

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**АНДРУСЯК АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА**

**ФАКТОРЫ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА И  
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.20. Кардиология

**Диссертация**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Багрий Андрей Эдуардович

Донецк, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ	стр.
ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ФАКТОРЫ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (обзор литературы).....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	52
2.1 Методы исследования .....	52
2.2 Характеристика больных .....	62
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	72
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ, КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ.....	88
ГЛАВА 5. ПРИМЕНЕНИЕ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	109
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	141
ВЫВОДЫ .....	174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	176
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	180

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения представлены среди больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа с высокой частотой и характеризуются ускоренным темпом прогрессирования [33, 53, 54, 60]. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин или возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа в 2-4 раза выше в сравнении с популяцией лиц без диабета [53, 56, 60, 67, 85, 114, 211]. Для СД 2 типа типичными являются раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС), более распространенный и выраженный характер поражения коронарных артерий и более неблагоприятный прогноз [41, 52, 160, 182]. СД 2 типа и ИБС имеют целый ряд общих патофизиологических механизмов [144, 200]. Одними из наиболее характерных метаболических изменений при СД 2 типа являются атерогенные гипер- и дислипидемии, играющие заметную роль в ускорении прогрессирования атеросклеротических поражений, формирования и развития ИБС [166], а также ряда других ассоциированных с диабетом нарушений, включая диабетическую нефропатию (ДНП) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [53, 88, 95, 177]. Липидные нарушения при СД 2 типа наиболее часто включают повышение уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в т. ч. мелких плотных частиц ЛПНП, липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) (Lp(a)), аполипопротеина (Апо) В [134, 231, 233], а также снижение концентраций «антиатерогенных» компонентов липидного профиля – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и Апо А1 [53, 144, 231]. Становление гипер- и дислипидемий при диабете связывают с многочисленными факторами, среди которых могут быть выделены как независимые от СД 2 типа (возраст, пол, ряд генетических особенностей) [19, 141], так и связанные с диабетом (ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, липотоксичность, эктопическое

накопление жира, атерогенное провоспалительное, протромботическое, профибротическое окружение и другие) [3, 62, 82, 152, 178, 199, 201, 223].

Постоянно выявляемая во многих исследованиях отчетливая прямая связь атерогенных гипер- и дислипидемий с повышением сердечно-сосудистого риска определяет необходимость проведения у многих больных с СД 2 типа гиполипидемической терапии [14, 55, 64]. По современным представлениям, лицам с диабетом при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске начинать применение гиполипидемических средств рекомендуется на возможно более ранних этапах, и при этом придерживаться тактики более активного снижения уровней липидемии [1, 14, 57]. В настоящее время тактика гиполипидемической терапии у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском смещается в сторону более частого применения комбинированной гиполипидемической терапии, включающей наряду с широко применяемыми статинами также и нестатиновые гиполипидемические средства [26, 87, 101, 125, 168].

**Степень разработанности темы.** Несмотря на продолжительный период изучения, целый ряд аспектов связи СД 2 типа с атерогенными дислипидемиями требует дальнейшего изучения [83, 53]. Недостаточно исследованы связи нарушений липидного профиля с особенностями диабета, включая его давность, наличие и степень компенсации гликемии, уровни индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности [151, 152, 153]. Ограничены и противоречивы также данные об особенностях липидного профиля у лиц с разной степенью активации провоспалительных и протромботических биомаркеров [126, 139, 199, 218]. Многие вопросы применения гиполипидемических средств у лиц с СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями, в т. ч. при хронической ИБС, остаются предметом противоречий и требуют дальнейшего изучения [182]. Недостаточно ясны связь эффективности и безопасности применения гиполипидемических средств с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с диабетом, неоднозначны данные о возможностях

применения у таких больных комбинации статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом [68, 87, 125, 168, 194]. Весьма немногочисленны и разрознены сведения о влиянии на липидный профиль сочетания статинов с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (глифлозинами), для которых дискутируется возможность наличия самостоятельных гиполипидемических эффектов [94, 109, 116, 122]. В этой связи, продолжение исследования вопросов эффективности и безопасности гиполипидемической терапии при СД 2 типа является весьма актуальным, поскольку будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию атерогенных гипер- и дислипидемий и к выработке оптимальной тактики лечения таких больных.

**Связь работы с научными программами, планами и темами.** Диссертационная работа является составной частью совместной научно-исследовательской работы №УН 21.02.10 кафедр внутренних болезней № 1 и №2, терапии ФИПО им. А.И. Дядыка, хирургии ФИПО, офтальмологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика». Автор является исполнителем данной темы.

**Цель исследования:** повысить эффективность гиполипидемического лечения больных с сахарным диабетом 2 типа за счет улучшения подходов к оценке риска прогрессирования ишемической болезни сердца и использования комбинированных режимов применения гиполипидемических средств.

**Задачи исследования.**

1. У лиц с сахарным диабетом 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями оценить демографические показатели, факторы сердечно-сосудистого риска, особенности ишемической болезни сердца, клинико-лабораторные параметры, структурно-функциональные показатели сердечно-

сосудистой системы по данным эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и пробы с реактивной гиперемией.

2. Провести клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, установить наличие статистически значимых связей параметров липидного профиля, включая общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В, а также липопротеина (а) с особенностями диабета, ишемической болезни сердца и структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы.

3. У больных с сахарным диабетом 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями изучить уровни провоспалительных и протромботических биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста и антиген фактора Виллебранда.

4. Провести сопоставления уровней изученных биомаркеров с особенностями диабета, включая его давность и степень компенсации, с характером сопутствующей ишемической болезни сердца, уровнями индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

5. Используя результаты выполненных сопоставлений, определить и обосновать факторы риска прогрессирования ишемической болезни сердца и нарастания атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

6. Исследовать у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца переносимость, гиполипидемическую и органопротекторную эффективность применения разных режимов гиполипидемического лечения, включая монотерапию статинами, а также комбинации статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом и ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином.

7. На основании данных проспективного наблюдения установить критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения при сочетании сахарного диабета 2 типа и хронической ишемической болезни сердца.

*Объект исследования:* больные с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями и хронической ИБС.

*Предмет исследования:* клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями и хронической ИБС, включая параметры липидного профиля, уровни гликемии и инсулинорезистентности, концентрации провоспалительных и протромботических биомаркеров, параметры сердечно-сосудистого ремоделирования, изменения липидных показателей и структурно-функциональных сосудистых нарушений в процессе применения различных вариантов гиполипидемической терапии.

**Научная новизна исследования.** В исследовании показано, что различные виды атерогенных гипер- и дислипидемий имелись у всех больных с СД 2 типа, при этом выраженная степень липидных нарушений была представлена более чем в половине наблюдений; с высокой частотой отмечалось группирование нескольких видов нарушений липидного профиля у одного больного. Установлена связь атерогенных гипер- и дислипидемий с течением диабета и ИБС, значениями провоспалительных и протромботических биомаркеров, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования. На этой основе впервые определены и обоснованы факторы риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с СД 2 типа. Установлена связь степени выраженности гиполипидемического и вазопротекторного эффекта с демографическими показателями, особенностями диабета, ИБС, исходными уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров и начальными значениями параметров липидного спектра. Впервые показано, что лица, имевшие до начала лечения уровни высокочувствительного С-реактивного

белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , триглицеридов, аполипопротеина В и липопротеина (а), превышающие значения медианы этих показателей, демонстрировали в ходе гиполипидемической терапии более выраженную степень снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Впервые продемонстрировано, что сочетанное применение статинов с ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином позволяет в сравнении с монотерапией статинами достичь более выраженного позитивного влияния на липидный профиль и более значимого благоприятного воздействия на структурно-функциональные сосудистые показатели. У больных с СД 2 типа с хронической ИБС в сочетании с диабетической нефропатией и с неалкогольной жировой болезнью печени впервые установлены удовлетворительная переносимость, высокая гиполипидемическая эффективность и значимое вазопротекторное действие сочетания статинов с эзетимибом и статинов с дапаглифлозином. Впервые определены и обоснованы критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения при сочетании СД 2 типа и хронической ИБС.

#### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов.**

Полученные в диссертационной работе результаты, свидетельствующие о связи особенностей липидного профиля с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных, позволили расширить понимание механизмов развития атерогенных дислипидемий у лиц с СД 2 типа. Установленные многочисленные связи липидных нарушений с давностью и компенсацией диабета, уровнями метаболических индексов, провоспалительных и протромботических биомаркеров, особенностями ИБС и сердечно-сосудистого ремоделирования дали возможность обосновать важную роль факторов атеротромботического риска в прогрессировании ИБС и нарастании атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с СД 2 типа. Проведение проспективного рандомизированного исследования эффективности и безопасности различных режимов гиполипидемической



терапии позволило определить особенности их влияния на компоненты липидного профиля и оценить их органопротекторный потенциал, и на этой основе установить критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения у больных с СД 2 типа и хронической ИБС.

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

1. Атерогенные гипер- и дислипидемии при СД 2 типа широко распространены, представлены многочисленными вариантами комбинаций и часто характеризуются значительной степенью выраженности.

2. Нарушения липидного профиля у больных с СД 2 типа имеют связь с давностью и степенью компенсации диабета, метаболическими индексами, особенностями ИБС, уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров, параметрами структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

3. Прогрессирование ИБС / нарастание атеросклеротического сосудистого поражения у лиц с СД 2 типа связано с гликемией, выраженностью инсулинорезистентности, уровнями триглицерид-глюкозного индекса, степенью гиперурикемии, состоянием функции почек, толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии, уровнями ХС ЛПНП, Апо В, Lp(a), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина 6 (IL-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и антигена фактора Виллебранда (Ag vWF).

4. Применение статинов в сочетании с эзетимибом и статинов с дапаглифлозином в сравнении с монотерапией статинами при СД 2 типа в сочетании с хронической ИБС позволяет достичь более выраженного снижения уровней атерогенных компонентов липидного профиля и более значительного улучшения структурно-функциональных сосудистых показателей.

5. У больных с СД 2 типа с хронической ИБС в сочетании с ДНП и НАЖБП оправдано проведение активной гиполипидемической терапии, в том

числе комбинированной, которая удовлетворительно переносится, обеспечивает необходимый гиполипидемический эффект и органопротекторное действие.

6. Для более эффективного лечения атерогенных гипер- и дислипидемий у лиц с СД 2 типа и хронической ИБС следует учитывать такие особенности, как возраст и пол больных, давность диабета, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, уровни ХС ЛПНП, ЛС-6, ТКИМ общих сонных артерий, а также более широко использовать комбинированное гиполипидемическое лечение, включающее сочетание статинов с дапаглифлозином или с эзетимибом.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных данных определяется репрезентативным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием современных методик обследования и наблюдения, соответствующих поставленным задачам и применением адекватных методов статистической обработки. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного, результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на XI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021), IX ( XXVIII) Национальном Диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» ( Москва, 2022), Российском Национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2022 – новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет» (Казань, 2022), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает ... болезнь» (Донецк, 2022).

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики: кардиологического и эндокринологического отделений Дорожной клинической больницы станции Донецк, эндокринологического и кардиологического отделений Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, кардиологического отделения Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 и терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ. Из них 1 глава «Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет» в монографии «Сахарный диабет», 3 статьи, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 6 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов.

# ГЛАВА 1

## ФАКТОРЫ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА Обзор литературы

Сахарный диабет (СД) 2 типа является хроническим метаболическим заболеванием, связанным с прогрессирующим снижением адекватной секреции инсулина  $\beta$ -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, обычно вследствие наличия инсулинорезистентности (дефекта ответа тканей на образованный инсулин) [23, 53, 54, 111, 151]. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин или возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа в 2-4 раза выше в сравнении с популяцией лиц без диабета [11, 33, 93, 114, 175, 202, 211, 238]. Развитие СД 2 типа ассоциировано со значительным повышением сердечно-сосудистого риска, что во многом связано с нарушениями липидного профиля, активацией протромботических факторов, формированием и прогрессированием атеросклеротических поражений сосудистой стенки [30, 56, 57, 152]. Для СД 2 типа характерными являются раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС), более распространенный и выраженный характер поражения коронарных артерий и более неблагоприятный прогноз [52, 54, 99]. СД 2 типа и ИБС имеют целый ряд общих патофизиологических механизмов (инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, коагуляционные нарушения, хроническое воспаление и др). [3, 139, 195, 231, 242]. Взаимосвязь ИБС и диабета является настолько тесной, что это позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД 2 типа [17, 52, 147, 209]. Высокая распространенность СД 2 типа и его тесная патофизиологическая связь с ускоренным атеросклеротическим процессом определяют высокую актуальность рассмотрения вопросов, связанных с факторами атеротромботического риска при диабете, важность установления их связи с

демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных, а также необходимость изучения эффективности и безопасности различных вариантов гиполипидемической терапии [71, 72, 131, 194]. Следует отметить, что многие аспекты прогнозирования атеротромботического риска и определения критериев выбора гиполипидемических препаратов при СД 2 типа изучены недостаточно и требуют дальнейшего исследования [110, 144, 200]. Представленный в настоящей главе обзор объединяет имеющиеся данные литературы по вопросам развития и прогрессирования ассоциированных с СД 2 типа гипер- и дислипидемий, их связи с факторами атеротромботического риска, а также с возможностями выбора тактики гиполипидемической терапии, включая комбинированные подходы с использованием как общепринятых статиновых препаратов, так и пока менее востребованных, но эффективных современных нестатиновых гиполипидемических препаратов [14, 17, 33, 83, 107, 132, 168, 243].

СД 2 типа представляет собой глобальную неинфекционную пандемию, охватывающую все страны мира [1, 148]. По данным отечественных специалистов, в Российской Федерации диабет имеется примерно у 3,1% населения, причем у значительного количества больных его наличие остается неустановленным в течение длительного времени [2, 53]. Зарубежные эксперты полагают, что в общемировом масштабе доля лиц с СД 2 типа может быть существенно более высокой и достигать около 9%, а в богатых странах мира, с высокой распространенностью малоподвижного образа жизни, «современными цивилизационными» особенностями пищевого рациона (с повышением употребления пищевых продуктов, обладающих повышенной калорийностью в сочетании с измененной структурой жиров и углеводов) и ожирения, она может достигать даже 14% [1, 131]. При этом констатируется, что до одной трети населения дополнительно может еще иметь и так называемый «предиабет», под которым понимают состояние с нарушенным

метаболизмом глюкозы (дисгликемия), существенно повышающее риск развития манифестного диабета [1, 119].

СД 2 типа характеризуется высокой частотой развития различных макро- и микрососудистых осложнений, среди которых важнейшее место занимают сердечно-сосудистые [91, 111, 114, 239]. ИБС является одним из стандартных вариантов сердечно-сосудистых нарушений, развивающихся у лиц с СД 2 типа [150]. Диабет и ИБС взаимно отягощают течение друг друга [7, 54, 111, 149]. С одной стороны, развитие ИБС у больных с СД 2 типа в сравнении с лицами без диабета обычно отличается более ранним началом и более быстрым темпом атеросклеротического поражения коронарных артерий, более высокой частотой развития острого коронарного синдрома / инфаркта миокарда, более неблагоприятным прогнозом [17, 41, 58, 75, 89, 114]. С другой стороны, течение СД 2 типа у лиц с ИБС обычно более неблагоприятное в сравнении с лицами без диабета [94]; у таких больных нередко сложнее контролировать уровни гликемии, у них чаще и быстрее развиваются микрососудистые осложнения диабета [11, 33, 49, 91]. В развитии поражений коронарных артерий при ИБС (в т. ч. у лиц с СД 2 типа) ведущую роль отводят прогрессирующему процессу формирования и роста в их стенке атеросклеротических бляшек, а также их последующей дестабилизации (с увеличением и разрыхлением «липидного ядра», истончением «покрышки» бляшки, повышением вероятности разрыва, эрозирования / изъязвления этой «покрышки») [56, 75, 79, 112]. При нарушении целостности эндотелия, покрывающего бляшку, происходит быстрая каскадная активация коагуляционных факторов, в результате чего образуется интракоронарный пристеночный тромб [192, 224, 232]. Высокий темп его формирования может приводить к резкому значительному снижению (падению) объема коронарного кровотока в бассейне артерий, расположенных дистальнее этого участка (уменьшение диаметра сосуда в 2 раза приводит к 16-кратному снижению кровотока), что клинически реализуется развитием острого коронарного синдрома [57, 70]. Последний может быть представлен

при неполной острой окклюзии коронарной артерии либо как нестабильная стенокардия, либо как инфаркт миокарда без элевации сегмента ST на ЭКГ; при полной же острой окклюзии коронарной артерии развивается инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ [41, 225, 233].

Кратко коснемся роли липидов в организме человека [50]. Липиды представляют собой весьма разнородную группу гидрофобных или амфифильных биоорганических веществ, обладающих целым рядом важных функций [50, 123]. Они являются необходимыми компонентами клеточных мембран, участвуют в регуляции их проницаемости, а также в реализации межклеточного взаимодействия, в осуществлении передачи нервных импульсов, в мышечном сокращении, в синтезе гормонов и других необходимых для организма субстанций (простагландинов и др.), определяют активность различных ферментных систем [124, 164]. Важнейшая роль отводится липидам как источникам энергии [120]. Они являются наиболее эффективным в энергетическом отношении макронутриентом, однако для них характерен относительно медленный метаболизм [21,191]. Ввиду высокой энергетической эффективности организм использует депо липидов (подкожная клетчатка, абдоминальный жир) как основной резервуар энергии [204].

Важнейшими для рассматриваемой проблемы атерогенеза являются такие представители липидов, как холестерин, триглицериды и фосфолипиды [166, 167]. Холестерин (ХС) представляет собой природный полициклический липофильный спирт (в западной литературе используется обозначение «холестерол»), в организме играет важнейшую роль – обеспечивает устойчивость клеточных мембран, необходим для выработки желчных кислот, стероидных гормонов, включая кортизол, альдостерон, прогестерон, эстрогены, тестостерон, витамин D [73, 189]. Триглицериды (ТГ) – эфиры спирта глицерина и жирных кислот, являются ведущими источниками энергии в организме; их основная часть содержится в жировой ткани; ТГ всасываются в кишечнике, транспортируются через кровь к мышцам для снабжения их

энергией, а также в жировую ткань, для депонирования [34, 89, 118, 233]. Фосфолипиды являются сложными липидами, содержащими жирные кислоты, фосфорную кислоту и ряд других компонентов, включая азотсодержащие; они входят в состав клеточных мембран, регулируют их проницаемость, участвуют в транспортировке холестерина и жирных кислот [50].

Транспортировка липидов кровью осуществляется посредством связывания их с белками в сложные белковые комплексы, обозначаемые как липопротеиды (липопротеины) [167, 186]. При этом белковую часть этого комплекса обозначают как аполипопротеин (Апо), а липидный компонент (обозначается как простетическая группа) составляют липидные структуры, включая ХС, ТГ, фосфолипиды [186, 233].

В зависимости от размера частиц, состава и плотности выделяют 6 классов липопротеидов: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды промежуточной плотности, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеин (а) (Lp(a)) [48, 134, 136]. Также выделяют различные варианты Апо, включая Апо А1, В100 (также обозначается как В) и Апо (а), а также менее известные А2, А4, А5, В48, С2, С3, Е, М, А-V [173, 233]. Из них наиболее атерогенным (т. е. определяющим высокую склонность к депонированию в стенке сосудов с образованием атеросклеротической бляшки) считается Апо В (Апо-В100), а Апо А1 наоборот отводится роль антиатерогенного аполипопротеина [169, 233]. В наибольшем количестве Апо В содержится в ЛПНП, ввиду чего этот вариант липопротеидов рассматривается как самый атерогенный [169, 233]. Именно Апо В – содержащим липопротеидам (в первую очередь, ЛПНП, но также Lp (a) и липопротеидам очень низкой и промежуточной плотности) отводят ключевую роль в проникновении в структуры стенки артерий крупного и среднего калибра различных сосудистых бассейнов (включая коронарные, сонные, периферические артерии), с последующим развертыванием каскада биологических реакций, ответственных за



формирование и прогрессирование атеросклеротических поражений [207, 233]. Важно, что темп этих процессов во многом зависит от уровней перечисленных атерогенных липидов в циркуляции, но также от наличия и степени выраженности дисфункции эндотелия, степени активации провоспалительных и протромботических факторов [133, 175]. Подчеркивается и естественная роль генетических механизмов, определяющих предрасположенность организма к развитию как самого СД 2 типа, так и сопутствующих ему ускоренных темпов развития атеросклероза [107, 121, 165].

Ведущую роль в развитии СД 2 типа отводят комбинированному воздействию факторов окружающей среды и генетических механизмов [19, 136]. Среди факторов окружающей среды наиболее важными считаются чрезмерное количество калорий в рационе (переедание), ведущее к ожирению, и малоподвижный образ жизни [134, 204]. Другие внешние факторы, способствующие развитию ожирения и диабета, включают эпигенетические механизмы (изменяющие активность генов без изменения структуры ДНК), воздействие лекарственных препаратов, воспаление, нарушение циркадных циклов, изменения микрофлоры кишечника [82, 127, 137]. Клинические проявления СД 2 типа могут весьма широко варьировать в зависимости от возраста в его дебюте, степени выраженности гипергликемии и ожирения [81, 93, 111, 180].

Для лиц с СД 2 типа характерными считают 3 основных патофизиологических характеристики: резистентность периферических тканей (особенно мышечной, жировой, печеночной) к действию инсулина (инсулинорезистентность) [178]; дефекты секреции инсулина, в особенности в ответ на гипергликемию; однако абсолютное содержание инсулина в крови может быть как низким, так нормальным или высоким; увеличенное образование глюкозы в печени, приводящее к гипергликемии натощак [82, 86, 103, 123, 240].

Кроме этого, у лиц с СД 2 типа могут выявляться следующие особенности: повышение уровней глюкагона, изменения секреции или действия инкретина, усиление липолиза в адипоцитах, повышение почечной канальцевой реабсорбции, нарушения механизмов регуляции метаболизма со стороны центральной нервной системы [102, 123, 140].

Классическими мишенями инсулина являются мышечная, жировая и печеночная ткань [128]. Его эффекты в этих тканях включают: в мышцах и жировой ткани – стимуляцию захвата глюкозы посредством перемещения (транслокации) глюкозного транспортера GLUT4 из цитоплазмы на поверхность клетки [37, 219, 231]; в мышцах – значимые эффекты на гомеостаз белка (стимуляция гипертрофии и роста клеток, усиление синтеза белка и уменьшение его расщепления путем блокирования протеосом и аутофагии); в жировой ткани – критическая роль в регуляции механизмов хранения липидов, усиление их накопления, подавление липолиза; в печени – ингибирование глюконеогенеза и гликогенолиза [88, 128, 176].

Наряду с этими классическими тканями-мишенями инсулина, целый ряд других, «не-классических» тканей, также имеет инсулиновые рецепторы; их метаболизм и функционирование во многом зависят от воздействия инсулина [3, 23, 128]. Перечислим эффекты инсулина в этих тканях: в  $\beta$ -клетках островкового аппарата поджелудочной железы – обеспечение нормального функционирования (в т. ч. 1-й фазы секреции инсулина) и пролиферации; в  $\alpha$ -клетках островкового аппарата – подавление секреции глюкагона; в клетках эндотелия сосудов – вазодилатация (вследствие усиления образования оксида азота), обеспечение трансэпителиального транспорта инсулина к периферическим тканям и поддержание проницаемости эндотелиального барьера [97, 129]. При развитии инсулинорезистентности повышаются уровни атерогенных липидов, в сосудистой стенке существенно усиливается темп развития и прогрессирования атеросклеротических нарушений; в кардиомиоцитах нарушается контроль процессов роста и метаболизма [3, 164, 213]. При инсулинорезистентности отмечаются усиление гипертрофии и

повышение напряжения стенки левого желудочка; в макрофагах также нарушается контроль метаболизма [3, 176, 200]. При инсулинорезистентности происходит усиление высвобождения провоспалительных цитокинов, стимуляция трансформации в пенистые клетки в составе атеросклеротической бляшки, усиление апоптоза, формирование некротического «ядра» в бляшке; в центральной нервной системе изменяются контроль насыщения, настроения, синаптическая передача импульса, процессы роста и пролиферации, транскрипции генов, синтеза протеинов, аутофагии [3, 23, 82, 88, 103].

Термином «инсулинорезистентность» обозначают наличие нарушенного биологического ответа как на эндогенный (секретированный в организме), так и на экзогенный (введенный извне) инсулин [223, 242]. Инсулинорезистентность первично проявляется: снижением стимулированного инсулином транспорта и метаболизма глюкозы в скелетных мышцах; нарушением подавления инсулином липолиза в адипоцитах; уменьшением возможности подавления инсулином синтеза глюкозы в печени [152, 153, 181, 185].

Однако, с учетом плеiotропных эффектов инсулина, очевидно, что инсулинорезистентность может приводить к развитию самых разных нарушений, затрагивающих метаболизм не только глюкозы, но и липидов, и аминокислот, а также влиять на другие биологические процессы [128, 242].

На инсулинорезистентность оказывают воздействие самые разные факторы, включая возраст, генетические факторы, абдоминальное ожирение, физическую активность, особенности рациона, микробиоты кишечника, прием некоторых препаратов [111, 178, 201, 206, 223, 240].

Инсулинорезистентность – важнейший фактор развития нарушения толерантности к глюкозе и развития СД 2 типа, а также сопутствующих ему гипер- и дислипидемий. Она стандартно имеет место при манифестном СД 2 типа и обычно начинает выявляться еще задолго до его возникновения [178, 201, 223].

Молекулярные механизмы формирования и нарастания инсулинорезистентности многообразны и достаточно сложны [3, 23, 151, 153]. Они затрагивают комплекс процессов активации инсулиновых рецепторов и их взаимодействия с адаптивными протеинами, обеспечивающими внутриклеточную передачу сигнала [178, 206, 223]. Наиболее частым вариантом развития инсулинорезистентности является изменение  $\beta$ -субъединицы инсулиновых рецепторов с развитием их серин / треонинового фосфорилирования [154, 185]. Это снижает способность рецепторов к аутофосфорилированию и тем самым уменьшает их возможности взаимодействия с инсулином [151, 185].

Среди факторов, стимулирующих изменения фосфорилирования инсулиновых рецепторов, указывают на вызванное хроническим переизбытком и ожирением воспаление в жировой ткани с высвобождением провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа – TNF- $\alpha$ , интерлейкина IL-6 и др.), эктопическое накопление жира и липотоксичность, дисфункцию митохондрий, нарушения эндоплазматического ретикулаума клеток-мишеней инсулина и другие [82, 154, 155, 164, 230].

Более редкими вариантами развития инсулинорезистентности являются мутации инсулиновых рецепторов (при некоторых редких наследственных синдромах) или выработка аутоантител к инсулиновым рецепторам (при *acanthosis nigricans* – черном акантозе – темно-коричневой пигментации в складках тела, нередко ассоциированной с эндокринными нарушениями) [78].

Связь СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением известна давно [81, 82, 93, 127]. С развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперинсулинемии и диабета более тесно ассоциировано не общее, а центральное (висцеральное, абдоминальное, интраабдоминальное) ожирение [81, 82, 93, 127]. В ряде сообщений продемонстрировано, что подкожное накопление жира даже играет защитную роль в отношении инсулинорезистентности (т. е. ассоциировано со снижением риска ее развития) [178]. Точные механизмы связи абдоминального ожирения,

инсулинорезистентности и дислипидемии не вполне ясны [240]. Полагают, что важную роль могут играть присущие именно абдоминальной жировой ткани особенности [93, 128, 102]. Так, известно, что в отличие от подкожной, абдоминальная жировая ткань имеет более высокую липолитическую активность; в ней выше количество адренергических рецепторов; она более резистентна к адиполитическим эффектам инсулина; и менее способна к выработке адипонектина (являющегося протекторным адипокином); она в более высоких количествах вырабатывает кортизол (который дополнительно стимулирует липолиз и еще более нарушает выработку протекторных адипокинов) [102, 123, 128, 197].

В ответ на поступление питательных веществ в организм происходит прямая и косвенная активация целого ряда механизмов (транскрипционных факторов, протеинкиназ, клеточных рецепторов, ферментов и др.), обеспечивающих процессы восприятия, обработки и усвоения нутриентов [77, 189, 264]. При этом по механизму обратной связи происходит ингибирование каскадных реакций с участием инсулиновых рецепторов и внутриклеточных путей передачи сигнала [105, 134]. При нечастом эпизодическом переедании чрезмерная активация перечисленных механизмов может не иметь негативных последствий и представлять собой физиологический ответ на избыточное поступление питательных веществ в организм [105, 118]. В то же время, хроническое переедание (за рубежом широко используется термин «overnutrition») ассоциировано со значительной пролонгированной активацией указанных клеточных систем, что приводит к ряду негативных последствий, включая развитие хронического воспалительного ответа, формирование инсулинорезистентности, дис- и гиперлипидемии и даже смерть клеток (апоптоз) [92, 134].

В развитии инсулинорезистентности периферических тканей при хроническом переедании играют роль и другие механизмы, включая изменения функции эндоплазматического ретикулаума клеток-мишеней в ответ на поступление чрезмерного количества видоизмененных (unfolded, disfolded)

протеинов, избыточная активация механизмов врожденного иммунитета (innate immunity), дефекты структуры и функции митохондрий и другие процессы [197].

Важную роль в развитии инсулинорезистентности и липидных нарушений при СД 2 типа отводят изменениям жировой ткани [128]. Белая жировая ткань в организме человека выполняет важную функцию сохранения запасов жира и энергии [128]. Она состоит из клеток (адипоцитов) с единственной крупной жировой каплей [102]. Общепринятой в настоящее время является точка зрения о важной роли адипоцитов не только в выполнении функции депо, но и в регуляции обмена жирных кислот и глицерола (глицерина), высвобождении лептина и других гормонов и сигнальных молекул, участвующих в обеспечении метаболизма энергии, секреции различных цитокинов, обладающих гормональными, паракринными и аутокринными эффектами [123, 197].

Чрезмерное накопление триглицеридов в адипоцитах при переизбытке может существенно изменять их функцию, способствовать усилению секреции ими провоспалительных цитокинов, привлечению макрофагов, развитию локальных и системных воспалительных процессов [3, 123, 204].

Наряду с белой жировой тканью, используемой в качестве депо энергии, в организме человека и других млекопитающих имеется также бурая жировая ткань, потребляющая энергию и обеспечивающая термогенез и участвующая в терморегуляции (полагают, что бурой жировой ткани принадлежит важнейшая роль в обеспечении постоянства температуры тела, т. е. в обеспечении теплокровности) [102]. Ее адипоциты характеризуются особой структурой, имеют множество некрупных жировых включений в цитоплазме, а также значительное количество митохондрий, в которых экспрессированы железосодержащие ферменты, придающие ткани бурый цвет [197]. Количество бурой жировой ткани у человека имеет обратную связь с возрастом и уровнем массы тела [92]. Также установлено наличие в организме и смешанных форм адипоцитов (так называемых «бежевых» - beige),

объединяющих морфологические особенности клеток как белой, так и бурой жировой ткани [93]. В настоящее время полагают, что нарушения структуры и функции бурой жировой ткани, а также дефекты «бежевых» адипоцитов могут быть важны в развитии инсулинорезистентности (характер этой связи является предметом интенсивного изучения); эти изменения рассматривают как одну из потенциальных мишеней для разработки новых подходов к профилактике и лечению диабета [120].

Поддержание метаболического гомеостаза в условиях переизбытка требует адекватного преобразования и сохранения поступающих в избытке питательных веществ [81, 82, 93, 127]. Большинство избыточных нутриентов, включая углеводы, жиры и белки, претерпевают трансформацию в триглицериды и затем сохраняются в белой жировой ткани [93, 178, 180, 191]. В случае, если возможностей жировой ткани по аккумуляции липидов оказывается недостаточно, они могут поступать в другие ткани и накапливаться в них [81, 82, 93, 164, 178]. Это эктопическое накопление липидов может происходить в миоцитах, гепатоцитах, эндотелиальных клетках сосудистой стенки,  $\beta$ -клетках островкового аппарата; в свою очередь это способствует формированию токсичных липидных метаболитов (диаглицерола или церамидов), благоприятствующих развитию инсулинорезистентности, а в сосудистой стенке – ускоренному прогрессированию атеросклеротического поражения [6, 21, 191, 222].

Важным следствием эктопического накопления липидов в тканях является их метаболическая дисфункция [153, 164, 182, 213]. Так, увеличение содержания жира в клетках скелетных мышц ассоциировано с нарушением зависящего от инсулина поступления в них глюкозы и развитием дисбаланса между доставкой, транспортом и метаболизмом жирных кислот [176, 178, 182]. Избыточное накопление липидов в гепатоцитах, часто наблюдаемое при инсулинорезистентности и СД 2 типа, нередко является основой для развития неалкогольной жировой болезни печени с возникновением соответствующих

функциональных / метаболических, а в последующем – и структурных печеночных изменений (фибротическая трансформация) [88, 92, 98, 137].

Важным фактором развития инсулинорезистентности является гиперинсулинемия [23, 153, 178, 225]. Показано, что повышенные концентрации инсулина приводят к уменьшению количества инсулиновых рецепторов на клетках-мишенях (down-regulation) и снижению чувствительности пост-рецепторных внутриклеточных путей передачи сигнала [151].

Среди факторов, влияющих на риск развития инсулинорезистентности и липидных нарушений при СД 2 типа, в последние годы также говорят о хронических нарушениях сна и о нарушениях микрофлоры (микробиоты) кишечника [127]. Тесная ассоциация между хроническим уменьшением сна, с одной стороны, и повышением риска развития абдоминального ожирения, СД 2 типа и дислипидемии, с другой стороны, является хорошо доказанной [12, 88, 92, 127, 178, 213]. Дефекты сна оказывают целый ряд негативных влияний на метаболические процессы, включая повышение инсулинорезистентности, нарушение секреции лептина и грелина (что усиливает аппетит), повышение секреции провоспалительных цитокинов [23, 93, 176, 178, 213, 222]. Хронический недостаток сна способствует увеличению сердечно-сосудистого риска [6, 21, 81, 82, 137, 153, 182]. Неурочный и недостаточный сон приводит к изменениям ритма питания, что в свою очередь создает дисбаланс между поступающими питательными веществами и не вовремя активируемыми для их метаболизма ферментами [81, 88, 92, 98, 137]. Это стимулирует эктопическое накопление липидов, развитие липотоксичности, дополнительно повышает аппетит [23, 93, 153, 215, 222].

Серьезным неблагоприятным фактором, повышающим риск формирования инсулинорезистентности, СД 2 типа и дислипидемии, также является синдром обструктивного апноэ сна, сочетающий фрагментацию сна с развитием гипоксии [180]. Показано, что успешное лечение этого синдрома у



лиц с СД 2 типа может обеспечить отчетливое улучшение контроля гликемии [180].

Исследования последнего десятилетия доказывают существенное место нарушений микрофлоры кишечника в развитии ожирения, СД 2 типа, дислипидемии, метаболического синдрома и инсулинорезистентности [81, 88, 92, 98, 127, 137]. Механизмы такой связи многообразны и включают нарушение функции кишечного барьера, изменения метаболизма желчных кислот, локальные и системные иммунные нарушения и др. [127]. Эти процессы способствуют поступлению в кровоток бактериальных протеинов, эндотоксинов, провоспалительных цитокинов, нарушению процессов преобразования желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, аминокислот и других молекул [127]. Все это ведет к дисрегуляции метаболических процессов и гиперактивации иммунной системы, что в совокупности стимулирует развитие инсулинорезистентности, прогрессирование диабета и атеросклеротических поражений [81, 82, 88, 112, 153, 178, 222].

К числу прочих, связанных с развитием инсулинорезистентности и дислипидемии факторов, различные авторы также относят перенесенный гестационный СД [103, 149]. Его рассматривают как важный фактор риска развития в течение последующей жизни инсулинорезистентности, дислипидемии и СД 2 типа [103, 149, 151, 152, 153]. Определенную роль в развитии инсулинорезистентности также может играть применение различных лекарственных средств, в том числе глюкокортикоидов; антиретровирусных препаратов для лечения инфекции ВИЧ (ингибируют транспорт глюкозы, взаимодействуя с глюкозным транспортером GLUT4, уменьшают поступление глюкозы в скелетные мышцы, снижают количество и функцию митохондрий в адипоцитах); применяемых в трансплантологии ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин – снижают секрецию инсулина) и ингибиторов mTOR (сиролимус, эверолимус – повышают инсулинорезистентность, влияя на инсулиновые рецепторы); статинов (эффект на инсулинорезистентность

весьма умеренный, в то же время препараты этого класса оказывают существенные благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз) [86, 157, 201, 206, 223]. Эндогенный избыток глюкокортикоидов (как и значимое поступление их извне) повышают инсулинорезистентность и имеют диабетогенный потенциал [185, 223]. Это связано с индуцируемыми под действием глюкокортикоидов модулированием процессов транскрипции (переноса генетической информации с ДНК на РНК) и изменениями сигнальных систем инсулина и соматостатина [185, 201, 206]. Результатами являются: повышение продукции глюкозы в печени, снижение чувствительности скелетных мышц к инсулину (из-за уменьшения количества инсулиновых рецепторов и замедления внутриклеточной передачи сигнала), усиление липолиза, повышение уровней триглицеридов и свободных жирных кислот, снижение секреции инсулина, перераспределение жировых депо от периферии к центру (центральное, абдоминальное ожирение), усиление разрушения белков в скелетных мышцах (с их атрофией) и коже (с нарушением ее структуры) [3, 151, 152, 178, 185]. И наконец, еще одним фактором, который повышает инсулинорезистентность и может (хотя и косвенно) способствовать развитию дислипидемии, в том числе при СД 2 типа, являются хирургические вмешательства [112, 130]. Такого рода воздействия (рана, анестезия, боль, страх) представляют для организма существенный стресс и приводят к увеличению выработки стрессовых гормонов, включая кортизол, адреналин, норадреналин [138, 174, 184]. Кроме того, во время вмешательств (например, аорто-коронарного шунтирования и др.) нередко возникает необходимость во введении вазопрессоров, что дополнительно стимулирует развитие гипергликемии [112, 130]. Постоперационная гипергликемия считается важным фактором повышения риска развития осложнений, а ее адекватная коррекция (с целевыми значениями в послеоперационном периоде в пределах 7,8-10,0 ммоль/л для лиц как с диабетом, так и без него) – уменьшает вероятность раневой инфекции и летальность [1, 52, 53, 130, 195].

Больные с СД 2 типа с высокой частотой характеризуются наличием атерогенных дис- и гиперлипидемий, причем наиболее часто представлены повышением уровней ХС ЛПНП (в т. ч. мелких плотных частиц ЛПНП), липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, ТГ, Lp(a), Apo B, а также снижением концентраций «антиатерогенных» компонентов липидного профиля – ХС ЛПВП и Apo A1 [6, 7, 13, 16, 55, 144, 231, 233]. Несмотря на продолжительный период изучения, целый ряд аспектов связи СД 2 типа с атерогенными дислипидемиями требует дальнейшего изучения [83, 144]. Так, остаются недостаточно исследованными связи нарушений липидного профиля с особенностями диабета, включая его давность, наличие и степень компенсации гликемии, уровни индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности [55, 83, 144, 231]. Если одни исследователи усматривают наличие связи липидных нарушений с перечисленными факторами, то другие специалисты подобной зависимости не обнаруживают. Весьма ограничены и противоречивы также данные об особенностях липидного профиля у лиц с разной степенью активации провоспалительных и протромботических биомаркеров, включая вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF, Ag vWF [82, 154, 155, 164, 174, 230].

Также недостаточно изучены и механизмы, посредством которых СД 2 типа способствует формированию атерогенных дис- и гиперлипидемий [6, 12, 55, 83, 132, 144]. По одним сообщениям, определенную роль здесь может играть гипергликемия *per se* [83, 132, 144]. На это указывают данные ряда эпидемиологических регистров и популяционных исследований, демонстрирующих связи между уровнями HbA1C и выраженностью гиперлипидемии [6, 12, 55, 132]. Результаты анализа хорошо известного классического рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) UKPDS, где уровни HbA1C оказались связаны с риском инфаркта миокарда и мозгового инсульта также могут быть интерпретированы как свидетельство в пользу этого предположения [84, 104, 224]. В то же время в UKPDS снижение уровня гликемии при использовании препаратов инсулина и

сульфонилмочевины не приводило к значимому уменьшению степени сердечно-сосудистого риска [10, 30, 49]. Также не удалось уменьшить уровень такого риска и при интенсивной сахароснижающей терапии сразу в нескольких крупнейших РКИ при СД 2 типа ACCORD, ADVANCE и VADT [150, 183, 204]. С другой стороны, в целом ряде РКИ с двумя новыми классами неинсулиновых сахароснижающих препаратов – ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (глифлозинами) и агонистами глюкагоно-подобного пептида-1 показана связь уменьшения уровней гликемии с благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый риск (правда, в какой мере это обусловлено липидными эффектами снижения гликемии, а в какой – плеiotропными органопротекторными эффектами препаратов, остается неясным) [94, 97, 109, 116, 122, 219].

Еще одним кандидатом на роль фактора, связующего диабет и нарушения липидного профиля, является гиперинсулинемия [123]. Известно, что инсулин способствует липогенезу, а также повышает синтез в печени липопротеидов очень низкой плотности и, вероятно, ЛПНП – посредством ингибирования ацетил-коэнзим А-карбоксилазы [111]. В экспериментальных и клинических работах показано, что применение препаратов инсулина ослабляет благоприятные эффекты низкохолестериновой диеты на структуру стенки коронарных артерий [223, 242].

Тесно связанная с гиперинсулинемией инсулинорезистентность считается самостоятельным фактором сосудистого риска при СД 2 типа, ожирении и метаболическом синдроме; ряд авторов связывают инсулинорезистентность с эндотелиальной дисфункцией и с дислипидемиями [23, 128, 151, 152, 153]. Инсулинорезистентность способствует мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани [111, 128]. Это приводит к повышению продукции ХС ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности, что считают следствием увеличенного липогенеза, повышения доступности субстрата образования этих липопротеидов, а также снижения выведения Апо В. ХС ЛПНП при СД 2 типа чаще представлен в виде мелких плотных частиц, более склонных к

процессам окисления, что дополнительно способствует их депонированию в структурах сосудистой стенки и ускорению атерогенеза [151, 153]. Инсулинорезистентность также ассоциирована с многообразными изменениями стенки артериальных сосудов, благоприятствующими аккумуляции в них атерогенных липидов [185, 223]. Присущие инсулинорезистентности нарушения транспортировки и фосфорилирования глюкозы и изменения синтеза гликогена способствуют развитию дефектов активации NO-синтазы, нарушениям вазодилататорных свойств сосудистой стенки, преобладанием вазоконстрикторных реакций, развитием эндотелиальной дисфункции [97, 129, 185, 242]. Изменения гладкомышечного слоя сосудистой стенки дополнительно усиливаются за счет связанных с диабетом нарушений активности симпатической нервной системы, повышения активности протеинкиназы C, повышения продукции ядерного транскрипционного фактора (NF-κB), усиления образования активных кислородных радикалов [70, 97, 129].

Существует громадный объем данных «доказательной медицины», свидетельствующий о прямой связи уровней ХС ЛПНП в крови со степенью сердечно-сосудистого риска [98, 99, 101, 107, 108, 117]. Достаточно доступная в широкой клинической практике лабораторная оценка этого показателя является крайне распространенным подходом к определению такого риска [132]. Весомым аргументом для признания ХС ЛПНП в качестве маркера сердечно-сосудистого риска являются данные крупнейших РКИ, где убедительно показано благоприятное влияние снижения этого показателя под действием разных режимов лечения на сердечно-сосудистый прогноз [134, 150]. Так, проведение интенсивной гиполипидемической терапии в течение 5 лет у лиц с исходно очень высоким сердечно-сосудистым риском (например, у постинфарктных больных) способно значительно (в 3-4 раза) снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [134, 150]. Принимая во внимание данные о том, что чем дольше сохраняются повышенные уровни ХС ЛПНП, тем более выражено их негативное влияние на сердечно-

сосудистый прогноз (так называемый «кумулятивный» эффект ХС ЛПНП), современные рекомендации императивно фокусируют внимание врача на необходимости начинать активную гиполипидемическую терапию «чем раньше, тем лучше» [171, 208, 211]. При этом, на основании результатов РКИ неуклонно продвигается в практическую плоскость и правило «чем ниже, тем лучше» в отношении уровней ХС ЛПНП для лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [85, 234]. И если еще несколько лет тому назад вполне приемлемыми уровнями ХС ЛПНП считались уровни менее 2,6 – 3,0 ммоль/л, то действующие сейчас рекомендации отечественных и международных экспертов постулируют следующие ниже целевые концентрации этого показателя [89, 133]. Для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется снижение ХС ЛПНП на 50% и более от исходного уровня и ниже 1,4 ммоль/л, а если в течение последних 2 лет имели место  $\geq 2$  случаев сердечно-сосудистых осложнений – то  $< 1,0$  ммоль/л [169, 234]. При этом уровни 0,6-0,8 ммоль/л рассматриваются как вполне безопасные с точки зрения как гормональной (ранее имелись опасения в отношении нарушения функции половых гормонов при столь низких уровнях ХС), так и неврологической (также ранее высказывались сомнения в безопасности таких уровней ХС для риска развития деменции) [8, 234]. При высоком сердечно-сосудистом риске также рекомендуется снизить ХС ЛПНП на 50% и более в сравнении с начальным уровнем и привести его к величинам менее 1,8 ммоль/л [83, 99]. Для лиц с умеренным сердечно-сосудистым риском достаточным считают снижение ХС ЛПНП до значений  $< 2,6$  ммоль/л, а при низком сердечно-сосудистом риске – до  $< 3,0$  ммоль/л [99]. Подчеркнем здесь, что большинство больных с СД 2 типа составляют категории лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, для которых предусмотрены в качестве целевых уровни ХС ЛПНП менее 1,8 – 1,4 ммоль/л [100]. Имеется целый ряд специалистов, которые рассматривают гиполипидемическую терапию в качестве обязательного компонента лечебной тактики практически для всех больных с СД 2 типа, включая и лиц, не

имеющих дис- и гиперлипидемий и не имеющих значимого сердечно-сосудистого риска (для подчеркивания всеобъемлющего характера этой рекомендации ей придается окраска «всем, кроме беременных или кормящих», при отсутствии противопоказаний) [103, 107, 114]. Основным мотивом для такой серьезной рекомендации является выраженная способность современных гиполипидемических подходов снижать сердечно-сосудистый риск именно у лиц с СД 2 типа [131, 141].

Важными компонентами липидного профиля, которые рекомендуется регулярно оценивать, в том числе и лицам с диабетом, являются общий ХС (ОХС) и ТГ [101, 110, 182, 238]. Оба эти показателя достаточно доступны и входят как стандартные компоненты в структуру липидограммы [34, 233]. Их значения считают важными для общей оценки сердечно-сосудистого риска. ОХС может быть использован в случаях, если оценка ХС ЛПНП представляет сложности или невозможна, в этих случаях уровни ОХС 5,2 – 6,2 ммоль/л характеризуют средний уровень риска, а  $> 6,2$  ммоль/л – высокий уровень [136, 171]. Концентрации ТГ  $> 1,7$  ммоль считаются повышенными, а уровни  $> 2,2 - 2,3$  ммоль/л – значительно повышенными [233]. Такие концентрации ТГ считают ассоциированными с повышением сердечно-сосудистого риска, однако убедительные доказательства того, что их снижение на фоне применения разных лечебных подходов способно снизить уровень этого риска, в крупнейших РКИ пока получены не были [110]. Содержание ТГ в крови  $> 5,0$  ммоль/л считают маркером риска развития острого панкреатита и в таких случаях рекомендуют проведение лечения фибратами, возможно в сочетании со статинами [101].

С целью оценки уровней сердечно-сосудистого риска дополнительно также рекомендуется оценивать и уровни Апо В, и Lp(a) [86, 233]. Определение Апо В считается особенно целесообразным у лиц с СД 2 типа, ожирением, метаболическим синдромом, а также при высоких уровнях триглицеридемии [101, 110]. При использовании гиполипидемической терапии уровни Апо В могут служить дополнительными целями (особенно

при низких исходных уровнях ХС ЛПНП): так, для больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском вторичной целью Апо В является уровень  $< 65$  мг/дл ( $< 0,65$  мг/мл), для лиц с высоким риском –  $< 80$  мг/дл ( $< 0,80$  мг/мл) и при умеренном риске –  $< 100$  мг/дл ( $< 1,0$  мг/мл) [233]. Концентрации Lp(a) в качестве целевых не рассматриваются, однако оценивать уровни этого параметра считают полезным у взрослых лиц хотя бы однократно в течение жизни – при этом рекомендуют принимать во внимание, что его величины  $> 430$  нмоль/л ( $> 180$  мкг/мл) ассоциированы с сердечно-сосудистым риском, подобным таковому при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [134].

Прогрессирование атеросклеротических нарушений зависит не только от уровней атерогенных липидов, значительную роль играют процессы, инициирующие и поддерживающие локальное воспаление в структурах атеросклеротической бляшки (с последующим возможным ее повреждением и эрозиванием), а также факторы, способствующие гиперкоагуляции (некротизация структур бляшки, кровоизлияние в нее, формирование пристеночного тромба с развитием острого коронарного синдрома или с ускорением темпа прогрессии хронической ИБС) [151, 161, 169, 199, 203, 231]. Применительно к СД 2 типа роль провоспалительных и протромботических цитокинов исследована недостаточно, что пока не позволяет говорить о возможностях дифференцированного подхода к назначению как гиполипидемической, так и антитромботической терапии у лиц с сочетанием ИБС и диабета – у таких больных авторы действующих рекомендаций предусматривают такие же принципы выбора соответствующих лекарственных средств, как и при ИБС без СД 2 типа [203, 209, 218].

Далее остановимся на лечебных подходах к контролю гипер- и дислипидемии при СД 2 типа, в том числе при сочетании диабета с ИБС, при этом более подробно рассмотрим классы имеющихся в распоряжении практического врача лекарственных средств [168]. Проблема сочетания ИБС и СД 2 типа имеет высокую общемедицинскую и социальную значимость,



привлекает к себе растущее внимание мирового врачебного сообщества [ 39, 41]. Она столь актуальна, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций по каждому из этих состояний, в 2020 г экспертами American Heart Association опубликован особый документ (научное обоснование – scientific statement), определяющий принципы лечения больных со стабильной ИБС и СД 2 типа [231]. В течение последних лет во взглядах на лечебную тактику у больных с СД 2 типа в целом, и при сочетании диабета с дислипидемиями и ИБС, в частности, произошли серьезные изменения, предложены дополнительные перспективные режимы применения гиполипидемических препаратов, появились сахароснижающие средства с убедительными органопротекторными эффектами [109, 116, 122]. В то же время, реальное состояние оказания помощи больным с диабетом при наличии дислипидемии и ИБС во многих случаях не соответствует современным требованиям [1, 18]. Так, по данным последнего реестра EUROASPIRE V, значительная доля больных с СД 2 типа с ИБС не получает необходимых кардиопротекторных препаратов, а частота достижения целевых цифр АД, ХС и HbA1C «далека от желаемой» [4].

В лечебной тактике при сочетании СД 2 типа с дис- и гиперлипидемиями, в том числе при наличии ИБС, важнейшее место отводят изменениям образа жизни, а также различным медикаментозным подходам. Изменения образа жизни, включая отказ от курения, рациональное [132] питание, снижение избыточной массы тела, контроль психоэмоциональных стрессов, дозированную физическую активность, являются краеугольным камнем лечения больных как с СД 2 типа, так и с ИБС [202]. Отказ от курения является настоящей мерой для всех больных с СД 2 типа, независимо от наличия у них ИБС [1, 2, 7]. Убедительно продемонстрированы многообразные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты курения. Например, у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, курение ассоциировано с достоверным повышением риска повторного ИМ на 51% [10, 52, 113, 224]. Прекращение курения значительно снижает коронарный риск,

который достигает уровня, имеющегося у некурящих, спустя около 3 лет после отказа от этой привычки [1, 7, 52]. Благоприятные эффекты прекращения курения не зависят от наличия СД 2 типа [1, 7, 52]. Отказ от курения может сопровождаться умеренным повышением массы тела (около 5 кг), что для части больных может составлять проблему [10, 113, 224]. Вместе с тем, показано, что это повышение массы тела даже у лиц с СД 2 типа и ожирением не ослабляет степени снижения сердечно-сосудистого риска, достигаемой при отказе от курения [1, 7, 52].

Рациональное, сбалансированное и здоровое питание рассматривается как «самый недорогой и естественный» подход к уменьшению клинических проявлений и темпа прогрессии как СД 2 типа и его микрососудистых и макрососудистых (включая ИБС) осложнений [77, 189]. Например, при реальном воплощении диетических рекомендаций степень снижения HbA1C сходна с таковой, достигаемой при использовании лекарственных препаратов, либо даже превосходит ее; отмечают, что следование требованиям здорового питания может существенно уменьшить потребность в дорогостоящих медикаментозных средствах [1, 2, 7]. В наиболее крупном из РКИ по первичной профилактике PREDIMED (7.447 больных с высоким сердечно-сосудистым риском, из них 3.614 – с СД 2 типа) следование рекомендациям средиземноморской диеты обеспечивало 30% снижение риска развития комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, Инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт; этот благоприятный эффект от наличия диабета не зависел. Выбор продуктов может основываться на учете «хлебных единиц», широко представленных в специальных таблицах [1, 2, 7, 77, 189]. В рационе больных с СД 2 типа считают необходимым увеличение овощей и фруктов (в первую очередь - некрахмалистых), пищевых волокон, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров, орехов; ограничиваются обработанные мясные продукты (колбасные изделия и др.), максимально советуют уменьшить потребление рафинированных углеводов, сладких напитков [77]. Практическое воплощение разработанных диетических

рекомендаций – длительный и непростой процесс [105, 118]. Для изменения пищевых предпочтений при настойчивости больного может потребоваться не менее 2-8 месяцев [105]. Для повышения вероятности успеха необходимо обеспечить гибкость предоставляемых рекомендаций, доступность разъяснений и готовность к многократному повторению попуток [118]. Наличие времени у врача, равнодушие и сочувствие к больному – неперемное условие для реализации диетических планов [134, 204].

С практической точки зрения важным является понятие «рафинированных углеводов». Этим термином обозначают углеводы, присутствующие в пище, подвергшейся промышленной переработке, направленной на улучшение вкуса и увеличение срока хранения продуктов [182]. В ходе такой обработки структура углеводов изменяется таким образом, что они легче метаболизируются и быстрее трансформируются в жировые отложения; при их употреблении наблюдаются более значительные колебания уровней гликемии [182]. Продукты, содержащие рафинированные углеводы, высококалорийны; при их приеме человек быстро насыщается, однако быстрее наступает затем и чувство голода; они могут вызывать привыкание. Продукты, богатые рафинированными углеводами – конфеты, батончики («шоколадные», «ореховые» и др.), снеки, энергетические напитки, сухарики, чипсы, многие продукты фастфуда. Рацион, содержащий значительное количество рафинированных углеводов, повышает риск развития ожирения, дислипидемий, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [182].

Достаточно широкое распространение получило понятие «добавленные сахара» («added sugars»), под которым понимают используемые в различных пищевых продуктах компоненты, придающие им сладкий вкус. К ним относят коричневый сахар, кукурузный сироп, декстрозу, фруктозу, глюкозу, мед, инвертированный сахар, лактозу, солод, мальтозу, патоку; на их наличие могут указывать надписи в маркировке (на упаковке) продуктов. Находящиеся в пищевых продуктах (фруктах, молочном) естественные углеводы к «добавленным» не относятся. Современные диетические рекомендации

предусматривают желательность ограничения «добавленных сахаров» в рационе с целью уменьшения риска СД 2 типа, дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний.

В рационе могут присутствовать транс-жиры (транс-жирные кислоты), которые представляют собой соединения, полученные искусственно путем гидрогенизации жирных кислот [37, 219, 231]. Основным источником транс-жиров в рационе является гидрогенизированное растительное масло, присутствующее в таких готовых продуктах, как печенье, крекеры, пончики, картофель фри, маргарины, чипсы, некоторые соусы. Эксперты-диетологи рекомендуют ограничение транс-жиров в рационе для снижения риска развития и прогрессирования СД 2 типа, дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний [77, 109, 118].

Важным компонентом немедикаментозных рекомендаций для многих больных с СД 2 типа, дислипидемиями и ИБС (в особенности, для имеющих артериальную гипертензию - АГ и/или диабетическую нефропатию - ДНП) является ограничение поваренной соли (< 5 г хлорида натрия в сутки) [5, 225, 243]. Поддержание указанного уровня потребления соли, как правило, достаточно хорошо переносится, не оказывает неблагоприятных биологических эффектов, способствует снижению АД, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, замедляет темп прогрессии почечных поражений, увеличивает органопротекторное действие блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает эффективность диуретической терапии [5, 225, 243]. Больным важно объяснить, что при соблюдении ограничения поваренной соли спустя 4-6 недель происходит снижение порога ее индивидуального вкусового восприятия, и в дальнейшем низкосолевого рацион становится вполне комфортным и привычным [5].

Эпидемиологические данные (исследования REGARDS, ADDITION) свидетельствуют об отчетливой связи макрососудистых осложнений СД 2 типа (включая инфаркт миокарда, инсульт, необходимость в реваскуляризации и ампутации конечности) с проявлениями депрессии и

психосоциального дистресса [131, 202]. Пока механизмы такой ассоциации остаются недостаточно ясными; вопрос о влиянии коррекции этих нарушений на течение ИБС при СД 2 типа также требует уточнения [131, 202].

Определенное место среди требующих контроля неблагоприятных факторов у больных с диабетом отводят также нарушениям сна, нередко тесно связанным с наличием ожирения и дислипидемий [81, 82, 123]. Показана их ассоциация с гиперактивностью симпатической системы, провоспалительными реакциями, эндотелиальной дисфункцией [154, 164]. Коррекция синдрома обструктивного апноэ во сне благоприятно влияет на уровни артериального давления (АД) и оказывает ряд позитивных кардиометаболических эффектов [177]. Иные проблемы со сном, включая его недостаточную продолжительность, могут сопровождаться неблагоприятным влиянием на липидный профиль, инсулинорезистентность и вегетативный баланс, что весьма важно для лиц с сочетанием СД 2 типа, дислипидемиями и ИБС [177].

Регулярная дозированная физическая активность у лиц с СД 2 типа способствует снижению уровней гликемии, АД и маркеров воспаления, нормализации массы тела, улучшению параметров липидного профиля и показателей мышечной силы, уменьшает склонность к депрессии, улучшает качество жизни, благоприятно влияет на прогноз. Многие больные с диабетом и ИБС склонны к недостаточно подвижному образу жизни. Действующие сейчас рекомендации по ведению больных как с СД 2 типа, так и со стабильной ИБС, предусматривают в качестве необходимого элемента лечебной тактики в период бодрствования – прерывание длительного состояния покоя каждые 30 минут выполнением легкой физической нагрузки и суммарно – соблюдение не менее 150 минут в неделю умеренной или значительной физической активности [1, 2, 7].

Снижение избыточной массы тела – важный компонент лечения больных СД 2 типа с дислипидемиями, ожирением и ИБС [1, 5, 59]. Основными подходами считают низкокалорийную диету (обычно 1,200-1,500 ккал/день

для женщин и 1,500-1,800 ккал/день для мужчин, при дефиците энергии около 500 ккал/день), увеличение физических нагрузок, создание мотивации, изменение пищевых привычек и поведения. Начальной целью в ходе контролируемого снижения массы тела считают ее уменьшение на 5-10% за 6 месяцев. Реже, при неэффективности этих подходов, используются медикаментозная терапия и бариатрическая хирургия (обычно у лиц с индексом массы тела  $\geq 35$ -40 кг/м<sup>2</sup>) [82, 93, 178].

В дополнение к перечисленным выше изменениям образа жизни широкое применение в лечении дислипидемий при СД 2 типа (в т. ч. в сочетании с ИБС) находят медикаментозные подходы, включающие использование различных классов гиполипидемических средств, в последнее время все более часто – в разных комбинациях [204]. Многие вопросы применения гиполипидемических средств у лиц с СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями, в т. ч. при хронической ИБС, остаются предметом противоречий и требуют дальнейшего изучения [112, 146, 202]. Недостаточно ясны связь эффективности и безопасности применения гиполипидемических средств с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с диабетом (включая такие сложные в лечебном отношении категории лиц, как больные с сочетанием СД 2 типа, ИБС и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а также ДНП), неоднозначны данные о возможностях применения у таких больных комбинации статинов с эзетимибом [87, 95, 203]. Весьма немногочисленны и разрознены сведения о влиянии на липидный профиль сочетания статинов с глифлозинами, для которых дискутируется возможность наличия самостоятельных гиполипидемических эффектов [94, 97]. В этой связи, продолжение исследования вопросов эффективности и безопасности гиполипидемической терапии при СД 2 типа является весьма актуальным.

Важным свидетельством роли липидных нарушений в ухудшении прогноза при СД 2 типа служат данные серьезных РКИ об отчетливом снижении сердечно-сосудистого риска на фоне применения препаратов,

уменьшающих выраженность дислипидемии [87, 241]. В 2020 г. опубликованы данные впечатляющего мета-анализа 52 РКИ с ведущими гиполипидемическими препаратами – статинами, эзетимибом и ингибиторами фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа (PCSK9); были отобраны лишь исследования, включавшие  $\geq 1000$  пациенто-лет; всего в анализ вошли 327.037 больных [154, 185]. Показано, что каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л было ассоциировано с уменьшением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 19%; этот эффект не зависел от исходного уровня ХС ЛПНП (в т. ч. при начальных величинах  $< 2,0$  ммоль/л), использованного класса гиполипидемических средств, наличия диабета или хронической болезни почек [88, 89, 98].

Рассмотрим основные классы гиполипидемических препаратов. Среди этих лекарственных средств несомненный приоритет имеют статины [16, 28]. Первый из них – мевастатин – был открыт еще в 1987 г. японским исследователем Akiro Endo, вскоре он был успешно использован для лечения тяжелой больной с наследственной семейной гомозиготной гиперхолестеринемией; однако в дальнейшем распространения не получил по причине высокой частоты развития побочных эффектов. С этого времени статины приобрели позицию «наилучших препаратов для спасения жизни» многих больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 28]. Они находят самое широкое применение для снижения сердечно-сосудистого риска при хронической ИБС, остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда, при коронарном и периферическом стентировании, при АГ, диабете, хронических болезнях почек, у постинсультных больных, при семейных дислипидемиях [24, 32, 42, 45]. Их столь впечатляющая и прочная позиция в современной клинике внутренних болезней основывается на результатах огромного количества современных РКИ, где статины неизменно демонстрировали убедительные доказательства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз [28, 42]. Механизм действия статинов состоит в снижении синтеза ХС в печени

путем соревновательного ингибирования фермента HMG-коэнзим-A-редуктазы. Это приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что повышает захват печенью ЛПНП из периферической крови. При этом в крови снижаются уровни ХС ЛПНП, а также других Апо В – содержащих липопротеидов (очень низкой, промежуточной плотности), включая ТГ-содержащие, а также Lp (a) [24, 47].

Это гиполипидемическое действие статинов определяет развитие комплекса благоприятных эффектов на сосудистую стенку разных бассейнов (от коронарного до сосудисто-мозгового и периферического) со стабилизацией атеросклеротических бляшек, уменьшением размера их ядер, увеличением толщины покрышки бляшек, снижением содержания кристаллической формы холестерина в составе бляшки, снижением риска травматизации и эрозирования бляшки, уменьшением ее размера. Эти эффекты статинов считают зависящими от степени снижения ХС ЛПНП при их приеме [16, 42].

Наряду с гиполипидемическими у статинов также имеются доказанные дополнительные («плейотропные») эффекты, включая противовоспалительные, антитромбоцитарные, антиоксидантные и прочие, которым также отводится значимое место в реализации благотворных эффектов этих препаратов на сердечно-сосудистый прогноз [98, 168, 190]. Зависимость этих эффектов от дозы статина и от достигаемой под их влиянием степени выраженности снижения ХС ЛПНП пока продолжает дискутироваться. Считается, что вазопротекция (а также кардиопротекция, церебропротекция и ренопротекция) при действии статинов связана с тесным сочетанием их гиполипидемических и плейотропных эффектов [190]. Показано, что статины оказывают благоприятное действие на структуры сосудистой стенки на всех этапах развития атеросклеротического процесса – от начальных (липидные полосы) до тяжелых (атеросклеротические бляшки с фиброкальцинозом, кровоизлияниями и некротизацией ядра) [16, 47].

Степень благоприятного действия статинов на прогноз в целом считается



дозо-зависимой, поэтому лицам с особенно высоким уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуют обычно применение максимальных разрешенных доз статинов (при отсутствии противопоказаний и непереносимости) [1, 2, 8]. Так, максимальные дозы мощных статинов (включая аторвастатин и розувастатин) полагают целесообразным назначать при всех ургентных, а также плановых процедурах коронарной реваскуляризации (стентирование, шунтирование), а также сосудистой реваскуляризации в целом [1, 2]. Максимальные / высокие дозы (аторвастатин – 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут) способны снизить уровни ХС ЛПНП примерно на 50% от исходной; умеренные их дозы (соответственно 20 и 10 мг/сут) уменьшают значения этого показателя приблизительно на 30% от исходной величины [1, 2].

После начала приема статинов рекомендуется контроль в динамике параметров липидного профиля, уровней печеночных аминотрансфераз. В рекомендациях 2021 г. для лиц с хронической ИБС, с АГ и с диабетом начинать прием статинов советуют с умеренной дозы, повышая ее при удовлетворительной переносимости до высокой; в острых ситуациях (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда) можно начинать лечение сразу с высокой дозы [1, 2, 18]. Указывается, что применение статинов может не давать ожидаемого благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз у таких особенно тяжелых категорий больных, как кахектическая стадия хронической сердечной недостаточности IV функционального класса и 5 стадия хронических болезней почек, на диализном лечении [1, 2, 18, 42].

Приему статинов в дополнение к изменениям образа жизни отводят важную роль в лечении дислипидемий и в первичной и вторичной профилактике ИБС у больных с СД 2 типа [8]. В сравнении с лицами без диабета, у больных с СД 2 типа статины обеспечивают близкие по выраженности липид-снижающие эффекты и подобное (или даже более значительное) позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ HPS, TNT, JUPITER и другие) [145, 147, 237]. Для больных с хронической

ИБС и СД 2 типа современные рекомендации предусматривают выбор высокоинтенсивной терапии статинами, а при наличии факторов, ограничивающих их применение, например, возраста  $> 75$  лет, рекомендуют прием умеренных доз статинов [6, 8]. Последние годы характеризуются появлением информации о ценности статинов для лечения НАЖБП, в том числе у лиц с СД 2 типа (где НАЖБП представлена достаточно часто) [88, 95, 177]. Также имеется информация о ренопротекторных эффектах статинов при почечных поражениях (включая диабетическую нефропатию), где в нескольких работах продемонстрирована их способность уменьшать темп прогрессирования гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза; клиническая значимость этих данных требует подтверждения в РКИ [179, 191].

Ввиду высокой ценности статинов для улучшения сердечно-сосудистого прогноза врачам рекомендуют настоятельно разъяснять больным высокую полезность длительного, постоянного применения этого класса лекарственных средств, который экспертами часто обозначается как «жизнеспасающий» [90, 98, 143]. Приверженности больного к лечению статинами сейчас придается большое значение в снижении сердечно-сосудистого риска, в том числе у больных с СД 2 типа [90, 98, 168].

Статины отличаются удовлетворительной переносимостью [190]. По образному выражению одного из наиболее авторитетных кардиологов мира Е. Braunwald, «наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие» («The most frequent side effect of statins is longevity») [94]. Умеренное повышение уровней аминотрансфераз (чаще аланинаминотрансферазы – АЛТ) отмечается у 0,5 – 2% больных на фоне применения статинов, скорее мощных и в высоких дозах [168]. Клинически значимым при этом считают повышение АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы в 2 последовательных измерениях [98]. Однако даже такое повышение АЛТ не рассматривают как проявление истинной гепатотоксичности. Обычно в таких случаях считают достаточным умеренное (в 2 раза) снижение дозы статинов, а затем (в случае уменьшения уровней аминотрансфераз) возможно

осторожное повышение дозы статинов вновь [98]. Поскольку прогрессирование печеночного поражения на фоне применения статинов является крайне редким, рутинный контроль АЛТ в ходе такого лечения в современных рекомендациях не требуется [98].

Наиболее частыми побочными эффектами статинов считают мышечные, включающие преимущественно миалгии (особенно крупных групп мышц нижних конечностей), которые регистрируются в обычной лечебной практике у 10-15% больных (в РКИ – у 2-3% по сравнению с 1% на плацебо) [45, 46]. У таких больных требуется контроль уровней креатинфосфокиназы, при их значениях в 4-6 раз выше нормы регламентируется пауза в приеме статина длительностью 4-6 недель, затем осторожное возобновление другого статина (а при возобновлении болевых ощущений в мышцах – и третьего статина), с возможным использованием даже очень низких доз статинов (меньше стандартных минимальных, например, аторвастатина по 5 мг через день или 1-2 раза в неделю), за которыми признается определенная степень органопротекции [46]. При необходимости с целью приближения к целевым уровням ХС ЛПНП к статинам в этой ситуации могут добавляться нестатиновые гиполипидемические препараты [45].

В ряде РКИ и их мета-анализов установлено, что применение статинов ассоциировано с небольшим, но статистически значимым повышением риска развития СД 2 типа [16, 32, 42]. Степень этого риска ниже таковой при применении тиазидовых диуретиков и невазодилатирующих  $\beta$ -адреноблокаторов [151, 152]. Однако, наиболее важно то, что оказываемые статинами протекторные сердечно-сосудистые эффекты далеко превосходят связанное с их приемом небольшое повышение риска развития диабета [38, 153, 156]. Показано, что при лечении статинами 255 человек в течение 4 лет можно ожидать дополнительно развития 1 случая СД 2 типа, за это время у них будут предотвращены 5,4 случая сердечно-сосудистых осложнений [30, 33, 67]. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9.696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA1C,

сопутствующее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12%. С учетом этого, эксперты указывают: врачам важно осознавать самим и убеждать своих больных в том, что несмотря на небольшое повышение уровней гликемии, сопровождающее прием статинов, соотношение риск – польза для этой группы препаратов явно благоприятствует их назначению у лиц с СД 2 типа (и факторами риска его развития) в сочетании с ИБС [16, 24, 28].

Далее рассмотрим нестатиновые гиполипидемические препараты. Хотя статины играют ведущую роль во вторичной профилактике у лиц с СД 2 типа и ИБС, многие больные либо не переносят прием их высоких доз из-за развития побочных эффектов, либо не достигают желаемых уровней ХС ЛПНП, необходимых для снижения сердечно-сосудистого риска [159, 168]. У таких лиц считают целесообразным в добавление к статинам применять альтернативные гиполипидемические препараты, среди которых в настоящее время доминируют эзетимиб и ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа (PCSK9), реже используются фибраты, препараты никотиновой кислоты и  $\omega$ 3-полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ 3-ПНЖК) [87, 164, 168, 203]. Показано, что комбинация статина в высокой дозе с эзетимибом позволяет снижать уровни ХС ЛПНП на 65%, статина в высокой дозе с ингибитором PCSK9 – на 75%, а сочетание всех этих трех режимов гиполипидемического лечения – на 85% [87, 203].

Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике эзетимиб блокирует захват как поступившего с пищей, так и выведенного с желчью ХС на уровне микроворсинок тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1) без нарушения всасывания других жирорастворимых нутриентов [68, 87, 203]. При этом уменьшается поступление ЛПНП в печень, повышается количество рецепторов к ЛПНП, пропорционально возрастает их захват из циркулирующей крови и соответственно снижаются уровни ХС ЛПНП и других атерогенных компонентов липидного профиля крови [24, 42]. Изолированный прием эзетимиба (без статинов) позволяет уменьшить уровни

ХС ЛПНП на 15-22%, ТГ – на 8% [68]. Эзетимиб имеет представительную «доказательную базу» благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, в т. ч. при СД 2 типа [87, 168]. В масштабном РКИ IMPROVE-IT (18.144 больных с острым коронарным синдромом, из них 4.533 – с СД 2 типа) он продемонстрировал дополнительные к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов при СД 2 типа оказалась даже выше, чем без диабета [68, 194, 203].

Еще один класс гиполипидемических средств, обладающих доказательствами положительного влияния на сердечно-сосудистый прогноз – это ингибиторы PCSK9 [26, 27, 159, 168, 193, 194]. В недавних РКИ FOURIER (27.564 больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями, из них 11.031 с диабетом) и ODYSSEY OUTCOMES (18.924 больных, недавно перенесших ОКС, из них 5.444 с СД 2 типа) представители ингибиторов PCSK9 – эволокумаб и алирокумаб, соответственно, в сочетании со статинами также показали эффективное снижение ХС ЛПНП и отчетливое позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз [27, 49]. От наличия диабета эти благоприятные изменения не зависели [27, 49].

Полученные в перечисленных выше трех РКИ данные служат международным экспертам основанием для того, чтобы поддержать известную концепцию «чем ниже, тем лучше» применительно к связи между уровнем ХС ЛПНП и сердечно-сосудистым риском (некоторые специалисты выступают за ее видоизменение с таким же афористическим оттенком: «ниже, быстрее, моложе» – без явного нижнего порога доказанной пользы) [27]. Сейчас концентрации ХС ЛПНП, непривычно низкие для обычной кардиологической практики, такие, как  $< 1,0$  ммоль/л (и даже  $< 0,65$  ммоль/л), рассматриваются рядом специалистов как желательные для лиц с особенно высоким сердечно-сосудистым риском (в т.ч. с СД 2 типа, поражениями периферических артерий, недавно перенесенным инфарктом миокарда, повторными сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе) [49]. Правда, подчеркивается, что имеющиеся доказательства отдаленной безопасности

столь низких концентраций ХС ЛПНП пока носят ограниченный характер и требуют дополнительного подтверждения. В целом, применение эзетимиба и/или ингибиторов PCSK9 считается показанным больным с СД 2 типа с дислипидемиями и/или ИБС в добавление к статинам, если на фоне максимально переносимых доз последних уровни ХС ЛПНП удерживаются  $\geq 1,8$  ммоль/л [27, 49].

Целый ряд амбициозных РКИ был посвящен изучению возможностей снижения сердечно-сосудистого риска под влиянием других гиполипидемических препаратов, применяемых в дополнение к статинам [168, 203, 220]. В этих исследованиях фибратам, препаратам никотиновой кислоты и различным представителям  $\omega 3$ -ПНЖК отчетливых благоприятных сердечно-сосудистых эффектов продемонстрировать не удалось, что привело к существенному ослаблению позиции этих препаратов в стратегии первичной и вторичной профилактики [168]. Фибраты и  $\omega 3$ -ПНЖК у лиц с СД 2 типа и ИБС резервируются главным образом для случаев с выраженной гипертриглицеридемией ( $> 5,6$  ммоль/л) для снижения риска панкреатита [102, 168]. Они также находят определенное применение в офтальмологической диабетологической практике для снижения темпа прогрессии диабетической ретинопатии [139, 168].

Существенным недавним дополнением к возможностям гиполипидемической терапии могут явиться данные РКИ REDUCE-IT (8.179 больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми нарушениями, в том числе 4.730 с СД 2 типа, имевших уровни ТГ 1,5-5,6 ммоль/л), где эйкозапент-этил в дозе по 2 г 2 раза в день продемонстрировал отчетливое снижение сердечно-сосудистого риска [101]. Этот препарат (подчеркивается, что результаты не следует экстраполировать на другие варианты  $\omega 3$ -ПНЖК) сейчас рассматривают в качестве лекарственного средства первой линии у лиц с СД 2 типа и ИБС, если уровни ТГ у них остаются  $> 1,5$  ммоль/л, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов и изменения образа жизни [101].

Имевшиеся ранее опасения возможности ухудшения когнитивной функции на фоне применения статинов и других гиполипидемических препаратов в настоящее время признаются не подкрепленными серьезными доказательствами; ввиду этого они не должны препятствовать назначению этих лекарственных средств лицам с соответствующими показаниями [212].

Значительный интерес представляют носящие пока предварительный характер и довольно разрозненные данные о возможности наличия гиполипидемического действия у широко обсуждаемой сегодня относительно новой ценной органопротекторной для внутренней медицины группы препаратов, которыми являются глифлозины (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2) [94, 99, 107]. Этот класс лекарственных средств является наиболее новым среди сахароснижающих препаратов при СД 2 типа, он применяется для лечения таких больных с 2013 г [94]. В основе действия глифлозинов лежит влияние на почки, играющее центральную роль в регуляции выведения глюкозы и жидкости [94, 97, 109]. Воздействуя на протеин, обозначаемый как натрий-глюкозный ко-транспортер-2 и экспрессированный преимущественно в начальном отделе проксимальных канальцев нефрона, глифлозины вызывают глюкозурию и натрийурез, снижают как тощаковые, так и постпрандиальные уровни гликемии, а также обеспечивают умеренное снижение массы тела (вследствие выведения глюкозы) и уменьшение АД (из-за стимуляции выведения натрия и уменьшения экстрацеллюлярного объема жидкости) [96, 109]. Наряду с этими глифлозины обеспечивают ряд других биологических эффектов (обозначаемых, как и для статинов, термином «плейотропные»), многие из которых считают органопротекторными [109, 116]. Среди них – улучшение метаболизма энергии в миокарде, замедление ремоделирования сердца, уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, снижение активации симпатической системы, уменьшение аутофагии и лизосомальной деградации миокардиоцитов, снижение оксидативного стресса, противовоспалительное, антифибротическое, вазодилатирующее и

гипоурикемическое действие [94, 97, 122]. Однако самым важным достоинством глифлозинов признается то, что они в большой серии крупных современных РКИ (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV, SOLOIST-WHF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR- Preserved, DELIVER) продемонстрировали способность улучшать сердечно-сосудистый и почечный прогноз у больных с СД 2 типа, особенно у имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и ДНП [31, 66, 81, 181, 243]. Более того, благоприятные эффекты на прогноз были отмечены и у лиц с ХСН (причем, как при сниженной, так и при промежуточной и сохранной фракции выброса левого желудочка – ЛЖ) без СД 2 типа, и для больных с недиабетическими хроническими заболеваниями почек [94, 97, 109, 116, 122]. Это позволило глифлозинам приобрести черты «признанного органопротектора» и занять прочную позицию в целом ряде обновленных рекомендаций в сфере не только эндокринологии, но и кардиологии и нефрологии [97, 109]. Данные не крупных и пока немногочисленных работ свидетельствуют и о возможном наличии у глифлозинов, в дополнение к перечисленным выше ценным эффектам, также и гиполипидемических свойств [96, 97, 116]. Довольно разрозненный характер подобных сообщений пока не позволяет экспертам высказывать суждение о выраженности этого влияния и о его прогностической значимости [94, 122]. Особенности гиполипидемических влияний глифлозинов и их происхождение активно дебатировались. Так, в исследовании Calapkulu M. et al. применение дапаглифлозина в течение 6 месяцев в дозе 10 мг/сут приводило к уменьшению уровней ХС ЛПНП в среднем на 0,35 ммоль/л, что можно рассматривать как довольно выраженное гиполипидемическое действие [96]. Напротив, ряд исследователей подобного позитивного действия от использования дапаглифлозина отметить не смогли [187]. Еще в одном сообщении (Scherntaner G. et al.) прием канаглифлозина в дозе 300 мг/сут в течение 52 недель ассоциировался наоборот с повышением уровней ХС ЛПНП в среднем на 11,7% в сравнении с исходными [241]. По данным



Hayashi T., et al., Szekeres Z., et al. это кажущееся противоречие может быть объяснено тем фактом, что глифлозины способны уменьшать уровни наиболее атерогенных субклассов ЛПНП, а именно III и IV, т.е. малых плотных частиц, в том числе модифицированных (окисленных и гликированных), при этом возможно некоторое повышение уровней их антиатерогенных субклассов (I и II) [114, 222]. Полагают, что эти влияния являются общими для всего класса глифлозинов и могут играть значимую роль в реализации уже доказанных в РКИ кардиопротекторных свойств этих препаратов. Еще одним позитивным липидным эффектом глифлозинов может явиться их способность значимо увеличивать уровни ХС ЛПВП [198], однако эти данные, как и другие представленные выше, требуют дополнительного изучения.

В целом, суммируя данные настоящего обзора литературы, отметим, что СД 2 типа часто характеризуется наличием атерогенных гипер- и дислипидемий, играющих заметную роль в ускорении прогрессирования атеросклеротических поражений, формирования и развития ИБС [54, 56, 101]. Липидные нарушения при СД 2 типа наиболее часто представлены повышением уровней ХС ЛПНП (в т. ч. мелких плотных частиц ЛПНП), липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, ТГ, Lp(a), Апо В, а также снижением концентраций «антиатерогенных» компонентов липидного профиля – ХС ЛПВП и Апо А1 [30, 58, 154]. Становление гипер- и дислипидемий при диабете связывают с многочисленными факторами, среди которых могут быть выделены как независимые от СД 2 типа (возраст, пол, ряд генетических особенностей), так и связанные с диабетом (ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, липотоксичность, эктопическое накопление жира, атерогенное провоспалительное, протромботическое и профибротическое окружение и другие) [3, 197, 234]. Несмотря на продолжительный период изучения, целый ряд аспектов связи СД 2 типа с атерогенными дислипидемиями требует дальнейшего изучения [112, 145, 202]. Недостаточно исследованы связи нарушений липидного профиля с особенностями диабета,

включая его давность, наличие и степень компенсации гликемии, уровни индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности [88, 108, 151, 185]. Ограничены и противоречивы также данные об особенностях липидного профиля у лиц с разной степенью активации провоспалительных и протромботических биомаркеров [82, 154, 155, 230]. Постоянно выявляемая во многих исследованиях отчетливая прямая связь атерогенных гипер- и дислипидемий с повышением сердечно-сосудистого риска определяет необходимость совершенствования подходов к проведению гиполипидемической терапии [17, 88, 108, 134, 169]. По современным представлениям, у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (а к этой категории относятся и многие больные с СД 2 типа) начинать применение гиполипидемических средств рекомендуется на возможно более ранних этапах, и при этом придерживаться тактики более активного снижения уровней липидемии, т. е. придерживаться принципов «раньше» (начинать в более молодом возрасте), «сильнее» (активнее снижать ХС ЛПНП до целевых значений) и «дольше» (при возможности не прерывать лечение) [12, 14, 15, 87, 171]. При этом необходим тщательный контроль безопасности лечения, с использованием общепринятых подходов (информированность больного, лабораторный контроль) [14, 87]. В настоящее время тактика гиполипидемической терапии у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском смещается в сторону более частого применения комбинированной гиполипидемической терапии, включающей наряду с широко применяемыми статинами также и нестатиновые гиполипидемические средства, такие как ингибитор адсорбции ХС в кишечнике эзетимиб [87, 171, 194, 203]. Многие вопросы применения гиполипидемических средств у лиц с СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями, в т. ч. при хронической ИБС, остаются предметом противоречий и требуют дальнейшего изучения [15, 171]. Недостаточно ясны связь эффективности и безопасности применения гиполипидемических средств с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с диабетом (включая такие

сложные в лечебном отношении категории лиц, как больные с сочетанием СД 2 типа, ИБС и НАЖБП, а также ДНП), неоднозначны данные о возможностях применения у таких больных комбинации статинов с эзетимибом [87, 88, 98, 171, 177, 243]. Весьма немногочисленны и разрозненны сведения о влиянии на липидный профиль сочетания статинов с глифлозинами, для которых дискутируется возможность наличия самостоятельных гиполипидемических эффектов [94, 96, 97]. В этой связи, продолжение исследования вопросов эффективности и безопасности гиполипидемической терапии при СД 2 типа является весьма актуальным.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Методы исследования

В проспективном наблюдении участвовали 138 больных (70 мужчин – 50,7% и 68 женщин – 49,3%) в возрасте от 41 до 83 лет, в среднем  $65,4 \pm 11,4$  года с установленным диагнозом сахарного диабета (СД) 2 типа. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) имелась у всех больных, ее диагноз устанавливали в 65 случаях на основании данных анамнеза о перенесенном ранее инфаркте миокарда, в 37 наблюдениях – по данным коронарной ангиографии, демонстрировавшим значимые стенозы в бассейне  $\geq 1$  коронарной артерии, в остальных случаях – на основании наличия у больных характерных жалоб и анамнеза. Диагностику артериальной гипертонии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) производили в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества [5,31,53,67], диагноз СД 2 типа – на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [53]. Длительность наблюдения за больными в среднем составила  $13,2 \pm 2,7$  месяца. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, не имевших явных заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета, сопоставимых с группой больных по демографическим характеристикам.

У всех больных проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, включая определение параметров липидного спектра (общего холестерина – ОХС, холестерина липопротеидов низкой плотности - ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, триглицеридов – ТГ). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдова. Среди липидных параметров с помощью иммуноферментного метода определяли уровни Аполипопротеина А1 (Апо А1, Human Apo A1 ELISA Kit, США),

аполипопротеина В (Апо В, Human Apo B ELISA Kit, США) и липопротеина (а) (Lp(a), Human Lp(a) ELISA Kit), США.

Содержание инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Содержание антигена фактора Виллебранда (AgvWF) определяли в плазме крови иммуноферментным методом (наборы Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия). Для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция.

Подсчитывали несколько употребляемых индексов, характеризующих особенности метаболических нарушений у больных с СД 2 типа, включая индексы НОМА-IR и триглицеридно-глюкозный (оба в соответствии с мнением Byrne C. D. et al. и Дедова И.И. и др. [53, 95] рассматривали как индикаторы степени выраженности инсулинорезистентности), а также индекс НОМА-В (его, основываясь на позиции Дедова И.И. и др. [53], считали мерилем функции  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы и, кроме того, показателем, характеризующим глюкозотоксичность). Использовали следующие формулы:

- индекс НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/л) / 22,5;

- индекс НОМА-В = 20 x инсулин натощак (мкЕд/л) / (глюкоза натощак (ммоль/л) - 3,5);

- триглицеридно-глюкозный индекс =  $\ln$  [триглицериды натощак (мг/дл) x глюкоза натощак (мг/дл)] / 2.

В ходе наблюдения у всех больных выполняли сбор жалоб, оценку анамнеза и полноценное объективное обследование, всем проводили

стандартные общеклинические и биохимические исследования. Учитывая специфику настоящей работы, для контроля безопасности применения гиполипидемических препаратов в динамике неоднократно контролировали содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) крови. Больные осматривались смежными специалистами (нефролог, офтальмолог, невролог, хирург) для уточнения наличия и особенностей диабетических микроангиопатий.

Забор венозной крови для исследований выполняли натощак ( $\geq 12$  ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 часов и от курения – в течение 3 часов до исследования. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1C), параметров липидного спектра, креатинина и мочевой кислоты определяли фотометрическим методом с помощью анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), калия крови – турбидиметрическим методом; использовали наборы производства Россия и Молдова. Скорость клубочковой фильтрации подсчитывали по формуле Кокрофт-Гоулт.

Больным и лицам контрольной группы выполняли эхокардиографические исследования, в том числе в динамике. Использовали аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай) с датчиком 2,0 мГц и «Vivid 3» (General Electric, Израиль) с фазированным секторным датчиком 1,5-3,5 мГц. В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography, оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолические толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ подсчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ). На основании общепринятых подходов оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, ударный, минутный объемы, а также сердечный индекс (индексация на площадь поверхности тела). Также по стандартным методикам определяли фракцию выброса ЛЖ (биплановый

метод Simpson), размер и индекс объема левого предсердия, оценивали параметры диастолического наполнения ЛЖ [42,74].

Массу миокарда ЛЖ подсчитывали как  $0,8 * \{1,04 * [(КДР \text{ ЛЖ} + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - КДР \text{ ЛЖ}^3]\} + 0,6$ ; полученные значения индексировали на площадь поверхности тела (в этой формуле КДР – конечно-диастолический размер; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки). Наличие умеренной и выраженной гипертрофии ЛЖ устанавливали при значениях индекса массы миокарда ЛЖ 131–140 г/м<sup>2</sup> и более 140 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 101–110 г/м<sup>2</sup> и более 110 г/м<sup>2</sup> у женщин [43,74]. На основании стандартных подходов выделяли концентрический и эксцентрический варианты гипертрофии ЛЖ. Наличие дилатации ЛЖ констатировали при значениях конечно-диастолического размера ЛЖ  $\geq 60$  мм, индекса его конечно-диастолического объема  $> 97$  мл/м<sup>2</sup>; конечно-систолического размера ЛЖ  $\geq 45$  мм, индекса его конечно-систолического объема  $> 43$  мл/м<sup>2</sup>. Наличие дилатации левого предсердия констатировали при значении его передне-заднего размера 40 мм и более, а также при уровнях индекса объема левого предсердия 34 мл/м<sup>2</sup> и более. Фракцию выброса ЛЖ считали сниженной при ее значениях  $< 40\%$ . Для определения особенностей диастолического наполнения ЛЖ с помощью импульсно-волновой Допплерографии оценивали следующие параметры трансмитрального кровотока: его раннюю и позднюю пиковые скорости (соответственно E и A; также подсчитывали из отношение – E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (DT). С учетом этих параметров выделяли следующие варианты изменений: (1) нарушение расслабления (E/A  $< 1$ ; IVRT  $> 100$  мс; DT  $> 230$  мс); (2) псевдонормальный (1  $< E/A < 2$ ; IVRT  $< 100$  мс; DT  $> 160$  мс) и (3) рестриктивный (E/A  $\geq 2$  при DT  $\leq 150$  мс; или DT  $< 120$  мс).

Всем больным, а также лицам контрольной группы выполняли ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в режиме дуплексного сканирования (аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай),

«Vivid 3» (General Electric, Израиль), «LOGIQ V2» (General Electric, США с датчиком 8-13 МГц)). Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, визуализировали атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, определяли пиковую систолическую скорость и минимальную диастолическую скорость кровотока в общей сонной артерии и внутренних сонных артериях, среднюю по времени максимальную скорость кровотока, в соответствии с общепринятыми методиками подсчитывали индекс резистивности и пульсативный индекс.

У всех больных проводили тест с реактивной гиперемией [38, 44, 52]. Его выполняли утром при положении больного лежа на спине. В течение суток перед проведением исследования исключали обильные приемы пищи, курение, употребление кофе и крепкого чая, значительные физические нагрузки. После 10 минут отдыха выполняли измерение исходного артериального давления (АД), а также диаметра плечевой артерии и индекса резистивности с помощью доплерографии. Изображение плечевой артерии анализировали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут выполняли компрессию плечевой артерии – на плечо больного накладывали манжету сфигмоманометра, в которой создавали давление, превышающее исходное систолическое АД на 40-50 мм рт. ст., при доплерографическом контроле окклюзии плечевой артерии. Длительность компрессии составляла 5 минут, после чего из манжеты быстро выпускали воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии проводили измерение диаметра плечевой артерии и индекса резистивности. Результат теста определяли по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии. Нормальной реакцией плечевой артерии считали прирост ее диаметра более чем на 10% в сравнении с исходной величиной.

Всем больным врачом предоставлялись подробные рекомендации, включающие общепринятые для лиц с СД 2 типа (а также с имевшимися во многих случаях АГ и ИБС) изменения образа жизни, кроме того рекомендовался прием адекватной гипотензивной и кардиопротекторной



терапии (включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,  $\beta$ -адреноблокаторы, антитромботические препараты), сахароснижающих, средств. Другие классы препаратов назначались в соответствии с клинической ситуацией, а также с учетом рекомендаций врачей-консультантов смежных специальностей.

Длительность проспективного наблюдения за больными составила  $13,2 \pm 2,7$  месяца. Для установления липидных и протромботических факторов риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротического сосудистого поражения из общего количества 138 наблюдавшихся больных с СД 2 типа выделяли таких, у которых в ходе наблюдения наблюдалось развитие либо ухудшение клинической картины ИБС, потребовавшее госпитализации в кардиологическое отделение, либо устойчивое нарастание функционального класса стенокардии на  $\geq 1$ , обязательно в сочетании либо с увеличением ТКИМ общей сонной артерии на 20% и более от его исходных значений, либо с повышением индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Часть больных вошла в исследование, где оценивались эффекты различных гиполипидемических лечебных режимов. В силу ряда причин, включая неприверженность к лечению, длительный и регулярный прием назначенных медикаментозных средств оказался возможным у 95 больных. Рисунок 2.1 иллюстрирует схему протокола открытого проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности различных гиполипидемических препаратов у этих 95 удовлетворяющих критериям включения и исключения больных с СД 2 типа. Длительность наблюдения за ними составляла 6 месяцев.

Критериями включения в исследование были: возраст 40-80 лет, наличие установленного диагноза СД 2 типа, давность диабета более 5 лет, достаточно высокая приверженность к врачебным рекомендациям по изменению образа жизни и приему медикаментов на предыдущих этапах, применение соответствующей современным рекомендациям сахароснижающей, кардио- и

вазопротекторной терапии, отсутствие противопоказаний к приему планируемых гиполипидемических препаратов, наличие информированного согласия.

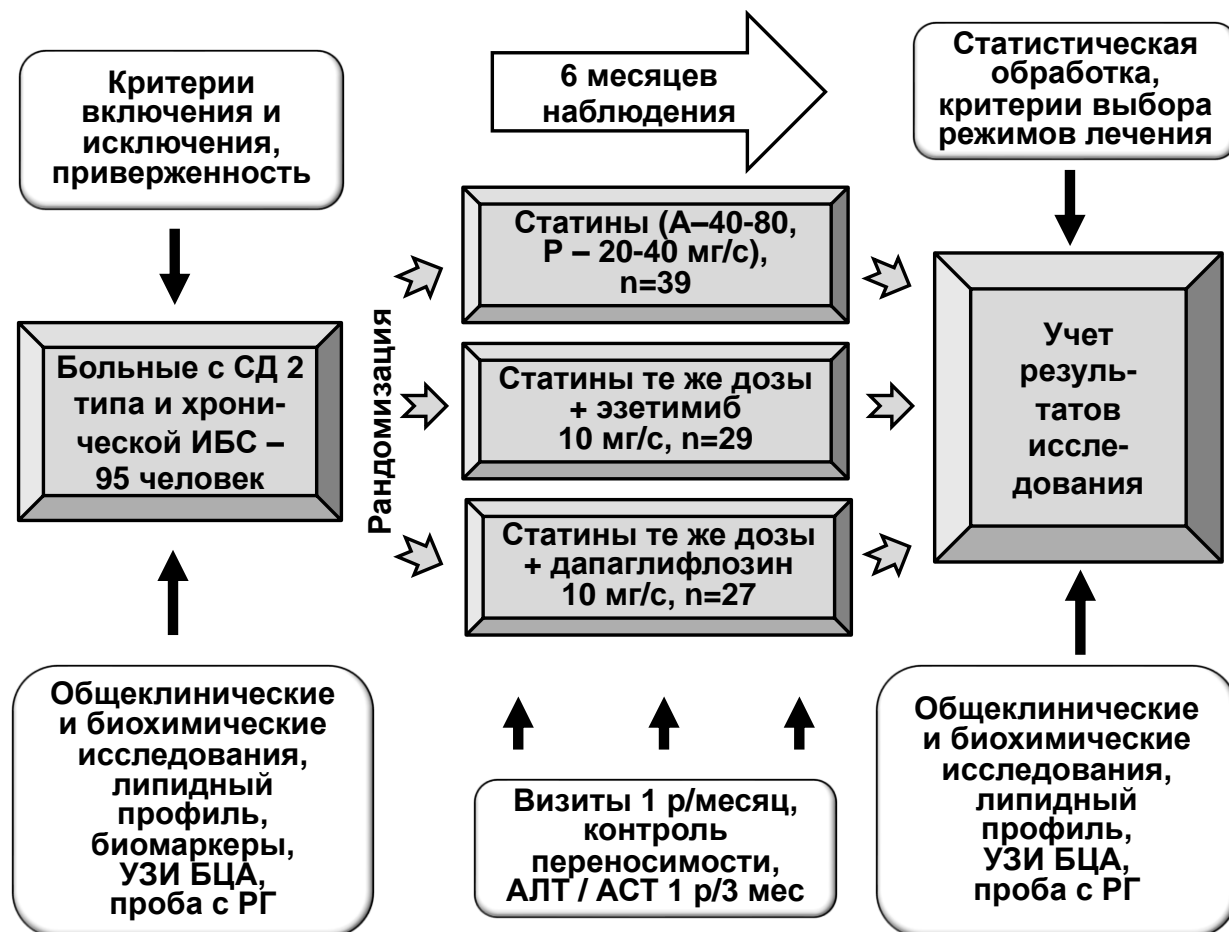


Рисунок 2.1 – Схема протокола открытого проспективного исследования эффективности и безопасности гиполипидемических препаратов у 95 с СД 2 типа

Примечания: УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, РГ – реактивная гиперемия, АСТ и АЛТ – аспартатамиотрансфераза и аланинаминотрансфераза.

К критериям исключения относились: неконтролируемая и/или симптоматическая АГ, перенесенный в течение последних 3 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, злокачественные новообразования, скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин, тяжелые поражения печени с уровнями аминотрансфераз выше трех верхних

границ нормы или цирроз печени классов В и С по Чайлд-Пью, ХСН III-IV функциональных классов, невозможность регулярных посещений врача, тяжелые нарушения ритма или проводимости, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, отказ от участия в исследовании.

Все вошедшие в исследование больные с СД 2 типа имели хронические формы ИБС, у них была достаточно высокая приверженность к немедикаментозным и медикаментозным врачебным рекомендациям, они удовлетворяли разработанным ранее критериям включения в исследование и исключения из него, и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем им разъяснялась необходимость соблюдать стандартные для хронической ИБС и для СД 2 типа рекомендации по изменению образа жизни, у всех использовались адекватные их конкретной ситуации сахароснижающие, антитромботические, гипотензивные и антиангинальные лекарственные препараты. С использованием рандомизации (метод конвертов) были выделены 3 группы гиполипидемического лечения: 1-я (получала монотерапию статинами, такими как аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут, в нее входили 39 больных); 2-я (получала статины в тех же дозах в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, 29 больных) и 3-я (прием статинов в тех же дозах в сочетании с представителем класса глифлозинов дапаглифлозином 10 мг/сут, ее составили 27 человек). До начала исследования и при его завершении у больных выполняли клинико-лабораторное и инструментальное исследование для оценки эффективности проводимого лечения и его безопасности. В ходе наблюдения предусматривались ежемесячные визиты к врачу, контроль уровней aminотрансфераз осуществляли 1 раз в 3 месяца. С учетом высокой распространенности у лиц с СД 2 типа, в особенности при комбинации с дислипидемиями и с хронической ИБС, таких состояний, как диабетическая нефропатия и неалкогольная жировая болезнь печени, особое внимание обращали на переносимость и эффективность гиполипидемической терапии у

лиц с этими сопутствующими состояниями. При этом, основываясь на рекомендациях [1, 2], у лиц с диабетической нефропатией среди статинов использовали преимущественно аторвастатин, а среди больных с неалкогольной жировой болезнью печени – розувастатин.

Для оценки эффективности проводимого лечения в процессе наблюдения учитывали случаи ухудшения клинической картины ИБС, требующие госпитализации в кардиологическое отделение, случаи, когда возникала необходимость в выполнении экстренной коронарной реваскуляризации. Среди общего количества больных выделяли группу лиц, у которых лечение оказалось более эффективным при удовлетворительной его переносимости. Для этого оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде  $\Delta$ , т. е. разницы между финальным и исходным значениями), а именно,  $\Delta$  ОХС,  $\Delta$  ХС ЛПНП,  $\Delta$  ТГ,  $\Delta$  ХС ЛПВП,  $\Delta$  Апо А1,  $\Delta$  Апо В,  $\Delta$  Lp(a),  $\Delta$  ТКИМ общей сонной артерии,  $\Delta$  процента изменения индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, которые были не менее медианы соответствующих параметров (т. е.  $\geq Me \Delta$ ). При этом критерием более высокой эффективности лечения считали комбинацию благоприятных изменений не менее чем в 3 из перечисленных 9 показателей на величину  $\geq Me \Delta$ , обязательно в сочетании с отсутствием повышения HbA1C, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения.

Для облегчения обработки данных больных на начальном этапе была разработана формализованная карта истории болезни для лиц с СД 2 типа, которая включала общие характеристики (демография, диагноз, факторы сердечно-сосудистого риска), а также результаты клинико-лабораторных (в т. ч. липидного профиля в динамике, биомаркеров) и инструментальных исследований, сведения о проводимом лечении, включая изменения образа жизни, органопротекторное и более подробно – гиполипидемическое (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты истории болезни больных с СД 2 типа

Примечания: ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007, применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Описательные характеристики представляли в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков – t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистические взаимосвязи между показателями оценивали с помощью линейного регрессионного анализа. Для установления факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического

сосудистого поражения и для определения критериев более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа использовали критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$  [9, 40].

## 2.2 Характеристика больных

Среди 138 вошедших в исследование больных с СД 2 типа было 70 мужчин и 68 женщин в возрасте от 41 до 83 лет. Наблюдение за больными продолжалось  $13,2 \pm 2,7$  месяца. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, не имевших явных заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета. Характеристика больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы по полу и возрасту представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы по полу и возрасту, абсолютное количество (% от количества в группе)

Показатели	Больные с СД 2 типа (n = 138)	Контрольная группа (n = 30)
Пол: мужчины	70 (50,7)	17 (56,7)
женщины	68 (49,3)	13 (43,3)
Возраст, лет < 50	5 (3,6)	2 (6,7)
50-54	11 (8,0)	2 (6,7)
55-59	14 (10,1)	2 (6,7)
60-64	19 (13,8)	5 (16,7)
65-69	32 (23,2)	6 (20,0)
70-74	35 (25,4)	7 (23,3)
75-79	16 (11,6)	4 (13,3)
$\geq 80$	6 (4,3)	2 (6,7)

Примечание: различия по всем представленным показателям между группами больных и здоровых лиц недостоверны,  $p > 0,05$ .

Как видно из этой таблицы, распределение в группах больных и контрольной по полу, а также по возрастным группам статистически значимых отличий не имело,  $p > 0,05$ . Как среди больных с диабетом, так и среди практически здоровых лиц преобладали возрастные группы от 65 до 74 лет, составляя в общем количестве 48,6% и 43,3% случаев соответственно. При сравнении средних значений возраста ( $65,4 \pm 11,4$  лет среди больных с СД 2 типа и  $63,7 \pm 12,8$  лет у здоровых) достоверных отличий также не выявлено,  $p > 0,05$ .

На рисунке 2.3 представлена характеристика имевшихся у больных факторов сердечно-сосудистого риска.

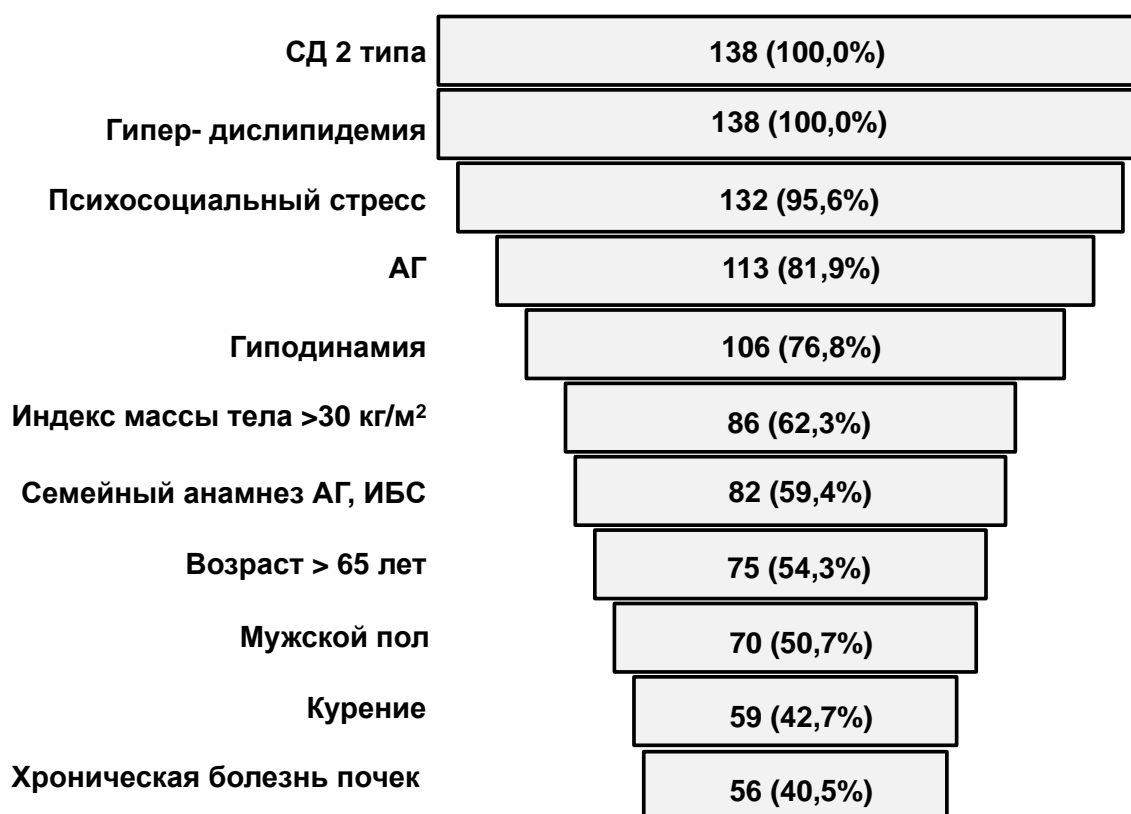


Рисунок 2.3 – Факторы сердечно-сосудистого риска у больных с СД 2 типа, абсолютное количество (процент от общего количества больных)

Как видно из рисунка, наблюдавшиеся лица характеризовались наличием множественных факторов такого риска, причем во многих случаях они были

представлены в различных многокомпонентных комбинациях, что позволяет говорить об этой категории больных как о людях очень высокого сердечно-сосудистого риска. В соответствии с подходом к отбору больных в данное исследование, все они имели СД 2 типа. При этом различные виды гипер- и дислипидемий выявлялись во всех наблюдениях (более подробная их характеристика представлена в главе 3). С учетом сложной социальной обстановки в Донбасском регионе, в подавляющем большинстве случаев (95,6%) имел место продолжительный психоэмоциональный стресс. В 81,9% наблюдений имела место АГ, которая относилась к 1 степени у 21 больного (15,2%), ко 2 степени у 57 (41,3%) и к 3 степени у 35 (25,4%); по стадиям она относилась ко II у 47 больных (34,1%) и к III у 66 (47,8%). Гиподинамия была представлена в 76,8% случаев. Индекс массы тела превосходил  $30 \text{ кг/м}^2$  в 62,3% наблюдений, при этом он был  $> 35 \text{ кг/м}^2$  в 41 (29,7%) случае. Наличие в семейном анамнезе раннего развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин – в возрасте до 65 лет, у мужчин – до 55 лет) регистрировалось в 59,4% случаев. Отметим такие классические факторы сердечно-сосудистого риска, как возраст (у 54,3% - старше 65 лет) и мужской пол (у 50,7%). Курение присутствовало у 42,7% больных, в т.ч. в 43 случаях (31,1%) больные продолжали курить в процессе наблюдения, а в 16 (11,6%) они отказывались от этой привычки непосредственно перед началом наблюдения за ними, без возврата к ней в ходе исследования. Хроническая болезнь почек (ХБП), представленная диабетической нефропатией (ДНП), имела место в 40,5% наблюдений, в том числе 2 стадия ХБП (с уровнями скорости клубочковой фильтрации – СКФ в пределах 60-90 мл/мин) определялась в 39 (28,2%) случаев и 3 стадия (при СКФ в пределах 30-59 мл/мин) – в 17 (12,3%).

В таблице 2.2 представлена характеристика особенностей ИБС у лиц с СД 2 типа.



Таблица 2.2 – Характеристика ИБС у обследованных лиц с СД 2 типа, абсолютное количество (% от общего количества 138 больных)

Особенности ИБС	Количество
Стенокардия напряжения:	
отсутствует	32 (23,2)
II функциональный класс	59 (42,7)
III функциональный класс	47 (34,1)
Перенесенный инфаркт миокарда:	
всего	82 (59,4)
Передний	59 (42,7)
Задний	23 (16,7)
С зубцом Q	47 (34,0)
Без зубца Q	35 (25,4)
Единственный	64 (46,4)
Повторный	18 (13,0)
Давность > 3 лет	51 (36,9)
Давность ≤ 3 лет	31 (22,5)
Процедуры коронарной реваскуляризации ранее	54 (39,1)
Хроническая сердечная недостаточность:	
всего	77 (55,8)
Фракция выброса ЛЖ < 40%	37 (26,8)
Фракция выброса ЛЖ 40-49%	18 (13,1)
Фракция выброса ЛЖ ≥ 50%	22 (15,9)
Н ПА	64 (46,4)
Н ПБ	13 (9,4)
Прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы	118 (85,5)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	49 (35,5)
Прием ацетилсалициловой кислоты	106 (76,8)
Прием клопидогреля	39 (28,3)
Прием β-адреноблокаторов	52 (37,7)

Как видно из этой таблицы, по клинико-анамнестическим данным хроническая ИБС была представлена у всех больных. Стенокардия

напряжения II функционального класса имелась у 42,7% человек, III функционального класса – у 34,1%; в 23,2% наблюдениях стенокардия отсутствовала. Перенесенный инфаркт миокарда был у 59,4%, процедуры коронарной реваскуляризации – у 39,1%. Хроническая сердечная недостаточность отмечалась в 55,8% случаев, в том числе с низкой фракцией выброса ЛЖ – в 26,8%, с промежуточной – в 13,61% и с сохранной фракцией выброса ЛЖ – в 15,9%. Больные получали соответствующее современным рекомендациям кардиопротекторное лечение, в том числе различные варианты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны) принимали 85,5% больных, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 35,5%, препараты ацетилсалициловой кислоты – 76,8%, клопидогрель – 28,3%,  $\beta$ -адреноблокаторы – 37,7%. По мере необходимости также назначались различные классы антиангинальных препаратов, диуретики, сердечные гликозиды и иные, соответствующие клиническим ситуациям, лекарственные средства.

Таблица 2.3 иллюстрирует клинико-лабораторные особенности обследованных лиц. Как показано в этой таблице, по всем представленным в ней показателям (кроме значений аспартатаминотрансферазы) группы больных с СД 2 типа и здоровых имели статистически значимые отличия. Так, в группе с диабетом в сравнении с контрольной достоверно выше были средние значения систолического (соответственно  $154,6 \pm 19,8$  против  $133,9 \pm 14,7$  мм рт. ст.) и диастолического АД ( $96,2 \pm 12,7$  против  $78,9 \pm 13,2$  мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений в покое ( $78,6 \pm 13,2$  против  $72,1 \pm 11,7$  ударов в минуту), индекса массы тела ( $33,7 \pm 4,8$  против  $27,3 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>), мочевой кислоты ( $397,8 \pm 52,3$  против  $348,5 \pm 46,9$  мкмоль/л),  $p < 0,05$ .

Также среди лиц с диабетом в сравнении со здоровыми статистически значимо были средние значения уровней глюкозы ( $8,43 \pm 1,54$  против  $4,88 \pm 0,73$  ммоль/л), HbA1C ( $7,92 \pm 1,34$  против  $7,92 \pm 1,34$  %), аланинаминотрансферазы ( $28,4 \pm 5,4$  против  $23,7 \pm 5,2$  Ед/л), креатинина

крови ( $139,8 \pm 62,2$  против  $112,7 \pm 25,1$  мкмоль/л), альбуминурии ( $0,53 \pm 0,11$  против  $0,02 \pm 0,01$  г/сут), а также индекса НОМА-IR ( $5,63 \pm 0,92$  против  $2,18 \pm 0,73$ ), но отчетливо ниже – величины СКФ ( $67,7 \pm 19,9$  против  $85,3 \pm 13,5$  мл/мин) и индекса НОМА-В ( $55,6 \pm 11,8$  против  $90,7 \pm 22,7$ ), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

Таблица 2.3 – Клинико-лабораторные показатели у обследованных лиц (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Больные с СД 2 типа (n = 138)	Контрольная группа (n = 30)
Систолическое АД, мм рт. ст.	$154,6 \pm 19,8$ *	$133,9 \pm 14,7$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$96,2 \pm 12,7$ *	$78,9 \pm 13,2$
Частота сердечных сокращений в покое, ударов в минуту	$78,6 \pm 13,2$ *	$72,1 \pm 11,7$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$33,7 \pm 4,8$ *	$27,3 \pm 3,7$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$397,8 \pm 52,3$ *	$348,5 \pm 46,9$
Глюкоза, ммоль/л	$8,43 \pm 1,54$ *	$4,88 \pm 0,73$
НьА1С, %	$7,92 \pm 1,34$ *	$6,23 \pm 0,31$
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$28,4 \pm 5,4$ *	$23,7 \pm 5,2$
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	$24,1 \pm 4,6$	$22,3 \pm 4,8$
Креатинин, мкмоль/л	$139,8 \pm 62,2$ *	$112,7 \pm 25,1$
СКФ, мл/мин	$67,7 \pm 19,9$ *	$85,3 \pm 13,5$
Альбуминурия, г/сут #	$0,53 \pm 0,11$ *	$0,02 \pm 0,01$
Индекс НОМА-IR	$5,63 \pm 0,92$ *	$2,18 \pm 0,73$
Индекс НОМА-В	$55,6 \pm 11,8$ *	$90,7 \pm 22,7$

Примечания: \* – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; # – для лиц с ДНП

В таблице 2.4 показаны особенности диабета у наблюдавшихся больных. Как видно из этой таблицы, давность СД 2 типа составляла от 5 до 10 лет в

44,2% наблюдений, от 10 до 15 лет – в 49,3% и была более 15 лет в 6,5%. Величины HbA1C в пределах 6,5 – 7% были всего в 5,8% наблюдений, у остальных больных имела место декомпенсация гликемии разной степени выраженности, при уровнях этого показателя от 7 до 7,49% в 41,3% случаев, от 7,5 до 7,99% – в 30,4%, от 8 до 8,49% – в 9,4%, а у 13,1% больных величины HbA1C превосходили 8,5%. Значения индекса HOMA-IR близкие к нормальным ( $< 3$ ) имелись лишь в 4,3% случаев, они составляли от 3 до 3,99 в 8,7% наблюдений, от 4 до 4,99 – в 42%, от 5 до 5,99 – в 37% и были 6 и более – в 8%. В целом, значения HOMA-IR  $\geq 4$  были представлены в 87% случаев. Величины индекса HOMA-B  $\geq 80$  были только у 2,9% больных, в пределах 70-79,9 – также лишь у 9,4%. Они составляли от 60 до 69,9 у 35,5%, от 50 до 59,9% – у 38,4% и были менее 50 у 13,8%. Суммарно уровни HOMA-B  $< 70$  имелись у 87,7% больных.

У многих больных имели место различные осложнения диабета, включая диабетическую ретинопатию в 42,8% наблюдений, диабетическую нефропатию в 40,5%, диабетическую периферическую полинейропатию в 22,4%. У 19 (13,8%) больных имели место клинические проявления диабетической стопы. Сопутствующая неалкогольная болезнь печени отмечалась в 35,5% наблюдений.

Представленные данные характеризуют вошедших в исследование больных, как лиц с достаточно длительным течением СД 2 типа, часто с неудовлетворительным контролем гликемии, со значимыми инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью.

Следует отметить, что все больные получали сахароснижающие препараты, спектр которых (несмотря на отмеченный неудовлетворительный контроль гликемии) выглядит достаточно представительным (Таблица 2.4). Так, метформин использовали 75,4% больных, препараты сульфонилмочевины – 35,5%, ингибиторы дипептидил пептидазы-4 – 15,2%, препараты и аналоги инсулина – 30,4% больных. Такое несоответствие некачественного контроля гликемии и удовлетворительного спектра применяемых сахароснижающих

средств можно трактовать как проявление нерегулярности их приема, возможной неадекватности дозировок и неэффективности диетических ограничений.

Таблица 2.4 – Особенности СД 2 типа у наблюдавшихся больных, абсолютное количество (% от общего количества 138 больных).

Особенности СД 2 типа		Количество
Давность СД 2 типа, лет:	5 – <10	61 (44,2)
	10 – 15	68 (49,3)
	> 15	9 (6,5)
HbA1C, %	6,5 – 7	8 (5,8)
	7 – 7,49	57 (41,3)
	7,5 – 7,99	42 (30,4)
	8 – 8,49	13 (9,4)
	≥ 8,5	18 (13,1)
НОМА-IR	< 3	6 (4,3)
	3 – 3,99	12 (8,7)
	4 – 4,99	58 (42,0)
	5 – 5,99	51 (37,0)
	≥ 6	11 (8,0)
НОМА-B	< 50	19 (13,8)
	50– 59,9	53 (38,4)
	60– 69,9	49 (35,5)
	70– 79,9	13 (9,4)
	≥ 80	4 (2,9)
Диабетическая ретинопатия		59 (42,8)
Диабетическая нефропатия		56 (40,5)
Неалкогольная жировая болезнь печени		49 (35,5)
Диабетическая полинейропатия	периферическая	31 (22,4)

## Продолжение таблицы 2.4

Прием метформина	104 (75,4)
Прием препаратов сульфонилмочевины	49 (35,5)
Прием ингибиторов дипептидил пептидазы-4	20 (15,2)
Прием препаратов и аналогов инсулина	42 (30,4)

Данные настоящей главы можем суммировать следующим образом:

1. Группы больных с СД 2 типа и здоровых лиц существенно не различались по полу и возрасту. Несмотря на это, у лиц с диабетом в сравнении с контрольной группой отчетливо выше были средние значения АД, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела, гликемии, урикемии и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR; у них также достоверно ниже были значения СКФ и индекса остаточной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы НОМА-В.

2. Больные с СД 2 типа характеризовались наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска, которые были представлены в различных комбинациях, что характеризует наблюдавшуюся категорию больных как популяцию с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

3. Хроническая ИБС имела место у всех больных: более половины из них ранее переносили инфаркт миокарда, более чем у трети в анамнезе были процедуры коронарной реваскуляризации. Проводимое у них кардиопротекторное лечение включало удовлетворительный подбор лекарственных препаратов.

4. Диабет у многих больных имел значительную давность, характеризовался неудовлетворительными значениями HbA1C, высокими уровнями индекса НОМА-IR и низкими – НОМА-В. Существенная продолжительность СД 2 типа, недостаточный контроль гликемии с декомпенсациями диабета, инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью определяли высокие доли лиц с диабетическими осложнениями, включая

ретинопатию, нефропатию, периферическую полинейропатию, неалкогольную жировую болезнь печени.

5. Спектр применявшихся сахароснижающих препаратов соответствовал общепринятым рекомендациям. Отсутствие адекватного контроля гликемии на этом фоне было связано, вероятно, с такими недостатками лечебной тактики, как недостаточная приверженность больных, несоблюдение рекомендаций по изменениям образа жизни, нерегулярность приема и неадекватность дозировок используемых лекарственных средств.

### ГЛАВА 3

## ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

СД 2 типа присущи многообразные метаболические нарушения, способствующие повышению риска развития различных макро- и микрососудистых осложнений [11, 24, 29, 88, 98, 129, 139, 177]. В числе этих метаболических изменений важнейшее место отводят атерогенным дислипидемиям, определяющим ускоренное развитие и прогрессирование атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений, раннее формирование коронарных стенозов и их диффузный характер, неблагоприятный прогноз при ИБС [30, 52, 56, 99, 152]. По данным различных исследователей, дис- и гиперлипидемии имеют место у 60- 80% больных с СД 2 типа, а в некоторых исследованиях этот процент может быть еще более высок [3, 139, 95, 231, 242].

Ассоциированные с СД 2 типа накопление в тканях конечных продуктов гликирования, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, эндотелиальная дисфункция, активация провоспалительных, протромботических, профибротических и рост-стимулирующих факторов в совокупности с высокой распространенностью артериальной гипертензии и ИБС определяют более быстрый темп структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в том числе камер сердца и различных сосудистых бассейнов [3, 25, 123, 139, 195, 231, 242]. Это ремоделирование при СД 2 типа имеет смешанный характер, объединяя гемодинамические, ишемические, дисметаболические и нейрогуморальные компоненты [20, 129]. Например, применительно к миокарду левого желудочка (ЛЖ) достаточно распространенным в настоящее время является термин «диабетическая кардиомиопатия», которая нередко неотделима от одновременно присутствующей у них «ишемической кардиомиопатии» [147, 158]. Вопросы



взаимосвязи липидных нарушений с сердечно-сосудистым ремоделированием, а также их взаимоотношения с особенностями диабета (давность, компенсация, инсулинорезистентность) представляют значительную важность, поскольку их понимание улучшает представления о механизмах развития макро- и микрососудистых осложнений диабета [20, 61, 65, 148, 158]. В то же время, многие компоненты этих взаимосвязей изучены недостаточно, а имеющиеся в литературе по этим вопросам работы неоднозначны и малочисленны. В настоящей главе рассматриваются особенности липидного профиля у наблюдавшихся больных с СД 2 типа, оцениваются их связи с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных, в том числе со структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы.

В таблице 3.1 представлена характеристика липидного профиля в крови больных с СД 2 типа и здоровых лиц. Как видно из этой таблицы, в группе больных с СД 2 типа средние значения всех изучавшихся липидных параметров статистически значимо отличались от уровней соответствующих показателей в группе контроля. Так, у больных с диабетом в сравнении со здоровыми лицами достоверно более высокими были концентрации ОХС (соответственно  $6,38 \pm 1,27$  против  $4,25 \pm 0,61$  ммоль/л), ХС ЛПНП ( $4,17 \pm 0,74$  против  $3,07 \pm 0,32$  ммоль/л), ТГ ( $1,79 \pm 0,25$  против  $1,43 \pm 0,22$  ммоль/л), Апо В ( $1,16 \pm 0,23$  против  $0,92 \pm 0,09$  мг/мл) и Lp(a) ( $190,6 \pm 44,1$  против  $116,5 \pm 38,3$  мкг/мл), но достоверно ниже – содержание ХС ЛПВП ( $1,11 \pm 0,24$  против  $1,32 \pm 0,16$  ммоль/л) и Апо А1 ( $1,20 \pm 0,27$  против  $1,67 \pm 0,38$  мг/мл), все  $p < 0,05$ . Определенная связь липидных показателей была продемонстрирована и с наличием у больных с СД 2 типа данных анамнеза о перенесенном ранее инфаркте миокарда. Как видно, различий в уровнях ОХС, ХС ЛПВП, ТГ и Апо А1 между группами постинфарктных и не переносивших инфаркта миокарда больных с СД 2 типа не оказалось,  $p > 0,05$ . В то же время у больных, переносивших инфаркт миокарда ранее в сравнении с теми, кто его не переносил, отчетливо выше были значения ХС ЛПНП ( $4,76 \pm 0,61$

против  $3,64 \pm 0,56$  ммоль/л), Апо В ( $1,29 \pm 0,18$  против  $1,04 \pm 0,16$  мг/мл) и Lp(a) ( $216,9 \pm 36,5$  против  $167,2 \pm 26,9$  мкг/мл), все  $p < 0,05$ .

Таблица 3.1 – Показатели липидного профиля крови больных с СД 2 типа и здоровых лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные с СД 2 типа		
		Всего (n = 138)	Перенесенный инфаркт миокарда	
			Нет (n = 73)	Да (n = 65)
ОХС, ммоль/л	$4,25 \pm 0,61$	$6,38 \pm 1,27$ *	$6,28 \pm 1,34$ *	$6,51 \pm 1,32$ *
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,07 \pm 0,32$	$4,17 \pm 0,74$ *	$3,64 \pm 0,56$ *	$4,76 \pm 0,61$ * **
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,16$	$1,11 \pm 0,24$ *	$1,17 \pm 0,31$ *	$1,08 \pm 0,29$ *
ТГ, ммоль/л	$1,43 \pm 0,22$	$1,79 \pm 0,25$ *	$1,82 \pm 0,27$ *	$1,76 \pm 0,24$ *
Апо А1, мг/мл	$1,67 \pm 0,38$	$1,20 \pm 0,27$ *	$1,25 \pm 0,32$ *	$1,14 \pm 0,33$ *
Апо В, мг/мл	$0,92 \pm 0,09$	$1,16 \pm 0,23$ *	$1,04 \pm 0,16$ *	$1,29 \pm 0,18$ * **
Lp(a), мкг/мл	$116,5 \pm 38,3$	$190,6 \pm 44,1$ *	$167,2 \pm 26,9$ *	$216,9 \pm 36,5$ * **

Примечание: \* – различия между группами больных с СД 2 типа и здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия между группами больных с СД 2 типа, имевших в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и не имевших его в анамнезе достоверны,  $p < 0,05$ .

Выполнена оценка распределения вариантов и степени выраженности дислипидемий у лиц с СД 2 типа. У всех обследованных 138 больных с диабетом имели место различные липидные нарушения. Так, уровни ХС ЛПНП  $> 3$  ммоль/л были представлены в 118 (85,5%) случаях, а в 26 (18,8%) они составляли  $> 4$  ммоль/л; величины ХС ЛВП  $< 1,2$  ммоль/л имелись у 93 (67,4%) составляли  $< 1,0$  ммоль/л у 26 (18,8%); концентрации ТГ  $> 1,7$  ммоль/л были в 91 (65,9%) случае и  $> 2,2$  ммоль/л – в 18 (13,0%); величины Апо А1  $< 1,5$  мг/мл отмечены в 119 (86,2%) наблюдениях, а в

64 (46,4%) они были  $< 1,2$  мг/мл; концентрации Апо В  $> 1,1$  мг/мл имелись у 89 (64,5%) больных, и  $> 1,3$  мг/мл – у 36 (26,1%); и наконец, уровни Lp(a)  $> 170$  мкг/мл были представлены в 122 (88,4%) наблюдениях, а в 72 (52,2%) они были  $> 200$  мкг/мл.

У одного и того же больного различные нарушения липидного профиля были представлены в многочисленных комбинациях. Ввиду значительного разнообразия их вариантов, анализ распределения был ограничен лишь 4 нарушениями, имеющими ранее доказанный в литературе прогностически неблагоприятный характер, а именно, повышением ХС ЛПНП, Апо В, Lp(a) и ТГ. При этом отдельно оценивалось количество имевшихся у одного больного этих нарушений умеренной / выраженной степени и выраженной степени, что представлено на рисунке 3.1.

Как видно из этого рисунка, среди 138 больных по 1 из этих липидных нарушений умеренной / выраженной степени имели 21,0% больных, по 2 нарушения – 10,9%, по 3 – также 10,9%, а более чем у половины больных – у 57,2% были представлены все 4 вида этих негативных изменений липидного профиля (Рисунок 3.1, слева). Эти данные могут быть интерпретированы как иллюстрация выраженной тенденции к группированию липидных нарушений при СД 2 типа с созданием типичных кластеров, обладающих высокой степенью атерогенности.

Выраженная степень хотя бы одного из анализируемых здесь 4 липидных нарушений имела в 53,6% случаев (рисунок 3.1, справа), при этом по 1 из них (выраженной степени) отмечалось в 21,7%, по 2 – в 15,9%, по 3 – в 7,2% и по 4 – в 8,7% наблюдений.

Наличие многокомпонентных высокоатерогенных липидных нарушений отражалось и на клинико-лабораторных характеристиках больных. Так, среди 44 лиц, имевших по 2 и более таких липидных нарушений выраженной степени, в сравнении с 94 больными, не имевшими такой выраженности изменений липидного профиля, статистически значимо выше оказались доли тех, кто ранее переносил инфаркт миокарда – 31 (70,4%) против 34 (36,1%); с

коронарной реваскуляризацией в анамнезе – соответственно 27 (61,3%) против 10 (10,6%); с наличием значимых (занимающих > 50% просвета) атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий – соответственно, 24 (54,5%) против 19 (20,2%); в том числе атеросклеротических бляшек в этих сосудах, имеющих субокклюзирующий характер – соответственно, 13 (29,5%) против 6 (6,3%), все  $p < 0,05$ .

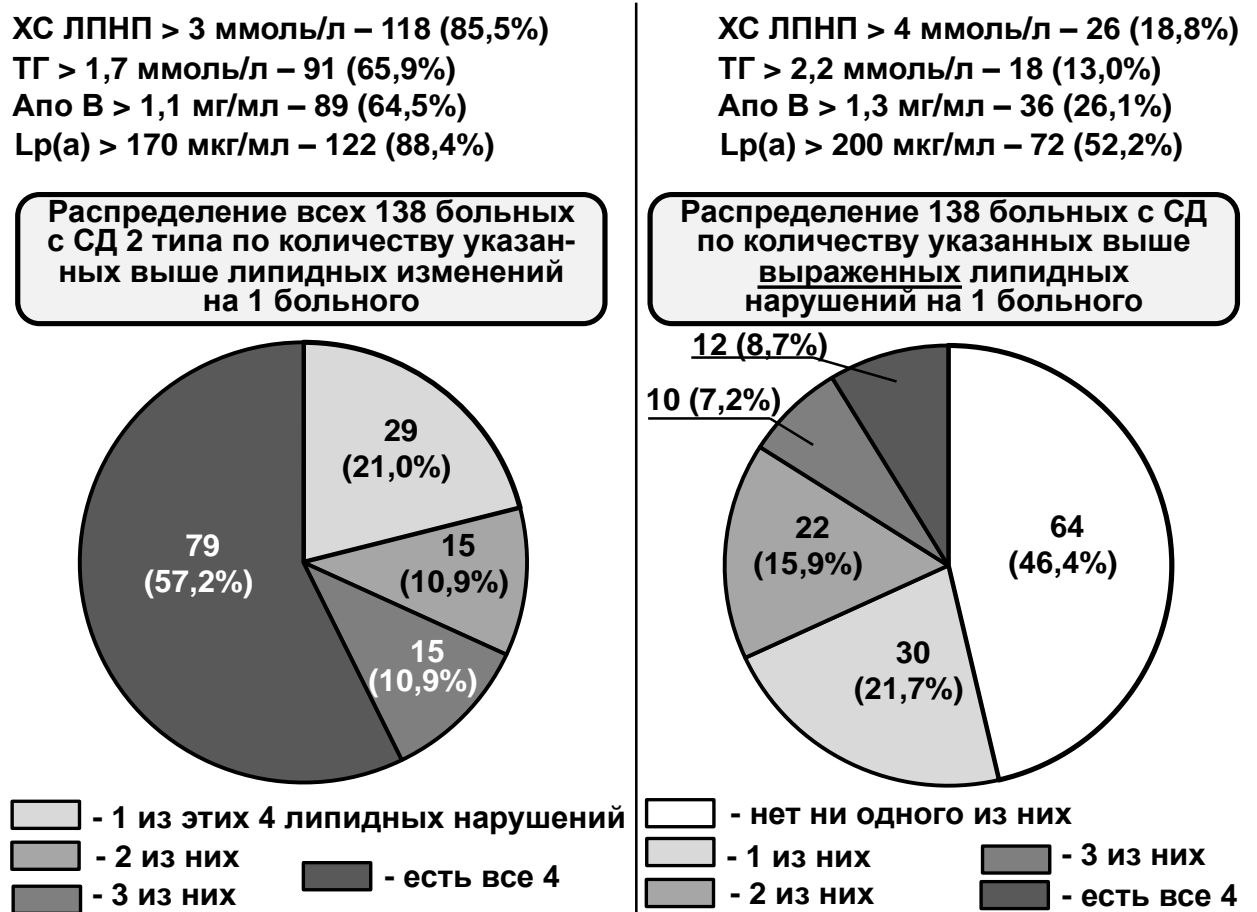


Рисунок 3.1 – Распределение вариантов некоторых изменений липидного профиля у больных с СД 2 типа, слева – умеренные и выраженные липидные нарушения, справа – выраженные липидные нарушения, абсолютные количества больных (% от их общего количества)

Представилось также важным оценить особенности липидного профиля в зависимости от давности СД 2 типа, уровней HbA1C, а также индексов НОМА-IR и НОМА-В, что иллюстрирует Таблица 3.2.

Таблица 3.2 – Показатели липидного профиля в зависимости от особенностей СД 2 типа, М ± стандартное отклонение

Показатели	Давность диабета, лет		HbA1C, %		Индекс НОМА-IR		Индекс НОМА-В	
	≥10 (n=77)	<10 (n=61)	≥7,5(n=73)	<7,5 (n=65)	≥5 (n=62)	<5 (n=76)	≥60 (n=66)	<60 (n=72)
ОХС, ммоль/л	6,69 ± 1,06	5,98 ± 0,94 *	6,53 ± 0,96	6,21 ± 0,93 **	6,42 ± 1,24	6,34 ± 1,31	6,36 ± 1,22	6,40 ± 1,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,42 ± 0,62	3,85 ± 0,53 *	4,20 ± 0,73	4,13 ± 0,70	4,55 ± 0,61	3,84 ± 0,66 #	4,11 ± 0,75	4,22 ± 0,76
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06 ± 0,25	1,15 ± 0,23	0,89 ± 0,19	1,34 ± 0,18 **	1,08 ± 0,20	1,13 ± 0,17	1,27 ± 0,19	0,96 ± 0,21 ##
ТГ, ммоль/л	1,91 ± 0,24	1,63 ± 0,22 *	1,82 ± 0,28	1,75 ± 0,27	1,96 ± 0,23	1,65 ± 0,19 #	1,62 ± 0,21	1,94 ± 0,22 ##
Апо А1, мг/мл	1,07 ± 0,18	1,36 ± 0,20 *	1,16 ± 0,26	1,23 ± 0,28	1,22 ± 0,25	1,18 ± 0,27	1,18 ± 0,26	1,23 ± 0,25
Апо В, мг/мл	1,31 ± 0,18	0,97 ± 0,19 *	1,26 ± 0,22	1,04 ± 0,19 **	1,37 ± 0,21	0,98 ± 0,22 #	1,13 ± 0,26	1,19 ± 0,24
Lp(a), мкг/мл	213,6 ± 38,1	161,5 ± 36,4 *	193,5 ± 42,3	186,4 ± 45,9	208,3 ± 41,7	176,1 ± 37,8 #	162,3 ± 40,5	216,5 ± 33,9 ##

Примечание: \* – различия между группами больных с разной давностью диабета достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия между группами больных с разным HbA1C достоверны,  $p < 0,05$ ; # – различия между группами больных с разным НОМА-IR достоверны,  $p < 0,05$ ; ## – различия между группами больных с разным НОМА-В достоверны,  $p < 0,05$

Как показано в таблице, все параметры липидного профиля кроме ХС ЛПНП демонстрировали связь с давностью диабета. Так, при его давности  $\geq 10$  лет в сравнении с меньшей продолжительностью СД 2 типа статистически достоверно выше оказались уровни ОХС ( $6,69 \pm 1,06$  против  $5,98 \pm 0,94$  ммоль/л), ХС ЛПНП ( $5,98 \pm 0,94$  против  $3,85 \pm 0,53$  ммоль/л), ТГ ( $1,91 \pm 0,24$  против  $1,63 \pm 0,22$  ммоль/л), Апо В ( $1,31 \pm 0,18$  против  $0,97 \pm 0,19$  мг/мл) и Lp(a) ( $213,6 \pm 38,1$  против  $161,5 \pm 36,4$  мкг/мл), но достоверно ниже – концентрации Апо А1 ( $1,07 \pm 0,18$  против  $1,36 \pm 0,20$  мг/мл), все  $p < 0,05$ .

С величиной HbA1C существенной связи не было отмечено у уровней ХС ЛПНП, ТГ, Апо А1 и Lp(a),  $p > 0,05$ . В то же время, при HbA1C  $\geq 7,5\%$  в сравнении с менее выраженной гликемией статистически значимо выше было содержание ОХС ( $6,53 \pm 0,96$  против  $6,21 \pm 0,93$  ммоль/л), Апо В ( $1,26 \pm 0,22$  против  $1,04 \pm 0,19$  мг/мл), но достоверно ниже – концентрации ХС ЛПВП ( $0,89 \pm 0,19$  против  $1,34 \pm 0,18$  ммоль/л),  $p < 0,05$ . Различия средних величин концентраций изученных параметров липидного профиля имелись и в группах с разными значениями индекса НОМА-IR. При величине этого индекса  $\geq 5$  в сравнении с его меньшим уровнем отчетливо выше были концентрации ХС ЛПНП ( $4,55 \pm 0,61$  против  $3,84 \pm 0,66$  ммоль/л), ТГ ( $1,96 \pm 0,23$  против  $1,65 \pm 0,19$  ммоль/л), Апо В ( $1,37 \pm 0,21$  против  $0,98 \pm 0,22$  мг/мл) и Lp(a) ( $208,3 \pm 41,7$  против  $176,1 \pm 37,8$  мкг/мл),  $p < 0,05$ ; при этом содержание ОХС, ХС ЛПВП и Апо А1 достоверно не различалось при разных значениях индекса НОМА-IR,  $p > 0,05$ . Величины ОХС, ХС ЛПНП, Апо А1 и Апо В значимо не различались при разных уровнях индекса НОМА-В. Однако значения других показателей липидного профиля от этого индекса зависели. Так, при величинах НОМА-В  $< 60$  в сравнении с более высокими его значениями достоверно выше оказались уровни ТГ ( $1,94 \pm 0,22$  против  $1,62 \pm 0,21$  ммоль/л) и Lp(a) ( $216,5 \pm 33,9$  против  $162,3 \pm 40,5$  мкг/мл), но отчетливо ниже – концентрации ХС ЛПВП ( $0,96 \pm 0,21$  против  $1,27 \pm 0,19$  ммоль/л), все  $p < 0,05$ .

Далее охарактеризуем структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографического

исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и пробы с реактивной гиперемией.

При эхокардиографическом исследовании гипертрофия ЛЖ была отмечена у 85 (61,5%) больных с СД 2 типа, она была умеренной в 54 (39,1%) наблюдениях и выраженной – в 31 (22,4%), относилась к концентрической геометрической модели в 56 (40,5%) случаях и к эксцентрической – в 29 (21,0%). Дилатация ЛЖ была представлена в 36 (26,1%) случаев, дилатация левого предсердия – в 92 (66,7%). Систолическая дисфункция ЛЖ с величинами его фракции выброса < 40% имела место у 29 (21,0%) больных. Диастолическая дисфункция ЛЖ была представлена в 87 (63,0%) наблюдениях, причем она относилась к I типу (с нарушением расслабления) в 51 (36,9%) случае, ко II типу (псевдонормальному) в 22 (15,9%) и к III типу (рестриктивному) в 14 (10,2%) случаях.

Таблица 3.3 демонстрирует средние величины эхокардиографических параметров у больных с СД 2 типа и в контрольной группе.

Таблица 3.3 – Эхокардиографические показатели больных с СД 2 типа и здоровых лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	Здоровые лица (n = 30)	Больные с СД 2 типа		
		Всего (n = 138)	Перенесенный инфаркт миокарда	
			Нет (n = 73)	Да (n = 65)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,18 ± 0,34	5,58 ± 0,52 *	5,45 ± 0,46 *	5,72 ± 0,49 * **
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,51 ± 0,28	3,93 ± 0,39 *	3,72 ± 0,31 *	4,18 ± 0,33 * **
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112,3 ± 21,2	137,8 ± 22,4 *	129,9 ± 21,2 *	146,7 ± 24,6 * **
Фракция выброса ЛЖ, %	62,2 ± 6,7	52,7 ± 8,4 *	56,9 ± 6,8	47,7 ± 5,5 * **

Продолжение таблицы 3.3

Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	31,6 ± 4,2	42,3 ± 5,5 *	39,1 ± 5,2 *	45,9 ± 5,4 * **
Е/А	0,91 ± 0,08	0,76 ± 0,14 *	0,81 ± 0,13 *	0,70 ± 0,19 * **
Время изоволюмического расслабления IVRT, мс	91,7 ± 22,3	90,3 ± 20,7	92,2 ± 21,6	88,7 ± 23,8
Время замедления раннедиастолического потока DT, мс	212,9 ± 42,7	249,3 ± 68,8 *	234,5 ± 48,3 *	266,4 ± 51,8 * **

Примечание: \* - различия между группами больных с СД 2 типа и здоровых достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* - различия между группами больных с СД 2 типа, имевших в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и не имевших его в анамнезе достоверны,  $p < 0,05$

Как видно, средние уровни представленных в таблице 3.3 большинства эхокардиографических показателей у лиц с СД 2 типа существенно отличались от их уровней у здоровых лиц, значимых отличий не было только по уровню времени изоволюмического расслабления IVRT. У больных с диабетом в сравнении с лицами контрольной группы достоверно выше оказались уровни конечно-диастолического размера ЛЖ ( $5,58 \pm 0,52$  против  $5,18 \pm 0,34$  см), его конечно-систолического размера ( $3,93 \pm 0,39$  против  $3,51 \pm 0,28$  см), индекса массы миокарда ЛЖ ( $137,8 \pm 22,4$  против  $112,3 \pm 21,2$  г/м<sup>2</sup>), индекса объема левого предсердия ( $42,3 \pm 5,5$  против  $31,6 \pm 4,2$  мл/м<sup>2</sup>), а также времени замедления раннего диастолического кровотока на митральном клапане ( $249,3 \pm 68,8$  против  $212,9 \pm 42,7$  мс), но статистически значимо ниже были величины фракции выброса ЛЖ ( $52,7 \pm 8,4$  против  $62,2 \pm 6,7$  %) и отношения Е/А трансмитрального кровотока ( $0,76 \pm 0,14$  против  $0,91 \pm 0,08$ ), все  $p < 0,05$ . Кроме того, среди больных с СД 2 типа те из них, кто имел в анамнезе инфаркт миокарда, в сравнении с теми, кто инфаркт миокарда не переносил, также имели достоверно более высокие средние значения конечно



диастолического размера ЛЖ ( $5,72 \pm 0,49$  против  $5,45 \pm 0,46$  см), его конечно-систолического размера ( $4,18 \pm 0,33$  против  $3,72 \pm 0,31$  см), индекса массы миокарда ЛЖ ( $146,7 \pm 24,6$  против  $129,9 \pm 21,2$  г/м<sup>2</sup>), индекса объема левого предсердия ( $45,9 \pm 5,4$  против  $39,1 \pm 5,2$  мл/м<sup>2</sup>), а также времени замедления раннего диастолического кровотока на митральном клапане ( $266,4 \pm 51,8$  против  $234,5 \pm 48,3$  мс), но статистически значимо менее высокими – уровни фракции выброса ЛЖ ( $47,7 \pm 5,5$  против  $56,9 \pm 6,8$  %) и отношения Е/А трансмитрального кровотока ( $0,70 \pm 0,19$  против  $0,81 \pm 0,13$ ), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий было выполнено у всех больных с СД 2 типа и у здоровых лиц. В целом, при этом исследовании среди лиц с диабетом значимые (занимающие > 50% просвета сосуда) атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях выявлялись в 43 (31,2%) случаях, причем в 19 (13,8%) они носили субокклюзирующий характер. ТКИМ общей сонной артерии, составляющая 1,35 мм и более, имела место в 63 (45,7%) случаев.

Средние значения данных ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у обследованных лиц показаны в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Значения показателей ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий у больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы (М ± стандартное отклонение)

Сто- рона	Показатели	Здоровые (n=30)	Лица с СД 2 типа (n=138)
Левая	ТКИМ общей сонной артерии, мм	$0,86 \pm 0,23$	$1,38 \pm 0,42$ *
	V <sub>max</sub> общей сонной артерии, см/с	$64,2 \pm 12,8$	$88,7 \pm 15,1$ *
	V <sub>max</sub> внутренней сонной артерии, см/с	$57,8 \pm 11,5$	$73,2 \pm 14,9$ *
	V <sub>min</sub> внутренней сонной артерии, см/с	$23,2 \pm 12,6$	$28,4 \pm 15,1$
	ТАМАХ внутренней сонной артерии, см/с	$34,6 \pm 9,1$	$43,4 \pm 10,7$ *

Продолжение таблицы 3.4

	Индекс резистивности	$0,62 \pm 0,12$	$0,79 \pm 0,11$ *
	Пульсативный индекс	$1,14 \pm 0,30$	$1,62 \pm 0,32$ *
Пра- вая	ТКИМ общей сонной артерии, мм	$0,87 \pm 0,21$	$1,40 \pm 0,39$ *
	V <sub>max</sub> общей сонной артерии, см/с	$63,7 \pm 11,9$	$86,2 \pm 14,3$ *
	V <sub>max</sub> внутренней сонной артерии, см/с	$56,9 \pm 10,4$	$74,3 \pm 12,8$ *
	V <sub>min</sub> внутренней сонной артерии, см/с	$23,7 \pm 12,7$	$28,9 \pm 14,7$
	TAMAX внутренней сонной артерии, см/с	$33,6 \pm 9,0$	$43,8 \pm 10,3$ *
	Индекс резистивности	$0,63 \pm 0,14$	$0,81 \pm 0,15$ *
	Пульсативный индекс	$1,12 \pm 0,32$	$1,66 \pm 0,37$ *

Примечания: \* – различия между группами больных с СД 2 типа и здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ ; V<sub>max</sub> – максимальная скорость кровотока; V<sub>min</sub> – минимальная скорость кровотока; TAMAX – средняя по времени максимальная скорость кровотока.

Как видно из этой таблицы, особенности сосудистой стенки, скоростные параметры кровотока, значения индекса резистивности и пульсативного индекса среди лиц с диабетом статистически значимо отличались от таковых в группе контроля, что характеризует наличие при СД 2 типа отчетливого структурно-функционального сосудистого ремоделирования. Так, у больных с СД 2 типа в сравнении со здоровыми достоверно выше оказались значения ТКИМ общей сонной артерии (у больных слева  $1,38 \pm 0,42$ , справа  $1,40 \pm 0,39$  мм; у здоровых соответственно слева  $0,86 \pm 0,23$ , справа  $0,87 \pm 0,21$  мм),  $p < 0,05$ . Также при диабете в сравнении с контрольной группой более высокими были средние значения максимальной скорости кровотока в общей сонной артерии (при СД 2 типа слева  $88,7 \pm 15,1$ , справа  $86,2 \pm 14,3$  см/с; у здоровых слева  $64,2 \pm 12,8$ , справа  $63,7 \pm 11,9$  см/с) и во внутренней сонной артерии, (у больных слева  $73,2 \pm 14,9$ , справа  $74,3 \pm 12,8$  см/с; у здоровых слева  $57,8 \pm 11,5$ , справа  $56,9 \pm 10,4$  см/с) средней по времени максимальной

скорости кровотока во внутренней сонной артерии (у больных слева  $43,4 \pm 10,7$ , справа  $43,8 \pm 10,3$  см/с; у здоровых слева  $34,6 \pm 9,1$ , справа  $33,6 \pm 9,0$  см/с), а также индекса резистивности (у больных слева  $0,79 \pm 0,11$ , справа  $0,81 \pm 0,15$ ; у здоровых слева  $0,62 \pm 0,12$ , справа  $0,63 \pm 0,14$ ) и пульсативного индекса (у больных слева  $1,62 \pm 0,32$ , справа  $1,66 \pm 0,37$  мм; у здоровых слева  $1,14 \pm 0,30$ , справа  $1,12 \pm 0,32$  см/с), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

В таблице 3.5 показаны результаты оценки ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у обследованных лиц. Как видно из этой таблицы, результаты пробы отчетливо различались, что соответствует наличию у больных с диабетом сосудистого ремоделирования.

Таблица 3.5. Значения показателей пробы с реактивной гиперемией у больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы (М  $\pm$  стандартное отклонение)

Показатели	Здоровые (n=30)	Лица с СД 2 типа (n=138)
Диаметр плечевой артерии:		
• Исходный, мм	$4,69 \pm 0,69$	$3,79 \pm 0,74$ *
• Через 15 с после декомпрессии, мм	$4,91 \pm 0,72$	$3,88 \pm 0,77$ *
• Изменения через 15 с после декомпрессии в сравнении с исходным уровнем, %	$4,68 \pm 2,05$	$2,37 \pm 1,68$ *
• Через 90 с после декомпрессии, мм	$5,09 \pm 0,81$	$3,93 \pm 0,96$ *
• Изменения через 90 с после декомпрессии в сравнении с исходным уровнем, %	$8,51 \pm 3,76$	$3,69 \pm 2,01$ *
Индекс резистивности:		
• Исходный	$0,81 \pm 0,12$	$0,93 \pm 0,25$ *
• Через 15 с после декомпрессии	$0,75 \pm 0,13$	$0,91 \pm 0,22$ *
• Изменения через 15 с после декомпрессии в сравнении с исходным уровнем, %	$-7,41 \pm 2,08$	$-2,07 \pm 0,84$ *
• Через 90 с после декомпрессии	$0,67 \pm 0,11$	$0,87 \pm 0,17$ *
• Изменения через 90 с после декомпрессии в сравнении с исходным уровнем, %	$-17,23 \pm 4,23$	$-5,32 \pm 0,95$ *

Примечания: \* - различия между группами больных с СД 2 типа и здоровых лиц достоверны,  $p < 0,05$ .

Так, у лиц с СД 2 типа в сравнении со здоровыми статистически значимо меньшим был исходный диаметр плечевой артерии ( $3,79 \pm 0,74$  против  $4,69 \pm 0,69$  мм), но достоверно более высоким был индекс резистивности ( $0,93 \pm 0,25$  против  $0,81 \pm 0,12$ ), все  $p < 0,05$ . Обращает на себя внимание значительно ослабленная вазодилататорная способность плечевой артерии у больных с диабетом. При СД 2 типа в сравнении со здоровыми достоверно ниже был процент увеличения диаметра плечевой артерии через 15 секунд после декомпрессии ( $2,37 \pm 1,68$  против  $4,68 \pm 2,05$ ) и через 90 секунд после декомпрессии ( $3,69 \pm 2,01$  против  $8,51 \pm 3,76$ ); у них также была существенно менее выраженной степень снижения индекса резистивности через 15 секунд ( $-2,07 \pm 0,84$  против  $-7,41 \pm 2,08$ ) и через 90 секунд после декомпрессии ( $-5,32 \pm 0,95$  против  $-17,23 \pm 4,23$ ), все  $p < 0,05$ .

Отсутствие нормальной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (т. е. отсутствие прироста ее диаметра на 10% и более от исходной величины, либо парадоксальная вазодилатация) имело место у 96 (69,6%) больных.

Таблица 3.6 представляет показатели липидного профиля в зависимости от структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы обследованных больных с СД 2 типа.

Как видно из таблицы, уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и Апо В существенно не различались в зависимости от наличия или отсутствия выраженной гипертрофии ЛЖ,  $p > 0,05$ . Однако у лиц с выраженной гипертрофией ЛЖ в сравнении с лицами с меньшей ее выраженностью или с ее отсутствием достоверно выше были уровни Lp(a) ( $225,3 \pm 41,2$  против  $180,5 \pm 40,7$  ммоль/л) и отчетливо ниже – концентрации ХС ЛПВП ( $0,96 \pm 0,19$  против  $1,16 \pm 0,18$  ммоль/л) и Апо А1 ( $0,91 \pm 0,22$  против  $1,28 \pm 0,24$  ммоль/л), все  $p < 0,05$ . От наличия или отсутствия дилатации значимо не различались средние уровни ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, Апо А1, Апо В и Lp(a), все  $p > 0,05$ . В то же время у больных с наличием дилатации ЛЖ достоверно выше, чем у лиц без такой дилатации оказались уровни ОХС ( $6,64 \pm 1,08$  против  $6,29 \pm 1,19$  ммоль/л) и ТГ ( $1,93 \pm 0,22$  против  $1,74 \pm 0,19$  ммоль/л),  $p < 0,05$ .

Таблица 3.6 – Показатели липидного профиля в зависимости от структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, М ± стандартное отклонение

Показатели	Выраженная гипертрофия ЛЖ		Дилатация ЛЖ		ТКИМ общей сонной артерии $\geq 1,35$ мм		Вазодилататорный ответа ПАв пробе с РГ	
	Да (n=31)	Нет (n=107)	Да (n=36)	Нет (n=102)	Да (n=63)	Нет (n=75)	Да (n=42)	Нет (n=96)
ОХС, ммоль/л	6,43 ± 1,18	6,36 ± 1,22	6,64 ± 0,91	6,29 ± 0,92 **	6,40 ± 1,28	6,35 ± 1,24	6,33 ± 1,28	6,41 ± 1,27
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,22 ± 0,72	4,15 ± 0,73	4,21 ± 0,69	4,16 ± 0,66	4,52 ± 0,68	3,88 ± 0,57 #	4,02 ± 0,59	4,23 ± 0,53 ##
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96 ± 0,19	1,16 ± 0,18 *	1,06 ± 0,26	1,12 ± 0,22	1,09 ± 0,23	1,12 ± 0,25	1,33 ± 0,21	1,02 ± 0,20 ##
ТГ, ммоль/л	1,83 ± 0,24	1,78 ± 0,26	1,93 ± 0,22	1,74 ± 0,19 **	1,95 ± 0,22	1,63 ± 0,20 #	1,49 ± 0,18	1,92 ± 0,24 ##
Апо А1, мг/мл	0,91 ± 0,22	1,28 ± 0,24 *	1,17 ± 0,25	1,22 ± 0,23	1,18 ± 0,26	1,22 ± 0,24	1,23 ± 0,25	1,19 ± 0,27
Апо В, мг/мл	1,21 ± 0,22	1,15 ± 0,24	1,20 ± 0,21	1,14 ± 0,23	1,35 ± 0,18	1,01 ± 0,21 #	1,08 ± 0,17	1,33 ± 0,22 ##
Lp(a), мкг/мл	225,3 ± 41,2	180,5 ± 40,7 *	194,8 ± 43,1	189,2 ± 42,3	219,6 ± 42,1	166,2 ± 39,6 #	172,4 ± 42,3	231,2 ± 40,7 ##

Примечание: \* – различия между группами с наличием и отсутствием выраженной гипертрофии ЛЖ достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия между группами с наличием и отсутствием дилатации левого желудочка (ЛЖ) достоверны,  $p < 0,05$ ; # – различия между группами с разной ТКИМ достоверны,  $p < 0,05$ ; ## – различия между группами больных с разным ответом плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) достоверны,  $p < 0,05$

При величине ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм в сравнении с его меньшим уровнем отчетливо выше были концентрации ХС ЛПНП ( $4,52 \pm 0,68$  против  $3,88 \pm 0,57$  ммоль/л), ТГ ( $1,95 \pm 0,22$  против  $1,63 \pm 0,20$  ммоль/л), Апо В ( $1,35 \pm 0,18$  против  $1,01 \pm 0,21$  мг/мл) и Lp(a) ( $219,6 \pm 42,1$  против  $166,2 \pm 39,6$  мкг/мл),  $p < 0,05$ ; при этом содержание ОХС, ХС ЛПВП и Апо А1 достоверно не различалось при разных значениях ТКИМ,  $p > 0,05$ .

При наличии нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (отсутствие значимой вазодилатации или парадоксальная вазоконстрикция) в сравнении ее нормальным вазодилататорным ответом статистически достоверно выше оказались уровни ХС ЛПНП ( $4,23 \pm 0,65$  против  $4,02 \pm 0,71$  ммоль/л), ТГ ( $1,92 \pm 0,24$  против  $1,49 \pm 0,18$  ммоль/л), Апо В ( $1,33 \pm 0,22$  против  $1,08 \pm 0,17$  мг/мл) и Lp(a) ( $231,2 \pm 40,7$  против  $172,4 \pm 42,3$  мкг/мл), но достоверно ниже – концентрации ХС ЛПВП ( $1,02 \pm 0,20$  против  $1,33 \pm 0,21$  ммоль/л), все  $p < 0,05$ .

Суммировать результаты, представленные в настоящей главе, можем следующим образом.

1. У больных с хронической ИБС и СД 2 типа в сравнении со здоровыми лицами достоверно более высокими были концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, Апо В и Lp(a), но достоверно ниже было содержание ХС ЛПВП и Апо А1.

2. При диабете и ИБС у всех больных отмечались разнообразные липидные нарушения. Они включали повышение уровней ХС ЛПНП в 85,5%, ТГ – в 65,9%, Апо В – в 64,5%, Lp(a) – в 88,4%, снижение ХС ЛПВП – в 67,4% и Апо А1 – в 86,2% случаев. С высокой частотой отмечалось группирование нескольких видов нарушений липидного профиля у одного больного, что существенно повышало их атерогенность и способствовало увеличению сердечно-сосудистого риска.

3. У 53,6% больных с диабетом и ИБС липидные нарушения были выраженными, при этом у них в сравнении с остальными лицами с ИБС и СД 2 типа достоверно выше были доли лиц, перенесших ранее инфаркт миокарда, процедуры коронарной реваскуляризации, а также тех, кто имел значимые

атеросклеротические бляшки по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, в том числе субокклюзирующего характера.

4. При эхокардиографическом исследовании гипертрофия ЛЖ выявлена в 61,5% случаев, дилатация ЛЖ – в 26,1% случаев, систолическая дисфункция ЛЖ – в 21,0%, диастолическая его дисфункция – в 63,0% наблюдений. Значимые атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях выявлялись у 31,2% больных с диабетом, существенное увеличение ТКИМ общей сонной артерии – у 45,7%. Отсутствие нормальной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией имело место в 69,6% наблюдений. Установленные особенности сердечно-сосудистого ремоделирования демонстрировали взаимосвязь с анализируемыми липидными показателями.

5. Установленные связи особенностей липидного профиля больных с СД 2 типа с перенесенным инфарктом миокарда, давностью диабета, уровнями HbA1C, величинами индексов НОМА-IR и НОМА-В, а также со структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы расширяют понимание общности ассоциированных с диабетом липидных нарушений с другими негативными метаболическими процессами (инсулинорезистентность, глюкозотоксичность) и с сердечно-сосудистым ремоделированием.

## ГЛАВА 4

### ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ, КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

Естественное течение СД 2 типа характеризуется прогрессирующим характером утраты функции клеток поджелудочной железы, нарастанием и углублением метаболических нарушений, формированием различных макро- и микрососудистых осложнений диабета [91, 108]. Одними из наиболее неблагоприятных в прогностическом плане считаются сочетания атерогенных дислипидемий, ИБС и СД 2 типа [83, 144]. Такие комбинации выявляются с высокой частотой, ассоциируются с ускорением темпа прогрессирования атеросклеротических сосудистых поражений, эндотелиальной дисфункции, комбинированной ишемической и диабетической кардиомиопатии, значительным повышением сердечно-сосудистого риска [20, 61,97, 129, 148, 158]. В развитии присущих СД 2 типа поражений различных сердечно-сосудистых бассейнов важную роль отводят связанным с метаболическими нарушениями активации провоспалительных, протромботических и профибротических факторов [82, 154, 155]. Литературы, посвященной изучению связи между СД 2 типа, а также ассоциированными с ним сердечно-сосудистыми нарушениями, с биомаркерами разных категорий, имеется достаточно много, однако опубликованные данные отличаются противоречивостью [164, 230]. Недостаточно изучены связи таких провоспалительных и протромботических биомаркеров, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и антиген фактора Виллебранда (Ag vWF) с особенностями СД 2 типа, включая его давность и степень компенсации, с характером сопутствующей ИБС, уровнями распространенных метаболических индексов [82, 155, 230].



При этом одни исследователи отмечают наличие связей между этими биомаркерами, с одной стороны, и давностью диабета и индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, с другой стороны; иные указывают на непостоянный характер таких связей, либо вовсе их не усматривают [23, 151]. Ограничены также данные об особенностях различных биомаркеров при СД 2 типа в зависимости от выраженности и варианта гиперлипидемии. С учетом этого, дальнейшее изучение вопросов активации провоспалительных и протромботических факторов у лиц с сочетанием СД 2 типа, хронической ИБС и гиперлипидемии представляется весьма актуальным.

Еще одним существенным разделом проблемы сочетания гиперлипидемии, ИБС и диабета является улучшение подходов к прогнозированию прогрессии ИБС и атеросклеротических сосудистых поражений [59, 89]. Одним из направлений здесь может быть целенаправленное выделение гиперлипидемических и протромботических критериев такого прогнозирования, которые могли бы дополнить общеизвестные факторы сердечно-сосудистого риска и тем самым в дальнейшем улучшить подходы к выбору лечебной тактики. Связь прогрессирования ИБС с возрастом, полом больных, уровнями ХС ЛПНП и фракцией выброса левого желудочка документирована во многих работах и принята как стандарт, однако взаимоотношения прогрессирования ИБС с другими метаболическими характеристиками диабета, особенностями различных параметров липидного спектра и уровнями провоспалительных и протромботических цитокинов продолжают оставаться недостаточно изученными [71, 153, 223]. В этой связи, продолжение исследования проблемы прогнозирования течения ИБС при СД 2 типа, с обращением особого внимания на метаболические, липидные, провоспалительные и протромботические факторы также является весьма важным.

Исследование уровней вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и Ag vWF выполнено в работе у 95 больных с хронической ИБС и СД 2 типа, а также у 30

практически здоровых лиц, относящихся к контрольной группе. Сравнение средних величин этих показателей между группами больных и контрольной приведено в таблице 4.1. Как видно из этой таблицы, концентрации всех изученных провоспалительных и протромботических биомаркеров в крови больных с хронической ИБС и СД 2 типа оказались достоверно выше, чем в группе здоровых лиц.

Таблица 4.1 – Уровни изученных биомаркеров в крови больных с хронической ИБС с СД 2 типа и здоровых лиц,  $M \pm$  стандартное отклонение

Биомаркеры	Здоровые лица (n = 30)	Больные с хронической ИБС и СД 2 типа (n = 95)
Вч-СРБ, МЕ/л	$2,23 \pm 1,26$	$5,15 \pm 0,97$ *
ИЛ-6, пг/мл	$4,24 \pm 1,19$	$8,33 \pm 1,31$ *
TNF- $\alpha$ , пг/мл	$4,69 \pm 0,41$	$7,78 \pm 1,56$ *
VEGF, пг/мл	$191,2 \pm 43,4$	$331,6 \pm 68,4$ *
Аг vWF, %	$171,5 \pm 56,2$	$242,7 \pm 63,4$ *

Примечание: \* – различия между группами больных и здоровых достоверны,  $p < 0,05$ .

Так, у больных статистически значимо выше, чем в контрольной группе были средние величины вч-СРБ ( $5,15 \pm 0,97$  против  $2,23 \pm 1,26$  МЕ/л), ИЛ-6 ( $8,33 \pm 1,31$  против  $4,24 \pm 1,19$  пг/мл), TNF- $\alpha$  ( $7,78 \pm 1,56$  против  $4,69 \pm 0,41$  пг/мл), VEGF ( $331,6 \pm 68,4$  против  $191,2 \pm 43,4$  пг/мл), а также Аг vWF ( $242,7 \pm 63,4$  против  $171,5 \pm 56,2$  %), все  $p < 0,05$ .

Представилось важным выполнить сравнительную оценку средних уровней изученных биомаркеров в зависимости от значений других клинико-лабораторных и инструментальных параметров, что представлено на рисунках 4.1-4.5. Рисунок 4.1 иллюстрирует результаты такого анализа для концентраций вч-СРБ. Как видно из этого рисунка, они не показывали

значимых различий у лиц с разными уровнями HbA1C и индекса HOMA-B,  $p > 0,05$ .

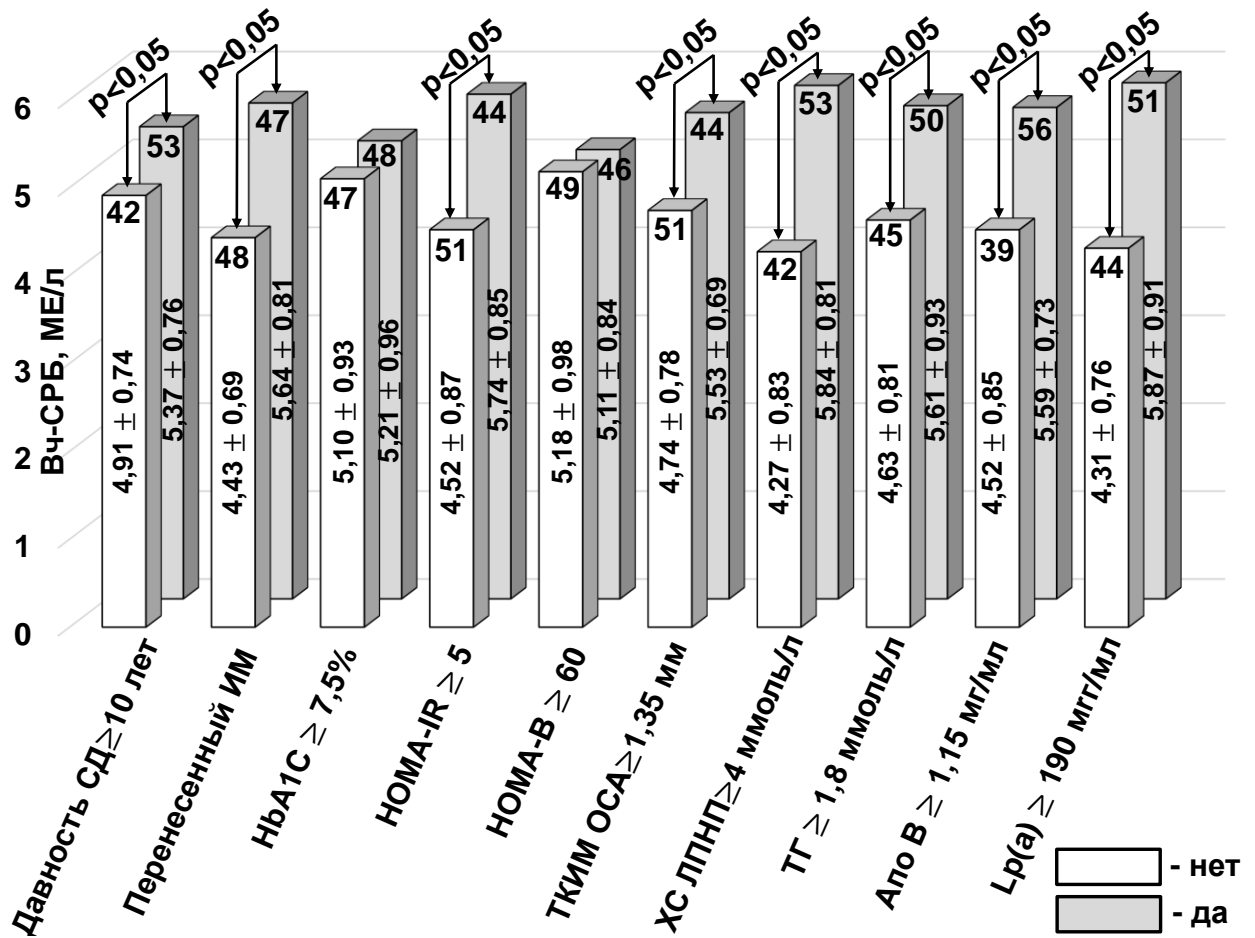


Рисунок 4.1 – Концентрации вч-СРБ в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных (M ± стандартное отклонение)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОСА – общая сонная артерия; вверху столбиков показано количество больных в группе; стрелками указана достоверность различий,  $p < 0,05$ .

Однако содержание вч-СРБ демонстрировало связь с другими представленными параметрами. Так, средние величины уровней вч-СРБ были достоверно выше у лиц с давностью диабета  $\geq 10$  лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (соответственно  $5,37 \pm 0,76$  против  $4,91 \pm 0,74$  МЕ/л), у лиц, переносивших ранее инфаркт миокарда в сравнении с теми, у кого он в анамнезе отсутствовал ( $5,64 \pm 0,81$  против  $4,43 \pm 0,69$  МЕ/л), при

величинах индекса НОМА-IR  $\geq 5$  в сравнении с его менее высокими уровнями ( $5,74 \pm 0,85$  против  $4,52 \pm 0,87$  МЕ/л), при значениях ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм в сравнении с менее выраженным ее утолщением ( $5,53 \pm 0,69$  против  $4,74 \pm 0,78$  МЕ/л), при концентрациях ХС ЛПНП  $\geq 4$  ммоль/л в сравнении с его меньшей величиной ( $5,84 \pm 0,81$  против  $4,27 \pm 0,83$  МЕ/л), при уровнях ТГ  $\geq 1,8$  ммоль/л в сравнении с отсутствием столь значимой гипертриглицеридемии ( $5,61 \pm 0,93$  против  $4,63 \pm 0,81$  МЕ/л), при значениях Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл в сравнении с его меньшими уровнями ( $5,59 \pm 0,73$  против  $4,52 \pm 0,85$  МЕ/л) и при концентрациях Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл в сравнении с его менее высокими концентрациями ( $5,87 \pm 0,91$  против  $4,31 \pm 0,76$  МЕ/л), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

На рисунке 4.2 показаны средние значения IL-6 в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных. Как показано на рисунке, содержание IL-6 существенно не зависело от давности диабета, наличия в анамнезе данных о перенесенном инфаркте миокарда, а также от уровней ТГ, все  $p > 0,05$ .

В то же время, уровни IL-6 оказались статистически значимо выше среди лиц с уровнями HbA1C  $\geq 7,5\%$  в сравнении с теми, у кого гликемия была компенсирована ( $8,77 \pm 1,21$  против  $7,89 \pm 1,16$  пг/мл), при величинах индекса НОМА-В  $< 60$  в сравнении с его более высокими уровнями ( $8,69 \pm 1,11$  против  $7,93 \pm 1,06$  пг/мл), при значениях ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм в сравнении с менее выраженным ее утолщением ( $8,86 \pm 1,21$  против  $7,84 \pm 1,13$  пг/мл), при концентрациях ХСЛПНП  $\geq 4$  ммоль/л в сравнении с его меньшими значениями ( $8,73 \pm 1,14$  против  $7,82 \pm 1,17$  пг/мл), при значениях Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл в сравнении с его менее высокими уровнями ( $9,22 \pm 1,04$  против  $7,05 \pm 1,12$  пг/мл) и при концентрациях Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл в сравнении с его менее высокими величинами ( $9,14 \pm 1,18$  против  $7,39 \pm 0,97$  пг/мл), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

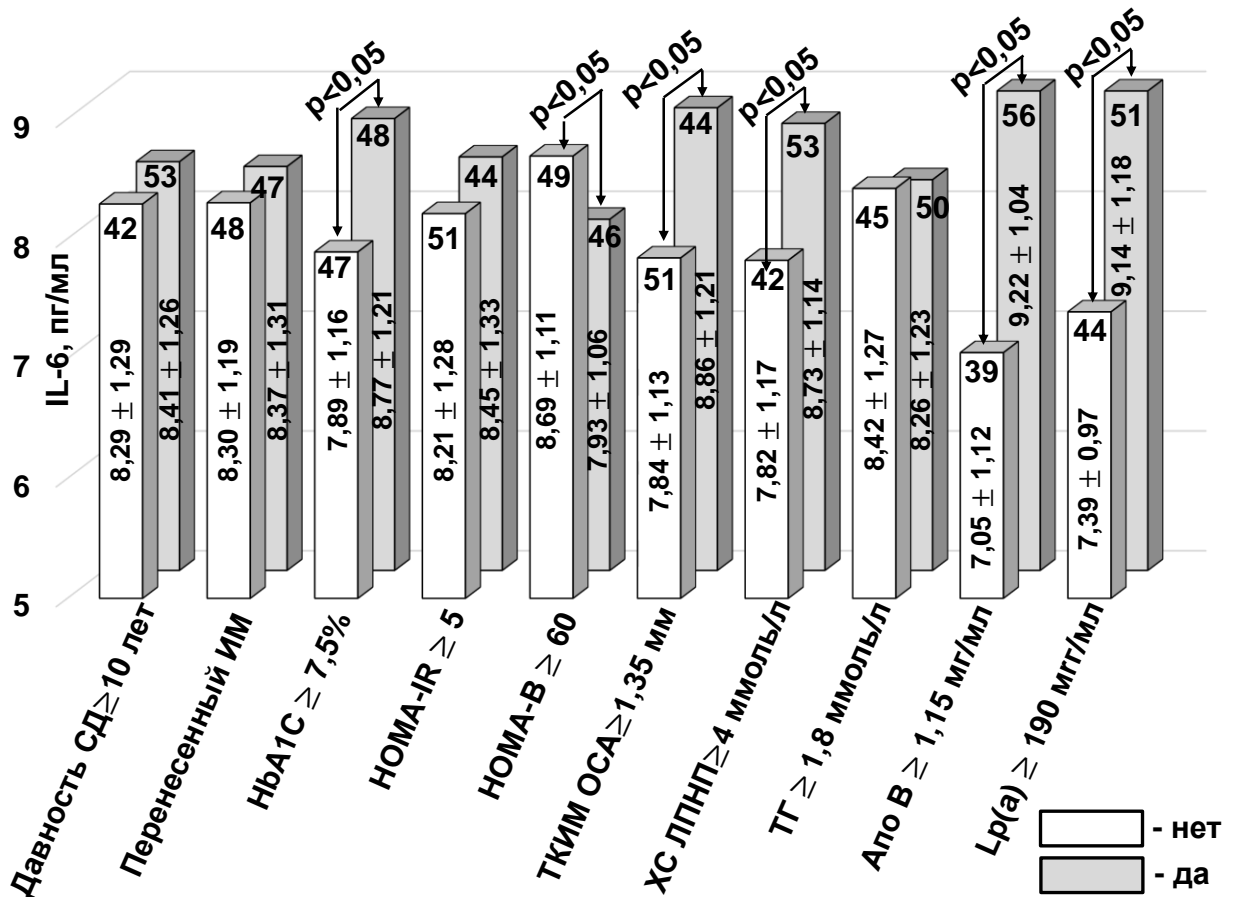


Рисунок 4.2 – Концентрации ИЛ-6 в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных, (M ± стандартное отклонение)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОСА – общая сонная артерия; вверху столбиков показано количество больных в группе; стрелками указана достоверность различий,  $p < 0,05$ .

На рисунке 4.3 представлены уровни TNF- $\alpha$  в различных подгруппах обследованных больных. Как видно из рисунка 4.4, концентрации TNF- $\alpha$  оказались не связаны с давностью СД 2 типа, перенесенным инфарктом миокарда, значениями ТКИМ общей сонной артерии и содержанием ТГ,  $p > 0,05$ . При этом уровни этого биомаркера с другими представленными параметрами были статистически значимо взаимосвязаны. Так, средние величины концентраций TNF- $\alpha$  были достоверно выше у лиц с HbA1C  $\geq 7,5\%$  в сравнении с теми, у кого гликемия была компенсирована ( $8,19 \pm 1,34$  против  $7,35 \pm 1,39$  пг/мл), при величинах индекса HOMA-IR  $\geq 5$  в сравнении с его

менее высокими уровнями ( $8,23 \pm 1,38$  против  $7,39 \pm 1,18$  пг/мл), при НОМА-В < 60 в сравнении с его большими величинами ( $8,61 \pm 1,27$  против  $6,99 \pm 1,35$  пг/мл), при ХСЛПНП  $\geq 4$  ммоль/л в сравнении с меньшей выраженностью его подъема ( $8,63 \pm 1,37$  против  $6,70 \pm 1,25$  пг/мл), а также при более высоких уровнях Апо В в сравнении с более низкими ( $8,59 \pm 1,24$  против  $6,61 \pm 1,27$  пг/мл), и при высоких значениях Lp(a) в сравнении с менее высокими ( $8,76 \pm 1,33$  против  $6,64 \pm 1,29$  пг/мл), все  $p < 0,05$ .

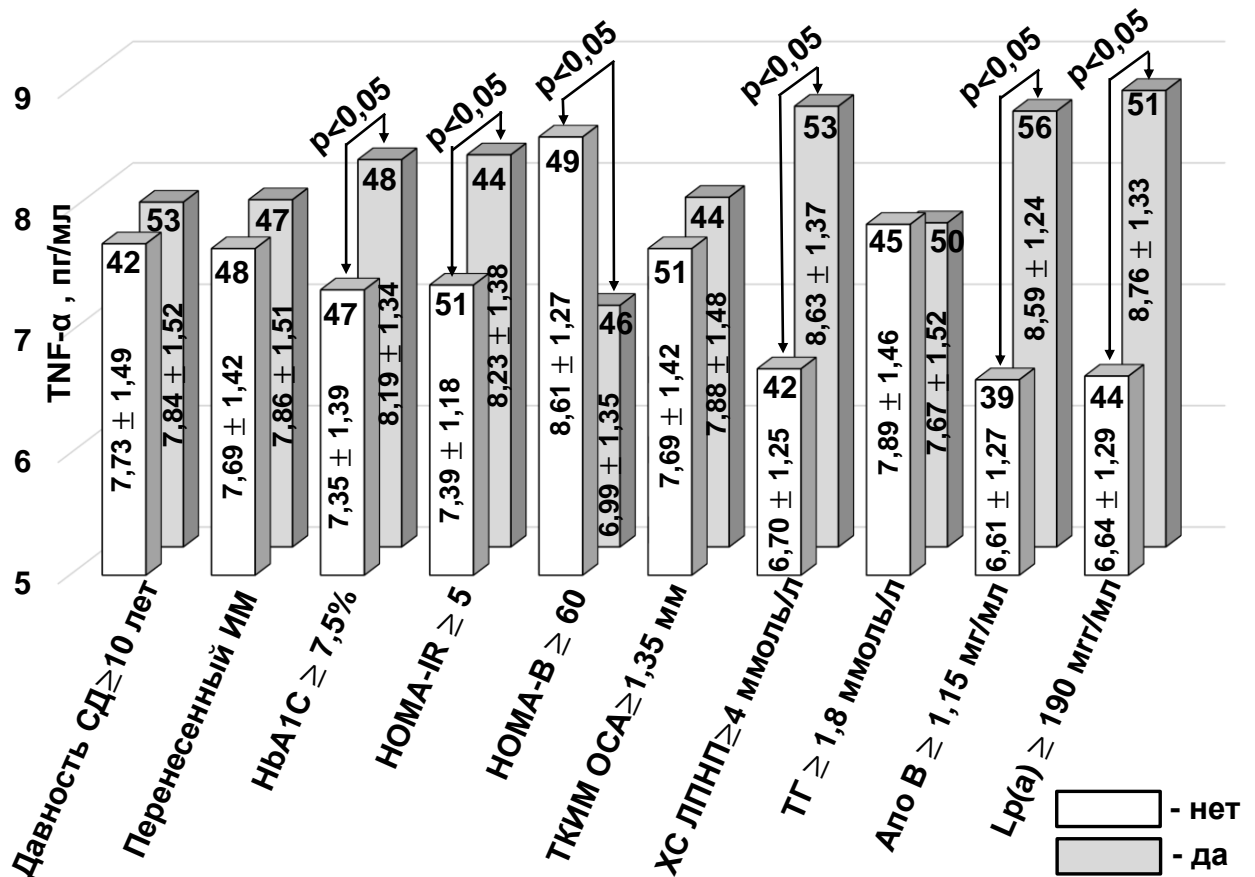


Рисунок 4.3 – Концентрации TNF- $\alpha$  в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных, (M  $\pm$  стандартное отклонение)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОСА – общая сонная артерия; вверху столбиков показано количество больных в группе; стрелками указана достоверность различий,  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.4 иллюстрирует особенности концентраций VEGF у обследованных больных с различными клинико-лабораторными и инструментальными особенностями. Содержание VEGF не имело значимых отличий у больных с разными уровнями HbA1C, индексов НОМА-IR, НОМА-В, оно также не зависело от величин ХС ЛПНП,  $p > 0,05$ .

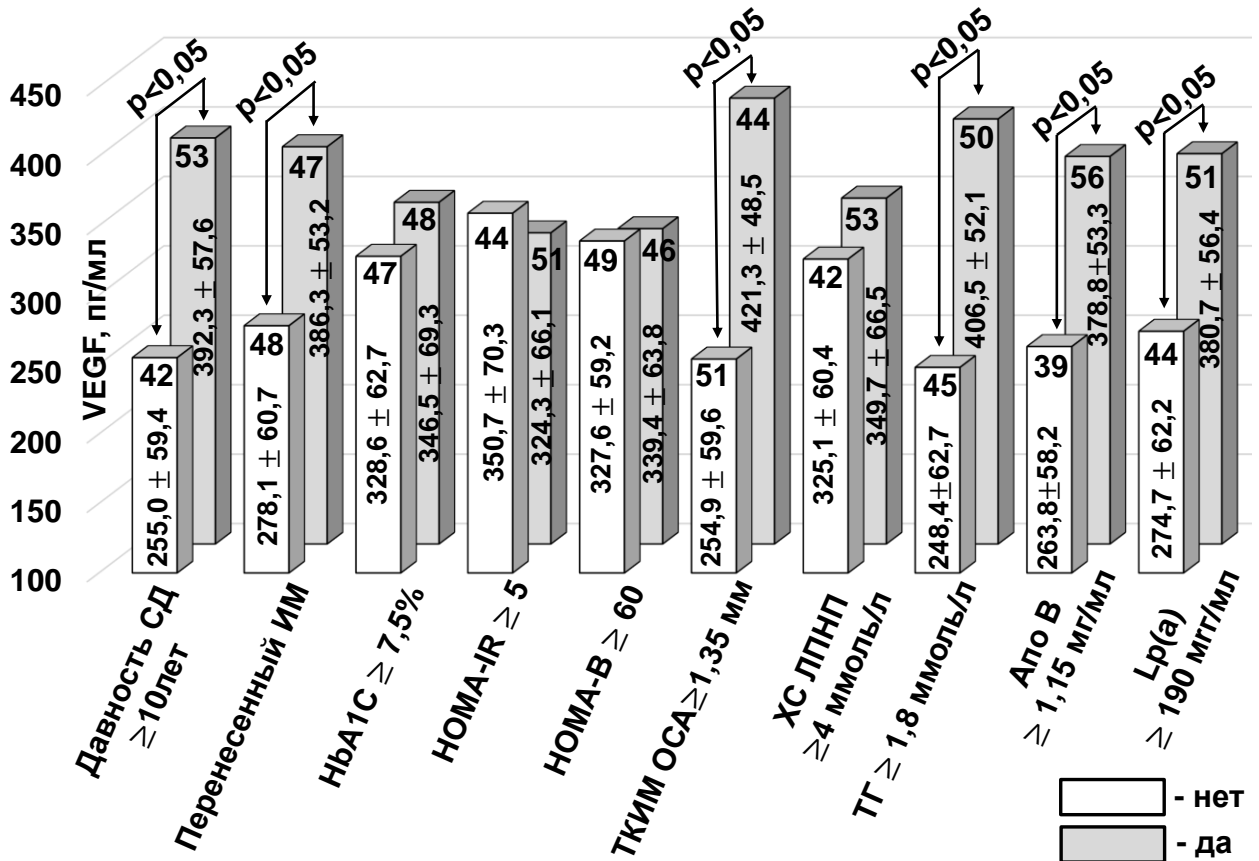


Рисунок 4.4 – Концентрации VEGF в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных, (M ± стандартное отклонение)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОСА – общая сонная артерия; вверху столбиков показано количество больных в группе; стрелками указана достоверность различий,  $p < 0,05$ .

В то же время, с величинами других представленных на рисунке 4.4 параметров статистически значимые связи были отмечены. Так, уровни VEGF оказались достоверно выше при давности СД 2 типа  $\geq 10$  лет в сравнении с его

меньшей продолжительностью ( $392,3 \pm 57,6$  против  $255,0 \pm 59,4$  пг/мл), у лиц, переносивших ранее инфаркт миокарда в сравнении с теми, у кого он в анамнезе отсутствовал ( $386,3 \pm 53,2$  против  $278,1 \pm 60,7$  пг/мл), при значениях ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм в сравнении с менее выраженным ее утолщением ( $421,3 \pm 48,5$  против  $254,9 \pm 59,6$  пг/мл), при уровнях ТГ  $\geq 1,8$  ммоль/л в сравнении с отсутствием такой гипертриглицеридемии ( $406,5 \pm 52,1$  против  $248,4 \pm 62,7$  пг/мл), при содержании Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл в сравнении с его меньшими уровнями ( $378,8 \pm 53,3$  против  $263,8 \pm 58,2$  пг/мл) и при величинах Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл в сравнении с его менее высокими концентрациями ( $380,7 \pm 56,4$  против  $274,7 \pm 62,2$  пг/мл), все  $p < 0,05$

Результаты анализа уровней Аг vWF в зависимости от значений клинико-лабораторных и инструментальных параметров показаны на рисунке 4.5.

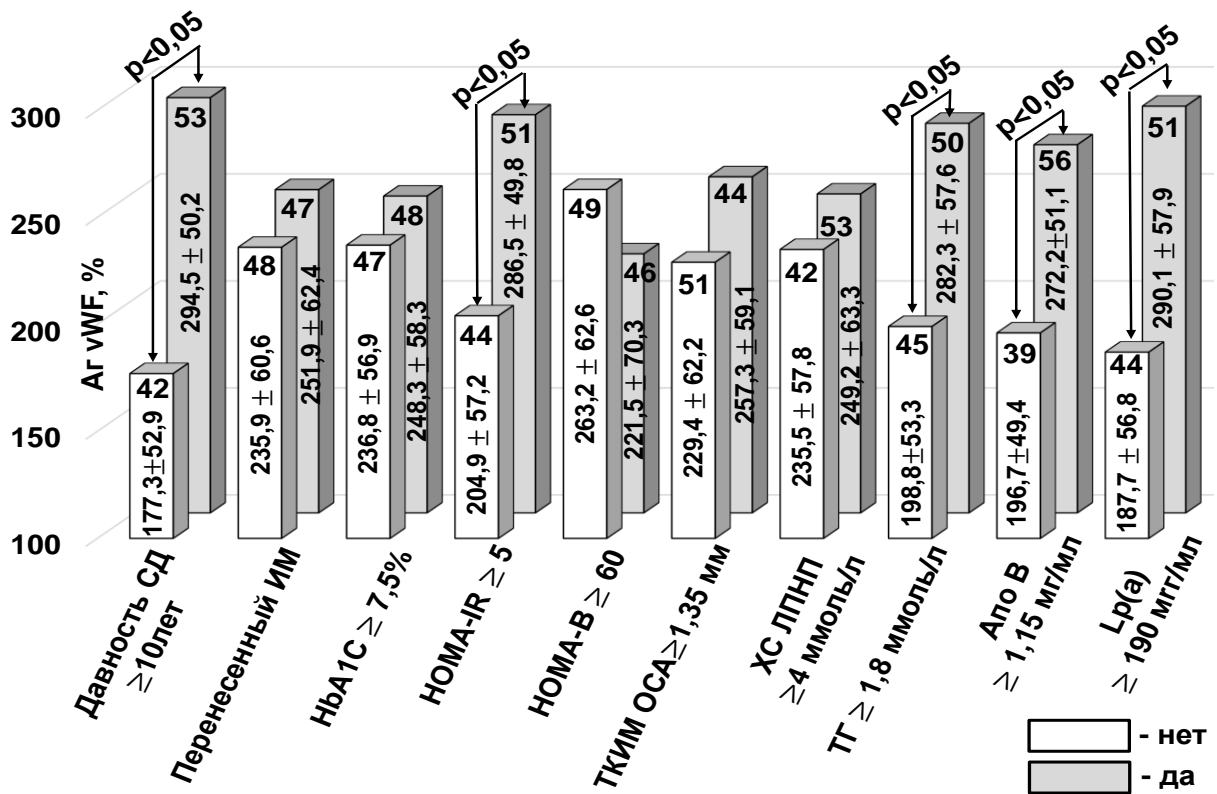


Рисунок 4.5 – Концентрации Аг vWF в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных, (M ± стандартное отклонение)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОСА – общая сонная артерия; вверху столбиков показано количество больных в группе; стрелками указана достоверность различий,  $p < 0,05$ .



Как видно из этого рисунка, концентрации Аг vWF существенно не различались у больных в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, от уровней HbA1C, индекса НОМА-В, ТКИМ общей сонной артерии и от ХС ЛПНП. При этом концентрации Аг vWF оказались статистически значимо выше у лиц с продолжительностью диабета  $\geq 10$  лет в сравнении с его меньшей давностью ( $294,5 \pm 50,2$  против  $177,3 \pm 52,9\%$ ), при величинах индекса НОМА-IR  $\geq 5$  в сравнении с его менее высокими уровнями ( $286,5 \pm 49,8$  против  $204,9 \pm 57,2\%$ ), при уровнях ТГ  $\geq 1,8$  ммоль/л в сравнении с отсутствием столь значимой гипертриглицеридемии ( $282,3 \pm 57,6$  против  $198,8 \pm 53,3\%$ ), при значениях Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл в сравнении с его меньшими уровнями ( $272,2 \pm 51,1$  против  $196,7 \pm 49,4\%$ ) и при содержании Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл в сравнении с его менее высокими уровнями ( $290,1 \pm 57,9$  против  $187,7 \pm 56,8\%$ ), для всех пар сравниваемых признаков  $p < 0,05$ .

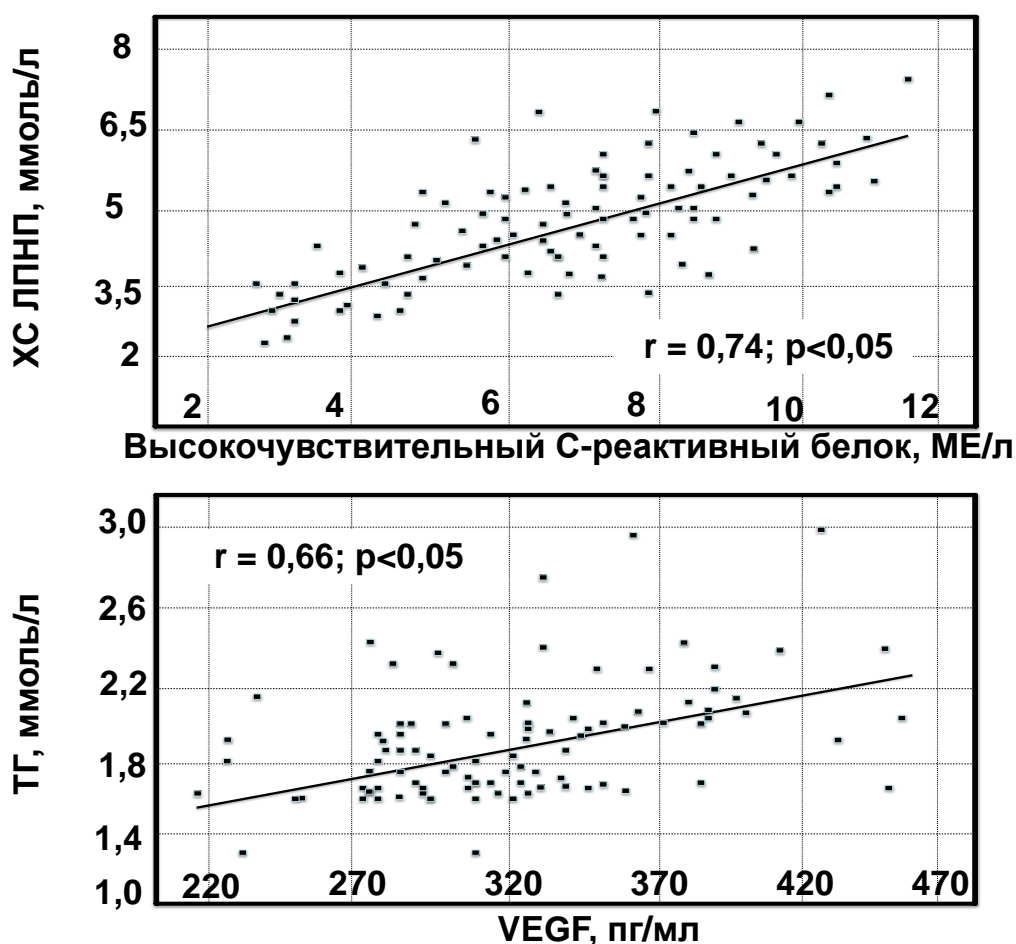


Рисунок 4.6 – Результаты линейного регрессионного анализа связи между уровнями ХС ЛПНП и вч-СРБ (вверху) и ТГ и VEGF (внизу)

В результате представленной выше сравнительной оценки были установлены многочисленные статистически достоверные связи уровней исследованных биомаркеров с исходными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных, включая особенности СД 2 типа, уровни метаболических индексов и липидных параметров. Наличие подобных связей также подтверждалось данными линейного регрессионного анализа, примером результатов которого является рисунок 4.6, демонстрирующий связи средней силы между ХС ЛПНП и вч-СРБ ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ) и между ТГ и VEGF ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ).

По совокупным данным различных вариантов статистического анализа установлено наличие статистически значимых связей давности СД 2 типа с уровнями вч-СРБ, VEGF и Аг vWF; перенесенного инфаркта миокарда с вч-СРБ и VEGF; HbA1C с IL-6 и TNF- $\alpha$ ; НОМА-IR с вч-СРБ, TNF- $\alpha$  и Аг vWF; НОМА-В с IL-6 и TNF- $\alpha$ ; ТКИМ общей сонной артерии с вч-СРБ, IL-6 и VEGF; ХС ЛПНП с вч-СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$ ; ТГ – с вч-СРБ, VEGF и Аг vWF, все  $p < 0,05$ . Обращает на себя внимание, что с величинами Апо В и Lp(a) оказались в достоверной связи все изученные провоспалительные и протромботические биомаркеры,  $p < 0,05$ .

С целью установления факторов риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у больных с СД 2 типа состояние больных оценивалось в ходе проспективного наблюдения за больными. При таком наблюдении за больными в динамике в ряде случаев отмечалась тенденция к нарастанию клинической симптоматики ИБС, что для ее сочетания с диабетом можно рассматривать как закономерный процесс. Так, за время наблюдения, составившее  $13,2 \pm 2,7$  месяцев, среди всех 138 больных с хронической ИБС и СД 2 типа ухудшение клинической картины ИБС, потребовавшее госпитализации в кардиологическое отделение, имело место в 45 (32,6%) случаях (при этом в 14 – 10,1% наблюдениях возникала необходимость в выполнении коронарной реваскуляризации). Устойчивое нарастание функционального класса стенокардии на  $\geq 1$  отмечено в 29 (21,0%)

случаях. Увеличение ТКИМ общей сонной артерии на 20% и более от его исходных значений зарегистрировано в 34 (24,6%) наблюдениях, повышение индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на 20% и более от исходного – в 47 (34,1%).

На основании представленных выше данных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений, а также результатов проспективного наблюдения за больными был выполнен анализ для установления липидных и протромботических факторов риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у больных с СД 2 типа. Для этого из общего количества 138 лиц, имевших СД 2 типа, была определена группа больных, у которых в ходе  $13,2 \pm 2,7$  месяцев наблюдения имели место клинико-инструментальные признаки прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения. Критерием для выбора таких лиц явилось развитие у них в ходе наблюдения либо ухудшения клинической картины ИБС, потребовавшего госпитализации в кардиологическое отделение, либо устойчивого нарастания функционального класса стенокардии на  $\geq 1$ , обязательно в сочетании либо с увеличением ТКИМ общей сонной артерии на 20% и более от его исходных значений, либо с повышением индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Больных, которые бы демонстрировали не менее чем по 1 из представленных выше клинических особенностей в сочетании не менее чем с 1 из инструментальных характеристик, оказалось в течение периода наблюдения 53 (38,4%). Проведено сравнение средних величин некоторых из исходных клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц, которые в ходе наблюдения демонстрировали признаки прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения, с больными, у которых такого прогрессирования отмечено не было, что представлено в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Начальные уровни показателей у лиц с ИБС и СД 2 типа в зависимости от динамики ИБС (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Прогрессирование ИБС	
	Нет (n=85)	Да (n=53)
Возраст, лет	63,3 ± 9,6	68,7 ± 8,1 *
Давность диабета, лет	9,2 ± 3,4	9,6 ± 2,3
НbA1C, %	7,6 ± 1,2	8,3 ± 1,2 *
Индекс НОМА-IR	5,49 ± 0,83	5,81 ± 0,78 *
Индекс НОМА-B	58,9 ± 10,2	50,3 ± 8,9 *
Триглицерид-глюкозный индекс	8,11 ± 0,36	9,31 ± 0,41 *
Мочевая кислота, мкмоль/л	416,2±46,4	458,9±43,1*
СКФ, мл/мин	77,5 ± 14,2	64,6 ± 12,4 *
АЛТ, Ед/л	28,3 ± 10,4	30,6± 9,9
ТКИМ общей сонной артерии, мм	1,27 ± 0,23	1,42±0,19 *
Индекс резистивности плечевой артерии к 90с,%	-5,28±0,82	-3,61±0,76*
ОХС, ммоль/л	6,24 ± 1,26	6,51 ± 1,30
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,73 ± 0,71	4,87±0,69 *
ТГ, ммоль/л	1,74 ± 0,25	1,83 ± 0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 ± 0,26	1,08 ± 0,31
Апо А1, мг/мл	1,22 ± 0,29	1,15 ± 0,37
Апо В, мг/мл	1,07 ± 0,19	1,32±0,19 *
Lp(a), мкг/мл	152,6±38,4	248,3±49,4*
Вч-СРБ, МЕ/л	4,96 ± 0,81	5,47±0,77 *
IL-6, пг/мл	8,28 ± 1,26	8,41 ± 1,30
TNF-α, пг/мл	7,75 ± 1,53	7,84 ± 1,52
VEGF, пг/мл	299,4±53,1	384,3±56,9*
Аг vWF, %	211,2±60,8	293,3±67,3*

Примечание: \* – различия между соответствующими показателями достоверны, p<0,05.

Как видно из данной таблицы, между этими группами не было статистически значимых отличий в средних величинах давности СД 2 типа, а также концентрациях ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, Апо А1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , все  $p > 0,05$ . В то же время, в группе лиц, демонстрировавших в ходе наблюдения признаки прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения, в сравнении с больными, у которых такого прогрессирования отмечено не было, достоверно более высокими оказались значения возраста ( $68,7 \pm 8,1$  против  $63,3 \pm 9,6$  лет), HbA1C ( $8,3 \pm 1,2$  против  $7,6 \pm 1,2$  %), индекса НОМА-IR ( $5,81 \pm 0,78$  против  $5,49 \pm 0,83$ ), триглицерид-глюкозного индекса ( $9,31 \pm 0,41$  против  $8,11 \pm 0,36$ ), мочевой кислоты ( $458,9 \pm 43,1$  против  $416,2 \pm 46,4$  мкмоль/л), ТКИМ общей сонной артерии ( $1,42 \pm 0,19$  против  $1,27 \pm 0,23$  мм), индекса резистивности плечевой артерии к 90 секунде в пробе с реактивной гиперемией ( $-3,61 \pm 0,76$  против  $-5,28 \pm 0,82$  %), ХС ЛПНП ( $4,87 \pm 0,69$  против  $3,73 \pm 0,71$  ммоль/л), Апо В ( $1,32 \pm 0,19$  против  $1,07 \pm 0,19$  мг/мл), Lp(a) ( $248,3 \pm 49,4$  против  $152,6 \pm 38,4$  мкг/мл), вч-СРБ ( $5,47 \pm 0,77$  против  $4,96 \pm 0,81$  МЕ/л), VEGF ( $384,3 \pm 56,9$  против  $299,4 \pm 53,1$  пг/мл) и Ag vWF ( $293,3 \pm 67,3$  против  $211,2 \pm 60,8$  %), но статистически значимо ниже – величины индекса НОМА-В ( $50,3 \pm 8,9$  против  $58,9 \pm 10,2$ ) и СКФ ( $64,6 \pm 12,4$  против  $77,5 \pm 14,2$  мл/мин), для всех сравниваемых пар признаков  $p < 0,05$ .

Выполненная математическая обработка материала с использованием критерия  $\chi^2$  позволила установить связь между прогрессированием ИБС / нарастанием атеросклеротического сосудистого поражения, с одной стороны, и, с другой стороны, с такими перечисленными ниже факторами, как уровни HbA1C ( $\chi^2 = 8,93$ ,  $p < 0,05$ ), индекса НОМА-IR ( $\chi^2 = 11,22$ ,  $p < 0,05$ ), триглицерид-глюкозного индекса ( $\chi^2 = 11,53$ ,  $p < 0,01$ ), мочевой кислоты ( $\chi^2 = 10,57$ ,  $p < 0,01$ ), СКФ ( $\chi^2 = 9,84$ ,  $p < 0,05$ ), ТКИМ общей сонной артерии ( $\chi^2 = 12,18$ ,  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $\chi^2 = 8,74$ ,  $p < 0,05$ ), Апо В ( $\chi^2 = 8,93$ ,  $p < 0,05$ ), Lp(a) ( $\chi^2 = 14,73$ ,  $p < 0,001$ ), вч-СРБ ( $\chi^2 = 9,26$ ,  $p < 0,05$ ), VEGF ( $\chi^2 = 13,93$ ,  $p < 0,001$ ) и Ag vWF ( $\chi^2 = 8,17$ ,  $p < 0,05$ ). С учетом этих результатов, факторами риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического

сосудистого поражения у больных с хронической ИБС и СД 2 типа явились: значения  $HbA1C \geq 7,5\%$ , индекса  $HOMA-IR \geq 5,0$ , триглицерид-глюкозного индекса  $\geq 8,5$ , мочевой кислоты  $\geq 450$  мкмоль/л, СКФ  $< 70$  мл/мин, ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм, ХС ЛПНП  $\geq 4,0$  ммоль/л, Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл,  $Lp(a) \geq 190$  мкг/мл, вч-СРБ  $\geq 5,2$  МЕ/л, VEGF  $\geq 340$  пг/мл и Аг vWF  $\geq 240\%$ .

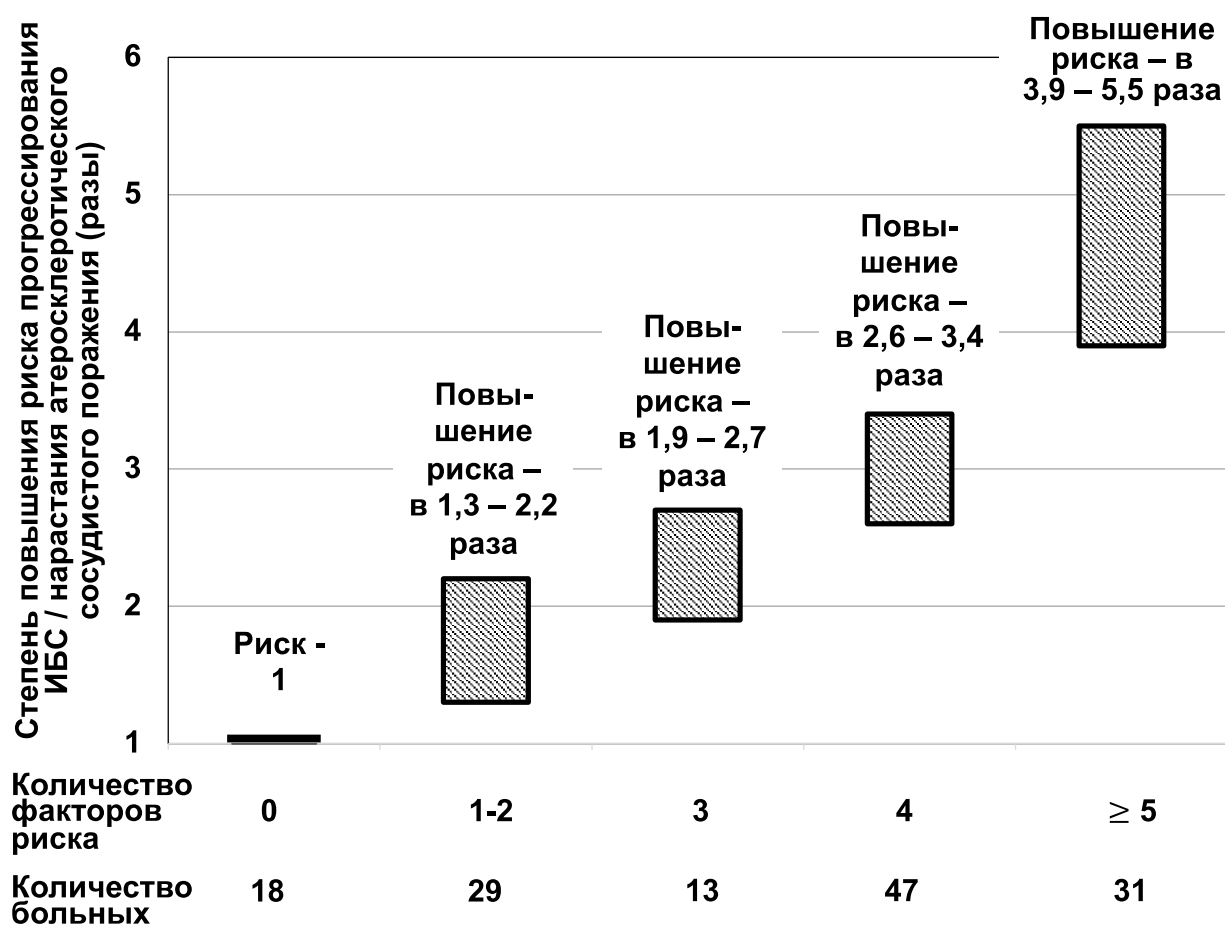


Рисунок 4.7 – Степень повышения риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения в зависимости от количества имеющихся у больного факторов такого риска.

В целом, среди общей группы лиц с хронической ИБС и СД 2 типа не имели ни одного из перечисленных выше 12 факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения лишь 18 человек, по 1 фактору такого риска было у 11 больных, по

2 фактора риска – у 18, по 3 – у 13, по 4 – у 47 и по 5 и более факторов риска – у 31. Отметим, что при сочетании хронической ИБС с СД 2 типа, имевшемся у этих больных, в 91 (65,9%) случае присутствовали одновременно по 3 и более факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения, что указывает на тенденцию к группированию таких факторов в негативные множества (кластеры) у этой категории больных. При этом, как показано на рисунке 4.7, степень повышения риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения значительно возрастала у лиц, имевших сочетания сразу нескольких из перечисленных факторов. Так, если у больного имелось по 1-2 таких признака, то степень риска возрастала в сравнении с отсутствием этих признаков в 1,3-2,2 раза; если их было 3 – то в 1,9 – 2,7 раза, если 4 – то в 2,6 – 3,4 раза и наконец при наличии 5 и более таких признаков степень риска увеличивалась в 3,9-5,5 раза.

Приведем описание клинического случая, который демонстрирует возможности использования установленных факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения с целью прогнозирования течения хронической ИБС у больных с СД 2 типа. Больная Д, 68 лет, наблюдается в клинике на протяжении 10 лет. СД 2 типа имеет место не менее 17 лет, первые 12 лет получала пероральные сахароснижающие средства, последние 5 лет принимает препараты и аналоги инсулина, суммарная доза которых в сутки составляет 20-28 единиц. Диетические рекомендации выполняет с трудом, остальные, в том числе медикаментозные, – достаточно тщательно. Артериальная гипертония имеется в течение 12 лет, клиническая картина хронической ИБС – не менее 7 лет, имеются ангинальные боли при физической и эмоциональной нагрузке по выраженности соответствующие II функциональному классу стабильной стенокардии. Инфарктов миокарда и реваскуляризаций не переносила. От неоднократных рекомендаций направления на коронарную ангиографию с последующей возможной коронарной реваскуляризацией упорно

отказывалась. Регулярно принимает телмисартан, индапамид, ацетилсалициловую кислоту, бисопролол, триметазидин, симвастатин (20 мг/сут). В анамнезе также диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, неалкогольная жировая болезнь печени. Ухудшение самочувствия – около месяца, постепенно ухудшился контроль гликемии, снизилась переносимость физической нагрузки (одышка, слабость), отметила тенденцию к повышению артериального давления; для подбора лечебной тактики госпитализирована в стационар.

Из особенностей объективных данных при поступлении: индекс массы тела 30,6 кг/м<sup>2</sup>; умеренная бледность кожи; расширение левой границы сердца на 3 см кнаружи от левой средне-ключичной линии, пульс аритмичный, единичные экстрасистолы, 80 ударов в минуту. При аускультации мелодия митральной недостаточности, усиление II тона на аорте, систолический шум грубоватый, с музыкальным оттенком на аорте и над сосудами шеи. АД слева 170 / 70 мм рт. ст., справа 190 / 80 мм рт. ст. Печень на 4 см выступает из подреберья, плотновата, поверхность гладкая. Умеренные отеки голеней.

Лабораторные данные: умеренная анемия (гемоглобин – 108 г/л), других особенностей общего анализа крови нет. В общеклиническом анализе мочи протеинурия 1,35 г/сут, лейкоциты 5-7 в поле зрения, эритроцитов нет. Глюкоза крови – 9,1 ммоль/л, HbA1C – 7,8%, креатинин – 126 мкмоль/л, СКФ – 74 мл/мин, АЛТ – 33 ед/л, АСТ – 26 ед/л, билирубин прямой – 3,8 мкмоль/л, непрямой – 16,6 мкмоль/л, мочевая кислота – 323 ммоль/л, триглицерид-глюкозный индекс – 8,0, индекс НОМА-IR – 5,3, индекс НОМА-B – 58,9, ОХС – 6,16 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,89 ммоль/л, ТГ – 1,85 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,08 ммоль/л, Апо А1 – 1,17 мг/мл, Апо В – 1,09 мг/мл, Lp(a) – 199 мкг/мл. Биомаркеры: вч-СРБ – 6,6 МЕ/л, IL-6 – 8,9 пг/мл, TNF- $\alpha$  – 7,8 пг/мл, VEGF – 368 пг/мл, Ag vWF – 268%.

ЭКГ: ритм синусовый, единичные мономорфные желудочковые экстрасистолы, гипертрофия левого желудочка. Эхокардиографическое исследование: концентрическая симметричная гипертрофия левого



желудочка, индекс его массы – 144 г/м<sup>2</sup>, фибротические изменения и кальцификация створок аортального клапана, формирующийся аортальный стеноз, умеренная дилатация левого предсердия – поперечный размер 4,4 см, диастолическая дисфункция левого желудочка I типа (с нарушением расслабления, отношение E/A трансмитрального кровотока – 0,76), сохранная фракция выброса левого желудочка – 56%. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,49 мм, справа – 1,53 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,76 мм (индекс резистивности – 0,86), через 15 секунд после компрессии – 3,79 мм (индекс резистивности – 0,84), через 90 секунд – 3,72 (индекс резистивности – 0,92); установлено наличие парадоксального вазоспастического ответа плечевой артерии в этой пробе. Консультации смежных специалистов: диабетическая непролиферативная ретинопатия, 3 стадии; диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 2 стадии, неалкогольная жировая болезнь печени.

Клинический диагноз: ИБС, стенокардия ФК II, атеросклеротический кардиосклероз (с формирующимся атеросклеротическим аортальным стенозом), хроническая сердечная недостаточность, НПА, компенсация, сохранная систолическая функция ЛЖ. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, сердечно-сосудистый риск очень высокий. СД 2 типа, течение средней тяжести, декомпенсация, диабетическая периферическая полинейропатия; диабетическая пролиферативная ретинопатия, 2 стадии; диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 3 стадии.

Принимая во внимание присутствие у больной среди данных клинико-лабораторного и инструментального исследования таких характеристик, как высокие уровни индекса НОМА-IR, выраженное увеличение ТКИМ общей сонной артерии, гиперлипидемию с повышенными уровнями Lp(a), а также высокие уровни VEGF и Ag vWF, у нее установлено наличие высокого риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого

поражения; количество таких факторов у этой больной составило 5 из выделенных 12, что соответствовало увеличению такого риска в 3,9-5,5 раза.

В ходе последующего наблюдения, несмотря на своевременное усиление гиполипидемической терапии (постепенный перевод больной на высокую дозу розувастатина до 20, а затем до 40 мг/сут, с удовлетворительной переносимостью, при тщательном лабораторном контроле) и снижение уровней ХС ЛПНП и Апо В на 20-25% от исходного, предотвратить нарастание клинико-инструментальных проявлений атеросклеротического сосудистого поражения не удалось. Удерживались высокими уровни Lp(a), составляя 192 мкг/мл, ТКИМ общих сонных артерий через 13 месяцев слева – 1,58 мм, справа – 1,60 мм, за ближайший год имели место два эпизода острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST, требовавшие госпитализации в кардиологический стационар, больная была реваскуляризирована с установкой двух покрытых стентов в бассейне левой огибающей коронарной артерии.

Приведенный случай иллюстрирует важность своевременного прогнозирования прогрессии ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у подобных больных. Следует признать, что более корректным лечебным подходом после первого обследования было бы не только существенное усиление гиполипидемической терапии, но плановое направление больной на коронарную ангиографию с последующей реваскуляризацией. Упомянувшиеся выше неоднократные отказы больной от этих процедур лечащим врачам, возможно, удалось бы преодолеть более детальным разъяснением самой больной и ее родственникам критической необходимости в таких действиях.

Суммировать результаты, представленные в настоящей главе, можем следующим образом.

1. Концентрации вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и Ag vWF у больных с хронической ИБС и СД 2 типа оказались достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Установлены многообразные отчетливые связи уровней

этих биомаркеров с исходными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных, включая особенности СД 2 типа, уровни метаболических индексов и липидных параметров.

2. Статистически значимые связи отмечены: для давности СД 2 типа – с уровнями вч-СРБ, VEGF и Ag vWF; для перенесенного инфаркта миокарда – с вч-СРБ и VEGF; для HbA1C – с IL-6 и TNF- $\alpha$ ; для НОМА-IR – с вч-СРБ, TNF- $\alpha$  и Ag vWF; для НОМА-B – с IL-6 и TNF- $\alpha$ ; для ТКИМ общей сонной артерии – с вч-СРБ, IL-6 и VEGF; для ХС ЛПНП – с вч-СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$ ; для ТГ – с вч-СРБ, VEGF и Ag vWF, все  $p < 0,05$ . С величинами Апо В и Lp(a) оказались в достоверной связи все изученные провоспалительные и протромботические биомаркеры.

3. Полученные данные могут быть интерпретированы как свидетельство тесного взаимодействия гипер-, дислипидемии, метаболических нарушений, провоспалительных и протромботических механизмов при СД 2 типа. Выступая в комплексе, эти многообразные факторы вероятно усиливают патофизиологические эффекты друг друга, формируют особое неблагоприятное микроокружение структур сосудистой стенки, что способствует ускорению атеросклеротического процесса и прогрессированию ИБС у лиц с диабетом.

4. В процессе проспективного наблюдения за больными клинико-инструментальные проявления прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения были отмечены в 38,4% наблюдений. По данным статистического анализа, факторами риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у больных с хронической ИБС и СД 2 типа явились: значения HbA1C  $\geq 7,5\%$ , индекса НОМА-IR  $\geq 5,0$ , триглицерид-глюкозного индекса  $\geq 8,5$ , мочевой кислоты  $\geq 450$  мкмоль/л, СКФ  $< 70$  мл/мин, ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм, ХС ЛПНП  $\geq 4,0$  ммоль/л, Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл, Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл, вч-СРБ  $\geq 5,2$  МЕ/л, VEGF  $\geq 340$  пг/мл и Ag vWF  $\geq 240\%$ .

5. При сочетании хронической ИБС с СД 2 типа одновременно по 3 и более факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения имели место в 65,9% случаев, что позволяет констатировать тенденцию к группированию таких факторов в негативные множества (кластеры).

6. Степень повышения риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения значительно возрастала у лиц, имевших сочетания сразу нескольких из перечисленных факторов: при сочетании 3 из них риск увеличивался в 1,9 – 2,7 раза, 4 – в 2,6 – 3,4 раза,  $\geq 5$  – в 3,9-5,5 раза.

7. Установленные факторы риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения могут быть использованы для повышения качества прогнозирования течения хронической ИБС у лиц с диабетом.

## ГЛАВА 5

### ПРИМЕНЕНИЕ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Принимая во внимание значительную распространенность высокоатерогенных дислипидемий при СД 2 типа и их выраженное неблагоприятное воздействие на течение диабета и ассоциированных с ним макро- и микрососудистых осложнений, использование гиполипидемической терапии у этих больных приобретает особую важность [14, 15, 35, 64, 79]. Целенаправленное снижение уровней ХС ЛПНП с использованием статинов во многочисленных серьезных и ставших уже классическими исследованиях (таких как CARDS, ASCOT-LLA, TNT, JUPITER и др.) убедительно продемонстрировало благоприятные органопротекторные эффекты и улучшение прогноза при вторичной и первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений, в т. ч. у лиц с СД 2 типа [28, 80, 115, 165]. В то же время, было установлено, что гиполипидемическая монотерапия статинами, даже в высоких дозах, оказывается в части случаев недостаточной для достижения целевых уровней липидемии, а значит у таких больных задача по снижению сердечно-сосудистого риска остается не вполне решенной [4, 16, 190, 220]. Последние годы плоскость активной гиполипидемической терапии (особенно при высоком сердечно-сосудистом риске, например, у лиц с комбинацией ИБС и диабета, у постинфарктных больных, при семейных дислипидемиях) постепенно перемещается в сторону использования различных комбинаций статинов с нестатиновыми гиполипидемическими средствами, в первую очередь с теми, которые имеют «доказательную базу» благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз [42, 168, 203]. Одним из таких препаратов является ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб, который уже включен в отечественные и международные

рекомендации по лечению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (включая больных с различными формами ИБС с диабетом) [68, 87]. Обычно он используется в добавление к статинам при их недостаточном эффекте, либо вместо них – при их плохой переносимости [168]. Вместе с тем, целый ряд аспектов его применения у больных с сочетанием хронической ИБС и СД 2 типа остается недостаточно изученным [194, 203]. Так, весьма ограничены данные о влиянии комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни Апо А1, Апо В и Lp(a), а также на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [168, 194]. Кроме того, неоднозначны данные о связи эффективности комбинированной гиполипидемической терапии с уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров [3, 25, 123, 139, 195, 231, 242]. Недостаточно данных о возможностях применения комбинации статинов с эзетимибом у больных, имеющих сочетание хронической ИБС, СД 2 типа и ассоциированных с диабетом поражений почек и печени, что особенно важно, учитывая высокую распространенность подобных сочетаний в рутинной клинической практике [24, 88, 98, 128].

Еще одним привлекательным и требующим дополнительного изучения компонентом современного комплексного лечения больных с СД 2 типа является использование препаратов класса глифлозинов [22, 116]. Исходно позиционированные лишь как неинсулиновые пероральные сахароснижающие препараты, они буквально за 5-7 последних лет бурно прогрессировали и достигли признанного статуса серьезных вазо-, кардио- и ренопротекторных препаратов, сфера применения которых перешагнула рубежи диабета и распространилась уже на широкие недиабетические популяции больных (с хронической сердечной недостаточностью, с гломерулярными поражениями, с постковидным синдромом) [31, 66, 182, 221]. В нескольких недавних работах, носящих скорее предварительный характер, для глифлозинов показано наличие дополнительных гиполипидемических эффектов, хотя в качестве полноценных средств с гиполипидемическим потенциалом их не

рассматривают [94, 97, 109]. Тем не менее, вопросы их сочетанного применения со статинами и возможного синергичного взаимодействия с ними весьма важны [116].

Учитывая актуальность продолжения изучения разных видов гиполипидемической терапии, в настоящей главе представлены данные проспективного открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности трех гиполипидемических режимов у 95 больных с хронической ИБС и СД 2 типа. Протокол этого исследования представлен в главе 2.1 и на рисунке 2.1. Все вошедшие в исследование больные имели достаточно высокую приверженность к немедикаментозным и медикаментозным врачебным рекомендациям, удовлетворяли разработанным ранее критериям включения в исследование и исключения из него, и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем им разъяснялась необходимость соблюдать стандартные для хронической ИБС и для СД 2 типа рекомендации по изменениям образа жизни, у всех использовались адекватные их конкретной ситуации сахароснижающие, антитромботические, гипотензивные и антиангинальные лекарственные препараты. С использованием рандомизации (метод конвертов) были выделены 3 группы гиполипидемического лечения: 1-я (получала монотерапию статинами, такими как аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут, в нее входили 39 больных); 2-я (получала статины в тех же дозах в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, 29 больных) и 3-я (прием статинов в тех же дозах в сочетании с представителем класса глифлозинов дапаглифлозином 10 мг/сут, ее составили 27 человек). До начала исследования и при его завершении у больных выполняли клинико-лабораторное и инструментальное исследование для оценки эффективности проводимого лечения и его безопасности. В ходе наблюдения предусматривались ежемесячные визиты к врачу, контроль уровней aminотрансфераз осуществляли 1 раз в 3 месяца.

Переносимость лечения во всех группах оказалась удовлетворительной, ни в одном из случаев не возникло необходимости в его отмене в течение всего периода наблюдения. Спустя 3 месяца лечения значения показателя  $\Delta$  (представляющего разницу в уровнях параметра в сравнении с исходной величиной, выраженные в %) составили для АЛТ в 1 группе  $+3,7 \pm 2,8\%$ , во 2 группе –  $+6,9 \pm 5,2\%$ , в 3 группе –  $-1,7 \pm 3,4\%$ , к 6 месяцу наблюдения соответствующие величины составили  $+6,3 \pm 3,9\%$ ,  $+9,9 \pm 3,7\%$  и  $-5,2 \pm 5,3\%$ , различия оказались незначимыми как при сравнении средних значений этого параметра с исходными, так и при сравнениях между группами, все  $p > 0,05$ . Для АСТ через 3 месяца лечения значения  $\Delta$  составили в 1 группе  $+1,3 \pm 2,4\%$ , во 2 группе –  $+1,7 \pm 1,9\%$ , в 3 группе –  $+0,5 \pm 2,2\%$ , к 6 месяцу наблюдения соответствующие величины составили  $+3,1 \pm 2,7\%$ ,  $+3,2 \pm 2,4\%$  и  $+1,7 \pm 2,3\%$ , также все различия статистически недостоверны  $p > 0,05$ . При индивидуальном анализе динамики уровней аминотрансфераз отмечено, что у 3 (7,7%) больных группы 1, у 2 (6,9%) – группы 2 и у 2 (7,4%) – из группы 3 на фоне лечения имело место повышение АЛТ до значений, превосходящих 3 верхних границы нормы при отсутствии столь же выраженного повышения концентраций АСТ. Вследствие этого во всех этих случаях доза статина была снижена в 2 раза, что сопровождалось снижением уровней АЛТ до нормальных в течение 2-6 недель без необходимости в отмене гиполипидемического лечения. Миалгии отмечались в 4 (10,3%), 4 (13,7%) и 3 (11,1%) случаях в 1, 2 и 3 группах, соответственно, различия между группами недостоверны; все они развивались у больных, ранее имевших травматизацию мускулатуры нижних конечностей по спортивным или бытовым причинам, они не сопровождалась повышением уровней креатинкиназы ни в одном наблюдении и во всех случаях постепенно уменьшились и затем купировались; при этом в 7 из 11 таких случаев потребовалось уменьшение дозы статинов в 2 раза, а в 5 случаях – еще и смена розувастатина на аторвастатин или наоборот (в соответствии с имеющимися на этот счет рекомендациями [46, 243]). Среди других побочных эффектов



гиполипидемической терапии можно отметить диспептические явления (диарею, вздутие, тошноту) у 4 (10,3%), 3 (10,3%) и 4 (14,8%) больных соответственно в 1,2 и 3 группах, во всех этих случаях такие явления имели невысокую выраженность и были транзиторными, устраняясь через несколько дней самостоятельно, без необходимости изменения дозы препаратов. Среди больных 3 группы, получавших дапаглифлозин, в 3 наблюдениях (11,1%) имели место эпизоды дискомфорта при мочеиспускании, которые в 2 случаях сопровождались появлением лейкоцитурии и трактовались как эпизоды мочевого инфекции (возможно, связанные с глюкозурией, закономерно развивающейся в ответ на прием этого препарата). Ранее у всех этих больных (это были лица женского пола) рецидивирующие инфекции мочевой системы имели место. Развившиеся эпизоды во всех случаях были достаточно просто устранены приемом общепринятых антибактериальных препаратов, и в последующем, на фоне начатой стандартной профилактической терапии, не возобновлялись.

В таблице 5.1 представлены данные о динамике некоторых из изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных показателей в выделенных группах в процессе наблюдения.

Как видно из этой таблицы, во всех группах проводимое лечение не ассоциировалось со статистически значимыми изменениями средних величин АЛТ и сопровождалось в каждой из групп благоприятными эффектами на параметры липидного спектра. Однако, между группами имелся целый ряд отличий. Так, если в группах 1 (монотерапия статинами) и 2 (статины с эзетимибом) уровни АЛТ демонстрировали небольшую тенденцию к повышению (статистически незначимую), то в группе 3 этот показатель напротив имел тенденцию к снижению, которая также степени статистической значимости не достигла, все  $p > 0,05$ .

Таблица 5.1 – Изменения показателей в процессе гипополипидемической терапии, М ± стандартное отклонение

Показатели	Группа 1 (n = 39)		Группа 2 (n = 29)		Группа 3 (n = 27)	
	До лечения	6 мес лечения	До лечения	6 мес лечения	До лечения	6 мес лечения
АЛТ, ед/л	26,3 ± 8,1	28,6 ± 8,3	25,9 ± 7,6	28,3 ± 8,1	26,7 ± 7,8	24,6 ± 5,4
ОХС, ммоль/л	6,37 ± 1,14	4,63 ± 0,86 *	6,43 ± 1,27	4,22 ± 0,82 * **	6,41 ± 1,12	4,17 ± 0,86 * **
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14 ± 0,73	2,86 ± 0,51 *	4,19 ± 0,65	2,39 ± 0,44 * **	4,16 ± 0,71	2,41 ± 0,46 * **
ТГ, ммоль/л	1,78 ± 0,25	1,65 ± 0,33	1,83 ± 0,27	1,48 ± 0,24 * **	1,76 ± 0,22	1,42 ± 0,26 * **
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,37	1,28 ± 0,34	1,09 ± 0,25	1,27 ± 0,26	1,11 ± 0,23	1,35 ± 0,23 *
Апо А1, мг/мл	1,24 ± 0,26	1,31 ± 0,33	1,19 ± 0,22	1,42 ± 0,23 *	1,22 ± 0,23	1,51 ± 0,19 * **
Апо В, мг/мл	1,15 ± 0,24	1,03 ± 0,21 *	1,17 ± 0,22	0,89 ± 0,22 * **	1,15 ± 0,19	0,90 ± 0,17 * **
Lp(a), мкг/мл	187,3 ± 41,2	171,9 ± 43,4	193,8 ± 52,7	151,2 ± 41,4 * **	191,6 ± 43,2	132,4 ± 26,8 * ** #
СКФ, мл/мин	68,9 ± 13,7	69,4 ± 12,1	67,3 ± 11,4	68,4 ± 12,5	68,5 ± 11,7	74,3 ± 9,2 * ** #
НьА1С, %	7,49 ± 0,53	7,24 ± 0,46 *	7,48 ± 0,45	7,27 ± 0,33 *	7,44 ± 0,48	7,03 ± 0,32 * ** #
НОМА-IR	5,67 ± 0,88	5,49 ± 0,76	5,66 ± 0,69	5,34 ± 0,51 *	5,63 ± 0,81	5,11 ± 0,33 * ** #
НОМА-В	55,8 ± 12,3	59,6 ± 10,4	54,2 ± 11,7	62,1 ± 10,2 *	54,7 ± 11,5	67,9 ± 9,1 * ** #
ТКИМ ОСА, мм	1,27 ± 0,22	1,18 ± 0,13 *	1,31 ± 0,34	1,13 ± 0,07 * **	1,34 ± 0,26	1,13 ± 0,07 * **
ИР ПА к 90 сек, %	-4,51 ± 0,86	-5,92 ± 0,65 *	-4,62 ± 0,91	-7,34 ± 0,66 * **	-4,57 ± 0,75	-7,29 ± 0,81 * **

Примечания: \* – различия уровней соответствующих показателей в сравнении с исходными достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия уровней соответствующих показателей в сравнении с таковыми в группе 1 достоверны,  $p < 0,05$ ; # – различия уровней соответствующих показателей в сравнении с таковыми в группе 2 достоверны,  $p < 0,05$ . ОСА – общая сонная артерия; ИР – индекс резистивности; ПА – плечевая артерия.

В трех группах имело место достоверное снижение уровней ОХС (в 1 группе – с  $6,37 \pm 1,14$  до  $4,63 \pm 0,89$  ммоль/л, во 2 группе – с  $6,43 \pm 1,27$  до  $4,22 \pm 0,82$  ммоль/л и в 3 группе – с  $6,41 \pm 1,12$  до  $4,17 \pm 0,86$  ммоль/л), ХС ЛПНП (в 1 группе – с  $4,14 \pm 0,73$  до  $2,86 \pm 0,51$  ммоль/л, во 2 группе – с  $4,19 \pm 0,65$  до  $2,39 \pm 0,44$  ммоль/л и в 3 группе – с  $4,16 \pm 0,71$  до  $2,41 \pm 0,46$  ммоль/л) и ТГ (в 1 группе –  $1,78 \pm 0,25$  до  $1,65 \pm 0,33$ , во 2 группе – с  $1,83 \pm 0,27$  до  $1,48 \pm 0,24$  ммоль/л и в 3 группе – с  $1,76 \pm 0,22$  до  $1,42 \pm 0,26$  ммоль/л), различия соответствующих показателей в сравнении с их исходными величинами статистически значимы для каждой из групп,  $p < 0,05$ . При этом если исходные значения этих параметров между группами не различались, то спустя 6 месяцев лечения их концентрации оказались статистически значимо ниже в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1,  $p < 0,05$ ; без значимых отличий между группами 2 и 3.

Содержание ХС ЛПВП в процессе лечения увеличивалось в каждой из трех групп, однако в группах 1 и 2 этот позитивный эффект гиполипидемической терапии оказался статистически недостоверным, в то время как в группе 3 имело место отчетливое повышение ХС ЛПВП в течение периода наблюдения (соответственно с  $1,11 \pm 0,23$  до  $1,35 \pm 0,23$  ммоль/л),  $p < 0,05$ . Также во всех группах наблюдалось возрастание и концентраций Апо А1, причем в 1 группе оно было недостоверным. Во 2 группе этот благоприятный эффект носил статистически значимый характер (с  $1,19 \pm 0,22$  до  $1,42 \pm 0,23$  мг/мл); подобный результат отмечался и в 3 группе (с  $1,22 \pm 0,23$  до  $1,51 \pm 0,19$  мг/мл); при этом финальные уровни Апо А1 у лиц 3 группы оказались достоверно выше, чем в 1 группе,  $p < 0,05$ .

В каждой из трех лечебных групп определялось отчетливое снижение высокоатерогенного аполипопротеина Апо В (в 1 группе – с  $1,15 \pm 0,24$  до  $1,03 \pm 0,21$  мг/мл, во 2 группе – с  $1,17 \pm 0,22$  до  $0,89 \pm 0,22$  мг/мл и в 3 группе – с  $1,15 \pm 0,19$  до  $0,90 \pm 0,17$  мг/мл), все  $p < 0,05$ . В конце наблюдения во 2 и 3 группах средние уровни Апо В были статистически значимо более низкими в сравнении с 1 группой. Во всех группах наблюдалось снижение и

концентраций Lp(a), также имеющего значительную атерогенность. В 1 группе этот эффект был, однако, недостоверным. Во 2 группе это снижение характеризовалось как статистически значимое (с  $193,8 \pm 52,7$  до  $151,2 \pm 41,4$  мкг/мл); подобный результат имелся и в 3 группе (с  $191,6 \pm 43,2$  до  $132,4 \pm 33,8$  мкг/мл). При этом в группе 2 финальные концентрации Lp(a) были статистически значимо ниже, чем в группе 1, а в группе 3 – достоверно ниже, чем в группах 1 и 2, все  $p < 0,05$ .

Средние уровни СКФ в группах 1 и 2 в процессе наблюдения существенных изменений не претерпели,  $p > 0,05$ , в то время как в группе 3 отмечалось увеличение этого показателя с  $68,5 \pm 11,7$  до  $74,3 \pm 9,2$  мл/мин,  $p < 0,05$ .

Существенные отличия отмечены между группами в динамике таких метаболических показателей, как HbA1C, индексы НОМА-IR и НОМА-В. В каждой из групп на фоне лечения определялось достоверное снижение уровня HbA1C (в 1 группе – с  $7,49 \pm 0,53$  до  $7,24 \pm 0,46$  %, во 2 группе – с  $7,48 \pm 0,45$  до  $7,27 \pm 0,33$  % ммоль/л и в 3 группе – с  $7,44 \pm 0,48$  до  $7,03 \pm 0,32$  %), все  $p < 0,05$ , что можно объяснить использованием в комплексе лечения адекватных сахароснижающих препаратов и упорядочиванием образа жизни в процессе наблюдения за больными. Отметим здесь, что значения HbA1C в 3 группе в конце периода наблюдения оказались достоверно ниже не только их исходных значений в этой же группе, но и финальных значений этого показателя в группах 1 и 2,  $p < 0,05$ . Во всех группах в ходе лечения наблюдалось уменьшение значений индекса НОМА-IR и повышение индекса НОМА-В. Однако если в группе 1 эти благоприятные изменения были представлены лишь в виде недостоверной тенденции, то в группе 2 (для индекса НОМА-IR начальные уровни  $5,66 \pm 0,69$ , финальные –  $5,34 \pm 0,51$ , для индекса НОМА-В соответственно  $54,2 \pm 11,7$  и  $62,1 \pm 10,2$ ) и в группе 3 для индекса НОМА-IR начальные уровни  $5,63 \pm 0,81$ , финальные –  $5,11 \pm 0,33$ , для индекса НОМА-В соответственно  $54,7 \pm 11,5$  и  $67,9 \pm 9,1$ ) они уже были достоверными, все  $p < 0,05$ . Кроме того, величины этих индексов в конце периода наблюдения в

группе 3 оказались статистически значимо лучше, чем в группах 1 и 2,  $p < 0,05$ .

И наконец, имелись также различия и во влиянии лечения на структурно-функциональные сосудистые показатели. Во всех трех группах отмечалось отчетливое уменьшение ТКИМ общей сонной артерии (в 1 группе – с  $1,27 \pm 0,22$  до  $1,18 \pm 0,13$  мм, во 2 группе – с  $1,31 \pm 0,34$  до  $1,13 \pm 0,07$  мм и в 3 группе – с  $1,34 \pm 0,26$  до  $1,13 \pm 0,07$  мм), а также улучшение реактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (со снижением индекса ее резистивности к 90 секунде пробы в 1 группе – с  $-4,51 \pm 0,86$  до  $-5,92 \pm 0,65$  %, во 2 группе – с  $-4,62 \pm 0,91$  до  $-7,34 \pm 0,66$  % и в 3 группе – с  $-4,57 \pm 0,75$  до  $-7,29 \pm 0,81$  %), все  $p < 0,05$ . Важно отметить, что если исходные значения этих показателей между группами существенно не различались, то их средние уровни спустя 6 месяцев лечения оказались статистически значимо лучше во 2 и 3 группах в сравнении с группой 1,  $p < 0,05$ .

Выполнен также сравнительный анализ результатов лечения в выделенных группах с оценкой показателя  $\Delta$  (представляющего собой разницу между конечной и начальной величинами соответствующего параметра), выраженного в процентах, это иллюстрирует рисунок 5.1.

Как видно из этого рисунка, за 6 месяцев лечения во 2 и 3 группах в сравнении с 1 группой была достигнута статистически более значимая степень снижения ХС ЛПНП (соответственно на  $-43,5 \pm 7,4$  % и на  $-42,1 \pm 6,9$ % против  $-31,1 \pm 6,9$  %), ТГ (соответственно на  $-18,4 \pm 4,2$  % и на  $-19,3 \pm 3,9$ % против  $-7,7 \pm 2,3$  %), Апо В (соответственно на  $-24,3 \pm 8,1$  % и на  $-21,7 \pm 6,3$ % против  $-10,2 \pm 2,4$  %), а также ТКИМ общей сонной артерии (соответственно на  $-16,6 \pm 3,2$  % и на  $-15,6 \pm 3,0$ % против  $-8,0 \pm 2,7$  %) и индекса резистивности плечевой артерии к 90 с пробы с реактивной гиперемией (соответственно на  $-59,7 \pm 10,4$  % и на  $-59,3 \pm 9,8$ % против  $-31,4 \pm 8,5$  %), все  $p < 0,05$ . Обращает на себя также внимание нарастание степени снижения уровней Lp(a) и индекса НОМА-IR (в виде тенденции), а также повышения индекса НОМА-В от 1 группы ко 2 и далее к 3 группе (Рисунок 5.1). Полученные данные могут быть

интерпретированы как свидетельство более значительных гиполипидемических и вазопротекторных эффектов комбинированной гиполипидемической терапии в сравнении с монотерапией статинами, и как подтверждение перспективности совместного использования статинов не только с эзетимибом, но и с представителями класса глифлозинов.

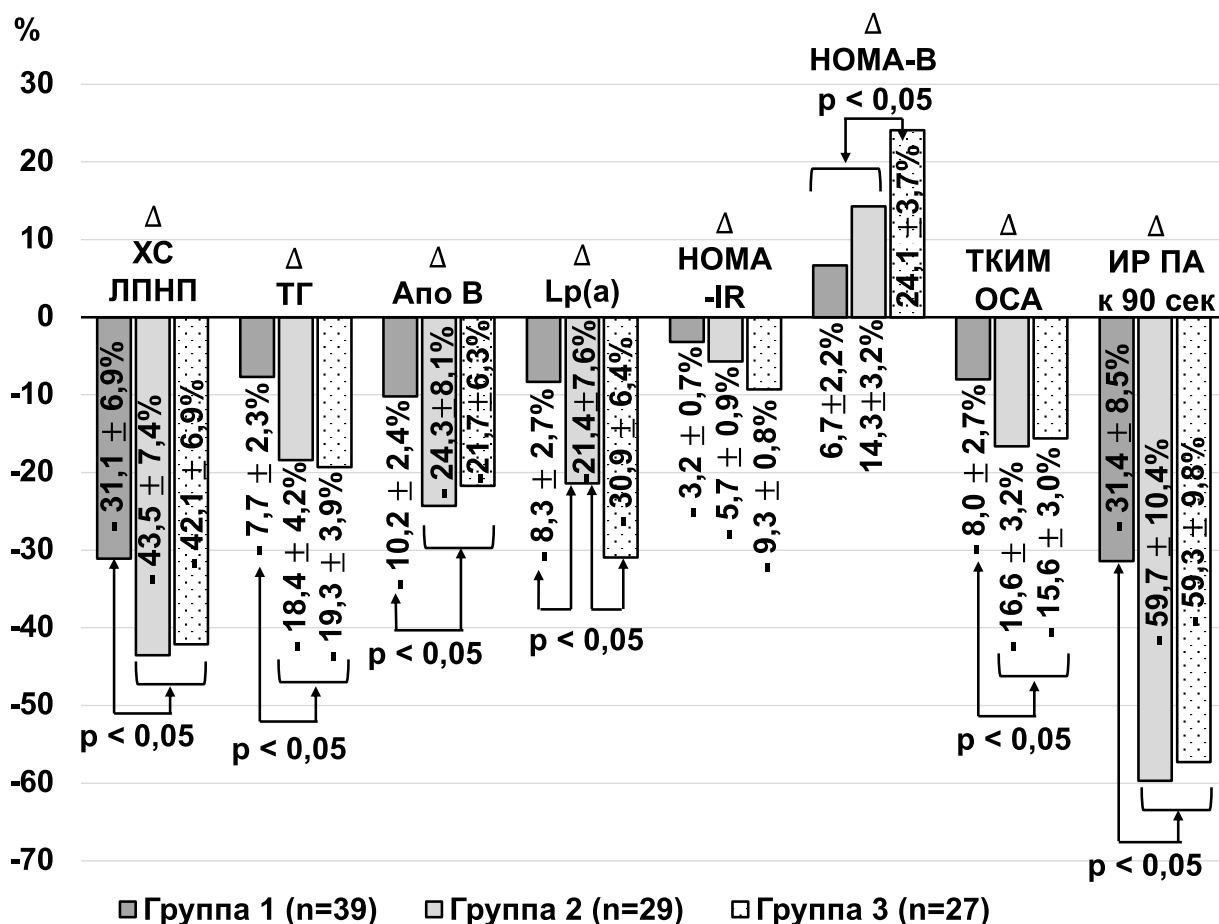


Рисунок 5.1 – Динамика ХС ЛПНП, ТГ, Апо В, Lp(a), индексов НОМА-IR, НОМА-В, ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) и индекса резистивности (ИР) плечевой артерии (ПА) к 90 с пробы с реактивной гиперемией среди больных выделенных групп в течение 6 месяцев проведения разных режимов гиполипидемической терапии

Примечания: данные представлены в виде  $\Delta$  – изменения соответствующего показателя в сравнении с исходной величиной, %,  $M \pm$  стандартное отклонение. Достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Представилось также важным выполнить сравнительную оценку степени снижения уровней липидов и ТКИМ общей сонной артерии в зависимости от значений, изученных в работе биомаркеров. Результаты такой оценки представлены на рисунке 5.2. Для выделения подгрупп использовали значения медианы (Me) каждого из биомаркеров, сравнения проводили между подгруппами с уровнями  $\geq$  Me и  $<$  Me.

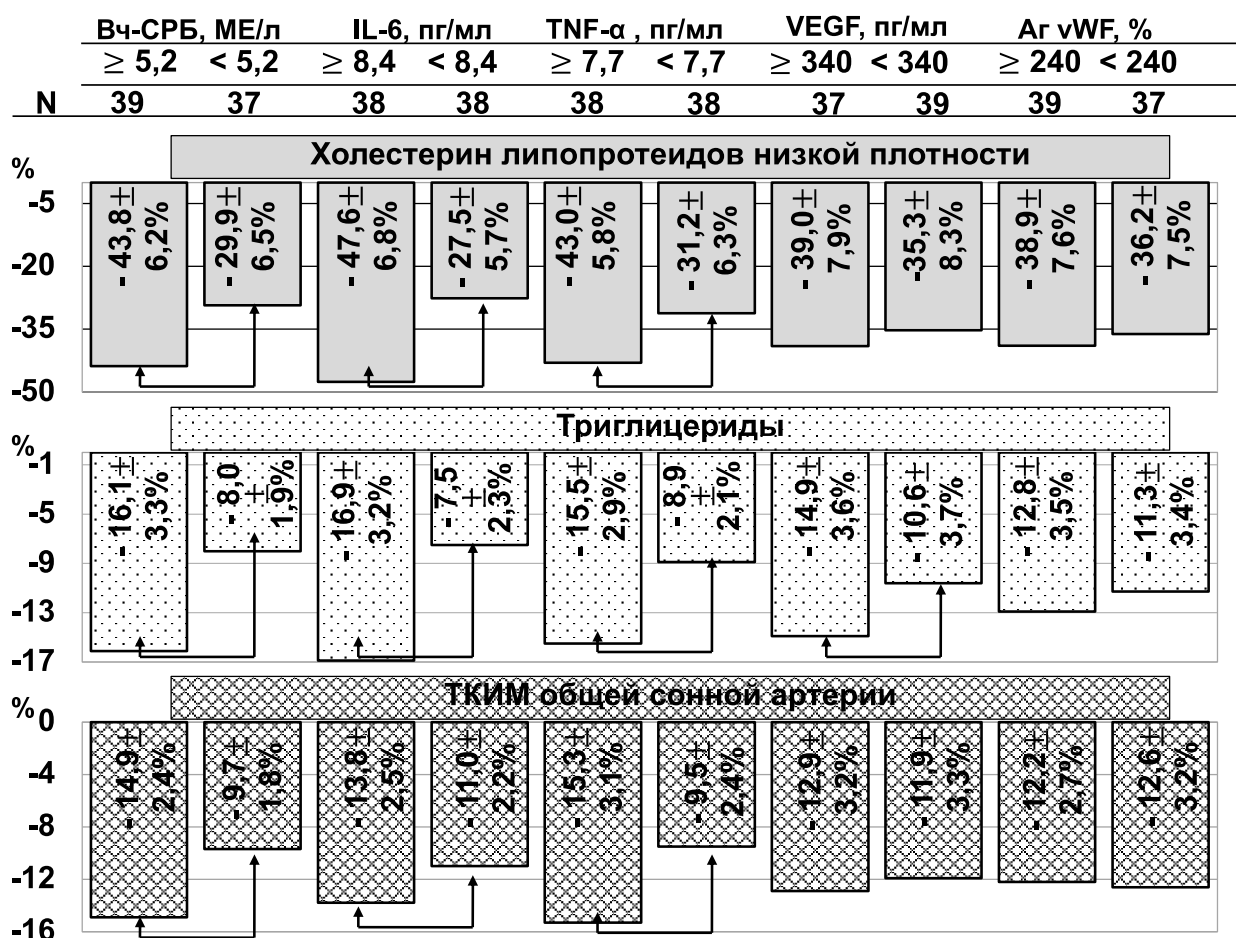


Рисунок 5.2 – Степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии в зависимости от уровней изученных биомаркеров, %,  $M \pm$  стандартное отклонение. Для выделения подгрупп использованы значения медианы (Me) биомаркеров. N – количество больных в подгруппе.

Достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка, от концентраций VEGF и Ag vWF степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии не зависела, все

$p > 0,05$ . Однако для провоспалительных биомаркеров (вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ ) связь с величиной гиполипидемического и вазопротекторного эффекта была отмечена. Так, при содержании вч-СРБ  $\geq 5,2$  МЕ/л в сравнении с его меньшими концентрациями имело место более выраженное снижение ХС ЛПНП (соответственно на  $-43,8 \pm 6,2\%$  против  $-29,2 \pm 6,5\%$ ), ТГ (на  $-16,1 \pm 3,3\%$  против  $-8,0 \pm 1,9\%$ ) и ТКИМ общей сонной артерии (на  $-14,9 \pm 2,4\%$  против  $-9,7 \pm 1,8\%$ ),  $p < 0,05$ . Подобные различия имели место и для подгрупп с уровнями IL-6  $\geq 8,4$  и  $< 8,4$  пг/мл (значения соответственно для ХС ЛПНП  $-47,6 \pm 6,8\%$  против  $-27,5 \pm 5,7\%$ , для ТГ  $-16,9 \pm 3,2\%$  против  $-7,5 \pm 2,3\%$  и для ТКИМ общей сонной артерии  $-13,8 \pm 2,5\%$  против  $-11,0 \pm 2,2\%$ ),  $p < 0,05$ . При величинах TNF- $\alpha \geq 7,7$  пг/мл в сравнении с его меньшими уровнями также отмечено более значительное снижение ХС ЛПНП (на  $-43,0 \pm 5,8\%$  против  $-31,2 \pm 6,3\%$ ), ТГ (на  $-15,5 \pm 2,9\%$  против  $-8,9 \pm 2,1\%$ ) и ТКИМ общей сонной артерии (на  $-15,3 \pm 3,1\%$  против  $-9,5 \pm 2,4\%$ ),  $p < 0,05$ .

Также была выполнена сравнительная оценка снижения уровней липидов и ТКИМ общей сонной артерии в зависимости от исходных значений некоторых липидных показателей. Выделение подгрупп производили на основании величины медианы (Me) соответствующих липидных параметров. Результаты этой оценки показаны на Рисунке 5.3.

Как видно из рисунка, динамика уровней ХС ЛПНП значимо не зависела от исходных уровней ТГ, ХС ЛПВП и Апо А1,  $p > 0,05$ . В то же время, степень снижения ХСЛПНП оказалась статистически значимо более выраженной при его исходных значениях  $\geq 4,0$  ммоль/л в сравнении с меньшими его концентрациями (на  $-45,3 \pm 7,2\%$  против  $-30,0 \pm 6,8\%$ ), при уровнях Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл в сравнении с его содержанием  $< 1,15$  мг/мл (на  $-47,1 \pm 6,9\%$  против  $-28,1 \pm 6,4\%$ ) и при исходных величинах Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл в сравнении с его менее высокими исходными уровнями (на  $-46,4 \pm 7,3\%$  против  $-29,6 \pm 6,7\%$ ), все  $p < 0,05$ .



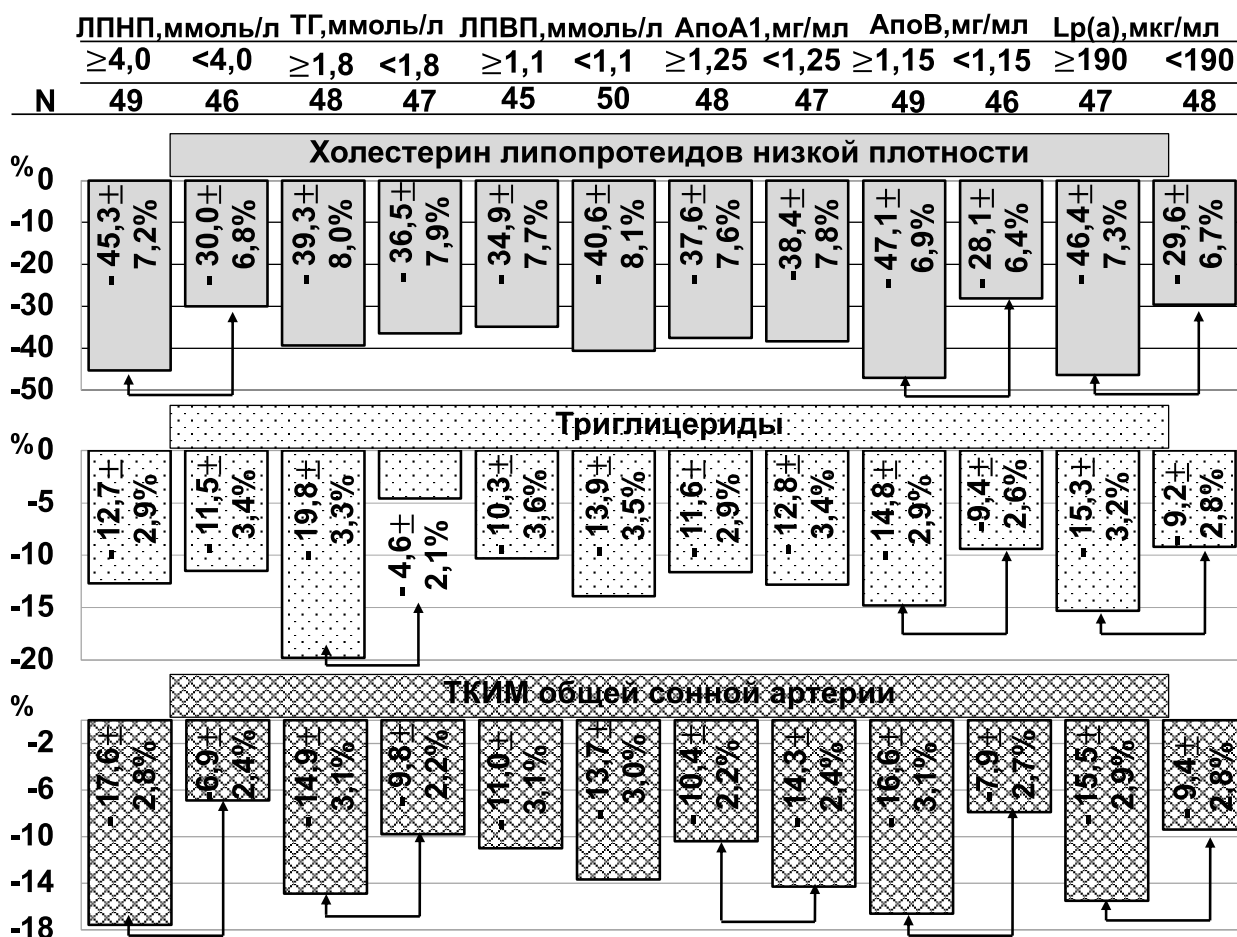


Рисунок 5.3 – Степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии в зависимости от исходных уровней липидов, %,  $M \pm$  стандартное отклонение. Для выделения подгрупп использованы значения медианы ( $Me$ ) биомаркеров.  $N$  – количество больных в подгруппе. Достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$

Динамика концентраций ТГ существенно не различалась при разных исходных концентрациях ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, и Апо А1,  $p < 0,05$ , однако с уровнями других липидных параметров она связь демонстрировала. Так, степень уменьшения уровней ТГ в процессе лечения была статистически значимо более выраженной при их исходных уровнях  $\geq 1,8$  ммоль/л в сравнении с  $< 1,8$  ммоль/л (на  $-19,8 \pm 3,3\%$  против  $-4,6 \pm 2,1\%$ ), при величинах Апо В выше его медианы в сравнении с уровнями ниже медианы (на  $-14,8 \pm 2,9\%$  против  $-9,4 \pm 2,6\%$ ), а также при более высоких значениях Lp(a) в сравнении с менее высокими (на  $-15,3 \pm 3,2\%$  против  $-9,2 \pm 2,8\%$ ),  $p < 0,05$ .

Также отмечены определенные связи степени уменьшения ТКИМ общей сонной артерии с исходными величинами липидных показателей. Примечательно, что степень выраженности этого вазопротекторного эффекта (как выше было показано и для гиполипидемического действия) оказалась тем более высокой, чем значительнее была исходная степень гиперлипидемии. Так, уменьшение ТКИМ общей сонной артерии на фоне лечения было достоверно более существенным при исходных уровнях ХС ЛПНП выше медианы в сравнении с уровнями ниже этой величины (на  $-17,6 \pm 2,8\%$  против  $-6,9 \pm 2,4\%$ ), при более высоких начальных концентрациях ТГ в сравнении с менее высокими (на  $-14,9 \pm 3,1\%$  против  $-9,8 \pm 2,2\%$ ), при величине Апо А1 < 1,25 мг/мл в сравнении с его концентрациями  $\geq 1,25$  мг/мл (на  $-14,3 \pm 2,4\%$  против  $-10,4 \pm 2,2\%$ ), при величинах Апо В выше его медианы в сравнении с уровнями ниже медианы (на  $-16,6 \pm 3,1\%$  против  $-7,9 \pm 2,7\%$ ), а также при более высоких значениях Lp(a) в сравнении с менее высокими (на  $-15,5 \pm 2,9\%$  против  $-9,4 \pm 2,8\%$ ),  $p < 0,05$ . Наличие исходных уровней ХС ЛПВП ниже медианы этого показателя также ассоциировалось с более выраженным уменьшением ТКИМ общей сонной артерии в сравнении с более высокими начальными значениями ХС ЛПНП, однако различия между этими подгруппами степени статистической значимости не достигли,  $p > 0,05$ .

Развитие диабетической нефропатии (ДНП) наблюдается при СД 2 типа с высокой частотой, в связи с чем немалая часть больных с сочетанием хронической ИБС и диабета одновременно имеет и ДНП. При выборе лечебной тактики у этого сложного контингента больных наличие почечного микрососудистого осложнения СД 2 типа требует особого внимания. С учетом этого, в настоящей работе выполнен отдельный анализ безопасности и эффективности разных вариантов гиполипидемического лечения у больных с наличием ДНП. Таких лиц среди 95 больных, у которых выполнялось проспективное исследование, оказалось 42 (44,2%). При этом уровни СКФ в пределах 60-90 мл/мин (т. е. 2 стадия хронической болезни почек) были у 31 из этих больных, у остальных 11 значения СКФ составляли от 30 до 59 мл/мин

(т.е. относились к 3 стадии хронической болезни почек). Значения альбуминурии составляли менее 300 мг/сут в 18 случаях и превышали этот уровень в 24 наблюдениях. Лица, имевшие ДНП, по вариантам использовавшейся гиполипидемической терапии распределялись следующим образом: монотерапию статинами принимали 17 человек, статины в сочетании с эзетимибом – 13 и статины в сочетании с дапаглифлозином – 12. Для тех больных, у которых значения СКФ находились в пределах 30-59 мл/мин, среди статинов использовали только аторвастатин. При этом исходили из представленных в литературе данных о преимущественном выведении его через печень, в то время как для розувастатина имеются данные о существенной степени его выведения почками.

Переносимость всех трех вариантов гиполипидемической терапии оказалась удовлетворительной. В целом, у 6 (14,3%) больных (2 из тех, кто получал монотерапию статинами, 3 – статины с эзетимибом и 1 – статины с дапаглифлозином) имело место повышение уровней аминотрансфераз в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы, это изменение было транзиторным и устранялось при временном (на 4-6 недель) снижении дозы статина в 2 раза с последующим возвратом ее к исходным значениям без возобновления значимого повышения аминотрансфераз. Значимого повышения уровней креатинина крови в процессе лечения, а также альбуминурии, в процессе наблюдения не было отмечено, в т. ч. у лиц, исходно имевших уровни СКФ в пределах 30-59 мл/мин.

В таблице 5.2 представлена динамика средних значений изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных показателей в процессе гиполипидемического лечения среди больных с ДНП.

Как показано в таблице, отчетливых изменений в ходе лечения не претерпели средние уровни АЛТ, креатинина крови, СКФ, индексов НОМА-IR и НОМА-B, все  $p > 0,05$ . В то же время, в течение 6 месяцев наблюдения у лиц, имевших ДНП, наблюдалось статистически значимое снижение уровней ОХС (с  $6,41 \pm 1,13$  до  $4,39 \pm 0,95$  ммоль/л), ХС ЛПНП (с  $4,39 \pm 0,95$  до  $2,61 \pm$

0,52 ммоль/л), ТГ (с  $1,82 \pm 0,27$  до  $1,58 \pm 0,18$  ммоль/л), Апо В (с  $1,19 \pm 0,20$  до  $0,96 \pm 0,18$  мг/мл), Lp(a) (с  $195,3 \pm 47,6$  до  $164,8 \pm 39,1$  мкг/мл), HbA1C (с  $7,48 \pm 0,65$  до  $7,18 \pm 0,61$  %) и значений ТКИМ общей сонной артерии (с  $1,43 \pm 0,25$  до  $1,22 \pm 0,18$  мм), кроме того, отмечалось достоверное повышение концентраций ХС ЛПВП (с  $0,98 \pm 0,17$  до  $1,16 \pm 0,19$  ммоль/л) и Апо А1 (с  $1,26 \pm 0,23$  до  $1,43 \pm 0,21$  мг/мл) и улучшение индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с  $-3,19 \pm 0,51$  до  $-5,84 \pm 0,32$  %), все  $p < 0,05$ .

Таблица 5.2 – Динамика средних значений изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных показателей в процессе гипополипидемического лечения среди больных СД 2 типа с ИБС и ДНП (M ± стандартное отклонение)

Показатели	До лечения	6 месяцев лечения
АЛТ, ед/л	$27,1 \pm 9,2$	$29,4 \pm 7,6$
ОХС, ммоль/л	$6,41 \pm 1,13$	$4,39 \pm 0,95$ *
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,19 \pm 0,56$	$2,61 \pm 0,52$ *
ТГ, ммоль/л	$1,82 \pm 0,27$	$1,58 \pm 0,18$ *
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,98 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,19$ *
Апо А1, мг/мл	$1,26 \pm 0,23$	$1,43 \pm 0,21$ *
Апо В, мг/мл	$1,19 \pm 0,20$	$0,96 \pm 0,18$ *
Lp(a), мкг/мл	$195,3 \pm 47,6$	$164,8 \pm 39,1$ *
Креатинин, мкмоль/л	$137,5 \pm 39,4$	$139,9 \pm 36,8$
СКФ, мл/мин	$56,3 \pm 10,5$	$55,7 \pm 12,4$
HbA1C, %	$7,48 \pm 0,65$	$7,18 \pm 0,61$ *
НОМА-IR	$5,63 \pm 0,97$	$5,35 \pm 0,79$
НОМА-В	$53,4 \pm 13,2$	$57,6 \pm 12,7$
ТКИМ ОСА, мм	$1,43 \pm 0,25$	$1,22 \pm 0,18$ *
ИР ПА к 90 сек, %	$-3,19 \pm 0,51$	$-5,84 \pm 0,32$ *

Примечания: ОСА – общая сонная артерия; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; \* – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

На рисунке 5.4 показана динамика четырех показателей – ХС ЛПНП, Апо В, СКФ и ТКИМ общей сонной артерии среди больных с ДНП в течение 6 месяцев проведения разных режимов гипополипидемической терапии. Как видно из рисунка, несмотря на относительно небольшое количество больных, получавший каждый из вариантов лечебной программы, статистически значимые различия между ними имели место.

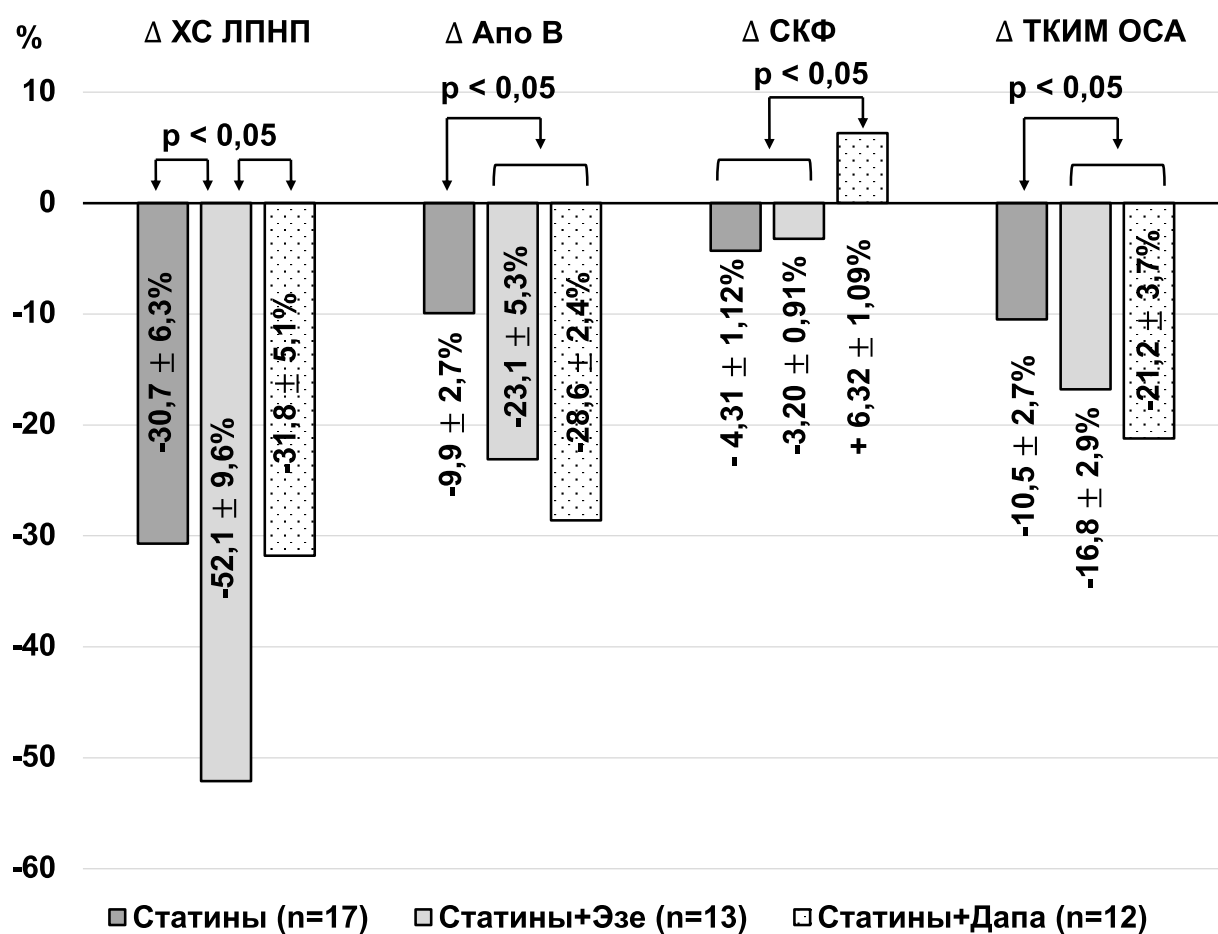


Рисунок 5.4 – Динамика ХС ЛПНП, Апо В, СКФ и ТКИМ общей сонной артерии среди больных с ДНП в течение 6 месяцев проведения разных режимов гипополипидемической терапии

Примечания: данные представлены в виде % изменения соответствующего показателя в сравнении с исходной величиной ( $M \pm$  стандартное отклонение); ОСА – общая сонная артерия. Достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Так, степень снижения содержания ХС ЛПНП (представленная в виде % изменения в сравнении с исходной величиной) оказалась достоверно более выраженной среди лиц, получавших статины в сравнении с эзетимибом ( $-52,1 \pm 9,6\%$ ), а также в сравнении с теми, кто получал монотерапию статинами и статины в сочетании с дапаглифлозином (соответственно,  $-30,7 \pm 6,3\%$  и  $-31,8 \pm 5,1\%$ ),  $p < 0,05$ . Больные, получавшие комбинированную гиполипидемическую терапию статинами с эзетимибом, а также статинами с дапаглифлозином, демонстрировали значимо более выраженную степень уменьшения уровней высокоатерогенного аполипопротеина Апо В (соответственно на  $-23,1 \pm 5,3\%$  и  $-28,6 \pm 2,4\%$ ) в сравнении с теми, кто принимал монотерапию статинами (на  $-9,9 \pm 2,7\%$ ),  $p < 0,05$ .

Обращают на себя внимание и выявленные различия между группами больных с ДНП, получавших разные варианты гиполипидемической терапии, в динамике СКФ, что принимая во внимание контингент лиц с почечным поражением, представляется весьма важным. Если больные, получавшие только статины и статины в сочетании с эзетимибом, в течение периода наблюдения показывали тенденцию к небольшому снижению этого показателя (соответственно на  $-4,31 \pm 1,12\%$  и на  $-3,29 \pm 0,91\%$ ), то те, кто принимал статины в сочетании с дапаглифлозином, имели более благоприятную динамику СКФ, характеризовавшуюся ее повышением (на  $+6,32 \pm 1,09\%$ ),  $p < 0,05$ . Группы больных, получавших статины в сочетании с эзетимибом и статины с дапаглифлозином, демонстрировали также более выраженное снижение ТКИМ общей сонной артерии (соответственно на  $-16,8 \pm 2,9\%$  и на  $-21,2 \pm 3,7\%$ ) в сравнении с монотерапией статинами (на  $-10,5 \pm 2,7\%$ ),  $p < 0,05$ . Подчеркнем, что хотя наиболее значительная степень снижения ХС ЛПНП была отмечена при приеме статинов в комбинации с эзетимибом, наиболее выраженное уменьшение уровней Апо В и величин ТКИМ общей сонной артерии зарегистрировано в группе приема статинов с дапаглифлозином (различия по эти показателям между двумя группами

комбинированного гиполипидемического лечения степени достоверности не достигли, возможно по причине малочисленности обследованных групп).

У лиц с СД 2 типа высокой распространенностью отличается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая регистрируется у 30-60% больных с диабетом и тесно ассоциирована с атерогенными дислипидемиями. НАЖБП часто сопровождает и сочетание СД 2 типа с хронической ИБС, а поскольку важным проявлением НАЖБП является повышение уровней аминотрансфераз (в первую очередь, АЛТ), то это нередко создает сложности с адекватным выбором тактики гиполипидемической терапии. Последние годы характеризовались появлением сообщений о возможности использования при НАЖБП, в т. ч. в сочетании с диабетом, таких классов гиполипидемических препаратов, как статины, возможно в сочетании с эзетимибом (в части случаев в комбинации с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и эссенциальных фосфолипидов). Недавно также опубликованы несколько работ об успешном применении при НАЖБП у лиц с СД 2 типа препаратов класса глифлозинов, для которых получены предварительные данные о наличии у них гепатопротекторного потенциала. В целом, данные литературы по вопросам выбора гиполипидемической терапии у таких больных недостаточны и требуют дополнительного исследования.

Среди 95 больных с хронической ИБС и СД 2 типа, которые вошли в проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности различных режимов гиполипидемической терапии, наличие НАЖБП констатировано в 36 случаях. Диагноз НАЖБП во всех случаях был установлен в соответствии с имеющимися отечественными и международными рекомендациями, его рассматривали как диагноз исключения. Из этих 36 больных режимы использованной гиполипидемической терапии включали: статины у 14 больных, статины с эзетимибом – у 9 больных, статины с дапаглифлозином – у 13 больных. Для лиц с НАЖБП среди статинов использовали розувастатин, принимая во

внимание уже упоминавшиеся выше данные литературы о преимущественном выведении аторвастатина печенью, а розувастатина – в значительной степени почками. Таблица 5.3 представляет данные о динамике средних значений изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных показателей в процессе гиполипидемического лечения среди больных с сочетанием хронической ИБС, СД 2 типа и НАЖБП.

Таблица 5.3 – Динамика средних значений изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных показателей в процессе гиполипидемического лечения среди больных СД 2 типа с ИБС и НАЖБП (М ± стандартное отклонение)

Показатели	До лечения	6 месяцев лечения
АЛТ, ед/л	32,6 ± 9,4	29,7 ± 78,7
Отношение АСТ / АЛТ	0,93 ± 0,2	0,83 ± 0,23
ОХС, ммоль/л	6,44 ± 1,09	4,61 ± 0,92 *
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,22 ± 0,61	2,83 ± 0,54 *
ТГ, ммоль/л	1,84 ± 0,26	1,67 ± 0,23 *
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15 ± 0,24	1,26 ± 0,23
Апо А1, мг/мл	1,21 ± 0,26	1,28 ± 0,25
Апо В, мг/мл	1,18 ± 0,23	1,03 ± 0,16 *
Lp(a), мкг/мл	196,7 ± 51,2	185,9 ± 57,4
НbA1C, %	7,53 ± 0,58	7,21 ± 0,49 *
НОМА-IR	5,71 ± 0,69	5,43 ± 0,48 *
НОМА-В	54,7 ± 12,8	61,2 ± 9,3 *
ТКИМ ОСА, мм	1,36 ± 0,27	1,23 ± 0,19 *
ИР ПА к 90 сек, %	-4,54 ± 1,13	-6,19 ± 1,04

Примечания: ОСА – общая сонная артерия; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; \* – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны,  $p < 0,05$ .



Как видно из данной таблицы, статистически значимых изменений в течение периода наблюдения не было отмечено в средних уровнях показателей печеночной безопасности, таких как АЛТ и соотношение АСТ / АЛТ, их значения на фоне проводимого лечения даже демонстрировали тенденцию к снижению, не достигшую степени статистической достоверности,  $p > 0,05$ . Также не было значимых изменений в процессе лечения в уровнях ХС ЛПВП, Апо А1, Lp(a), и в величинах индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, все  $p > 0,05$ . Однако в отношении других вошедших в таблицу 5.4 показателей достоверная динамика на фоне лечения была установлена. При этом в течение 6 месяцев наблюдения у больных с сочетанием хронической ИБС, СД 2 типа и НАЖБП имелось достоверное снижение уровней ОХС (с  $6,44 \pm 1,09$  до  $4,61 \pm 0,92$  ммоль/л), ХС ЛПНП (с  $4,22 \pm 0,61$  до  $2,83 \pm 0,54$  ммоль/л), ТГ (с  $1,84 \pm 0,26$  до  $1,67 \pm 0,23$  ммоль/л), Апо В (с  $1,18 \pm 0,23$  до  $1,03 \pm 0,16$  мг/мл), НbА1С (с  $7,53 \pm 0,58$  до  $7,21 \pm 0,49$  %), индекса НОМА-IR (с  $5,71 \pm 0,69$  до  $5,43 \pm 0,48$ ) ТКИМ общей сонной артерии (с  $1,36 \pm 0,27$  до  $1,23 \pm 0,19$  мм), кроме того, отмечалось достоверное повышение значений индекса НОМА-В (с  $54,7 \pm 12,8$  до  $61,2 \pm 9,3$ ), все  $p < 0,05$ .

Рисунок 5.5 иллюстрирует динамику значений параметров печеночной безопасности (АЛТ и отношения АСТ / АЛТ), некоторых показателей липидного профиля (ХС ЛПНП, Апо В и ТГ), а также ТКИМ общей сонной артерии у больных с сочетанием хронической ИБС, СД 2 типа и НАЖБП в процессе 6-месячного наблюдения. Авторы работы отдают себе отчет в малочисленности больных, которые среди лиц с НАЖБП получали разные гиполипидемические режимы, и в связанном с этим предварительным характером полученных при их сравнении данных. Все же, обратим внимание на достаточно высокую печеночную безопасность всех трех применявшихся режимов; при использовании каждого из них отмечалась тенденция к уменьшению уровней как АЛТ, так и отношения АСТ / АЛТ, что может быть интерпретировано как свидетельство благоприятного влияния

гиполипидемического лечения на процессы печеночного стеатоза, лежащие в основе НАЖБП. Важно, что в наиболее значительной степени снижение и АЛТ, и отношения АСТ / АЛТ было выражено при применении статинов в сочетании с дапаглифлозином (соответственно на  $-16,65 \pm 0,64\%$  и  $-19,75 \pm 2,31\%$ ) в сравнении с монотерапией статинами (соответственно на  $4,83 \pm 0,81\%$  и  $6,24 \pm 2,61\%$ ) и сочетанием статинов с эзетимибом (соответственно на  $2,36 \pm 0,51\%$  и  $4,97 \pm 2,53\%$ ), все  $p < 0,05$ .

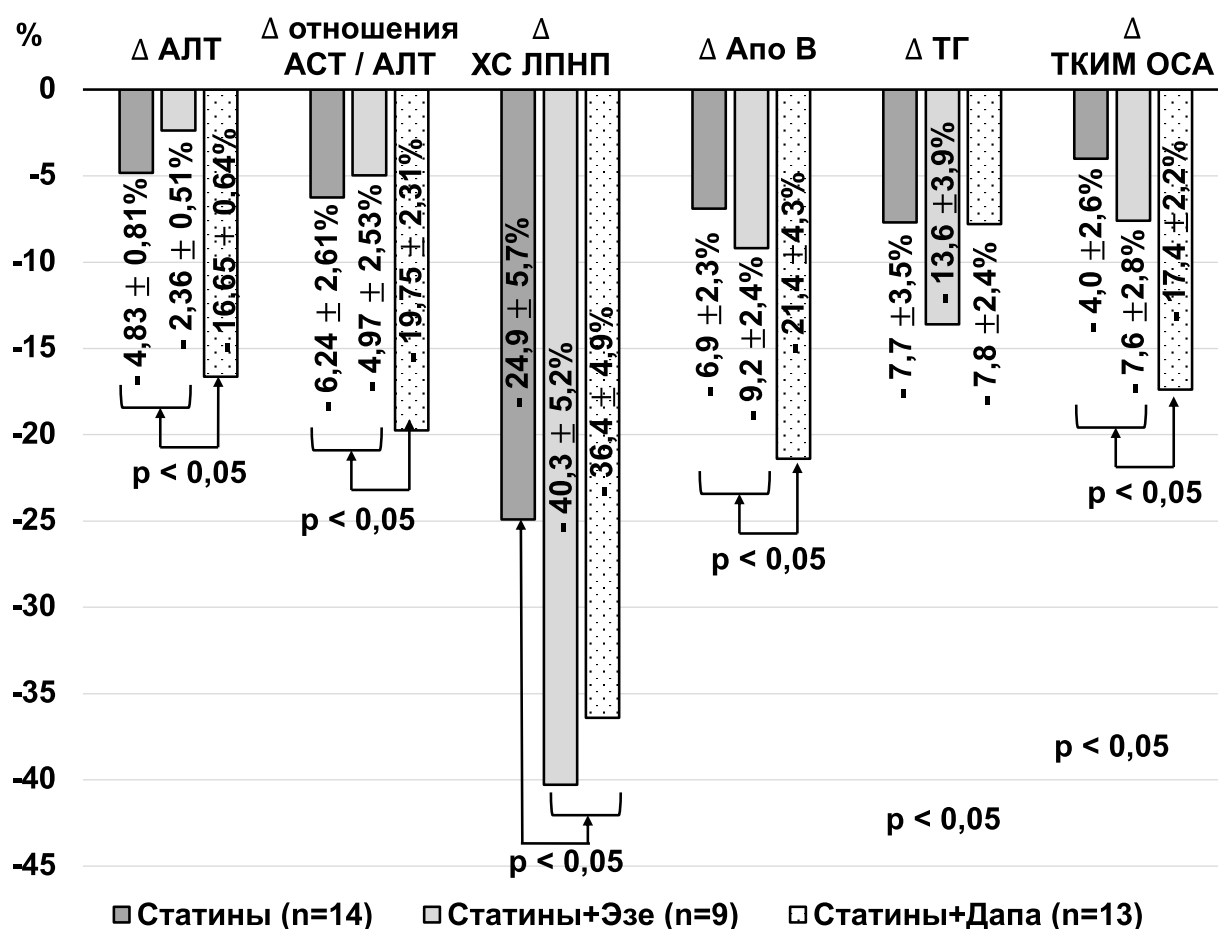


Рисунок 5.5 – Динамика АЛТ, отношения АСТ / АЛТ, ХС ЛПНП, Апо В, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии среди больных с НАЖБП в течение 6 месяцев проведения разных режимов гиполипидемической терапии

Примечания: данные представлены в виде % изменения соответствующего показателя в сравнении с исходной величиной ( $M \pm$  стандартное отклонение); ОСА – общая сонная артерия. Достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$ .

Применение комбинированной гиполипидемической терапии статинами с эзетимибом, а также статинами с дапаглифлозином, показывало статистически значимо более выраженную степень уменьшения уровней ХС ЛПНП (соответственно на  $-40,3 \pm 5,2\%$  и  $-36,4 \pm 4,9\%$ ) в сравнении с теми, кто принимал монотерапию статинами (на  $-24,9 \pm 5,7\%$ ),  $p < 0,05$ . Степень снижения Апо В и ТКИМ общей сонной артерии оказалась отчетливо более выраженной у лиц, получавших комбинацию статинов с дапаглифлозином (соответственно на  $-21,4 \pm 4,3\%$  и  $-17,4 \pm 2,2\%$ ) в сравнении с теми, кто получал монотерапию статинами (соответственно на  $-6,9 \pm 2,3\%$  и  $-4,0 \pm 2,6\%$ ) и статины в сочетании с эзетимибом (соответственно на  $-9,2 \pm 2,4\%$  и  $-7,6 \pm 2,8\%$ ),  $p < 0,05$ . Хотя наиболее значительной степень снижения ТГ оказалась при приеме комбинации статинов с эзетимибом, различия между группами оказались недостоверными,  $p > 0,05$ .

В течение периода наблюдения за 95 больными, которые получали гиполипидемическую терапию, в 19 (20,0%) случаях имело место ухудшение клинической картины ИБС, потребовавшее госпитализации в кардиологическое отделение, причем в 6 наблюдениях возникла необходимость в выполнении коронарной реваскуляризации. Еще в 5 случаях (5,3%) имели место госпитализации в эндокринологическое отделение для коррекции возникавшей нестабильности гликемии. У остальных 71 (74,7%) больного течение как ИБС, так и диабета за время наблюдения не имело ухудшения, при этом в 27 случаях (28,4%) на фоне проводимого лечения отмечено уменьшение выраженности имевшейся у них стенокардии по меньшей мере на 1 функциональный класс.

Далее представилось важным на основании полученных в настоящем проспективном исследовании данных установить критерии прогнозирования эффективности гиполипидемического лечения для лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Для этого среди общего количества 95 больных, для которых имелись результаты 6-месячного наблюдения с регулярным приемом гиполипидемической терапии, была выделена группа лиц, у которых это

лечение оказалось более эффективным, при удовлетворительной его переносимости. С этой целью оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде  $\Delta$ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), а именно,  $\Delta$  ОХС,  $\Delta$  ХС ЛПНП,  $\Delta$  ТГ,  $\Delta$  ХС ЛПВП,  $\Delta$  Апо А1,  $\Delta$  Апо В,  $\Delta$  Lp(a),  $\Delta$  ТКИМ общей сонной артерии,  $\Delta$  процента изменения индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, которые были не менее медианы соответствующих параметров (т. е.  $\geq Me \Delta$ ). Величины  $\Delta$  и  $Me \Delta$  для этих параметров представлены в таблице 5.4.

Критерием более высокой эффективности лечения считали сочетание благоприятных изменений не менее чем в 3 из перечисленных 9 показателей на величину  $\geq Me \Delta$ , обязательно в сочетании с отсутствием повышения гликированного гемоглобина, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения. Удовлетворяли этим критериям более высокой эффективности лечения 55 (57,9%) больных.

Таблица 5.4 – Величины  $\Delta$  и  $Me \Delta$  для параметров, использовавшихся при установлении критериев прогнозирования эффективности гиполипидемического лечения для лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа (величина  $\Delta$  представлена как  $M \pm$  стандартное отклонение)

Параметры	$\Delta$	Медиана $\Delta$ ( $Me \Delta$ )
ОХС, ммоль/л	$-2,02 \pm 0,37$	-2,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	$-1,57 \pm 0,24$	-1,5
ТГ, ммоль/л	$-0,26 \pm 0,11$	-0,25
ХС ЛПВП, ммоль/л	$+0,18 \pm 0,05$	+0,15
Апо А1, мг/мл	$+0,19 \pm 0,09$	+0,12
Апо В, мг/мл	$-0,21 \pm 0,07$	-0,20
Lp(a), мкг/мл	$-29,6 \pm 8,3$	-30,0
ТКИМ общей сонной артерии, мм	$-0,15 \pm 0,11$	-0,15
Индекс резистивности плечевой артерии к 90с, %	$-2,18 \pm 0,56$	-2,0

Результаты статистической обработки материала с использованием критерия  $\chi^2$  представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5. Результаты статистической обработки

Параметры	$\chi^2$	p
Возраст	13,7	< 0,001
Пол	10,4	< 0,01
НЬА1С	5,3	> 0,05
Давность диабета	11,9	< 0,01
НОМА-IR	7,3	> 0,05
НОМА-В	6,95	> 0,05
Артериальная гипертония	6,8	> 0,05
Перенесенный инфаркт миокарда	9,7	0,037
Функциональный класс стенокардии	4,8	> 0,05
Гипертрофия левого желудочка	3,4	> 0,05
ТКИМ общей сонной артерии	12,5	< 0,01
Индекс резистивности плечевой артерии к 90с	7,9	0,053
Диабетическая нефропатия	6,5	> 0,05
Неалкогольная жировая болезнь печени	4,3	> 0,05
АЛТ	5,4	> 0,05
ОХС	8,3	0,051
ХС ЛПНП	9,2	0,044
ТГ	7,6	0,056
ХС ЛПВП	7,2	0,059
Апо А1	6,9	> 0,05
Апо В	8,2	0,052
Lp(a)	8,0	0,053
Вч-СРБ	9,9	0,025
IL-6	9,5	0,041
TNF- $\alpha$	6,8	> 0,05
VEGF	5,4	> 0,05

Продолжение таблицы 5.5

Аг vWF	4,6	> 0,05
Статины в сочетании с эзетимибом	8,7	0,047
Статины в сочетании с дапаглифлозином	10,2	0,028

Как видно из этой таблицы, было установлено наличие связи более высокой эффективности гиполипидемического лечения со следующими параметрами: возрастом ( $\chi^2 = 13,7$ ,  $p < 0,001$ ), ТКИМ общих сонных артерий ( $\chi^2 = 12,5$ ,  $p < 0,01$ ), давностью диабета ( $\chi^2 = 11,9$ ,  $p < 0,001$ ), полом ( $\chi^2 = 10,4$ ,  $p < 0,01$ ), проведением комбинированного гиполипидемического лечения с использованием дапаглифлозина ( $\chi^2 = 10,2$ ,  $p < 0,05$ ) уровнями вч-СРБ ( $\chi^2 = 9,9$ ,  $p < 0,05$ ), наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе ( $\chi^2 = 9,7$ ,  $p < 0,01$ ), концентрациями IL-6 ( $\chi^2 = 9,5$ ,  $p < 0,05$ ), исходным уровнем ХС ЛПНП ( $\chi^2 = 9,2$ ,  $p < 0,05$ ), проведением комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба ( $\chi^2 = 8,7$ ,  $p < 0,05$ ). Подобной связи с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая компенсацию СД 2 типа, ФК стенокардии, наличие ДНП или НАЖБП – выявлено не было, все  $p > 0,05$ . Таким образом, критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст  $\geq 60$  лет, ТКИМ общих сонных артерий  $\geq 1,35$  мм, давность диабета  $\geq 10$  лет, мужской пол, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием дапаглифлозина, уровни вч-СРБ  $\geq 5,2$  МЕ/л, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, концентрации IL-6  $\geq 8,4$  пг/мл, исходный уровень ХС ЛПНП  $\geq 4,0$  ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

В качестве иллюстрации возможностей прогнозирования эффективности гиполипидемической терапии приводим описание клинического случая. Больной Н. 63 лет, находится под наблюдением клиники

в течение 6 лет. Около 15 лет назад диагностирован СД 2 типа, постоянно принимал метформин, придерживался диетических и иных медикаментозных рекомендаций, регулярно оценивал гликемию при самоконтроле, вел дневник. Приверженность к выполнению врачебных рекомендаций высокая. Последние 5 лет дополнительно принимает ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Артериальная гипертензия представлена в клинической картине около 10 лет, диабетическая нефропатия – около 3 лет, диабетическая периферическая полинейропатия – также около 3 лет. Ангинальные ощущения при физических и эмоциональных нагрузках начал отмечать около 7 лет назад, 5 лет назад перенес Q-инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, был стентирован (5 покрытых стентов в бассейнах левой передней нисходящей и огибающей артерий), после чего около 4 лет эпизодов стенокардии не отмечал. Их возобновление – полгода назад, при коронарной ангиографии – рестеноз в области имплантированного стента в бассейне передней межжелудочковой ветви, установка нового покрытого эверолимусом стента, после чего принимает комбинацию тикагрелора по 90 мг 2 раза в день с аспирином, в сочетании с остальной полноценной кардиопротекторной терапией, включающей прием розувастатина в дозе 20 мг/сут. Также получает  $\beta$ -адреноблокаторы и триметазидин. Несмотря на лечение, стенокардия II функционального класса сохраняется. Госпитализирован для уточнения лечебной тактики.

При поступлении в объективном статусе: индекс массы тела  $33 \text{ кг/м}^2$  – ожирение I степени, умеренные отеки голеней, АД – 160 / 100 мм рт. ст., пульс 68 в минуту, ритмичен, печень выступает на 5-6 см из-под края реберной дуги, умеренно ослаблена пульсация на артериях левой стопы. Остальные объективные данные – без особенностей.

При обследовании в общем анализе крови – без особенностей; в общеклиническом анализе мочи протеинурия 0,8 г/сут, осадок скудный. Биохимические данные: глюкоза – 10,4 ммоль/л, HbA1C – 8,2%, креатинин – 156 мкмоль/л, СКФ – 53 мл/мин, АЛТ – 28 ед/л, АСТ – 24 ед/л, билирубин

прямой – 2,7 мкмоль/л, непрямой – 14,9 мкмоль/л, мочевая кислота – 436 ммоль/л, триглицерид-глюкозный индекс – 8,2, индекс НОМА-IR – 5,3, индекс НОМА-B – 54,7, ОХС – 8,14 ммоль/л, ХС ЛПНП – 5,21 ммоль/л, ТГ – 2,1 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,94 ммоль/л, Апо А1 – 1,14 мг/мл, Апо В – 1,27 мг/мл, Lp(a) – 197 мкг/мл. Биомаркеры: вч-СРБ – 6,3 МЕ/л, IL-6 – 8,7 пг/мл, TNF- $\alpha$  – 7,5 пг/мл, VEGF – 293 пг/мл, Аг vWF – 274%.

ЭКГ: синусовый ритм, единичные суправентрикулярные экстрасистолы, гипертрофия левого желудочка. При эхокардиографическом исследовании: умеренная гипертрофия левого желудочка, индекс его массы – 138 г/м<sup>2</sup>, умеренная дилатация левого предсердия – поперечный размер 4,6 см, диастолическая дисфункция левого желудочка I типа (с нарушением расслабления), сохранная фракция выброса левого желудочка – 63%. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,52 мм, справа – 1,50 мм. При выполнении пробы с реактивной гиперемией исходно диаметр плечевой артерии – 3,89 мм (индекс резистивности 0,88), через 15 секунд после компрессии – 3,93 мм (индекс резистивности 0,85), через 90 секунд – 3,98 (индекс резистивности 0,85); установлено отсутствие нормального вазодилататорного ответа плечевой артерии в этой пробе. Консультации смежных специалистов: диабетическая периферическая полинейропатия; диабетическая пролиферативная ретинопатия, 2 стадии; диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 3 стадии.

Клинический диагноз: ИБС, стенокардия ФК II, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (передний Q-инфаркт миокарда в 2018 г.), состояние после коронарных реваскуляризаций (множественное стентирование в различных коронарных бассейнах в 2018 и 2011 гг.), хроническая сердечная недостаточность, НПА, компенсация, сохранная систолическая функция ЛЖ. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, сердечно-сосудистый риск очень высокий. СД 2 типа, течение средней тяжести, декомпенсация, диабетическая периферическая полинейропатия;



диабетическая пролиферативная ретинопатия, 2 стадии; диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 3 стадии.

Учитывая наличие у больного сочетания таких клинико-лабораторных и инструментальных параметров, как возраст старше 60 лет, выраженное утолщение ТКИМ общей сонной артерии, значительная давность диабета, перенесенный ранее инфаркт миокарда, высокие уровни ХС ЛПНП, несмотря на прием адекватной дозы статина в режиме монотерапии, для повышения эффективности проводимого лечения у больного было предпринято усиление гиполипидемической терапии, причем в качестве ее режима использование комбинации розувастатина в дозе 40 мг/сут с эзетимибом 10 мг/сут (повышение дозы статина и назначение эзетимиба выполнены ступенчато, в виде двух этапов, с разрывом между ними в 2 недели, при тщательном контроле уровней аминотрансфераз, билирубина и жалоб больного). Кроме того, в лечебной тактике увеличена и интенсивность сахароснижающей терапии за счет повышения дозы метформина (с переходом на пролонгированную форму, для улучшения переносимости) и добавления к лечению гликлазида (препарат сульфонилмочевины). Усилена также антиангинальная и гипотензивная терапия за счет добавления к лечению амлодипина в дозе 5-10 мг/сут.

На фоне проводимого лечения имела место отчетливая стабилизация самочувствия больного. Существенно уменьшилась интенсивность ангинального синдрома (до уровня I функционального класса стенокардии), улучшились показатели гликемии. Через 6 месяцев лечения: глюкоза – 7,3 ммоль/л, HbA1C – 6,8%, креатинин – 131 мкмоль/л, СКФ – 61 мл/мин, АЛТ – 24 ед/л, АСТ – 20 ед/л, билирубин прямой – 4,2 мкмоль/л, непрямой – 16,4 мкмоль/л, мочевая кислота – 435 ммоль/л, индекс НОМА-IR – 4,2, индекс НОМА-B – 65,6, ОХС – 6,52 ммоль/л (снижение более чем на 1 Ме Δ), ХС ЛПНП – 2,72 ммоль/л снижение более чем на 1 Ме Δ), ТГ – 1,81 ммоль/л (снижение более чем на 1 Ме Δ), ХС ЛПВП – 1,07 ммоль/л, Апо А1 – 1,20 мг/мл, Апо В – 1,04 мг/мл (снижение более чем на 1 Ме Δ), Lp(a) –

154 мкг/мл (снижение более чем на 1 Ме Δ). При повторном ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий – ТКИМ общих сонных артерий слева – 1,30 мм, справа – 1,27 мм (снижение более чем на 1 Ме Δ). При выполнении пробы с реактивной гиперемией – улучшение индекса резистивности, но по выраженности менее чем на 1 Ме Δ. Лечение удовлетворительно переносилось. Наличие благоприятной динамики по 6 из анализировавшихся показателей на величину, превышающую 1 Ме Δ за период лечения в сочетании с позитивными изменениями гликемии и метаболических индексов, улучшением клинической картины и удовлетворительной переносимостью позволило считать использованную комбинированную гиполипидемическую терапию у представленного больного эффективной.

Суммировать результаты, представленные в настоящей главе, можем следующим образом.

1. Используемые различные режимы гиполипидемической терапии, основу которых составляли умеренные и высокие дозы статинов, в части случаев в комбинации с эзетимибом или дапаглифлозином, характеризовались удовлетворительной переносимостью в течение 6 месяцев лечения. В течение всего этого периода ни в одном из наблюдений не возникло необходимости в отмене назначенных лекарственных средств. Развивавшиеся в части случаев печеночные, мышечные и диспептические побочные эффекты были умеренными по выраженности и транзиторными по характеру. Эпизоды мочевого инфекции на фоне приема дапаглифлозина были устранены применением стандартных антибактериальных средств.

2. Для комбинации статинов с эзетимибом в сравнении с монотерапией статинами показаны более значительная степень снижения атерогенных компонентов липидного спектра и более выраженное благоприятное влияние на структурно-функциональные сосудистые показатели. Полученные данные о дополнительных позитивных эффектах комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба позволяют

говорить о возможности его более широкого применения, возможно даже за пределами сферы его назначения, которую предписывают действующие рекомендации. Назначение эзетимиба может быть оправдано не только при недостаточной эффективности высоких (или максимально переносимых) доз статинов, либо при противопоказаниях к их назначению, но и в добавление к умеренным дозам статинов. Подобный вариант назначения препарата может обеспечить получение дополнительных позитивных эффектов на липидный профиль, что в особенности важно для лиц с комбинацией ИБС и СД 2 типа, которые с высокой частотой имеют атерогенные дислипидемии.

3. Сочетание статинов с дапаглифлозином также демонстрировало повышение позитивных гиполипидемических и вазопротекторных эффектов в сравнении с монитерапией статинами, что позволяет рассматривать подобную комбинацию как перспективную для назначения больным с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Наличие у глифлозинов самостоятельного гиполипидемического потенциала требует дальнейшего изучения.

4. Установлена связь степени выраженности гиполипидемического и вазопротекторного эффекта с исходными уровнями провоспалительных биомаркеров и начальными значениями параметров липидного спектра. Лица, имевшие до начала лечения уровни вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , ХС ЛПНП, ТГ, Апо В и Lp(a), превышающие значения медианы (Me) этих показателей, демонстрировали в ходе гиполипидемической терапии более выраженную степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии.

5. Для часто представленных в структуре больных с хронической ИБС с СД 2 типа категорий лиц, дополнительно имеющих ДНП (при СКФ  $\geq$  30 мл/мин) или НАЖБП, подтверждены удовлетворительная почечная и печеночная переносимость разных режимов гиполипидемической терапии (с использованием при ДНП из статинов преимущественно аторвастатина, при НАЖБП – преимущественно розувастатина). Уточнены возможности использования у этих сложных категорий больных комбинаций статинов с эзетимибом или с дапаглифлозином; при этом последнее из этих сочетаний

может быть предпочтительным ввиду наличия у него совокупности благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения представлены среди больных с СД 2 типа с высокой частотой и характеризуются ускоренным темпом прогрессирования [30, 56, 57, 152]. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин или возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа в 2-4 раза выше в сравнении с популяцией лиц без диабета [1, 33, 91, 113, 114, 175, 202, 239]. Показано, что на каждый 1% повышения уровней HbA1C относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа возрастает на 14,2% [1, 30]. Эндокринная дисрегуляция у больных с диабетом является основой для формирования комплекса патофизиологических изменений (включая ремоделирование сердца и сосудов, изменения липидного профиля, усиление тромбогенного потенциала, провоспалительные изменения, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и др.) [3, 25, 123, 139, 195, 231, 242], предрасполагающих к развитию инфарктов миокарда и ИБС в целом, мозговых инсультов, поражений периферических артерий, ДНП, ретинопатии, нейропатии, НАЖБП [11, 13, 24, 29, 88, 98, 129, 139]. Для СД 2 типа типичными являются раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС), более распространенный и выраженный характер поражения коронарных артерий и более неблагоприятный прогноз [75, 80, 106, 112]. СД 2 типа и ИБС имеют целый ряд общих патофизиологических механизмов [58, 144, 168]. Взаимосвязь ИБС и диабета является настолько тесной, что это позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД 2 типа [17, 84, 91]. Одними из наиболее характерных метаболических изменений при СД 2 типа являются атерогенные гипер- и дислипидемии, играющие заметную роль в ускорении прогрессирования атеросклеротических поражений, формирования и развития ИБС [54, 56, 101]. Липидные нарушения при СД 2 типа наиболее часто включают повышение уровней ХС ЛПНП, в т. ч. мелких плотных частиц ЛПНП, липопротеидов

очень низкой и промежуточной плотности, ТГ, Lp(a), Apo B, а также снижение концентраций «антиатерогенных» компонентов липидного профиля – ХС ЛПВП и Apo A1 [48, 134, 136, 173, 235]. Становление гипер- и дислипидемий при диабете связывают с многочисленными факторами, среди которых могут быть выделены как независимые от СД 2 типа (возраст, пол, ряд генетических особенностей), так и связанные с диабетом (ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, липотоксичность, эктопическое накопление жира, атерогенное провоспалительное, протромботическое и профибротическое окружение и другие) [3, 140, 197, 233].

Постоянно выявляемая во многих исследованиях отчетливая прямая связь атерогенных гипер- и дислипидемий с повышением сердечно-сосудистого риска определяет необходимость проведения у многих больных с СД 2 типа гиполипидемической терапии [74, 112, 133, 202]. По современным представлениям, лицам с диабетом при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске начинать применение гиполипидемических средств рекомендуется на возможно более ранних этапах, и при этом придерживаться тактики более активного снижения уровней липидемии [89, 98, 107]. В настоящее время тактика гиполипидемической терапии у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском смещается в сторону более частого применения комбинированной гиполипидемической терапии, включающей наряду с широко применяемыми статинами также и нестатиновые гиполипидемические средства [17, 33, 84, 108, 134].

Несмотря на продолжительный период изучения, целый ряд аспектов связи СД 2 типа с атерогенными дислипидемиями требует дальнейшего изучения [112, 146, 202]. Предметом дискуссии остаются особенности связи имеющихся у больных с СД 2 типа факторов атеротромботического риска с характером макро- и микрососудистых осложнений диабета [91, 228]. Недостаточно исследованы связи нарушений липидного профиля с особенностями диабета, включая его давность, наличие и степень

компенсации гликемии, уровни индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности [103, 128, 151, 152]. Ограничены и противоречивы также данные об особенностях липидного профиля у лиц с разной степенью активации провоспалительных и протромботических биомаркеров [3, 140, 197, 233]. Многие вопросы применения гиполипидемических средств у лиц с СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями, в т. ч. при хронической ИБС, остаются предметом противоречий и требуют дальнейшего изучения. Недостаточно ясны связь эффективности и безопасности применения гиполипидемических средств с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с диабетом, неоднозначны данные о возможностях применения у таких больных комбинации статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом [87, 168, 194, 203]. Весьма немногочисленны и разрознены сведения о влиянии на липидный профиль сочетания статинов с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (глифлозинами), для которых дискутируется возможность наличия самостоятельных гиполипидемических эффектов [94, 107, 116, 122]. В этой связи, продолжение исследования вопросов эффективности и безопасности гиполипидемической терапии при СД 2 типа является весьма актуальным, поскольку будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию атерогенных гипер- и дислипидемий и к выработке оптимальной тактики лечения таких больных.

В этой связи целью настоящего исследования явилось повышение эффективности гиполипидемического лечения больных с СД 2 типа за счет улучшения подходов к оценке риска прогрессирования ИБС и использования комбинированных режимов применения гиполипидемических средств.

С учетом поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

1. У лиц с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями оценить демографические показатели, факторы сердечно-сосудистого риска, особенности ИБС, клинико-лабораторные параметры, структурно-

функциональные показатели сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и пробы с реактивной гиперемией.

2. Провести клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, установить наличие статистически значимых связей параметров липидного профиля, включая ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, Апо А1, Апо В, Lp(a) с особенностями диабета, ИБС и структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы.

3. У больных с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями изучить уровни провоспалительных и протромботических биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста и антиген фактора Виллебранда.

4. Провести сопоставления уровней изученных биомаркеров с особенностями диабета, включая его давность и степень компенсации, с характером сопутствующей ИБС, уровнями индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности.

5. Используя результаты выполненных сопоставлений, определить и обосновать факторы риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с СД 2 типа.

6. Исследовать у больных с СД 2 типа и хронической ИБС переносимость, гиполипидемическую и органопротекторную эффективность применения разных режимов гиполипидемического лечения, включая монотерапию статинами, а также комбинации статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом и ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином.

7. На основании данных проспективного наблюдения установить критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения при сочетании СД 2 типа и хронической ИБС.



Проспективное наблюдение продолжительностью в среднем  $13,2 \pm 2,7$  месяца охватывало репрезентативную группу из 138 больных с СД 2 типа, среди которых было 70 мужчин и 68 женщин в возрасте от 41 до 83 лет, в среднем  $65,4 \pm 11,4$  года. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, не имевших явных заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета. У всех больных проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, включая определение параметров липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, Апо А1, Апо В, Lp(a)), оценивали уровни таких метаболических индексов, как НОМА-IR, НОМА-В и триглицеридно-глюкозный, уровни провоспалительных и протромботических биомаркеров, включая вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и Ag vWF, также изучали структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и пробы с реактивной гиперемией. Все эти исследования выполнялись по стандартным методикам с использованием общепринятых рекомендаций.

Всем больным рекомендовалось придерживаться соответствующих для лиц с СД 2 типа и ИБС изменений образа жизни, кроме того рекомендовался прием адекватной гипотензивной и кардиопротекторной терапии, сахароснижающих средств. Другие классы препаратов назначались в соответствии с клинической ситуацией, а также с учетом рекомендаций врачей-консультантов смежных специальностей. Для установления липидных и протромботических факторов риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротического сосудистого поражения из общего количества 138 наблюдавшихся больных с СД 2 типа выделяли таких, у которых в ходе наблюдения наблюдалось развитие либо ухудшение клинической картины ИБС, потребовавшее госпитализации в кардиологическое отделение, либо устойчивое нарастание функционального класса стенокардии на  $\geq 1$ , обязательно в сочетании либо с увеличением ТКИМ общей сонной артерии на

20% и более от его исходных значений, либо с повышением индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Часть больных вошла в исследование, где оценивались эффекты различных гиполипидемических лечебных режимов. В силу ряда причин, включая неприверженность к лечению, длительный и регулярный прием назначенных медикаментозных средств оказался возможным у 95 больных. Длительность наблюдения за ними составляла 6 месяцев. Критериями включения в исследование были: возраст 40-80 лет, наличие установленного диагноза СД 2 типа, давность диабета более 5 лет, достаточно высокая приверженность к врачебным рекомендациям по изменению образа жизни и приему медикаментов на предыдущих этапах, применение соответствующей современным рекомендациям сахароснижающей, кардио- и вазопротекторной терапии, отсутствие противопоказаний к приему планируемых гиполипидемических препаратов, наличие информированного согласия. К критериям исключения относились: неконтролируемая и/или симптоматическая АГ, перенесенный в течение последних 3 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, злокачественные новообразования, скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин, тяжелые поражения печени с уровнями аминотрансфераз выше трех верхних границ нормы или цирроз печени классов В и С по Чайлд-Пью, ХСН III-IV функциональных классов, невозможность регулярных посещений врача, тяжелые нарушения ритма или проводимости, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, отказ от участия в исследовании. Для оценки эффективности проводимого лечения в процессе наблюдения учитывали случаи ухудшения клинической картины ИБС, требующие госпитализации в кардиологическое отделение, случаи, когда возникала необходимость в выполнении экстренной коронарной реваскуляризации. Среди общего количества больных выделяли группу лиц, у которых лечение оказалось более эффективным, при удовлетворительной его переносимости. Для облегчения обработки данных больных на начальном

этапе была разработана формализованная карта истории болезни для лиц с СД 2 типа, которая включала общие характеристики (демография, диагноз, факторы сердечно-сосудистого риска), а также результаты клинико-лабораторных (в т. ч. липидного профиля в динамике, биомаркеров) и инструментальных исследований, сведения о проводимом лечении, включая изменения образа жизни, органопротекторное и более подробно – гиполипидемическое. Полученные в ходе наблюдения результаты математически обрабатывали, для чего использовали соответствующие параметрические и непараметрические статистические методы [9, 40].

По данным проведенного анализа, группы больных с СД 2 типа и здоровых лиц существенно не различались по полу и возрасту. В то же время, у лиц с диабетом в сравнении с контрольной группой отчетливо выше были средние значения артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела, гликемии, урикемии и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR; у них также достоверно ниже были значения СКФ и индекса остаточной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы НОМА-В. Больные с СД 2 типа характеризовались наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска, которые были представлены в различных комбинациях, что характеризует наблюдавшуюся категорию больных как популяцию с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Так, АГ отмечалась в 81,9% случаев, уровни индекса массы тела были  $> 30 \text{ кг/м}^2$  в 62,3%, ранние атеросклеротические сердечно-сосудистые нарушения в семейном анамнезе в 59,4%, курение в 42,7%. ИБС имела место у всех больных, ДНП была представлена в 40,5% наблюдений, НАЖБП – в 35,5%. Более половины из обследованных больных ранее переносили инфаркт миокарда, более чем у трети в анамнезе были процедуры коронарной реваскуляризации. Проводимое у них кардиопротекторное лечение включало удовлетворительный подбор лекарственных препаратов. Отметим здесь, что тенденция факторов сердечно-сосудистого риска к группированию в комплексы, именуемые рядом авторов термином «кластеры», описана для различных ситуаций высокого и очень

высокого сердечно-сосудистого риска, включая АГ, ИБС и СД 2 типа [76]. Вполне очевидно, что сочетание сразу нескольких таких факторов существенно повышает общий уровень риска. Это явление широко представлено в популяции больных с СД 2 типа, многие из которых относятся к таким высокорисковым категориям.

Диабет у многих больных имел значительную давность, характеризовался неудовлетворительными значениями HbA1C, высокими уровнями индекса НОМА-IR и низкими – НОМА-В. Существенная продолжительность СД 2 типа, недостаточный контроль гликемии с декомпенсациями диабета, инсулинорезистентностью и глюкозотоксичностью определяли высокие доли лиц с диабетическими осложнениями, включая ретинопатию, ДНП, периферическую полинейропатию, НАЖБП. Спектр применявшихся сахароснижающих препаратов соответствовал общепринятым рекомендациям. Отсутствие адекватного контроля гликемии на этом фоне было связано, вероятно, с такими недостатками лечебной тактики, как недостаточная приверженность больных, несоблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, нерегулярность приема и неадекватность дозировок используемых лекарственных средств.

Механизмы, посредством которых СД 2 типа способствует формированию атерогенных дис- и гиперлипидемий, во многом остаются неясными. По одним сообщениям, определенную роль здесь может играть гипергликемия *per se*. На это указывают данные ряда эпидемиологических регистров и популяционных исследований, демонстрирующих связи между уровнями HbA1C и выраженностью гиперлипидемии. Результаты анализа хорошо известного классического РКИ UKPDS, где уровни HbA1C оказались связаны с риском инфаркта миокарда и мозгового инсульта также могут быть интерпретированы как свидетельство в пользу этого предположения [84, 104, 224]. В то же время в UKPDS снижение уровня гликемии при использовании препаратов инсулина и сульфонилмочевины не приводило к значимому уменьшению степени сердечно-сосудистого риска [10, 30, 49]. Также не

удалось уменьшить уровень такого риска и при интенсивной сахароснижающей терапии сразу в нескольких крупнейших РКИ при СД 2 типа ACCORD, ADVANCE и VADT [150, 183, 204]. С другой стороны, в целом ряде РКИ с двумя новыми классами неинсулиновых сахароснижающих препаратов – ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (глифлозинами) и агонистами глюкагоно-подобного пептида-1 показана связь уменьшения уровней гликемии с благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый риск (правда, в какой мере это обусловлено липидными эффектами снижения гликемии, а в какой – плейотропными органопротекторными эффектами препаратов, остается неясным) [94, 97, 109, 116, 122, 219].

Еще одним кандидатом на роль фактора, связующего диабет и нарушения липидного профиля, является гиперинсулинемия [123]. Известно, что инсулин способствует липогенезу, а также повышает синтез в печени липопротеидов очень низкой плотности и, вероятно, ЛПНП – посредством ингибирования ацетил-коэнзим А-карбоксилазы [111]. В экспериментальных и клинических работах показано, что применение препаратов инсулина ослабляет благоприятные эффекты низкохолестериновой диеты на структуру стенки коронарных артерий [223, 242].

Тесно связанная с гиперинсулинемией инсулинорезистентность считается самостоятельным фактором сосудистого риска при СД 2 типа, ожирении и метаболическом синдроме; ряд авторов связывают инсулинорезистентность с эндотелиальной дисфункцией и с дислипидемиями [82, 86, 103]. Инсулинорезистентность способствует мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани [178, 201, 223]. Это приводит к повышению продукции ХС ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности, что считают следствием увеличенного липогенеза, повышения доступности субстрата образования этих липопротеидов, а также снижения выведения Апо В. ХС ЛПНП при СД 2 типа чаще представлен в виде мелких плотных частиц, более склонных к процессам окисления, что дополнительно способствует их

депонированию в структурах сосудистой стенки и ускорению атерогенеза [151, 153]. Инсулинорезистентность также ассоциирована с многообразными изменениями стенки артериальных сосудов, благоприятствующими аккумуляции в них атерогенных липидов [185, 223]. Присущие инсулинорезистентности нарушения транспортировки и фосфорилирования глюкозы и изменения синтеза гликогена способствуют развитию дефектов активации NO-синтазы, нарушениям вазодилататорных свойств сосудистой стенки, преобладанием вазоконстрикторных реакций, развитием эндотелиальной дисфункции [97, 129, 185, 242]. Изменения гладкомышечного слоя сосудистой стенки дополнительно усиливаются за счет связанных с диабетом нарушений активности симпатической нервной системы, повышения активности протеинкиназы C, повышения продукции фактора NF κB, усиления образования активных кислородных радикалов [70, 97, 129].

В настоящем исследовании у больных с СД 2 типа в сравнении со здоровыми лицами достоверно более высокими были концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, Апо В и Lp(a), но достоверно ниже было содержание ХС ЛПВП и Апо А1. О подобных изменениях липидного профиля при СД 2 типа сообщают также и другие исследователи. При диабете у всех больных отмечались разнообразные липидные нарушения. Они включали повышение уровней ХС ЛПНП в 85,5%, ТГ – в 65,9%, Апо В – в 64,5%, Lp(a) – в 88,4%, снижение ХС ЛПВП – в 67,4% и Апо А1 – в 86,2% случаев. С высокой частотой отмечалось группирование нескольких видов нарушений липидного профиля у одного больного, что существенно повышало их атерогенность и способствовало увеличению сердечно-сосудистого риска. Это явление также отражает тенденцию к группированию сразу многих факторов сердечно-сосудистого риска у одного больного, достаточно выраженную при СД 2 типа, о чем уже говорилось выше. Комбинация многообразных нарушений липидного профиля существенно усиливает атерогенный потенциал и способствует ускорению темпа прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений у лиц с диабетом и ИБС.

У 53,6% больных с диабетом липидные нарушения были выраженными, при этом у них в сравнении с остальными лицами с СД 2 типа достоверно выше были доли лиц, перенесших ранее инфаркт миокарда, процедуры коронарной реваскуляризации, а также тех, кто имел значимые атеросклеротические бляшки по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, в том числе субокклюзирующего характера.

При выполнении эхокардиографического исследования гипертрофия ЛЖ выявлена в 61,5% случаев, дилатация ЛЖ – в 26,1% случаев, систолическая дисфункция ЛЖ – в 21,0%, диастолическая его дисфункция – в 63,0% наблюдений. Значимые атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях выявлялись у 31,2% больных с диабетом, существенное увеличение ТКИМ общей сонной артерии – у 45,7%. Отсутствие нормальной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией имело место в 69,6% наблюдений. Установленные особенности сердечно-сосудистого ремоделирования демонстрировали взаимосвязь с анализируемыми липидными показателями. Установленные связи особенностей липидного профиля больных с СД 2 типа с перенесенным инфарктом миокарда, давностью диабета, уровнями HbA1C, величинами индексов НОМА-IR и НОМА-В, а также со структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы расширяют понимание общности ассоциированных с диабетом липидных нарушений с другими негативными метаболическими процессами (инсулинорезистентность, глюкозотоксичность) и с сердечно-сосудистым ремоделированием.

Место процессов воспаления и гиперкоагуляции в развитии и прогрессировании СД 2 типа и хронической ИБС активно обсуждается, при этом одни исследователи находят связи между соответствующими биомаркерами с одной стороны и давностью, компенсацией диабета и особенностями ИБС, а другие эти данные не подтверждают [133, 175]. По данным настоящего исследования, концентрации вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и Ag vWF у больных с хронической ИБС и СД 2 типа оказались достоверно

выше, чем у лиц контрольной группы, что соответствует данным нескольких недавних сообщений. Установлены многообразные отчетливые связи уровней этих биомаркеров с исходными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных, включая особенности СД 2 типа, уровни метаболических индексов и липидных параметров. Статистически значимые связи отмечены: для давности СД 2 типа – с уровнями вч-СРБ, VEGF и Ag vWF; для перенесенного инфаркта миокарда – с вч-СРБ и VEGF; для HbA1C – с IL-6 и TNF- $\alpha$ ; для НОМА-IR – с вч-СРБ, TNF- $\alpha$  и Ag vWF; для НОМА-B – с IL-6 и TNF- $\alpha$ ; для ТКИМ общей сонной артерии – с вч-СРБ, IL-6 и VEGF; для ХС ЛПНП – с вч-СРБ, IL-6 и TNF- $\alpha$ ; для ТГ – с вч-СРБ, VEGF и Ag vWF. С величинами Апо В и Lp(a) оказались в достоверной связи все изученные провоспалительные и протромботические биомаркеры. Полученные данные могут быть интерпретированы как свидетельство тесного взаимодействия гипер-, дислипидемии, метаболических нарушений, провоспалительных и протромботических механизмов при СД 2 типа. Выступая в комплексе, эти многообразные факторы, вероятно, усиливают патофизиологические эффекты друг друга, формируют особое неблагоприятное микроокружение структур сосудистой стенки, что способствует ускорению атеросклеротического процесса и прогрессированию ИБС у лиц с диабетом.

В процессе проспективного наблюдения за больными клинико-инструментальные проявления прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения были отмечены в 38,4% наблюдений. По данным статистического анализа, факторами риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у больных с хронической ИБС и СД 2 типа явились: значения HbA1C  $\geq 7,5\%$ , индекса НОМА-IR  $\geq 5,0$ , триглицерид-глюкозного индекса  $\geq 8,5$ , мочевой кислоты  $\geq 450$  мкмоль/л, СКФ  $< 70$  мл/мин, ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35$  мм, ХС ЛПНП  $\geq 4,0$  ммоль/л, Апо В  $\geq 1,15$  мг/мл, Lp(a)  $\geq 190$  мкг/мл, вч-СРБ  $\geq 5,2$  МЕ/л, VEGF  $\geq 340$  пг/мл и Ag vWF  $\geq 240\%$ . При



сочетании хронической ИБС с СД 2 типа одновременно по 3 и более факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения имели место в 65,9% случаев, что подтверждает тенденцию к группированию таких факторов в негативные множества (кластеры). Степень повышения риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения значительно возрастала у лиц, имевших сочетания сразу нескольких из перечисленных факторов: при сочетании 3 из них риск увеличивался в 1,9 – 2,7 раза, 4 – в 2,6 – 3,4 раза,  $\geq 5$  – в 3,9-5,5 раза. Установленные факторы риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения могут быть использованы для повышения качества прогнозирования течения хронической ИБС у лиц с диабетом.

Принимая во внимание значительную распространенность высокоатерогенных дислипидемий при СД 2 типа и их выраженное неблагоприятное воздействие на течение диабета и ассоциированных с ним макро- и микрососудистых осложнений, использование гиполипидемической терапии у этих больных приобретает особую важность [93, 113, 116, 241]. Целенаправленное снижение уровней ХС ЛПНП с использованием статинов во многочисленных серьезных и ставших уже классическими исследованиях (таких как CARDS, ASCOT-LLA, TNT, JUPITER и др.) убедительно продемонстрировало благоприятные органопротекторные эффекты и улучшение прогноза при вторичной и первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений, в т. ч. у лиц с СД 2 типа [190, 243]. В то же время, было установлено, что гиполипидемическая монотерапия статинами, даже в высоких дозах, оказывается в части случаев недостаточной для достижения целевых уровней липидемии, а значит у таких больных задача по снижению сердечно-сосудистого риска остается не вполне решенной [168]. Последние годы плоскость активной гиполипидемической терапии (особенно при высоком сердечно-сосудистом риске, например, у лиц с комбинацией ИБС и диабета, у постинфарктных больных, при семейных

дислипидемиях) постепенно перемещается в сторону использования различных комбинаций статинов с нестатиновыми гиполипидемическими средствами, в первую очередь с теми, которые имеют «доказательную базу» благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз [42, 168, 203]. Одним из таких препаратов является ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб, который уже включен в отечественные и международные рекомендации по лечению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (включая больных с различными формами ИБС и диабетом) [68, 87]. Обычно он используется в добавление к статинам при их недостаточном эффекте, либо вместо них – при их плохой переносимости [168]. Вместе с тем, целый ряд аспектов его применения у больных с сочетанием хронической ИБС и СД 2 типа остается недостаточно изученным [194, 203]. Так, весьма ограничены данные о влиянии комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни Апо А1, Апо В и Lp(a), а также на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [168, 194]. Кроме того, неоднозначны данные о связи эффективности комбинированной гиполипидемической терапии с уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров [3, 25, 123, 139, 195, 231, 242]. Недостаточно данных о возможностях применения комбинации статинов с эзетимибом у больных, имеющих сочетание хронической ИБС, СД 2 типа и ассоциированных с диабетом поражений почек и печени, что особенно важно, учитывая высокую распространенность подобных сочетаний в рутинной клинической практике [24, 88, 98, 128].

Еще одним привлекательным и требующим дополнительного изучения компонентом современного комплексного лечения больных с СД 2 типа является использование препаратов класса глифлозинов [22, 116]. Исходно позиционированные лишь как неинсулиновые пероральные сахароснижающие препараты, они буквально за 5-7 последних лет бурно прогрессировали и достигли признанного статуса серьезных вазо-, кардио- и ренопротекторных препаратов, сфера применения которых перешагнула рубежи диабета и

распространилась уже на широкие недиабетические популяции больных (с хронической сердечной недостаточностью, с гломерулярными поражениями, с постковидным синдромом) [31, 66, 182, 221]. В нескольких недавних работах, носящих скорее предварительный характер, для глифлозинов показано наличие дополнительных гиполипидемических эффектов, хотя в качестве полноценных средств с гиполипидемическим потенциалом их не рассматривают [94, 97, 109]. Тем не менее, вопросы их сочетанного применения со статинами и возможного синергичного взаимодействия с ними весьма важны [116].

С учетом этого, в настоящем исследовании у 95 больных с хронической ИБС и СД 2 типа проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности трех гиполипидемических режимов. Все вошедшие в это исследование больные имели достаточно высокую приверженность к немедикаментозным и медикаментозным врачебным рекомендациям, удовлетворяли разработанным ранее критериям включения в исследование и исключения из него, и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем им разъяснялась необходимость соблюдать стандартные для хронической ИБС и для СД 2 типа рекомендации по изменениям образа жизни, у всех использовались адекватные их конкретной ситуации сахароснижающие, антитромботические, гипотензивные и антиангинальные лекарственные препараты. С использованием рандомизации (метод конвертов) были выделены 3 группы гиполипидемического лечения: 1-я (получала монотерапию статинами, в нее входили 39 больных); 2-я (получала статины в сочетании с эзетимибом, 29 больных) и 3-я (прием статинов в сочетании с дапаглифлозином, 27 человек). До начала исследования и при его завершении у больных выполняли клинико-лабораторное и инструментальное исследование для оценки эффективности проводимого лечения и контроля его безопасности. В ходе наблюдения предусматривались ежемесячные визиты к врачу, контроль уровней аминотрансфераз осуществляли 1 раз в 3 месяца.

Важным вопросом проведения гиполипидемической терапии является ее переносимость. Этот вид лечения рекомендуется проводить длительно, не делая перерывов (т. е. всячески избегать так называемых «статиновых каникул»), поскольку пауза в приеме гиполипидемических препаратов может быть ассоциирована с повышением сердечно-сосудистого риска [1, 14, 57]. Длительный и у многих больных постоянный режим приема гиполипидемических средств делает задачу контроля безопасности лечения особенно актуальной [26, 87, 101]. Все виды широко применяемых в настоящее время гиполипидемических препаратов (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9) характеризуются удовлетворительной переносимостью [68, 87, 90, 98]. В то же время, среди отечественных врачей широкой практики весьма распространены предубеждения в отношении безопасности этих медикаментозных средств [16, 28, 107, 143, 168]. Применение статинов нередко ограничено невысокими дозами, лечащие врачи опасаются использовать рекомендуемые авторитетными источниками дозы этих препаратов, способные снижать ХС ЛПНП на 30% и тем более на 50% от исходных величин, а ведь именно такие дозировки в крупных РКИ ассоциировались с улучшением сердечно-сосудистого прогноза, в том числе при СД 2 типа [107]. Ведущей причиной для подобной неуверенности является предполагаемый у статинов гепатотоксический потенциал [24, 98]. Кроме того, в течение последнего десятилетия опасения связывают и со способностью статинов несколько повышать риск развития СД 2 типа *de novo*, а также с их предполагаемой возможностью ухудшать когнитивную функцию у некоторых предрасположенных к этому больных [212]. Особенно сильны предубеждения в отношении безопасности комбинированной гиполипидемической терапии, которую используют в своих назначениях практически только специалисты-кардиологи, причем в основном практикующие в крупных городах [143, 168, 190, 203]. Именно опасения развития побочных эффектов, наряду конечно с экономическими причинами, являются ведущими сдерживающими факторами более широкого применения

современных эффективных и жизнеспасающих режимов гиполипидемического лечения в отечественной врачебной практике [28, 42, 47, 98, 143].

В реальности, как статины, так и нестатиновые гиполипидемические средства характеризуются достаточно удовлетворительной переносимостью, а риск развития побочных эффектов при их применении считают сравнимым с таковым при использовании других широко распространенных в кардиологической практике классов медикаментозных средств [16, 28, 42]. По образному выражению одного из наиболее авторитетных кардиологов мира Е. Braunwald, «наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие» [94]. Умеренное повышение уровней аминотрансфераз (чаще аланинаминотрансферазы – АЛТ) отмечается у 0,5 – 2% больных на фоне применения статинов, скорее в мощных и в высоких дозах. Клинически значимым при этом считают повышение АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы в 2 последовательных измерениях. Однако даже такое повышение АЛТ не рассматривают как проявление истинной гепатотоксичности. Обычно в таких случаях считают достаточным умеренное (в 2 раза) снижение дозы статинов, а затем (в случае уменьшения уровней аминотрансфераз) возможно осторожное повышение дозы статинов вновь. Поскольку прогрессирование печеночного поражения на фоне применения статинов является крайне редким, рутинный контроль АЛТ в ходе такого лечения в современных рекомендациях не требуется.

Наиболее частыми побочными эффектами статинов считают мышечные, включающие преимущественно миалгии (особенно крупных групп мышц нижних конечностей), которые регистрируются в обычной лечебной практике у 10-15% больных (в РКИ – у 2-3% по сравнению с 1% на плацебо) [45, 46]. У таких больных требуется контроль уровней креатинфосфокиназы, при их значениях в 4-6 раз выше нормы регламентируется пауза в приеме статина длительностью 4-6 недель, затем осторожное возобновление другого статина (а при возобновлении болевых ощущений в мышцах – и третьего статина), с

возможным использованием даже очень низких доз статинов (меньше стандартных минимальных, например, аторвастатина по 5 мг через день или 1-2 раза в неделю), за которыми признается определенную степень органопротекции [46]. При необходимости с целью приближения к целевым уровням ХС ЛПНП к статинам в этой ситуации могут добавляться нестатиновые гиполипидемические препараты [45].

В ряде РКИ и их мета-анализов установлено, что применение статинов ассоциировано с небольшим, но статистически значимым повышением риска развития СД 2 типа [16, 32, 42]. Степень этого риска ниже таковой при применении тиазидовых диуретиков и невазодилатирующих  $\beta$ -адреноблокаторов [151, 152]. Однако, наиболее важно то, что оказываемые статинами протекторные сердечно-сосудистые эффекты далеко превосходят связанное с их приемом небольшое повышение риска развития диабета [38, 153]. Показано, что при лечении статинами 255 человек в течение 4 лет можно ожидать дополнительно развития 1 случая СД 2 типа, за это время у них будут предотвращены 5,4 случая сердечно-сосудистых осложнений [30, 33, 67]. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9.696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA1C, сопутствующее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12% [43]. С учетом этого, эксперты указывают: врачам важно осознавать самим и убеждать своих больных в том, что несмотря на небольшое повышение уровней гликемии, сопровождающее прием статинов, соотношение риск – польза для этой группы препаратов явно благоприятствует их назначению у лиц с СД 2 типа (и факторами риска его развития) в сочетании с ИБС [16, 24, 28].

Имевшиеся ранее опасения возможности ухудшения когнитивной функции на фоне применения статинов и других гиполипидемических препаратов в настоящее время признаются не подкрепленными серьезными доказательствами; ввиду этого они не должны препятствовать назначению этих лекарственных средств лицам с соответствующими показаниями [212].

Эзетимиб в целом также характеризуется удовлетворительной переносимостью [68]. Среди его побочных эффектов повышение уровней аминотрансфераз и креатинфосфокиназы, головные боли, диспептические явления (запор, диарея, метеоризм), миалгии, кожные сыпи; частота этих эффектов, по данным РКИ, является сравнимой с таковой у плацебо [87]. Отметим здесь, что поскольку в реализации гиполипидемического действия эзетимиба, как и статинов, важную роль играют изменения метаболизма ХС ЛПНП в печени (уменьшение поступления ЛПНП в печень, повышение в гепатоцитах количества рецепторов к ЛПНП, возрастание захвата ими ЛПНП из циркулирующей крови), постольку повышение уровней печеночных ферментов при применении этих препаратов, по мнению ряда экспертов не представляет собой истинную гепатотоксичность [168]. Этот эффект скорее рассматривают как отражение того комплекса биологических процессов, которые происходят в гепатоцитах при перечисленных выше изменениях метаболизма ЛПНП, характеризуют его как вполне доброкачественный и не считают существенным препятствием для применения гиполипидемических средств в полном объеме [194]. Следует подчеркнуть, что хотя рутинный контроль уровней аминотрансфераз в рекомендациях экспертов при использовании этих препаратов не является обязательным, все же у лиц с достаточно высоким риском поражений печени (а многие больные с СД 2 типа имеют такой риск) тщательный регулярный контроль концентраций аминотрансфераз весьма желателен [203]. В настоящем исследовании этот контроль осуществлялся в динамике у всех больных не реже 1 раза в 3 месяца.

Проводимая в данном исследовании гиполипидемическая терапия, во всех ее вариантах, характеризовалась удовлетворительной переносимостью, ни в одном из случаев не возникло необходимости в его отмене в течение всего периода наблюдения. Важно, что этот позитивный результат был получен у довольно сложного контингента больных – все они имели СД 2 типа, ИБС, многие относились к старшим возрастным группам, часто имели такие состояния, как ДНП и НАЖБП; кроме того, использованные у них дозы

статинов были умеренными и высокими (а частота развития их побочных эффектов считается дозо-зависимой). Кроме того, часть больных получала статины в комбинации с эзетимибом, что несколько повышает риск увеличения уровней аминотрансфераз. Несмотря на эти факторы, печеночная переносимость лечения вполне обнадеживала. Так, показатель  $\Delta$  для динамики АЛТ в трех группах составлял за 3 месяца лечения от  $-1,7 \pm 3,4\%$  в группе статинов с дапаглифлозином до  $+6,9 \pm 5,2\%$  в группе статинов с эзетимибом, а через 6 месяцев – соответственно от  $-5,2 \pm 5,3\%$  до  $+9,9 \pm 3,7\%$ , без достоверных отличий по этому показателю между группами. Сходные динамические изменения были отмечены и для  $\Delta$  АСТ. Представляет интерес тот факт, что нарастание средних уровней аминотрансфераз практически отсутствовало при сочетанном использовании статинов с дапаглифлозином; клиническая значимость этого эффекта и его воспроизводимость требуют проведения дополнительных исследований. При индивидуальном анализе динамики уровней аминотрансфераз отмечено, что у 7,7% больных группы 1 (монотерапия статинами), у 6,9% – группы 2 (статины с эзетимибом) и у 7,4% – из группы 3 (статины с дапаглифлозином) на фоне лечения имело место повышение АЛТ до значений, превосходящих 3 верхних границы нормы при отсутствии столь же выраженного повышения концентраций АСТ. Вследствие этого во всех этих случаях доза статина была снижена в 2 раза, что сопровождалось снижением уровней АЛТ до нормальных в течение 2-6 недель без необходимости в отмене гиполипидемического лечения.

Кратко коснемся вопроса выбора конкретного статина для лечения больных с СД 2 типа в данном исследовании [68, 87]. По мнению ряда специалистов, для лиц с хроническими болезнями почек (в том числе с ДНП), в особенности при снижении их функции, среди статинов более оправдан выбор аторвастатина в сравнении с розувастатином, поскольку первый из них в меньшей степени выводится почками [88, 150, 179, 191]. В то же время, при вовлечении печени (например, при НАЖБП) более безопасным может оказаться розувастатин (имеющий более значимый ренальный компонент



метаболизма и выведения) [24, 95]. Автором в этой связи для лиц с сопутствующей ДНП избирался преимущественно аторвастатин, а при НАЖБП – преимущественно розувастатин, в обоих случаях осуществлялся дополнительный лабораторный контроль печеночной и почечной безопасности, как это и рекомендуется другими исследователями [24, 95, 207].

Миалгии отмечались в 10,3%, 13,7% и 11,1% случаях в 1, 2 и 3 группах, соответственно, различия между группами были недостоверны; все эти побочные эффекты развивались у больных, ранее имевших травматизацию мускулатуры нижних конечностей по спортивным или бытовым причинам, они не сопровождались повышением уровней креатинфосфокиназы ни в одном наблюдении и во всех случаях постепенно уменьшились и затем купировались; при этом в части случаев потребовалось уменьшение дозы статинов в 2 раза, а в 5 случаях – еще и смена розувастатина на аторвастатин или наоборот (в соответствии с имеющимися на этот счет рекомендациями [45, 46]). Среди наблюдавшихся больных на фоне применения гиполипидемической терапии не удалось отметить ни одного случая существенного ухудшения когнитивной функции или нарастания гипергликемии, который можно было бы связать с проводимым лечением (автор отдает отчет в сложности подобной оценки на столь небольшом по меркам РКИ и популяционных исследований количестве больных).

Отдельно следует рассмотреть вопрос переносимости глифлозинов [109]. Стандарным следствием их применения является глюкозурия, повышающая риск активации инфекций мочевой системы (особенно у лиц с исходно повышенным таким риском, в особенности у пожилых женщин, нередко и без этого фактора склонных к рецидивирующим мочевым инфекциям), в том числе грибковых [116]. По данным РКИ, частота возникновения этого побочного эффекта при использовании глифлозинов была несколько выше, чем у плацебо; обычно для профилактики этих явлений эксперты рекомендуют соблюдение стандартных гигиенических мероприятий, а для купирования считают достаточным применение обычных для таких

случаев антибактериальных (уросептических) режимов лечения [122]. В настоящем исследовании среди больных, получавших дапаглифлозин, в 11,1% наблюдений имели место эпизоды дискомфорта при мочеиспускании, которые в 2 из 3 случаев сопровождались появлением лейкоцитурии и трактовались как эпизоды мочевой инфекции. Ранее у всех этих больных (это были лица женского пола) рецидивирующие инфекции мочевой системы имели место. Развившиеся эпизоды во всех случаях были достаточно просто устранены приемом общепринятых антибактериальных препаратов, и в последующем, на фоне начатой стандартной профилактической терапии, не возобновлялись.

Статины являются доминирующим классом гиполипидемических средств, что связано с их высокой гиполипидемической и органопротекторной эффективностью, значительной изученностью, хорошо доказанным благоприятным воздействием на сердечно-сосудистый прогноз у самых разных категорий больных, удовлетворительной переносимостью и достаточно хорошей доступностью [16, 24, 28, 42, 87, 90]. Именно к статинам обычно добавляются все другие классы гиполипидемических средств при проведении комбинированного гиполипидемического лечения. Ввиду наличия у статинов всех этих благоприятных характеристик, они в настоящем исследовании явились базовым классом всех трех применявшихся режимов лечения [104, 107]. Следует отметить, что несмотря на очень обширный объем данных литературы, посвященной статинам при СД 2 типа и хронической ИБС, и здесь имеется целый ряд недостаточно изученных вопросов. Так, недостаточно ясны связь эффективности и безопасности применения статинов с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с диабетом, ограничены и противоречивы также данные об особенностях влияния статинов на липидный профиль у лиц с разной степенью активации провоспалительных и протромботических биомаркеров [16, 24, 28, 42, 104].

В настоящей работе мощные статины (аторвастатин или розувастатин) в умеренных и высоких дозах использовались в режиме монотерапии у 39

больных с хронической ИБС и СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями, они также составляли базу комбинированной гиполипидемической терапии, для чего их сочетали с эзетимибом или с дапаглифлозином. Монотерапия статинами ассоциировалась с достоверным уменьшением уровней атерогенных липидов, включая ОХС, ХС ЛПНП, Апо В, а также с уменьшением ТКИМ общей сонной артерии и улучшением реактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Следует также отметить благоприятные тенденции к снижению ТГ, Lp(a) и к повышению Апо А1 и ХС ЛПВП, не достигшие, однако, степени статистической достоверности. Позитивные эффекты статинов на липидный профиль и на структурно-функциональные сосудистые показатели отражают значимый вазопротекторный потенциал этого класса лекарственных средств.

Существенной является продемонстрированная для различных режимов гиполипидемического лечения связь его эффективности с исходными уровнями атерогенных липидов и со значениями провоспалительных биомаркеров, таких как вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ . Лица, имевшие до начала лечения уровни вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , ХС ЛПНП, ТГ, Апо В и Lp(a), превышающие значения медианы этих показателей, демонстрировали в ходе гиполипидемической терапии более выраженную степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии. Также установлено наличие связей между эффективностью лечения, с одной стороны, и уровнями мочевой кислоты, метаболическими индексами, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, с другой стороны. Эти данные позволяют существенно дополнить имеющиеся представления о роли гиполипидемического лечения в реализации благоприятных эффектов на инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, процессы воспаления, а также о его позитивном воздействии на структурно-функциональные сосудистые показатели.

Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб представляет относительно более новый в сравнении со статинами гиполипидемический препарат, является пока единственным представителем этой группы,

доступным для широкого клинического применения [87, 203]. Он блокирует захват как поступившего с пищей, так и выведенного с желчью ХС на уровне микроворсинок тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1) без нарушения всасывания других жирорастворимых нутриентов [68]. При этом уменьшается поступление ЛПНП в печень, повышается количество рецепторов к ЛПНП, пропорционально возрастает их захват из циркулирующей крови и соответственно снижаются уровни ХС ЛПНП и других атерогенных компонентов липидного профиля крови [168]. Изолированный прием эзетимиба (без статинов) позволяет уменьшить уровни ХС ЛПНП на 15-22%, ТГ – на 8% [87, 203]. Эзетимиб имеет представительную «доказательную базу» благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, в т. ч. при СД 2 типа [194]. В масштабном РКИ IMPROVE-IT (18.144 больных с острым коронарным синдромом, из них 4.533 - с СД 2 типа) он продемонстрировал дополнительные к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов при СД 2 типа оказалась даже выше, чем без диабета [68, 194, 203]. С учетом этих данных, эзетимиб вошел в актуальные в настоящее время международные и отечественные рекомендации по вторичной и первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний; его применение при СД 2 типа с дислипидемиями и/или ИБС считается показанным обычно в добавление к статинам, если на фоне максимально переносимых доз последних уровни ХС ЛПНП удерживаются  $\geq 1,8$  ммоль/л [68, 194]. Также он может использоваться и вместо статинов, при их непереносимости [87, 203].

Несмотря на перечисленные выше позитивные моменты, в отечественной лечебной практике эзетимиб используется весьма нечасто, в основном у лиц с семейными формами гиперлипидемий; а в остальных случаях его назначение носит скорее спорадический характер [68, 168, 194]. В то же время, по данным ряда регистров западных стран, за последние годы частота его применения у лиц с хронической ИБС в некоторых странах Европы достигает уже 17-35%,

что для препарата второго ряда, каким является эзетимиб, представляет довольно серьезный показатель [168, 194].

Целый ряд аспектов применения эзетимиба у больных с сочетанием хронической ИБС и СД 2 типа остается недостаточно изученным [68, 168, 194]. Так, весьма ограничены данные о влиянии комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни Апо А1, Апо В и Lp(a), а также на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [68, 194]. Кроме того, неоднозначны данные о связи эффективности комбинированной гиполипидемической терапии с уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров. Недостаточно данных о возможностях применения комбинации статинов с эзетимибом у больных, имеющих сочетание хронической ИБС, СД 2 типа и ассоциированных с диабетом поражений почек и печени, что особенно важно, учитывая высокую распространенность подобных сочетаний в рутинной клинической практике [87, 203].

Учитывая его высокую гиполипидемическую эффективность (особенно при добавлении к статинам), подтвержденные органопротекторные свойства и благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, изученность у лиц с СД 2 типа и удовлетворительную переносимость, а также принимая во внимание появление генерических форм препарата, повышающих его доступность для больных, эзетимиб был выбран в качестве компонента одного из режимов комбинированной гиполипидемической терапии в настоящем исследовании.

Для комбинации статинов с эзетимибом в сравнении с монотерапией статинами в данной работе показаны более значительная степень снижения атерогенных компонентов липидного спектра и более выраженное благоприятное влияние на структурно-функциональные сосудистые показатели. Полученные результаты, свидетельствующие о дополнительных позитивных эффектах комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба, в сочетании с данными о его удовлетворительной

переносимости, о чем указывалось выше, позволяют говорить о возможности его более широкого применения, возможно даже за пределами сферы его назначения, которую предписывают действующие рекомендации. Назначение эзетимиба может быть оправдано не только при недостаточной эффективности высоких (или максимально переносимых) доз статинов, либо при противопоказаниях к их назначению, но и в добавление к умеренным дозам статинов. Подобный вариант назначения препарата может обеспечить получение дополнительных позитивных эффектов на липидный профиль, что в особенности важно для лиц с комбинацией ИБС и СД 2 типа, которые с высокой частотой имеют атерогенные дислипидемии. Специально отметим удовлетворительную переносимость и высокую эффективность комбинации статинов с эзетимибом в двух довольно проблемных группах больных с СД 2 типа – имеющих ДНП и имеющих НАЖБП.

Кратко отметим здесь, что развитие ДНП у лиц с СД 2 типа представляет один из классических вариантов микрососудистых нарушений, на тканевом уровне характеризуется формированием нодулярного гломерулосклероза, возможно с тубулоинтерстициальными нарушениями, и нередко определяет прогноз заболевания [243]. В западных странах ДНП – наиболее частая причина терминальной почечной недостаточности у лиц, находящихся на лечении программным гемодиализом [179]. И если при выраженной и терминальной почечной недостаточности место гиполипидемической терапии в лечебной тактике весьма спорно, то при сохранной функции почек и при начальном и умеренном ее снижении у лиц с гломерулярными поражениями (включая ДНП) ее позиции активно обсуждаются [191]. На этот счет высказываются неоднозначные точки зрения. Одни исследователи отмечают общность патогенеза атеросклеротических поражений и таких изменений в почечных структурах, как гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз, при этом полагают перспективным использование гиполипидемических препаратов, которые могли бы замедлить прогрессирование этих почечных поражений [88]. На этот счет уже

представлены данные экспериментальных исследований на животных, а также небольшие по размеру клинические работы [150]]. Другие специалисты к подобному применению гиполипидемических препаратов относятся скептически [191]. Полученные в настоящей работе результаты позволяют поддержать позицию тех авторов, которые считают применение гиполипидемических средств, в том числе в виде комбинаций, перспективным лечебным подходом при паренхиматозных почечных поражениях, включая ДНП.

Липидным нарушениям отводят важное место в становлении и развитии НАЖБП, включая лиц с ожирением, метаболическим синдромом и с СД 2 типа [95]. Последние годы высказывается точка зрения о том, что НАЖБП является «печеночным проявлением СД 2 типа», при этом атерогенные гипер- и дислипидемии в ее развитии играют ключевую роль [88, 98]. В течение нескольких лет в лечении НАЖБП, в т. ч. при СД 2 типа все активнее используют гиполипидемические препараты, главным образом статины, которые не только уменьшают выраженность липидных нарушений, но потенциально могут и уменьшить темп прогрессии стеатоза печени при НАЖБП, т. е. обеспечить гепатопротекторный эффект [95, 98, 128, 177]. Данные о возможности применения с этой целью эзетимиба крайне ограничены [194]. Полученные в настоящей работе результаты, говорящие об удовлетворительной переносимости (в т. ч. и в отношении уровней аминотрансфераз) статинов (предпочтительно розувастатина, ввиду его выведения преимущественно почками), а также статинов с эзетимибом, их позитивных липидных и вазопротекторных эффектов при сочетании хронической ИБС, СД 2 типа и НАЖБП, позволяют считать возможным и более широкое применение этой комбинации в этой категории больных.

Значительный интерес представляет вопрос о возможности наличия гипогликемического компонента в структуре эффектов у такого ценного для клиники внутренних болезней класса лекарственных средств, которым являются глифлозины [116, 122]. С ними за последние годы проведено уже

несколько десятков серьезных РКИ, немало больших исследований продолжается и планируется [94]. Имеющиеся уже сейчас данные позволяют характеризовать глифлозины, как лекарственные средства с обширным органопротекторным потенциалом, выходящим за пределы эндокринологии, и распространяющимся также на кардиологию, нефрологию, гепатологию, а возможно и ряд других областей внутренней медицины [109, 116, 122]. В дополнение к разнообразным органопротекторным действиям, глифлозины способны отчетливо улучшать сердечно-сосудистый и почечный прогноз у лиц с СД 2 типа с поражениями сердца и почек, а также у лиц с подобными нарушениями, но без диабета [97, 109]. По сути дела, глифлозины постепенно занимают позиции, которые возможно позволят назначать их в терапевтической сфере столь же широко (или по крайней мере почти так же широко), как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / сартаны, статины и ацетилсалициловую кислоту.

Между тем, по мнению одного из наиболее авторитетных и осведомленных кардиологов мира, E. Braunwald, обширный обзор под главным авторством которого опубликован в начале 2023 г., точные механизмы многообразных позитивных эффектов глифлозинов на различные ткани, а также на сердечно-сосудистый и почечный прогноз во многом остаются неясными [94]. Предложено множество патофизиологических объяснений этих эффектов, включая само снижение гликемии, уменьшение артериального давления и массы тела, улучшение метаболизма энергии в миокарде, замедление ремоделирования сердца, уменьшение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, снижение активации симпатической системы, уменьшение аутофагии и лизосомальной деградации миокардиоцитов, снижение оксидативного стресса, противовоспалительное, антифибротическое, вазодилатирующее и гипоурикемическое действие, однако выделить ведущий из них пока не представляется возможным [94]. В число потенциальных механизмов благотворного влияния глифлозинов на прогноз ряд авторов предлагает включать и их позитивное действие на обмен



липидов, многие аспекты которого изучены недостаточно [109]. В этой связи относительно более известными являются эффекты глифлозинов по снижению инсулинорезистентности и оксидативного стресса, их влияние на уровни кетонов и свободных жирных кислот. Yaribeugi H. et al постулируют по меньшей мере 5 возможных клеточных механизмов, посредством которых глифлозины могут оказывать воздействие на атерогенез, относя к ним биогенез липидов (снижение липогенеза и усиление липолиза), процессы окисления липидов, их транспорта, биосинтеза ХС, окисления свободных жирных кислот [176]. Суммируя имеющиеся в современной литературе данные, эти авторы считают, что глифлозины наряду с тем, что являются многообещающими сахароснижающими и органопротекторными средствами, представляют особую ценность для лиц с гипер- и дислипидемиями, подчеркивая при этом необходимость дальнейшего изучения особенностей и деталей их гиполипидемических эффектов [94, 176].

Характер гиполипидемических влияний глифлозинов и их происхождение активно дебатированы. Так, в исследовании Calarkulu M. et al. применение дапаглифлозина в течение 6 месяцев в дозе 10 мг/сут приводило к уменьшению уровней ХС ЛПНП в среднем на 0,35 ммоль/л, что можно рассматривать как довольно выраженное гиполипидемическое действие [96]. Напротив, ряд исследователей подобного позитивного действия от использования дапаглифлозина отметить не смогли. Еще в одном сообщении (Scherthaner et al) прием канаглифлозина в дозе 300 мг/сут в течение 52 недель ассоциировался наоборот с повышением уровней ХС ЛПНП в среднем на 11,7% в сравнении с исходными [241]. По данным Hayashi T. et al, Szekeres Z., et al, это кажущееся противоречие может быть объяснено тем фактом, что глифлозины способны уменьшать уровни наиболее атерогенных субклассов ЛПНП, а именно III и IV, т.е. малых плотных частиц, в том числе модифицированных (окисленных и гликированных), при этом возможно некоторое повышение уровней их антиатерогенных субклассов (I и II) [114, 222]. Полагают, что эти влияния являются общими для всего класса

глифлозинов и могут играть значимую роль в реализации уже доказанных в РКИ кардиопротекторных свойств этих препаратов [114, 222]. Еще одним позитивным липидным эффектом глифлозинов может явиться их способность значимо увеличивать уровни ХС ЛПВП (Kamijo Y. et al.), однако эти данные, как и другие представленные выше, требуют дополнительного изучения [198].

Принимая во внимание ценные сахароснижающие и органопротекторные свойства дапаглифлозина, его благоприятное влияние на сердечно-сосудистый и почечный прогноз (в том числе при ДНП), недавно появившиеся данные о возможном гепатопротекторном действии (в т. ч. при НАЖБП у лиц с СД 2 типа), а также результаты, свидетельствующие о возможности наличия у этого препарата гиполипидемических эффектов, и его относительную доступность, дапаглифлозин также был выбран в качестве одного из компонентов комбинированного гиполипидемического лечения. При этом автор понимает условность обозначения дапаглифлозина термином «гиполипидемический» препарат, поскольку данные литературы на этот счет пока являются предварительными и требуют основательного подтверждения в крупных работах.

В настоящей работе в относительно небольшой группе из 27 больных комбинация дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут в сочетании со статинами в умеренных и высоких дозах у лиц с СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями и хронической ИБС, смогла продемонстрировать целый ряд важных эффектов в сравнении как с монотерапией статинами в тех же дозах (39 больных) так, и с комбинацией статинов с эзетимибом (29 человек). Так, сочетание статинов с дапаглифлозином в меньшей степени способствовало повышению средних уровней аминотрансфераз в процессе лечения, и хотя этот эффект был представлен в виде тенденции и различия между группами оказались недостоверными, но при подтверждении таких данных в более крупных группах больных он может быть важным для клинического применения. Далее, сочетание статинов с дапаглифлозином также демонстрировало повышение позитивных гиполипидемических и вазопротекторных эффектов в

сравнении с монотерапией статинами, по выраженности этих позитивных действий приближаясь к комбинации статинов с эзетимибом. Наконец, в отдельно выделенных группах лиц с СД 2 типа и хронической ИБС в сочетании с ДНП и с НАЖП, комбинация статинов с дапаглифлозином также демонстрировала позитивное действие на липидный профиль, метаболические индексы и органопротекторные эффекты. Все эти результаты позволяют рассматривать комбинацию статинов с глифлозинами как весьма перспективную и заслуживающую самого пристального внимания врачей при выборе тактики гиполипидемического лечения у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, а также при диабете с гипер- и дислипидемиями в целом.

В целом, в течение периода наблюдения за 95 больными, которые получали гиполипидемическую терапию, в 20,0% случаев имело место ухудшение клинической картины ИБС, потребовавшее госпитализации в кардиологическое отделение, причем в части наблюдений возникла необходимость в выполнении экстренной коронарной реваскуляризации. Еще в 5,3% случаев имели место госпитализации в эндокринологическое отделение для коррекции возникавшей нестабильности гликемии. У остальных 74,7% больных течение как ИБС, так и диабета за время наблюдения не имело ухудшения, при этом в 28,4% случаев на фоне проводимого лечения отмечено уменьшение выраженности имевшейся у них стенокардии по меньшей мере на 1 функциональный класс. С целью установления критериев прогнозирования эффективности гиполипидемического лечения для лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа среди общего количества больных, для которых имелись результаты 6-месячного наблюдения с регулярным приемом гиполипидемической терапии, была выделена группа лиц, у которых это лечение оказалось более эффективным, при удовлетворительной его переносимости. С этой целью оценивали изменения следующих параметров:  $\Delta$  ОХС,  $\Delta$  ХС ЛПНП,  $\Delta$  ТГ,  $\Delta$  ХС ЛПВП,  $\Delta$  Апо А1,  $\Delta$  Апо В,  $\Delta$  Lp(a),  $\Delta$  ТКИМ общей сонной артерии,  $\Delta$

процента изменения индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Критерием более высокой эффективности лечения считали сочетание благоприятных изменений не менее чем в 3 из перечисленных 9 показателей на величину  $\geq$  Me  $\Delta$ , обязательно в сочетании с отсутствием повышения гликированного гемоглобина, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения. Удовлетворяли этим критериям более высокой эффективности лечения 57,9% больных. Проведенный статистический анализ с использованием  $\chi^2$ , позволил отнести к критериям более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа такие факторы как (в порядке снижения статистической значимости) возраст больных  $\geq$  60 лет, ТКИМ общих сонных артерий  $\geq$  1,35 мм, давность диабета  $\geq$  10 лет, мужской пол, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием дапаглифлозина, уровни вч-СРБ  $\geq$  5,2 МЕ/л, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, концентрации IL-6  $\geq$  8,4 пг/мл, исходный уровень ХС ЛПНП  $\geq$  4,0 ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба. Как видим, наряду с традиционными и ожидаемыми факторами, которые могли бы определять эффективность лечения (пол, возраст, перенесенный инфаркт миокарда, уровни ХС ЛПНП), связь с эффективностью терапии также продемонстрировали ряд исследованных биомаркеров и параметры сосудистого ремоделирования. При этом важно, что эффективность гиполипидемической терапии оказалась более высокой при исходно более неблагоприятном подборе этих факторов, что вполне закономерно, поскольку известно, что при более значительном исходном уровне риска влияние мощных лечебных режимов способно обеспечить пропорционально более значительную степень снижения такого риска. Существенно, что в число критериев более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа вошли оба режима комбинированной гиполипидемической терапии (как с

эзетимибом, так и с дапаглифлозином), что дополнительно подчеркивает возможности и перспективность их более широкого использования в рутинной клинической практике у таких больных. Разработанные критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа могут быть полезны для улучшения тактики комбинированного медикаментозного лечения у больных этой категории.

## ВЫВОДЫ

1. Больные с СД 2 типа характеризовались наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска, включая АГ в 81,9% случаев, уровни индекса массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$  в 62,3%, ранние атеросклеротические сердечно-сосудистые нарушения в семейном анамнезе в 59,4%, курение в 42,7%. ИБС имела место у всех больных, ДНП была представлена в 40,5% наблюдений, НАЖБП – в 35,5%.

2. Различные нарушения липидного профиля имелись у всех лиц с СД 2 типа, в том числе уровни ХС ЛПНП  $> 3 \text{ ммоль/л}$  в 85,5% случаев, ХС ЛВНП  $< 1,2 \text{ ммоль/л}$  – в 67,4%, ТГ  $> 1,7 \text{ ммоль/л}$  – в 65,9%, Апо А1  $< 1,5 \text{ мг/мл}$  – в 86,2%, Апо В  $> 1,1 \text{ мг/мл}$  – в 64,5%, Lp(a)  $> 170 \text{ мкг/мл}$  – в 88,4% наблюдений. У одного и того же больного различные нарушения липидного профиля были представлены в многочисленных комбинациях.

3. Концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста и антигена фактора Виллебранда у больных с хронической ИБС и СД 2 типа оказались достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Уровни этих биомаркеров имели статистически значимые многообразные связи с исходными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных, включая особенности СД 2 типа, уровни метаболических индексов и липидных параметров.

4. Факторами риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у лиц с хронической ИБС и СД 2 типа явились: значения  $\text{HbA1C} \geq 7,5\%$ , индекса  $\text{НОМА-IR} \geq 5,0$ , триглицерид-глюкозного индекса  $\geq 8,5$ , мочевой кислоты  $\geq 450 \text{ мкмоль/л}$ , СКФ  $< 70 \text{ мл/мин}$ , ТКИМ общей сонной артерии  $\geq 1,35 \text{ мм}$ , ХС ЛПНП  $\geq 4,0 \text{ ммоль/л}$ , Апо В  $\geq 1,15 \text{ мг/мл}$ , Lp(a)  $\geq 190 \text{ мкг/мл}$ , вч-СРБ  $\geq 5,2 \text{ МЕ/л}$ , VEGF  $\geq 340 \text{ пг/мл}$  и Аг vWF  $\geq 240\%$ .

5. При сочетании СД 2 типа с хронической ИБС различные варианты гиполипидемического лечения удовлетворительно переносились. Комбинации

статинов с эзетимибом и статинов с дапаглифлозином в сравнении с монотерапией статинами демонстрировали более выраженное гиполипидемическое действие и более выраженное благоприятное влияние на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы.

6. У больных, имевших наряду с СД 2 типа и хронической ИБС также ДНП и НАЖБП, переносимость гиполипидемической терапии также была удовлетворительной; позитивные эффекты на липидный профиль и вазопротекторное действие были более значительными при использовании комбинированных вариантов гиполипидемического лечения в сравнении с монотерапией статинами.

7. Критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст  $\geq 60$  лет, ТКИМ общих сонных артерий  $\geq 1,35$  мм, давность диабета  $\geq 10$  лет, мужской пол, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием дапаглифлозина, уровни вч-СРБ  $\geq 5,2$  МЕ/л, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, концентрации IL-6  $\geq 8,4$  пг/мл, исходный уровень ХС ЛПНП  $\geq 4,0$  ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества прогнозирования течения атерогенных гипер- и дислипидемий у лиц с СД 2 типа рекомендуется использование установленных факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения. Эти критерии прогнозирования могут использоваться врачами терапевтами, семейными врачами, эндокринологами, кардиологами, нефрологами и гастроэнтерологами, как в амбулаторной практике, так и в условиях стационаров. Для этого наряду со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями больных рекомендуется оценка уровней гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности и триглицерид-глюкозного, уровней урикемии, состояния функции почек, ХС ЛПНП, Апо В, ТКИМ общей сонной артерии, а также вч-СРБ, VEGF и Ag vWF.

2. Для контроля атерогенных гипер- и дислипидемий больным с СД 2 типа в комбинации с хронической ИБС рекомендуется использование гиполипидемических препаратов, при этом среди статинов при сочетании с ДНП следует применять аторвастатин, а при наличии НАЖБП – розувастатин. Для получения более значительного благоприятного влияния на липидный профиль и более существенного вазопротекторного эффекта более широко рекомендуется назначать комбинированное гиполипидемическое лечение, включающее сочетания статинов с эзетимибом или с дапаглифлозином. С целью обеспечения безопасности гиполипидемического лечения, требуется отбор больных для его проведения, а также клинико-лабораторный контроль, с оценкой приверженности, жалоб, уровней аланинаминотрансферазы в динамике, а при необходимости – других печеночных ферментов и креатинфосфокиназы.

3. У лиц с сочетанием СД 2 типа и хронической ИБС с целью улучшения лечебной тактики рекомендуется применение установленных критериев более высокой эффективности гиполипидемического лечения; при



этом целесообразно оценивать их демографические особенности (пол, возраст), давность диабета, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, уровни ХС ЛПНП, вч-СРБ и IL-6, ТКИМ общих сонных артерий, а также учитывать возможность проведения комбинированного гиполипидемического лечения с использованием сочетания статинов с дапаглифлозином или с эзетимибом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- Ag vWF – антиген фактора Виллебранда  
АГ – артериальная гипертензия  
АЛТ – аланинаминотрансферазы  
Апо А1 – аполипопротеин А1  
Апо В – аполипопротеин В  
АСТ – аспаргатаминотрансферазы  
БЦА – брахиоцефальные артерии  
вч СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
ДНП – диабетическая нефропатия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КДР – конечный диастолический размер  
ЛВНП – липопротеиды высокой плотности  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НГЛТ-2 – натрий – глюкозный ко-транспортер-2  
ОХС – общий холестерин  
РГ – реактивная гиперемия  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТГ – триглицериды  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ФК – функциональный класс  
ХС – холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
DT – время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ  
HbA1C – гликозилированный гемоглобин  
IL-6 – интерлейкин-6  
IVRT – время изоволюмического расслабления  
Lp (a) – липопротеин (a)  
PCSK9 – фермент пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

НОМА-IR – индекс инсулинрезистентности

НОМА-В – индекс глюкозотоксичности

$\chi^2$  критерий Хи-квадрат Пирсона

$\omega 3$ -ПНЖК –  $\omega 3$ -полиненасыщенные жирные кислоты

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [Текст] / F. Cosentino [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 38–39.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный). – Москва, 2021. – 236 с.
3. Аметов, А. С. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении [Текст] / А. С. Аметов, Е. А. Тертычная // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – С.25–33
4. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V [Текст] / Н. В. Погосова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, №.– С. 27–39. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2739>
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / Ж. Д. Кобалава [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149–218.
6. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр [Текст] / В.В. Кухарчук [и др.] //.- 2020. - № 1(38). – С. 7-42.
7. Атеросклероз периферических артерий и показатели низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / В. В. Генкель [и др.] // Журнал сахарного диабета. – 2018. – № 3. – С. 178–185.

8. Ахмеджанов, Н. М. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы [Текст] / Н. М. Ахмеджанов, Д. В. Небиеридзе, А. С. Сафарян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т.14, №6. – С. 917–921. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921>

9. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных [Текст] / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2021. – № 1 (66). – С. 64–73.

10. Барбараш, О. Л. Контроль липидов у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда — эффективный инструмент управления сердечно-сосудистым риском / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Атеротромбоз. – 2017. – № 1. – С. 94–104.

11. Бирюкова, Е. В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию [Текст] / Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 48–52.

12. Бубнова, М.Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности [Текст] / М. Г. Бубнова // CardioСоматика. – 2017. –Т. 8, №2. – С. 51–58.

13. Влияние сахарного диабета второго типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / А. Н. Сумин [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 11. – С. 33–41.

14. Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика [Текст] / Блохина А.В. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, №8. – С. 3369.

15. Гоголашвили, Н. Г. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири [Текст] /

Н. Г. Гоголашвили, Р. А. Яскевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №20(8). – С31 – 35.

16. Гоголашвили, Н.Г. Аторвастатин – 20 лет в борьбе за жизнь [Текст] / Н. Г. Гоголашвили // Российский кардиологический журнал. – 2018. - Т.2, №154. – С. 134–149

17. Давыдчик, Э. В. Прогнозирование неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Э. В. Давыдчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17. – № 6. – С. 644–649. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-644-649>

18. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом [Текст] / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Журнал сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, 1S. – С. 1–112.

19. Демидова, Т. Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии [Текст] / Т. Ю. Демидова, С. Г. Занина // Журнал сахарный диабет. – 2020. – Т.23, № 5. – С. 467–474.

20. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования [Текст] / П. Г. Караваев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24 (11). – С. 42–47.

21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр [Текст] / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 1, №38. – С. 7–40.

22. Драпкина О.М. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации [Текст] / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, В. Н. Ларина // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №4. – С.130–136.

23. Дудинская, Е.Н. Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения [Текст] / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // FOCUS Эндокринология. – 2021. – Т.2, №2. – С. 38–44
24. Казюлин А.Н. Статины и печень: взгляд гастроэнтеролога [Текст] / А. Н. Казюлин // Consilium Medicum. – 2017. –Т.19, №10. – С. 89–95.
25. Караваева, Т. М. Процессы перекисного окисления в норме и патологии – новые аспекты [Текст] / Т. М. Караваева, М. В. Максименя, М. Э. Шайхеева // Актуальные проблемы патофизиологии : научно-практическая конференция с международным участием. – Чита, 2020. – Т. 28. – С. 43.
26. Карпов, Ю.А. Группы пациентов с атеросклерозом, требующие особого внимания и использования интенсивной липидснижающей терапии с помощью ингибиторов PCSK9 [Текст] / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии – 2019. – №1. – С.34–43
27. Карпов, Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES [Текст] / Ю. А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, №6. – С.922–934.
28. Карпов, Ю.А. Статины как препараты первой линии профилактики и лечения атеросклероза и связанных с ним заболеваний [Текст] / Ю. А. Карпов// Атмосфера. Новости кардиологии. – 2018. – №1. – С.3–10
29. Кирилюк, М. Л. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы [Текст] / М. Л. Кирилюк, В. А. Ищенко // Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15, № 7. – С. 567–575.
30. Климонтов, В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете [Текст] / В.В. Климонтов // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №10. – С. 80–87,

31. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность [Текст] / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017 – Т. 18, № 1. – С. 3–40.
32. Кобалава Ж.Д. Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год. / Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарев, С. В. Виллевалде // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, №9. – С.89–99. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99>
33. Кобалава, Ж. Д. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов [Текст] / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8. – С. 79–91.
34. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №9. – С.44–51. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>
35. Кудина, Е.В. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы [Текст] / Е.В. Кудина, И.А. Самкова, В.Н. Ларина // Consilium Medicum. –2020. – Т. 22, №10. – С. 55–60.
36. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины [Текст] / А. В. Блохина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17, №1. – С. 4–10.
37. Мкртумян, А. М. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [Текст] / А. М. Мкртумян, Т. Н. Маркова, Н. К. Мищенко // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24б, № 3. – С. 291–299.
38. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных бронхиальной астмой [Текст] / А. П. Ребров [и др.] // Пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 38–44.



39. Опыт применения ацетилсалициловой кислоты у коморбидного пациента с ИБС и СД 2-го типа [Текст] / Г. Н. Гороховская [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 16. – С. 54-60.

40. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк, 2006. – 214 с.

41. Особенности течения и лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Н. Г. Беляева [и др.] // Медицинский альманах. – 2020. – Т. 3, №64. – С. 86–90.

42. Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога [Текст] / Остроумова О.Д. // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20, №1. – С.38–44.

43. Отто, К. М. Клиническая эхокардиография: практическое руководство [Текст] / К. М. Отто ; пер. с англ.; под ред. М. М. Галагудзы, Т. М. Домницкой, М. М. Зеленикина, Т. Ю. Кулагиной, В. С. Никифорова, В. А. Сандрикова. – Москва : Логосфера, 2019. – 1352 с.

44. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? [Текст] / Е. Ю. Васина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 211–218.

45. Петров, В. И. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т.9, №3. – С. 247–250.

46. Полиморфизм гена SLCO1B1\*5, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (саха) [Текст] / Я.В. Чертовских [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – № 14(1). – С.54–58

47. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) [Текст] / С. Ю.

Марцевич [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т.18, №1. – С. 73-78.

48. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, №4. – С. 62-67.

49. Результаты клинического исследования FOURIER. Новые возможности лечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). // Российский кардиологический журнал. – 2017. –Т. 5, №145. – С.85–90. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>

50. Савченко, В.В. Белки и липиды. Биохимическая роль в организме человека. Практические рекомендации к формированию повседневного рациона, содержащего белки и липиды [Текст] / В. В. Савченко, Н. Е. Захаров // Актуальные вопросы современной науки и образования. – 2022. – С. 35-38.

51. Сагайдачный, А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения [Текст] / А. А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5–22.

52. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп [Текст] / А. А. Гарганеева [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – № 2 (21). – С. 105–112.

53. Сахарный диабет 2 типа у взрослых [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, 2S. – С. 4–102.

54. Сахарный диабет. Руководство для врачей [Текст] / под редакцией Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк, 2022.

55. Сергиенко, И. В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения [Текст] / И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук. – Москва, 2017. – 142 с.

56. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О. Д. Остроумова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. №4. – С. 81–94.

57. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований [Текст] / В. В. Салухов [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – № 3. – С. 193–205.

58. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С. 98–111.

59. Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций) [Текст] / А. Г. Евдокимова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – №21 (5). – С. 69–77.

60. Современные медикаментозные подходы к контролю гликемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов [Текст] / А. Э. Багрий [и др.] // Фарматека. – 2021. – № 4. – С. 69–72.

61. Сорокина, А.Г. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции [Текст] / А. Г. Сорокина, Я. А. Орлова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 142–147.

62. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа [Текст] / Т. И. Петелина [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 194–200.

63. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / О. Л. Барабаш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 201–250.

64. Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполипидемической терапии [Текст] / А. В. Сусеков // Consilium Medicum. – 2022. – Т.24, №1. – С. 20–27.

65. Тимошенко, Н. А. Метаболическая кардиомиопатия. современное состояние проблемы [Текст] / Н. А. Тимошенко, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Атеросклероз. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 65–76.

66. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 [Текст] / С. Н. Терещенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 311–374.

67. Шуневич В.Д. Структура и частота смертельных осложнений сахарного диабета по данным медицинских свидетельств о смерти [Текст] / В.Д. Шуневич // Социальные аспекты здоровья населения – 2021. – Т.67, №6. – С. 12.

68. Эзетимиб в современной гиполипидемической терапии [Текст] / В. П. Вдовиченко [и др.] // Медицинские новости. – 2021. – №6. – С. 53–56.

69. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. [Текст] / И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – Т.4, №33. – С.8–16

70. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза [Текст] / О. В. Фатенков [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2018. – № 3. – С. 39–46.

71. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета 01.01.2021 [Текст] / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221

72. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: Что изменилось за последнее десятилетие? [Текст] / И. В. Шестакова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №10. – С. 4–13.

73. 2018 AHA/ ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [Text] / S. M. Grundy [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol.73, N 24. – P. 3168–3209.

74. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Transthoracic Echocardiography) and the American Society of Echocardiography [Text] / P. S. Douglas [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12. – e000027 <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000027>

75. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [Text] / Knuuti J. [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – P. 407-477.

76. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice [Text] / L. J. Frank [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. – P. 3227–3337.

77. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? [Text] / G. Grosso [et al.] // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2017. – Vol. 57. – P.3218-3232.

78. Acanthosis nigricans: A review [Text] / A. Das [et al.] // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2020. – Vol. 19, N 8. – P. 1857–1865.

79. Achievement of European guideline-recommended lipid levels post-percutaneous coronary intervention: A population-level observational cohort study

[Text] / D. E. Harris [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2021. – Vol.28, N 8. – P. 854–861.

80. Achieving lipid targets within 12 months of an acute coronary syndrome: an observational analysis [Text] / N. Alsadat [et al.] // The Medical Journal of Australia. –2022. – Vol. 216, N 9. – C.463–468.

81. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity [Text] / M. R. Taskinen [et al.] // J. Intern. Med. – 2017. – Vol. 282. – P. 187–201.

82. Alzamil, H. Elevated serum TNF- $\alpha$  is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance [Text] / H. Alzamil // Journal of obesity. – 2020. – Vol. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5076858>

83. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia [Text] / M. Gupta [et al.] // Progress in cardiovascular diseases. – 2019. – Vol.62, N 4. – P. 334-341.

84. Association between Admission Hyperglycemia and Culprit Lesion Characteristics in Nondiabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: An Intravascular Optical Coherence Tomography Study [Text] / J. Zhou [et al.] // J. Diabetes Res. – 2020. – 2020:1763567.

85. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis [Text] / E. R. Navarese // JAMA. – 2018. – Vol. 319. – P. 1566–1579.

86. Association between integrase strand transfer inhibitor use with insulin resistance and incident diabetes mellitus in persons living with HIV: a systematic review and meta-analysis [Text] / F. Mulindwa [et al.] // BMJ Open Diabetes Research and Care. – 2023. – Vol. 11, N 1. – e003136.

87. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe [Text] / K. Khunti [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2018. – Vol.1, N 8. – e185554.

88. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, and metabolic goal achievement with risk of chronic kidney disease [Text] / W. Su [et al.] // *Front. Public Health.* – 2022. – N 10. – P. 1047794.

89. Association of triglyceridelowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease [Text] / B.A. Ference [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321. – P. 364–373.

90. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses [Text] / T. Cai [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol.374. – n1537.

91. Avogaro, A. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists [Text] / A. Avogaro, G. P. Fadini // *International journal of cardiology.* – 2019. – Vol. 291. – P. 29–35.

92. Bashar, H. Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / H. Bashar // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2020. – Vol. 105, N 12. – P. 3695–3703

93. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults [Text] / E. S. LeBlanc [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, N 11. – P.1172–1191.

94. Braunwald, E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease [Text] / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, N 21. – P. 2024-2034.

95. Byrne, C. D. Why are there no strategies for NAFLD? [Text] / C. D. Byrne, P. N. Newsome, M. Noureddin // *Journal of Hepatology.* – 2022. – Vol. 76. – P. 763–764. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.009>

96. Çalapkulu, M. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center [Text] / M. Çalapkulu S. Cander, O. O. Gul, E. Canan // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2019. – [10.1016/j.dsx.2019.01.016](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.016).

97. Cardiovascular Benefits from Gliflozins: Effects on Endothelial Function [Text] / T. Salvatore [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, N 10. – P. 1356.
98. Cardiovascular Disease Risk and Statin Use Among Adults with Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease [Text] / A. Yeoh [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2023. – S0002-9343(23)00206-1.
99. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes–2022 [Text] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, 1suppl. – P. 144–174.
100. Cardiovascular Protection in People With Diabetes [Text] / A. James [et al.] // *Canadian Journal of Diabetes*. – 2018. – Vol. 42. – P. 160–169.
101. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia [Text] / D. L. Bhatt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 11–22.
102. Chang, J. S. Recent insights into the molecular mechanisms of simultaneous fatty acid oxidation and synthesis in brown adipocytes [Text] / J. S. Chang // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – №14 – P.1–7.
103. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance [Text] / K. Benhalima [et al.] // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – P. 2118–2128.
104. Cho, K. H. Clinical Benefit of Statins in Korean Patients with Acute Myocardial Infarction: Experience of the Korea Acute Myocardial Infarction Registry [Text] / K. H. Cho, M. H. Jeong // *J. Lipid Atheroscler.* – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 362–379.
105. Clifton, P.M. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease [Text] / P. M. Clifton, J. B. Keogh // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – Vol.27. – P. 1060–1080.
106. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the



SYNTAX II study [Text] / J. Escaned [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol.38. – P. 3124–3134.

107. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis [Text] / A. Hodkinson [et al.] // BMJ. – 2022. – Vol. 376. – e067731. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067731>

108. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / K. Mohammedi [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2017. – Vol. 16. – P. 95.

109. Comparison of cardiovascular and renal outcomes between dapagliflozin and empagliflozin in patients with type 2 diabetes without prior cardiovascular or renal disease [Text] / J. Lim [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, N 10. – e0269414.

110. Comparison of the effects of triglyceride variability and exposure estimate on clinical prognosis in diabetic patients [Text] / Koh S.M. [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2022. – Vol. 21, N 1. – P. 245.

111. Complications of diabetes: an insight into genetic polymorphism and role of insulin [Text] / S. Aleem [et al.] // Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. – 2018. – Vol.12, N 1 – P.78–86.

112. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction [Text] / J. Nagendran // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – P. 819–827.

113. CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock [Text] / H. Thiele [et al.] // N. Engl. J. – 2017. – Vol. 377. – P. 2419–2432.

114. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin [Text] / T. Hayashi // Cardiovasc. Diabetol. – 2017. – Vol. 16, N 8. – P. 1–13

115. Detection of atherosclerotic cardiovascular disease influences the perceived need for aggressive lipid management [Text] / G. B. J. Mancini [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 263. – P.112–118.

116. Dhillon, S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes [Text] / S. Dhillon // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79, N 10. – P. 1135–1146.

117. Diabetes and Risk of Sudden Death in Coronary Artery Disease Patients Without Severe Systolic Dysfunction [Text] / R. V. Venkateswaran [et al.] // *JACC Clin. Electrophysiol.* – 2021. – Vol. 7, N. 12. – P. 1604–1614.

118. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association [Text] / F. M. Sacks [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol.136. – e1e23.

119. Echouffo-Tcheugui, J. B. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence [Text] / J. B. Echouffo-Tcheugui, E. Selvin // *Annual review of public health*. – 2021. –Vol. 42. – P. 59–77.

120. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials [Text] / A. Sahebkar [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2017. – Vol. 122. – P. 53–65.

121. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study [Text] / J. Andrews [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2017. –Vol. 7. – P. 45–51.

122. Effects of dapagliflozin on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus [Text] / B. Burggraaf [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 186, N 5. – P. 597–605.

123. Effects of insulin-induced hypoglycaemia on lipolysis rate, lipid oxidation and adipose tissue signalling in human volunteers: a randomised clinical study [Text] / T. S. Voss [et al.] // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60, N 1. – P. 143–152.

124. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis [Text] / L. Schwingshackl [et al.] // *J. Lipid Res*. – 2018. – Vol. 59. – P. 1771–1782.

125. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / P. Guedeney [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – pii:ehz430.

126. Elimam, H. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus [Text] / H. Elimam, A. M. Abdulla, I. M. Taha // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 800-804.

127. El-Khoury, E. Obesity and Gut Microbiota [Text] / E. El-Khoury // *Clin. Surg.* – 2021. – Vol.4, N 7. – P. 1–4.

128. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes [Text] / R. Villalobos-Labra [et al.] // *Molecular aspects of medicine.* – 2019. – Vol. 66. – P. 49–61.

129. Endothelial Palmitoylation Cycling Coordinates Vessel Remodeling in Peripheral Artery Disease [Text] / X. Wei [et al.] // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127, N 2. – P. 249–265.

130. Enhanced recovery after surgery: An anesthesiologist's perspective [Text] / S. Moningi, A. Patki, N. Padhy, G. Ramachandran // *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology.* – 2019. – Vol. 35, 1suppl. – P. 5.

131. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends / M. A. B. Khan [et al.] // *J. Epidemiol. Glob. Health.* – 2020. – Vol.10, N 1. –P.107–111.

132. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) [Text] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111–188.

133. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A

consensus statement from EAS and EFLM [Text] / M. R. Langlois [et al.] // Clin. Chem. – 2018. – Vol. 64. – P.1006–1033.

134. European Prospective Investigation Into Cancer and NutritionCardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis [Text] / Burgess S. [et al.] // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol.3. – P. 619–627.

135. FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and costeffectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) [Text] / W.F. Fearon [e al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 37. – P. 480–487.

136. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy [Text] / V. Sathiyakumar [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137. – P. 10–19.

137. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial [Text] / E. W. Yu [et al/] // PLoS medicine. – 2020. – Vol. 17, N 3. – e1003051.

138. Fibrogenesis Genes and Susceptibility to Coronary Atherosclerosis [Text] / I. A. Goncharova [et al.] // Kardiologia. – 2018. – Vol.8. – P. 33–44.

139. Forrester, J.V. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy [Text] / J.V. Forrester, L. Kuffova, M. Delibegovic // Front. Immunol. – 2020. Vol. 6, N 11. – P. 583687.

140. Gallego-Colon, E. Incretin drugs as modulators of atherosclerosis [Text] / E. Gallego-Colon, W. Wojakowski, T. Francuz // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 278. – P. 29–38.

141. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases [Text] / F. Prattichizzo [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2019. – Vol. 26, 2 suppl. – P. 73–80.

142. Gupta, V. Novel strategies for optimal end-Organ protection in diabetes [Text] / V. Gupta, G. Khurana // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2018. – N 9. – P. 1538–1542.

143. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. [Text] / A. J. Nelson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2022. – Vol.79, N 18. – P. 1802–1813.

144. Hirano, T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia [Text] / T. Hirano // J. Atheroscler. Thromb. – 2018. – Vol. 25, N 9. – P. 771–782.

145. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study [Text] / S. Parish [et al.] // Circ. Genom Precis Med. – 2018. – Vol. 11. e001696.

146. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 Author links open overlay panel [Text] / H. Sun [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2022. – Vol. 183. – P. 109–119.

147. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: A pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials [Text] / R. Cavalcante [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38, N 25 – P. 1969–1977.

148. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy [Text] / T. H. Marwick [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, N 3. – P. 339–351.

149. Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus [Text] / Y. Sun [et al.] // Journal of Diabetes. – 2020. – Vol. 12, N 6. – P. 438–446.

150. Incremental risk of cardiovascular disease and/or chronic kidney disease for future ASCVD and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: ACCORD trial [Text] / M. Branch [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2019. – Vol. 33, N 7. – P.468–472.

151. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents [Text] / A. D. Pino [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40, N 6. – P. 1447–1467.

152. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans [Text] / M. Adeva-Andany [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2019. – Vol. 13, N 2. – P. 1449–1455.

153. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease [Text] / M. A Hill [et al.] // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 119. – P. 154766.

154. Interleukin-6 and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of CANVAS Trial [Text] / A. Koshino [et al.] // *Diabetes*. – 2022. – Vol. 71, 1suppl. P. 862

155. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases [Text] / J. H. Su [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – N 12. – P. 745061.

156. IRIS-FFR Investigators. Fractional flow reserve and cardiac events in coronary artery disease: Data from a prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve) [Text] / J. M. Ahn [et al.] // *Circulation*. – 2017. - Vol. 135. – P. 2241–2251.

157. Jenssen, T. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants [Text] / T. Jenssen, A. Hartmann // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – Vol. 15, N 3. – P. 172–188.

158. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [Text] / G. Jia, M. A. Hill, J. R. Sowers // *Circulation research*. – 2018. – Vol. 122, N 4. – P. 624–638.

159. Joint Genetic Inhibition of PCSK9 and CETP and the Association With Coronary Artery Disease: A Factorial Mendelian Randomization Study [Text] / A.J. Cupido [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2022. – Vol. 7, N 9. – P. 955–964.

160. Kashiwama, K. Reconsideration of Secondary Risk Management Strategies in Patients with Ischemic Heart Disease [Text] / K. Kashiwama, S. Sonoda, Y. Otsuji // *J. UOEH*. – 2017. – Vol. 39, N 1. – P. 11–24.

161. Kim, K.S. Assessing the Validity of the Criteria for the Extreme Risk Category of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Nationwide Population-Based Study [Text] / K. S. Kim, S. Hong, K. Han, C. Y. Park // *J. Lipid Atheroscler.* – 2022. – Vol.11, N 1, – P. 73–83.

162. La Sala, L. The link between diabetes and atherosclerosis [Text] / L. La Sala, F. Prattichizzo, A. Ceriello // *European journal of preventive cardiology.* – 2019. – Vol. 26, N 2 (suppl.). – P. 15–24.

163. Laimer, M. The Role of SGLT2 Inhibitors in Atherosclerosis: A Narrative Mini-Review [Text] / M. Laimer, T. Muka, M. Wilhelm, A. Bano // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P.751214.

164. Lehrskov, L. L. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism [Text] / L. L. Lehrskov, R. H. Christensen // *Seminars in Immunopathology.* – 2019. – Vol. 41, N 4. – P. 491-499.

165. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Text] / C. B. Newman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105, N 12. – P. 3613–3682.

166. Lipid oxidation in pathophysiology of atherosclerosis: Current understanding and therapeutic strategies [Text] / R. Salekeen [et al.] // *Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev.* – 2022. – Vol. 14. – P. 200143.

167. Lipid profile, lipid ratios, apolipoproteins, and risk of cardiometabolic multimorbidity in men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study [Text] / B. Tajik [et al.] // *Lipids.* – 2022. – Vol. 57, N 2. – P. 141–149.

168. Lipid-Lowering Therapies for Atherosclerosis: Statins, Fibrates, Ezetimibe and PCSK9 Monoclonal Antibodies [Text] / A.H. Ali [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2021. Vol.28, N 36. – P.7427–7445.

169. Lipid-Lowering Therapy and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Goal Achievement in High-Cardiovascular-Risk Patients in Fuzhou, China [Text] / X. Wang [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 25, N 4. – P. 307–315.

170. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk [Text] / M. L. O'Donoghue [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 1483–1492.

171. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 [Text] / M. J. Koren [et al.] // *Extension Study JAMA Cardiol*. – 2017. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747

172. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up [Text] / A. J. Vallejo-Vaz [et al.] // *Circulation*. – 2017. N 136. – P. 1878–1891.

173. Lowdensity lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [Text] / B. A. Ference [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 2459–2472.

174. Luc, K. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes [Text] / K. Luc, A. Schramm-Luc, T. J. Guzik, T. P. Mikolajczyk // *J. Physiol. Pharmacol*. – 2019. – Vol. 70, N 6. – P. 809–824.

175. Madsen, C. M. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies [Text] / C. M. Madsen, A. Varbo, B. G. Nordestgaard // *Eur. Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 2478–2486.

176. Mechanistic View on the Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism in Diabetic Milieu [Text] / H. Yaribeygi [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2022. – Vol. 11. N 21. – P. 6544.

177. Mesarwi, O.A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease [Text] / O. A. Mesarwi, R. Loomba, A. Malhotra // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – Vol. 199, N 7. – P. 830–841.



178. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes [Text] / H. Al-Sulaiti [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2019. – Vol. 17. N 1. – P. 1–11.

179. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease [Text] / D. M. Charytan [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2019. – Vol. 21, N 5. – P. 1199–1208.

180. Meurling, I. J. Obesity and sleep: a growing concern [Text] / I. J. Meurling, D. O’Shea, J. F. Garvey // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2019. – Vol. 25, N 6. – P. 602–608.

181. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Coronary Artery Disease [Text] / M. Bergam [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2022. doi: 10.2174/1568026623666221221124530.

182. Morphological and structural changes in myocardium, lipid and carbohydrate metabolism during different outcomes of chronic heart failure in patients with ischemic disease and diabetes mellitus type II [Text] / E. Y. Lipakova [et al.] // *Wiad Lek.* – 2020. – Vol. 73, N 10. – P.2165–2169.

183. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: A pooled analysis of individual patient data [Text] / S. J. Head [et al.] // *Lancet*. – 2018. –Vol. 391. – P. 939–948.

184. Myocardial Ischemia and Diabetes Mellitus: Role of Oxidative Stress in the Connection between Cardiac Metabolism and Coronary Blood Flow [Text] / P. Severino [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9489826>

185. Najjar, S. M. Hepatic insulin clearance: mechanism and physiology [Text] / S. M. Najjar, G. Perdomo // *Physiology*. – 2019. – Vol. 34, N 3. – P. 198–215.

186. New and emerging regulators of intestinal lipoprotein secretion [Text] / C. Xiao [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233. – P. 608–615.

187. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis [Text] / J.Y. Chen [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 97. – P. 423–428.

188. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [Text] / J. S. Lin [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol.320. – P. 281–297

189. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper [Text] / A. Poli [et al.] // Pharmacol. Res. – 2018. – Vol. 134. – P. 51–60.

190. Oesterle, A. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system [Text] / A. Oesterle, U. Laufs, J. K. Liao // Circ. Res. – 2017. – Vol. 120. – P.229–243

191. Optimal Obesity- and Lipid-Related Indices for Predicting Metabolic Syndrome in Chronic Kidney Disease Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus in China [Text] / H. Li [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol.14, N 7. – P.1334.

192. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials [Text] / A. Jobs [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – P. 737–746.

193. PCSK9 loss of function is protective against extra-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in a large multi-ethnic cohort [Text] / A. M. Small [et al.] // PLoS One. – 2020. Vol. 15, N 11. – e0239752.

194. PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations [Text] / Q. Hao [et al.] // BMJ. – 2022. – Vol. 377. – e069066.

195. Pechlivani, N. Thrombosis and vascular inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets [Text] / N. Pechlivani, R. A. Ajjan // Front. Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 5, N 1. – P. 1–13.

196. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: A systematic review and meta-analysis / D. Giacoppo [et al.] // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2. – P. 1079–1088.

197. Perivascular adipose tissue: Fine-tuner of vascular redox status and inflammation [Text] / C. K. Cheng [et al.] // *Redox Biology*. –2023. –V.62 – P. 102683.

198. Potential Impact on Lipoprotein Subfractions in Type 2 Diabetes [Text] / Y. Kamijo [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. – 2019. – Vol. 12. – P. 1–8.

199. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs [Text] / G. Patti [et al.] // *Nature Reviews | Cardiology*. – 2019. – Vol. 16. – P. 113–130.

200. Prognostic significance of metabolomic biomarkers in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease [Text] / E. Karagiannidis [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2022. Vol. 21, N 1. – P. 70.

201. Promising treatment for type 2 diabetes: fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired islets [Text] / H. Wang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 9. – P. 455.

202. Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study [Text] / M. Dehghan [et al.] // *Lancet* 2018. – Vol. 392. – P. 2288–2297.

203. RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial [Text] / B. K. Kim [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, N 10349. – P. 380–390.

204. Real-life achievement of lipid-lowering treatment targets in the Diabetes and Lifestyle Cohort Twente: systemic assessment of pharmacological and nutritional factors [Text] / Christina M. Gant [et al.] // *Nutrition & Diabetes* – 2018. – Vol. 24, N 8. – P. 513.

205. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / S. F. Nagueh [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 277–314.

206. Regulation of insulin resistance and glucose metabolism by interaction of PIM kinases and insulin receptor substrates [Text] / A. U. Rehman [et al.] // *Archives of Physiology and Biochemistry.* –2020. – Vol. 126, N 2. – P. 129–138.

207. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease [Text] / S. V. Nguyen [et al.] // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, N 3. – P. 529–535.

208. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines [Text] / D. L. Steen // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, N 2. – e013255.

209. Risk assessment in patients with diabetes with the TIMI risk score for atherothrombotic disease [Text] / B. A. Bergmark [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 577–585.

210. Risk factor burden and long-term prognosis of patients with premature coronary artery disease [Text] / M. Zeitouni [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, N 24. – e017712.

211. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / A. Rawshani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 633–644.

212. Sacks, F.M. Protein-based HDL subspecies: Rationale and association with cardiovascular disease, diabetes, stroke, and dementia [Text] / F. M. Sacks, J. D. Furtado, M. K. Jensen // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* – 2022. – Vol.1867, N 9. – P. 159–182.

213. Santilli, F. Metabolic syndrome: sex-related cardiovascular risk and therapeutic approach [Text] / F. Santilli, D. D'Ardes, M. T. Guagnano, G. Davi // *Curr. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 24, N 24. – P. 2602–2627.

214. Secondary prevention in diabetic and nondiabetic coronary heart disease patients: Insights from the German subset of the hospital arm of the EUROASPIRE IV and V surveys [Text] / K. Ungethüm [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2023. Vol. 112, N 2. – P. 285-298. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02093-0>

215. SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities — differentiating within the class [Text] / G. Schemthaler [et al.] // *BMC Endocrine Disord.* – 2019. – Vol. 19, N 64. – <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0387-y>

216. Shao, C. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice [Text] / C. Shao, J. Wang, J. Tian, Y. D. Tang // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1177. – P. 1–36.

217. Shivalinda, Y. Relationship between Red Cell Distribution Width and Clinical Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome [Text] / Y. Shivalinda, A. Chandregowda, D. G. Cp // *J. Assoc. Physicians India.* – 2022. – Vol. 70, N 4. – P. 11–12.

218. Slíva, J. A new strategy for the treatment of atherothrombosis - inhibition of inflammation [Text] / J. Slíva, C. Charalambous, J. Bultas, D. Karetová // *Physiol. Res.* – 2019. – Vol.68, 1suppl. – P. 17–30.

219. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [Text] / S. C. Palmer [et al.] // *BMJ.* – 2022. – Vol. 376. – o109. <https://doi.org/10.1136/bmj.o109>

220. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA [Text] / M. B. Mortensen [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 11. – P. 221–230.

221. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: A

meta-analysis [Text] / G. Wolff [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2017. – Vol.10. – e003255.

222. Szekeres, Z. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism [Text] / Z.Szekeres, K. Toth, E. Szabados // *Metabolites.* – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 87.

223. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance [Text] / D. E. James [et al.] // *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2021. – Vol. 22, N 11. – P. 751–771.

224. The association between glucose-related variables and plaque morphology in patients with ST-segment elevated myocardial infarction [Text] / J. Liu [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Vol. 19, N 1. – P.109.

225. The associations of metabolic syndrome with incident hypertension, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a cohort study [Text] / C. Ding [et al.] // *Endocrine.* – 2018. – Vol. 60, N 2. – P. 282–291.

226. The Effect of Cardiovascular Comorbidities on Women Compared to Men: Longitudinal Retrospective Analysis [Text] / E. Dervic [et al.] // *JMIR Cardio.* – 2021. – Vol. 5, N 2. – e28015.

227. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives [Text] / E. Standl [et al.] // *European journal of preventive cardiology.* – 2019. – Vol. 26, 2suppl. – P. 7–14.

228. The impact of cardiovascular co-morbidities and duration of diabetes on the association between microvascular function and glycaemic control [Text] / F. Casanova [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 114.

229. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives [Text] / J. C. N. Chan [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 396, N 10267. – P. 2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)

230. Karimov, R. N. The role of interleukin-6 (IL-6) in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [Text] / R. N. Karimov, O. M. Oybekovich, K. S. Abdumuratovna, A. S. Oybekovich // *Journal of new century innovations.* – 2023. – Vol. 22, N 3. – P. 78-80.

231. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation [Text] / Poznyak A. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 5. – P. 1835.

232. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration [Text] / S. S. Jolly [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, N 2. – P. 143–152.

233. Triglyceride-Rich Lipoproteins, Apolipoproteins, and Atherosclerotic Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease on Hemodialysis [Text] / J. A. Lamprea-Montealegre [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 152. – P. 63–68.

234. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol [Text] / K. K. Ray [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, N 16. – P. 1507–1519.

235. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System [Text] / A. Berbudi [et al.] // *Curr Diabetes Rev.* – 2020. – Vol. 16, N 5. – P. 442–449.

236. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links [Text] / D. R. Salvatore [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 9, N 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>

237. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [Text] / P. K. Garg [et al.] // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr* – 2018. – Vol. 12. – P. 493–499.

238. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up [Text] / G. Harari [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 119. – P. 1193–1198.

239. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) [Text] / Mikhail Kosiborod [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 150.

240. Wondmkun, Y. T. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications [Text] / Y. T. Wondmkun // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2020. –Vol. 13. – P. 3611.

241. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes [Text] / G. Schernthaner [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2020. –Vol. 19, N 185. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01154-w>.

242. Yaribeygi, H. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms [Text] / H. Yaribeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, A. Sahebkar // Journal of cellular physiology. – 2019. – Vol. 234, N 6. – P. 8152–8161.

243. Zhao, X. The role of statins in patients with early diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis [Text] / X. Zhao, S. C. Zhou, X. F. Wang, H. W. Liao // Medicine. – 2022. – Vol.101, N 24. – e29099.