

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Е.М. ВАСИЛЬЕВА, А.В. НИКИТИН, Л.В. ВАСИЛЬЕВА, Е.А. ЛУБЯГИНА

*ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко Минздрава России,  
ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, Россия, 394000*

**Аннотация.** В статье обоснована актуальность проводимого исследования, связанная с высокой заболеваемостью в мире сахарным диабетом 2 типа, частым развитием у больных ранних и поздних, микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к инвалидизации и смертности. Представлены результаты исследования по изучению комплекса клинико-anamnestических, биохимических, метаболических, функциональных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. С помощью многофакторного математического моделирования определены наиболее информативные предикторы осложнений и их комбинации, ассоциирующиеся с повышенной предрасположенностью к развитию макроангиопатий у больных сахарным диабетом 2 типа. Показана значимость нарушений липидного, метаболического профиля и гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистых осложнений и их прогрессирования на основе изучения взаимосвязи уровня гомоцистеина с липопротеидами при различных формах макроангиопатий у больных сахарным диабетом 2 типа. Показано, что своевременная коррекция выявленных нарушений способствует положительной динамике метаболических процессов и на этом фоне снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные способствуют лучшему пониманию механизмов формирования, предрасположенности, возникновения, течения и исходов заболеваний, выявлению среди населения лиц, имеющих факторы риска с целью проведения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** ИБС, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, гомоцистеин, липидный профиль.

**EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN THE PATIENTS  
WITH TYPE II DIABETES**

E.M. VASILYEVA, A.V. NIKITIN, L.V. VASILYEVA, E.A. LUBYAGINA

*Voronezh state N.N. Burdenko Medical Academy, Street Student, 10, Voronezh, Russia, 394000*

**Abstract.** In the paper the relevance of research associated with a high incidence in the world diabetes type 2 diabetes, with often development in patients with early and late, micro - and macro-vascular complications leading to disability and mortality is justified. The results of study on the complex clinical and anamnestic, biochemical, metabolic, functional risk factors for cardiovascular diseases are presented. By means of multivariate mathematical modeling the most informative predictors of complications and their combinations, associated with increased susceptibility to the development of macro-angiopathies in the patients with diabetes mellitus type 2, were defined. The importance of lipid disorders, metabolic profile and homocysteine in the development of cardiovascular complications and their progression based on the study of the correlation between homocysteine with lipoproteins in various forms macro-angiopathies of patients with diabetes type 2, has been demonstrated. Timely correction of identified violations promotes positive dynamics of metabolic processes and on this background, to reduce the frequency of cardiovascular complications. The obtained data contribute to a better understanding of the mechanisms of formation, disposition, development, clinical course and outcome of diseases, identification of the population of persons with risk factors for the purpose of prevention activities.

**Key words:** coronary heart disease, diabetes, cardiovascular complications, homocysteine, lipid profile.

Последние годы характеризуется угрожающей тенденцией к росту заболеваемости *сахарным диабетом* (СД) во всем мире, и особенно в промышленно развитых странах, где диабетом страдают до 10% населения [1, 8]. Медико-социальная значимость СД во многом связана с проблемой развития осложнений, ранней инвалидизацией и высокой смертностью от них [1, 5, 6, 8].

Микро- и макрососудистые осложнения обнаруживаются, у каждого третьего больного сахарным диабетом типа 2, в первую очередь – инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения, которые у больных с СД развиваются в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции [6, 8, 10].

Кроме гипергликемии, которая рассматривается в качестве основного фактора риска осложнений СД, существуют и другие факторы, присутствие которых может ускорить развитие и прогрессирование ангиопатий у пациентов с СД. К состояниям, определяющим прогноз формирования и особенности течения хронических осложнений при СД, можно отнести генетическую предрасположенность, артериальную гипертен-

зию, курение, врожденные и приобретенные нарушения липидного обмена, врожденные или приобретенные нарушения системы свертывания крови [2-4, 9, 11, 13, 14-17].

Важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД играют метаболические нарушения и развивающийся *оксидативный стресс* (ОС) на фоне повреждающего действия гипергликемии, как следствие повышенного образования свободных радикалов при самоокислении глюкозы и снижения активности антиоксидантной системы [4, 8, 17].

Известно, что ОС сопровождается повреждением эндотелия уже в раннем детском возрасте и на фоне истощения *антиоксидантной системы* (АОС), нарастание выраженности его с возрастом приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса, усилению пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки, адгезии макрофагов, увеличению интенсивности образования радикалов кислорода, азота и различных ферментов, участвующих в процессах метаболизма эндотелия [11].

Среди основных причин, ведущих к появлению эндотелиальной дисфункции у больных СД можно выделить повышенный уровень окисленных *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП), избыточное образование свободных радикалов, повышенный уровень гомоцистеина плазмы, генетические нарушения [7, 8, 11, 12, 17].

В исследование были включены 127 больных – 60 больных с сахарным диабетом без ишемической болезни сердца и 67 больных сахарным диабетом 2 типа с ишемической болезнью сердца в возрасте от 38 до 76 лет (в среднем  $55,5 \pm 1,6$  лет), мужчин – 69 (55,6%) человек, женщин – 58 (44,3%). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, из них 15 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст – 29,4 (27,3-31,7) лет. При этом *ишемическая болезнь сердца* (ИБС) наблюдалась чаще у мужчин в возрасте – 51,3 (47,8-53,6) года, тогда как в основной группе больных сахарным диабетом преобладали женщины старшего возраста – 62,0 (57,6-63,2) года.

Диагностика СД осуществлялась в соответствии с критериями ВОЗ (1999 г.). Пациенты имели различную длительность СД 2 типа: от впервые выявленного до 30 лет (в среднем 9,5 (8,1-10,2) лет. У 22 больных СД диагностирован впервые, длительность СД от 1 года до 5 лет была у 34 пациента, от 6 до 10 лет – у 32, более 10 лет у 39 человек. Течение диабета было тяжелым у 37,6 % пациентов, у 62,4 % – средняя степень тяжести СД.

Всем обследуемым проводили антропометрические измерения, исследование липидного профиля: *общий холестерин* (ОХС), *холестерин липопротеинов высокой плотности* (ХСЛПВП), *холестерин липопротеинов низкой плотности* (ХС ЛПНП), *триглицериды* (ТГ), индекс атерогенности. Определение содержания фибриногена по стандартным методикам, показателей ПОЛ: *окисленных липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), *общей антиоксидантной активности сыворотки* (ОАА), *супероксиддисмутазы* (СОД) методом ИФА с использованием реактивов фирмы Biomedica, Can Ag Diagnostics, Bender MedSystems. *Общая оксидативная способность* (ООС) оценивалась с помощью энзиматического метода для определения пероксидов в биологических жидкостях. Определение содержания гомоцистеина в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis-Shield Уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) определяли иммунотурбодиметрическим методом с помощью анализатора VITALAB FlexorE.

Диагноз ИБС был подтвержден клинико-инструментальными и лабораторными методами в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Всероссийского общества кардиологов (2008). Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ STATGRAPHICS (версия 6.0).

Натощак в плазме крови больных СД в основной группе уровень гликемии составил 7,6 (7,1-8,3) ммоль/л, а при сопутствующей ИБС был достоверно выше – 10,8 (9,7-11,8) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Более выраженными и достоверно значимыми были изменения уровня гликемии через 2 часа после еды – 10,9 (9,8-11,7) ммоль/л и 13,6 (13,0-14,3) ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень гликированного гемоглобина составил 8,5 (7,9-9,4)% и 11,1 (10,7-11,9)% соответственно в группах.

Степень ожирения определяли на основании расчета *индекса массы тела* (ИМТ). Ожирение диагностировали при показателе ИМТ больше  $30 \text{ кг/м}^2$ . ИМТ в группе больных сахарным диабетом с осложнённым течением был достоверно выше:  $37,8 (35,4-38,5) \text{ кг/м}^2$  по сравнению с больными в основной группе, где он составил  $29,8 (28,7-30,6) \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,05$ ). ИАО был высоким в группе больных с СД 2 типа, достоверно выше у больных при наличии ИБС и составлял  $0,95 (0,93-0,98)$  по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения –  $0,87 (0,81-0,91)$  ( $p < 0,05$ ).

Среди всех обследованных больных была изучена наследственная предрасположенность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы: ИБС, инсульт, *артериальная гипертензия* (АГ) и СД. Проводился опрос на наличие тех или иных заболеваний у близких родственников обследованных (родители, сестры, братья) и развитие данных заболеваний в возрасте до 60 лет. Выявлено, что среди 97 обследованных наследственную отягощенность по ИБС имело 23 человека (23,7%), по инсульту – 7 человек (7,2%), по артериальной гипертензии – 47 человек (48,4%), по сахарному диабету – 9 человек (9,2%).

Анализ данных липидного спектра крови выявил наличие дислипидемии в виде повышения концентрации ХС ЛПНП  $\geq 4,0$  ммоль/л и снижения ХС ЛПВП  $\leq 1,2$  ммоль/л для женщин и  $\leq 1,0$  ммоль/л для мужчин у пациентов с сопутствующей ИБС (ОХС –  $6,85 (6,04-7,11)$  ммоль/л, ТГ –  $2,68 (2,18-2,97)$  ммоль/л, ХСЛПВП –  $0,97 (0,80-1,11)$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $4,21 (3,84-4,55)$  ммоль/л, ИА –  $5,21 (4,87-5,42)$ . Менее

выраженные изменения выявлены в группе больных без сопутствующей ИБС (ОХС – 5,52 (5,01-5,68) мМоль/л, ТГ – 1,39 (1,12-1,48) мМоль/л, ХСЛПВП – 1,42 (1,12-1,84) мМоль/л, ХС ЛПНП – 3,32 (2,76-3,49) мМоль/л, ИА – 3,45 (2,84-3,93).

Таблица 1

**Показатели, характеризующие липидный профиль в исследуемых группах (25%;75%)**

Показатель	Больные СД N=60	Больные СД с ИБС, n=67	Здоровые n=25
ОХС, мМоль/л	6,0 (5,7 – 6,4)*	6,3 (5,7 – 6,7)*#	5,2 (5,1 – 5,3)
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,4 (1,1 – 1,5)*#	0,9 (0,8 – 1,1)#	1,4 (1,3 – 1,4)
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,3 (2,9 – 3,7)*#	4,3 (3,9 – 4,7)*#	3,0 (2,9 – 3,2)
ТГ, мМоль/л	1,3 (1,2 – 1,4)	2,7 (2,5 – 2,9)*#	1,5 (1,2 – 1,7)
КА	3,45 (2,33 – 4,57)*	5,21 (3,97 – 6,45)*#	2,87(2,69 – 3,05)

Примечание: \* – достоверные различия в группах больных СД ( $p < 0,001$ ); # – достоверные различия в группах больных по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ )

Умеренная гипергомоцистеинемия определялась у 72,3% больных сопутствующей ИБС и составила  $22,43 \pm 3,21$  мкМоль/л, у остальных больных в этой группе уровень гомоцистеина был в пределах нормы и составил  $12,23 \pm 1,34$  мкМоль/л. В группе больных без сопутствующей ИБС у 61,4% больных определялась нормогомоцистеинемия с уровнем гомоцистеина  $9,04 \pm 1,13$  мкМоль/л, а у 39,6 % больных отмечена гипергомоцистеинемия с уровнем гомоцистеина  $15,73 \pm 4,13$  мкМоль/л.

Достоверно более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови имели больные с сопутствующей ИБС и гиперхолестеринемией (ОХС –  $6,32 \pm 0,73$  мМоль/л), где он составил  $19,4 \pm 2,24$  мкМоль/л ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень холестерина. Полученные данные подтвердили результаты корреляционного анализа – отмечена прямая корреляционная связь между уровнем ГЦ и ОХС ( $r = +0,41$ ), ГЦ и ХС ЛПНП ( $r = +0,39$ ).

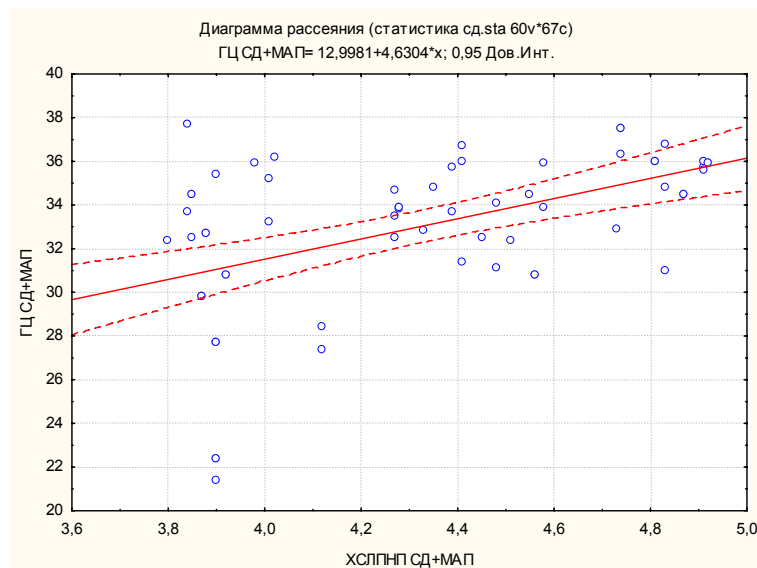


Рис. Данные регрессионного анализа связи уровня ГЦ с ХС ЛПНП у больных СД 2 типа с МАП (ИБС)

Анализ показателей ПОЛ показал наличие достоверного повышения у больных СД 2 типа с ИБС окисленных ЛПНП ( $< 0,001$ ), общей оксидативной способности ( $< 0,05$ ), общей антиоксидантной активности ( $< 0,001$ ) по сравнению с больными СД без ИБС. Установлена прямая корреляционная связь содержания гомоцистеина и общей оксидативной способности ( $r = +0,51$ ), гомоцистеина и окисленных ЛПНП ( $r = +0,43$ ).

Таким образом, проведенные исследования показали усиление процессов пероксидации липидов и развитие оксидативного стресса на фоне гипергликемии и гипергомоцистеинемии у больных сахарным диабетом в обеих группах, но достоверно более выраженное при сочетании его с ишемической болезнью сердца, что требует своевременной коррекции с целью профилактики развития дальнейших сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Аметов А.С. Современные подходы к управлению сахарным диабетом 2 типа // Терапевтический архив. 2007. Т.81. №10. С.20–27.
2. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Гемодинамические показатели при лазерофорезе янтарной кислотой у больных сахарным диабетом II типа // Международный журнал экспериментального образования: XIII Международная научная конференция «Актуальные вопросы науки и образования». 2012. № 6. С. 31–32.
3. Андреева Ю.В., Хадарцев А.А. Изменения гемодинамики у больных сахарным диабетом II типа при лазерофорезе янтарной кислотой // Терапевт. 2012. № 6. С. 18–21.
4. Белая О.Л. Антиоксидантная система защиты и коррекция метаболических нарушений при стабильных формах ишемической болезни сердца: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2007. 49 с.
5. Белевитин А.Б., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Еськов В.М., Зилов В.Г., Карасева Ю.В., и др. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. / Под ред. Хадарцева А.А. и Потоцкого В.В. Тула: «Тульский полиграфист», 2009. 256 с.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблিশенг, 2003. 455 с.
7. Дербенёва С.А., Погожев А.В. Гомоцистеин как фактор коронарного риска // Вопросы питания. 2003. Т.72. №5. С.43–48.
8. Доказательная эндокринология: пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 377–524.
9. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 1. С. 15-18.
10. Зверева И.В., Лукьянчиков В.С. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа // Рус.мед.журнал. 2009. Т.17. №10. С.717–719.
11. Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т.140. №7. С.48–51.
12. Рудницкая Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при СД 2 типа: Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2003. 110 с.
13. Хадарцев А.А. Биофизико-химические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 4. № 2. С. 34.
14. Хадарцев А.А., Андреева Ю.В. Лазерофорез янтарной кислоты при сосудистых осложнениях сахарного диабета 2 типа // Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты бальнеофизиотерапевтических технологий в медицинской реабилитации» (Чехия, Марианские Лазне, 12–13 июня 2013). – Москва – Прага – Марианские Лазне, 2013. С. 133–134.
15. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Андреева Ю.В. Анализ смертности от сахарного диабета 2 типа в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий.– 2012.– № 3.– С. 164–167.
16. Хадарцев А. А., Купеев В. Г., Зилов В. Г. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем. Тула, 2003.
17. Lago F. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism // Trends Biochem.Sci. 2009. Vol.34. №10. P.500–510.

References

1. Ametov AS. Sovremennye podkhody k upravleniyu sakharnym diabetom 2 tipa. Terapevticheskiy arkhiv. 2007;81(10):20-7. Russian.
2. Andreeva YuV, Khadartsev AA. Gemodinamicheskie pokazateli pri lazeroforeze yantarnoy kislotoy u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya: XIII Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya «Aktual'nye voprosy nauki i obrazovaniya». 2012;6:31-2. Russian
3. Andreeva YuV, Khadartsev AA. Izmeneniya gemodinamiki u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa pri lazeroforeze yantarnoy kislotoy. Terapevt. 2012;6:18-21. Russian
4. Belaya OL. Antioksidantnaya sistema zashchity i korrektsiya metabolicheskikh narusheniy pri stabil'nykh formakh ishemicheskoy bolezni serdtsa [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2007. Russian
5. Belevitin AB, Gusak YuK, Darmogray VN, Es'kov VM, Zilov VG, Karaseva YuV i dr. Diversifika-tsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii. Tula: «Tul'skiy poligrafist»; 2009. Russian
6. Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet. Moscow: Universum Pablisheing; 2003. Russian
7. Derbeneva SA, Pogozhev AV. Gomotsistein kak faktor koronarnogo riska. Voprosy pitaniya. 2003;72(5):43-8. Russian
8. Dokazatel'naya endokrinologiya: per. s angl. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian
9. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhao-ticheskogo povedeniya biosistem [The basis of bioinformational analysis of biosystems' micro-chaotic behavior dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):15-8. Russian
10. Zvereva IV, Luk'yanchikov VS. Patogenez i profilaktika sosudistykh oslozhneniy pri metaboli-cheskom sindrome i sakharnom diabete 2 tipa. Rus.med.zhurnal. 2009;17(10):717-9. Russian

11. Lankin VZ. i dr. Okislitel'nyy stress pri ateroskleroze i diabete. Byulleten' eksperimental'-noy biologii i meditsiny. 2005;140(7):48-51. Russian
12. Rudnitskaya TA. Chastota, znachimost' i korrektsiya gipergomotsisteinemii pri SD 2 tipa [disserta-tion]. Barnaul; 2003. Russian
13. Khadartsev AA. Biofiziko-khimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;4(2):34. Russian
14. Khadartsev AA, Andreeva YuV. Lazeroforez yantarnoy kisloty pri sosudistykh oslozhneniyakh sakhar-nogo diabeta 2 tipa // Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sovremennye aspekty bal'neo-fizioterapevticheskikh tekhnologiy v meditsinskoy rehabilitatsii» (Chekhiya, Marianskie Lazne, 12–13 iyunya 2013). Moskva-Praga-Marianskie Lazne; 2013. S. 133-4. Russian
15. Khadartsev AA, Khromushin VA, Andreeva YuV. Analiz smertnosti ot sakharnogo diabeta 2 tipa v Tul'skoy oblasti [The analysis of diabetes mellitus ii type mortality in Tula region]. Vestnik novykh meditsin-skikh tekhnologiy. 2012;3:164-7. Russian
16. Khadartsev AA, Kupeev VG, Zilov VG. Diagnosticheskie i lechebno-vosstanovitel'nye tekhnologii pri sochetannoy patologii vnutrennikh organov i sistem. Tula; 2003. Russian
17. Lago F. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. Trends Biochem.Sci. 2009;34(10):500-10.