МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВОХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК 616.12 – 008.9 – 0.36.22 : 614.253 + 616.43 (57.5)

ЮНУСОВА КАМИЛА ЗАКИРЖАНОВНА

Распространенность факторов кардио-метаболического риска у больных сахарным диабетом 2 типа и их контроль в повседневной врачебной практике

5А 720105 – «КАРДИОЛОГИЯ».

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА.

Научный руководитель:
доцент Маманазарова Д.К.

Ташкент 2013 год

АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) - глобальная медико-социальная проблема. Рекомендации международных экспертов по ведению СД-2 нацелены на коррекцию факторов кардиометаболического риска (КМР). Но эти рекомендации не всегда выполняются врачами и больными. Плохая приверженность к стандартам лечения - одна из наиболее частых причин, ведущих к высокой частоте развития осложнений СД-2, что отражено результатами ряда регистров по изучению текущей практики диагностики и лечения СД-2 в различных странах. Такие исследования, в частности – IDMPS, в последней волне которого участвовали и пациенты Узбекистана, позволят определить особенности течения СД-2 и ведения этих больных, дать конкретные рекомендации организаторам здравоохранения для улучшения ситуации на популяционном уровне.

Целью исследования является оценка распространенности основных факторов КМР и терапевтические подходы к лечению пациентов с СД-2 в практике эндокринологов и кардиологов. Для достижения этой цели планируется изучить распространенность факторов КМР у больных СД-2; изучить особенности и эффективность терапевтических подходов, применяемых эндокринологами и кардиологами в ведении больных СД-2. По дизайну это исследование является фармако-эпидемиологическим. Анализу подвергнут фрагмент выборки IDMPS_5W. Методом анкетирования больного собраны и проанализированы демографические, анамнестические, клинические, лабораторные данные; проведено анкетирование врача (выбор терапевтического подхода). В результате анализа методами вариационной статистики установлены связь между частотой встречаемости комбинированных осложнений и продолжительностью СД-2; слабое контролирование указанных факторов КМР, а также – редкое достижение целевых уровней гликемии.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus type II (DM type II) is considered to be a global medico-social problem due to its significant growth tempus of prevalence and severe consequences without tendency to decrease. According to the opinion of most experts, poor compliance to the international associations'guidelines is known to be the most often reason of insignificant glycaemia control and keeping the high frequency of manifestation of diabetes mellitus type II complications. This fact is accepted by WHO and had been shown in its independent report. This opinion is a result of study of great number of registers carried on current practice of diagnosis and treatment of DM in other countries. The trials of this kind allow not only determine the features of compliance to diagnostic guidelines but also adequately organize the improvement of situation with controlling DM. One of these studies is IDMPS register, an international, multicentre observational research aimed to evaluate the practice of treatment in DM patients without intervention in therapeutic approaches. The characteristic of this study is its long-term extension permitting to study the practice of DM management in different countries in dynamics. In 2011 the 5^{th} wave of this study was realized in 28 countries including Uzbekistan.

The aim of this study is to evaluate prevalence of main CMR factors and therapeutic approaches to the treatment of patients in cardiologists and endocrinologists practice. For managing this aim it is planned to study the prevalence of CMR factors in DM patients in Repaublic of Uzbekistan. The design of this study is pharmacoepidemiologic. The profound analysis of this sampling for uncovering the characteristics and prevalence of cardiometabolic risk (CMR) prevalence is of great theoretical and practical interest, as well as the study of compliance to international guidelines in DM type II therapy and main CMR factors by different physicians categories (i.e. cardiologists and endocrinologists).

АННОТАЦИЯ

Қандли диабетнинг 2-типи (ҚД-2) - глобал тиббий-ижтимоий муаммо ҳисобланади. ҚД-2 билан оғриган беморларни даволашни олиб бориш бўйича халқаро экспертлар тавсиялари кардиометаболик хавф (КМХ) омилларини коррекциялашга йўналтирилган. Бу тавсиялар ҳар доим ҳам шифокор ва беморлар томонидан бажарилмайди. Даволаш стандартларига етарли даражада амал қилмаслик– ҚД-2 асоратлари ривожланишининг юқори частотасига олиб келувчи ва энг кўп кузатиладиган сабаблардан бири ҳисобланади, бу турли давлатларда ҚД-2ни ташхислаш ва даволашнинг жорий амалиётини ўрганиш бўйича ўтказилган қатор тадқиқотлар натижаларида ўз аксини топган.Бундай тадқиқотлар, хусусан сўнгги тўлқинида Ўзбекистон беморлари ҳам иштирок этган – IDMPS, ҚД-2 нинг кечиш хусусиятлари ва бу беморлар давосини олиб боришни аниқлаш, аҳоли миқёсида вазиятни яхшилаш борасида соғлиқни сақлаш ташкилотчиларига аниқ тавсиялар бериш имконини беради. Тадқиқот мақсади- КМХнинг асосий омилларини тарқалганлигини ва эндокринолог ҳамда кардиологлар амалиётида ҚД-2 билан оғриган беморларни даволашдаги терапевтик ёндошувларни баҳолаш ҳисобланади. Ушбу мақсадга эришиш учун ҚД-2 билан оғриган беморларда КМХ омилларининг тарқалганлигини ўрганиш; ҚД-2 билан оғриган беморларни даволашни олиб боришда эндокринолог ва кардиологлар томонидан қўлланиладиган терапевтик ёндошувлар ўзига хослигини ва самарадорлигини ўрганиш режалаштирилган. Дизайни бўйича бу тадқиқот фармако-эпидемиологик тадқиқот ҳисобланади. IDMPS_5W терма парчаси таҳлил қилинди. Беморлар сўров ўтказиш усулида демографик, анамнестик, клиник, лаборатор маълумотлар олинди ва таҳлил қилинди, терапевтик ёндошувни танлаш хусусида шифокорлар билан сўров ўтказилди. Вариацион статистика усуллари ёрдамида таҳлил қилиш натижасида ҚД-2нинг комбинацияланган асоратларининг кузатилиш частотаси билан давомийлиги ўртасида боғлиқлик мавжудлиги; КМХни кўрсатилган омилларининг назорати сустлиги, шунингдек гликемиянинг мақсадли даражаларига камдан кам эришилаётганлиги аниқланди.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..……..……...3

ВВЕДЕНИЕ…….……4

ГЛАВА I.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ...…….....10

1.1. Каримов И.А.……..…10

1.2. Сахарный диабет как сердечно - сосудистое заболевание……12

1.3. Факторы кардиометаболического риска.……16

1.5. Клинические исходы у больных с факторов кардио-метаболического риска……25

1.6. Достижения и проблемы эффективного контролирования факторов кардио-метаболического

риска……26

1.6. Контролирование (менеджмент) факторов КМР……29

1.7. Расхождение реальной практики контролирования факторов КМР и рекомендаций (проблема приверженности больных к лечению). Роль регистров. Сведения о регистре IDMPS…….33

Выводы к главе I……34

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....38

2.1. Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов…….....38

2.2. Методы исследования …….....41

Выводы к главе II……44

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....46

3.1. Частота выявления осложнений и факторов КМР у пациентов СД ……..……..46

Выводы к главе III……..67

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….....68

ВЫВОДЫ……75

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...……...57
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ……78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…..…….....79

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДД - диастолическая дисфункция

ДЛ – дислипидемия

ИМТ - индекс массы тела

ИМ - инфаркт миокарда

ИБС - ишемическая болезнь сердца

МДФ – Международная Диабетическая Федерация

САД - систолическое артериальное давление

САС – симпато - адреналовая система

СД - сахарный диабет

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистые события

СМАД – суточное мониторирование АД

ЭХОКГ - эхокардиография

ФВ - фракция выброса

ТГ - триглицериды

ЛЖ - левый желудочек

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ОХС - общий холестерин

ФР - факторы риска

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Частота встречаемости сахарного диабета (СД), в частности, СД 2 типа, продолжает резко возрастать по всему миру вследствие возросшей частоты ожирения, сидячего образа жизни и старения населения и является причиной увеличения заболеваемости и смертности. Распространённость сахарного диабета 2 типа (СД-2) на сегодняшний день составляет 151 миллион больных по всему миру (что соответствует более 2% населения) и по прогнозам возрастёт до 439 миллионов к 2030 году. Подобный рост прогнозируется практически во всех странах, причём наибольшее возрастание этого показателя ожидается в развивающихся странах. Столь бурный рост распространённости сахарного диабета 2 типа, а также последствия его осложнений и сопутствующих заболеваний представляют самую серьёзную угрозу для здравоохранения, с которой миру приходится столкнуться на сегодняшний день. По оценкам Международной диабетической федерации (МДФ) как минимум 50% людей с сахарным диабетом не знают о своём заболевании.

Более того, для больных диабетом требуется несоразмерно большая доля ресурсов здравоохранения вследствие микро - сосудистых и макро - сосудистых осложнений данного заболевания. К стратегиям, направленным на снижение бремени заболевания для этих пациентов, относят применение мер гигиенического характера (диеты и физических нагрузок), а также соответствующее лечение гипертензии, дислипидемии и гипергликемии.

По подсчётам в рамках исследования CODE-2, общие прямые затраты на лечение 10 миллионов людей с сахарным диабетом 2 типа в восьми принимавших участие в исследовании странах Европы составили 29 миллиардов Евро (27 миллиардов долларов США) в 1998 г. Расчёты, проводимые в рамках данного исследования, также показали, что на лечение осложнений сахарного диабета тратится в три раза больше ресурсов здравоохранения, чем на контроль диабета до наступления осложнений.

Результаты Исследования по контролю диабета и его осложнений (DCCT) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и проспективного исследования диабета в Великобритании (UKPDS) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа подтверждают правильность точки зрения о том, что раннее лечение СД-2 с жёстким контролем уровней глюкозы в крови способно обеспечить снижение уровней заболеваемости и смертности от данного заболевания за счёт снижения частоты развития хронических осложнений. Поэтому, главной целью лечения пациентов с диабетом является достижение должного (близкого к норме) метаболического контроля, таким образом, предотвращая развитие длительных осложнений.

Международные диабетические общества (ADA, EASD) выработали глобальные рекомендации, направленные на достижение оптимальных уровней гликемического контроля: HbA1c < 7% (9). Кроме того, значительные усилия прилагаются для улучшения уровня соблюдения врачами разработанных научно-обоснованных рекомендаций.

Сахарный диабет 2 типа (СД- 2) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, вследствие значительной и не снижающей своих темпов роста распространенности и тяжелых последствий (Zimmet P, et al, 2001; Winer N., et al., 2004). Распространенность СД- 2 составляет 151 млн больных по всему миру (это более 2% населения земного шара) и по прогнозам экспертов, возрастет до 439 млн к 2030 году. Более того, по результатам исследования CODE-2) больные СД составляют несоразмерно большую статью бюджета здравоохранения вследствие развития многочисленных микро- и макрососудистых осложнений данного заболевания (International Diabetes Federation website http///www.idf.org). Расчеты в рамках данного исследования показали, что лечение осложнений СД обходится в три раза дороже, чем контроль диабета до наступления осложнений.

В свою очередь результаты известного исследования UKPDS (1998) показали, что ранняя диагностика, своевременное лечение СД и тщательный контроль уровней сахара крови значительно снижает уровни заболеваемости и

смертности от СД за счет снижения частоты развития хронических осложнений.

Следовательно, главной целью метаболического контроля становится достижение и поддержание в крови уровня глюкозы, близкого к норме, что предотвращает развитие осложнений заболевания. На основании результатов ряда многоцентровых исследований эксперты ADA разработали рекомендации, направленные на достижение оптимальных уровней гликемии (2010 год).

Вместе с тем, даже в странах, достигших значительных успехов по борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), больные СД остаются единственной группой населения, в которой смертность от этой болезни незначительно снижается среди мужчин и увеличивается среди женщин. Высокий риск сосудистых осложнений при СД- 2 дал основание Американской Кардиологической Ассоциации причислить диабет к сердечно - сосудистым заболеваниям (ССЗ). Известно, что более чем у половины больных СД 2 типа (60%) продолжительность жизни будет сокращена в связи с ранним развитием у них ИБС.

Согласно мнению большинства ведущих специалистов одной из наиболее частых причин плохого контроля уровня гликемии и сохранения высокой частоты развития осложнений СД является плохая приверженность к выполнению рекомендованных международными ассоциациями стандартов лечения СД (Mottur-Pilson C, 1999), что признано и экспертами ВОЗ и отражено в отдельном отчете (WHO, 2003) . Это мнение вытекает из результатов многочисленных регистров по изучению текущей практики диагностики и лечения СД в различных странах. Такого рода исследования позволяют не уточнить особенности степень приверженности к стандартам диагностики, и лечения СД, но и разработать адекватные организационные мере по улучшению ситуации с контролем СД. К этой категории исследований относится и регистр IDMPS - международное, многоцентровое наблюдательное исследование с целью оценки практики лечения пациентов с СД без вмешательства в терапевтические подходы. Особенностью этого

регистра является его многолетняя протяженность, позволяющая изучить практику менеджмента СД в различных странах в динамике. В 2011 г. реализован 5 этап (волна) IDMPS в 28 странах, включая и Узбекистан).

Представляет большой теоретический и практический интерес проведение углубленного анализа этой выборки больных для выявления особенностей, распространенности факторов КМР, а также – приверженности к международным стандартам лечения СД-2 и качества контролирования основных факторов КМР различными категориями врачей (эндокринологи, кардиологи). Полученные данные позволили бы определить особенности течения СД-2, и факторов, определяющих увеличение риска развития СС осложнений СД-2, а также дать конкретные рекомендации организаторам здравоохранения Республики для улучшения ситуации на популяционном уровне.

Цель исследования. Оценить распространенность основных факторов КМР и терапевтические подходы к лечению пациентов с СД 2 типа в повседневной практике эндокринологов и кардиологов для разработки рекомендаций по улучшению качества улучшить качество медицинской помощи таким пациентам.

Задачи исследования.

1. Изучить особенности скрининга, распространенность осложнений СД-2 и факторов КМР у больных СД-2.
2. Изучить особенности терапевтических подходов, применяемых эндокринологами и кардиологами при ведении больных СД-2.
3. Провести сравнительную оценку эффективности контролирования основных факторов КМР, осуществляемых в практике эндокринологов и кардиологов.
4. Разработать практические рекомендации по улучшению ведения больных и приверженности, международным стандартам лечения СД-2.

Научная новизна. Впервые на выборке больных с СД-2 со средней продолжительностью 5-6 лет выявлена высокая распространенность АГ,

дислипидемии и избыточной массы тела, что обусловило чрезвычайно высокую частоту встречаемости больных с МС. Установлено слабое контролирование указанных факторов КМР, а также – редкое достижение целевых уровней гликемии (по критерию HbA1c<7%), что привело к низкой частоте достижения глобальных целей контроля КМР (одновременное достижение целевых уровней гликемии, ХЛПНП, АГ и массы тела). Указанные факторы, ассоциировали высокой частотой осложнений СД-2, включая и макро - сосудистые, что указывает на их ключевую роль в формирование этих осложнений. Установлена также связь между частотой встречаемости комбинированных осложнений и продолжительностью СД-2.

Практическая значимость. Полученные данные могут служить основанием для разработки практических рекомендаций организаторов здравоохранения по улучшению ведения больных с СД-2, а именно – планировании программ занятий по улучшению скрининга больных СД-2, контролировании факторов КМР, - программ улучшения приверженности больных и врачей к международным и национальным стандартам веления больных СД-2.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялось уточнение анамнестических данных больных, измерение интегральных показателей гемодинамики (АД и ЧСС) у большинства больных, обследованных кардиологами (в РСЦК МЗ РУз), мониторинг качества сбора материала врачами- исследователями, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт. Автор самостоятельно произвела анализ (статистический) собранного врачами материала.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У большинства пациентов с сердечно - сосудистой патологией имеется высокая частота факторов кардиометаболического риска.

2. Профилактика и лечение СД способствует улучшению течения сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей поликлиник и крупных центров г. Ташкента, специализирующихся на ведении ССП, в кардиологических и терапевтических

отделениях ГКБ №7,а также на кафедре госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на семинаре проведенном для врачей, резидентов магистратуры, клинических ординаторов на базе ГКБ №7, а также на совместной межклинической конференции сотрудников кафедры факультетской и военно-полевой терапии, профессиональных заболеваний, с курсом клинической фармакологии ТашПМИ18 апреля 2013 года.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 статьи.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

В настоящее время в Узбекистане модель охраны здоровья матери и ребенка, является как важнейшая составная часть реализуемой в стране общенациональной программы по охране здоровья населения и воспитанию здорового, гармонично развитого подрастающего поколения [1].

Получивший всеобщее признание лозунг – принцип «Здоровая мать – здоровый ребенок» по своей сущности явился объединяющим и мобилизующим обращением к населению, стал тем приоритетом, который был поднят на государственный и общественный уровень. За годы независимого развития создан практически капитальный фундамент, на котором продолжает строиться и обновляться система здравоохранения страны [1].

Сформирована принципиально новая и по-своему уникальная единая система по оказанию бесплатной неотложной высококвалифицированной медицинской помощи населению, состоящая из специализированных областных больниц и отделений в городах и районах, отвечающих самым высоким требованиям и международным стандартам, служб скорой медицинской помощи, руководство и координацию деятельности которых осуществляет Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи [1].

Чрезвычайно важную роль в реформировании системы охраны здоровья людей и усилении ее низового звена играет создание в стране более 3200 сельских врачебных пунктов, оборудованных современной медицинской техникой, в которых первичную медицинскую помощь оказывают врачи общей практики.

Осуществлена оптимизация сети учреждений здравоохранения на районном и областном уровнях, созданы компактные, хорошо оснащенные современным

оборудованием и кадрами районные медицинские объединения и областные многопрофильные больницы и поликлиники [1].

На современном этапе в стране функционируют 10 республиканских специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных научных школ по таким направлениям, как кардиология и кардиохирургия, акушерство и гинекология, урология, офтальмология, пульмонология и фтизиатрия, эндокринология, и другие, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологичные медицинские услуги на современном оборудовании [1].

Все эти годы усилия были направлены прежде всего на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта – сохранения и улучшения генофонда нации, повышения продолжительности и качества жизни населения.

С целью формирования здоровой семьи и снижения числа возможных случаев наследственных заболеваний в стране была введена система обязательного добрачного медицинского освидетельствования лиц, вступающих в брак [1].

Сегодня практически во всех областях Узбекистана действуют перинатальные и скрининг-центры матери и ребенка. Все беременные женщины в сельской местности за счет средств государственного бюджета обеспечиваются поливитаминами, необходимыми для формирования здорового плода. Работа, которых позволила уменьшить за период с 2000 года более чем в 1,7 раза рождение детей с наследственными и врожденными заболеваниями.

В республике проводится бесплатная вакцинация всех детей в возрасте до двух лет, что позволило нам полностью ликвидировать такие заболевания, как дифтерия, столбняк, полиомиелит. Практически 100 процентов детей в возрасте до 14 лет дважды в год охватываются углубленными медицинскими осмотрами, а женщины фертильного возраста – ежегодно [1].

1.2. Сахарный диабет как сердечно - сосудистое заболевание.

СД - это заболевание, при котором повышение уровня глюкозы (сахара) крови по причине недостаточной секреции (обычно у больных с СД 1 типа) или нарушения действия инсулина (обычно, у больных с СД 2). СД 2 (встречается у 9 из 10 больных сахарным диабетом) имеет сложный патогенез. Основным его отличием от СД - 1 (инсулин-зависимого диабета, обусловленного недостаточной секрецией инсулина) является то, что поджелудочная железа таких больных продолжает вырабатывать инсулин, иногда даже в избытке. Но ткани организма слабо реагируют на инсулин, что приводит к относительному дефициту инсулина. Вследствие этого основная функция – поддержание нормального уровня сахара крови путем утилизации клетками тканей глюкозы из крови для обеспечения энергетических реакций или отложения “стратегических запасов энергоносителя” не реализуется нормально. СД - 2 чаще всего медленно (годами) развивающийся процесс, включающий прогрессирующую резистентность к инсулину и относительную недостаточность его секреции бета-клетками поджелудочной железы. Следствием этого является постепенно развивающаяся гипергликемия, которую считают одной из причин повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Гипергликемия, в частности вызывает повреждения эндотелия сосудов, дисфункция которого является одним из ранних этапов развития атеросклероза. Соответственно, было высказано предположение, что наиболее логичным путем профилактики развития и прогрессирования атеросклеротического процесса у этой категории больных является жесткий контроль гликемии. Эта гипотеза проверялась в исследовании UKPDS – одном из самых крупных клинических исследований у больных СД 2 типа, которое было начато еще в 1977 г. [8]. В одном из исследований в рамках этой программы (UKPDS-33) сравнивались отдаленные результаты интенсивной терапии производными сульфанил-мочевины или инсулином (т.е. направленной на нормализацию уровня глюкозы)

и обычной терапии. Интенсивная терапия привела к снижению риска микрососудистых осложнений, однако не влияла достоверно на риск макрососудистых осложнений. Исключение (с большой натяжкой) составляла терапия метформином, при которого прослеживалась тенденция к способности снижать риск ОИМ у больных с СД 2 и ожирением. Ни один вид противодиабетичекой терапии не влиял на риск инсульта и поражения периферических сосудов.

Причину того, что противодиабетичекая терапия не снижает риск атеросклероза у больных СД 2 объясняют следующим. Атеросклероз является результатом сложного взаимодействия многих факторов риска. Соответственно, наибольшего эффекта можно добиться при одновременном воздействии на различные факторы риска, а не только путем контролирования гликемии. Как правило, к моменту установления диагноза СД 2 типа у большинства больных уже имеются атеросклеротические осложнения, поэтому, любое вмешательство, начатое при этом этапе является поздним (рис. 1). Именно из-за этого печального факта в последних стандартах были пересмотрены и “ужесточены ” критерии диагностики СД. Так, уровнем гликемии натощак, позволяющим диагностировать СД считается 110 мг/дл (против 140 мг/дл). Однако, в любом случае, более перспективным представляется борьба с факторами риска на более раннем этапе. Например с метаболическим синдромом.

Высокую смертность от ОИМ и более частые рецидивы обострения ИБС, регистрируемые у больных с СД-2 объясняют ускорением прогрессирования атеросклероза. Это в первую очередь обусловлено токсическим воздействием гипергликемии и гиперинсулинемии на органы, и прежде всего – эндотелий сосудов.

Дисфункция эндотелия является причиной наклонности к гипертонии и вазоспазмам (нарушения регуляции тонуса сосудов) и протромботическим состояниям (утрата тромбо-резистентности эндотелия). Другим важнейшим

патогенетическим фактором являются сопутствующие нарушения липидного обмена, тесно связанного с углеводным.

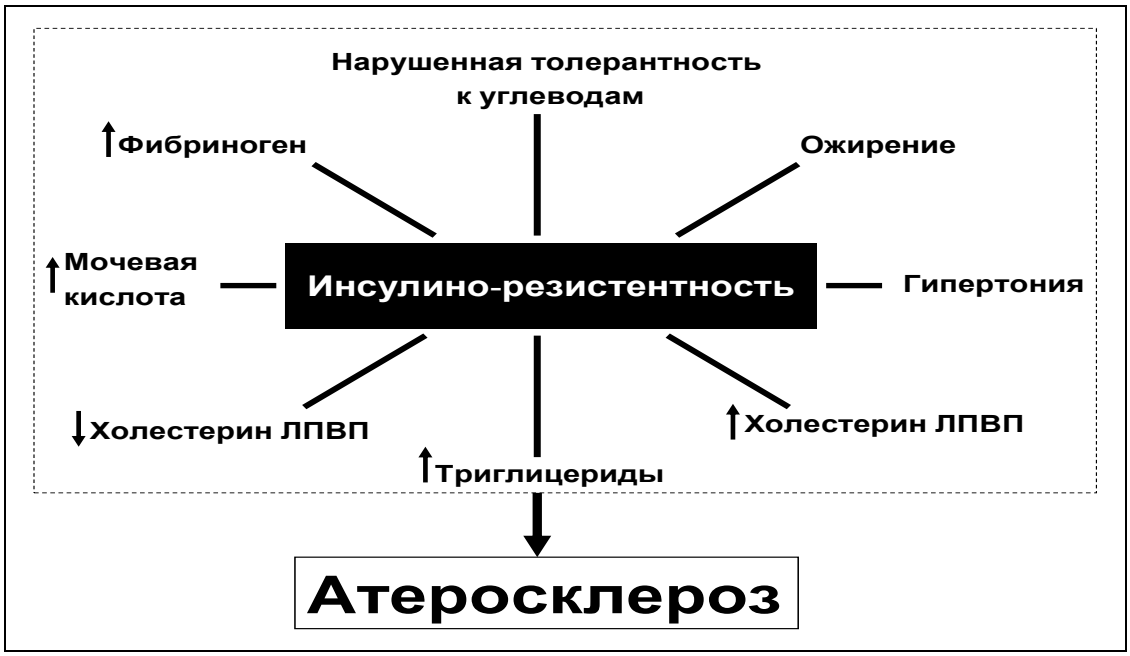

Рис. 1. **Факторы, способствующие ускорению атеросклероза при СД-2**

При СД нарушается не только метаболизм углеводов, но и транспорт липидов. Для больных СД II типа более характерно повышение ТГ, которое обусловлено поступлением в кровь избыточного количества СЖК из жировой ткани. В ответ на это в печени усиливается образование ЛПОНП. Повышенная секреция в кровоток ЛП, богатых ТГ (ЛПОНП) при подавленном липолизе ведет к развитию выраженной ГТГ. При СД II типа также повышается концентрация атерогенного ХС ЛПНП. Частицы ЛПНП становятся мелкими и плотными, с повышенным содержанием ХС и более высокой склонностью к перекисному окислению. Гликозилированные ЛПНП плохо распознаются апо-В, Е-рецепторами печени и медленнее выводятся из кровотока.

Они активно захватываются моноцитами/макрофагами и накапливаются в сосудистой стенке, стимулируя процесс атеросклероза. ДЛП при СД II типа нередко сопровождается низкой концентрацией антиатерогенного ХС ЛПВП.

Такие изменения в метаболизме липидов и ЛП особенно выражены после приема пищи, когда заметно возрастает образование ремнантов ХМ и ЛПОНП на фоне снижения уровня ХС ЛПВП, то есть развивается атерогенная постпрандиальная ГЛП.

Установлено, что повышение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л у больных СД II типа увеличивает риск развития ИБС на 55–57%.

Для СД 2 характерен особый тип дислипидемии (липидная триада): увеличение уровня триглицеридов, преобладание холестерина ЛПНП и снижение уровня "хорошего" холестерина ХЛПВП. Сниженный уровень ХЛПВП у больных с СД 2 объясняется гипертриглицеридемией, а также – ожирением, часто сопутствующим инсулинрезистентности. Все эти факторы способствуют ускорению прогрессирования атеросклероза. Следует упомянуть, что выявляемые у больных с СД 2 атеросклеротические бляшки в большинстве своем отличаются большей наклонностью к разрыву "бляшки-убийцы" [6]. На этой стадии роль факторов неблагоприятного прогноза (АГ, дислипидемии, гипергликемии и гиперинсулинемии, тромбообразования, ожирения и других) значительно выше, чем у лиц не имеющих диабета. Это создает условия для существенного увеличения риска тяжелых макрососудистых осложнений, включая и острый коронарный синдром (чаще с летальными исходами).

Как известно, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД) во многом определяется **агрессивным развитием атеросклероза** и повышенной склонностью к тромбообразованию. Последний фактор затрагивает функции тромбоцитов и эндотелия, систем коагуляции и фибринолиза [1]. Как следствие нормальный баланс системы гемостаза смещается в рисковую зону тромбообразования (диабетическая тромбоцитопатия). Доказано, что этим процессам у пациентов с СД способствует целый ряд причин и механизмов (Рис.1) [2;5].

Больные СД любого типа имеют избыток популяции тромбоцитов, способных выделять молекулы адгезии (активированный GP IIb/IIIa,

лизосомальный GP53, тромбоспондин, Р-селектин) [5]. Увеличенная экспрессия, например GP IIb/IIIa, у пациентов с СД приводит к повышению уровня плазменного фибриногена [6]. Кроме этого, молекулы адгезии позволяют тромбоцитам осуществлять взаимодействие с лейкоцитами и, возможно, играть определенную роль в процессе воспаления, повреждающего сосудистую стенку. В довершение всего, тромбоциты способны взаимодействовать с различными компонентами плазмы (гликозилированные липопротеды низкой плотности, иммунные комплексы, фактор Виллебранда), повышающими способность к агрегации и адгезии [7].

1.3. Факторы кардио-метаболического риска.

Традиционные факторы КМР. Курение. Под влиянием курения происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. В результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина, стимуляции периферического и центрального отделов вегетативной нервной системы у курящих повышается АД, увеличивается ЧСС (3,4,11). Кроме того, курение вызывает ослабление барорефлекса, способствует ригидности артерий, в результате чего снижается ответное противодействие в ответ на симпатическую активацию (11,14). В многочисленных работах установлено атерогенное влияние курения. В результате активации перекисного окисления липидов, курение оказывает неблагоприятное воздействие на липидный спектр крови, индуцирует развитие ЭД, оказывает повреждающее воздействие на сосудистую стенку (13, 20).

Артериальная гипертензия. Патофизиологические последствия АГ (84, 5.25) достаточно многообразны и опасны. Повышенное АД приводит к повышенной сосудистой реактивности и эндотелиальной дисфункции Повышенный оксидативный стресс может в последующем внести вклад усугубление эндотелиальной дисфункции и воспалительных процессов. Повышенное гидростатическое давление повышает депозицию атерогенных

образований на сосудистой стенке. Повышенная постнагрузка вносит вклад в формирование нарушений почечной функции, которая может привести к дальнейшему усугублению АГ. Повышенная постнагрзука приводит также к повышению жесткости ЛЖ и диастолической, а позднее – и систолической дисфункции. АГ, ввиду прямого эффекта приводящего к увеличению работы сердца, а значит и потребности миокарда в кислороде, является одним из важнейших патогенетических факторов, способствующих прогрессированию стенокардии и повышению риска ОИМ, инсульта и отека легких. АГ можно рассматривать как яркий пример внешнего фактора повреждения атеросклеротической бляшки. С точки зрения процедуры оценки КМР, следует рассматривать два важных показателя, способных негативно повлиять на прогноз. Это сам факт наличия АГ в анамнезе (риск - фактор как таковой), а также - регистрации повышенного систолического (САД) или диастолического (ДАД) артериального давления в момент поступления больного и на этапах наблюдения (степень контролирования риск - фактора). Компоненты курения также способствуют увеличению тромбообразования усиливая агрегацию тромбоцитов (16).

По данным Cesrius у курящих при суточном мониторинге АД, отмечается увеличение эпизодов повышения АД и его вариабельности, увеличения ЧСС по сравнению с некурящими людьми (13). Это, по мнению авторов, может обусловливать высокий ССР, связанный с курением. У курящих больных ИБС приступы стенокардии регистрируются в 3 раза чаще, а их продолжительность – 12 раз больше по сравнению с некурящими больными (11). Следует также отметить, что по данным ряда исследований курение из-за негативного воздействия на ССС снижает эффективность многих препаратов профилактики и лечения ССЗ.

Гипергликемия. Гликирование коллагена ведет к повышению жесткости сосудистой стенки может внести свой вклад в формирование АГ. Циркулирующие гликированные белки ведут в выработке в …конечных продуктов гликирования которых обладают рядом аповреждающих фактора

на сосудистую стенку. Гликирования циркулующих ЛП повышает атерогенность ХЛПНП, и окисляет ЛПНП. Это в свою очередь способствует ускорению атеросклероза, процессам апоптоза эндотелиальных клеток увеличивают риск тромбоза. Гликирование почечных микро сосудов приводит к прогрессированию нарушений почечной функции и тоже делает вклад в сердечно-сосудистый риск. Прямой эффект глюкозы на эндотелий делают вклад в активации эндотелия, приводя к избыточной экспрессии молекул адгезии, снижению выработки тканевого активатора плазминогена и повышенной выработке ингибитора тканевого активатора плазминогена и приводят к угнетению процессов фибринолиза и аккумулированию воспалительных клеток. В конечном итоге гипергликемия может делать вклад к повышенной жесткости ЛЖ и развитию диастолической дисфункции ЛЖ.

Для оценки состояния углеводного обмена при мониторинге клинического течения СД-2 и стратификации риска большое значение имеет не только традиционное определение уровня гликемии натощак, но и величин так называемой постпрандиальной гликемии (..), а также – постпрандиального перепада гликемии (…). После получения данных о высокой информативности показателя гликированного гемоглобина (HbA1c), отражающего контроль гликемии на протяжении предыдущих 6-8 недель (срок жизни эритроцитов) (ссылка 18 по ССЗ-Диаб 1 часть), этот показатель признан ведущими экспертами как весьма полезный для оценки эффективности сахароснижающей терапии. Он включен во все международные рекомендации по лечению СД как один из обязательных параметров контроля гликемии, который необходимо регистрировать у больного не реже 1 раза в 3 месяца.

Атерогенная дислипидемия. Дислипидемию (чаще всего - высокий уровень общего холестерина за счет увеличения атерогенных фракций холестерина, в частности – ХЛПНП и ХЛПОНП, а также - гипертриглицеридемия) относят к основным факторам риска как развития сердечно-сосудистого заболевания, так и индикатора тяжести течения основной причины коронарной недостаточности – атеросклероза (…..). Большое

значение придается очень низким величинам уровня антиатерогенной фракции -ХЛПВП, как маркеру неблагоприятного течения ОКС без подъема сегмента ST (Roe M.,2008), Выявление дислипидемии у больного с ОКС дает основание причислять больного к группе с неблагоприятным течением коронарной недостаточности, а жесткий контроль липидного спектра медикаментозными и немедикаментозными средствами уже на стационарном этапе входит в обязательный перечень мероприятий по реабилитации больного с ОКС.

Нетрадиционные факторы КМР. Маркеры воспаления. Помимо дисфункции и анатомических нарушений эндотелия к настоящему времени выявлен ряд новых маркеров, указывающих на высокий риск неблагоприятных исходов ОКС. К ним можно отнести СРБ.

Воспаление – это внутренняя часть патогенеза атеросклероза и ССЗ (1). Предполагают, что аккумуляция воспалительных клеток на поверхности стенок сосудов, преимущественно – на так называемой нестабильной бляшке наиболее нестабильные части на стенке сосудов проявляют наиболее интенсивную воспалительную активность.(2,3). Воспалительные клетки как циркулирующие в плазме, так и находящиеся на поверхности стенки сосудов продуцируют ряд воспалительных протеинов, называемых цитокинами, являющихся центром провоспалительных реакций сосудистой стенки и системной острой фазы воспалительных реакций. Воспалительные цитокины такие как интерлейкин I (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6) стимулируют продукцию С-реактивного белка (СРБ), преимущественно в печени, а также - и в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудистой стенки. IL-6 является многофункциональным цитокином с широким спектром гормональных и клеточных эффектов, относительно воспаления, защиты хозяина, и повреждения ткани. Он вырабатывается в ответ на ряд факторов включая инфекцию, в ответ на появление других цитокинов, например IL-1, интерферон гамма, фактор некроза опухолей, и является цуентральным медиатором осрофазных реакций и первичной детерминантой выработки печенью СРБ. Воспалительные клетки, также как и как и эндотелиальные и гладкомышечные

клетки продуцируют IL-6. У практически здоровых людей уровень IL-6 увеличивается в присутствии традиционных риск факторов (4). В дополнение имется ряд эпидемиологических исследований, продемонстрировавших положительную корреляционную связь между повышением уровня IL-6 и СС событиями (4, 5).

С-реактивный белок. Ряд исследований свидетельствуют о тесной связи между отдельными компонентами МС и уровнем СРБ. Так обнаружена отчетливая положительная связь между уровнем АД, глюкозы крови, инсулин-резистентностью, ожирением, и уровнем ТГ, а также – обратная связь с уровнем ХЛПВП. Эти факты позволяют предполагать о значительной роли воспаления в развитии атеротромбоза.

Далее, несколько эпидемиологических исследований показали, что положительная связь уровня СРБ с компонентами МС усиливалась по мере увеличения числа компонентов (6,7). По данным другого исследования (Women's Health Study) средний уровень был выше (3,01-5,75 мг/л) у женщин с наличием МС по сравнению с лицами (0,68-1,93 мг/л), не имеющими МС (6).

В настоящее время установлено, что СРБ является не только маркером воспаления, но также имеет прямое воздействие на патогенез и прогрессирование ССЗ. Среди этих патологических эффектов доказанными являются выработка молекул адгезии, которые способны связывать циркулирующие воспалительные клетки. Воспалительные клетки способны мигрировать в стенку сосудов и выделять протеолитические ферменты, и воспалительные белки, которые способствую к разрыву бляшки. Далее СРБ стимулирует высвобождение воспалительных клеток, тканевого фактора, приводящего к тромбобразованию .

Более 20 проспективных исследований продемонстрировали прогностическое значение СРБ и последующим развитием ССЗ. Так при использовании "отсечек" <1;, 1-3 и >3 обнаружена линейная связь между увеличение СРБ риском ССЗ К примеру в нескольких исследованиях (10, 11,12,13) отмечена

что СРБ>3 мг/л ассоциируется с более чем 2- кратным риском СС событий сравнительно с уровнем СРБ > 1 мг/л.

Существенно отметить, что несколько исследований показали, что уровень СРБ дает дополнительную прогностическую информацию, усиливаю прогностическую ценность методологии risk-score (15,16).

Несколь риск факторов усиливают атерогенный потенциал других риск факторов. К примеру гипергликемия, модифицирует ХЛПНП и делает его более атерогенным. Данные из исследования PROVE-IT-TIMI-22 (6) показали, что в дополнение к корреляции с рядом риск факторов, уровень СРБ является своеобразным детектором взаимосвязей между такими риск-факторами как ХЛПНП, гликемия, обеспечивая таким образом, дополнительную информацию относительно синергизма эффектов комбинации риск-факторов.

Другие факторы риска атерогенеза. Ингибитор активатора плазминогена 1 типа. В норме имеет место внутренний баланс между процессами тромбообразования и фибринолизом. Активатор тканевого плазминогена (АТП) являнется эндогенным фибринолитическим агентом, продуцируемым стенкой сосудов. Ингибитор тканевого АТП – это естественный ингибитор который также вырабатывается стенкой сосудов. В норме баланс между АТП и ИАТП всегда в пользу фибринолиза. Однако, в ответ на воспалительные стимулы , такие как ИЛ-1 и ли СРБ экчпессия и высвобюождение АТП нарушается , приводя к гипофибринолизу. Гистологически staining нестабильной атеросклеротической бляшки показывает повышенную экспрессию и тканевого фактора и (в пользу тромбоза) и повышенную экспрессию ГАТП, предположительно делая вклад в патогенез коронарных событий. Главная коагуляционная реакция делятся на внутренний и внешний пути. Активация 12 фактора коагуляции в контакте с отрицательно зараженной поверхностью стенки сосуда инициирует активации внутреннего пути коагуляционной системы. Система внешнего пути коагуляции реализуется после повреждения ткани. Внешний путь коагуляции индуцирует формирование комплекса состоящего из ф.VII и тканевого фактора, который

высвобождается после повреждения ткани. Внешняя и внутренняя активация коагуляционного каскада ведет к образованию тромбина, активации фибриногена , и в конечном итоге – к и опосредованного через медиацию XIII фактора поперечно-связанного нерастворимого фибрина. Основные фибринолитические реакции включают ингибирование фибринолиза через ингибитор тканевого активатора -1 и альфа2-антиплазмин.

Фибринолиз инициируется через ТАП, уринарный тип плазминогена и плазмин. Плазмин связывается с поверхностью фибрина и инициирует лизис нерастворимого поперечно-связанного фибрина с последующей генерацией продуктов распада фибрина. Плазмин, связанный с поверхность фибрина а лучше защищен от ингибирования альфа -2 антиплазмином, чем плазмин генерированный во время “жидкой” фазы.(ссылка 16 по стр. 94).

Эпидемиологические доказательства предполагают, что уровень циркулирующих комплексов PAI-1 повышается у больных с ИБС, что может играть важную роль в развитии атеротромбоза. Много клинических исследований показывают, что МС ассоциируется с повышенным уровнем PAI-1. Уровень PAI-1 продемонстрировал положительную корелляционную связь с инсулином. АД, и уровнем ТГ, и отрицательную – с уровнем ХЛПВП. (19-21).

Эндотелиальная дисфункция. В последние годы после ряда фундаментальных открытий, касающихся уточнения механизмов эндотелиальной функции, и появления методов ее клинической оценки проводится интенсивное изучение и прикладной роли этой информации. Как известно эндотелиальная дисфункция является одним из основных механизмов развития ССЗ, включая и ИБС. Установлено, что основные факторы риска атеросклероза, такие как гиперхолестеринемия (Stroes ; Chowienczyk PJ; Casino ;) АГ (Panza; Treasure), СД (Johnstone MT; Ting HH), курение (Zeiher; Heitzer T) сопровождаются нарушением эндотелийзависимой вазодилятации. Эти нарушения были характерны как для коронарных, так и периферических

артерий, а их выраженность кореллировала с числом факторов сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что у больных с коронарной недостаточностью даже минимальные изменения коронарного тонуса могут нарушить кровоснабжение миокарда в покое и при физической нагрузке. Вазоспазм очень часто возникает на месте атеросклеротической бляшки на которой вазоконстрикторные субстанции (серотонин, тромбоксан А2, тромбин выделятся тромбоцитами и внутри- коронарным тромбом. Показано, что эндотелий - многофункциональный орган, интегрированная работа которого жизненно необходимо для поддержания нормального тонуса сосудов. Эндотелиальная дисфункция связана с прогнозом и демаскируется вазо-констрикцией, вызванной ацетилхолином и метахолином (Fichtischerer et .al; Schacninger V ЕврСтанд 2007). Прототипом динамической коронарной обструкции как причины ОКС является стенокардия Принцметала, при которой коронарный вазоспазм является основной детерминантой резкого уменьшения коронарного кровотока. Это часто случается при критическом и субкритическом стенозе (Schacninger V).

Учитывая вышесказанное, идет интенсивный поиск доступных для практики информативных показателей, позволяющих провести оценку клинически значимых нарушений функции и структуры эндотелия. Наличие такой методики позволило бы проводить оценку прогноза, а также – контролировать эффективность терапевтических мероприятий. Из-за ограниченных возможностей прямых измерений реактивности коронарных артерий, проводят непрямую оценку по результатам измерения эндотелий –зависимой вазодилятации плечевой артерии с помощью инфузии ацетилхолина или серотонина, либо с использованием венозно-окклюзионной плетизмографии, а также- с помощью новых методик – пробы с реактивной гиперемией и применением ультразвука высокого разрешения (Бувальцев 2001).

Ультразвуковая допплерография оказалась ценным методом выявления анатомических нарушений структуры эндотелия у больных атеросклерозом, в

частности - утолщения интимы. Доказано, что последнее является достаточно характерным признаком, указывающим на далеко зашедшие стадии атеросклероза (Cheitlin M.D. et al.2003; Madsen BK). При наличии ультразвуковой аппаратуры высокого разрешения этот признак (по расстоянию "интима-медиа", измеренного на уровне наружной сонной артерии) относительно легко оценить. Виду простоты измерения показателя "интима-медиа" последнему придается большое значение в плане использования его в популяционных исследованиях. (M. Lorenz,). Ультразвуковое измерения достаточно хорошо коррелируют с гистологическими показателями (Pignolli), а увеличенное расстояние "интима-медиа" ассоциируется с риск –факторами (M. Lorenz) и наличием далеко зашедшего атеросклероза, включающем и ИБС (Bots , Chambless, Rosval,. M. Lorenz-2). Согласно данным мета-анализа (M. Lorenz-2) , охватившего 20000 человеко –лет (данные 8 исследований) показатель толщина интима –медиа может служить на практике надежным предиктором неблагоприятных исходов (прежде всего – инсульта и ОИМ) сердечно-сосудистых заболеваний.

Микро-альбуминурия. Микро-альбуминурия определяется АДА как присутствие 30-299 мг альбумина в суточной моче или альбумин/креатинин30-299 мкг/мг. Соответствующие величины для нормы и установленной микро-альбуминурии – >30 и ≥300 соответственно. Микро-альбуминурия наиболее часто встречается среди диабетиков и больных АГ, однако недавние эпидемиологические исследования предполагают , что встречаемость среди не-диабетиков среднего возраста выше и составляет 10-15%. В Китайском одномоментном исследовании установлено, что отношение талия-бедро, САД, ДАД, уровень ТГ в плазме и инсулин резистентность (HOMA_IR) у больных с микро-альбуминурией были достоверно выше, чем у нормальных лиц.

Наличие или отсутствие микро-альбуминурии и ее выраженность являются мощными предикторами долгосрочного риска (Norfolk study). Ряд факторв КМР четко коррелируют с микро-альбуминурией. Например у больных с СД-2 лица с микро-альбуминурией имеют более тяже нарушений эндотелий-

зависимой вазодилятации, чем лица с нормо-альбуминурией, что позволяет предположить обие закономерности патогененаза нарушений коронарной регуляции реактивности корнарных артерий и микроальбуминурии (34- на 10 стр). К дополнения микро-альбуминурия является прогностическим фактором безболевой ишемии миокарда среди больных СД-2 что также подтвержает ее патогенетическую роль. Более того , ряд патофизиологических факторов, одновременно являющихся факторами КМР (такие как индекс массы ЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция ассоциируются с микроальбуминурией. (35, 36)

1.4.Клинические исходы у пациентов с факторами КМР.

Накопленный к сегодняшнему дню опыт позволяет специалистам быть единодушными во мнении, что СД-2 является одним из независимых факторов риска развития ИБС. При этом основной причиной смерти более чем у 80% больных СД-2 являются тромботические осложнения, связанные с проявлениями различных форм ИБС (Guid.1, 2, 3). Установлено, что частота сердечно-сосудистых осложнений у больных СД находится в прямой зависимости от его продолжительности. При этом подсчитано, что больного у СД каждые 10 лет риск развития ИБС увеличивается в 1.38 раза, а риск смерти от ССЗ в 1.86 раза (Fox CS, 2004). Показано, что СД является независимым от содержания общего холестерина, курения и АГ значения АД микроальбуминурии, ожирения, курения, дислипидемии фактором риска (Stamler; Reaven 1988; Rahor 1998). У больных, страдающих СД, риск развития ИБС, мозгового инсульта и заболеваний периферических артерий выше в 2-4 раза, по сравнению с пациентами без диабета (Терещенко С.Н., Голубев А.В 2003; Панченко В.П. ; Мычка В.Б.с соавт., 2002; Brand FN et al 1989; Haffner SM et al 1998). При этом прогноз у больного СД, еще не перенесшего ОИМ сопоставим с прогнозом у больного, уже перенесшего ИМ, но не страдающего СД (Haffner 1998).

Наличие СД-2 у пациентов с ИБС (в особенности – у лиц с ОКС) и АГ, вследствие эффекта взаимного отягощения, неблагоприятно сказывается на клиническом течении и его исходах, достоверно увеличивая смертность (независимый фактор риска) и риск развития сердечной недостаточности (Kannel WB, 1994). Вероятность рецидивирующего течения ОИМ в стационарный период у больного СД выше (Brand FN 1989; Cantrill JA, 1995;.MacDonald TM, 1998). Согласно данным известного популяционного исследования (Haffner 1998) семилетняя частота повторных ОИМ у больных СД оказалась почти в 2.4 раза выше (45%, против 19%), чем у больных с нормальным уровнем глюкозы.

Следует отметить, что большинство осложнений ОКС у пациентов с СД-2 встречаются значительно чаще, чем у недиабетиков. В исследовании GISSI на основании результатов наблюдения за более чем 11 тыс. больными, выжившими после ОИМ, было выделено 12 независимых предикторов отдаленной летальности. Факторами риска с наиболее выраженным негативным влиянием на прогноз были возраст 65-69 лет, дисфункция ЛЖ, перемежающаяся хромота, курение, продолжающееся в настоящее время и СД. Генерализованный атеросклероз – распространенная патология при СД 2 типа; клинически манифестный облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей у этой категории больных встречается в 3-4 раза чаще, а частота цереброваскулярной патологии – почти в 2 раза выше. Заметное возрастание риска смерти в острую фазу коронарных событий, ассоциированное с СД, указывает на значительную роль нарушений обмена глюкозы в патогенезе заболевания.

1.5. Достижения и проблемы эффективного контролирования факторов кардио-метаболического риска

Доказательная база и международные рекомендации. Особая важность проблемы коморбидности СД и ИБС давно осознана ведущими специалистами,

что отразилось на содержании постоянно совершенствующихся консенсусных документов и рекомендаций экспертов АКК/ААС (1-Guidelines) и ЕОК (2-Guidelines) по профилактике и лечению ОКС. Наконец, в 2007 впервые были опубликованы совместные рекомендации ЕОК и Европейского Противодиабетического Общества (-3-Guidelines).

Риск-калькуляторы. Определение риска общей сердечно-сосудистой смертности с использованием системы SCORE. Пациенты с установленными ССЗ являются группой высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким пациентам необходимы мероприятия по модификации образа жизни, при наличии показаний — назначение медикаментозной терапии. В группах с бессимптомным течением, то есть у относительно «здоровых» пациентов, профилактические мероприятия необходимо проводить согласно уровню общего риска развития ССЗ. Предложены различные модели для подсчета риска ССЗ у пациентов с бессимптомным течением. Эти модели используют мультифакториальный анализ разных комбинаций факторов риска в популяциях для определения дальнейшего прогноза.

На современном этапе предлагается использовать модель определения общего риска, основанного на системе SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation — Систематическая оценка коронарного риска), впервые представленную в Рекомендациях Европейского общества кардиологов в 2003 г. Система SCORE базируется на данных ряда последних проспективных европейских многоцентровых исследований и учитывает все варианты фатальных атеросклеротических конечных точек, то есть фатальных сердечно-сосудистых событий за 10-летний период. В системе SCORE использованы следующие факторы риска: пол, возраст, курение, САД, общий ХС или соотношение ХС и ЛПВП. Критерием высокого риска был определен риск ≥5%, в отличие от предыдущего ≥20% в диаграммах с использованием комплексной коронарной точки.

Практикующие врачи должны использовать определение общего риска ССЗ с целью интенсификации профилактических мероприятий, то есть

при необходимости рекомендовать диетические мероприятия, индивидуализировать физическую активность, назначать или корригировать медикаментозную терапию, адаптировать дозирование препаратов или их комбинаций для контроля над факторами риска.

Общий сердечно-сосудистый риск может быть легко подсчитан с использованием диаграммы, где практикующим врачам и пациентам предложено использование системы SCORE для определения общего сердечно-сосудистого риска и путей его снижения (как путем модификации образа жизни, так и медикаментозной терапией) согласно доказанной эффективности и безопасности (основываясь на данных многоцентровых исследований). Система SCORE позволяет определить общий прогнозируемый сердечно-сосудистый риск до 60-летнего возраста. Определение этого риска особенно важно для долгосрочного прогноза у пациентов молодого возраста (20–30 лет) при низком абсолютном риске, но уже с неблагоприятным профилем факторов риска. Это позволяет отнести таких пациентов к категории более высокого риска, который с возрастом будет повышаться.

К категориям высокого общего риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий относятся:

1. Пациенты с установленным ССЗ (больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферическим атеросклерозом, атеросклерозом мозговых артерий, аневризмой брюшного отдела аорты).

2. Пациенты с бессимптомным течением, имеющие:

2.1. множественные факторы риска, определяющие 10-летний риск ≥5% в настоящий момент и до достижения 60-летнего возраста.

2.2. значительно повышенные уровни единичного фактора риска: общего ХС >8 ммоль/л (320 мг/дл); ХС ЛПНП >6 ммоль/л (240 мг/дл);

АД >180/110 мм рт. ст.

2.3. сахарный диабет II типа или диабет I типа с микроальбуминурией.

3. Ближайшие родственники больных с ранним началом ССЗ: у мужчин в возрасте до 55, у женщин — 65 лет.

Следует принимать во внимание, что вышеуказанный 10-летний прогноз кардиоваскулярной смертности >5% (>0,5% в год) считается высоким для первичной профилактики. Его не следует непосредственно переносить на риск выявленной ИБС, то есть использовать для вторичной профилактики! В соответствии с последними Рекомендациями по диагностике и профилактике стабильной стенокардии (2006) Европейского общества кардиологов риск для установленной ИБС может быть расценен как высокий при смертности за год >2%, умеренный— 1–2%, низкий — <1%. Стратификацию риска в последнем случае следует проводить в соответствии с клиническими проявлениями, результатами стресс-тестов, состоянием функции левого желудочка и коронарного русла.

1.6. Контролирование (менеджмент) факторов КМР

Диета и питание. Рекомендации по “здоровой” диете и питанию являются основой терапии по модифицированю факторов КМР. В известном исследовании DASH (1) было показано, что диета (фрукты, овощи, продукты с низким содержанием жира) в сочетании со сниженным потреблением поваренной соли оказывает существенное нормализующее влияние на повышенные САД и ДАД.

Диета с со сбалансированным потреблением белка и ненасыщенных жиров, таких как в исследовании OMNEHART (2) также проявило способность модифицировать такие риск факторы как АГ и ХЛПНП. 100 и 64 б-ных из группы вмешательства и контрольной соответственно (прием карбогидрата) группы продемонстрировали более выраженное снижение, хотя и не было отмечено существенной потери веса во всех трех группах

В недавнем исследовании 50000 женщин рандомизированных 2 3 2 группы со строгой диетой (снижение жирной пищи, увеличение фруктов и овощей, и вторая группа- получение образовательных материалов (5) Трийл не продемонтсрировал достоверный эффект на СС конечные точки на

протяжении 8 летнего наблюдения, частично из-за лишь незначительного улучшения выполнения диетических мероприятий в группе вмешательства Таким образом, приверженноость к выполнению рекомендаций остается ключевым барьером.

Физические упражнения и борьба с избыточным весом. Аналогично диете, физические нагрузки и мероприятия по уменьшению избыточного веса пациента также ассоциируются с меньшей частотой встречаемости факторов КМР; однако, такие вмешательства также трудны в достижении долгосрочных целей. В призыве к действиям Manson's et al., продемонстрировали преимущества и барьеры для выполнения этих рекомендаций, и снабдили читателя хорошим подходом преодолению этих барьеров. Они рекомендовали диету, физическую активность и поведенческую терапию для достижения потери веса у тех у кого ИМТ 25-27 и фармакотерапию для пациентов с ИМТ до 30 . Бариатрическая терапия была рекомендована пациентам только с ИМТ более 40, либо с ИМТ>35 с коморбидными состояниями (6).

Кроме того были разработаны специальные фармакологические средств для уменьшения веса пациента (сибутрамин, римонабанд) (7,8-10) , которые оказывали выраженный корригурующий эффект не только на избыточный вес, но и другие факторы КМР (атерогенная дислипидемия). Однако, несмотря на весьма обнадеживающие результаты первых исследований, их активное внедрение и дальнейшее активное изучение эффективности и безопасности в крупных многоцентровых исследованиях в настоящее время момент приостановлено из-за опасных побочных эффектов (риск депрессии с суицидальными отклонениями).

Прекращение курения. Устранения влияния фактора курения как причины ДЭ, является одним из эффективных методов, поскольку по данным ряда исследований (11) прекращение курения может существенно снизить смертность от ССЗ. По данным обзора Critchley et Capewell, проанализировавших исходы 12000 больных по исследованиям по прекращению курения, было достигнуто 36% снижение относительного риска

смертности у пациентов, бросивших курить. (11). Несмотря на дешевизну и кажущуюся простоту устранения этого риск фактора, на практике это оказывается трудным для курящих больных, даже несмотря на применение препаратов, помогающих расстаться с этой вредной привычкой. При применении последних комплаенса в течение года удалось добиться лишь у 15% (группа принимавшая препарат бупропион) или 23% (пациенты, принимавшие препарат варениклин).

Антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия. Антиагрегантная терапия является ключевым в фармакологической профилактике СС событий, играет жизненно важную роль в минимизации событий, хотя эта терапия не модифицирует факторы КМР как таковые Издавна применяемый аспирин значительно снижает частоту СС событий, в особенности у лиц с высоким риском. В мета-анализе Hayden et al/ было установлено 28% снижение риска нефатального ОИМ и коронарной смерти , и статистически недостоверного снижения риска смертности от ИБС, инсульта, и всех причин смертности при проведении первичной профилактики.(13). В рамках анализа крупных контролируемых многоцентровых исследований по первичной профлактике ССЗ (Antitrhombotic trialst Collaboration, 14), охвативших 195 исследований с более чем 135 больными, было установлено, что аспирин не только является средством первичной и вторичной профилактики, но и установлены небольшие преимущества ежедневного применения малых (75 мг/сут.) аспирина. Роль аспирина во вторичной профлактике СС событий продемонстриована также в исследовании PARIS-2 (15) . Суточная доза аспирина была пересмотрена в исследовнии CURE (16), где было показано доза-зависимое увеличение риска кровотечения при его применении в суточных дозах выше 100 мг.

Альтернтивный антиагрегант клопидогрель (Плавикс) (ингибитор АДФ рецепторов тромбоцитов). Ряд исследований продемонстрировал преимущества замены аспирина клопидогрелем, или его дополнение к аспиринотерапии. Самое крупное из них - исследование CAPRIE , включило

более 19000 больных с проявлениями атеротромбоза, получавших аспирин (контрольная группа) или клопидогрель (группа вмешательства) в среднем почти 2 года (17). Было показано, что клопидогрель снижал относительный риск ОИМ, ишемического инсульта или сосудистой смерти, что указывало на его преимущества перед аспирином в профилактике повторных СС событий у больных с высоким риском СС событий.

В исследованиях CURE (18), CLARIRI-TIMI-28 (19), COMMIT (20), включивших в сумме более 62000 пациынтов с ОКС, было проведено сравнительное изучения влияния клопидогреля и плацебо в дополнение к стандартной базисной терапии. Они продемонстрировали преимущества годичного лечения клопидогрелем для клинических и ангиографических конечных точек ,которые наиболее ярко проявлялись при раннем начале лечения. Однако, в исследовании CHARISMA не было установлено преимуществ клопидогреля в первичной профилактике (21).

Контроль дислипидемии. У больных с СД-2 даже при отсутствии ИБС уровень ХС ЛПНП должен контролироваться гиполипидемическими препаратами. У лиц с СД-2 без ИБС и других проявлений атеросклероза терапию статинами рекомендовано начинать при уровне ОХ более 3,5 ммоль/л. При сочетании диабета с ССЗ терапию статинами начинают при любом уровне ХС ЛПНП (даже при нормальном) и снижают до концентрации менее 2,0 ммоль/л. При выраженном увеличении уровня ТГ (более 4,5 ммоль/л), сочетающемся с низкой концентрацией ХС ЛПВП, рекомендованы фибраты, обладающие наиболее мощным корригирующим эффектом на уровень ТГ. При этом целевой уровень ТГ составляет 1,7 ммоль/л. Нередко для коррекции нарушений липидного обмена при СД-2 приходится применять комбинированную терапию (как правило комбинацию статинов и фибратов).

Контроль уровня гликемии у больных СД-2. Исторически жесткий контроль уровня гликемии в больных СД позволил добиться снижения риска только микрососудистых осложнений (ретинопатияя и нефропатия) (29). В исследовании UKPDS были сопоставлены обычный контроль уроня гликемии

(тощаковая глюкоза < 15 ммоль/л) с стратегией интенсивного контроля (<6 ммоль /л) у более, чем 400 больных. Ранние данные продемонстрировали взаимоотношения между HbA1c микрососудистыми событиями и также hinted взаимоотношения между частотой ОИМ (30). Однако, в более поздних исследованиях (DCCT/EDIC) сравнение традиционного лечения (предупреждение эпизодов гипергликемии и гипогликемии) (уровень гликемии 3.9-6.7 ммоль/л или Hb1c<6.05%)(32). Они показали. что у 14000 пациентов после 17 летнего наблюдения (но сосредним периодом лечения 6,5 лет) СД-1 у лиц с более жестким котрлем уровня гликемии имели менее высокую частоту крупных СС событий (СС смерть, и ОКС, инсульт, реваскуляризация) , чем те которые получали традиционные режимы терапии (32).

В вышеназванных трайлах использованы препараты сульфомочевины или инсулин для снижения КМР ассоциированного с со сниженной толерантностью с глюкозе.

1.7. Расхождение реальной практики контролирования факторов КМР и рекомендаций (проблема приверженности больных к лечению). Роль регистров. Сведения о регистре IDMPS.

На основании результатов многочисленных международных исследований рабочими группами ведущих профессиональных ассоциаций кардиологов и диабетологов были изданы и переизданы рекомендации по вторичной профилакткие ИБС, принятые как стандарты лечения в развитых странах. Для ускорения внедрения этих новшеств в клиническую практику в Узбекистане, по инициативе Ассоциации Кардиологов и Ассоциации Эндокринологов Узбекистана в течение последних пяти-шести лет проводились интенсивные образовательные программы с привлечением специалистов международного уровня, базирующихся на указанных выше международных рекомендациях. Последними этапом в этом направлении явилась разработка и попытка активного внедрения в клиническую практику адаптированных стандартов лечения ОКС, стенокардии, и СД-2 в Узбекистане, упомянутых выше (25). Однако, этот подход, сыгравший в своё время огромную роль для прогресса

уровня знаний врачей о проблеме и стандартах лечения атеротромбоза и его осложнений, на сегодняшнем этапе недостаточно эффективен и требует дополнений.

Выводы к главе I

Ряд факторов (включая и высокую стоимость лечения) и слабый контроль лечащим врачом за выполнением больным его рекомендаций часто приводит к низкой приверженности к назначенному лечению. Это в свою очередь снижает эффективность проведенной терапии и ведет к расхождению данных реальной практики и результатов многоцентровых исследований. Эта проблема по своим масштабам рассматривается экспертами ВОЗ как глобальная и остается актуальной для лечения многих хронических заболеваний, включая и ССЗ и СД-2 (WHO, 2003) во многих, в том числе развитых странах. Согласно данным ВОЗ (WHO, 2003) приверженность к лечению у больных в развивающихся странах доходит до 50%.

Основными параметрами приверженности больных СД-2 к лечению являются: мониторинг уровня гликемии самим больным с помощью тест полоски, правильное выполнение врачебных рекомендаций по образу жизни (в первую очередь своевременные консультации на скрининг возможных осложнений и факторов КМР, двигательный режим и диета) и ССП препаратов (дозы, кратность и регулярность приема). Анализ отчетов различных регистров и фармако-эпидемиологических исследований показывает, что нас сегодняшний день проблема приверженности к лечению СД-2 остается далекой от решения. Так, по данным различных исследований, на которые ссылаются эксперты ВОЗ в том же документе (WHO, 2003) лишь 23-33% больных СД-2 е прибегает к самоконтролю уровня гликемии, приверженность к приему ОССП (по закупам в аптечной сети) составляет около 70-80%, предписанная диета соблюдается 37-52% пациентов, а способность контролировать свой вес оказалась значительно хуже чем у не-диабетиков. При “сгонке веса” большая часть

пациентов с СД-2 (37%) выполняет физические упражнения “неформально” (то есть, без определенного плана и самостоятельно) тогда как лишь 7,7% больных выполняло физические упражнения по специально разработанной программе под контролем специалиста. По мнению экспертов ВОЗ основными факторами, влияющими на приверженность больных СД-2 к лечению являются особенности тяжести течения болезни и лечения , внутренние личностные факторы, межличностные факторы, факторы окружающей среды.

Указанные выше факторы способствуют уменьшению ожидаемых положительных прогностических оценок специалистов в отношении улучшения эпидемиологической обстановки и исходов СД-2 и ССЗ. Узбекистан в этом отношении пока не является исключением. Так, недавно закончившийся первый регистр ОКС в Узбекистане, проведенный по инициативе Ассоциации Кардиологии Узбекистана в крупных медицинских центрах Республики позволил оценить ситуацию о приверженности пациентов к назначенному врачом режиму длительности применения препарата (26-27, Приложение 1,2). Анализ данных 430 пациентов, наблюдавшихся в течение года показал, что, несмотря на уговоры больных, регулярные беседы уже на первом этапе полугодового наблюдения прием Плавикса прекратили более 3%, а во вторую половину года – более десятой части оставшихся больных. Из числа продолжавших принимать Плавикс удовлетворительную приверженность к назначенному режиму дозирования препарата (более 80% назначенных таблеток) в первую половину годичного наблюдения демонстрировали более трети пациентов, тогда как во второй половине года этот показатель резко снизился более чем в 4 раза!!! Наряду с этим, число неблагоприятных событий у больных хуже всего соблюдавших предписанный режим дозирования препарата (< 20%назначенных таблеток) резко увеличилось, составляя боле 7 на 10 больных.

Несмотря на существующие рекомендации, у большого количества пациентов отсутствует надлежащий контроль заболевания и не достигаются целевые уровни HbA1c ниже 7. Это обусловлено, главным образом, препятствиями,

которые имеют место при лечении инсулинами, а именно при инициировании инсулинотерапии или надлежащем титровании дозы инсулинов.

Таким образом, существует необходимость в более тщательной оценке современных подходов к лечению сахарного диабета и принятии соответствующих мер по улучшению качества медицинской помощи для таких пациентов.

Проведено большое количество эпидемиологических исследований или национальных регистров на государственном и региональном уровне, в частности, в западных странах мира, с целью оценки качества лечения пациентов с СД или проверки соблюдения требований национальных руководств по лечению заболевания и национальных программ по улучшению качества медицинской помощи таким пациентам (10). Имели место также попытки международного сотрудничества различных регистров в разных странах, имевшие своей целью достижение лучшего понимания глобального характера развития заболеваемости сахарным диабетом (11, 12). Результаты этого сотрудничества были достаточно ограниченными вследствие отсутствия стандартизированных процедур сбора данных.

При этом существует недостаток данных о качестве медицинской помощи пациентам с СД, особенно СД 2 типа, в некоторых странах, в частности, не относящихся к западному миру.

Устранению этого недостатка способствовало проведение исследования IDMPS (перевод аббревиатуры Международное Исследование повседневной Практики лечения Сахарного Диабета). Это исследование является не интервенционным, наблюдательным, по дизайну относится к регистрам. Оно представляет собой стандартизированный сбор данных, характеризующих современные подходы (то есть текущую повседневную практику) к лечению пациентов с СД 1 и 2 типа, Это исследование является многоэтапным (multi-wave – то есть “многоволновым” согласно терминологии координаторов), предусматривающим выполнение очередного этапа (волны) каждые 2 года.

Это позволяет проследить динамику совершенствования подходов к лечению СД и выполнению рекомендаций предыдущего этапа с течением времени. Уже реализовано 4 в этапа этого исследования (IDMPSI_wave_1,2,3, и 4)(A.Ringborg et al., 2008).

В перспективе такого рода исследования позволяют установить различия в подходах между странами на международном уровне и провести оценку соблюдения рекомендаций международных руководств по лечению сахарного диабета в различных регионах мира. Стандартизация процессов сбора и анализа данных позволит сделать сравнения международных данных более достоверными и обоснованными.

Полученная очень обширная база данных может стать источником вспомогательных данных для выработки международных рекомендаций в области инсулинотерапии для достижения более глобального улучшения качества применения медикаментозных средств. Кроме того, она станет хорошей базой для планирования будущих исследований.

В связи с вышесказанным, Ассоциации Эндокринологов Узбекистана приняла решение, что начиная с очередной 5 волны IDMPS врачи Узбекистана также подключаются к участию в этой программе.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных и врачей, принимавших участие в исследовании.

Для выполнения поставленных в работе задач был выполнен анализ больных СД-2 из выборки исследования IDMPS_5W, объем которой составил 376

Таблица 1.

Общая клиническая и демографическая характеристика обследованных больных с СД-2

Показатель	число больных	%
Всего больных с СД_2	376	100.0
Мужчины	181	48.1
Женщины	195	51.9
Средний возраст, лет	57.19±8.25	
Возрастные категории:		
меньше 40 лет	10	2.7
от 40 до 65 лет	323	85.9
от 65 до 85 лет	43	11.4
Коренное население (азиаты)	323	85.9
Городской/не городской житель		
Имеющие среднее и высшее образование	351	93.4
Не работает	253	67.3
Инвалиды по болезни	54	14.4
Средняя продолжительность СД-2, лет	6.82±5.66	
Артериальная Гипертензия в анамнезе		
Документир. дислипидемия в анамнезе		
Курение (в настоящем)	33	
Средний вес	82.85±15.42	
Ожирение (Индекс Массы Тела>30)	140	37.2

пациентов (средний возраст 53,52±0,43лет) эти больные находились под наблюдением 30 эндокринологов и 4 опытных кардиологов, прошедших специализацию по диабетологии.

Характеристика обследованных больных представлена на таб.1.

Характеристика врачей, принимавших участие в Исследовании представлена на Таб.2.

Таблица 2

Характеристика врачей - участников исследования IDMPS_5W (Узбекистан)

Признак	Врачи (n=34)	Кардиологи (n=4)	Эндокринологи (n=30)
Средний возраст (M±m), лет	45.2±8.46	45,5±8.7	45.13±8.72
М/Ж	7:32 (17,9%:82,1%)	2:2 (50%:50%)	7:32 (17,9%:82,1%)
Средняя продолжительность врачебного стажа (M±m), лет	17.77±7,81	20,5±9,88	17,3±7.73
Работает в городе/селе	7:32 (17,9%:82,1%)	2:0 (100%:0%)	26:4 (86,7%:13,3%)
Работает в гос. клинике/частной клинике/смешанной кл.	24:4:6 (70,6%:11,8%:17,6%)	2:0:0 (100%:0%:0%)	20:4:6 (66,7%:13,3%:20%)

Критерии включения больных в исследование:

- все пациенты мужского и женского пола, достигшие минимального установленного законодательством возраста с диагнозом СД-2, посетившие врача во время периода набора данных
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Одновременное участие в другом клиническом исследовании.

- Текущая временная инсулинотерапия: в связи с гестационным диабетом, хирургической операцией, раком поджелудочной железы и пр.

Процедура обследования больного и сбора данных о пациенте.

За 2 недели одномоментного (cross-sectional) углублённого исследования каждый подходящий для исследования пациент должен будет пройти следующие процедуры, и так, для всего количества пациентов, определённого для набора конкретным врачом:

•Проверка на соответствие критериям включения/исключения

•Подписка формы об информированном согласии пациента

•Запись необходимых сведений о пациенте в стандартизованную карту обследования больного.

Предусмотрен сбор следующей информации о пациенте:

- демографические характеристики и социально-экономический профиль;
- анамнез, связанный с СД-2, включая осложнения диабета;
- данные физикального обследования: масса тела/рост, обхват талии, систолическое (САД) и диастолическое артериальное (ДАД);
- сердечно-сосудистые факторы КМР: профиль АГ, липидный профиль и курение;
- гликемический контроль (уровень глюкозы в крови натощак, самоконтроль уровня глюкозы в крови, HbA1c, гипогликемия), сопутствующая противодиабетическая терапия, обучение пациента и наблюдение.

Лечение больных СД-2. Так как, настоящее исследование является по дизайну регистром, то есть неинтервенционным исследованием, терапия назначалась врачом по его усмотрению в соответствии с его врачебным опытом. Никаких дополнительных рекомендаций или ограничений, способных исказить реальную картину текущей практики врачей по ведению больных СД-2 на использовались.

2.2. Методы исследования.

В соответствии с поставленными задачами обследованные больные распределены на следующие программы исследований, ориентированных на:

1. Анализ распространенности осложнений СД-2 и факторов КМР;
2. Оценку эффективности немедикаментозных методов коррекции факторов КМР;
3. Оценка особенностей состояния углеводного обмена и используемых методов сахароснижающей терапии у больных получающих лечение у КАР и ЭНД;
4. Анализ состояния контроля АГ и особенностей антигипертензивной терапии больных получающих лечение у КАР и ЭНД;
5. Сопоставление данных по состоянию липидного обмена и липид корректирующей терапии и профилактики атеротромбоза антиагрегантами
6. Анализ достижений глобальных (комбинированных) целей вторичной профилактики

Методы, использованные при реализации программы исследования.

Клинические методы оценки состояния больного. При осмотре у больных собирались анамнестические сведения с фокусом на перенесенный в прошлом ОИМ, ИБС, АГ, документированного СД-2 и его продолжительность, прием антиангинальных, антигипертензивных, сахароснижающих препаратов и аспирина. Одновременно проводилось детальное физикальное обследование больного (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) с особым вниманием к показателям деятельности сердечно-сосудистой системы. Статистическому анализу подвергались динамика приступов стенокардии (ЧПС, КТН), интегральные показатели гемодинамики: САД, ДАД, ЧСС покоя.

Лабораторные и биохимические методы. Методика изучения липидного спектра крови. Уровень холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП),

триглицеридов (ТГ) оценивали в лабораториях лечебных учреждений г. Ташкента и Самарканда стандартным методом [7].

Забор крови осуществляли на второй день пребывания больного в стационаре, в ранние утренние часы, из локтевой вены в горизонтальном положении больного, после 12 часового голодания. Образцы сыворотки после центрифугирования хранили в замороженном состоянии при температуре около -15-20 °С.

Общий холестерин (ОХС) определяли прямым методом, основанным на измерении оптической плотности раствора, образующегося при взаимодействии ХС и его эфиров с реактивом Либермана-Бурхарда. Оптическая плотность оценивалась на спектрофотометре Спекол – 210 (Германия). Расчет концентрации ХС определяли по формуле: Сизм=Скс/Акс х (Аизм - Акр), где Сизм и Аизм - соответственно концентрация и оптическая плотность смеси реактива Либермана-Бурхарда с анализируемой сывороткой, Скс и Акс - соответственно концентрация и оптическая плотность смеси реактива Либермана-Бурхарда с калибровочной сывороткой и Акр - оптическая плотность контроля на реактивы.

Метод определения ХС ЛПВП основан на измерении концентрации ХС в надосадочной жидкости после осаждения апо-В содержащих липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) гепарином в присутствии катионов марганца ($MnCl_2$).

Определение ТГ выполнялось согласно методике, основанной на экстракции ТГ смесью гептана с изопропиловым спиртом и фотометрическом измерении количества окрашенного в желтый цвет 3,5 диацетилацетоном в присутствии ионов аммония. Рассчитывали содержание ТГ в сыворотке по формуле: Сизм=Скс/Акс х Аизм, где Сизм и Аизм - соответственно концентрация и оптическая плотность анализируемой сыворотки, а Скс и Акс – соответственно концентрация и оптическая плотность калибровочного стандарта.

Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда (Климов А.Н., Деев А.Д., Шестов Д.Б. 1983): ХС ЛПНП= ХС – ХС ЛПВП – ТГ/5 (мг/дл).

За норму общего ХС принимали его содержание в сыворотке крови <200 мг/дл, ХС ЛПНП < 100 мг/дл, ХС ЛПВП >40 мг/дл, ТГ<150 мг/дл.

Методы оценки состояния углеводного обмена. В зависимости от поставленных в отдельных программах задач применяли различные методы оценки гликемии. Всем больным проводилось определение уровня глюкозы крови натощак, ферментативным методом. Уровень гликированного гемоглобина (НЬА1с) определяли по методике R.Fluckiger (1976) в модификации E.C.Abraham (1978).

Статистическая обработка. Полученные данные обработаны стандартными методами биостатистики. При сравнении данных различных групп или оценке статистической достоверности различий использовали t – критерий Стьюдента (для количественных параметров) и критерий χ^2, либо точный метод Фишера для малых выборок (для качественный показателей). Различия между сравниваемыми группами считали статистически достоверными при $P<0.05$.

Выводы к главе II

Анализу в данной работе была подвергнута выборка из оригинальной выборки IDMPS, n=376 человек. Это были взрослые пациенты обоих полов, страдающие сахарным диабетом II типа, средний возраст был около 58 лет. Эти пациенты находились под наблюдением кардиологов и эндокринологов, достаточно опытных (средний опытный стаж – 17 лет работы врачом) и прошедших специализацию по диабетологии. Во время посещения (визита) врача больным был предусмотрен сбор информации (анкетирование) о ведении сахарного диабета по следующей схеме:

- демографические характеристики и социально-экономический профиль;
- анамнез, связанный с СД-2, включая осложнения диабета;
- данные физикального обследования: масса тела/рост, обхват талии, систолическое (САД) и диастолическое артериальное (ДАД);

• сердечно-сосудистые факторы КМР: профиль АГ, липидный профиль и курение;

• гликемический контроль (уровень глюкозы в крови натощак, самоконтроль уровня глюкозы в крови, HbA1c, гипогликемия), сопутствующая противодиабетическая терапия, обучение пациента и наблюдение.

При осмотре у больных собирались анамнестические сведения с фокусом на перенесенный в прошлом ОИМ, ИБС, АГ, документированного СД-2 и его продолжительность, прием антиангинальных, антигипертензивных, сахароснижающих препаратов и аспирина. Одновременно проводилось детальное физикальное обследование больного (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) с особым вниманием к показателям деятельности сердечно-сосудистой системы. Статистическому анализу подвергались динамика приступов стенокардии (ЧПС, КТН), интегральные показатели гемодинамики: САД, ДАД, ЧСС покоя. Из лабораторных методов исследования проводились следующие как наиболее значимые в диагностике СД:

- оценка липидного спектра: уровень холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ); проведены стандартными биохимическими методами;
- оценка углеводного обмена: проводилось определение уровня глюкозы крови натощак, ферментативным методом. Уровень гликированного гемоглобина (НЬА1с) определяли по методике R.Fluckiger (1976) в модификации E.C.Abraham (1978).

Полученные данные обработаны стандартными методами вариационной статистики. При сравнении данных различных групп или оценке статистической достоверности различий использовали t – критерий Стьюдента (для количественных параметров) и критерий χ^2, либо точный метод Фишера для малых выборок (для качественный показателей). Различия между сравниваемыми группами считали статистически достоверными при $P<0.05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Частота выявления осложнений и факторов КМР у пациентов с СД-2

Обследованная выборка больных из популяции IDMPS_5W (n=376) представляла собой преимущественно городское население, наблюдавшееся в основном в ведущих центрах, крупных клиниках. Эти больные (средний стаж СД-2 6,82±5,66 лет с доминированием больных с 6-7 летней продолжительностью болезни находились под наблюдением опытных эндокринологов (n=336) либо кардиологов (n=42), прошедших специализацию по диабетологии (таблица 1,2).

Таблица 2

Характеристика врачей - участников исследования IDMPS_5W (Узбекистан)

Признак	Врачи (n=34)	Кардиологи (n=4)	Эндокринологи (n=30)
Средний возраст (M±m), лет	45.2±8.46	45,5±8.7	45.13±8.72
М/Ж	7:32 (17,9%:82,1%)	2:2 (50%:50%)	7:32 (17,9%:82,1%)
Средняя продолжительность врачебного стажа (M±m), лет	17.77±7,81	20,5±9,88	17,3±7.73
Работает в городе/селе	7:32 (17,9%:82,1%)	2:0 (100%:0%)	26:4 (86,7%:13,3%)
Работает в гос. клинике/частной клинике/смешанной кл.	24:4:6 (70,6%:11,8%:17,6%)	2:0:0 (100%:0%:0%)	20:4:6 (66,7%:13,3%:20%)

Ошибка! Ошибка связи.

Анализ частоты проведения скрининга у обследованных больных на наличие различных осложнений СД-2 с привлечением специалистов показал (Табл.3), что в целом по выборке скрининг на наличие ССЗ прошли 91,8% больных, на поражение почек – 92%, на поражение зрения- 95,2%, на неврологические нарушения - 94,2%, на поражение конечностей (консультация подиатра, сосудистого хирурга) – 83,2%.

Табл. 3

Сравнительная характеристика больных СД-2, прошедших обязательные обследования для стратификации риска

Признак	Больные (n=376)		КАР (n=42)		ЭНД (n=334)		хи кв.	P
	абс	%	абс	%	абс	%		
Больные прошедшие скрининг на наличие ССЗ	345	91.8	42	100.0	303	90.7	3.11	0.078
Больные прошедшие скрининг на поражение почек	346	92.0	41	97.6	305	91.3	0.45	0.5
Больные прошедшие скрининг на поражение зрения	358	95.2	41	97.6	317	94.9	0.15	0.7
Больные прошедшие консультатцию невролога	354	94.1	41	97.6	313	93.7		
Больные прошедшие обследование конечностей	313	83.2	38	90.5	275	82.3	1.23	0.27
Больные сдавшие анализ холестерина	353	93.9	42	100	311	93.1	1.99	0.16
Всего больных с СД-2	**376**	**100**	**36**	**100**	**34**	**100**		

Анализ общего холестерина сдали 93,2% пациентов. При этом, из больных, обследованных эндокринологами 31 (9,25%) не подвергались скринингу на наличие ССЗ, либо данные отсутствовали (у 30). Указанная доля больных,

упускаемых из поля зрения эндокринологов демонстрировала тенденцию к достоверным различиям (хи кв.=2.88; P=0,09) по сравнению с больными, наблюдаемыми кардиологами.

Таблица 4

Соотношения между частотой осложнений и продолжительностью СД-2

Признак	**0-1 год**		**1-5 лет**		**5-10 лет**		**10 и более лет**		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Всего больных	62	100.0	120	100.0	101	100.0	93	100.0	376	100.0
Всего больных с осложнениями	45	72.6	113	94.2	100	99.0	93	100.0	352	93.6
Отсутствуют детальные данные							3		3	
Б-ные с 1 осложнением СД-2	25	40.3	23	19.2	0	0.0	5	5.4	65	17.4
Б-ные с 2 осложнениями СД-2	8	12.9	26	21.7	12	11.9	11	11.8	74	19.8
Б-ные с 3 осложнениями СД-2	7	11.3	41	34.2	29	28.7	26	28.0	100	26.8
Б-ные с 4 осложнениями СД-2	1	1.6	12	10.0	26	25.7	32	34.4	60	16.1
Б-ные с 5 осложнениями СД-2	4	6.5	6	5.0	17	16.8	9	9.7	32	8.6
Б-ные с 6 осложнениями СД-2	0	0.0	4	3.3	11	10.9	6	6.5	12	3.2
Б-ные с 7 осложнениями СД-2	0	0.0	1	0.8	4	4.0	1	1.1	2	0.5
Б-ные с 8 осложнениями СД-2	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	1.1	2	0.5
5 осложнений и более	4	6.5	11	9.2	33	32.7	17	18.3		
Б-ные с микрососуд.осложнениями СД-2	8	12.9	110	91.7	99	98.0	89	103.5	336	90.1

Б-ные с макрососуд.осложнениями СД-2	19	30.6	46	38.3	46	45.5	66	76.7	177	47.5

У большинства обследованных больных (93.6%) выявлены те или иные осложнения СД-2 (Таб.4). При этом доминировали больные с тремя осложнениями (26,6%) или двумя (19,8%) осложнениям. Несколько реже встречались лица с одним (17.4%) или четырьмя (16,1%) осложнениями. Анализ соотношений частоты встречаемости осложнений СД-2 с продолжительностью заболевания (Табл.4) показал их четкую связь: у лиц с большим стажем СД-2, как правило, частота встречаемости случаев с большим числом осложнений была выше. При этом у больных с 20- летним “стажем” СД-2 число больных как микро- так и макрососудистыми осложнениями составило 100%.

Среди больных обследованных кардиологами все 40 (100%) больных страдали различными формами ИБС и проходили неоднократные обследования по поводу своего заболевания в среднем 2 раза в год.

Таблица. 5

Частота сосудистых осложнений у больных СД-2, наблюдаемых кардиологами и эндокринологами

Признак	Все больные		КАР (n=42)		ЭНД (n=334)		$\chi 2$	**P**
	абс	%	абс	%	абс	%		
Больные прошедшие скрининг на наличие ССЗ	345	91,8	42	100,0	303	90,7	3,1	0,078
Больные с 1 осложнением как минимум	352	93,6	42	100,0	310	92,8	2,1	0,14
Б-ные макроваскулярными осложнениями	177	47,1	40	95,2	137	41,0	50	>0,0001
Б-ные микроваскулярными	336	89,4	37	88,1	299	89,5	0	0,96

осложнениями								
Всего больных с СД-2	376	100,0	36	100,0	340	100,0		

Число больных с выявленными микрососудистыми осложнениями оказалось в целом по выборке 90.1%, тогда как лишь у 177 (47.5%) выявлены макро-сосудистые осложнения.

Анализ частоты основных факторов КМР представлен на Рис.1. Среди обследованных больных ожирение выявлено у 62,5%, дислипидемия – у 81.9%, А Г (АГ) - у 81,9% больных, метаболический синдром – у 96,8%, курили в настоящем – 8,5% больных, возрасте старше 65 лет было 9,3% больны, доля больных женского пола составила 51,9%.

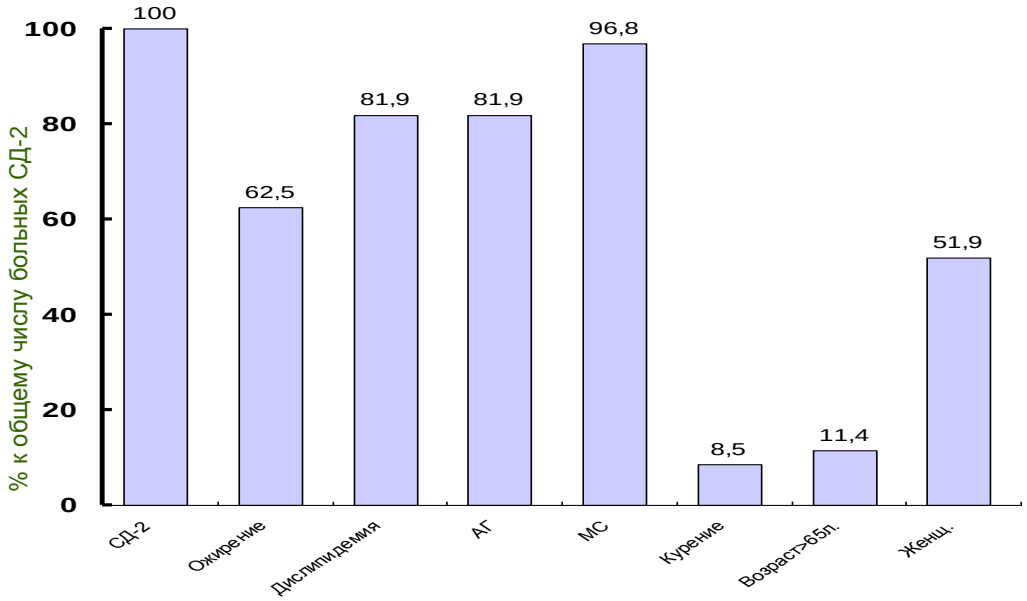

Рис.1. Частота встречаемости факторов КМР в обследованной популяции больных с СД-2

Анализ частоты встречаемости комбинированных факторов риска ССЗ (с использованием балльной оценки шкалы SCORE (рис.2) показал, что основную

долю больных выборки составили лица, имеющие четыре (34,4%) или пять (35,2%) факторов риска, несколько реже (22,7%) встречались больные шестью факторами риска. Лишь небольшую часть больных (6,9%), составили лица, имеющие два фактора риска, единичные случаи (0,4%) приходились на пациентов, имеющих один или более шести факторов риска. Таким образом, обследованная выборка больных СД-2 представляла собой достаточно тяжелую категорию больных с большим количеством осложнений и комбинированных факторов КМР, нуждающихся в регулярных скринингах на осложнения и жесткого контроля.

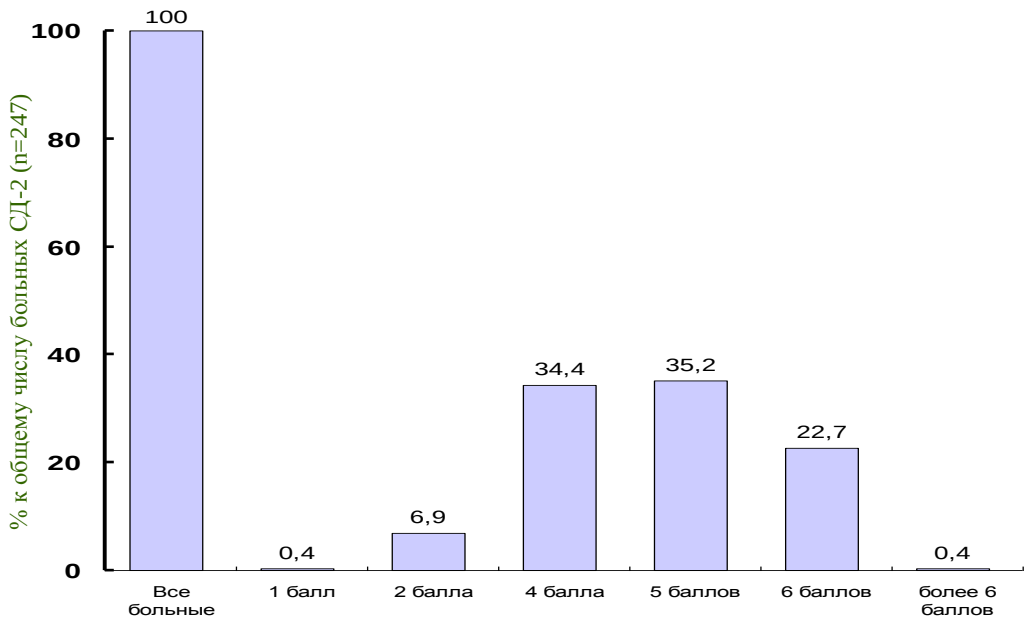

Рис.2. Частота встречаемости комбинированных факторов КМР в обследованной популяции больных с СД-2

Примечание: факторы СС риска – возраст > 45лет для мужчин и 55 лет –для женщин; САД ≥ 130 мм рт ст ; ДАД≥ 80 мм рт ст; ХЛПВП<40 мг/дл ; ХЛПНП> 100 мг/дл; курильщик в настоящем; каждый фактор имеет "вес"= 1 баллу

3.2. Анализ выполнения немедикаментозных методов контролирования факторов КМР у больных СД-2

Согласно опросу пациентов и врачей (Таблица 6), из 332 пациентов (88,3% всей выборки), прошедших индивидуальное обучение по теме СД, только 299

(79,5% от всей выборки) получили структурированное обучение по СД и самоконтролю, а 276 (73,6%) следовало рекомендациям по ведению соответствующего образа жизни и соблюдению диеты.

Установлено, что обучение СД прошла большая доля пациентов, наблюдавшихся эндокринологами: процент больных, получивших индивидуализированное обучение по СД составил – 91% (против 66,7% больных , наблюдавшихся кардиологами, хи кв. =5,67, P=0,0017) , а структурированное обучение – 81,4% (против 64,3%, хи кв.= 5,72; P=0,017).

Таблица. 6

Частота использования немедикаментозных методов коррекции факторов риска

Показатель	**Все больные**		**Эндокрин.**		**Кард**		*хи кв.*	**P**
	абс	%	абс	%	абс	%		
Всего больных с СД-2 (n=375)	376	100.3	334	100.0	42	100.0		
Следует рекомендациям по образу жизни	276	73.6	245	73.4	31	73.8	0.02	0.9
Получал инд. обучение по диабету	332	88.3	304	91.0	28	66.7	5.67	0.02
Получал инд. Спец обучение врачом по диабету	299	79.5	272	81.4	27	64.3	5.72	0.02

Для оценки эффективности выполнения больным немедикаментозных методов профилактики изучался статус привычки курения и массы тела больного, то есть факторы КМР, коррекция которых напрямую зависит от качества выполнения немедикаментозных мероприятий.

При анализе статуса курения (Табл. 7) рассматривались три показателя:

Таблица. 7

Распределение больных по признаку фактора риска курение

	Все		КАР		ЭНД		хи кв. (таб.3Х2)	Р
Всего	376	100.0	42	100.0	334	100.0		
курили в прошлом	88	23.4	7	16.7	83	24.9	29.01	<0,0001
курит в настоящем	33	8.8	3	7.1	33	9.9		
никогда не курил	255	67.8	32	76.2	223	66.8		

доля больных, куривших в прошлом, курящих в настоящем (как показатель приверженности к одному из элементов рекомендованного здорового образа жизни) и никогда не куривших. В целом по выборке эти проценты составили соответственно 23,4%, 8,8% и 67,8%.

Отмечено, что среди больных, наблюдавшихся эндокринологами, доля куривших в прошлом (24,9%) и курящих в настоящем (9,9%) были достоверно выше, чем у больных наблюдавшихся кардиологами (соответственно 16,7% и 7.1%), тогда как доля никогда не куривших была выше в группе больных, наблюдавшихся кардиологами (76,2% против 66,8%). Разница в структуре распределения больных по этим признакам характеризовалась высокой статистической достоверностью (хи кв.=29,01для таблиц сопряженности 3х2; Р<0,0001).

При анализе контролирования параметров массы тела больного (Табл.8) использовались показатели объема талии, измеренные в момент проведения исследования, а также - веса тела и ИМТ, измеренные на момент выставления диагноза СД-2 и на момент проведения настоящего исследования. Средние величины объема талии составили 100,3+12,8 см за счет большого количества больных с высокими величинами этого показателя. Средние величины веса и ИМТ, измеренные при диагностике СД-2, составили соответственно 89,94±17,55кг и 32,25±5,9 кг/м2 соответственно. В момент проведения

исследования имело место статистически достоверное снижение веса тела до 82,85±15,42 кг (хи кв. =5,75; P<0,0001) и ИМТ – до 29,82±5,04кг/м2 (хи кв.=6,29; P<0,0001).

Анализ структуры распределения больных по категориям субнормального, нормального и избыточного веса (т.е. по категориям ИМТ <18.5; 18,5-25 и > 25 кг/м2) показал (Рис.4), что на момент проведения исследования структура распределения больных изменилась в сторону увеличения доли больных с нормальным и низким весом и составила для больных: с ИМТ <18.5- 15% (против 10%, измеренных в момент диагностики СД-2); с ИМТ 18,5-25 - 48%(против 32%, измеренных в момент диагностики СД-2) и с ИМТ > 25 кг/м2 - 37% (против 58 %, измеренных в момент диагностики СД-2). При этом различия характеризовались высокой статистической достоверностью (хи кв.=25,7 для таблиц сопряженности 5x2; P<0,0001). При этом резко уменьшилась доля больных с очень высоким ИМТ >35кг/м2).

Таблица. 8

Характеристика параметров контролирования массы тела у больных

Показатели	При диагностике СД-2	Текущая	t -Student	P
Объем талии, см	отсутвуют данные	100,3±12,8 n=376		
Вес, кг	89,94±17,55	82,85±15,42	5,75	<0,0001
ИМТ, у.е.	32,25±5,9 n=339	29,82±5,04 n=376	6,29	<0,0001

3.2.2.Эффективность контролирования углеводного обмена и особенности сахаро-снижающей терапии больных СД-2.

Для оценки эффективности контролировния гликемии провдились измерения уровня тощаковой гликемии при визите больного (у всех 376 больных) и последние данные до последнего визита, а также – уровень HbA1c (у 362

больных, т.е. у 96,3% всей выборки), в рамках основного визита больного (Табл.9).

Таблица. 9

Сравнительная характеристика контролирования гликеми у больных СД-2 кардиологами и эндокринологами

Анализируемый показатель	Все больные	ЭНДО	КАРД	*хи кв.* *или t*	Р (энд-кар)
Уровень тощаковой гликемии во время визита(M±m), ммоль/л	9,03,5±3,32	9,76±4,86	11,9±10,43	1,21	0,23
Б-ные с достигнутым целевым уровнем тощаковой гликемии	15 (4%)	12 (3,5%)	3 (7,1%)	0,526	0,47
Общее число больных: n (%)	376 (100%)	324 (100%)	42 (100%)		
Гликированный гемоглобин, HbA1c (M±m, %)	8,29±2,15	7,89±1,52	11,5±3,8	11,56	<0,0001
Б-ные с достигнутым целевым уровнем HbA1c	84 (23,2)	80 (24.8)	4 (10.3%)	3,47	0,068
Общее число больных: n (%)	362 (100%)	323 (100%)	39 (100%)		

Отмечено, что в среднем по выборке уровень тощаковой гликемии составил 9,03,5±3,32 ммоль/л. При этом, у больных, наблюдаемых эндокринологами, величины этого показателя были несколько ниже (9,76±4, 86 ммоль/л), а больных группы сравнения – несколько выше (11,9±10,43 ммоль/л), однако различия были статистически недостоверными (хи кв=1,21; Р=0,23). В целом

по выборке целевой уровень тощаковой гликемии (< 5.6ммоль/л) m|k) достигнут у 15 (4%) больных. При этом доля больных, наблюдаемых эндокринологами, составила 3,5% (n=12), больных, наблюдаемых, кардиологами - 7,1% (n=3), а межгрупповые различия были статистически недостоверными (хи кв.=0,526; P=0,47).

В целом по всей выборке обследованных больных средние величины HbA1c составили 8,29±2,15%. У больных, наблюдавшихся эндокринологами они оказались ниже, чем в группе сравнения (7,89±1,52 % против 11,5±3,8%) причем различя характеризовались высокой статистической достоверностью (хи кв.= 11,56; P<0,0001).

Целевой уровень гликемии, соответствующий международному стандарту (HbA1c<7%), был достигнут у 84 (23,2%) всей выборки обследованных больных. 80 (24.8%) из этих больных оказались в группе, наблюдаемой эндокринологами, а 4 (10.3%) – в группе, наблюдаемой кардиологами. Межгрупповые различия проявляли тенденцию к статистической достоверности (хи кв.=3,47; P=0,068).

Для более глубокого анализа особенностей гликемического контроля проведено сравнение структуры распределения больных по уровню HbA1c (категории больных с величинами HbA1c >8%; интервал 7-8% и <7% (Рис.4).

Структура всей выборки больных была следующей: лица с уровнем HbA1c >8% - 23,2% больных с уровнем показателя в интервале 7-8% - 35,2% больных и пациенты с уровнем показателя <7% - 41,6%.

Больные, наблюдаемые кардиологами распределились следующим образом: 10,3% ; 17,9% и 71,8% соответственно с величинами HbA1c >8%; интервал 7-8% и <7%. Распределение больных, наблюдаемых эндокринологами, свидетельствовало о более благоприятном статусе контроля уровня гликемии: 24,8%; 37,4% и 37,7% соответственно с величинами HbA1c >8%; интервал 7-8% и <7% соответственно.

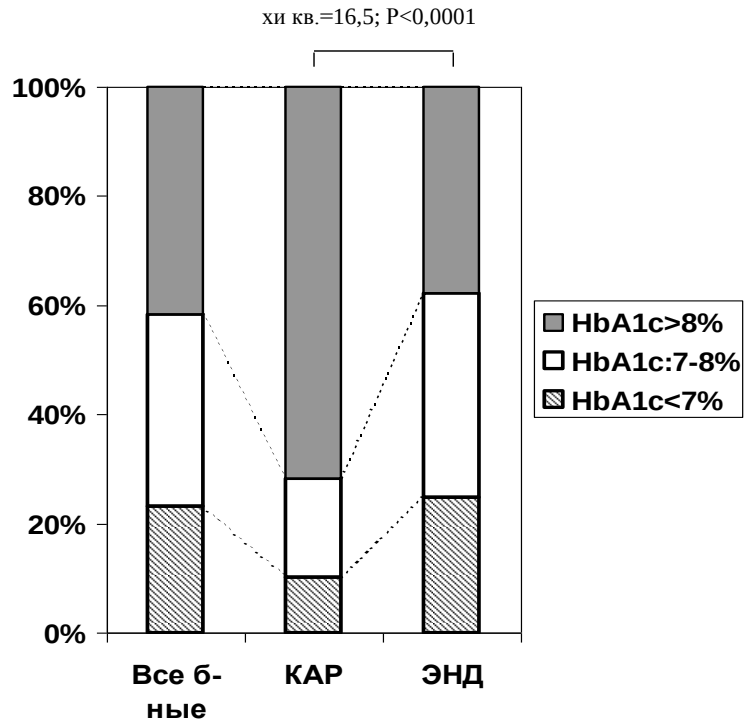

Рис. 4. Распределение больных с различным уровнем HbA1c в подгруппах леченых кардиологами и эндокринологами.

Анализ получаемых больными режимов сахароснижающей терапии представлен на Рис.5. Как видно из графика, имелись существенные различия в терапии больных, наблюдаемых кардиологами и эндокринологами. Так, в группе больных, наблюдаемых кардиологами большая часть получала ОССП (68.7% против 47.8%, отмеченных в группе сравнения, хи кв.=4,67; P=0,031), и лишь 4.8% - монотерапию инсулином (против 28,7%, отмеченных в группе сравнения, хи кв.=4,67; P=0,031. Лишь в отношении назначения комбинацию инсулина с ОССП – существенных различий выявлено не было (28,8% против 24,8%; хи кв.=0,12; P=0,73). Немедикаментозная терапия без фармакотерапии и

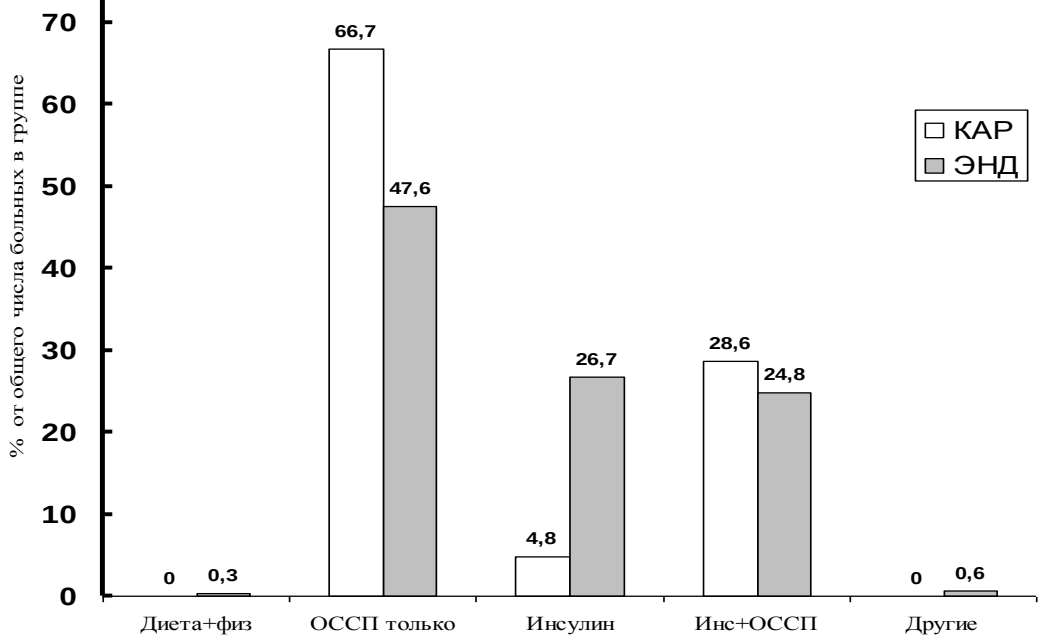

Рис. 5. Сравнительная характеристика частоты применения различных средств коррекции углеводного обмена, назначаемых эндокринологами и кардиологами больным СД-2.

препараты, не предусмотренные международными стандартами, применялись в единичных случаях (0,33% и 0,6% соответственно) только эндокринологами. Оценка контролирования гликемии у больных, получавших различные режимы сахароснижающей терапии, представлена на Табл. 10.

название

Показатели	Диета+ упраж n=2	ОАП n=186	Инсулин n=86	ОАП+ Инсулин n=90	Другие n=2	Все n=375
Капилл. Глюкоза крови натощак, ммоль/л		8,84±3,30	8,77±2,74	9,48±3,38	18,65±10,68	9,03±3,32
Последний анализ Глюкоза крови ммоль/л	12,45±2,19	9,75±3,25	9,67±4,34	10,77±3,73	10,15±0,78	
HbA1, в %	9,45±1,98	8,23±2,19	7,92±1,58	8,69±2,43	12,1	8,29±2,15

Больные с тощаковой гликемией < 5,6 ммоль/л, n доля от всех больных подгруппы, %	0 0,0	10 5,1	0 5,8	0 0,0	0 0,0	15 4,0
Больные с HbA1C<7%, n доля от всех больных подгруппы, %	0 0,0	50 26,7	26 31,7	8 9,0	2 0,0	84

Из таблицы видно, что наиболее близкие к целевому уровню величины уровня гликемии (тощаковая глюкоза=8,77±2,74 ммоль/л и HbA1c=7,92± 1,58%) наблюдались у больных, получавших монотерапию инсулином. В этой подгруппе доля больных, достигших целевого уровня гликемии, составила 5,8% и 31,7% - для уровня тощаковой гликемии и HbA1C соответственно.

Показатели больных, получавших только ОССП, были менее близки к целевым уровням (тощаковая глюкоза=8,84±3,30 ммоль/л и HbA1c=8,23± 2,19 %), а доля больных достигших целевого уровня составила для уровня тощаковой гликемии 5,1% и HbA1C - 26,7%.

Значительно хуже оказался статус больных, получавших комбинацию ОССП с инсулином. Средние величины уровня тощаковой глюкозы составили у этих больных 10,77±3,73 ммоль/л и HbA1c=8,69±3,43 %. При этом, ни один больной не достиг целевого уровня тощаковой гликемии и лишь 9% больных достигли целевого уровня HbA1c.

Наихудшие показатели демонстрировали больные, не получавшие фармакотерапию сахароснижающими препаратами и обходились

исключительно немедикаментозными мерами (тощаковая глюкоза=8,77±2,74 ммоль/л и HbA1c= 9,45±1,98%) или получали препараты, не рекомендованные международными стандартами (тощаковая глюкоза 18,65±10,68 и HbA1c=12,1%). Ни у одного больного из не были достигнуты целевые уровни тощаковой гликемии и HbA1c.

При анализе причин менее эффективного контроля уровня гликемии больными, наблюдаемых кардиологами, установлено, что доля последних, получавших инсулинотерапию была достоверно меньше, чем таковая в группе сравнения, а подавляющее большинство больных составляли лица, получающие ОССП.

Задачей настоящего фрагмента исследования явилась оценка эффективности контролирования АГ у обследованных больных путем анализа зарегистрированных средних величин САД и ДАД, а также – частоты достигнутых целевых уровней САД/ДАД в целом по выборке и отдельно по группам наблюдавшихся кардиологами и эндокринологами. Проведен также анализ особенностей антигипертензивной терапии, назначенной обследованным больным.

В целом по выборке доля больных, достигших целевых уровней САД (менее 130 мм рт ст) и ДАД (менее 80 мм рт) составила соответственно 42,6% и 18.6%, а часть пациентов, у которых достигнут полный контроль АГ (т.е. САД менее 130 мм рт ст и ДАД менее 80 мм рт), составила лишь 15,7% .

Таблица. 11

Сравнительная характеристика больных СД-2 с сопуствующей АГ и степень ее контролирования эндокринологами и кардиологами

Показатель	Все больные		Эндокрин.		Кард		хи кв. или t	P
	абс	%	абс	%	абс	%		
Всего больных с СД-2	376	100,0	334	98,2	42	100,0		
Всего больных с	308	81,9	268	78,8	40	95,2	4,76	0,029

АГ в анамнезе								
Средняя величина САД,мм рт ст	131,22 ±17,22		130,16 ±20,72		131,9±19,54		0,51	0,6
Средняя величина ДАД,мм рт ст	81,85± 8,49		80,98± 11,68		83,6±10,08		1,37	0,17
Частота достижения целевых уровней АД у больных АГ:								
Больные с САД<130	160	51,9	140	52,2	25	62,5	4,009	0,045
Больные с ДАД<80	68	22,1	55	20,5	25	62,5	38	0,0001
САД<130 и ДАД<80 мм рт ст	59	19,2	47	17,5	21	52,5	30,1	0,0001

В обследованной выборке больных подавляющее число больных группы получали те или иные анти-гипертензивные препараты, рекомендованные международными и национальными стандартами.

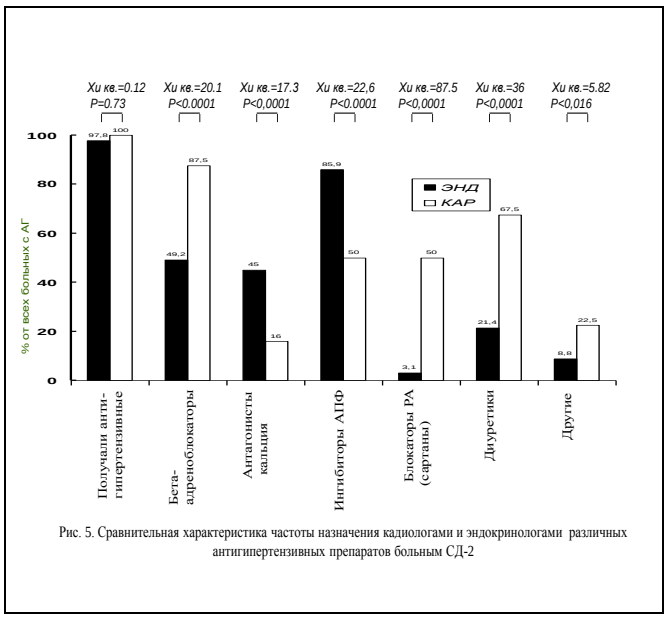

Рис. 5. Сравнительная характеристика частоты назначения кадиологами и эндокринологами различных антигипертензивных препаратов больным СД-2

Причинами неудовлетворительного контроля АГ могут явиться применение недостаточных доз анти-гипертензивных препаратов, а также - относительно редкое назначение бета- адреноблокаторов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов и диуретиков больным, которые наблюдались у эндокринологов (Рис.5).

3.2.4. Особенности профилактики атеросклероза и атеротромботических событий у больных СД-2

Следует отметить, что из всех пациентов …% сдали анализ общего холестерина, …% - ХЛПНП, % - ХЛПВП и % - ТГ. Среди больных нашей выборки частота встречаемости дислипидемии составила 81,9%, липид-корректирующую терапию получали 86,4% больных. Рекомендованные международными стандартами липид-корректирующие препараты первого выбора - статины, применялись достаточно часто (92,9%). Однако, в целом по выборке целевые уровни ХЛПН (<100 мг/дл) достигнуты у 43,6% больных, ХЛПВП (> 40 мг/дл) – у 29,8%, триглицеридов – (<150 мг/дл) – у 36,7% больных.

Таблица 12

Показатели липидного обмена больных с СД-2 получавших и не получавших липид корректирующую терапию

Показатели	Леч	Нелеч	Все	Леч-Нелеч	
				t Student	P
Общий холестерин	7	1	8	3,308	0,001
	215,16±43,28	238,82±37,55	218,4±3,25		
	259	41	300		
Х ЛПНП	62	11	73	2,46	0,015
	111,23±56,36	138,12±59,15	218,4±3,25		
	204	31	300		
Х ЛПВП	78	12	90	0,216	0,83
	65,08±41,38	63,34±37,90	64,84±40,84		
	188	30	218		
	78	12	90		

ТГ	206,58±109,98	200,52±81,85	205,79±106,60	0,63	0,53
	188	30	218		

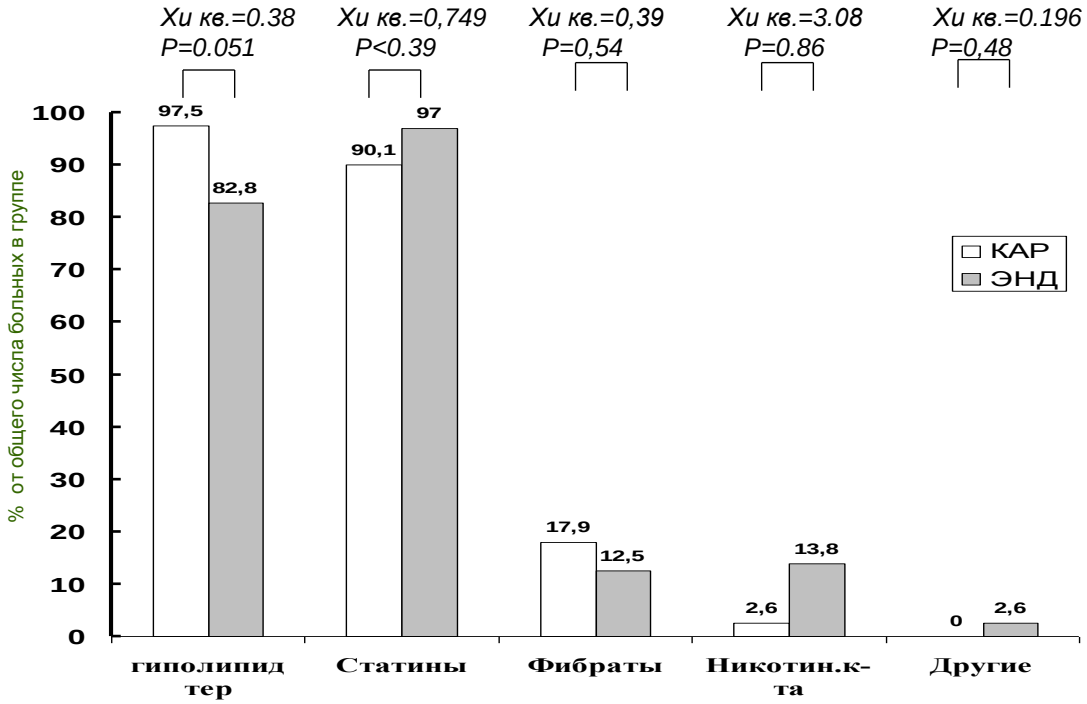

Рис. 6. Сравнительная характеристика частоты применения различных препаратов, для коррекции липидного обмена, назначаемых эндокринологами и кардиологами больным СД-2.

Таблица. 14

Частота достижения глобальных комбинированных целей терапии в группах , леченых кардиологами и эндкринологами

По числу достигнутых целей	Все больные СД-2		КАР		ЭНД		*хи кв. или t*	**P**
	абс	%	абс	%	абс	%		
Всего проанализировано	265	100	231	100,0	34	100		
0 цель	88	33,2	79	34,2	9	26,5	0,48	0,5
1 цель	137	51,7	119	51,5	18	52,9	0,001	1,0
2 цели	37	14,0	31	13,4	6	17,6	0,159	0,7
3 цели	3	1,1	2	0,9	1	2,9	0,04	0,084

Большинство больных ограничивалось анализом ОХ и только часть больных имела требуемые стандартами развернутые анализы липидного спектра. Отмечена достаточно высокая частота использования антиагрегантов (практически – у 8 из 10 больных).

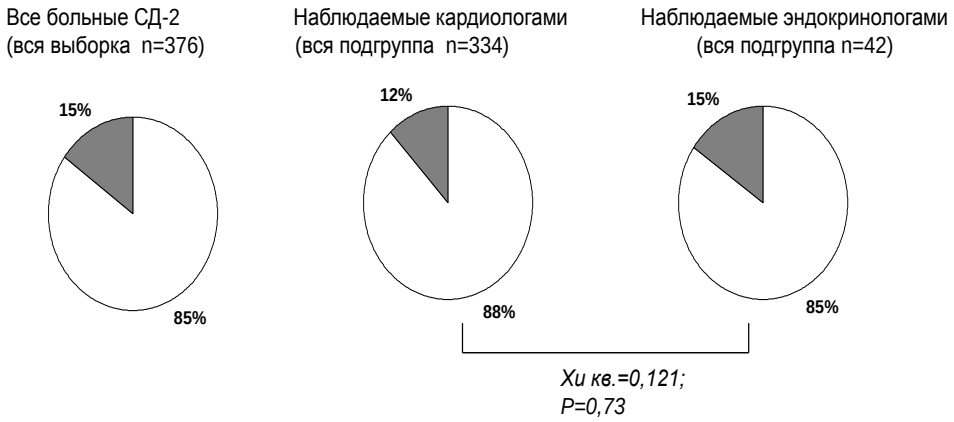

Рис. 7. Распределение больных СД-2 получавших и не получавших антиагрегатную терапию

Выводы к главе III

Полученные нами данные отражают глобальную проблему менеджмента больных СД-2, а именно – приверженности врачей и больных к международным стандартам лечения СД-2. Согласно данным ВОЗ (WHO, 2003), а также результатам настоящего исследования на сегодня представляется очевидным, что эффективность традиционных методов мотивации больных к обучению и соблюдению рекомендованного образа жизни и диеты явно недостаточно. Необходимо внедрение более эффективных подходов, которые начали практиковаться в отдельных странах. К ним относятся, в частности программы поддержки пациентов, WEB и другие электронные (цифровые) методы обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследованная выборка больных с СД-2 представляла собой преимущественно городское население, наблюдавшееся в основном в ведущих центрах или крупных клиниках. Эти больные находились под наблюдением опытных эндокринологов (ЭНД) либо кардиологов (КАР), прошедших специализацию по диабетологии. Возможно, в связи с этим, в этой выборке достаточно часто проводились скрининги больных на наличие ССЗ и осложнений, и как следствие - выявлена достаточно высокая распространённость осложнений СД-2, в том числе и макро-сосудистых. Эти величины существенно превышали данные, полученные по результатам первой волны IDMPS (выполнены в странах Азии, Латинской Америки и Ближнего Востока и Африки). Вместе с тем, в группе ЭНД частота таких скринингов была несколько реже (хотя и статистически недостоверно), чем у больных наблюдаемых КАР. Возможно, это является причиной достоверно более частого выявления больных с макро-сосудистыми осложнения в группе КАР.

Благодаря частому проведению скринингов на наличие других осложнений СД-2, включая и микрососудистые, частота выявления этих осложнений была также высокой и существенно превышала данные полученные по странам участникам первой волны IDMPS/

В обследованной выборке доминировали больные с двумя или тремя осложнениями. При этом отмечен четкий параллелизм между частотой встречаемости случаев с большим числом осложнений и продолжительностью СД-2. Полученные данные согласуются с многочисленными литературными данными, указывающими что прогрессирование СД-2 неуклонно увеличивает КМР и затрудняет достижение целей вторичной профилактики

Все обследованные кардиологами больные страдали различными формами ИБС и проходили неоднократные обследования по поводу своего заболевания. Среди больных обследованных эндокринологами каждый десятый практически не подвергался скринингу на наличие ССЗ.

В обследованной нами выборке больных IDMPS_5 частота встречаемости документированной АГ была также высокой и была выше, чем в выборках больных стран, участвовавших в других волнах IDMPS.

Среди наших больных очень высокая частота встречаемости (практически- у 8 из 10 больных) отмечена и в отношении другого фактора КМР – дислипидемии. Этот показатель распространенности был выше чем усредненные показатели по регионам Азии (60%), Латинской Америки (64%) у Среднего Востока и Африки (57%), зарегистрированным в первой волне IDMPS. Среди отдельных стран, показатель больных Узбекистана сопоставимые результаты были получены у больных Малайзии (85%), Таиланда (81%), Панамы (81%), стран Персидского Залива (78%) (Ringborg et al., 2008).

Очень важно отметить, что у части больных с не зарегистрироованной официально дислипидемией в момент осмотра больных регистрировались показатели липидного спектра, соответствующие критериям дислипидемии. Это косвенно указывает на низкую частоту или некачественный уровень проведения скрининга больных СД_2 на наличие дислипидемии.

Ожирение. Известно, что АГ является одним из наиболее мощных факторов КМР, который вносит большой вклад в прогрессирование сосудистых осложнений СД-2. С другой стороны, само прогрессирование и неблагоприятное течение СД-2, способствуя инициации и прогрессированию ЭД, может привести к развитию АГ.

Как прямое следствие высокой частоты встречаемости ИМТ, нарушений липидного обмена и АГ, то есть основных компонентов МС, обследованная выборка характеризовалась чрезвычайно высокой частотой встречаемости этого комбинированного фактора КМР.

Согласно международным рекомендательным документам по лечению СД, обязательным шагом в лечении СД-2, имеющим убедительные доказательства эффективности, является изменение образа жизни больного и соблюдение специальной диеты. Согласно заявления пациентов нашей выборки, их

подавляющее большинство (около трех четвертей) следовало этим рекомендациям в обеих подгруппах пациентов. Однако, структурированное обучение, ориентированное на осведомленность пациента о диабете и навыкам самоконтроля и образа жизни, получила достоверно большая доля группы пациентов, наблюдаемых эндокринологами. Это подвергает сомнению качество выполнения немедикаментозных мероприятий существенной частью больных, не прошедших структурированное обучение под контролем специалиста.

Это положение подтверждается результатами анализа по показателям курения и ИМТ, то есть факторам риска, коррекция которых напрямую зависит от качества выполнения немедикаментозных мероприятий. Установлено, что, несмотря на достоверное уменьшение средних величин веса больных и доли больных с ожирением (с ИМТ>30 кг/м2.) и выраженным ожирением (ИМТ>35 кг/м2.) по сравнению с моментом диагностики СД-2, доля больных с нормальными величинами ИМТ (18,5-20 кг/м2) оставалась низкой. Кроме того, доля ранее куривших больных была достоверно выше у больных, наблюдаемых КАР, которые, как было отмечено выше, были “менее обучены”.

Контроль уровня гликемии является ключевым фактором торможения прогрессирования СД-2, обеспечения качества жизни больного и профилактики как минимум микрососудистых осложнений (UKPDS). В нашем исследовании отмечено, что согласно критерию эффективности сахароснижающей терапии больных СД-2, предложенному экспертами ADA/EASD и составляющему целевой уровень HbA1c <7%, доля пациентов, достигших этот уровень, не доходила и до четверти от всей наблюдаемой выборки. Для сравнения, согласно данным IDMPS_1 указанный уровень гликемии достигался у 37% больных из выборки азиатских стран Латинской Америки, и у 31% больных стран Среднего Востока и Африки (A. Ringborg et al., 2008). При анализе показателей конкретных стран, установлено, что эти данные были сопоставимы с соответствующими показателями больных Туниса (23%), Саудовской Аравии и Венесуэллы (27% больных), чуть отставали от пациентов Ливана (30%) и

Марокко (31%) и значительно превышали соответствующий показатель больных Египта (14%).

Гликемия менее эффективно контролировалась у больных, наблюдаемых КАР, на что указывали более высокие средние величины уровней тощаковой гликемии и HbA1c с отчетливой тенденцией к меньшей частоте достижения целевых уровней HbA1c. При этом доля больных с высокой гипергликемией (Hb1c>8.5%), опасной в плане риска СС осложнений (…), оказалась значительно выше среди больных, наблюдаемых КАР и составляла около четверти больных этой группы.

При анализе других причин менее эффективного контроля уровня гликемии больными, наблюдаемыми кардиологами, установлено, что доля последних, получавших инсулин в виде монотерапии была достоверно меньше, чем таковая в группе сравнения. При этом, более половины больных, наблюдаемых кардиологами получали оральные сахароснижающие препараты (ОССП). Между тем, результаты многоцентровых исследований, нашедших свое отражение в соответствующих рекомендательных документах (1,2), показывают, для эффективного контроля гликемии у больных СД-2, устойчивой к терапии ОССП, рекомендовано раннее (по сравнению с традиционным подходом) назначение инсулинотерапии. Это положение подтверждается и результатами нашего исследования, показывающими, что в целом по выборке наименьшие средние величины уровня тощаковой гликемии регистрировались у больных, получавших инсулинотерапию.

Что касается уровня тощаковой гликемии, ее величины характеризовались значительной вариабельностью. Это еще указывает на ненадежность данного параметра для получения представления об истинном состоянии углеводного обмена амбулаторных больных СД-2 и степени контролирования уровня гликемии.

Учитывая взаимно отягощающую роль АГ и СД-2, жесткий контроль АГ с достижением и поддержанием целевых уровней < 130/80 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД является одним из ключевых рекомендаций по

защите больного СД-2 с сопутствующей АГ от тяжелых осложнений. Подавляющее число пациентов нашей выборки, имеющих сопутствующую АГ, доля получала анти-гипертензивную терапию. Однако, в целом по выборке доля больных достигших целевых уровней САД (< 130 мм рт ст) и ДАД (< 80 мм рт) составила менее половины и пятой части соотвественно, а часть пациентов у которых достигнут полный контроль АГ (т.е. САД <130 мм рт ст и ДАД<80 мм рт) и того меньше. Следует отметить, что в обследованной выборке больных подавляющее число больных группы (90,0%) получали те или иные анти-гипертензивные препараты, рекомендованные современными международными стандартами (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина 2, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики). Поэтому, причинами неудовлетворительного контроля АГ у этих больных может явиться недостаточно правильное использование принципов индивидуального подхода в подборе анти-гипертензивных препаратов и титровании их доз. Кроме того, обратило внимание относительно редкое назначение бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина больными, которые наблюдались у эндокринологов.

Вместе с тем было установлено, АГ эффективнее контролировалась в группе больных, наблюдаемых КАР. На это указывала большая частота достижения целевых уровней САД и ДАД и нормализации обеих показателей, причем различия были статистически достоверными. Однако, эффективный контроль АГ (одновременное достижение целевых уровней САД и ДАД у одного больного) имел место лишь у половины больных, наблюдаемых КАР, и менее, чем у пятой части лиц, наблюдаемых ЭНД.

Причины менее эффективного контроля АГ в группе больных КАР могут быть следующими. Больные группы, наблюдаемой кардиологами, почти в два раза чаще получали БАБ, которые являются препаратами первой линии лечения больных СД-2 с сопутствующей АГ с доказанным органопротективным эффектом (…….) и воздействующими на один из ключевых механизмов АГ – гиперактивность симпато-адреналовой системы.

Кроме того, несмотря на настоятельную рекомендацию использовать у больных СД-2 с нефропротективной целью препараты, уменьшающие активность РААС (ИАПФ, либо АРА при непереносимости ИАПФ), общая доля получавших эти препараты была меньше в группе ЭНД. Больным этой группы также единичных случаях назначались АРА, лишенные недостатков ИАПФ, в частности – побочных эффектов и феномена ускользания антигипертензивного эффекта.

К другим причинам менее эффективного контроля АГ в группе, больных, наблюдаемых эндокринологами, можно отнести более редкое назначение диуретиков, по-видимому, из-за боязни спровоцировать гипергликемию. Вместе с тем, в международных рекомендациях по лечению СД-2 с сопутствующей АГ ограничение по применению касаются лишь тиазидных диуретиков, а внедрение в клиническую практику современных метаболически нейтральных петлевых диуретиков типа торасемида позволяет более шире применять эту группу препаратов у больных СД-2.

Целесообразность оценки степени контролирования нарушений липидного обмена у больных СД-2, диктуется тесной связью этих нарушений с расстройствами углеводного обмена, влекущими клинически значимые неблагоприятные исходы (Schwartz G.G. 2001). Кроме того, имеются отчетливые доказательства клинически и главное - прогностически значимых преимуществ коррекции липидного обмена у больных с СД-2 (1,2,3). Большинство больных нашей выборки (более 8 из 10), имеющих дислипидемию получали липид-корректирующую терапию. При этом подавляющее число больных (более 9 из 10) получали рекомендованные международными экспертами липид-корректирующие препараты первого выбора – статины (1,2,3). Однако, при сопоставлении показателей липидного спектра больных получавших и не получавших эти препараты значительной разницы обнаружить не удалось. Статистически достоверные различия, указывающие на более благоприятный липидный профиль больных, получавших липид-корректирующую терапию, отмечены только в отношении

ОХ и ХЛПНП. При этом в целом по выборке целевые уровни ХЛПНП (<100 мг/дл) были достигнуты менее чем у половины больных. Оптимальный уровень ТГ (<150 мг/дл), превышение которого имеет негативное прогностическое значение у больных СД-2 (…) , регистрировался чуть более, чем у трети больных. При этом, оптимальные уровни ХЛПВП (> 40 мг/дл), обладающего как известно, антиатерогенным действием (…), регистрировались чуть более, чем у четверти больных.

Причин неудовлетворительной реализации фармакологического эффекта принимаемых липидкорректирующих препаратов может быть несколько. Одна из них – упомянутое выше несоблюдение или неудовлетворительное соблюдение диеты и режима двигательной активности. Следующая, и, пожалуй, основная причина – низкая приверженность к стандартам лечения: использование доз липид-корректирующих препаратов, недостаточных для достижения целевого уровня показателей липидного спектра, либо использование неэффективных препаратов.

Несмотря на то что, подавляющее число больных прошло образование по диабету и следовали рекомендованному образу жизни (согласно их заявлению при опросе), а также - качество контролирования глобального риска (по доле больных, у которых были достигнуты 3 цели лечения) обеими категориями специалистов требует улучшения.

Согласно рекомендациям международных экспертов, все больные с СД-2 должны принимать антиагреганты (аспирин, или в случае непереносимости - клопидогрель) с целью профилактики развития ССЗ или прогрессирования атеротромботических осложнений) уже имеющегося ССЗ. Большинство пациентов нашей выборки (более, чем 8 из 10) принимали антиагрегантную терапию.

ВЫВОДЫ

1. В обследованной выборке больных с СД-2, представляющих преимущественно городское население и получающих лечение у опытных ЭНД или КАР, прошедших специализацию по диабетологии, выявлена достаточно высокая распространённость осложнений СД-2 (таб4) и факторов КМР (с высоким процентом больных, имеющих несколько осложнений и факторов риска, включая факторы КМР.

2. Обращает внимание тенденция к меньшей частоте проведения скрининга на ССЗ у больных, курируемых ЭНД. Возможно, в связи с этим частота выявления макро-сосудистых осложнений в выборке больных наблюдаемых ЭНД была достоверно ниже.

3. Отмечена четкая связь между продолжительностью СД-2 и числом осложнений СД-2, причем наиболее четкая тенденция наблюдалась в отношении макро-сосудистых осложнений (таб.4).

4. Несмотря на то что, подавляющее число больных прошло образование по диабету и следует рекомендованному образу жизни (согласно их заявлению при опросе), качество контролирования глобального риска (по доле больных, у которых были достигнуты 3 цели лечения) обеими категориями специалистов требует улучшения. При этом отмечено относительно удовлетворительное контролирование отдельных факторов КМР: веса тела (по достоверному снижению зарегистрированного на момент диагностики СД-2 веса больных) и курению (по доле больных, ранее куривших).

5. Отмечена низкая частота достижения целевых уровней гликемии (по уровню гликемии натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень гликемии менее эффективно контролировался у больных, наблюдаемых КАР, на что указывало низкая частота достижения целевых уровней гликемии по обоим показателям, и очень высокая доля больных, имевших очень высокий уровень гипергликемии (Hb1c>8.5%).

6. Наиболее эффективным методом контролирования гликемии в обследованной выборке больных СД-2 оказалась инсулинотерапия, которая достоверно чаще применялась в группе ЭНД.

7. АГ эффективнее контролировалась в группе больных, наблюдаемых КАР, на что указывала большая частота достижения целевых уровней САД и ДАД и нормализации обеих показателей. Эти больные чаще получали бета-адреноблокаторы, и препараты, уменьшающие активность РАС (ИАПФ, либо АРА). Однако, эффективный контроль АГ (одновременное достижение целевых уровней САД и ДАД у одного больного) имел место лишь у половины больных, наблюдаемых КАР, и менее, чем у пятой части лиц, наблюдаемых ЭНД.

8. Среди больных с выявленной дислпидемией, достаточно высокий процент (13,67%) не получал гиполипидемическую терапию, в основном за счет меньшей доли больных, наблюдаемых ЭНД. Среди этих больных в анамнезе документированная дислипидемия регистрировалась достоверно реже. Рекомендованные международными, стандартами препараты липид-корректирующей терапии (статины, фибраты) применялись достаточно часто, однако, более благоприятный профиль показателей липидного спектра у больных получавших эти препараты, выявлен только в отношении ОХ и ХЛПНП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективного контроля факторов КМР у больных СД-2 необходимо и приверженности к международным стандартам лечения СД-2 необходимо улучшить образовательные программы как для врачей так и для пациентов.

2. Для повышения квалификации КАР в области лечения СД-2 необходимо улучшить подготовку по современным подходам к сахароснижающей терапии с особым фокусом внимания на инсулинотерапию.

3. Для улучшения контролирования ЭНД факторов сердечно-сосудистого риска, необходимо улучшить их “кардиологическую” подготовку в области анти-гипертензивной и липид-корректирующей терапии.

4. Для повышения приверженности больных СД-2 к лечению особое значение следует придавать улучшению качества образовательных программ для пациентов с жестким контролем их внедрения независимыми экспертами. Процесс может быть оптимизирован и созданием и внедрением в практику программ поддержки пациентов

5. Для более эффективного контроля за ситуацией по эффективности первичной и вторичной профилактики СД-2 и контролирования факторов КМР на популяционном уровне рекомендовано регулярное проведение регистров по СД (аналогичным программе IDMPS) с привлечением большего количества КАР, более широким охватом пациентов (включая и сельское население) и более глубоким анализом факторов КМР (ЧСС, СРБ, урекемия и др.).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. Распространенность основных факторов кардио-метаболического риска у больных сахарным диабетом 2 типа и их контроль в повседневной врачебной практике. Юнусова К.З., Маманазарова Д.К., Толипов Р.М. Терапевтический вестник Узбекистана, №2, 2013 год, Стр. 40-43.
2. Статья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Работы президента Каримова И.А.

1. Каримов И.А. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок». Ташкент, 2012 г.

Основная литература.

2. Акчурин Р.С, Васюк Ю.А., Карпов Ю.А., с соавт. (ВНОК). Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Секция хронической ишемической болезни сердца. Москва 2008. "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008; 7(6) Прил. 4.
3. Александров А.А. Бета–блокаторы и сахарный диабет: РМЖ, 2004 т 12, №15; 953-….
4. Александров А.А. Болезнь «взрывающихся бляшек. Consilium medicum 2001, т.1, 10-15.
5. Александров А.А.. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: "Мюнхенский сговор" Consilium Medicum, 2007, Т.02, N 2, /
6. Алымов А.А., Задионченко В.С., Шехян Г.Г Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца 2004; том 12,. № 9: 513
7. Аметов А. С., Сокарева Е. В. Статины в профилактике и управлении сахарным диабетом 2 типа //Рус. мед. журн.- М., 2007. -Том 15, N 11. - С. 922-924.
8. Аметов А.С. Перспективы лечения сахарного диабета в ближайшие 10 лет. РМЖ, 2005 т13, №6, 287- 288.
9. Аметов А.С., Дедов И.И. Эндокринология – вчера, сегодня, завтра РМЖ, 2005 т13, №6, 287-…

10. Аронов Д.М Выбор статинов для вторичной профилактики ИБС РМЖ, 2005 т13, №7,66
11. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В. с соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Москва 2009
12. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. Том 3, №1 (13), 2004, С. 36–40.

Дополнительная литература.

13. Балаболкин М. И., Креминская В. М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа // Кардиология.-М.,2002.-№4.-С.73-77.
14. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г.(Ред.) Кардиология. Национальное руководство. Москва «Геотар–Медиа» 2007; 1232 с.
15. Белоусов Ю.Б. От редакции – Антитромбоцитарные средства – от монотерапии к комбинированному лечению. Клиническая Фармакология 2006, 15 (3), 18–23.
16. Бувальцев В.И.. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный Медицинский Журнал. 2001, №3,
17. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований: обзор //Сердце.-2006.- № 5.-С.228-237.
18. Волков В.И., Серик С.А., Степанова С.В. Возможности статинов в профилактике ишемической болезни сердца у больных с сахарным диабетом: обзор // Укр. кардол. журн.- 2008.- № 3.- С.18-27.

19.Галявич А.С. Статины в лечении больных сахарным диабетом типа 2: 30 лет использования аторвастатина // Справочник поликлинического врача. -М., 2006. -N10. - С. 20-23.-..

20.Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., Медицина1976, 296 с..

21.Дедов И. И., Шестакова М. В. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера», подпрограмма «Сахарный диабет» Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы. Руководство для врачей. Москва, 2003 г.

22.Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце. Sansa Magna. Сердце, 2004; 3, 5-8

23.Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет. Руководство для врачей. авт.. Универсум Паблишинг. М.,2003; 75–93.

24.Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (издание второе), Москва 2006., 103

25.24. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. 1561. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции, РМЖ, 2008 т1…, №16, 1561-….

26.Драпкина О.М. Заболевания сердца и возможности статинов РМЖ, 2008 т1…, №16, 1550-….

27.Жестоковский С.С., Петорв Л.В., Аметов А.С. Современное состояние проблемы профилактики и лечения сахарного диабета (обзор). Тер.Архив, 2007, 79, 10, 46-50

28.Затейщикова А.А, Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998, 9, 68-80.

29.Камышова Т.В., Небиеридзе Д.В., Константинов В.В. и др. Связь различных факторов риска с эндотелиальной функцией Ж. Кардиваскулярная терапия и профилактика.

30.Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа РМЖ, 2004, . № 9, 525-530

31.Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение нарушений липидного обмена и атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007г., приложение №4.

32.Курбанов Р.Д., М.Р.Елисеева. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудитые заболевания. Ташкент, 2002.

33.Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Машина С.Ю., Лямина С.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. 2002. № 11. С. 73–84.

34.Мартынов А. И., Гороховская Г. Н., Завьялова А. И. и др. Современные аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сахарным диабетом. Лечение ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом / //Клинич. геронтология-М., 2006. -№ 2. - С. 55-61.

35.Мкртумян А.М. Ожирение – проблема XXI века. Пути решения. РМЖ, 2005 т13, №7,448

36.Мычка В.Б., Горонстаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 го типа. Кардиология, 2002, т.., 4, 73-77.

37.Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Можно ли назначать бета-блокаторы при сахарном диабете? //Рус. мед. журн.-2004.-

38.Панов А.В., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гиполипидемической терапии //Consilium medicum.-М.,2002.-№11.-С.12-18.

39.Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно–сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии РМЖ, 2005 т13, №7

40.Паньков В.И. Подходы к терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений: чем мы располагаем сегодня? Здоров'я Украины. 2007, 10, 1, 18-19

41.ASPEN (AtorvaStatin as Prevention of CHD Endpoints in patients with Non-insulin dependent diabetes mellitus, Diabetes 1997;47:A363, Acta Diabetol 2001;38 Suppl 1:S9-14

42.Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart / //Eur. Heart. J.-2004.-Vol.25.-P.1880-1890.

43.Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management //JAMA.-2002.-Vol.287.-P.2570-2581.

44.Bell D.M, Johus TE, Lopez L.M. Endothelial dyslunction: implications for therapy of cardiovascular diseases //Ann. Pharmacother. -1998.-Vol.32.-P.459¬-470.

45.Biondi – Zoccai G., Abbate A. Atherothrombosis, inflamation and diabetes J. Am. Coll Card., 2003; 41; 1071-1077.

46.Born G., C. Schwartz. Vascular endothelium. Physiology, pathology and therapeutic opportunities. In New Horizon Series, vol. 3 Schattuer, 1997.

47.Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.j. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997: 96; 1432-1437

48.Cai L. et al. Diabetes. 2002; 53; 2950-2959.

49.Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90

056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.

50.Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Am J Cardiol 1995; 75: 1130-34.

51.Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–696.

52.DCCT (Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus //N. Engl. J. Med.- 1993.-Vol.329.-P.977-986.

53.De Backer G., Amborisioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Thirg Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical Practice / //Eur. Heart. J.-2003.-Vol.24.-P.1601-1610..

54.DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. Lancet, 1999, 354, 617-621.

55.European Association for the Study of Diabetes 2004 Munich, Germany. 04 – 08 September 2004

56.Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

57.Gerstein HC, Yale J-F, Harris SB et al. A Randomized Trial of Early Glargine Use to Achieve Optimal A1c Levels in Insulin Naïve People with Type 2

Diabetes. Presented at the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, USA, 10–14 June, 2005

58.Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229–234.

59.Hasin T,Hochadel M, Gitt A.K. et al. Comparison of Treatment and Outcome of Acute Coronary Syndrome in Patients With Versus Patients Without Diabetes Mellitus. Am J Cardiol 2009;103:772–778

60.Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuas: a randomised placebo-cjntrolled trial //Lancet.-2002.-Vol.360.-P.7-22.

61.Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS et al. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood-glucose control in patients with IDDM. Diabetes, 1996; 45: 1253-1258

62.Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M., Newby A.C. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells // Cardiovasc Res. 1999;43:580-594.

63.Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes, 1999, 48, 937-942.

64.Laakso M., Kuusiso I. Understanding patient needs. Diabetology for cardiologists. Europ Heart J – 2003; 5 (Suppl B): B5-B13.

65.Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta–adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta–blockers of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2004; 25:1341–1362.

66.Lorenz M., Kegler von S. H.Markus et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the CAPS. Stroke, 2006, 37; 87-92

67.Lorenz M., Markus H., Bots M, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media tickness. A systematic review and meta-analysis. Circulation, 2007; 115: 459-467

68.Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Waldenstrom for the DIGAMI 2 Investigator Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on and morbidity. Eur Heart J 2005; 26: 650–61.

69.Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000;102:1014–1019

70.Malmberg K. Prospective radomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Influsion in Acute Myocardial Infarction) Study Group // BMJ.-1997.-Vol.314.-P.1512-1515.

71.Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., et al.,2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007, 25:1105–1187

72.McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-llb study. GUSTO-llb Investigators. Eur. Heart. J.-2000.-Vol.21.-P.1750-1758.

73.Packard C. Improving outcomes through statin therapy - a review of ongoing trials.Eur.Hert Journ., 2004, 6, Suppl A, A38-A31.

74.Ryden L., Standl E., Bartnik M/ et al. ECS. Guidelines on diabetes, pre–diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the. Eur Heart J 2007; 28:88–136..

75. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. For the cholesterol and recurrent evenst investigators (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. New Engl J Med 1996; 335 (14) : 1001 – 1009.
76. Scandinavian simvastatin Survival Study investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Skandinavian Simvastatin Survival Study (4S) //Lancet.-1994.-Vol.344.-P.1383-1389.
77. Zanchetti A, Hansson L, Clement D et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? J Hypertens 2003; 21: 797–804.
78. Zeiher AM, Schachinger V., Minnenf. Long-term cigarette smoking impairs endotheliu in-dependent coronary arterial vasodilator function. Circulation, 1995: 92: 1094-1100