

**Значение гипергликемии в развитии и прогрессировании
атеросклеротического поражения коронарных сосудов**

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования – оценить взаимосвязь показателей углеводного обмена (глюкозы сыворотки крови и гликозилированного гемоглобина) с наличием и выраженностью поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него, а также их значение в диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы: обследовано 131 пациента с ИБС (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа ($n=70$) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа ($n=61$) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались уровни глюкозы крови глюкозооксидазным методом и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) хроматографическим методом.

Результаты. Установлены средние положительные корреляционные связи между стажем СД и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ($R=0,5$; $p<0,00001$), количеством пораженных коронарных сосудов ($R=0,5$; $p<0,000001$), слабые между стажем СД и количеством пораженных сегментов коронарных артерий ($R=0,45$; $p=0,00001$), количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов ($R=0,32$; $p=0,0073$). Также было установлено наличие слабой положительной корреляционной связи между уровнем глюкозы сыворотки крови и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ($R=0,28$; $p=0,001$), количеством пораженных коронарных сосудов ($R=0,27$; $p=0,002$), количеством пораженных сегментов коронарных артерий ($R=0,27$; $p=0,002$). Гликозилированный гемоглобин был

связан средней положительной корреляционной связью с количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ($R=0,68$; $p<0,000001$), сильной - с количеством пораженных коронарных сосудов ($R=0,70$; $p<0,000001$), количеством пораженных сегментов коронарных артерий ($R=0,70$; $p<0,000001$).

Выводы. Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза нарушений углеводного обмена. Определение показателя долгосрочной компенсации СД 2-го типа - HbA1c имеет важное значение как в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и диагностике гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

Ключевые слова: глюкоза сыворотки крови, гликозилированный гемоглобин, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Резюме

Значення гіперглікемії у розвитку і прогресуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин

Мета дослідження - оцінити взаємозв'язок показників вуглеводного обміну (глюкози сироватки крові та глікозильованого гемоглобіну) з наявністю і вираженістю ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та без нього, а також їх значення в діагностиці атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи: обстежено 131 пацієнта з ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік яких склав $59,6 \pm 9,11$ років. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на 2 групи: 1-а група ($n=70$) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група ($n=61$) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. У всіх хворих оцінювалися рівні глюкози крові глюкозооксидазним методом і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) хроматографічним методом.

Результати. Встановлено середні позитивні кореляційні зв'язки між стажем ЦД і кількістю атеросклеротичних бляшок коронарних судин ($R = 0,5$; $p<0,00001$), кількістю уражених коронарних судин ($R = 0,5$; $p <0,000001$), слабкі між стажем

ЦД і кількістю уражених сегментів коронарних артерій ($R=0,45$; $p=0,00001$), кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних судин ($R=0,32$; $p=0,0073$). Також було встановлено наявність слабкої позитивної зв'язку між рівнем глюкози сироватки крові та кількістю атеросклеротичних бляшок коронарних судин ($R=0,28$; $p=0,001$), кількістю уражених коронарних судин ($R=0,27$; $p=0,002$), кількістю уражених сегментів коронарних артерій ($R=0,27$; $p=0,002$). Глікозильований гемоглобін був пов'язаний середньої позитивної кореляційної зв'язком з кількістю атеросклеротичних бляшок коронарних судин ($R=0,68$; $p<0,000001$), сильною - з кількістю уражених коронарних судин ($R=0,70$; $p<0,000001$), кількістю уражених сегментів коронарних артерій ($R=0,70$; $p<0,000001$).

Висновки. Отримані в ході дослідження результати демонструють несприятливий вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу порушень вуглеводного обміну. Визначення показника довгострокової компенсації ЦД 2-го типу - HbA1c має важливе значення як в прогнозуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин, так і діагностики гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій, дифузного ураження коронарного русла.

Ключові слова: глюкоза сироватки крові, глікозильований гемоглобін, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу.

Abstract

Significance hyperglycemia in the development and progression of coronary atherosclerotic lesions.

Zhuravlyova L., Lopina N.

The purpose of research - to evaluate the relationship of carbohydrate metabolism (glucose serum and glycosylated hemoglobin) with the presence and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus (DM) type 2 and without it, and their importance in the diagnosis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels.

Materials and Methods: 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6 ± 9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with

CAD were divided into 2 groups: 1st group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2nd group (n = 61) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also were assessed the levels of blood glucose by oxidase method and glycosylated hemoglobin (HbA1c) by chromatographic method.

Results: The study demonstrated the positive correlation between the experience of diabetes and the number of atherosclerotic plaques of coronary vessels ($R = 0.5$; $p < 0.00001$), the number of diseased coronary vessels ($R = 0.5$; $p < 0.000001$), weak between diabetes experience and the number of diseased coronary artery segments ($R = 0.45$; $p = 0.00001$), number of hemodynamically significant coronary stenoses ($R = 0.32$; $p = 0.0073$). It was also established the presence of a weak positive correlation between serum levels of glucose and the amount of coronary atherosclerotic plaques ($R = 0.28$; $p = 0.001$), the amount of diseased coronary vessels ($R = 0.27$; $p = 0.002$), the number of affected segments coronary artery ($R = 0.27$; $p = 0.002$). The glycosylated hemoglobin was associated average positive correlation with the number of atherosclerotic lesions of the coronary vessels ($R = 0.68$; $p < 0.000001$), strong - with the number of diseased coronary vessels ($R = 0.70$; $p < 0.000001$), the number of affected segments of the coronary arteries ($R = 0.70$; $p < 0.000001$).

Conclusions. The findings of the study results demonstrate an adverse effect disorders of carbohydrate metabolism on the development and progression of atherosclerosis. Determination of long-term compensation marker of diabetes type 2 - HbA1c is important both in predicting of atherosclerotic lesions of the coronary vessels and the diagnostic of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

Keywords: serum glucose, glycated hemoglobin, coronary heart disease, diabetes mellitus type 2.

Актуальность исследования.

По данным Европейского общества кардиологов сердечно-сосудистая смертность максимальна в странах восточной Европы, к которым принадлежит и Украина [1]. В 2013 г. сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составили более

64% смертности в Украине, при чем в подавляющем большинстве основной их патогенеза являлось атеросклеротическое поражение сосудов, что приводило к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре болезней системы кровообращения ИБС среди взрослых приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных – 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно превышает западноевропейские показатели [1]. Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа). По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения составляет около 382 млн. и к 2035 году составит 592 млн. [8,14,15]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [5,14,15]. Такие больные составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска, учитывая то, что причиной смерти в 75% случаев в данной группе пациентов являются ССЗ. Распространенность ИБС у больных СД 2-го типа достигает 50-60%. При этом атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8-10 лет раньше, чем в общей популяции. Ранняя инвалидизация и высокая смертность вследствие развития кардиоваскулярных осложнений позволяют рассматривать СД 2-го типа как ССЗ [5,14]. СД 2-го типа, характеризуется ускоренным развитием атеросклероза и ИБС вследствие наличия у этих больных диабетической дислипидемии, гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса [3,5,13,14,15]. Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД достаточно сложен и до конца не выяснен, что и обусловило актуальность проведенного исследования.

Гипергликемия при СД является пусковым механизмом активации различных механизмов, которые приводят к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклеротических изменений. Это, с одной стороны, образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Процесс гликирования белков – это способность глюкозы взаимодействовать с аминокислотами с образованием веществ, которые, вступая в химические реакции,

образуют необратимые соединения. Количество КПП прямо пропорционально уровню глюкозы в крови, и даже умеренное повышение гликемии (7–8 ммоль/л) приводит к достоверному их увеличению. КПП соединяются со специфическими рецепторами и участвуют в формировании ряда патологических процессов. Данные соединения взаимодействуют с белками базальной мембраны, что приводит к ее утолщению и нарушению функции (снижению эластичности сосудистой стенки, уменьшению ответа на действие оксида азота (NO)). Накапливаясь в тканях, КПП приводят к образованию свободных радикалов кислорода и увеличивают окислительный стресс. КПП в плазме способствуют формированию окисленных ЛПНП, которые проходят в субэндотелий и участвуют в атерогенезе. Взаимодействие КПП со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы для интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и ростовых факторов, что приводит к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [10,13]. С другой стороны, на фоне гипергликемии происходит активация полиолового пути окисления глюкозы под воздействием фермента альдозоредуктазы. В норме этот фермент инактивирует токсические альдегиды алкоголя. У пациентов без диабета метаболизм глюкозы по этому пути минимальный, но при повышении содержания глюкозы в крови происходит активация этого пути. В результате этого глюкоза под воздействием альдозоредуктазы превращается в сорбитол, что приводит к истощению NADPH. NADPH – коэнзим, который играет важную роль в регенерации антиоксидантных молекул (глутатиона, токоферола) и, кроме того, является необходимым компонентом NO-синтазы, образующейся в эндотелиальных клетках и необходимой для синтеза NO. Следовательно, в условиях истощения NADPH происходят ослабление антиоксидантной защиты, усиленное образование свободных радикалов и уменьшение образования одного из главных компонентов эндотелия – NO. Сорбитол, в свою очередь, медленно метаболизируется, накапливается в клетке и приводит к дисбалансу в клеточном гомеостазе. Также при гипергликемии происходит повышенное включение глюкозы в гексозаминный путь, в результате чего увеличивается транскрипция генов

воспалительных цитокинов, что также вносит свой вклад в формирование сосудистого воспаления и проатерогенного состояния [9,10,13].

Актуальным остается изучение взаимосвязи показателей углеводного обмена с показателями сосудистого ремоделирования, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [12,14,15]. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [11].

Однако в настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость показателей углеводного обмена в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него. Отсутствуют целенаправленные исследования, которые изучали бы взаимосвязь показателей углеводного обмена с поражением коронарных артерий (КА).

Цель работы - оценить взаимосвязь показателей углеводного обмена - глюкозы сыворотки крови и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - с наличием и выраженностью поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца, а также их значение в прогнозировании и диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза «ИБС, стабильная стенокардия напряжения» проводилась на основании клинико-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронаровентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации

кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [6,7]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [5,8,14,15]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Проводилось определение глюкозы натощак и гликемического профиля автоматическим анализатором Chem Well. Глюкозу в крови определяли глюкозооксидазным методом. Как информативный метод характеристики долгосрочного гликемического контроля использовали определение HbA1c хроматографическим методом.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [6]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация, в целом, достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация

поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [6,7].

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов КА (стенозирующий атеросклероз КА более 70%). Пациенты первой группы разделены на - 1а подгруппу (стенозы КА менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы КА более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а подгруппу (стенозы КА менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы КА более 70%). Также в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы - 1в подгруппа - пациенты 1-ой группы с диффузным поражением КА, 1г подгруппа - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения КА; 2в подгруппа - пациенты 2-ой группы с диффузным поражением КА, 2г подгруппа - пациенты 2-ой группы без диффузного поражения КА. Диффузный характер поражения КА подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (Табл.1.).

Табл.1. Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения КА	
стенозы коронарных артерий < 70%	стенозы коронарных артерий ≥ 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
27%	73%	60%	40%
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения КА	
стенозы коронарных артерий < 70%	стенозы коронарных артерий ≥ 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий

2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
24,6%	75,4%	13,1%	86,9%

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики. Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу. Оценка корреляций проводилась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена R

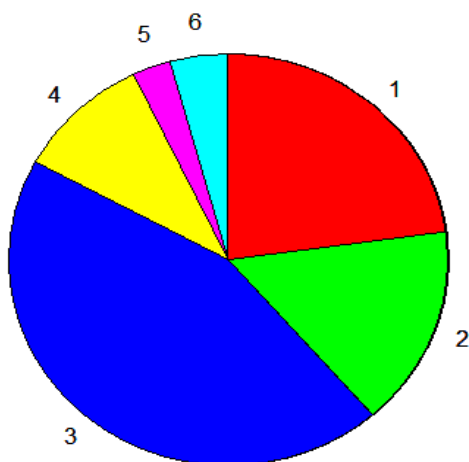
Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применялся ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC - Area Under Curve). Модель считалась адекватной при площади под кривой более 0,5 при значении $p < 0,05$. Значения AUC 0,5-0,6 оценивались как низкая прогностическая значимость метода диагностики, 0,6-0,7 - средняя прогностическая значимость метода диагностики, 0,7-0,8 - хорошая прогностическая значимость метода диагностики, более 0,8 – как высокая прогностическая значимость метода диагностики [4].

Результаты и обсуждение.

В исследовании оценка стажа ИБС, стажа СД 2-го типа проводилась по первому задокументированному первичному обращению за медицинской помощью по поводу ИБС или СД, дате впервые установленного диагноза по той или иной патологии, однако необходимо понимать, что у пациентов 1-ой группы говорить о стаже ИБС и СД не вполне корректно, так как ИБС часто сопровождается асимптомным течением, атипичной симптоматикой, а сам диагноз СД впервые выявляется тогда, когда уже имеется многососудистый

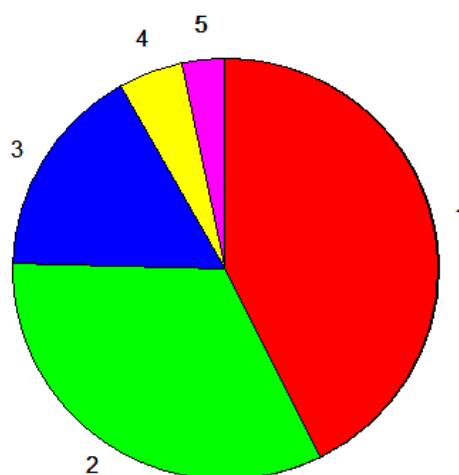
диффузный характер поражения КА. В проведенном нами исследовании средний стаж СД 2 –го типа составил $4,85 \pm 6,00$, мода – 0 лет, то есть впервые выявленный СД, медиана - 2,5 года. Среди пациентов 1-ой группы диагноз СД впервые выявленный был выставлен в 31,4% количестве случаев ($n=22$). При этом у 8 лиц из них был выявлен многососудистый диффузный характер поражения. Большинство пациентов 1-ой группы ($n=36$) принимали пероральные сахароснижающие препараты, 17,1% ($n=12$) находились на инсулинотерапии. СД лёгкая форма был диагностирован у 4,3% пациентов ($n=3$), СД средней тяжести – у 51,4% ($n=36$), и тяжелый СД 2-го типа - у 12,9% ($n=9$) пациентов.

При оценке поражения коронарных сосудов у больных ИБС было выявлено, что среди пациентов 2-ой группы преобладали лица с однососудистым поражением ($n_2=26$; 42,62%) в то время как среди пациентов 1-ой группы однососудистое поражение регистрировалось достоверно реже ($n_1=16$; 22,86%) ($p=0,016$). Также среди пациентов 2-ой группы достоверно чаще выявлялось двухсосудистое поражение коронарного русла ($n_2=20$; 32,79%) в то время как среди пациентов 1-ой группы двухсосудистое поражение регистрировалось достоверно реже ($n_1=11$; 15,71%) ($p=0,025$). У пациентов 1-ой группы было выявлено достоверно более частое многососудистое поражение коронарного русла. Среди пациентов 1-ой группы достоверно чаще встречалось трёхсосудистое поражение КА ($n_1=31$; 44,28%) в сравнении с пациентами 2-ой группы ($n_2=10$; 16,39%), что подтверждает более неблагоприятное течение атеросклеротического процесса у данной группы лиц ($p=0,0008$). Кроме того, у пациентов 1-ой группы чаще встречалось четырёх- ($n_1=7$; 10% vs $n_2=3$; 4,92%), пяти- ($n_1=2$; 2,86% vs $n_2=2$; 3,28%), шестисосудистые ($n_1=3$; 4,29% vs $n_2=0$;) поражения КА, однако с учётом небольшого количества наблюдений недостоверно в сравнении со 2-ой группой (Рис.1, Рис.2). Однако, при оценке данных показателей у лиц с ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа на большей выборке в общей популяции ожидаемая достоверность данных может быть более высокой [2].



- 1-однососудистое поражение
2 – двухсосудистое поражение
3-трёхсосудистое поражение

Рис.1. Количество пораженных сосудов у больных ИБС с СД 2-го типа



- 4-четырёхсосудистое поражение
5-пятисосудистое поражение
6-шестисосудистое поражение

Рис.2. Количество пораженных сосудов у больных ИБС без СД 2-го типа

У пациентов 1-ой группы среднее количество пораженных сосудов на 1 пациента было достоверно выше, чем во второй группе ($2,67 \pm 1,25$ vs $1,93 \pm 1,05$; $p=0,0004$).

У пациентов 1-ой группы среднее количество бляшек на пациента было достоверно выше, чем во второй группе ($4,06 \pm 2,77$ vs $2,16 \pm 1,42$; $p=0,00001$), среднее количество пораженных сегментов на пациента также достоверно чаще встречалось в 1-ой группе ($3,48 \pm 2,08$ vs $2,20 \pm 1,34$; $p=0,0001$).

Нами были проанализированы взаимосвязи стажа СД с характером атеросклеротического поражения сосудов. Установлены средние положительные корреляционные связи между стажем СД и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ($R=0,5$; $p<0,00001$), количеством пораженных коронарных сосудов ($R=0,5$; $p<0,000001$), слабые между стажем СД и количеством пораженных сегментов коронарных артерий ($R=0,45$; $p=0,00001$), количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов ($R=0,32$; $p=0,0073$). Также было установлено наличие слабой положительной корреляционной связи между уровнем глюкозы сыворотки крови и количеством

атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ($R=0,28$; $p=0,001$), количеством пораженных коронарных сосудов ($R=0,27$; $p=0,002$), количеством пораженных сегментов коронарных артерий ($R=0,27$; $p=0,002$). Гликозилированный гемоглобин был связан средней положительной корреляционной связью с количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов ($R=0,68$; $p<0,000001$), сильной - с количеством пораженных коронарных сосудов ($R=0,70$; $p<0,000001$), количеством пораженных сегментов КА ($R=0,70$; $p<0,000001$). (Табл.2.).

Табл.2. Оценка корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения коронарных артерий и показателями углеводного обмена у обследованных (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R).

Критерий	Стаж СД, лет	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %
Количество атеросклеротических бляшек коронарных сосудов	$R=0,5$ $p<0,00001$	$R=0,28$ $p=0,001$	$R=0,68$ $p<0,000001$
Количество пораженных сосудов	$R=0,51$ $p<0,000001$	$R=0,27$ $p=0,002$	$R=0,70$ $p<0,000001$
Количество пораженных сегментов КА	$R=0,45$ $p=0,00001$	$R=0,27$ $p=0,002$	$R=0,70$ $p<0,000001$
Количество гемодинамически незначимых стенозов КА	$R=0,18$ $p=$ НД	НД	НД
Количество гемодинамически значимых стенозов КА	$R=0,32$ $p=0,0073$	НД	НД

НД – недостоверно, $p > 0,05$

Кроме того, в нашем исследовании при проведении оценки чувствительности и специфичности определения уровня глюкозы в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении коронарного атеросклероза установлена для значения глюкозы более 5,4 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 70,8% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,920 \pm 0,0302$ (95%

доверительный интервал: 0,7845 до 0,966; $p < 0,0001$); для гликозилированного гемоглобина - информативность в отношении коронарного атеросклероза установлена для значения более 4,9%, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 96% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,995 \pm 0,00378$ (95% доверительный интервал: 0,952 до 1,000; $p < 0,0001$); (Рис.1., Табл.3.).

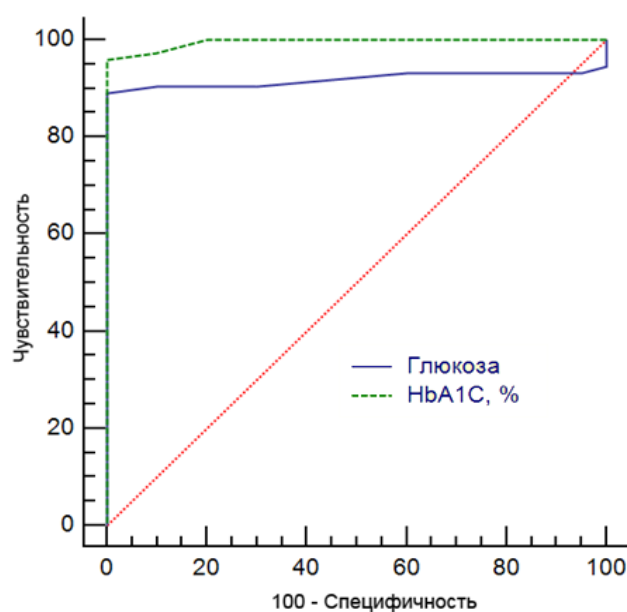


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность определения уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина при выявлении пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

При сравнении AUC ROC-кривых глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия атеросклеротическим поражением коронарных сосудов была выявлена достоверная разница между AUC глюкозы и HbA1c: разница между площадями ROC-кривых $0,0753 \pm 0,0305$ (95% доверительный интервал: 0,0156- 0,135; $p = 0,0134$) (Табл.3.).

Табл.3. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Глюкоза	0,920	0,0302	0,7845-0,966
HbA1c	0,995*	0,00378	0,953-1,000

Примечание: Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой глюкозы статистически достоверно: * $p = 0,0134$.

Также нами оценивалась диагностическое значение определения уровня глюкозы и HbA1c в отношении прогнозирования выраженности поражения КА: наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения коронарных артерий.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена для значения глюкозы более 5,63 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 59,8% и 66,0% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,679 \pm 0,0585$ (95% доверительный интервал: 0,575-0,772; $p=0,0812$), для значения HbA1c - более 6,4 %, чувствительность и специфичность метода составляют 78,2 % и 72,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,797 \pm 0,0487$ (95% доверительный интервал: 0,701-0,873; $p<0,0001$) (Рис.2., Табл.4.).

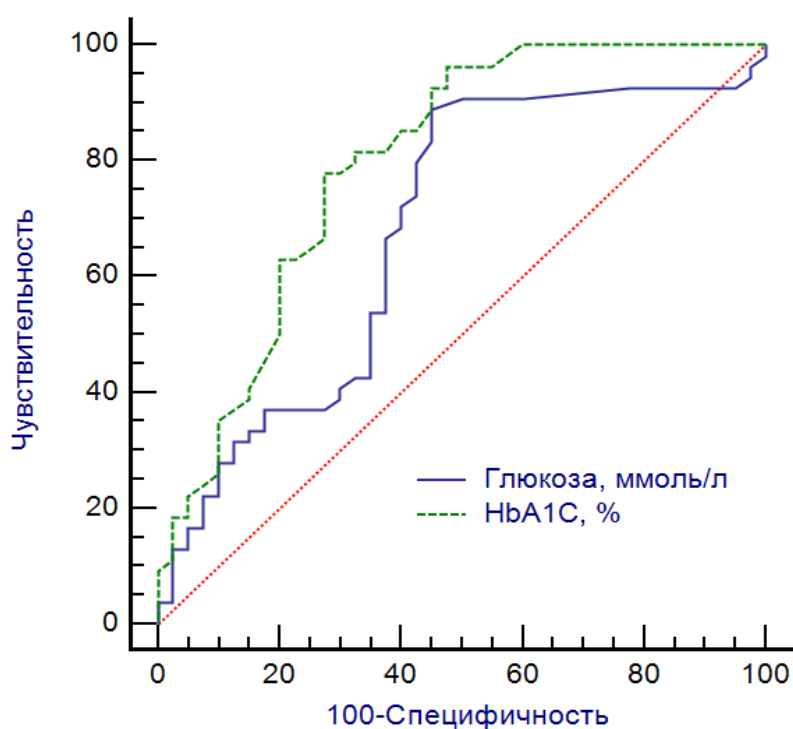


Рисунок 2. Чувствительность и специфичность определения уровня глюкозы и HbA1c при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов КА.

При сравнении AUC ROC-кривых глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА была выявлена достоверная

разница между AUC глюкозы и HbA1c: разница между площадями ROC-кривых $0,117 \pm 0,0533$ (95% доверительный интервал: 0,0129- 0,222; $p=0,0277$) (Табл.4.).

Табл.4. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Глюкоза	0,679	0,0585	0,575-0,772
HbA1c	0,797*	0,0487	0,701-0,873

Примечание: Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой глюкозы статистически достоверно: * $p=0,0277$.

Прогностическая ценность определения уровня глюкозы для прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для значения глюкозы более 6,2 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 59,2% и 75,2% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,594 \pm 0,0599$ (95% доверительный интервал: 0,488-0,694; $p=0,0005$); для значения HbA1c более 6,7 %, чувствительность и специфичность метода составляют 79,5% и 70,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,793 \pm 0,0460$ (95% доверительный интервал: 0,697-0,870; $p<0,0001$) (Рис.3., Табл.5.).

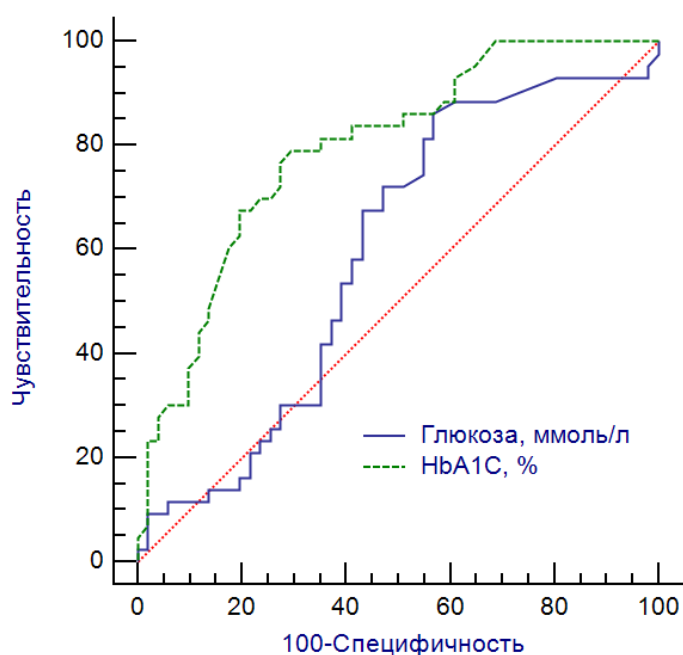


Рисунок 3. Чувствительность и специфичность определения уровня глюкозы и HbA1c при прогнозировании наличия диффузного поражения КА.

При сравнении AUC ROC-кривых глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов была выявлена достоверная разница между AUC глюкозы и HbA1c: разница между площадями ROC-кривых $0,199 \pm 0,0562$ (95% доверительный интервал: 0,0892- 0,309; $p=0,0004$) (Табл.5.).

Табл.5. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) глюкозы и HbA1c для прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных артерий.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Глюкоза	0,594	0,0599	0,488-0,694
HbA1c	0,793*	0,0460	0,697-0,870

Примечание: Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой глюкозы статистически достоверно: * $p=0,0004$.

По данным проведенного нами исследования состояние компенсации СД 2-го типа, длительность нарушений углеводного обмена неблагоприятно влияют на развитие и прогрессирование атеросклероза КА. При сравнении AUC ROC-кривых глюкозы и HbA1c было продемонстрировано преимущество оценки долгосрочной компенсации СД в сравнении с показателем краткосрочной компенсации СД в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

Однако, необходимо учитывать, что в исследовании не принимали участие пациенты с СД 2-го типа и интактными КА, что возможно, повлияло на результаты проведенного нами исследования. В проведенном исследовании часто СД 2-го типа диагностировался впервые при обращении пациента в кардиологический стационар по поводу симптомных гемодинамически значимых стенозов КА. Проведение же коронарографий целенаправленно асимптомным, малосимптомным пациентам старше определенного возраста как с метаболическими нарушениями, так и нет, очень высокзатратно и не всегда экономически целесообразно. Поэтому проведение инвазивных методик у малосимптомных пациентов не оправдано, и лица с интактными КА, но уже имеющимися предпосылками для развития - дисфункцией эндотелия остаются за полем зрения кардиолога в условиях реальной клинической практики. Безусловно,

для уточнения диагностической значимости показателей углеводного обмена в прогнозировании наличия и выраженности поражения КА необходимо дальнейшее проведение целенаправленных исследований, в том числе и у лиц с СД 2-го с интактными КА.

Выводы.

Таким образом, полученные в проведенном нами исследовании данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии нарушения показателей углеводного обмена на развитие и прогрессировании атеросклеротического процесса, а именно:

1. Для больных с СД 2-го типа характерно многососудистое, диффузное поражение коронарного русла. Среди пациентов 1-ой группы достоверно чаще встречалось трёхсосудистое и более поражение КА, в то время как у пациентов 2-ой группы достоверно чаще регистрировалось одно- и двухсосудистое атеросклеротическое поражение КА.
2. У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го регистрировались более выраженные поражения коронарных сосудов, а именно среднее значение количества бляшек на одного пациента, среднее количество пораженных сегментов на пациента, среднее количество гемодинамически значимых стенозов на пациента были достоверно выше, чем у лиц без сопутствующего СД.
3. Установлены средние положительные корреляционные связи между стажем СД и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, количеством пораженных коронарных сосудов, между стажем СД и количеством пораженных сегментов КА, количеством гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов. Также были установлены взаимосвязи между уровнем глюкозы сыворотки крови, гликозилированным гемоглобином и количеством атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, количеством пораженных коронарных сосудов, количеством пораженных сегментов КА.
4. В исследовании было продемонстрировано, что наибольшей диагностической значимостью в отношении прогнозирования наличия и

выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов обладает определение уровня гликозилированного гемоглобина в сравнении с показателем раткосрочного контроля гликемии.

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза нарушений углеводного обмена. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий у данной группы лиц. Определение показателя долгосрочной компенсации СД 2-го типа имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103. (Biduchak AS, Shkrobanets ID, Leonets SI. Epidemiolohichni osoblyvosti khvorob systemy krovoobihu v Ukraini i Chernivetskii oblasti. [Epidemiological features of cardiovascular diseases in Ukraine in Chernivetskii region]. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2013; 17(3): 100-103. Ukrainian)
2. Журавлёва Л.В. Анализ показателей атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа / Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина// Ліки України. – 2016. – № 4 (200). – С.32–37. (Zhuravlyova L., Lopina N. [Analiz pokazatelei aterosklerotycheskoho porazheniya koronarnikh arteryi u bolnikh yshemycheskoi bolezniu serdtsa v zavysymosti ot nalychyia sakharnoho dyabeta 2-ho typu]. Liky Ukrainy. 2016; 4(200): 32–37. Russian)

3. Лопина Н.А. Влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на выраженность поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа / Н.А. Лопина// Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 2 – С.86–96. (Lopina N. [Vliyanye modyfytskyruemikh y nemodynfytskyruemikh faktorov ryska na virazhennost porazheniya koronarnikh arteryi u bolnikh yshemycheskoi bolezniu serdtsa v zavysymosti ot nalychyia sakharnoho dyabeta 2 typu]. Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal. 2016; 2: 86–96. Russian)
4. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледощук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. –К.: Книга плюс, 2009. – 184 с. (Moskalenko VF, Hulchii OP, Holubchykov MV, Liedoshchuk BO, Liekhan VM, Ohniev VA, Lytvynova LO, Maksymenko OP, Tonkovyd OB, authors; Moskalenko VF, editor. Biostatystyka. [Biostatistics]. K.: Knyha plus, 2009. 184 p. Ukrainian)
5. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6–70. (EASD/ESC. Rekomendatsyy po dyabetu, predyabetu y serdechno-sosudystim zabolevanyiam. [Recommendations for management of diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Rosyyskyi kardyolohycheskyi zhurnal. 2014; 107 (3): 6 – 70. Russian)
6. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с. (Stabilna ishemichna khvoroba sertsia: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Stable ischemic heart disease: adapted, evidence based, clinical guidelines]. K: 2016. 177 p. Ukrainian)
1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115. (Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.03.2016 № 152. [Order of MOH Ukraine

from 02.03.2016 № 152.] Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: Stabilna ishemichna khvoroba sertsia. [Unified clinical protocols of primary and secondary (specialized) care: Stable ischemic heart disease]. 61 p. Ukrainian)

2. Bornfeldt K.E. Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis / K.E. Bornfeldt, I. Tabas // Cell metabolism. – 2011. – Vol. 14, Issue 5. – p.575–585.
3. Chait A. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? /A.Chait, K.E. Bornfeldt // Journal of Lipid Research. – 2009. – Vol. 50. – S335–S339.
4. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
5. McAlpine C.S. Diabetes, hyperglycemia and accelerated atherosclerosis: evidence supporting a role for endoplasmic reticulum (ER) stress signaling / C.S. McAlpine, A.J. Bowes, G.H. Werstuck // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2010. – Vol.10, Suppl.2. –P.151-7.
6. Milicevic Z. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia / Z. Milicevic, I. Raz, S.D. Beattie, B.N. Campaigne, S. Sarwat et al. // Diabetes Care. – 2008. – Vol.31, Suppl. 2 – S.155-60.
7. Rydén L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, P.J. Grant et al. // European Heart Journal. –2013. –Vol. 34. – P.3035.
8. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.