

На правах рукописи

Оскола Елена Васильевна

**«ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ, ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ПОЧЕЧНОГО
КРОВОТОКА И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА»**

14.01.05 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва - 2015

Работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России на базе отдела ангиологии и отдела новых методов диагностики, с участием лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований, лаборатории клинической биохимии.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Карпов Юрий Александрович

Научный консультант:

Доктор биологических наук, профессор

Рогоза Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинский наук, профессор,
заведующая кафедрой поликлинической терапии №2
лечебного факультета ГБОУ ВПО

«Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Чукаева Ирина Ивановна

Доктор медицинский наук, профессор кафедры
факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО

«Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Остроумова Ольга Дмитриевна

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится « 17 » сентября 2015г. в 13:30ч. на заседании диссертационного совета Д208.073.04 по присуждению учёной степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

Автореферат разослан « » 2015 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Полевая Татьяна Юльевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Предпосылкой к исследованию стал научный интерес к изучению взаимосвязи и взаимного отягощения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД-2) и хронической болезни почек (ХБП). Указанные заболевания сопровождаются активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), процессов воспаления, окислительного стресса, а также развитием дисфункции эндотелия и повышением экспрессии факторов роста. Эти факторы, а также повышение АД способствуют как увеличению жёсткости сосудистой стенки, так и развитию гломерулосклероза почек [Safar M.E. et al., 2004; Schiffrin E.L. et al., 2007]. Общность патофизиологических механизмов может объяснять имеющиеся данные о связи показателей жёсткости аорты и общих сонных артерий (ОСА) с показателями функционального состояния почек (микроальбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации) у больных СД-2 [Takegoshi T. et al., 1991; Taniwaki H. et al., 1998].

Кроме того, повышенная жёсткость артерий может способствовать поражению органов-мишеней. Повышение жёсткости аорты приводит к увеличению центрального пульсового артериального давления (цПАД). Пульсовая волна, распространяясь на периферию и усиливаясь под влиянием местного сосудистого сопротивления, оказывает повреждающее воздействие на органы-мишени, в том числе, на почки. Наиболее ранним признаком поражения сосудов почек при СД-2 является увеличение индекса резистивности (РИ) почечных артерий, которое наблюдается ещё до появления микроальбуминурии [Milovanceva-Popovska M. et al., 2007; Hanamura K. et al., 2012].

У больных СД-2 выявляются более высокие показатели жёсткости артерий [Cruickshank K. et al., 2002; Cardoso C.R. et al., 2009; Della-Morte D. et al., 2013] по сравнению с лицами без СД-2, сопоставимыми по возрасту и уровню артериального давления (АД). Повышенная жёсткость аорты и общих сонных артерий ассоциируется с развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений СД-2 [Cardoso C.R. et al., 2009].

Прогностическая значимость изменений жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типов и функции почек определяет важность изучения механизмов их развития, а также возможностей воздействия на эти процессы лекарственных препаратов. В настоящее время активно изучается влияние различных групп лекарственных препаратов (в т.ч. сахароснижающих) на показатели активности повреждающих факторов, показатели жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока. Ингибиторы ДПП-4 являются относительно новым классом ССП, однако, уже продемонстрировали свою безопасность в крупных клинических исследованиях (SAVOR-

TIMI 53, 2013; мета-анализ 3 фазы исследования CAROLINA, 2012). Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что ингибиторы ДПП-4 обладают ангиопротективными свойствами. Так, ингибиторы ДПП-4 вилдаглиптин и ситаглиптин снижали экспрессию ТФР- β и степень выраженности окислительного стресса, что способствовало предотвращению развития фиброзных изменений в миокарде и уменьшению степени альбуминурии у лабораторных животных с сахарным диабетом [Matsui T. et al., 2011; Lenski M. et al., 2011]. В связи с этим представляет несомненный научный и практический интерес изучение влияния терапии ингибиторами ДПП-4 на показатели жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока у больных ССЗ и СД-2.

Цель исследования: изучить показатели эластических свойств артерий различных структурно-функциональных типов, их связь с показателями функции почек и почечного кровотока, и динамику на фоне терапии ситаглиптином у больных ИБС и ГБ с сопутствующим СД-2.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели эластических свойств артерий различных структурно-функциональных типов: аорты (сосуд эластического типа), общих сонных артерий (сосуды мышечно-эластического типа), плечевых и лучевых артерий (сосуды мышечного типа), показатели функции почек и почечного кровотока у больных ИБС и ГБ с/без СД-2.

2. Изучить связь показателей эластических свойств артерий различных структурно-функциональных типов с показателями функции почек и почечного кровотока у больных ИБС и ГБ с/без СД-2.

3. Оценить связь показателей эластических свойств артерий различных структурно-функциональных типов, функции почек и почечного кровотока с показателями углеводного обмена, окислительного стресса, воспаления и уровнем трансформирующего фактора роста- β в сыворотке крови у больных ИБС и ГБ с/без СД-2.

4. Изучить динамику показателей эластических свойств артерий различных структурно-функциональных типов, показателей функции почек и почечного кровотока у больных ГБ с/без ИБС и декомпенсированным СД-2 на фоне терапии ситаглиптином в течение 24 недель.

Научная новизна. Выполнено комплексное сравнительное исследование показателей эластических свойств артерий всех структурно-функциональных типов: аорты (сосуд эластического типа), сонной артерии (сосуд мышечно-эластического типа), плечевой и

лучевой артерий (сосуд мышечного типа) у больных ИБС и ГБ с/без СД-2, что позволило выявить особенности изменений жёсткости артерий при СД-2.

Впервые продемонстрировано, что максимальные различия по показателю региональной жёсткости аорты между больными ССЗ с СД-2 и без СД-2 наблюдаются при использовании УЗ-метода, позволяющего оценивать СПВ непосредственно в нисходящем отделе аорты.

Впервые выполнено комплексное исследование связей показателей эластических свойств артерий в различных сегментах сосудистого русла с показателями функции почек и почечного кровотока, с показателями углеводного обмена, уровнем С-реактивного белка и трансформирующего фактора роста- β , а также с показателями окислительного стресса у больных ИБС и ГБ с СД-2.

В исследовании впервые изучено влияние терапии с использованием сахароснижающего препарата нового класса - ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптина) на показатели эластических свойств артерий различных структурно-функциональных типов, функции почек и почечного кровотока у больных ГБ с/без ИБС с декомпенсированным СД-2.

Практическая значимость. Результаты, полученные в ходе данной работы, позволяют оценить комплексное влияние ситаглиптина на показатели эластических свойств артерий, функции почек и почечного кровотока у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ с/без ИБС), ассоциированными с СД-2, и определить наличие ангиопротективных свойств ситаглиптина.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела ангиологии института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, отдела новых методов диагностики НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

Апробация работы. Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 31. 10. 2014г., протокол №7.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, включённых в перечень периодических изданий, рекомендуемых ВАК.

Материалы диссертации были представлены на: Всероссийской конференции «Кардиология в свете новых достижений медицинской науки», Москва, июнь 2012г; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, октябрь 2012г; Всероссийской

конференции «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации», Москва, июнь 2013г; Российском национальном конгрессе кардиологов, Казань, сентябрь 2014г.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 19 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 282 библиографических источников, в том числе 42 отечественные и 240 иностранные публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 107 больных с ИБС и ГБ (62 мужчин и 45 женщин) в возрасте 63 (56-70) лет, из них 65 больных с СД-2.

Критерии включения и исключения

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет, с наличием стабильной ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, диагноз которых был установлен в соответствии с рекомендациями ВНОК, 2008г. и РМОАГ, 2010г. соответственно. При этом диагноз ИБС верифицировали по данным нагрузочных тестов, коронароангиографии, анамнестическим данным о перенесённом инфаркте миокарда, операции реваскуляризации миокарда (ЧКВ, АКШ). Группу СД-2 составили пациенты с установленным эндокринологом диагнозом СД-2 согласно критериям ВОЗ 2011г., либо пациенты, находившиеся на терапии сахароснижающими препаратами по поводу диагностированного ранее СД-2. В группу без СД-2 вошли пациенты с отсутствием нарушений углеводного обмена по данным перорального глюкозотолерантного теста (75г).

Критериями, исключающими участие пациента в исследовании, были: перенесенные в течение предшествующих 3 месяцев сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), наличие перемежающейся хромоты, указания на реваскуляризацию брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в анамнезе, наличие гемодинамически значимых стенозов почечных артерий, недостаточности кровообращения более 2 функционального класса, постоянной формы мерцательной аритмии, изолированной систолической артериальной гипертензии (АГ) и вторичной АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, феохромоцитомы), пороков сердца и магистральных сосудов, аневризмы аорты. В исследование не включали больных с ХБП более 2 стадии (клиренс креатинина менее 60мл/мин по формуле Кокрофта-Голта), нарушением функции печени (повышение уровня

АСТ или АЛТ в 2,5 раза и более по сравнению с нормой), анемией, с острыми воспалительными и системными заболеваниями, с недавними (до 6 месяцев) хирургическими вмешательствами, злокачественными новообразованиями в анамнезе.

На первом этапе проводилось изучение показателей эластических свойств (жёсткости) артерий различных структурно-функциональных типов, показателей функции почек и почечного кровотока у больных ИБС, ГБ и СД-2, оценивалась связь этих показателей с уровнем С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) и показателями окислительного стресса. Обследовано 96 пациентов, в т.ч. 54 пациента с ИБС, ГБ и СД-2 и 42 пациента без СД-2. Пациенты были включены в исследование на терапии, назначенной им до включения в исследование специалистами по месту жительства.

На втором этапе оценивалась динамика показателей эластических свойств (жёсткости) артерий различных структурно-функциональных типов, показателей функции почек и почечного кровотока через 24 недели после коррекции сахароснижающей терапии (ССТ). Для этого на II этапе в исследование было включено 30 пациентов с ГБ с/без ИБС и декомпенсированным СД-2 ($HbA1c > 7\%$), в т.ч. 19 пациентов, принимавших участие в исследовании I этапа и 11 пациентов были включены дополнительно. Пациенты, участвующие в исследовании II этапа принимали статины и ИАПФ/БРА не менее 3 месяцев до включения в исследование и имели в наличии средства самоконтроля гликемии.

Дополнительными критериями исключения для II этапа исследования являлись: наличие у больных выраженных симптомов декомпенсации СД-2 (потеря массы тела, жажда, полиурия), приём ингибиторов ДПП-4 в течение 3 месяцев до включения в исследование и наличие противопоказаний к терапии ситаглиптином (реакции гиперчувствительности к ситаглиптину в анамнезе, тромбоцитопения, рецидивирующий панкреатит в анамнезе). Также не включали больных, находящихся на терапии инсулином короткого действия и пациентов, принимающих максимальные дозы пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) (в связи с невозможностью увеличения доз ПССП в соответствии с протоколом исследования).

Из 30 пациентов, включённых на II этапе, 15 пациентов получали общепринятую ССТ (метформин, ПСМ, пролонгированные формы инсулина) и 15 пациентам в дополнении к общепринятой ССТ назначалась терапия ситаглиптином 100мг/сут. Исходный уровень $HbA1c$ был $>7,0\%$. Промежуточные визиты для контроля эффективности и безопасности проводимой сахароснижающей терапии были выполнены через 3 недели и 3 месяца от включения в исследование. На визите 3 месяца был выполнен анализ крови на $HbA1c$. При

необходимости коррекция доз сахароснижающих препаратов (метформин, ПСМ, пролонгированные формы инсулина) проводилась по согласованию с эндокринологом через 3 недели и 3 месяца лечения под контролем гликемии и HbA1c.

Методы исследования

Всем больным проводили общеклиническое обследование, оценивали показатели углеводного (HbA1c, глюкоза), липидного (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛПВП, ТГ) и пуринового (мочевая кислота) обменов. Больным без СД-2 проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (75г). Оценивали функцию почек с определением уровня креатинина и цистатина С в сыворотке крови и расчётом клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта, СКФ по формуле СКD-EPI по креатинину и по цистатину С. Вычисляли соотношение альбумин/креатинин (в разовой порции мочи) для оценки выраженности микроальбуминурии. На I этапе исследования дополнительно определяли уровень трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) в сыворотке крови, показателей воспаления (С-реактивного белка) и окислительного стресса: малонового диальдегида (МДА), метилглиоксаля (МГ), активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы).

Оценку региональной жёсткости аорты по показателю скорости пульсовой волны (СПВ) проводили с помощью нескольких диагностических методик. Золотым стандартом определения жёсткости аорты является определение СПВ на каротидно-фemorальном сегменте (СПВкф), которое в нашей работе проводилось методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor. С помощью этого прибора определяли уровень центрального пульсового АД (цПАД). Определение СПВ на плече-лодыжечном сегменте (СПВпл) и индекса жёсткости САVI проводилось методом объёмной сфигмографии на приборе Vasera VS-1000. Жёсткость аорты оценивали также с использованием УЗ-метода (СПВАо). Исследовали показатель локальной жёсткости (индекс жёсткости β) ОСА, плечевых и лучевых артерий с применением технологии эхо-трекинга на УЗ-аппарате «AlocaProSound $\alpha 7$ ». Определение показателей почечного кровотока: резистивного (РИ) и пульсационного (ПИ) индексов проводили УЗ-методом.

Статистическую обработку данных проводили в программе «Statistica 10.0» и «Excel» для Windows XP. Результаты количественных показателей с ненормальным распределением представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й; 75-й процентиля). В работе были использованы следующие критерии и методы анализа данных: U-критерий Манна-Уитни, критерий Фишера, критерий Уилкоксона, метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты I этапа исследования

1. Клиническая характеристика групп исследования

Группы больных ИБС, ГБ с СД-2 и без СД-2 были сопоставимы по возрасту, полу, уровню АД, измеренного на плечевой артерии, за исключением пульсового АД (ПАД), которое было достоверно выше у больных диабетом (табл.1), что косвенно может свидетельствовать об увеличении жёсткости плечевых артерий у больных СД-2.

Таблица 1. Общеклиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с СД-2 (n=54)	Пациенты без СД-2 (n=42)	p
Возраст, лет	63 (56; 69)	63 (56; 69)	нд
Пол, муж/жен	32/22 (59/41%)	28/14 (67/33%)	нд
САД, мм рт. ст.	136 (130; 154)	130 (126; 144)	нд
ДАД, мм рт. ст.	80 (76; 86)	82 (76; 88)	нд
ПАД, мм рт. ст.	56 (48; 66)	52 (46; 58)	<0,05

Группы были сопоставимы по получаемой терапии ССЗ, включающей приём статинов, аспирина, ИАПФ/БРА, β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов, диуретиков в соответствии с общепринятыми рекомендациями ВНОК. Терапия больных СД-2 включала: приём метформина, ПСМ, ингибиторов ДПП-4 и инсулинотерапию. Пациенты были включены в исследование на терапии (в том числе статинами), назначенной им до включения в исследование специалистами по месту жительства.

Медиана уровня HbA1c в группе СД-2 составила 7,3%, а в группе без СД-2 - 5,9%, при этом уровень HbA1c > 5,6%, являющийся критерием предиабета, выявлен у 71% пациентов без СД-2, несмотря на нормальные результаты перорального глюкозотолерантного теста (табл.2). Гипергликемия натощак по критериям ВОЗ (>6,1 ммоль/л) и АДА (>5,6 ммоль/л) среди пациентов группы сравнения была выявлена у 5 и 14 человек соответственно. Полученные данные подтверждают высокую распространённость предиабета среди больных ССЗ и согласуются с результатами многоцентрового исследования Euro Heart Survey, 2004 и EUROASPIRE IV, 2015.

Таблица 2. Общеклинические лабораторные показатели в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с СД-2, n=54	Пациенты без СД-2, n=42	p
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	8,5 (6,7; 9,6)	5,4 (5,0; 5,8)	<0,001
Гликированный гемоглобин, %	7,3 (6,9; 8,0)	5,9 (5,7; 6,1)	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,7 (4,0; 6,1)	4,7 (4,0; 5,2)	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,3; 4,1)	2,8 (2,3; 3,4)	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,3)	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,4; 2,5)	1,4 (1,1; 1,6)	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	357 (317; 393)	353 (285; 409)	нд

У больных СД-2 уровень триглицеридов крови был выше на 18% по сравнению с больными без СД-2 ($p < 0,001$), что соответствует характерному для диабета типу дислипидемии. По остальным метаболическим показателям группы не различались (табл.2).

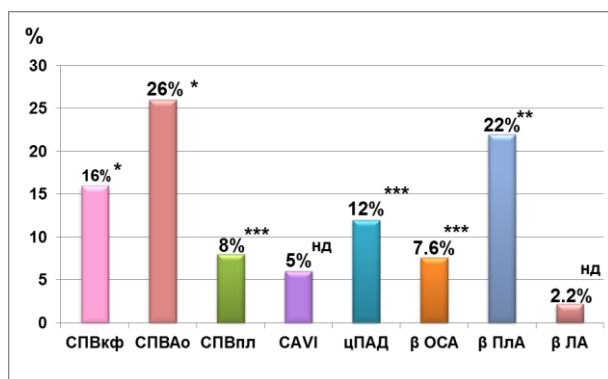
2. Показатели жёсткости артерий

У больных СД-2 по сравнению с больными без СД-2 отмечены более высокие значения показателей региональной жёсткости аорты (сосуд эластического типа) по данным различных методов оценки скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте (табл.3, рис.1), что подтверждается в работах других авторов [Cruickshank K., 2002; Cameron J.D., 2003; Cardoso C.R., 2009].

Таблица 3. Показатели региональной жёсткости аорты, магистральных артерий и уровень центрального пульсового артериального давления в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с СД-2 (n=54)	Пациенты без СД-2 (n=42)	p
СПВкф (м/с)	11,9 (10,6; 14,0)	10,0 (9,3; 11,3)	<0,001
СПВАо (м/с)	9,5 (8,0; 10,9)	7,0 (5,9; 8,7)	<0,001
СПВпл (м/с)	14,6 (12,9; 16,2)	13,4(11,9; 15,3)	<0,05
САVI	8,9 (7,9; 9,5)	8,4(7,9; 9,1)	нд
цПАД, мм рт.ст.	49 (42; 58)	43 (39; 50)	<0,05
цСАД, мм рт.ст.	123 (113; 135)	114 (106; 128)	<0,05

Показатель СПВкф был выше на 16%, СПВпл - на 8% у больных диабетом. Максимальные межгрупповые различия - на 26% - выявлены по показателю СПВАо (табл.3, рис.1). Медиана значений САVI была несколько выше в группе больных с СД-2 (8,9 против 8,4), хотя статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (табл.3, рис.1). Индекс САVI, являющийся расчётным показателем, позволяет нивелировать влияние АД в момент исследования на величину жёсткости артерий. Вместе с тем, величина САVI, как и СПВпл, определяется не только жёсткостью аорты, но и жёсткостью других крупных артерий, тогда как у больных ССЗ с СД-2 максимальные различия по величине жёсткости артерий, по-видимому, наблюдаются на уровне аорты.



Примечание: *- $p < 0,001$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,05$; нд - недостоверные изменения

Рисунок 1. Относительное повышение показателей региональной и локальной жёсткости артерий и уровня цПАД у больных ИБС и ГБ с СД-2 по сравнению с пациентами без СД-2

В группе с СД-2 по сравнению с группой без СД-2 отмечено достоверное повышение медианы цСАД (на 9 мм рт. ст.) и цПАД - на 12% (табл.3), что отмечали ранее в Asklepios study, 2013 и в других исследованиях [Chirinos J.A.et al., 2013; Agnoletti D.et al., 2013].

При наличии диабета отмечена связь жёсткости аорты с уровнем цПАД (табл.4). Как известно, уровень АД в момент исследования является важной детерминантой величины артериальной жёсткости (СПВ). Однако, с другой стороны, прогрессирующее увеличение жёсткости аорты, снижение её демпфирующей функции приводит к увеличению скорости проведения пульсовых волн на периферию с последующим возвратом отраженных волн и увеличением (аугментацией) центрального АД.

Таблица 4. Связь показателей жёсткости аорты с уровнем цПАД

	СПВпл	САVI	СПВАо
цПАД	$r_s=0,55; p<0,01$	$r_s=0,50; p<0,01$	$r_s=0,30; p<0,05$

При наличии СД-2 по сравнению с группой больных без СД-2 отмечены более высокие значения показателей локальной жёсткости ОСА (сосуд мышечно-эластического типа) на 7,6% и плечевых артерий (сосуд мышечного типа) - на 22% (табл.5, рис.1). Однако по показателю жёсткости лучевой артерии (сосуд мышечного типа) межгрупповых различий выявлено не было (табл.5, рис.1).

Таблица 5. Показатели локальной жёсткости артерий у больных ИБС и ГБс/без СД-2

Показатель	Пациенты с СД-2 (n=54)	Пациенты без СД-2 (n=42)	p
Индекс β ОСА	10,5 (8,9; 13,6)	9,7 (8,3; 11,5)	<0,05
Индекс β Пла	14,1 (11,4; 19,6)	11,0 (7,8; 15,4)	<0,01
Индекс β ЛА	22,6 (18,7; 32,2)	22,1 (16,2; 29,9)	нд

Таким образом, при наличии СД-2 по сравнению с группой больных без СД-2 выявлены более высокие показатели жёсткости не только аорты, но и ОСА (сосуд мышечно-эластического типа) и Пла (сосуд мышечного типа) (табл. 5, рис.1), что ранее отмечалось авторами других работ, однако при исследовании отдельных типов артерий [Cameron J.D. et al., 2003; Della-Morte D. et al., 2013]. При этом более выраженные межгрупповые различия были отмечены по жёсткости плечевых артерий (мышечный тип), по сравнению с жёсткостью ОСА (мышечно-эластический тип). Значимых межгрупповых различий по показателю жёсткости ЛА выявлено не было. Значительное повышение жёсткости Пла у больных СД-2 и отсутствие значимых межгрупповых различий по величине жёсткости ЛА может быть объяснено тем, что в силу структурных особенностей ЛА (более развитый гладкомышечный слой) функциональный компонент формирования сосудистой жёсткости (изменение тонуса артерии) более выражен у ЛА, поэтому величина локальной жёсткости ЛА может быть подвержена значительным колебаниям под влиянием различных нейрогуморальных факторов.

3. Показатели функции почек и почечного кровотока

По показателям фильтрационной функции почек: уровню креатинина, клиренсу креатинина и СКФ, рассчитанной по формулам СКД EPI по креатинину и по цистатину С, а также по уровню цистатина С группы не различались (табл. 6).

Таблица 6. Показатели функционального состояния почек и почечного кровотока

Показатель	Пациенты с СД-2	Пациенты без СД- 2	p
Креатинин, мкмоль/л	74,2 (69,6; 83,4)	78,2 (69,0; 85,6)	нд
Клиренс креатинина, мл/мин	110,5 (90,9; 137,7)	101,9 (88,7; 125,9)	нд
СКФ по СКД EPI, мл/мин/1,73м ²	87,0 (74,7; 94,4)	83,8 (77,6; 95,4)	нд
Цистатин С, мг/л	1,34 (1,25; 1,53)	1,34 (1,27; 1,49)	нд
СКФц, мл/мин/1,73м ²	60 (52; 64,7)	59,5 (52,2; 63,5)	нд
Альбумин/креатинин, мг/ммольСг	0,5 (0,01; 1,7)	0,1 (0; 0,6)	<0,05
Резистивный индекс	0,76 (0,70; 0,79)	0,70 (0,66; 0,75)	<0,01
Пульсационный индекс	1,7 (1,4; 1,9)	1,4 (1,2; 1,5)	<0,001

При этом соотношение альбумин/креатинин было в 5 раз выше у больных диабетом ($p < 0,05$) (табл. 6). Микроальбуминурия (альбумин/креатинин $> 2,5$ мг/ммоль Сг у мужчин и $> 3,5$ мг/ммоль Сг у женщин (критерии IDF) была выявлена у 9 из 54 (у 17%) больных с диабетом и не выявлена в группе больных без СД-2.

По данным дуплексного сканирования почечных артерий показатель почечного сосудистого сопротивления (РИ) у больных диабетом был выше на 8%, а пульсационный индекс (ПИ) - на 18% по сравнению с больными без СД-2 (табл. 6).

Таким образом, в нашем исследовании при наличии СД-2 отмечено увеличение степени МАУ, а также более высокие значения показателей почечного сосудистого сопротивления (РИ) и пульсационности почечного кровотока (ПИ) по сравнению с больными без СД-2, что согласуется с данными других работ [Минаков Э.В. и др., 2003; Mancini M. et al., 2013].

4. Связь показателей жёсткости артерий, функции почек и почечного кровотока

В обеих группах пациентов, как с СД-2, так и без СД-2, выявлены связи показателей жёсткости магистральных артерий с показателями функционального состояния почек и почечного кровотока.

В группе больных с СД-2 увеличение показателей региональной жёсткости аорты (сосуд эластического типа) было ассоциировано с ухудшением показателей фильтрационной функции почек и почечного кровотока. Отмечалась связь увеличения уровня цистатина С, снижения СКФц с повышением показателей жёсткости аорты: СПВкф, СПВпл и показателем САVI (табл.7, рис.2). Изменение показателей почечного кровотока (РИ, ПИ) также было связано с увеличением жёсткости аорты (по показателям СПВАо, СПВпл, САVI (табл.7, рис.2) и с повышением уровня цПАД. Артерии мышечно-эластического и мышечного типов подобных связей не продемонстрировали.

Таблица 7.Связь показателей функционального состояния почек, почечного кровотока с региональной жёсткостью аорты и уровнем цПАД у больных с СД-2

Показатели	СПВ Ao	СПВ пл	САVI	СПВ кф	цПАД
Цистатин С		$r_s=0,48$, $p<0,05$	$r_s=0,47$ $p<0,05$	$r_s=0,44$ $p<0,05$	
СКФц		$r_s=-0,48$ $p<0,05$	$r_s=-0,47$ $p<0,05$	$r_s=-0,44$ $p<0,05$	
Резистивный индекс	$r_s=0,34$ $p<0,01$	$r_s=0,38$ $p<0,05$	$r_s=0,37$ $p<0,05$		$r_s=0,32$ $p<0,05$
Пульсационный индекс	$r_s=0,28$ $p<0,05$	$r_s=0,40$ $p<0,05$	$r_s=0,37$ $p<0,05$		$r_s=0,42$ $p<0,01$

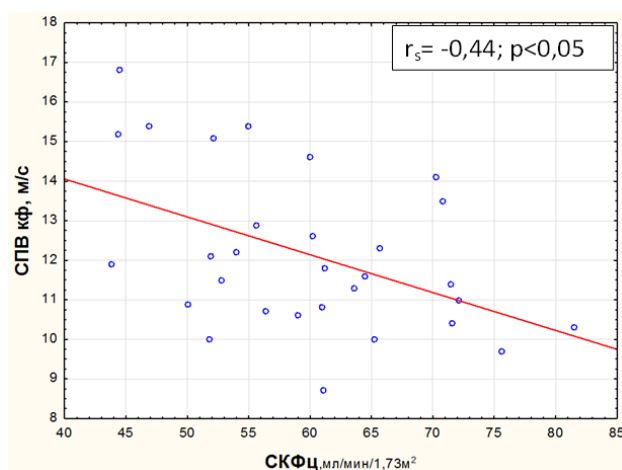


Рисунок 2. Связь жёсткости аорты (СПВкф) с уровнем СКФц в группе больных с СД-2

В группе пациентов без СД-2 отмечена связь индекса жёсткости β ОСА с уровнем цистатина С ($r_s=0,49; p<0,05$).

Кроме того, в группе больных без СД-2 отмечалась связь уровня цПАД с величиной альбуминурии ($r_s=0,54; p<0,01$). По данным Hashimoto J. и Ito S., 2011г. цПАД и цСАД являлись предикторами развития альбуминурии у больных с АГ, у 20% из которых был СД-2.

Связь показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типов с показателями функции почек и почечного кровотока отмечалась и в работах других исследователей, как у больных с СД-2 [Taniwaki H. et al., 1998; Hamano K. et al., 2008; Zhan W. et al., 2009; Bouchi R. et al., 2011], так и при отсутствии диабета [Munakata M. et al., 2009]. Эти факты свидетельствуют о наличии общих патофизиологических механизмов развития повышенной артериальной жёсткости и изменений в почках у больных с ССЗ. Помимо гемодинамических факторов (повреждающее действие пульсовой волны), в основе наблюдающихся связей могут лежать общие структурно-функциональные изменения сосудистой стенки и клубочков почек. Под действием повреждающих факторов увеличивается экспрессия факторов роста в сосудистой стенке и мезангии клубочков почек

(TGF- β , инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста), что приводит к увеличению продукции коллагена, ламинина и фибронектина, развитию фиброза сосудистой стенки, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза почек [Safar M.E. et al., 2004; Schiffrin E.L. et al., 2007; Huang K., 2013]. Изменения в почках, как и изменения в сосудах, у больных ССЗ и СД происходят параллельно, под влиянием агрессивных факторов, одновременно воздействующих и на сосуды, и на клубочки почек: процессов гликирования, перекисного окисления и воспаления [Safar M.E. et al., 2004; Schiffrin E.L. et al., 2007]. По-видимому, этим объясняется то, что даже начальные стадии ХБП ассоциируются с повышенным риском развития ССО [Hoorn Study, 2007; Schiffrin E.L. et al., 2007]. Полученные результаты могут подтвердить общность патофизиологических механизмов изменений сосудистой стенки как крупных артерий (аорты), так и клубочков почек у больных ССЗ.

5. Факторы, ассоциирующиеся с повышением жёсткости артерий и изменениями функции почек и почечного кровотока

5.1. Возраст и продолжительность заболевания сахарным диабетом

У больных без СД-2 показатели жёсткости аорты (СПВпл, САVI), а также резистивный и пульсационный индексы почечного кровотока ассоциировались с возрастом пациентов, а у больных с СД-2 - с длительностью диабета (табл.8), что находит подтверждение в работах других авторов [Cameron J.D. et al., 2003; Taniwaki H. et al., 2001; Chapter 14: Kidney damage. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005]. Эта особенность объясняется тем, что при наличии СД-2 доминирующим фактором становится интенсивность и продолжительность воздействия повреждающих факторов, связанных с СД-2.

Таблица 8. Связь показателей жёсткости артерий и почечного кровотока с возрастом пациентов и продолжительностью заболевания сахарным диабетом

	СПВпл	САVI	РИ	ПИ
Длительность СД-2	$r_s=0,36; p<0,05$	—	$r_s=0,37; p<0,01$	$r_s=0,30; p<0,05$
Возраст больных в группе без СД-2	$r_s=0,62; p<0,001$	$r_s=0,66; p<0,001$	$r_s=0,47; p<0,01$	$r_s=0,41; p<0,01$

5.2. Уровень артериального давления в момент исследования

В обеих группах прослеживалась связь показателей жёсткости артерий с уровнем САД, измеряемого на плечевой артерии в момент проведения исследования, что является закономерным, т.к. уровень АД является важным детерминантом повышения жёсткости артерий [Agabiti-Rosei E. et al., 2009].

5.3. Показатели углеводного обмена, воспаления, трансформирующий фактор роста- β

По уровню СРБ группы не различались (табл.9).

Медиана уровня ТФР- β в сыворотке крови у больных с СД-2 была на 13% выше, чем у больных без СД-2 (табл.9), что имеет подтверждение в работах других авторов [Yener S. et al., 2008; Wong M.G. et al., 2013].

Таблица 9. Уровни С-реактивного белка и трансформирующего фактора роста- β в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с СД-2	Пациенты без СД-2	p
С-реактивный белок, мг/дл	0,2 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,3)	нд
Трансформирующий фактор роста- β , нг/мл	31,2 (24,6; 40,7)	27,2 (19,4; 36,6)	<0,05

Среди больных с СД-2 отмечена связь жёсткости артерии мышечного типа (лучевой артерии) с уровнем HbA1c, СРБ и ТФР- β (табл.10), тогда как жёсткость аорты и ОСА была связана с продолжительностью заболевания СД-2 и не связана с уровнем HbA1c.

Таблица 10. Связь индекса жёсткости β лучевой артерии с уровнем HbA1c, СРБ и ТФР- β у больных ССЗ с СД-2

	Гликированный гемоглобин	С-реактивный белок	Трансформирующий фактор роста- β
Индекс жёсткости β лучевой артерии	$r_s=0,28$; $p<0,05$	$r_s=0,32$; $p<0,05$	$r_s=0,34$; $p<0,05$

Уровень HbA1c у больных с СД-2 изменяется под влиянием лечения и отражает степень компенсации углеводного обмена только за предшествующие 3 месяца. В то же время, повышение жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типов (аорта, ОСА) при СД-2 происходит постепенно на протяжении всего заболевания, в значительной степени определяется структурными изменениями стенок артерий, что зависит от степени компенсации диабета в различные его периоды и имеет «накопительный» характер. Отмеченная связь показателей локальной жёсткости артерий мышечного типа с величиной HbA1c в группе больных СД-2, по-видимому, является отражением динамичного изменения функционального компонента сосудистой жёсткости, на который, в свою очередь, оказывают влияние состояние функции эндотелия, активность симпатической, ренин-ангиотензиновой систем и уровень других активных медиаторов в кровотоке в момент исследования [Cosentino F. et al., 1997; Chen Y. et al., 2009]. Связь жёсткости артерий мышечного типа с гуморальными факторами отмечалась и ранее в исследовании Rotterdam (2004г) и работах других авторов [Fleenor B.S. et al., 2010; Kuragano T. et al., 2011; Cortez-Cooper M. et al., 2013].

В обеих группах (с СД-2 и без СД-2) отмечена связь маркера воспаления (СРБ) с показателем почечного сосудистого сопротивления (РИ): $r_s=0,30$; $p<0,05$ и $r_s=0,35$; $p<0,05$

соответственно, что подтверждает важное значение факторов воспаления в развитии изменений сосудистой стенки и почек у больных ССЗ [Berni A. et al., 2012].

5.4. Показатели окислительного стресса

У больных СД-2 отмечены более высокие уровни дикарбонилов в сыворотке крови: уровень МДА был выше на 10%, а метилглиоксаля на 29% по сравнению с пациентами без СД-2 (табл.11), что согласуется с данными других авторов [Lankin V.Z. et al., 2011].

Таблица 11. Показатели окислительного стресса

Показатель	Пациенты с СД-2	Пациенты без СД-2	p
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	3,9 (3,6; 4,1)	3,5 (3,2; 3,9)	<0,01
Метилглиоксаль, мкмоль/л	2,3 (2; 3)	1,64 (1,2; 1,9)	<0,05
Супероксиддисмутаза, ед/мг Hb	10,5 (8,5; 13,5)	37,5 (29,4; 46,8)	<0,001
Глутатионпероксидаза, ед/мг Hb	4,5 (4,0; 5,2)	4,8 (4,5; 6,0)	нд
Каталаза, ед/мг Hb	122,0 (96,0; 160,8)	121,7 (104,4; 134,8)	нд

У пациентов с СД-2 отмечено более выраженное снижение активности СОД (в 3,6 раза) по сравнению с пациентами без СД-2. По активности глутатионпероксидазы и каталазы группы достоверно не различались [Lankin V.Z. et al., 2012; Ланкин В.З. и соавт., 2008] (табл.11). Таким образом, продемонстрирована более высокая степень выраженности окислительного стресса при наличии диабета, что отмечалось и ранее в работах отечественных авторов [Ланкин В.З. и соавт., 2005, 2007].

При наличии диабета отмечена отрицательная корреляционная связь активности антиоксидантного фермента (каталазы) с жёсткостью аорты по показателям: СПВкф ($r_s = -0,40$; $p < 0,05$) и СПВАо ($r_s = -0,36$; $p < 0,05$). Также выявлена связь индекса жёсткости САVI с уровнем МДА: $r_s = 0,40$; $p < 0,05$. Среди всех больных с нарушением углеводного обмена (с диабетом и предиабетом, $n = 84$) чем ниже была активность СОД (ключевого АОФ), тем выше жёсткость аорты (СПВАо): $r_s = -0,51$; $p < 0,001$. Отмеченная связь может быть объяснена повышенным образованием и накоплением при диабете и атеросклерозе дикарбонилов различного происхождения (МДА, метилглиоксаля) [Lankin V.Z. et al., 2011]. Дикарбонилы взаимодействуют с концевыми амино-группами белков с последовательным образованием Шиффовых оснований, продуктов Амандори и пентозидинов (КПГ), что может приводить к образованию внутри- и межмолекулярных сшивок (cross-links) в молекулах белков (в том числе в молекулах коллагена и эластина), изменяя их конформацию, и соответственно изменяя свойства сосудистой стенки, увеличивая её жёсткость, особенно при длительном течении атеросклероза и СД-2 [Bakris G.L. et al., 2004; Ahmed N., 2007; Ланкин В.З. и соавт., 2008].

Результаты II этапа исследования

На II этапе исследования оценивали динамику изучаемых показателей у больных с ГБ с/без ИБС и декомпенсированным СД-2 ($HbA1c > 7\%$) на сахароснижающей терапии (ССТ).

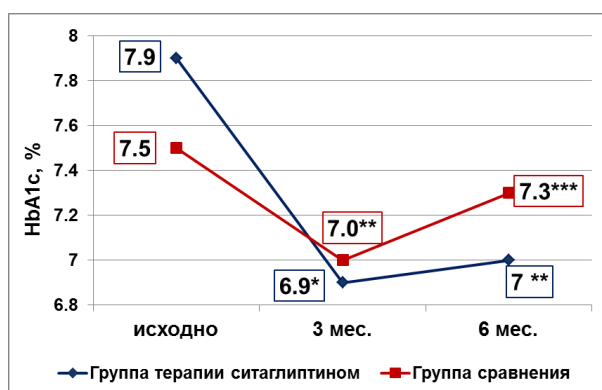
Исходно группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, наличию ИБС, по продолжительности СД-2, уровню АД, измеренному на плечевой артерии и уровню $HbA1c$ (табл. 12).

Таблица 12. Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения исходно

Показатель	Группа терапии ситаглиптином, n=15	Группа сравнения, n=15	p
Возраст, лет	63 (60-72)	66 (58; 72)	нд
Пол, муж/жен	7/8 (47/53%)	5/10 (33/67%)	нд
Наличие ИБС, есть/нет	13/2 (87/13%)	9/6 (60/40%)	нд
Продолжительность СД-2, лет	7 (5; 11)	5 (2; 8)	нд
САД, ммрт.ст.	136 (128; 148)	140 (128; 152)	нд
ДАД, мм рт.ст.	82 (73; 85)	80 (73; 84)	нд
Гликированный гемоглобин, %	7,9 (7,2; 9,0)	7,5 (7,1; 9,1)	нд

Группы были сопоставимы по получаемой терапии ССЗ, включающей приём статинов, ИАПФ/БРА, β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов, диуретиков и аспирина (при наличии показаний). Группы пациентов были сопоставимы по терапии сахароснижающими препаратами (метформином, препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) и пролонгированными формами инсулина), за исключением ситаглиптина, как исходно, так и к моменту заключительного визита. Первой группе пациентов (15 человек), уже получающих терапию ПСМ и/или метформином, после рандомизации по согласованию с эндокринологом, добавляли ситаглиптин в дозе 100 мг/сут. Второй группе пациентов (15 человек) проводилась коррекция дозы сахароснижающих препаратов (ПСМ и/или метформина). Лечение начато впервые у 1 пациента из второй группы.

В обеих группах пациентов на фоне проводимой ССТ отмечалось снижение уровня $HbA1c$. Через 3 месяца в первой группе пациентов медиана уровня $HbA1c$ снизилась на 1 единицу (до 6,9 %, $p < 0,001$), а во второй группе - на 0,5 единицы (до 7,0 %, $p < 0,01$), что согласуется с данными литературы о снижении уровня $HbA1c$ на 0,5-1 единицу при терапии ингибиторами ДПП-4 [Дедов И.И. и соавт., 2011]. Через 6 месяцев наблюдения в обеих группах пациентов сохранялось достигнутое снижение $HbA1c$: в первой группе - 7,0 %, во второй группе - 7,3% ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) (табл. 13, рис. 3). По исходному уровню $HbA1c$ и степени его снижения на лечении группы достоверно не различались ($p = 0,62/p = 0,54$) (табл.13, рис. 3).



Примечание: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,05$

Рисунок 3. Динамика уровня HbA1c на фоне сахароснижающей терапии в группах сравнения

К моменту окончания периода наблюдения (на визите 6 месяцев) была достигнута компенсация СД-2 (достижение целевого уровня HbA1c < 7,0%) у 8 больных из основной группы и у 6 пациентов из группы сравнения ($p = 0,45$).

Значимых изменений индекса массы тела и уровня АД за период наблюдения не отмечено ни в одной из групп исследования (табл. 13).

В группе терапии ситаглиптином наблюдалось увеличение уровня холестерина ЛПВП на 8,3% ($p < 0,01$) (табл. 13). В группе сравнения достоверной динамики по показателям липидного обмена не наблюдалось (табл. 13). Доза метформина в обеих группах (терапии ситаглиптином и группе сравнения) была увеличена в равной степени: медианы изменения дозы метформина (Δ) составили 400 мг и 500 мг соответственно ($p = 0,90$), что не позволяет связать увеличение уровня ЛПВП с влиянием метформина. Положительное влияние на липидный спектр препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 выявлено и в работе Matikainen N. (2012г), в которой уменьшение постпрандиальных уровней холестерина и триглицеридов отмечено на терапии вилдаглиптином.

Таблица 13. Динамика показателей клинко-лабораторно-инструментальных обследований на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах

Показатель	Группа терапии ситаглиптином, n=15		p	Группа сравнения на терапии ПСМ/метформин, n=15		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Индекс массы тела	34,1 (31,2; 36,1)	33,4 (31,8; 36,6)	нд	32,3 (28,7; 36,5)	33,6 (30,5; 36,5)	нд
САД (ммрт.ст.)	136 (128; 148)	134 (123; 138)	нд	140 (128; 152)	137 (128; 143)	нд
ДАД (мм рт.ст.)	82 (73; 85)	80 (75; 86)	нд	80 (73; 84)	78 (70; 82)	нд
HbA1c (%)	7,9 (7,2; 9,0)	7,0 (6,0; 8,0)	<0,01	7,5 (7,1; 9,1)	7,3 (6,8; 7,9)	<0,05
ОХС (ммоль/л)	4,1 (3,6; 4,4)	4,4 (3,6; 4,8)	нд	5,0 (4,6; 6,3)	4,4 (3,9; 5,2)	нд
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,2 (2,0; 2,4)	2,4 (2,0; 2,7)	нд	3,0 (2,1; 4,2)	2,4 (2,2; 3,2)	нд

ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	<0,01	1,0 (0,9; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	нд
Триглицериды (ммоль/л)	1,7 (1,1; 2,5)	1,7 (0,9; 2,1)	нд	2,2 (1,3; 2,7)	1,8 (1,2; 2,5)	нд
Креатинин (мкмоль/л)	69,9 (63,2; 75,5)	70,4 (67,4; 86)	нд	65,4 (60,2; 88)	73,1 (67,7; 78,7)	нд
Клиренс креатинина (мл/мин)	121 (77,3; 142,8)	117 (75,3; 134,3)	нд	99 (81,2; 111,9)	97,8 (76,3; 103,8)	нд
Альбумин/креатинин, мг/ммоль Сг	0,60 (0; 0,98)	0,08 (0; 0,96)	нд	0 (0; 1,6)	0,28 (0; 0,79)	<0,05
Пульсационный индекс	1,4 (1,3; 1,7)	1,5 (1,4; 1,6)	нд	1,46 (1,3; 1,5)	1,52 (1,32; 1,77)	нд
Резистивный индекс	0,7 (0,67; 0,77)	0,73 (0,68; 0,77)	нд	0,73 (0,67; 0,77)	0,76 (0,74; 0,78)	нд
СПВкф, м/с	11,8 (10,2; 13,7)	11,7 (11,0; 13,3)	нд	12,4 (10,9; 14,8)	12,7 (11,3; 14,0)	нд
Индекс жёсткости β ОСА	11,9 (10,1; 15,7)	11,0 (10,1; 13,5)	нд	13,9 (11,5; 15,1)	12,8 (11,3; 13,4)	нд
Индекс жёсткости β плечевой артерии	15,3 (9,0; 19,7)	16,2 (8,4; 17,4)	нд	15,2 (10,4; 26,4)	10,9 (6,8; 15,8)	нд

По показателям фильтрационной функции почек (креатинин, клиренс креатинина) динамики в обеих группах не отмечено (табл.13.) В группе терапии ситаглиптином значение медианы показателя микроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин) уменьшилось на фоне лечения в 7,5 раз, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,09$). В группе сравнения, напротив, отмечено некоторое увеличение этого показателя за период наблюдения на 0,28 единиц ($p<0,05$) (табл. 13, рис.4).

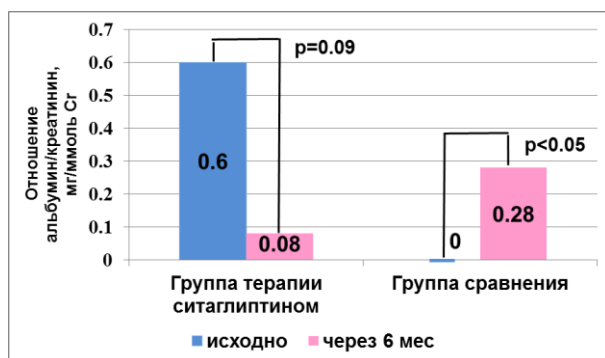


Рисунок 4. Динамика соотношения альбумин/креатинин на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах

Количество больных с микроальбуминурией (согласно диагностическим критериям International Diabetes Federation, 2005) за время наблюдения в основной группе не изменилось (1 пациент), тогда как в группе сравнения возросло с 3 до 5 пациентов ($p=нд$). В работе Hattori S. (2011г) имеются данные о достоверном снижении МАУ на терапии ситаглиптином в течение 6 месяцев, что может быть как следствием уменьшения гликемии и процессов воспаления, так и ещё неизученных дополнительных эффектов, связанных с увеличением уровня ГПП-1. Результаты полученные в группе сравнения могут отражать

прогрессирование альбуминурии за время наблюдения на фоне недостаточной компенсации углеводного обмена.

Динамики показателей почечного кровотока (пульсационный и резистивный индексы) в исследуемых группах не выявлено (табл.13). По показателям жёсткости аорты (СПВкф), общей сонной артерии и плечевой артерий за период наблюдения динамики в группах исследования в целом также не наблюдалось (табл.13).

Таким образом, результаты исследования не позволяют связать динамику МАУ в группах сравнения с изменением жёсткости артерий и пульсационности гемодинамики, так как динамики жёсткости артерий и показателей почечного кровотока за период наблюдения по группам исследования в целом не наблюдалось. Динамика уровня МАУ в течение 6 месяцев периода наблюдения может быть связана с интенсивностью воздействия гипергликемии непосредственно на клубочковый аппарат почек.

Дополнительно изучаемые показатели были проанализированы среди пациентов, достигших компенсации СД-2 ($HbA1c < 7\%$) на фоне проводимой ССТ ($n=8/6$ человек).

У больных, достигших компенсации диабета на фоне терапии ситаглиптином, отмечено уменьшение индекса жёсткости β плечевой артерии (мышечный тип) на 37% от исходного уровня ($p < 0,01$) (рис. 5).

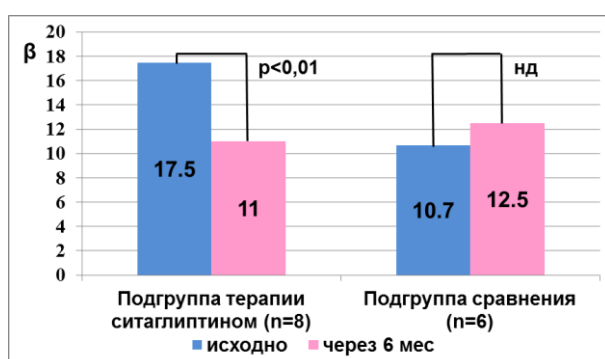


Рисунок 5. Динамика индекса жёсткости β плечевой артерии на фоне сахароснижающей терапии среди больных, достигших компенсации СД-2 в группах сравнения

С учётом полученных данных, дополнительно была проанализирована динамика уровня $HbA1c$. Уровень $HbA1c$ у больных из основной группы, достигших компенсации снизился на 16% от исходного ($p < 0,01$), а у больных из группы сравнения - на 8% ($p < 0,05$) (рис. 6). Однако различия между группами по степени снижения уровня $HbA1c$ были незначимыми ($p = 0,10$), возможно из-за малого числа пациентов в подгруппах.

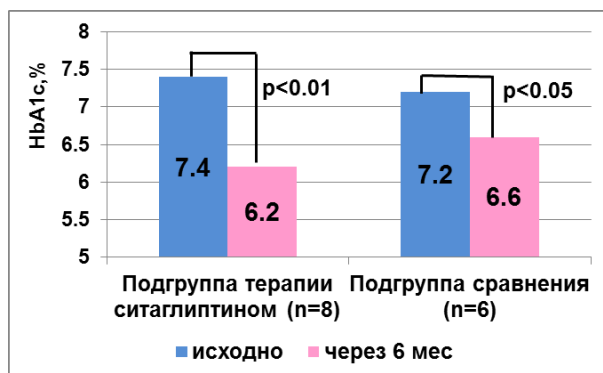


Рисунок 6. Динамика уровня HbA1c на фоне сахароснижающей терапии среди больных, достигших компенсации СД-2 в группах сравнения

Обращает на себя внимание то, что исходно среди пациентов первой подгруппы отмечались более высокие показатели жёсткости плечевой артерии: индекс β Пла был выше на 39% по сравнению с пациентами другой подгруппы (рис.5). По продолжительности заболевания СД-2 существенных различий между подгруппами не наблюдалось: 5 (3,5-9,5) лет против 3,5 (2-8) лет, ($p=0,57$). Дополнительный поквартильный анализ показал, что у пациентов первой подгруппы с более высокими значениями HbA1c ($>8\%$) отмечались и самые высокие значения индекса β Пла: 35,85 и 32,85, тогда как среди пациентов второй подгруппы исходно не было больных с уровнем HbA1c $>8\%$, что может объяснять и более низкие показатели жёсткости артерий мышечного типа в этой подгруппе.

Динамики показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типов (аорта, общая сонная артерия) за период наблюдения не отмечалось, в том числе и у больных, достигших компенсации СД-2. По-видимому, полученные результаты объясняются тем, что жёсткость артерий мышечного типа в значительной степени определяется функциональной составляющей, связанной с сосудистым тонусом, и может быстрее реагировать на изменения метаболических показателей. Отсутствие динамики показателей жёсткости артерий эластического и мышечно-эластического типов (аорта и ОСА) на фоне компенсации СД-2 можно объяснить тем, что изменение структурного компонента жёсткости указанных артерий (особенно аорты), связанного с фиброзными изменениями сосудистой стенки, требует более длительного времени лечения и наблюдения. Так, в ADDITION-Denmark study среди общей популяции больных, большая часть из которых имели ИБС и СД-2, было отмечено уменьшение жёсткости аорты по показателю СПВкф через 6 лет интенсивного мультифакторного лечения по сравнению с рутинным лечением [Johansen N.B. et al., 2012].

Результаты нашего исследования не позволяют связать снижение жёсткости Пла со специфическим влиянием терапии ситаглиптином. Вероятнее всего, динамика показателей

жёсткости плечевой артерии у пациентов, достигших компенсации СД-2 на фоне терапии с применением ситаглиптина, объясняется динамикой показателей углеводного обмена на фоне лечения в этой подгруппе пациентов. Однако нельзя исключить возможное влияние ещё неизученных эффектов ситаглиптина, связанных с увеличением уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Уменьшение жёсткости плечевой артерии может быть связано со снижением инсулинорезистентности, уменьшением активности окислительного стресса, процессов воспаления и фиброза на фоне компенсации диабета, как это показано в работах других авторов [Emoto M. et al., 1998; Araki T. et al., 2006; Nagayama D. et al., 2010]. Как известно, ситаглиптин, а также саксаглиптин и вилдаглиптин улучшают функцию эндотелия благодаря восстановлению биодоступности NO [Mason R.P. et al., 2011; Liu L. et al., 2012], что может иметь свой вклад в изменение функционального компонента формирования жёсткости артерий, особенно мышечного типа.

Возможно у больных СД-2 без ССЗ (атеросклероз, ИБС и ГБ) период, в течение которого можно ожидать динамики показателей жёсткости аорты может быть менее продолжительным.

ВЫВОДЫ

1. При наличии СД-2 у больных с ИБС и ГБ по сравнению с больными без СД-2 наблюдаются более выраженное снижение эластических свойств аорты (сосуд эластического типа), сонной артерии (мышечно-эластический тип), плечевой артерии (мышечный тип) и повышение цПАД. При этом по показателям эластических свойств лучевой артерии (мышечный тип) достоверных межгрупповых различий не выявлено. При наличии СД-2 выявляются более высокие показатели резистивного и пульсационного индексов почечного кровотока и альбуминурии по сравнению с больными без СД-2.

2. У больных СД-2 показатели функции почек и повышенного почечного сосудистого сопротивления (РИ) были связаны со снижением эластических свойств аорты (сосуд эластического типа), а у больных ИБС и ГБ без диабета отмечалась связь показателей функции почек со снижением эластических свойств общей сонной артерии (сосуд мышечно-эластического типа). Связей показателей функции почек и почечного кровотока с показателями эластических свойств артерий мышечного типа не обнаружено. Повышение цПАД ассоциировано с увеличением почечного сосудистого сопротивления (РИ) у больных диабетом и с показателем альбуминурии у больных ИБС и ГБ без диабета.

3. У больных СД-2 эластические свойства артерий эластического и мышечно-эластического типов определяются длительностью СД-2, в то время как эластические

свойства артерий мышечного типа (плечевая, лучевая артерии) зависят от степени нарушения углеводного обмена на момент проведения исследования. Повышение жёсткости аорты связано со степенью выраженности окислительного стресса. Снижение эластических свойств лучевой артерии ассоциировано с увеличением уровня СРБ и ТФР-β.

4. У больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца с СД-2 на фоне сахароснижающей терапии динамики по показателям эластических свойств аорты, общей сонной артерии и показателям почечного кровотока в течение 6 месяцев наблюдения не отмечено.

5. На фоне сахароснижающей терапии с применением ингибитора ДПП-4 (ситаглиптина) в течение 6 месяцев при условии достижения компенсации СД-2 ($HbA1c < 7\%$), наблюдалось уменьшение жёсткости плечевой артерии (сосуд мышечного типа).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты работы показали, что назначение ситаглиптина больным ССЗ с СД-2 способствует достижению компенсации СД-2 и сопровождается уменьшением жёсткости артерий мышечного типа, что свидетельствует о наличии ангиопротективных эффектов терапии с применением ситаглиптина и может служить дополнительным основанием назначения ингибитора ДПП-4 больным СД-2 с ССЗ.

Для оценки ангиопротективного эффекта сахароснижающей терапии, в том числе с применением ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина), рекомендовано исследование жёсткости артерий мышечного типа (плечевой артерии) в динамике (через 4-6 месяцев).

Список работ по теме диссертации:

1. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Показатели жёсткости артерий различного типа у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией, ассоциированными с сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов Всероссийской конференции «Кардиология в свете новых достижений медицинской науки» 2012г.: с. 30.

2. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Болотина М.Г., Босых Е.Г., Масенко В.П., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Взаимосвязь показателей жесткости артерий различного типа с показателями углеводного и липидного обменов у больных сахарным диабетом 2 типа с ишемической болезнью сердца и

артериальной гипертонией. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». Москва, 2012г.: с. 343.

3. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Ангиопротективные свойства сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Терапевтический архив 2013; (9): 107-112.

4. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Макеева Е.И., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Ланкин В.З., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Активность антиоксидантных ферментов и показатели жесткости артерий различных типов у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов Всероссийской конференции «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации» 2013г.: с.8.

5. Оскола Е.В., Тихазе А.К., Шубина А.Т., Андреевская М.В., Заирова А.Р., Богиева Р.М., Коновалова Г.Г., Масенко В.П., Рогоза А.Н., Ланкин В.З., Карпов Ю.А. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа. Кардиологический вестник 2014; (1): 58-67.

6. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Болотина М.Г., Ткачёв Г.А., Масенко В.П., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Трансформирующий фактор роста- β и его взаимосвязь с показателями жёсткости артерий различного типа у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сахарным диабетом 2 типа. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». Казань, 2014г.: с.366-367.

7. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Погорелова О.А., Болотина М.Г., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2014; (3):96–106.doi: 10.14341/DM2014396-106.

8. Макеева Е.И., Оскола Е.В., Шубина А.Т., Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Альманах клинической медицины. 2014; (32): 80-88.

9. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Болотина М.Г., Рогоза А. Н., Карпов Ю. А. Оценка влияния ситаглиптина на жесткость артерий,

показатели функции почек и почечного кровотока у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2015; 3 (119): 64–71. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-64-71>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АГ - артериальная гипертензия

ГБ - гипертоническая болезнь

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДПП-4 - дипептидилпептидаза-4

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛА - лучевая артерия

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МАУ - микроальбуминурия

МДА - малоновый диальдегид

ОСА – общая сонная артерия

ОХС - общий холестерин

ПАД - пульсовое артериальное давление

ПИ - пульсационный индекс

Пла - плечевая артерия

ПСМ - препараты сульфонилмочевины

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РИ – индекс резистивности

САД -систолическое артериальное давление

СД-2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СКФц - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину

СОД - супероксиддисмутаза

СПВ - скорость пульсовой волны

СПВкф - скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте

СПВпл - скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте

СПВАо - скорость пульсовой волны в нисходящем отделе аорты, измеренная ультразвуковым методом

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТФР- β – трансформирующий фактор роста- β

ХБП – хроническая болезнь почек

цПАД – центральное пульсовое артериальное давление

САVI – кардиолодыжечный сосудистый индекс

HbA1c - гликированный гемоглобин

β - индекс локальной жёсткости