ± 1,5	6,8 ± 1,1
Общий ХС, ммоль/л	6,8 ± 1,2	4,4 ± 0,7*	6,7 ± 0,8	4,5 ± 0,6*
Триглицериды, ммоль/л	3,1 ± 1,4	1,7 ± 0,6*	4,0 ± 2,1	1,4 ± 0,5*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 0,1	2,3 ± 0,3*	4,5 ± 0,8	2,3 ± 0,4*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,6 ± 0,03	1,11 ± 0,05*
Вч СРБ, мг/л	5,1 ± 2,8	2,6 ± 2,3	5,2 ± 3,3	1,5 ± 1,0*
Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, %	6,2 ± 4,9	10,3 ± 4,4	6,1 ± 3,9	11,8 ± 2,7*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри одной группы.

Терапия с применением комбинации гиполипидемических препаратов достоверно снижает уровень СРБ и уменьшает эндотелиальную дисфункцию, что сопряжено с достижением целевых уровней гликированного гемоглобина, снижением уровня постпрандиальной гликемии, достижением у большинства пациентов целевых уровней ХС ЛПНП, ТГ и с улучшением значений ХС ЛПВП.

Итак, установлено преимущество комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом по сравнению с монотерапией аторвастатином в коррекции как уровня ХС ЛПВП, так и СРБ, и эндотелиальной дисфункции, что позволяет рекомендовать дополнить проводимую терапию назначением фенофибрата.

Провели сравнительную оценку влияния терапии с применением различных гиполипидемических препаратов (аторвастатина и фенофибрата) на течение ХСН у больных СД 2 типа.

Терапия с применением аторвастатина в течение 1 года является более эффективной, чем лечение фенофибратом. Через 1 год терапии с применением аторвастатина в дозе 20 мг/сут у половины больных СД 2 типа не выявлено клинических признаков ХСН ( $p = 0,02$ ), снизилось число пациентов с ХСН I ФК ( $p = 0,04$ ) и отсутствовали лица с ХСН II ФК. В группе принимавших в составе терапии фенофибрат 145 мг/сут в течение 1 года число пациентов без признаков ХСН и ХСН I ФК не изменилось.

Таким образом, терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года улучшает клиническое течение ХСН по результатам ШОКС у больных СД 2 типа, через 1 год терапии у половины пациентов с СД отсутствуют клинические признаки ХСН и ХСН II ФК. В группе сравнения через 1 год наблюдения положительной динамики клинического течения ХСН не зарегистрировано. Комплексная терапия с применением аторвастатина в течение 1 года является более эффективной, улучшая течение ХСН у больных СД 2 типа, чем терапия с дополнительным включением фенофибрата. Положительная динамика, достигнутая в основной группе, может быть с многочисленными плеiotропными эффектами статинов.

Через год наблюдения достоверно уменьшилось число больных СД с ГЛЖ в основной группе (68,5%) и не изменилось в группе сравнения (88,6%).

На фоне терапии с применением гиполипидемических препаратов значительно увеличилось число пациентов основной группы, достигших норма-

лизации диастолической функции ЛЖ в сравнении с группой больных, где терапия не проводилась (см. табл. 42).

Через 1 год наблюдения число пациентов с ДД ЛЖ достоверно уменьшилось в основной группе ( $p = 0,02$ ) и не изменилось в группе сравнения ( $p = 0,9$ ) (рис. 39).

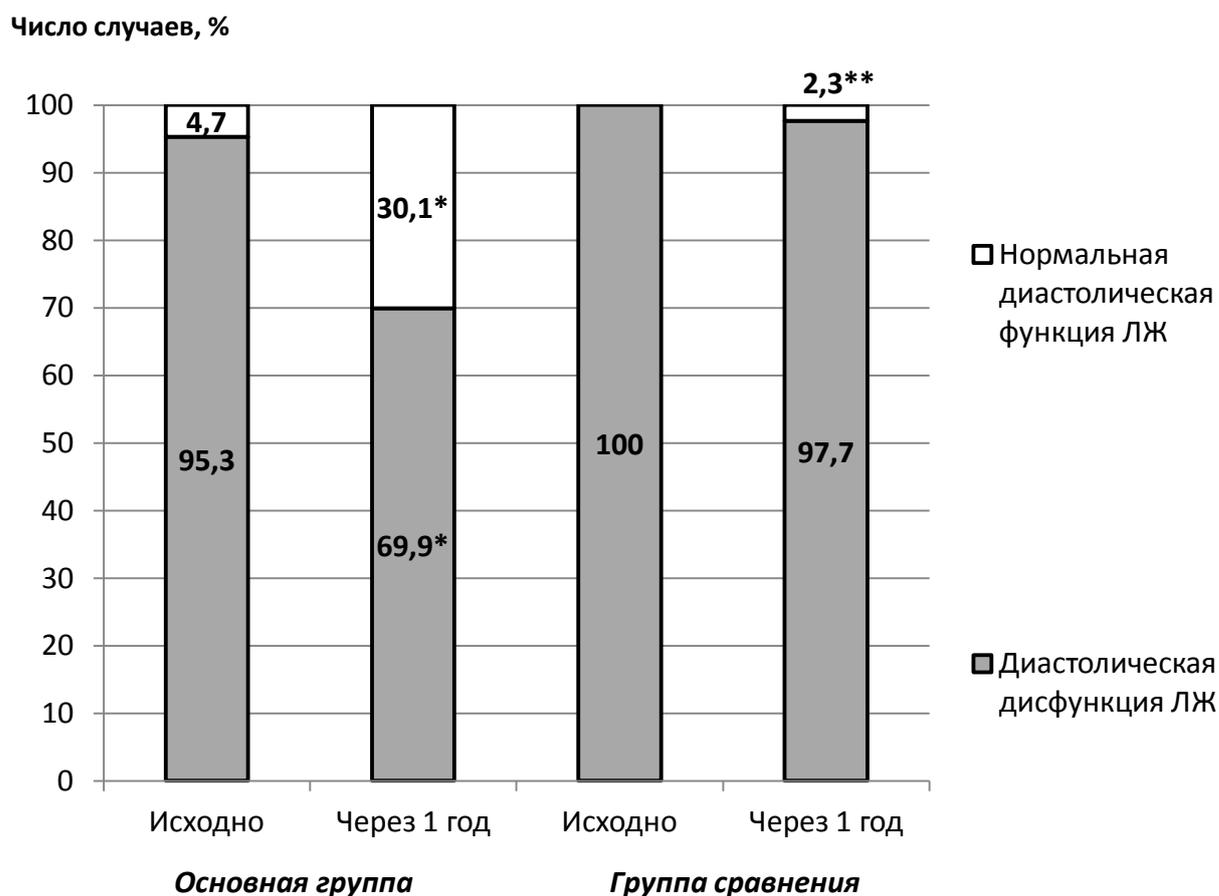


Рис. 39. Динамика частоты нарушения диастолической функции левого желудочка через 1 год терапии

Примечание. Статистическая значимость различий между показателями исходно и через 1 год внутри группы: \* –  $p < 0,05$ ; между показателями основной группы и группы сравнения: \*\* –  $p < 0,05$

Через год терапии с применением гиполипидемических препаратов уменьшилась частота ДДЛЖ, увеличилось число пациентов, достигших нормализации диастолической функции ЛЖ, отсутствовала тяжелая диастоличе-

ская дисфункция, по результатам ТМДП на фоне терапии с применением гиполипидемических препаратов также отмечена положительная динамика диастолической функции ЛЖ.

Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года позволяет достигнуть не только целевых уровней липидов, но и улучшить значения СРБ, функцию эндотелия, структурно-функциональное состояние сердца и снизить риск развития ССЗ. При назначении аторвастатина у трети больных сохраняются низкие значения ХС ЛПВП, что определяет остаточный риск формирования атеросклеротических поражений, который снижается при использовании данного препарата с фенофибратом.

## **АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА ТЕЧЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Высокая распространенность ССЗ и атеросклеротических поражений магистральных артерий обусловила необходимость разработки алгоритма их диагностики, прогнозирования и контроля за их течением у больных СД 2 типа (рис. 40).

Разработанный алгоритм включает три этапа.

На первом этапе выявляются факторы кардиоваскулярного риска, микро- и макрососудистые осложнения СД 2 типа. Из наиболее значимых факторов выделяются немодифицируемые (длительность СД более 5 лет и возраст старше 60 лет) и модифицируемые факторы риска (наличие ожирения, нецелевой уровень гликозилированного гемоглобина и АД).

С помощью модели логистической регрессии проводится прогнозирование вероятности сердечно-сосудистых событий с учетом наличия ожирения и возраста. При ожирении даются диетические рекомендации, а также при необходимости назначается медикаментозное лечение. Проводится сахароснижающая, гиполипидемическая и антигипертензивная терапия для достижения целевых параметров гликемии, липидов и АД.

На втором этапе исследуется уровень липидных фракций с определением содержания ХС ЛПВП, уровень СРБ, вазодилатация ПА в пробе с РГ. При уровне ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л рекомендуется комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом. С помощью модели логистической регрессии с учетом уровня СРБ и вазодилатация ПА в пробе с РГ прогнозируется формирование новых АСБ сонных артерий. При высокой вероятности (0,5–1,0) возникновения АСБ также следует назначать комбинированную терапию аторвастатином и фенофибратом.

На третьем этапе рекомендуется контролировать эффективность терапии аторвастатином, фенофибратом и их комбинацией: в динамике определять ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ, уровень ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, АСТ, АЛТ, СРБ, вазодилатацию ПА в пробе с РГ, осуществлять УЗИ сонных артерий.

Модель логистической регрессии позволяет повторно оценить риск кардиоваскулярных событий и появления новых АСБ сонных артерий.

Такой дифференцированный подход к назначаемой гиполипидемической терапии позволяет замедлить развитие атеросклероза и предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы больных.

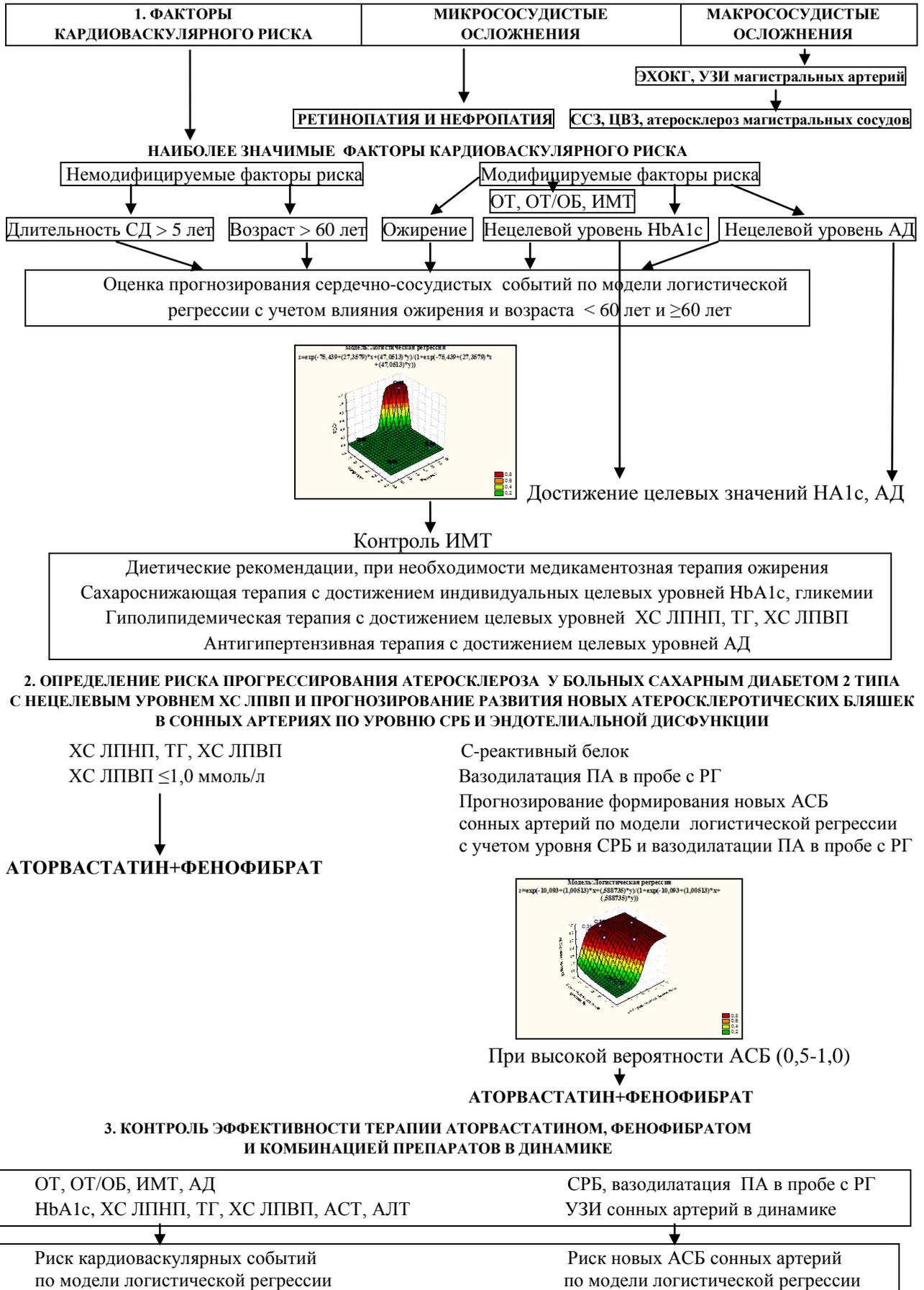


Рис. 40. Алгоритм диагностики, прогнозирования и контроля за течением сердечно-сосудистой патологии и прогрессированием атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным крупномасштабных международных исследований, СД является одним из главных независимых факторов риска развития ССЗ [149, 155]. Высокая распространенность сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний при СД 2 типа обусловлена сочетанием традиционных и специфических факторов раннего развития и прогрессирования атеросклероза. Бесспорными предикторами возникновения кардиоваскулярных осложнений при СД являются атерогенная дислипидемия и АГ [64].

Недостаточно изучены особенности доклинического течения атеросклероза при СД 2 типа и роль различных факторов сердечно-сосудистого риска в прогнозировании ССЗ у больных СД 2 типа.

Ранним маркером субклинического сосудистого воспаления и неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых событий является уровень СРБ [145]. В современной научной литературе недостаточно отражена его роль у больных СД 2 типа [80, 191].

Ключевым моментом развития ССЗ, связанным с ранним формированием атеросклероза, является дисфункция эндотелия. При СД 2 типа она становится предиктором возникновения не только макро-, но и микрососудистых осложнений [164]. Роль субклинического воспаления и дисфункции эндотелия как предикторов развития и прогрессирования атеросклероза, прогнозирующих формирование новых АСБ сонных артерий, окончательно не определена, не разработано четких алгоритмов диагностики и медикаментозной терапии сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа.

Одним из локальных атеросклеротических поражений при СД 2 типа являются ЦВЗ. СД – важнейший фактор риска развития ЦВЗ [71, 176]. Атеросклероз сосудов нижних конечностей при СД 2 типа характеризуется не менее

агрессивным течением, около 40–50% нетравматических ампутаций нижних конечностей связаны с СД [43]. Научных исследований, доказавших эффективность ранней профилактики атеросклеротических поражений магистральных сосудов при СД 2 типа, недостаточно [82].

К ранним доклиническим признакам диабетической кардиомиопатии относится ДДЛЖ, частота которой у больных СД достигает 85% [2]. В научной литературе нет однозначного мнения о взаимосвязи ДДЛЖ с сосудистым воспалением, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом магистральных сосудов.

СД является одной из важных причин развития ХСН и усугубляет ее неблагоприятный прогноз. Зарубежные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что около 12% больных СД 2 типа имеют признаки ХСН, а 15–26% лиц с ХСН страдают СД 2 типа [127].

Неотъемлемым компонентом сердечно-сосудистой профилактики у больных СД 2 типа являются статины [73, 178]. Неполно изучено плеiotропное влияние статинов на вазорегуляторную функцию эндотелия и маркеры сосудистого воспаления при СД 2 типа. Отсутствие четкой программы диагностики, прогнозирования и контроля за течением ССЗ у больных СД 2 типа с различными специфическими и традиционными факторами кардиоваскулярного риска, а также научных данных, отражающих особенности клинико-функционального состояния сердца у пациентов с СД 2 типа, явилось стимулом для проведения данного научного исследования.

Цель научного исследования – установить клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы больных сахарным диабетом 2 типа с учетом специфических и общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых заболеваний, а также определить роль дифференцированного назначения гиполипидемических препаратов для разработки алгоритма диагностики, прогнозирования и коррекции выявленных нарушений.

В исследование включено 320 больных: 264 женщины и 56 мужчин в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст –  $61,3 \pm 6,3$  года), которые были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (основная) – 276 больных СД 2 типа от 45 до 79 лет (средний возраст –  $61,2 \pm 6,1$  года) получали гиполипидемическую терапию аторвастатином 20 мг/сут или фенофибратом 145 мг/сут либо комбинацию данных препаратов в течение 1 года. 2-я группа (группа сравнения) – 44 пациента от 45 до 78 лет (средний возраст –  $61,5 \pm 7,5$  года) не принимали гиполипидемические препараты.

Большинство больных получали комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами, половина использовала комбинацию иАПФ (БРА) с тиазидоподобным диуретиком. Без медикаментозной терапии находились пациенты с исходно нормальным уровнем АД. Коррекцию гипергликемии проводили препаратами сульфонилмочевины второй генерации, метформином и комбинацией данных препаратов, по показаниям назначалась инсулинотерапия.

В течение года 83,7% пациентов основной группы получали гиполипидемическую терапию аторвастатином, 10,9% – фенофибратом, комбинированную гиполипидемическую терапию аторвастатином и фенофибратом применяли 5,4% больных. Пациенты группы сравнения не принимали гиполипидемические препараты.

Переносимость и безопасность гиполипидемической терапии оценивали через 6–8 недель по результатам клинического осмотра и лабораторных исследований.

С помощью общеклинических методов оценивали состояние сердечно-сосудистой системы, измеряли ОТ и ОБ, рассчитывали отношение ОТ/ОБ и ИМТ. Определяли тяжесть клинических проявлений ХСН с помощью ШОКС ХСН в модификации В. Ю. Мареева. Для определения степени физической активности больных СД с ХСН применяли тест с ходьбой в течение 6 минут, соответствующий субмаксимальной нагрузке, по результатам которого оцени-

вали динамику клинического состояния пациента и ФК ХСН по NYNA на фоне проводимой терапии.

Пре- и постпрандиальный уровень глюкозы капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Для оценки состояния углеводного обмена и коррекции проводимой сахароснижающей терапии исследовали значение HbA1c 1 раз в 3 месяца. По уровню HbA1c выбирали индивидуальные цели терапии СД 2 типа [1].

Исследование уровня общего ХС и ТГ проводили стандартным биохимическим методом. Содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови вычисляли по формуле Фридвальда.

Скорость клубочковой фильтрации исследовали расчетным методом по формуле Кокрофта – Голта [1]. МАУ – с помощью тест-полосок «Микральтест». Уровень вч СРБ в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим ультрачувствительным методом.

Эхокардиографическим методом исследовали структурно-функциональное состояние сердца с определением ИММЛЖ, изучением систолической и диастолической функции. ИММЛЖ рассчитывали по формуле:  $\text{ИММЛЖ} = \text{M/S}$ , где M – масса миокарда ЛЖ, г; S – площадь поверхности тела,  $\text{м}^2$ . Систолическую функцию миокарда ЛЖ определяли парастернальным доступом с помощью М-модального эхоКГ по уровню ФВ ЛЖ. Показатели ФВ ЛЖ вычисляли по формуле Тейхольца, при значениях ФВ более 50% систолическую функцию ЛЖ считали нормальной [28].

Для изучения ДДЛЖ использовали комбинированную оценку трансмитрального диастолического потока. ДДЛЖ определяли по изменению характеристик скорости ТМДП в соответствии с диагностическими нормативами Рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) [30].

Для диагностики атеросклероза магистральных артерий выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий и артерий нижних конечностей по рекомендациям Американского общества по эхокардиографии с анализом

структуры стенок сосудов, измерением ТИМ исходно и через 1 год наблюдения. ТИМ определяли методом дуплексного сканирования линейным датчиком 5–15 МГц. Нормальными значениями считали ТИМ менее 0,9 мм.

Для выявления эндотелиальной дисфункции исследовали вазорегуляторную функцию эндотелия ультразвуковым неинвазивным методом. Эндотелийзависимая вазодилатация оценивалась по результатам пробы с РГ на ПА [147]. Нормальной реакцией ПА в пробе с РГ считали ее дилатацию более чем на 10% от исходного значения.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.1» Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи  $t$ -критерия Стьюдента, критериев Вилкоксона – Манна – Уитни. Для сравнения частоты показателей между группами использовали критерий  $\chi^2$ . Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Ассоциации между факторами риска и исходами анализировали с помощью моделей логистической регрессии. Различия при  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

На момент включения в исследование ССЗ встречались у 71 пациента (25,7%) основной группы и у 10 из 44 больных (22,7%) группы сравнения. В большинстве случаев ССЗ были представлены сочетанием различных нозологических форм (ИБС и инсульт, ИМ и инсульт, ИБС, инсульт и симптомное поражение магистральных сосудов). Через 1 год в основной группе произошел 1 новый случай сердечно-сосудистых событий (ИБС), а в группе сравнения – 5 новых случаев (3 случая ИБС, 1 случай ИМ и 1 случай ишемического инсульта) (ОШ – 35,2; 95% ДИ – 13,9–89,4).

У 90,2% пациентов с СД 2 типа выявлена избыточная масса тела и ожирение, только у 9,8% отмечались нормальные значения массы тела. У 94,2% больных имелась АГ, у 5,8% выявлены исходно нормальные значения АД без применения антигипертензивной терапии.

Распространенность ССЗ у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением в 4,5 раз выше, чем у пациентов с СД без ожирения (ОШ – 8,1; 95% ДИ – 6,3–10,3). ИБС встречалась значительно чаще среди больных СД с избыточной массой тела и ожирением, чем при их отсутствии (ОШ – 6,2; 95% ДИ – 4,6–8,2). Инфаркты миокарда, стенокардия напряжения III ФК, реконструктивные операции на сосудах сердца, симптомное поражение артерий нижних конечностей выявлены только на фоне избыточной массы тела и ожирения.

На момент включения в исследование распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа с АГ была в 3,9 раза выше, чем при СД с исходно нормальным АД (ОШ – 6,6; 95% ДИ – 5,1–8,4). МИ, реконструктивные операции на сердце и симптомное поражение нижних конечностей у больных СД встречались только на фоне АГ. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов у больных СД 2 типа с АГ произошел 1 новый случай ИБС, при СД с исходно нормальным АД новых сердечно-сосудистых событий не отмечалось.

Манифестные формы сердечно-сосудистой патологии имели 25,7% пациентов с СД 2 типа, у 74,3% отмечалось доклиническое течение атеросклероза, которое было подтверждено в ходе дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей. Пациенты с СД и ССЗ имели большую продолжительность диабета и были старше. У больных СД 2 типа с манифестными формами атеросклероза преобладала ИБС в сочетании с ишемическим инсультом, реже – с симптомным поражением сосудов нижних конечностей, случаи госпитализации обусловлены ухудшением течения АГ. Клинические признаки атеросклероза нижних конечностей наблюдались только у больных СД 2 типа с ССЗ.

Целевых уровней HbA1c через год терапии достигли 53,8% пациентов с ССЗ и 84,0% больных с доклиническим атеросклерозом. Применение гиполипидемических препаратов не ухудшало состояние углеводного обмена

у лиц с СД 2 типа, на фоне применения сахароснижающих лекарственных средств эффективно снижался уровень гликемии и HbA1c независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии.

У больных СД 2 типа с манифестным и доклиническим течением атеросклероза наблюдалась умеренная гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия с высокими значениями ХС ЛПНП. Через 1 год терапии с применением гиполипидемических препаратов у пациентов с СД с ССЗ и с СД с доклиническим атеросклерозом отмечалось снижение общего ХС и ТГ, целевые значения ХС ЛПНП достигнуты у 44,4% больных СД с ССЗ и у 70,0% лиц с СД с доклиническим течением атеросклероза. В обеих группах выявлена тенденция к увеличению уровня ХС ЛПВП, целевые значения ХС ЛПВП имелись у 36,0% пациентов с ССЗ и у 60% больных СД с доклиническим течением атеросклероза.

У лиц с СД 2 типа с ССЗ и с СД с доклиническим течением атеросклероза установлена высокая распространенность диабетической полинейро- и нефропатии, которые в группах не различались исходно и через 1 год наблюдения. На момент включения в исследование диабетическая ретинопатия встречалась в 1,7 раза чаще у больных СД 2 типа с ССЗ, чем у пациентов с доклиническим течением атеросклероза (ОШ – 1,7; 95% ДИ – 1,2–2,4).

Среди пациентов с СД 2 типа с ССЗ и с СД с доклиническим течением атеросклероза регистрировалась высокая распространенность ГЛЖ, частота которой и абсолютные значения ИММЛЖ в группах не различались. Через 1 год комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов отмечалась положительная динамика снижения абсолютных значений ИММЛЖ.

У больных СД 2 типа с ССЗ в сравнении с пациентами без ССЗ выявлены более высокие абсолютные значения МАУ ( $142,0 \pm 15,0$  и  $59,3 \pm 22,7$  мг/г соответственно) и соотношение альбумин/креатинин мочи ( $16,2 \pm 1,7$  и  $6,7 \pm 2,6$  мг/ммоль соответственно).

При сопоставимой распространенности диабетической нефропатии у пациентов с манифестной формой атеросклероза абсолютные значения МАУ и соотношение альбумин/креатинин мочи выше, чем при СД с доклиническим течением атеросклероза.

Таким образом, в структуре сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа преобладали ИБС в сочетании с ишемическим инсультом и/или заболеванием периферических артерий, которые сопряжены с длительностью диабета, состоянием углеводного обмена, наличием ретино- и нефропатии, при этом сохраняют свою значимость наличие ожирения, АГ и возраст.

У 11,4% пациентов группы сравнения через 1 год наблюдения впервые зарегистрированы ССЗ (3 случая ИБС, 1 случай ИМ и 1 случай ишемического инсульта), у 45,5% исходно и в течение 1 года сердечно-сосудистые события не отмечались, 43,1% уже имели в анамнезе ССЗ. Пациенты с впервые возникшими сердечно-сосудистыми событиями были более старшего возраста, отличались большей длительностью СД, более высокими значениями HbA1c и ИМТ. Выделили наиболее значимые специфические и общепопуляционные факторы кардиоваскулярного риска в прогнозировании впервые возникших сердечно-сосудистых событий с помощью модели логистической регрессии. Риск развития новых сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа обусловлен влиянием специфических для диабета факторов риска: длительности заболевания, уровня HbA1c, наличия ретино- и нефропатии; общепопуляционные факторы: возраст и ожирение – также имели важное значение в прогнозировании кардиоваскулярных событий в течение года.

У большинства пациентов выявлены структурные изменения сонных артерий и артерий нижних конечностей с увеличением ТИМ, наличием АСБ и стенозов сосудов. Через 1 год, несмотря на проводимую терапию, отмечалось прогрессирование атеросклероза магистральных артерий, частота которого взаимосвязана с длительностью СД ( $r = 0,3$ ), уровнем HbA1c ( $r = 0,35$ ), возрастом пациентов ( $r = 0,3$ ), выраженностью сосудистого воспаления ( $r = 0,4$ ) и эндоте-

лиальной дисфункции ( $r = -0,4$ ). Взаимосвязь наличия АСБ сонных артерий и артерий нижних конечностей с ИБС ( $r = 0,3$ ) и МИ ( $r = 0,3$ ) подтверждает системность развития атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа.

Изучали структурно-функциональные особенности атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей с учетом наличия специфических для диабета и общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска и коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

У больных СД 2 типа при ожирении АСБ сонных артерий встречались в 7 раз чаще, чем без ожирения ( $p = 0,03$ ). Атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей у 31,7% больных СД 2 типа с ожирением и у 43,8% лиц без ожирения с наличием АСБ не различались исходно и через год наблюдения.

Частота поражения сонных артерий при СД 2 типа с АГ и без АГ с наличием АСБ (45,0 и 31,3% соответственно) и стенозами (21,7 и 18,8%) не различались исходно и через год. Частота АСБ артерий нижних конечностей также не различалась исходно (42,9 и 31,3%) и через 1 год (46,4 и 35,0%).

При СД 2 типа с ССЗ АСБ сонных артерий встречались в 1,5 раза чаще, а стенозы – в 1,7 раз чаще, чем при доклиническом течении атеросклероза. При ССЗ частота АСБ в 2 раза и стенозов нижних конечностей – в 1,5 раза выше, чем без ССЗ исходно и через 1 год ( $p = 0,01$ ).

У больных СД 2 типа с ССЗ и ожирением частота АСБ сонных артерий исходно в 2,5 раза выше, а через 1 год наблюдения – в 4 раза выше, чем при СД с доклиническим течением атеросклероза и отсутствием ожирения ( $p = 0,01$ ). АСБ артерий нижних конечностей встречаются в 2,8 раза чаще при ССЗ и ожирении исходно и в 4 раза чаще через 1 год ( $p = 0,009$  и  $p = 0,02$  соответственно).

Таким образом, для больных СД 2 типа характерна высокая частота атеросклеротического поражения магистральных артерий, которое сопряжено с ожирением, коррелирует с длительностью заболевания, уровнем HbA1c, возрастом, значением СРБ, выраженностью эндотелиальной дисфункции и

наличием ССЗ, что отражает системный характер атеросклеротического процесса.

Исходно у всех больных СД 2 типа с избыточной массой тела, ожирением и без него отмечается высокий уровень вч СРБ, который взаимосвязан с уровнем гликемии ( $r = 0,4$ ), длительностью СД ( $r = 0,3$ ), процентом вазодилатации ПА в пробе с РГ ( $r = -0,4$ ) и наличием бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей ( $r = 0,3$ ). У 82,9% больных с ожирением и у 57,1% лиц без ожирения наблюдались низкие значения диаметра ПА в пробе с РГ без достоверных различий в группах. Показатель вазодилатации ПА, по данным прироста в пробе с РГ, взаимосвязан с возрастом пациента ( $r = -0,3$ ), длительностью СД ( $r = -0,3$ ), уровнем гликемии ( $r = -0,3$ ), ИМТ ( $r = -0,5$ ), уровнем САД ( $r = -0,4$ ), частотой диабетической нефропатии ( $r = -0,4$ ) и бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей ( $r = -0,3$ ).

Все пациенты с СД 2 типа с АГ и СД без АГ имели высокие значения вч СРБ. У 82% больных СД 2 типа с АГ наблюдались нарушение вазодилатации ПА в пробе с РГ, у 71,4% с СД без АГ – дисфункция эндотелия.

Исходно у всех пациентов с СД 2 типа с ССЗ и с СД с доклиническим течением атеросклероза отмечались высокие значения вч СРБ, у 83,6% пациентов с СД 2 типа с ССЗ и у 79,9% с СД с доклиническим атеросклерозом выявлены низкие показатели вазодилатации ПА в пробе с РГ без достоверных различий между группами.

Итак, у большинства больных СД 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска отмечался высокий уровень СРБ, коррелирующий с уровнем гликемии, длительностью СД, эндотелиальной дисфункцией, наличием бессимптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей, и дисфункция эндотелия с низкими параметрами вазодилатации ПА в пробе с РГ.

Несмотря на проводимую терапию в течение 1 года, у 17,2% больных СД 2 типа на фоне достижения целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ отмечалось прогрессирование атеросклероза с возникновением новых АСБ сонных артерий. У большинства пациентов с новыми АСБ сонных артерий

отмечались ожирение и АГ, в 2 раза чаще встречались ССЗ. У всех лиц с СД 2 типа с возникшими через год терапии аторвастатином АСБ сонных артерий достигнуты целевые уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП при низких значениях ХСЛПВП ( $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л). На фоне достижения целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ отмечались высокий уровень вчСРБ ( $5,2 \pm 1,3$  мг/л) и низкий прирост диаметра ПА в пробе с РГ ( $7,5 \pm 4,4\%$ ).

Оценили вклад в развитие новых АСБ сонных артерий различных специфических для СД и общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска: длительности СД (ОШ – 0,3; 95% ДИ – 0,1–1,3), уровня HbA1c (ОШ – 1,4; 95% ДИ – 0,3–4,5), возраста (ОШ – 0,5; 95% ДИ – 0,2–1,6), наличия ожирения (ОШ – 0,3; 95% ДИ – 0,1–0,9) и АГ (ОШ – 1,5; 95% ДИ – 0,5–4,7), целевых значений общего ХС (ОШ – 0,2; 95% ДИ – 0,01–1,6), ТГ (ОШ – 1,0; ДИ – 0,2–3,9) и процента вазодилатации ПА в пробе с РГ (ОШ – 2,4; 95% ДИ – 0,6–2,4) и уровня вч СРБ (ОШ – 4,8; 95% ДИ – 1,4–17,1). Наибольшее значение для развития новых АСБ сонных артерий имеет выраженность субклинического сосудистого воспаления и эндотелиальная дисфункция.

Изучили вклад сочетания вч СРБ и эндотелиальной дисфункции в прогнозирование развития новых АСБ в сонных артериях у больных СД 2 типа на основе построения модели логистической регрессии (ОШ – 2,5; 95% ДИ – 0,49–18,6). Установлены ранние маркеры прогрессирования атеросклероза, к которым относятся высокий уровень СРБ и низкие значения вазодилатации ПА в пробе с РГ, при наличии которых можно до начала терапии прогнозировать формирование новых АСБ в сонных артериях. Уровень вч СРБ более 5,8 мг/л и значения вазодилатации в пробе с РГ менее 5,5% могут быть показанием для комбинированной терапии статинами и фенофибратом уже на начальных этапах лечения.

Наличие данных маркеров прогрессирования атеросклероза позволяет прогнозировать формирование новых АСБ в сонных артериях и должно быть учтено уже на начальных этапах терапии.

Изучали особенности ХСН у больных СД 2 типа исходно и в динамике на фоне комплексной терапии с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года. Критериями включения явилось наличие у пациентов СД 2 типа ХСН I–III ФК. На основании анамнеза, использования шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева и клинического осмотра определяли тяжесть клинических проявлений ХСН. При использовании ШОКС чаще встречались одышка, отеки, изменение массы тела и увеличение размеров печени. У 59,8% пациентов основной группы и у 68,2% лиц группы сравнения отмечалась ХСН I ФК, около трети больных в каждой группе по результатам ШОКС не имели клинических признаков ХСН.

Исследовали структурно-функциональное состояние сердца с определением наличия ГЛЖ, изучением систолической и диастолической функции ЛЖ у больных СД 2 типа. ДДЛЖ определяли по изменению характеристик скорости ТМДП исходно и через 1 год. У 92,4% в основной и у 86,4% лиц в группе сравнения выявлена ГЛЖ, частота которой и ИММЛЖ не различались. Для 95,3% пациентов основной группы и для всех лиц группы сравнения характерна ДДЛЖ, частота которой также была сопоставимой. В обеих группах не наблюдались признаки систолической дисфункции ЛЖ.

У 92,8% пациентов с СД 2 типа с ожирением и у 92,6% больных СД без ожирения отмечается ГЛЖ без достоверных различий частоты ГЛЖ и абсолютных значений ИММЛЖ между группами. Для СД 2 типа характерна высокая частота ДДЛЖ при сочетании с ожирением (95,2%) и без него (88,9%) без достоверных различий в группах наблюдения. Значения ФВ ЛЖ у больных СД 2 типа с ожирением и без него не различались.

ГЛЖ наблюдалась у 96,2% больных СД 2 типа с АГ и встречалась в 2,5 раза чаще, чем у лиц с СД без АГ. ДДЛЖ при АГ исходно встречалась чаще (95,8%), чем без АГ (62,5%). Значения ФВ ЛЖ у больных с АГ и без АГ исходно и через 1 год терапии не различались.

ГЛЖ отмечалась у абсолютного большинства больных СД 2 типа в сочетании с ССЗ и при СД без ССЗ и не различалась между группами. ДДЛЖ выявлена также у большинства пациентов с ССЗ и без ССЗ, частота которой не различалась исходно и через 1 год терапии ( $p = 0,9$  и  $p = 0,7$ ). Величина ФВ ЛЖ также сопоставима в обеих группах исходно и через 1 год терапии.

Тяжесть ДДЛЖ изучали по типам наполнения ЛЖ в период диастолы. В обеих группах преобладала ДДЛЖ I типа, в меньшей степени выявлялся псевдонормальный тип и практически отсутствовал (0,4% и только в основной группе) рестриктивный тип ДДЛЖ. Нормальная диастолическая функция ЛЖ исходно встречалась у 4,7% больных СД 2 типа в основной группе и отсутствовала в группе сравнения.

У пациентов обеих групп исходные параметры ТМДП, отражающие состояние диастолической функции ЛЖ, не различались. По результатам изучения параметров ТМДП у лиц с СД 2 типа на фоне атеросклеротических поражений магистральных артерий выявлена взаимосвязь диастолической функции ЛЖ с уровнем вч СРБ и вазодилатацией ПА в пробе с РГ. ДДЛЖ взаимосвязана с выраженностью сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункцией и сопряжена с наличием АСБ магистральных артерий. У больных СД 2 типа с отсутствием АСБ магистральных артерий взаимосвязи ДДЛЖ с сосудистым воспалением и дисфункцией эндотелия не получено.

Определяли влияние терапии с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года на состояние липидного обмена у больных СД 2 типа. Через 1 год средние показатели общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП достигли целевых значений, но уровень ХС ЛПВП достоверно не изменился.

Через 1 год терапии в основной группе произошел один новый случай сердечно-сосудистых событий (ИБС), а в группе сравнения – 5 новых случаев ССЗ (3 случая ИБС и по одному случаю ИМ и МИ). Относительный риск развития ССЗ на фоне лечения с применением гиполипидемических препаратов через год наблюдения снизился на 35%. При применении аторвастатина и фе-

нофибратав течение года не выявлено значимого повышения уровня АСТ, АЛТ, креатинина, билирубина и уровня мочевой кислоты.

Сравнили эффективность аторвастатина, фенофибрата и их комбинации у больных СД 2 типа при их применении в течение 1 года. Аторвастатин 20 мг/сут эффективно снижает уровень общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП уже через 3 месяца, положительная динамика сохранялась в течение 1 года, что позволило достигнуть целевых уровней общего ХС у 67,5% больных, ТГ – у 71,4%, ХС ЛПНП – у 50,0% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП. У остальных пациентов, не достигших целевых значений ХС ЛПНП и ТГ через 1 год терапии аторвастатином, выявлено снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ более чем на 50% от исходных значений.

Терапия фенофибратом, как и аторвастатином, эффективно снижает уровень общего ХС и ТГ уже через 3 месяца применения с меньшей эффективностью влияния на содержание ХС ЛПНП, позволяет достигнуть целевых уровней общего ХС у 45,5% больных, ТГ – у 58,0%, ХС ЛПНП – у 30,0% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП.

При недостаточном влиянии аторвастатина на уровень ХС ЛПВП назначалась терапия с дополнительным включением фенофибрата. Комбинация данных препаратов обладает наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, у 60,0% пациентов через 1 год применения отмечались целевые уровни как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП. Комбинированная терапия в 2 раза чаще позволяет достигнуть целевых уровней как ХС ЛПНП и ТГ, так и ХС ЛПВП, безопасна при применении в течение 1 года.

Таким образом, терапия с дифференцированным подходом к назначению гиполипидемических препаратов позволяет достичь целевого уровня липидов у большинства пациентов, снижает относительный риск развития ССЗ на 35% через 1 год наблюдения, безопасна и не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена.

У 17,2% больных СД 2 типа на фоне достижения целевых значений ХС, ХС ЛПНП и ТГ отмечалось прогрессирование атеросклероза с возникновением новых АСБ сонных артерий. Через 1 год терапии аторвастатином 20 мг/сут у всех пациентов с возникшими через год АСБ сонных артерий достигнуты целевые уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП, но сохранялись низкие значения ХС ЛПВП ( $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л). Низкий уровень ХС ЛПВП определяет остаточный риск прогрессирования атеросклероза, подтвержденный развитием новых АСБ сонных артерий.

Комбинация аторвастатина и фенофибрата в течение 1 года позволяет не только достигнуть целевых значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но и улучшения показателей остаточного кардиоваскулярного риска: увеличения значений ХС ЛПВП, снижения уровня вч СРБ и улучшения вазодилатации ПА в пробе с РГ. Терапия с применением комбинации аторвастатина и фенофибрата достоверно снижает уровень СРБ и уменьшает эндотелиальную дисфункцию, что сопряжено с достижением целевых значений HbA1c и снижением постпрандиальной гликемии, достижением целевых уровней ХС ЛПНП, ТГ и повышением содержания ХС ЛПВП.

Через 1 год применения аторвастатина в дозе 20 мг/сут у половины больных СД 2 типа не выявлено клинических признаков ХСН ( $p = 0,02$ ), снизилось число пациентов с ХСН I ФК ( $p = 0,04$ ) и отсутствовали лица с ХСН II ФК. В группе принимавших фенофибрат 145 мг/сут число пациентов без признаков ХСН и ХСН I ФК не изменилось.

Таким образом, терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года улучшает клиническое течение ХСН по результатам ШОКС у больных СД 2 типа, у половины пациентов с СД отсутствовали клинические признаки ХСН и ХСН II ФК. В группе сравнения положительной динамики клинического течения ХСН не зарегистрировано. Применение аторвастатина более эффективно улучшает течение ХСН, чем терапия с дополнительным включением фенофибрата. Положительная динамика может быть связана с многочисленными плейотропными эффектами статинов.

Через год достоверно уменьшилось число больных СД с ГЛЖ в основной группе и не изменилось в группе сравнения. На фоне терапии значительно увеличилось число пациентов, достигших нормализации диастолической функции ЛЖ в сравнении с группой больных без терапии. Через 1 год число пациентов с ДДЛЖ достоверно уменьшилось в основной группе ( $p = 0,02$ ) и не изменилось в группе сравнения ( $p = 0,9$ ); отсутствовала тяжелая диастолическая дисфункция, по результатам ТМДП также отмечена положительная динамика диастолической функции ЛЖ. Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года позволяет достигнуть не только целевых уровней липидов, но и улучшить значения СРБ, функцию эндотелия, структурно-функциональное состояние сердца и снизить риск развития ССЗ. При назначении аторвастатина остаточный риск формирования атеросклеротических поражений, определяемый низкими значениями ХС ЛПВП, снижается при использовании данного препарата с фенофибратом

Высокая распространенность ССЗ и атеросклеротических поражений магистральных артерий среди больных СД 2 типа обусловила необходимость разработки алгоритма диагностики, прогнозирования и контроля за их течением, который включает комплекс клинических и лабораторно-инструментальных обследований с определением фракций липидов, уровня СРБ, эндотелиальной дисфункции и позволяет проводить дифференцированную коррекцию гиполипидемической терапии с использованием статинов, фенофибрата и их комбинации.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа преобладает ишемическая болезнь сердца в сочетании с ишемическим инсультом, реже – с симптомным поражением сосудов нижних конечностей, которые сопряжены с длительностью диабета, состоянием углеводного обмена, наличием диабетической ретинопатии и нефропатии, при этом сохраняют свою значимость наличие ожирения, артериальной гипертензии и возраст; у больных без сердечно-сосудистых заболеваний выявляются доклинические формы атеросклероза.
2. Риск развития новых сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа обусловлен длительностью заболевания, уровнем гликозилированного гемоглобина, наличием ретино- и нефропатии; возраст и наличие ожирения также имеют значение при прогнозировании кардиоваскулярных событий в течение года.
3. Атеросклеротическое поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей, характерное для больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциировано с ожирением, коррелирует с длительностью диабета, уровнем гликозилированного гемоглобина, возрастом, значением С-реактивного белка, выраженностью эндотелиальной дисфункции и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, что отражает системный характер атеросклеротического процесса.
4. У больных сахарным диабетом 2 типа как с коморбидной кардиоваскулярной патологией, так и с ее отсутствием определяется высокий уровень С-реактивного белка и выраженная эндотелиальная дисфункция, сопряженные с формированием новых атеросклеротических бляшек при достижении целевых уровней липидов в процессе гиполипидемической терапии, что позволяет рассматривать данные параметры в качестве

маркеров прогрессирования атеросклероза и учитывать уже на ранних этапах лечения.

5. Для большинства больных сахарным диабетом 2 типа с различными факторами кардиоваскулярного риска характерна гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка преимущественно 1 типа, ассоциированная с выраженностью сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункцией и наличием атеросклеротических бляшек магистральных артерий.
6. Терапия с применением гиполипидемических препаратов в течение 1 года позволяет достигнуть не только целевых уровней липидов, но и улучшить значения С-реактивного белка, функцию эндотелия, структурно-функциональное состояние сердца и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. При назначении аторвастатина у трети больных сохраняются низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности, что определяет остаточный риск атеросклеротических поражений и требует дополнительной коррекции.
7. Алгоритм диагностики, прогнозирования и коррекции кардиоваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа, включающий выявление сердечно-сосудистых событий, дополнение к обследованию пациентов с исследованием уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, С-реактивного белка, эндотелиальной дисфункции и дифференцированный подход к назначаемой гиполипидемической терапии, позволяет замедлить развитие атеросклероза и предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы больных.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапевтам амбулаторно-поликлинического звена при обследовании больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуется оценивать специфические и общепопуляционные факторы кардиоваскулярного риска с выделением в группу высокого риска пациентов в возрасте старше 60 лет с ожирением, длительностью диабета более 5 лет и нецелевыми уровнями гликированного гемоглобина; учитывать наличие у них микрососудистых осложнений и проводить углубленное обследование сердечно-сосудистой системы с включением эхокардиографического исследования, дуплексного сканирования магистральных артерий для целенаправленной диагностики не только ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, симптомного поражения артерий нижних конечностей и их сочетания, но и доклинического течения атеросклероза.
2. Для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий в течение ближайшего года терапевтам и эндокринологам рекомендуется использовать модель логистической регрессии для оценки вклада ожирения и возраста как общепопуляционных факторов кардиоваскулярного риска, позволяющих мотивировать пациента на снижение массы тела с использованием диеты, при необходимости давать врачебные рекомендации по дифференцированной терапии ожирения с включением медикаментозных препаратов.
3. Учитывая высокую распространенность хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса терапевтам и эндокринологам рекомендуется определять функциональный класс сердечной недостаточности с использованием шкалы общего клинического состояния с последующей оценкой структурно-функционального состояния левого желудочка для ранней диагностики и адекватной коррекции лечения.

4. При контроле эффективности гиполипидемической терапии врачам амбулаторного звена следует ориентироваться не только на достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, но также учитывать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, при низких цифрах которого рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка и эндотелиальной дисфункции с последующей оценкой риска прогрессирования новых атеросклеротических бляшек по модели логистической регрессии и решением вопроса о назначении комбинированной терапии аторвастатином и микронизированным фенофибратом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ	доверительный интервал
ДЭ	дисфункция эндотелия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
МАУ	микроальбуминурия
МИ	мозговой инсульт
ОБА	общая бедренная артерия
ОБ	объем бедер
ОТ	объем талии
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПА	плечевая артерия
РГ	реактивная гиперемия
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды

ТИМ	толщина интима – медиа
ТМДП	трансмитральный диастолический поток
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
ЭЗВД	эндотелийзависимая вазодилатация
NO	оксид азота

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — 6-й вып. — М., 2013. — 120 с.
2. Аметов, А. С. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Аметов, Е. В. Сокарева, С. Р. Гиляревский, Т. Е. Дикова // Сахарный диабет. — 2008. — № 1. — С. 40—44.
3. Безопасность комбинированной терапии СД 2: принцип внедорожника / А. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко [и др.] // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15, № 5. — С. 63—66.
4. Влияние нарушения метаболизма глюкозы на течение и исход острого ишемического инсульта / Л. А. Чугунова [и др.] // Сахарный диабет. — 2007. — № 4. — С. 18—21.
5. Головач, И. Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции / И. Ю. Головач // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15, № 10. — С. 13—23.
6. Дедов, И. И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И. И. Дедов // Сахарный диабет. — 2013. — № 3. — С. 4—10.
7. Дедов, И. И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Ю. И. Сунцов. — М., 2008. — С. 3—6.
8. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. — 2010. — №3. — С. 6—13.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : Российские рекомендации, IV пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6), прил. 3. — С. 26.

10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : Российские рекомендации, V пересмотр // Рос. кардиологический журн. — 2012. — № 4 (96), прил. 1. — 32 с.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии : Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5—26.
12. Драпкина, О. М. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами / О. М. Драпкина, М. В. Костюкевич // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 3 (4). — С. 45—51.
13. Драпкина, О. М. Статины и риск развития сахарного диабета / О. М. Драпкина, М. В. Костюкевич // Сахарный диабет. — 2012. — № 2. — С. 77—82.
14. Драпкина, О. М. Статины и сахарный диабет: риск и польза / О. М. Драпкина, А. Ф. Шептулина // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15, № 5. — С. 62.
15. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения / Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 74—79.
16. Зилов, А. В. Лечение сахарного диабета 2 типа сегодня. Надо ли менять приоритеты. Выводы из недавних клинических исследований / А. В. Зилов // Сахарный диабет. — 2009. — № 3. — С. 108—113.
17. Каграманян, И. Н. Аспекты коррекции дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте / И. Н. Каграманян, А. Ю. Малынин, А. Л. Хохлов, А. Ю. Курочкина // Архивъ внутренней медицины. — 2013. — № 4 (2). — С. 24—29.
18. Какорин, С. В. Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа / С. В. Какорин, Л. Б. Круглый, А. М. Мкртумян // Сахарный диабет. — 2013. — № 2. — С. 43—51.

19. Кардиоваскулярная профилактика : Нац. рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10 (6), прил. 2.
20. Кисляк, О. А. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, А. В. Стародубова // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11, № 10. — С. 42—47.
21. Кобалава, Ж. Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, Е. К. Шаварова / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — № 6 (2). — Р. 105—112.
22. Когнитивные способности до инсульта, инсульт и риск развития деменции. Роттердамское исследование / К. Реитз [и др.] // Stroke. — 2008. — № 3. — С. 4—11.
23. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. — 2011. — № 4. — С. 6—17.
24. Королева, О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королева, Д. А. Затеищikov // Кардиология и общая терапия. — 2007. — № 8/9 (143). — С. 30—36.
25. 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. III (XV), № 1. — С. 60—67.
26. Мареев, В. Ю. АТЛАНТИКА (АТорис в Лечении пАциеНТов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффЕктивности и безопасности) / В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов, Б. Барбик-Жагар // Кардиология. — 2008. — № 48 (11). — Р. 4—13.
27. Маслова, О. В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О. В. Маслова, Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 6—11.

28. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, В. А. Сандриков. — М. : Видар, 1998. — Т. 5. — С. 119—128.
29. Мкртумян, А. М. Диабетическая макроангиопатия. Возможность доклинической диагностики / А. М. Мкртумян, М. Полукаров, Р. И. Стрюк, А. Л. Давыдов // Болезни сердца и сосудов. — 2008. — № 2. — С. 16—20.
30. Национальные клинические рекомендации : сб. / под ред. Р. Г. Оганова. — 3-е изд. — М. : Силицея-Полиграф, 2010. — 592 с.
31. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 11 (1). — С. 3—62.
32. Недосугова, Л. В. Современная стратегия сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2: роль и место комбинированной терапии / Л. В. Недосугова // Трудный пациент. — 2010. — № 11. — С. 41—46.
33. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа / С. В. Какорин, Э. В. Тулякова, К. В. Воронкова, А. М. Мкртумян // Сахарный диабет. — 2013. — № 1. — С. 63—70.
34. Потешкина, Н. Г. Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа / Н. Г. Потешкина, Е. Ю. Мирина // РМЖ. — 2010. — № 9. — С. 608—612.
35. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — № 8 (1), прил. № 1.
36. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М. : Мед. информ. аг-во, 2011. — 808 с.
37. Семенова, А. Е. Интенсивная терапия аторвастатином. Повышение эффективности лечения / А. Е. Семенова, В. В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 2 (3). — С. 32—38.
38. Сорокин, Е. В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск / Е. В. Сорокин, Ю. А. Карпов // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 352—353.

39. Сосина, В. Б. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа / В. Б. Сосина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Неврологический журн. — 2010. — Т. 15, № 4. — С. 25—30.
40. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома / С. А. Бойцов [и др.] // Кардиологический вестн. — 2010. — № 1. — С. 82—86.
41. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете и методы их коррекции / Г. Б. Дорофеева, В. И. Дорофеев, Ю. И. Трофимова, О. В. Манерова // Consilium Medicum. — 2012. — Т. 14, № 5. — Р. 2—107.
42. Суслина, З. А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин // Анналы клин. и эксперим. неврологии. — 2007. — № 1. — С. 22—28.
43. Ярек-Мартынова, И. Р. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // CardioСоматика. — 2010. — № 1. — С. 46—50.
44. A comparative study of antioxidant potential of low density lipoprotein in type 2 diabetic men and women / N. Singh [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2012. — Jul, vol. 16 (4). — P. 609—611.
45. A placebo controlled trial of pioglitazone in patients with non-alcoholic steatohepatitis / R. Belfort [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2297—2307.
46. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization / A. M. Lincoff [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1933—1935.
47. Achievement of lipid targets with the combination of rosuvastatin and fenofibric acid in patients with type 2 diabetes mellitus / R. S. Rosenson [et al.] // Cardiovasc. Drugs. Ther. — 2011. — Feb, vol. 25(1). — P. 47—57.

48. Acute effects of atorvastatin on glomerular filtration rate, tubular function, blood pressure, and vasoactive hormones in patients with type 2 diabetes / L. Paulsen [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Jul, vol. 50 (7). — P. 816—822.
49. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 4—36.
50. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006 // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 4—42.
51. Araki, A. Dementia and insulin resistance in patients with diabetes mellitus / A. Araki // *Nihon Rinsho.* — 2010. — Mar, vol. 68 (3). — P. 569—574.
52. Assessment of dynamic coronary plaque changes and the clinical consequences in type-II diabetic patients: a serial intracoronary ultrasound study / P. Jiménez-Quevedo [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2011. — Jul, vol. 64 (7). — P. 557—563.
53. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study / N. M. van Popele [et al.] // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32 (2). — P. 454—460.
54. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction / T. S. Harb [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 216—221.
55. Association of lower total bilirubin level with statin usage: the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999—2008 / K. L. Ong [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2011. — Dec, vol. 219(2). — P. 728—733.
56. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients / K. K. Koh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 1209—1216.
57. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis / C. Wanner [et al.] // *N. Engl. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 238—248.
58. Atorvastatin or fenofibrate on post-prandial lipaemia in type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia / C. Iovine [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2006. — Aug, vol. 36 (8). — P. 560—565.

59. Baker, W. L. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis / W. L. Baker, R. Talati, C. M. White, C. I. Coleman // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 2010. — Jan, vol. 87 (1). — P. 98–107.
60. Barrett-Connor, E. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? / E. Barrett-Connor, K. T. Khaw // *Am. J. Epidemiol.* — 1988. — № 128. — P. 116–123.
61. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study / R. D. Ting [et al.] // *Diabetes Care.* — 2012. — Feb, vol. 35(2). — P. 218–225.
62. Berry, C. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part 1. Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management / C. Berry, J-C. Tardif, M. G. Bourassa // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49 (6). — P. 631–642.
63. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / R. P. Radermecker [et al.] // *Rev. Med. Liege.* — 2008. — Vol. 63(7–8). — P. 511–518.
64. Blood pressure and lipid management fall far short in persons with type 2 diabetes: Results from the DIAB-CORE Consortium including six German population-based studies / I. M. Rückert [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* — 2012. — May, vol. 8, № 11 (1). — P. 50.
65. Bloomgarden, Z. T. Cardiovascular disease in diabetes / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31. — P. 1260–1266.
66. Brinton, E. A. Does the addition of fibrates to statin therapy have a favorable risk to benefit ratio? / E. A. Brinton // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2008. — Feb, vol. 10(1). — P. 25–32.
67. Campbell, J. The role of a new formulation of fenofibric acid in the treatment of mixed dyslipidemia in type 2 diabetes / J. Campbell, S. M. Mohiuddin // *Drugs Today (Barc).* — 2010. — Oct, vol. 46 (10). — P. 757–764.

68. Cardiovascular events in patients received combined fibrate/statin treatment versus statin monotherapy: Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys data / A. Tenenbaum [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7(4). — P. 352—398.
69. Carotid artery plaque in patients with disorders of glucose regulation / Z. N. Savić [et al.] // *Acta. Chir. Iugosl.* — 2008. — Vol. 55(1). — P. 43—46.
70. Cefalu, W. T. Intensive glycemic control and cardiovascular disease. Observations from the ACCORD study / W. T. Cefalu, K. Watson // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1163—1165.
71. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study / A. Martínez-Salio [et al.] // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Nov, vol. 15, № 298 (1—2). — P. 85—90.
72. Chan, D. C. Apolipoprotein B-48 as a determinant of endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes mellitus: effect of fenofibrate treatment / D. C. Chan, A. T. Wong, S. Yamashita, G. F. // *Watts Atherosclerosis*. — 2012. — Apr, vol. 221(2). — P. 484—489.
73. Chen, Y. H. Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis / Y. H. Chen, B. Feng, Z. Chen // *W. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2012. — Feb, vol. 120 (2). — P. 116—120.
74. Christian, J. B. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults / J. B. Christian, N. Bourgeois, R. Snipes, K. A. Lowe // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Mar 15, vol. 107 (6). — P. 891—897.
75. Clement, D. L. Vascular disease public education: the mandate is international / D. L. Clement, J. J. Belch // *Int. Angiol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 1—4.
76. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes / Y. D. Reijmer [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2010. — Oct, vol. 26 (7). — P. 507—519.
77. Cohen, D. E. An assessment of statin safety by hepatologists / D. E. Cohen, F. A. Anania, N. Chalasani // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97 (8A). — P. 77—82.

78. Colbert, J. D. Statin Use and the Risk of Incident Diabetes Mellitus: A Review of the Literature / J. D. Colbert // *Stone Can. J. Cardiol.* — 2012 — May, vol. 31.
79. Collins, M. M. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes / M. M. Collins, P. Corcoran, I. J. Perry // *Diabet. Med.* — 2009. — Feb, vol. 6 (2). — P. 153—161.
80. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. CAP Investigators / J. Bonnet [et al.] // *Clin. Ther.* — 2008. — Dec, vol. 30 (12). — P. 2298—2313.
81. Comparative study between high-dose fluvastatin and low-dose fluvastatin and ezetimibe with regard to the effect on endothelial function in diabetic patients / Y. Kawagoe [et al.] // *Endocr. J.* — 2011. — Vol. 58(3). — P. 171—175.
82. Comparison of initial hemodynamic response after endovascular therapy and open surgical bypass in patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia / L. X. Zhan [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2012. — Aug, vol. 56 (2). — P. 380—386.
83. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia / V. Melenovsky [et al.] // *Am. Heart J.* — 2002. — Oct, vol. 144 (4). — P. 6.
84. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio [et al.] // *Eur. J. of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.* — 2011. — Aug, vol. 18. — P. 627—634.
85. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina / J. S. Zebrack [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 632—637.

86. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 836—843.
87. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M. K. Chung [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2886—2891.
88. Criqui, M. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects / M. Criqui // *Vascular Medicine.* — 2001. — Vol. 6, suppl. 1. — P. 3—7.
89. Dailey, G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? / G. Dailey // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Jun, vol. 13, suppl. 1. — P. 65—74.
90. Davidson, M. H. Safety considerations with fibrate therapy / M. H. Davidson, A. Armani, J. M. McKenney, T. A. Jacobson // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 6, suppl. — P. 3—18.
91. Declerck, E. Statins under fire: justified or not? / E. Declerck, H. De Loof, G. R. De Meyer // *Pharm. Belg.* — 2009. — Dec, vol. 4. — P.119—130.
92. Dedov, I. I. Diabetes mellitus-a dangerous treat to the mankind / I. I. Dedov // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* — 2012. — Vol. (1). — P.7—13.
93. Demarin, V. Low high-density lipoprotein cholesterol as the possible risk factor for stroke / V. Demarin, M. Lisak, S. Morović, T. Cengiđ // *Acta. Clin. Croat.* — 2010. — Dec, vol. 49(4). — P.429—439.
94. Després, J. P. Effects of micronized fenofibrate versus atorvastatin in the treatment of dyslipidaemic patients with low plasma HDL-cholesterol levels: a 12-week randomized trial / J. P. Després, I. Lemieux, H. Salomon, D. Delaval // *J. Intern. Med.* — 2002. — Jun; vol. 251(6). — P. 490—499.
95. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the Diabhycar (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) study / L. Vaur [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — № 26. — P. 855—860.

96. Diabetes and survival after coronary artery bypass grafting: comparison with an age- and sex-matched population / A. H. van Straten [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — May, vol. 37(5). — P. 1068—1074.
97. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study / E. S. Korf [et al.] // *Diabet Med.* — 2007. — Vol. 24 (2). — P. 166—171.
98. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure / M. R. MacDonald [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2008. — № 29. — P. 1224—1240.
99. Dluhy, R. G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R. G Dluhy, G. T. McMahan // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358 (24). — P. 2630—2633.
100. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM / S. Lehto [et al.] // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46. — P. 1354—1359.
101. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 1999. — Vol.13. — P.505—509.
102. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein / D. P. Chew [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 672—674.
103. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 905—910.
104. Effect of statin and fibrate treatment on inflammation in type 2 diabetes. A randomized, cross-over study / A. M. Wagner [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 2011. — Jul, vol. 93(1). — P. 25—28.
105. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients / R. Sukhija [et al.] // *J. Investig. Med.* — 2009. — Mar, vol. 57(3). — P. 495—499.

106. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial) / S. M. Grundy [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98 (3). — P. 427—428.
107. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia / R. J. Frost [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Jan 1, vol. 87 (1). — P. 44—48.
108. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD Study Group) / H. N. Ginsberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Mar, vol. 18.
109. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Jun [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P. 1875—1884.
110. Elam, M. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective / M. Elam, L. C. Lovato, H. Ginsberg // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2011. — Feb, vol. 22 (1). — P. 55—61.
111. Érlikh, A. D. Participants of the RECORD registry. Acute coronary syndromes in hospitalized patients with diabetes. Data from the RECORD registry / A. D. Érlikh, N. A. Gratsianskiĭ // *Kardiologiya.* — 2011. — Vol. 51(11). — P. 16—21.
112. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries / K. Kotseva [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2010. — Oct, vol. 17(5). — P. 530—540.
113. Evaluation of the incidence and risk factors for development of fenofibrate-associated nephrotoxicity / R. L. Attridge [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* — 2012. — Jan-Feb, vol. 6 (1). — P. 19—26.
114. Fenofibrate, simvastatin and their combination in the management of dyslipidaemia in type 2 diabetic patients / G. Derosa [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2009. — Aug, vol. 25 (8). — P. 1973—1983.

115. Fibrates: therapeutic potential for diabetic nephropathy? / I. Kouroumichakis [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* — 2012. — Jun, vol. 23 (4). — P. 309—316.
116. Fuchtenbusch, M. Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study, MMW / M. Fuchtenbusch, M. Hummel // *Fortschr. Med.* — 2008. — Apr, vol. 24, № 150 (17). — P. 42—44.
117. Gaede, P. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / P. Gaede, H. Lund-Andersen, H. H. Parving, O. Pedersen // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 580—591.
118. Gibbons, G. W. Diabetic vascular disease: characteristics of vascular disease unique to the diabetic patient / G. W. Gibbons, P. M. Shaw // *Semin. Vasc. Surg.* — 2012. — Jun, vol. 25 (2). — P. 89—92.
119. Gilani, S. Y. Gender differences of dyslipidemia in type 2 diabetics / S. Y. Gilani, S. Bibi, N. Ahmed, S. R. Shah // *J. Aueb. Med. Coll. Abbottabad.* — 2010. — Jul-Sep, vol. 22 (3). — P. 146—148.
120. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Jan. 8, vol. 360. — P. 129—139.
121. Heart Protection Study collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 7—22.
122. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 2005—2016.
123. Human skin wounds: A major and snowballing treat to public health and the economy / C. Sen [et al.] // *Wound Repair and Regeneration.* — 2009. — Vol. 17, № 6. — P. 763—771.

124. Hyperinsulinemia as predictor of CHD mortality in a healthy population: The Paris prospective study 15-year follow up / A. Fontbonne [et al.] // *Diabetologia*. — 1991. — Vol. 34. — P. 356—361.
125. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators / P. M. Ridker [et al.] // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 839—844.
126. Influence of chronic cardiac failure severity on the course of comorbid type 2 diabetes mellitus / O. Iu. Narusov [et al.] // *Terapevt. Arkh.* — 2009. — Vol. 81 (9). — P. 52—57.
127. Influence of diabetes mellitus in heart failure risk an outcome / C. Bauters [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2003. — Vol. 2, № 1.
128. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle — aged men the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study / M. Pyorala [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 538—544.
129. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2560—2572.
130. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / The ADVANCE Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2560—2572.
131. Kannel, W. B. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study / W. B. Kannel, M. Hjortland, W. P. Castelli // *Am. J. Cardiol.* — 1974. — № 34. — P. 29—34.
132. Karalliedde, J. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the Merits control in type 2 diabetic patients / J. Karalliedde, L. Gnudi // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Jun, vol. 23(6). — P. 1796—1798.

133. Keats, E. Unique responses of stem cell-derived vascular endothelial and mesenchymal cells to high levels of glucose / E. Keats, Z. A. Khan // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (6). — P. 38752.
134. Khoury, N. The use of fibric Acid derivatives in cardiovascular prevention / N.Khoury, A. C. Goldberg // *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* — 2011. — Aug, vol. 13 (4). — P. 335—342.
135. Kishi, T. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus / T. Kishi, A. Yamada, S. Okamatsu, K. Sunagawa // *J. Cardiol.* — 2009. — Jun, vol. 53 (3). — P. 341—348.
136. Kolovou, G. D. Therapeutic effects of fibrates in postprandial lipemia / G. D. Kolovou, P. M. Kostakou, K. K. Anagnostopoulou, D. V.Cokkinos // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2008. — Vol. 8 (4). — P. 243—255.
137. Kotb, N. A. Relations among Glycemic Control, Circulating Endothelial Cells, Nitric Oxide, and Flow Mediated Dilation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus /N. A. Kotb, R. Gaber, W. Salah, A. Elhendy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2012. — May, vol. 25.
138. Lipid profile among ischemic and haemorrhagic stroke patients / S. K. Dey [et al.] // *Mymensingh Med. J.* — 2010. — Apr; vol. 19 (2). — P. 176—180.
139. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study / E. Corrado [et al.] // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 482—486.
140. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease / B. Lindhal [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1139—1147.
141. McCrimmon, R. J. Diabetes and cognitive dysfunction / R. J. McCrimmon, C. M. Ryan, B. M. Frier // *Lancet.* — 2012. — Jun, vol. 16, № 379 (9833). — P. 2291—2299.

142. McKeage, K. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia / K. McKeage, G. M. Keating // *Drugs*. — 2011. — Oct 1, vol. 71 (14). — P. 1917—1946.
143. Meeuwisse-Pasterkamp, S. H. Type 2 diabetes mellitus: prevention of macrovascular complications / S. H. Meeuwisse-Pasterkamp, M. M. van der Klauw, B. H. Wolffenbuttel // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Mar, vol. 6 (3). — P. 323—341.
144. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study / E. Van Ganse [et al.] // *Clin. Ther.* — 2007. — Aug, vol. 29(8). — P. 1671—1681.
145. Mugabo, Y. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *urr* / Y. Mugabo, L. Li, G. Renier // *Diabetes Rev.* — 2010. — Jan; vol. 6(1). — P. 27—34.
146. Neuschwanter-Tetri, B. A. Nonalcoholic steatogepatitis: summary of and AASLD single topic conference / B. A. Neuschwanter-Tetri, S. H. Caldwell // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 1202—1219.
147. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.
148. Novo-García, C. Determination of ankle-brachial index using a portable doppler and a blood pressure measuring device in diabetic patients / C. Novo-García, J. Ciria-Uriel, E. Novo-García, M. Niño-de Mateo // *Enferm Clin.* — 2012. — Jul, vol. 25.
149. O Donnell, M. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference / M. O. Donnell, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 112—123.
150. Ovalle, F. Cardiovascular implications of antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes / F. Ovalle // *Clin. Ther.* — 2011. — Apr, vol. 33(4). — P. 393—407.

151. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis [et al.] // *Front. Biosci.* — 2011. — Jan 1, vol. 16. — P. 1733—1745.
152. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes / D. Pitocco [et al.] // *Rev. Diabet. Stud.* — 2010. — Spring, vol. 7 (1). — P. 15—25.
153. Padmalayam I. Targeting mitochondrial oxidative stress through lipoic Acid synthase: a novel strategy to manage diabetic cardiovascular disease / I. Padmalayam // *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.* — 2012. — Sep 1, vol. 10 (3). — P. 223—233.
154. Paraskevas, K. I. Internal carotid artery occlusion: association with atherosclerotic disease in other arterial beds and vascular risk factors / K. I. Paraskevas, D. P. Mikhailidis, C. D. Liapis // *Angiology.* — 2007. — Jun-Jul, vol. 58 (3). — P. 329—335.
155. Peterson, L. R. Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the matter / L. R. Peterson, C. R. McKenzie, J. E. Schaffer // *Cardiovasc. Transl. Res.* — 2012. — Aug, vol. 5(4). — P. 436—445.
156. Piarulli, F. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update / F. Piarulli, G. Sartore, A. Lapolla // *Acta Diabetol.* — 2013. — Vol. 50 (2). — P. 101—110.
157. Postprandial hyperglycemia and endothelial function in type 2 diabetes: focus on mitiglinide / L. Kitasato [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Jun, vol. 29, № 11 (1). — P. 79.
158. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study / D. J. Freeman [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 357—362.
159. Prevalence and determinants of elevated apolipoprotein B and dense low-density lipoprotein in youths with type 1 and type 2 diabetes / J. J. Albers [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Mar, vol. 93 (3). — P. 735—742.

160. 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 randomized controlled trial / P. S. Sever [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 1149—1158.
161. 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 [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 685—696.
162. Production of C-reactive protein and protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / F. Haverkate[et al.] // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 462—466.
163. Prospective study C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death / C. M. Albert [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2595—2599.
164. Retinopathy in type 2 diabetes mellitus is associated with increased intima-media thickness and endothelial dysfunction / M. T. Malecki [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — Dec, vol. 38 (12). — P. 925—930.
165. Reyes-Soffer, G. Combination therapy with statin and fibrate in patients with dyslipidemia associated with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / G. Reyes-Soffer, C. Rondon-Clavo, H. N. Ginsberg // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2011. — Jun, vol. 12 (9). — P. 1429—1438.
166. Risk of depression in diabetes is highest for young persons using oral anti-diabetic agents / L. I. Berge [et al.] // *Diabet. Med.* — 2012. — Apr, vol. 29 (4). — P. 509—514.
167. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy / D. Preiss [et al.] // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305 (24). — P. 2556—2564.

168. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein / E. Rossi [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 800—803.
169. Rogers, L. C. The right to bear legs — an amendment to healthcare: how preventing amputations can save billions for the US Health-care System / L. C. Rogers, L. A. Lavery, D. G. Armstrong // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 98. — P. 166—168.
170. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure / J. Kjekshus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357. — P. 2248—2261.
171. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2195—2207.
172. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose / M. S. Kostapanos [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* — 2009. — Sep, vol. 63(9). — P. 1308—1313.
173. Rutishauser, J. Statins in clinical medicine / J. Rutishauser // *Swiss. Med. Wkly.* — 2011. — Nov, vol. 21, № 141. — P. 13310.
174. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials / M. Farnier [et al.] // *Clin. Drug. Investig.* — 2012. — Apr 1, vol. 32 (4). — P. 281—291.
175. Saha, S. A. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: do fibrates have a role? / S. A. Saha, R. R. Arora // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2011. — Aug, vol. 22 (4). — P. 270—276.
176. Saito, I. Epidemiological evidence of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in Japan / I. Saito // *Circ. J.* — 2012. — Apr, vol. 25, № 76 (5). — P. 1066—1073.
177. Scheen, A. J. Clinical study of the month. Accord-lipid and accord-eye: towards a new positioning of fenofibrate in the management of type 2 diabetes /

- A. J. Scheen, L. F. Van Gaal // *Rev. Med. Liege.* — 2010. — Sep, vol. 65 (9). — P. 533—539.
178. Scheen, A. J. Statins in the management of dyslipidemias / A. J. Scheen // *Rev. Prat.* — 2011. — Oct, vol. 61(8). — P. 1120—1126.
179. Shaw, J. E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 87, № 1. — P. 4—14.
180. Sierra, C. Cerebral small vessel disease, cognitive impairment and vascular dementia / C. Sierra // *Panminerva Med.* — 2012. — Sep, vol. 54 (3). — P. 179—188.
181. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects / G. Auni [et al.] // *Diabetes Care.* — 2008. — № 31 (4). — C. 714—719.
182. Singh, N. Preventing foot ulcers in patients with diabetes / N. Singh, D. G. Armstrong, B. A. Lipsky // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 217—228.
183. Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic carotid plaque / S. Novo [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 673—675.
184. Son, S. M. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes / S. M. Son // *Diabetes. Metab. J.* — 2012. — Jun, vol. 36(3). — P. 190—198.
185. SooYeon, S. Implications of intensive glycemic control on cardiovascular disease: early reports from the ACCORD and ADVANCE Trials / S. SooYeon, R. W. Nesto // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 9 (1). — P. 1—4.
186. Standards of Care in Diabetes. American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2010. — № 1. — P. 12—65.
187. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375 (9716). — P. 735—742.

188. Suh, H. S. Comparative effectiveness of statin plus fibrate combination therapy and statin monotherapy in patients with type 2 diabetes: use of propensity-score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias / H. S. Suh, J. W. Hay, K. A. Johnson, J. N. Doctor // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2012. — May, vol. 21(5). — P. 470—484.
189. Talayero, B. G. The role of triglycerides in atherosclerosis / B. G. Talayero, F. Sacks // *M. Curr. Cardiol. Rep.* — 2011. — Dec, vol. 13 (6). — P. 544—552.
190. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin / J. R. Murrow [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* — 2012. — Jan-Feb, vol. 6 (1). — P. 42—49.
191. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia: the DALI study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group // *Diabetes Care.* — 2001. — Aug, vol. 24 (8). — P. 1335—1341.
192. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina / S. Kennon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37. — P. 1266—1270.
193. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina / G. Liuzzo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 417—424.
194. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia / J. C. Fruchart [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Nov, vol. 17, № 102, suppl. 10, — P. 1—34.
195. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronaryheart — disease Evaluation (GREACE) study / V. G. Athyros [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — Vol. 18 (4). — P. 220—228.

196. Tůma, I. Diabetes mellitus and dementia / I. Tůma // *Vnitr. Lek.* — 2012. — Apr, vol. 58 (4). — P. 305—308.
197. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects / A. Juutilainen [et al.] // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 2901—2907.
198. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction / J. S. Zebrack [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 145—149.
199. Valensi, P. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications / P. Valensi, S. Picard // *Diabetes. Metab.* — 2011. — Feb, vol. 37(1). — P. 15—24.
200. Watts, G. F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient / G. F. Watts, F. Karpe // *Heart.* — 2011. — Mar, vol. 97 (5). — P. 350—356.
201. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia / J. Shepherd [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1301—1307.
202. Zambon A. Residual cardiovascular risk in secondary prevention / A. Zambon // *Intern. Emerg. Med.* — 2011. — Oct, vol. 6, suppl 1. — P. 61—68.
203. Zhang, L. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus / L. Zhang, D. Gong, S. Li, X. Zhou // *Atherosclerosis.* — 2012. — Jul, vol. 223 (1). — P. 78—85.
204. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta. Psychiatr. Scand.* — 1983. — Jun, vol. 67 (6). — P. 361—370.
205. McKenney, J. M. Final conclusions and recommendations of the NLA Statin Safety Task Force / J. M. McKenney, M. H. Davidson, T. A. Jacobson // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97 (8A). — P. 89—96.