

Арчакова Татьяна Васильевна

**МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРОГРАММНОМ
ГЕМОДИАЛИЗЕ**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

Недосугова Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Минздрава России.

Шамхалова Минара Шамхаловна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «14» февраля 2024 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте: www.rmapo.ru.

Автореферат разослан " _____ " _____ 2023г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

По последним данным численность больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2045 г. СД2 будет страдать 784 млн. человек [IDF Diabetes Atlas 2021].

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД, являются его системные микро- макрососудистые осложнения, развитие хронической болезни почек (ХБП), а также прогрессирование до стадии, требующей применения заместительной почечной терапии и программного гемодиализа (ПГД).

На сегодняшний день ХБП занимает 12 место среди ведущих причин смерти, а большинство пациентов с ХБП не доживают до диализа, погибая на более ранних стадиях болезни от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [Murphy et al. 2016].

Многочисленные исследования в данной области свидетельствуют о том, что при СД2, ожирении, азотемии обнаруживаются измененные липопротеины низкой плотности (ЛНП) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК-ЛНП), которые подвергаются модификации и характеризуются множественными изменениями в углеводной, белковой, липидной составляющих и называются модифицированными ЛНП (мЛНП) и что именно они играют роль в атерогенезе [Собенин И. А. 2006 год].

Снижение почечной функции ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, также за счет действия дополнительных нетрадиционных факторов риска: вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), гиперфосфатемии, системного воспаления, анемии.

Помимо ранее известных участников кальций-фосфорного гомеостаза, выявлены новые элементы костно-минерального обмена, одними из основных участников которого является такой морфогенетический белок, как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), который выступает в качестве маркера сосудистой кальцификации (СК) стенок крупных сосудов, которая также является элементом комплекса минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП) [М.М. Батюшкин 2014].

Исследования выдвигают на главную роль FGF-23 как будущий биомаркер сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности у пациентов, получающих лечение ПГД [О.Н. Василькова 2020].

Таким образом, в настоящее время существует глобальная проблема повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день установлено, что рост СД2 ведет за собой риски развития целого ряда серьезных заболеваний, таких как инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт (ОНМК), в связи с чем очевидна целесообразность скрининга и своевременного проведения профилактических мероприятий по развитию атеросклероза (АС) и СК у больных СД2 и ХБП, демонстрирующих высокий уровень кардиоваскулярных рисков, независимо от возраста и половой принадлежности. Для стран с развивающейся экономикой уровни этих показателей ставят серьезные вопросы о том, являются ли те лица, которые поддерживают экономический рост, подверженными риску развития СД2, ХБП и преждевременного летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Актуальным вопросом остается поиск биомаркеров распространенного АС и СК.

Необходима своевременная оценка и коррекция липидных нарушений и нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза.

Не менее важным является разработка подхода к ведению пациентов с СД2, ХБП и АС, СК. Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ХБП.

Изучение механизмов нарушения липидного обмена, модификации ЛНП и дисбаланса в процессах атерогенеза при СД повышает возможности для профилактики осложнений заболевания и позволит предложить новый подход к коррекции нарушений липидного обмена у больных. Изучение факторов риска с целью определения механизмов развития патологии имеет первостепенное значение для разработки алгоритмов наиболее эффективного лечения.

Однако, множество работ имело только экспериментальный характер *in vivo*. Учитывая проведенные исследования ранее, ученые пришли к выводу, что только ЛНП с измененными свойствами могут индуцировать накопление внутриклеточного холестерина и

способствовать развитию АС [А.М. Орехов, В.В. Тертов, И.А. Собенин 2012].

Наряду с активным участием морфогенетических белков, таких как FGF-23, в минеральном обмене и его нарушениях при ХБП, замечена и их роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов 2018].

Изучение корреляции маркеров АС и СК с развитием ССО помогут оптимизировать современные диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов с ХПБ С5 (гемодиализ).

Цель исследования

Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых катастроф на основе оценки маркеров атеросклероза и сосудистой кальцификации при сахарном диабете 2 типа, осложненном ХБП С5 (гемодиализ).

Задачи исследования

1. Провести контроль маркеров атеросклероза: десИАлированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП - у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и оценить изменения десИАлированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП в зависимости от степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД2.

2. Оценить вклад десИАлированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП в развитие атеросклероза у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

3. Провести анализ фактора роста фибробластов-23 у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и оценить изменения FGF-23 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД2.

4. Оценить вклад фактора роста фибробластов-23 в развитие сосудистой кальцификации и разработать прогностическую модель, позволяющую предсказать риск развития сосудистой кальцификации у пациентов с СД2 и ХБП С5.

5. Разработать прогностическую модель, позволяющую с высокой степенью чувствительности и специфичности предсказать

риски развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Объект и предмет исследования

Объект исследования – больные ХБП С5 (гемодиализ) с СД2 и без СД2. Предмет исследования – маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации.

Научная новизна

Определено содержание новых маркеров атеросклероза-десИАлированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП и маркеров сосудистой кальцификации - фактора роста фибробластов-23, у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Установлена взаимосвязь между повышением десИАлированного ЛНП, циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП и фактора роста фибробластов-23 у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и сердечно-сосудистыми катастрофами, такими как острый инфаркт миокарда и ОНМК.

Разработаны прогностические модели на основе определения десИАлированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП и фактора роста фибробластов-23, позволяющие предсказать риск развития сердечно-сосудистых катастроф и сосудистой кальцификации.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная концепция о взаимосвязи между маркерами атеросклероза (десИАлированным ЛНП и циркулирующими иммунными комплексами к ЛНП) и наличием атеросклероза, подтвержденного оценкой толщины интимо-медИАльного слоя брахиоцефальных артерий.

Разработана научная концепция о взаимосвязи между маркерами сосудистой кальцификации (фактор роста фибробластов-23) и наличием сосудистой кальцификации, подтвержденной оценкой рентгенограммы брюшной аорты.

Усовершенствованы диагностические подходы к ведению пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Решена научная задача по разработке формулы для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Методология и методы исследования

В ходе выполнения исследования был применен комплексный методологический подход с использованием общеклинических, инструментальных, лабораторных, а также аналитических, статистических и специальных (определение десалированного ЛНП, ЦИК-ЛНП, FGF-23) методов.

На основании анализа научной литературы отечественных и зарубежных авторов сконструирована исследовательская деятельность.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что десалированные ЛНП и циркулирующие иммунные комплексы к ЛНП участвуют в прогрессировании атеросклероза у пациентов ХБП С5 (гемодиализ), но, в большей мере, у пациентов с СД2, что было подтверждено оценкой толщины интимо-медиального слоя брахиоцефальных артерий. Доказано, что повышенный уровень десалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

2. Определена роль фактора роста фибробластов-23 в развитии сосудистой кальцификации у больных с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), что подтверждено оценкой степени выраженности кальциноза брюшной аорты. Доказано, что высокий уровень фактора роста фибробластов-23 является фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Определены прогностические модели, включающие определение уровня маркеров атеросклероза (десалированных ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП, фактора роста фибробластов-23), которые могут быть использованы для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых катастроф, а также будут более просты и экономичны в применении по сравнению с панелями, включающими большое количество маркеров.

Личный вклад автора

Соискателем проведен поиск научной литературы, сформулирована проблема и научная идея диссертационной работы, выполнено планирование исследования, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов.

Автором лично проведен анализ медицинской документации, отбор пациентов для включения в исследование.

В ходе выполнения исследования соискателем проводилось клиническое ведение пациентов, коррекция терапии, выполнение инструментальных методов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение программным гемодиализом» соответствует формуле специальности 3.1.19. (Эндокринология) и области исследования: п. № 4 «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. № 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования, соответствующих целям и задачам, и подкреплена адекватной статистической обработкой данных 105 пациентов.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (регистрационный номер № 07-15, дата проведения заседания 15.07.2015).

Диссертационная работа прошла апробацию на заседании кафедры эндокринологии ИКМ имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России 17.04.2023, протокол заседания № 10.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях: VIII (XXVI) Национальный Конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 22.05-25.05.2019), Российская научно-практическая конференция «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 27-28 октября 2022 г.), XII межрегиональная конференция «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» (г. Москва, 10-11 декабря 2022 г.), XIX Московский городской съезд эндокринологов Эндокринология столицы-2023 (г. Москва, 31.03-02.04.2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные данные используются при подготовке студентов, клинических ординаторов, аспирантов и при повышении квалификации врачей на кафедре эндокринологии Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского университета при изучении дисциплины эндокринология студентами по направлению подготовки (специальности) 3.1.19. Эндокринология, Акт внедрения № 212 от 16.03.2023 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс отделения терапии общества с ограниченной ответственностью «Нейро-клиника», Акт внедрения № 213 от 16.03.2023.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, включая 2 статьи в журналах, индексируемом в международной базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 95 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы,

результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы.

Работа включает 14 таблицы и 24 рисунка.

Список литературы состоит из 128 библиографического источника, 86 иностранных публикаций и 42 отечественных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование вошли 105 пациентов, наблюдавшихся в отделении гемодиализа ГКБ имени С.И. Спасокукоцкого с 2014 – 2016 год.

Все пациенты получали лечение программным гемодиализом и были разделены на две группы, основным критерием для формирования групп больных послужило наличие СД2: **группа 1** (n = 52) (35 мужчин, 17 женщин) включает пациентов ХБП С5; **группа 2** (n=53) (25 мужчин, 28 женщин) включает пациентов СД2 и ХБП С5.

Средний возраст пациентов в обеих группах достоверно не отличался (при $p=0.059$): группа 1- 64 года, группа 2-67 лет.

Дизайн исследования:

Распределение пациентов по группам происходило согласно критериям включения в исследования. Нами проведено проспективное клиническое исследование у пациентов с ХБП С5, получающих лечение ПГД на протяжении 5 лет с СД2 и без СД2.



3. Сахарный диабет 2 типа;
4. Пол: мужчины и женщины;

Критерии невключения:

1. Сахарный диабет 1 типа;
2. Психические заболевания;
3. Тяжелые инфекционные заболевания;
4. Острый ИМ, в течение 12 недель до момента включения; ОНМК в течение 12 недель до момента включения;
5. Системные аутоиммунные заболевания;
6. Злокачественные новообразования, лейкоз;
7. Беременность;
8. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта в течение последнего месяца;
9. Паратиреоидэктомия.
10. Адинамическая костная болезнь

В зависимости от целевых значений уровня гликемии (выбор индивидуальных целей лечения зависел от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни и риска развития тяжелой гипогликемии), пациенты получали инсулинотерапию (n = 36 пациентов), ингибиторы ДПП-4 (n = 11 пациентов), либо им была рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов (n = 6 пациентов).

Все пациенты со стойким повышением уровня артериального давления (АД) получали антигипертензивную терапию и гиполипидемическую терапию.

В обеих группах пациентам проводилось лечение с целью коррекции фосфорно-кальциевого обмена: кальциевые фосфатбиндеры, альфакальцидол, цинакальцет, севеламер (однако, по данным дневников питания пациентов, строгой диеты ими соблюдено не было); коррекция терапии проводилась на основании показателей фосфорно-кальциевого обмена: ПТГ, кальций общий, фосфор неорганический, дозы препаратов подбирали индивидуально.

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таб. 1.

Возраст, длительность ПГД, уровни АД, длительность гипертонической болезни у пациентов в обеих группах достоверно не

отличалась. Число смертельных исходов составило в группе с СД2 26,4% пациентов, в группе пациентов без СД2 2%.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов

Общая характеристика пациентов		Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		p
Пол	Мужской	35 (67,3)		25 (47,2)		
	Женский	17 (32,7)		28 (52,8)		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	0,059
		64	53 – 73	67	59 – 74	
		0	0-0	9	6 – 10	
		5	3 – 8	5	3 – 7	0,392
		134	130 – 140	137	130 – 145	0,123
		86	78 – 90	88	80 – 90	0,220
		19 (36,5)	-	42 (79,2)	-	< 0,001
		2	0-4	3	0-5	0,110
		64	56 – 68	47	44 – 56	< 0,001
		6	3 – 10	8	6 – 12	0,007
		41 (78,8)	-	51 (96,2)	-	0,008
		1 (2,0)	-	14 (26,4)	-	< 0,001

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ клинико-лабораторных методов обследования (таб. 2)

Таблица 2. Сравнительная оценка лабораторных показателей в исследуемых группах

Общая характеристика пациентов	Группа I n = 52		Группа II n = 53		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
					0,059
Гемоглобин, г/дл	112	98 – 119	109	98 – 119	0,710
Креатинин, мкмоль/л	789	543 – 1032	879	597 – 985	0,888
Мочевина, ммоль/л	64	45 – 91	61	43 – 100	0,815
Холестерин общий, ммоль/л	4,5	41 – 49	6,2	56 – 67	< 0,001*
АЛТ, Ед/л	17	12 – 24	16	11 – 21	0,176
АСТ, Ед/л	15	10 – 22	15	11 – 22	0,855

Все пациенты имели сопоставимо высокие уровни креатинина и мочевины, учитывая наличие ХБП С5. В остальном, достоверные межгрупповые различия выявлены только по уровню общего холестерина крови: в группе 1 – 4,5 ммоль/л, в группе 2 – 6,2 ммоль/л ($p < 0,001$).

Модифицированные ЛНП

Проведен анализ специальных методов исследования маркеров АС. В таб. 3 представлены полученные нами результаты, отражающие модификацию ЛНП у пациентов в обеих группах.

Во всех исследуемых группах выявлены признаки атерогенной дислипидемии, в частности отмечалось повышение АпоВ, десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП, но, у лиц с ХПБ С5 (гемодиализ) и СД2, уровни АпоВ, десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП были достоверно выше, по сравнению с ХПБ С5 (гемодиализ) без СД2 ($p < 0,001$).

Таблица 3. Сравнительная оценка АпоВ, десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП в исследуемых группах

Общая характеристика пациентов	Группа 1n = 52		Группа 2n = 53		P
	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	
Аполипопротеин В (АпоВ), мкг/мг в суммарной фракции ЛНП	16	13 – 35	112	82 – 127	< 0,001
десиалированный ЛНП, мг/дл	13	9 – 16	29	23 – 35	< 0,001
Циркулирующие иммунные комплексы, ЦИК-ЛНП, мкг/мл	12	10 – 18	26	22 – 30	< 0,001

В группе 1 выявлены корреляции между возрастом, показателями АД и мЛНП. Наряду с повышением мЛНП, у пациентов группы 2 выявлены корреляции между длительностью СД и мЛНП. Также выявлены корреляции между показателями гликемии и мЛНП, что может отражать степень влияния гипергликемии на модификацию ЛНП.

Прогнозирование риска модификации ЛНП

Проведен анализ мЛНП в подгруппах пациентов ХПБ С5 (гемодиализ) и СД2 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена: подгруппа А – пациенты, которые находились в нецелевом диапазоне гликемии (56,6%); подгруппа Б – пациенты в целевом диапазоне гликемии (43,4%).

В подгруппе А уровень АпоВ и десИАлированного ЛНП был достоверно выше, по сравнению с подгруппой В, однако уровень ЦИК-ЛНП достоверно не отличался.

На данном этапе работы при помощи ROC-анализа была построена математическая модель прогнозирования риска модификации ЛПН при некомпенсированном углеводном обмене (в которую были включены 2 параметра: АпоВ и десИАлированный ЛНП). На основании анализа параметров модели была получена следующая кривая, представленная на рис. 1.

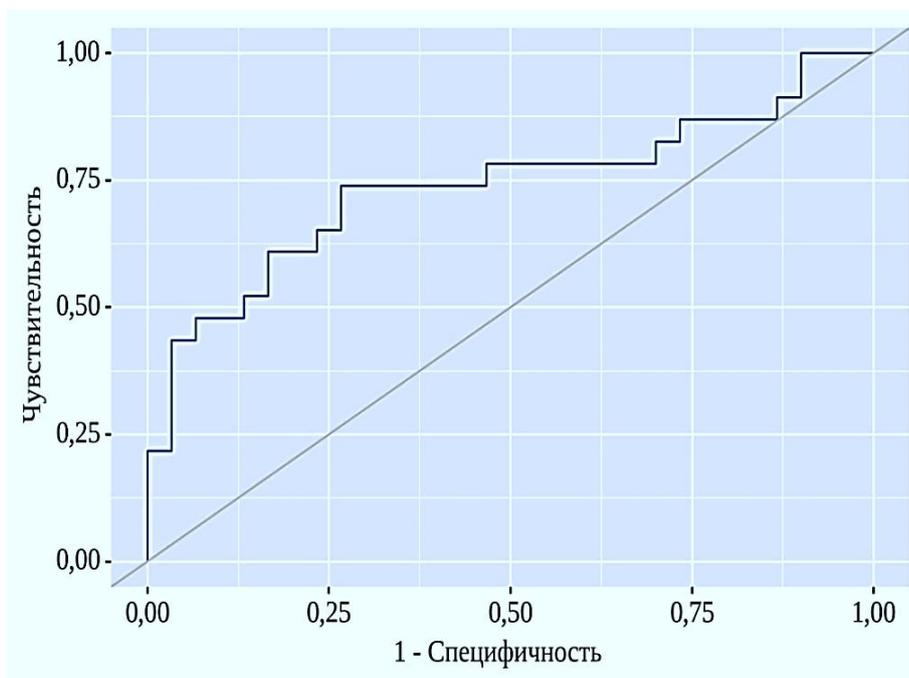


Рисунок 1.

ДесИАлированный ЛНП при некомпенсированном углеводном обмене

Чувствительность и специфичность модели составили 73,9% и 73,3%, соответственно. Пороговое значение показателя десИАлированного ЛНП в точке cut-off 28,7 мг/дл.

В исследовании выявлена связь между компенсацией углеводного обмена и модификацией ЛНП, когда недостаточный

контроль гликемии сочетается с увеличением уровня АпоВ и десиалированного ЛНП.

Атеросклеротическое изменение сосудистой стенки

С целью диагностики развития АС мы изучили результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) в 2-х группах пациентов (таб. 4).

Было выявлено увеличение ТИМ, у пациентов в обеих исследуемых группах, но в группе 2 присутствовало значительное изменение сосудистой стенки с формированием АС у 79,2% пациентов ($p < 0,001$), что также подтверждает тот факт, что группа пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), является группой высокого риска по развитию АС.

Таблица 4. Сравнительная оценка толщины комплекса «интима-медиа» в исследуемых группах

ТИМ	Группы		Р
	Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)	
менее 0.9 мм	9 (17,3%)	1 (1,9%)	< 0,001
1.0-1.3 мм	33 (63,5%)	10 (18,9%)	
более 1.3 мм, атеросклеротическая бляшка	10 (19,2%)	42 (79,2%)	

Также была выявлена прямая корреляция между ТИМ и длительность СД2, глюкозой плазмы натощак, АпоВ, десиалированным ЛНП, ЦИК-ЛНП.

Выявление данных связей отражает участие роли мЛНП в развитии АС у пациентов с СД2.

Минерально-костные нарушения при ХБП

В таб. 5 представлен сравнительный анализ групп пациентов по фосфорно-кальциевому обмену.

ПТГ в группе 2 был достоверно выше по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$).

Кальций общий достоверно не отличался в обеих группах.

Таблица 5. Сравнительная оценка групп пациентов по ПТГ, кальцию, фосфору и FGF-23

Общая характеристика пациентов	Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТГ, моль/л	441	254 – 940	378	289 – 765	0,05
Кальций корректированный по альбумину, ммоль/л	2	2 – 2	2	2 – 2	0,709
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,98	1,69 – 2,26	1,98	1,65 – 2,19	0,604
FGF-23, пг\мл	802	750 – 967	1002	942 – 1120	< 0,001

Средние значения фосфатов исходно в обеих группах превышали безопасно рекомендованные целевые значения, однако достоверно не различались в группах.

Основные различия между сравниваемыми группами наблюдалась по FGF-23, который был значимо выше в группе 2 ($p < 0,001$), что было связано с длительным влиянием СД2 и ХБП. Также мы получили корреляционные связи между FGF-23 и возрастом, ПТГ, фосфором.

При разделении группы пациентов с СД2 на целевой и нецелевой диапазон гликемии, не удалось выявить статистически значимого различия по FGF-23.

Сосудистая кальцификация

Для оценки степени выраженности СК, по данным рентгеновского исследования брюшной аорты, мы условно разделили кальцификацию на легкую (от 1 до 5 баллов), среднюю (от 5 до 10 баллов) и тяжелую (выше 10 баллов), данные представлены в таб. 6.

Во 2 группе пациентов была выявлена тяжелая СК: у 22,6 % пациентов по сравнению с пациентами группы 1 (СК выявлена у 17,3% пациентов), у 66 % пациентов группы 2 была выявлена средняя СК ($p = 0,035$) по сравнению с пациентами группы 1 (48,1% пациентов). Показано, что полученные нами данные были

достоверными и подтверждают, что СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) определяют прогрессирование СК (таб. 6).

Мы также получили корреляции между степенью выраженности СК и уровнями следующих показателей: FGF-23, ПТГ, фосфора неорганического, кальция (корректированного), а также возрастом пациента.

Таблица 6. Оценка наличия кальцификации в исследуемых группах

Кальцификация, баллы	Группы		p
	Группа 1	Группа 2	
1.Отсутствует	1 (1,9)	1 (1,9)	0,035 P ₁₋₃ = 0,026
2.Легкая	17 (32,7)	5 (9,4)	
3.Средняя	25 (48,1)	35 (66,0)	
4.Тяжелая	9 (17,3)	12 (22,6)	

Таким образом, на основании полученных данных, можно судить о том, что у пациентов в группе с СД2 кальцификация была более выражена и имела взаимосвязь с параметрами фосфорно-кальциевого обмена и FGF-23.

Оценка макрососудистых осложнений

Проведена оценка частоты развития макрососудистых осложнений в изучаемых группах. В группе 2 достоверно чаще встречались макрососудистые осложнения: ОИМ у 37,7% пациентов ($p = 0.002$), ОНМК у 28,3% пациентов ($p = 0,003$) по сравнению с группой 1: ОИМ встречался у 11,5% пациентов и ОНМК у 5,8% пациентов. Данная группа пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) рассматривается как группа высочайшего риска развития ССЗ.

Прогностическая модель для определения вероятности развития ОИМ и ОНМК

В связи с полученными результатами развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ХБП С5 (гемодиализ), мы решили разработать прогностическую модель методом бинарной логистической регрессии и выявить факторы, влияющие на развитие макрососудистых осложнений.

В прогностическую модель вошли показатели: гликемия в течение дня, фосфор и ЦИК-ЛНП.

Наблюдаемая зависимость для риска развития ОИМ описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100 \%$$

$$z = -6,29 + 0,17 \times x_{г} + 1,36 \times x_{ф} + 0,04 \times x_{с}$$

где P – вероятность выявления ОИМ (%), $X_{г}$ - уровень гликемии в течение дня (ммоль/л), $X_{ф}$ - фосфор (ммоль/л), $X_{с}$ – ЦИК-ЛНП.

Результаты нашего исследования подтверждают связь между показателями гликемии и фосфатов, а также повышением ЦИК-ЛНП с вероятностью развития ОИМ.

Характеристики каждого из факторов представлены в таб. 7.

Таблица 7. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ОИМ

Предикторы	Не скорректированное ОШ**		Скорректированное ОШ**	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
Уровень гликемии в течение дня, ммоль/л	1,18; 1,03-1,36	0,02*	1,18; 1,02-1,04	0,022*
Фосфор, ммоль/л	3,85; 1,03-14,49	0,046*	3,9; 1,04-14,7	0,043*
ЦИК - ЛНП, мкг/мл	1,04; 1,0- 1,11	0,2	1,04; 1,0-1,11	0,05*

* - влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

ОШ** - отношение шансов

На рис. 2 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель.

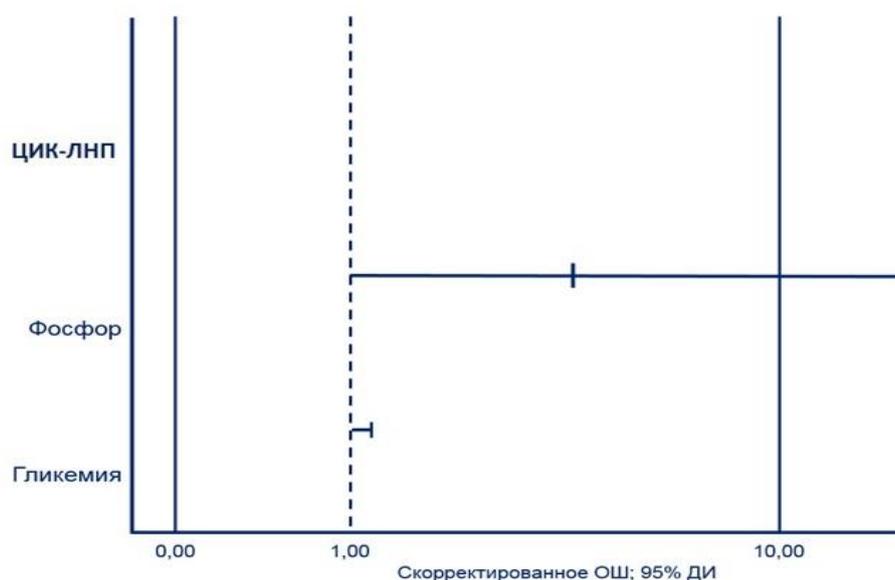


Рисунок 2.

Оценка отношения шансов, влияющих на развитие ОИМ

Также была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ОНМК методом бинарной логистической регрессии.

На рис. 3 сопоставлены значения не скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов.

В прогностическую модель вошли параметры: уровень гликемии в течение дня, ОХС, FGF-23, десалирированный АпоВ, ЦИК-ЛПН.

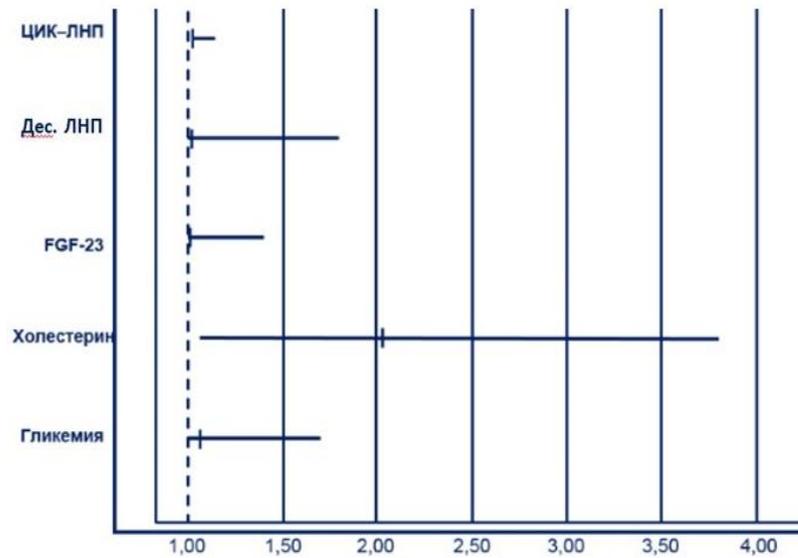


Рисунок 3.

Оценка отношения шансов, влияющих на развитие ОНМК

Также при помощи метода анализа ROC-кривых мы получили данные о взаимосвязи уровня FGF-23 и развитии ОИМ (рис. 4).

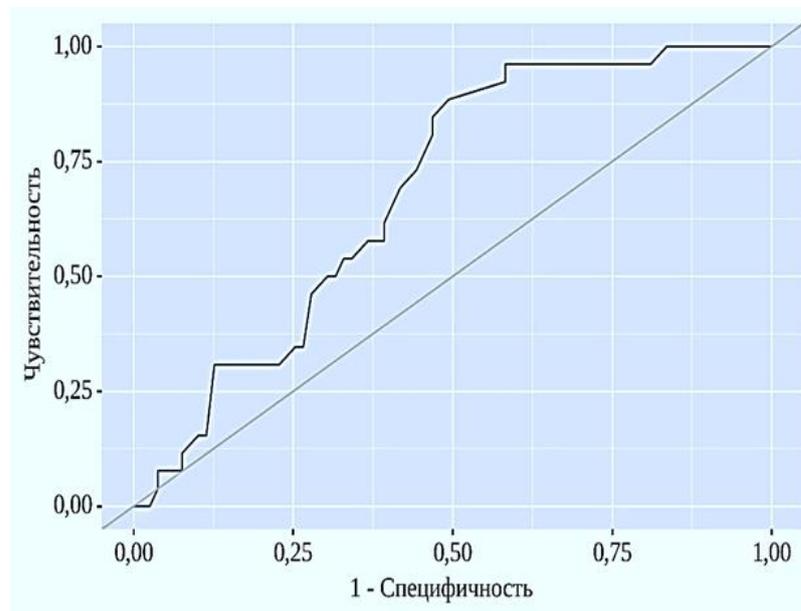


Рисунок 4.

ROC-анализ, вероятности развития ОИМ от FGF-23

Площадь под ROC-кривой составила $0,775 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,661 – 0,889. Пороговое значение показателя FGF-23 в точке cut-off составило 946 пг/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 88,5% и 60,8%, соответственно.

Прогнозирование сосудистой кальцификации

Методом линейной регрессии проведен анализ прогноза сосудистой кальцификации.

Показано, что при увеличении показателя FGF-23 на 1 пг/мл следует ожидать увеличение кальцификации на 0,005, что описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{кальцификация_баллы}} = 2,112 + 0,005X_{\text{FGF-23}} - \text{FGF} - 23$$

где Y – величина показателя "Кальцификация", $X_{\text{FGF-23}}$ – FGF-23

Полученное уравнение линейной регрессии позволяет прогнозировать риск развития СК с учетом повышения уровня FGF-23.

Заключение

Таким образом, в работе показано, что пациенты с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) относятся к категории высокого риска развития неблагоприятных клинических исходов сердечно-сосудистой патологии, в развитии которых играют роль изменения сосудистой стенки по двум основным направлениям - АС и СК.

Триггером для развития АС является модификация ЛНП, в частности появление десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП. В развитии СК играет роль повышение FGF-23.

Разработана прогностическая модель для предсказания вероятности риска развития ОИМ и ОНМК методом бинарной регрессии, в данную модель вошли такие показатели как: гликемия в течение дня, фосфор, ЦИК-ЛНП, ОХС, десиалированный ЛНП, ЦИК-ЛНП.

Метод анализа ROC-кривых, показал, что FGF-23 прогнозирует риски развития ОИМ. При прогнозировании риска методом линейной регрессии получены данные, которые позволяют установить риски развития СК с учетом повышения FGF-23.

Таким образом, применение в клинической практике методов контроля десиалированного ЛНП, ЦИК-ЛНП и FGF-23 поможет в ранней диагностике АС и СК, своевременно определится с тактикой ведения и лечения пациентов с СД2 и ХБП, что позволит снизить

риски развития ОИМ и ОНМК и, тем самым, будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Выводы

1. Маркеры атеросклероза: десиалированный ЛНП и циркулирующие иммунные комплексы к ЛНП - повышены у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), при этом более высокий уровень десиалированного ЛНП выявлен у пациентов с СД2, находившихся в нецелевом диапазоне гликемии.

2. Повышение уровня десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП связано с увеличением толщины интимо-медиального слоя брахицефальных артерий: у 79,2% пациентов СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) выявлено увеличение толщины интимо-медиального слоя брахицефальных артерий.

3. Маркер сосудистой кальцификации - фактор роста фибробластов-23, повышается у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ); однако, у пациентов с СД2, находившихся в нецелевом диапазоне гликемии, не удалось выявить статистически значимого различия по фактору роста фибробластов-23.

4. Повышение фактора роста фибробластов-23 взаимосвязано с сосудистой кальцификацией: у 66% пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) выявлена средняя степень кальцификации и у 22% - тяжелая.

5. Разработана прогностическая модель, позволяющая предсказать риск развития сосудистой кальцификации у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), которая показывает, что увеличение фактора роста фибробластов-23 на 1 пг/мл увеличивает риск развития сосудистой кальцификации.

6. Разработана прогностическая модель, которая позволяет с высокой степенью чувствительности (67,9%) и специфичности (92,2%) определить предикторы развития острого инфаркта миокарда и ОНМК у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Практические рекомендации

Комплексная оценка уровней маркеров АС и СК может использоваться как дополнительный метод определения рисков

развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Обеспечение своевременного комплексного подхода в диагностике и вовремя начатые интервенции могут помочь пациентам с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) снизить риски развития сердечно-сосудистых катастроф.

Полученные формулы и прогностические модели могут послужить основой для разработки калькулятора для оценки развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Ранняя клиническая диагностика сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД2 и ХБП 5 (гемодиализ) с применением маркеров атеросклероза: дезаилированного ЛНП и ЦИК-ЛНП и сосудистой кальцификации - FGF-23; требует дальнейшего изучения и проработки.

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

– продолжить изучение применения подхода с исследованием маркеров атеросклероза: дезаилированного ЛНП и ЦИК-ЛНП и сосудистой кальцификации - FGF-23; в клинической практике по ведению пациентов с СД2 и ХБП 5С (гемодиализ);

– на основании формул и прогностических моделей, полученных в ходе исследования, возможна разработка калькулятора с целью прогнозирования развития сердечно-сосудистых катастроф и сосудистой кальцификации.

– необходим поиск новых средств лечения и профилактики развития атеросклероза и сосудистой кальцификации.

Список опубликованных работ:

1. Арчакова Т.В. Иммуногенные липидные маркеры атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-ого типа при программном гемодиализе / Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова, Н.А. Никитина, А.А. Мельниченко, И.А. Собенин // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90. - № 10. – С. 40–45. 5/1,5с. ИФ 1,186.

2. Арчакова Т.В. Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на

программном гемодиализе / Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15. - С. 38–44. 6/3с. ИФ 0.

3. Арчакова Т.В. Факторы кальцификации сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение программным гемодиализом / Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. - № 2. – С. 125–131. 7/1,5с. ИФ 2, 303.

4. Risk factors for atherosclerosis and vascular calcification in patients with type 2 diabetes on long-term hemodialysis / Tatyana Archakova, Liudmila Nedosugova //Review. // Vessel Plus 2018; 2:34. DOI: 10.20517/2574-1209.2018.52

5. Арчакова Т.В. Факторы сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на программном гемодиализе /Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова. - Текст: непосредственный // Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». - Москва. - 2019, С. 137.

Список сокращений

АД диаст. – артериальное давление диастолическое

АД сист. – артериальное давление систолическое

АС – атеросклероз

АТ – антитела

АпоВ – аполипопротеин В

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГПТ- вторичный гиперпаратиреоз

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛНП- липопротеины низкой плотности

мЛНП- модифицированные липопротеины

МКН-ХБП – минерально-костные нарушения при ХБП

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПГД – программный гемодиализ

ПТГ – паратиреоидный гормон

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

СК – сосудистая кальцификация

ТИМ – толщина интима-медиа

ХБП С5 (Д)- хроническая болезнь почек (диализ)

ЦИК -ЛНП- – циркулирующие иммунные комплексы

FGF-23 – фактор роста фибробластов – 23