

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА  
МИНЗДРАВА РОССИИ**

*На правах рукописи*

**Харина Дина Сергеевна**

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АНГИОПАТИЙ ПРИ САХАРНОМ  
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА МЕТОДАМИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия**

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

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Знаменский Игорь Альбертович**

**Москва – 2017г**

<b>Оглавление</b>	
<b>Список сокращений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава I. Диагностика и лечение сахарного диабета (СД) 2 типа (обзор литературы)</b> .....	14
Эпидемиология и этиология СД 2 типа .....	14
Факторы риска развития и патогенез СД 2 типа .....	15
Классификация СД 2 типа .....	17
Клинические проявления и осложнения СД 2 типа .....	20
Диагностика и лечение СД 2 типа .....	24
Диагностика ранних осложнений. Классические методы .....	25
Радионуклидная диагностика .....	30
Нефросцинтиграфия (динамическая нефросцинтиграфия, статическая сцинтиграфия почек с непрямой ангиографией) .....	30
Сцинтиграфия миокарда (перфузионная ОФЭКТ миокарда с ЭКГ синхронизацией).....	32
Заключение .....	37
<b>Глава II. Материалы и методы</b> .....	39
II.1. Характеристика пациентов .....	39
Исследуемые группы пациентов и группа контроля.....	41
II.2. Клиническое обследование пациентов .....	43
II.2.1 – II.2.2. Физикальные и лабораторные методы обследования.....	44
II.2.3. Инструментальные методы диагностики.....	47
Прочие инструментальные исследования .....	48
II.3. Использованное оборудование и материалы.....	50
II.4. Методики радионуклидных исследований .....	51
II.4.1. Динамическая нефросцинтиграфия.....	51

Сравнительные результаты определения скорости клубочковой фильтрации по данным динамической нефросцинтиграфии (метод Gates) и по формуле Кокрофта – Голта. ....	57
II.4.2 Статическая сцинтиграфия почек с ангиографией. ....	60
II.4.3. Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда. ....	63
II.5. Статистическая обработка результатов исследования .....	67
<b>Глава III. Анализ полученных данных по итогам радионуклидных методов диагностики (результаты исследований) .....</b>	<b>69</b>
Алгоритм обследования пациентов (методики обследования). ....	70
III.1. Радионуклидные исследования почек. ....	72
III.1.1 Результаты динамической нефросцинтиграфии в исследуемых группах пациентов и группе контроля.....	72
III.1.2 Результаты статической сцинтиграфии почек с ангиографией в исследуемых группах пациентов.....	79
III.2. Результаты перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда в исследуемых группах пациентов.....	81
Сравнение уровня гликированного гемоглобина и тропонина Т в исследуемых группах.....	88
Сравнение фракции выброса, полученной при проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда и ЭХОКГ.....	90
Частота рубцовых повреждений миокарда ЛЖ и их распространенность по результатам перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда.....	91
<b>Заключение.....</b>	<b>95</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>102</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>104</b>
<b>Список используемой литературы. ....</b>	<b>105</b>

## Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспартатаминотрансфераза  
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
 ВЭМ – велоэргометрия  
 ДА – диабетическая ангиопатия  
 ДН – диабетическая нефропатия  
 ДНСГ – динамическая нефросцинтиграфия  
 ДТПА - диэтилентриаминпентаацетат  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 КДО – конечный диастолический объём  
 КСО – конечный систолический объём  
 КТ – компьютерная томография  
 КФК – креатинфосфокиназа  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение  
 НГН – нарушение гликемии натощак  
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 ОАК – общий анализ крови  
 ОАМ – общий анализ мочи  
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
 ПЭТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография  
 РКТ – рентгеновская компьютерная томография  
 РНД – радионуклидная диагностика  
 РФП – радиофармпрепарат  
 СД – сахарный диабет  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ФВ – фракция выброса  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ХОЗЛ – хронические обструктивные заболевания лёгких  
 ЧЛС – чашечно-лоханочная система  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
 ЭОС – электрическая ось сердца  
 ЭХОКГ – эхокардиография  
 HbA1C – гликированный гемоглобин  
 MIP – maximum intensive projection, проекция максимальной интенсивности  
 TNS – тропонин  
 Tc<sup>99m</sup>-ДМСА – димеркаптосукцинат, меченный технецием

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы.**

Сахарный диабет это группа обменных (метаболических) заболеваний хронического характера, основными причинами патогенеза которых являются инсулиновая недостаточность, дефекты синтеза и секреции инсулина, либо сочетание этих двух факторов. Длительная стойкая гипергликемия, сопутствующая неконтролируемому сахарному диабету, со временем приводит к серьезному повреждению многих органов и систем организма, особенно часто нервных стволов, а также магистральных и периферических сосудов [35].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), число людей с сахарным диабетом возросло со 108 миллионов (4,7%) в 1980 году до 422 миллионов (8,5%) в 2014 году [105]. Согласно глобальному докладу ВОЗ по сахарному диабету за 2016 г., заболеваемость СД распространяется быстрее в странах со средним и низким уровнем дохода населения. Сахарный диабет признан одной из ведущих причин полной потери зрения, хронической почечной недостаточности, ампутаций нижних конечностей, инфарктов и инсультов [105]. Около половины всех случаев смерти, вызванных гипергликемией, зарегистрировано в возрасте до 70 лет [105]. Согласно прогнозам ВОЗ, в 2030 году сахарный диабет будет занимать седьмое место среди причин смертности [87]. Здоровый образ жизни, правильное питание, регулярная физическая нагрузка, отказ от алкоголя и курения могут сократить риск возникновения сахарного диабета или отсрочить его начало [105].

Пограничным состояниями между нормой и сахарным диабетом являются нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) [35]. Люди с НТГ и НГН подвергаются высокому риску развития сахарного диабета 2 типа, но этого может и не произойти. Сам по себе сахарный диабет опасен не столько повышением уровня глюкозы крови, сколько возникновением ранних и поздних осложнений, микро- и

макроангиопатий. Сосудистые изменения поражают сердце, кровеносные сосуды, глаза, почки и нервные волокна. Это приводит к тому, что у взрослых больных сахарным диабетом людей риск развития инфарктов и инсультов в 2-3 раза выше, чем у здоровых людей [119].

В результате длительного повреждения мелких кровеносных сосудов сетчатки глаз развивается диабетическая ретинопатия, которая является одной из важных причин слепоты. Таким образом, наличием сахарного диабета может быть обусловлено до 1% глобальных случаев полной потери зрения [39].

Сахарный диабет является одной из основных причин хронической почечной недостаточности, возникающей вследствие поражения сосудов почек, приводящего к развитию диабетической нефропатии [52].

В сочетании со снижением артериального кровотока венозная ангиопатия нижних конечностей повышает риск возникновения на ногах трофических язв, инфицирования их, и, в конечном итоге, ампутации конечностей.

Своевременная диагностика не только пограничных с сахарным диабетом состояний, но и диабетических микро- и макроангиопатий является одним из наиболее существенных факторов, влияющих на эффективность лечения диабета.

На ранних этапах диагностику сахарного диабета можно осуществлять с помощью относительно недорогого тестирования крови. В 2014 году D. T. Juarez и соавт. на основании определения концентрации глюкозы в капиллярной крови натощак и при проведении теста толерантности к глюкозе были предложены критерии постановки диагноза сахарного диабета [75]:

- концентрация глюкозы в капиллярной крови натощак  $> 6,1$  ммоль/л, через 2 часа после приёма пищи (постпрандиальная гликемия)  $> 11,1$  ммоль/л;

- концентрация глюкозы в крови при проведении глюкозотолерантного теста превышает 11,1 ммоль/л. [75].

По данным ряда исследователей, изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах и венах) чаще приводят к нефропатии, а ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда чаще ассоциируются с поражением крупных сосудов [32].

Диагностика доклинических и функциональных стадий диабетических ангиопатий имеет решающее значение для выбора эффективных методов их профилактики и лечения. Тем не менее, поражения как магистральных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла, не всегда диагностируются при клиническом и лабораторном обследовании пациентов с сахарным диабетом, хотя именно при своевременной диагностике поражения возможно наиболее эффективное лечение.

Для выявления ангиопатий применяются как физикальные методы обследования пациента, так лабораторная (ОАМ, наличие микроальбуминурии) и инструментальная диагностика (УЗИ, рентгенография и др.).

Одним из наиболее распространенных методов визуализации, применяемых в диагностике нарушений морфологической структуры почечной паренхимы, является ультразвуковое исследование. Задача ультразвукового исследования – исключение урологической патологии. УЗИ дает возможность дифференцировать острые и хронические формы заболевания почек (пиелонефриты, гломерулонефриты, мочекаменную болезнь и др.), определить стадию заболевания, оценить необходимость проведения биопсии и т.д. [62]. Ультразвуковые изображения используются при характеристике чашечно-лоханочной системы, оценке размеров почек и эхогенности паренхимы. В совокупности эти параметры помогают лечащему врачу определиться с постановкой диагноза. Однако надо учитывать, что при проведении УЗИ на начальных стадиях развития диабетической нефропатии,

структурно-анатомические изменения почечной паренхимы могут достоверно не определяться [41].

Для оценки сосудов почек используется ультразвуковая доплерография, что крайне важно при сахарном диабете. [92].

При рентгенологических, КТ и МРТ исследованиях также определяется в основном наличие структурных изменений паренхимы, которые на ранних стадиях развития заболевания выражены слабо. Использование рентгеновских методов диагностики, компьютерной томографии, магнитно-резонансная томографии оправдано на более поздних стадиях развития осложнений СД 2 типа.

При исследованиях кардиальных осложнений СД 2 типа, инструментальные методы диагностики (функциональные нагрузочные пробы, стресс-эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ) используются для выявления безболевой ишемии миокарда. По данным различных авторов, безболевая ишемия миокарда широко распространена именно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, зачастую именно это и обуславливает бессимптомное течение инфаркта миокарда у данной категории больных. Это состояние может стать пусковым механизмом в развитии жизнеугрожающих сердечных событий, зачастую имеющих фатальный исход [118, 100]. Однако не всегда нагрузочные тесты можно применить у больных с сахарным диабетом второго типа, что может быть связано с наличием у обследуемых тяжелых сопутствующих патологических процессов и осложнений основного заболевания, слабой физической подготовкой, длительностью процедуры и высокой ценой исследования, а также возможностью развития фатальных осложнений. Кроме того, эти тесты не всегда достаточно эффективны на ранних стадиях развития осложнений СД 2 типа [118, 100].

В связи с необходимостью более раннего выявления изменений органов-мишеней, вызванных ангиопатиями, особое значение приобретают высокотехнологичные современные методы молекулярной визуализации:



однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография. Радионуклидные методы диагностики позволяют выявить нарушение функции органа на ранних стадиях развития заболевания, когда структурные нарушения еще недостаточно выражены. Таким образом, роль ядерной медицины в диагностике ранних осложнений сахарного диабета неопределима [28].

Подход к своевременной диагностике, профилактике и лечению ангиопатий при СД 2 типа должен строиться на оптимальном использовании современных методов и методик. В связи с этим необходима разработка алгоритма обследования лиц с НТГ и пациентов с СД 2 типа, в том числе и с помощью методов молекулярной визуализации, которые имеют определенные преимущества: относительно малую лучевую нагрузку, отсутствие выраженных побочных эффектов при введении РФП, отсутствие абсолютных противопоказаний (исключение составляют беременные и кормящие женщины, однако, в ряде случаев и это не является противопоказанием).

Оптимальный вариант обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа помимо традиционных методов исследования заболевания, состоит в использовании методов ядерной медицины с целью диагностики нарушений кровоснабжения органов-мишеней, что, в свою очередь позволит определить дальнейшую тактику ведения пациентов, оптимизировать лечение и, следовательно, улучшить качество жизни пациентов и прогноз течения заболевания.

### **Цель исследования.**

Цель исследования: определение диагностической эффективности нефросцинтиграфии и перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ, в выявлении изменений в почечной паренхиме и миокарде левого желудочка вследствие микро- и макроангиопатий у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

**Задачи исследования.**

1 По данным динамической и статической нефросцинтиграфии изучить изменения почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

2. Проанализировать показатели, характеризующие функцию почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений в сравнении с группой контроля.

3. Определить по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ частоту и степень выраженности ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

4. Провести анализ показателей, характеризующих перфузию и функцию миокарда левого желудочка, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений в сравнении с группой контроля.

5. Оптимизировать алгоритм обследования пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений путем включения в него определенных методов радионуклидной диагностики.

**Научная новизна исследования.**

По данным динамической и статической нефросцинтиграфии изучены изменения почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

Определены по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда частота и степень выраженности ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

Были проанализированы показатели, характеризующие функцию почечной паренхимы и перфузии и функции миокарда левого желудочка у пациентов исследуемых групп и группы контроля.

Оптимизирован алгоритм обследования пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений путем включения в него определенных радионуклидных методов диагностики.

Впервые проведена комплексная оценка эффективности радионуклидных методов исследования в выявлении нефроангиопатии и нарушений кровоснабжения миокарда при НТГ и сахарном диабете 2 типа без осложнений. Сопоставление полученных данных с результатами лабораторных и инструментальных методик показало высокую диагностическую точность методов молекулярной визуализации в выявлении нефроангиопатии, ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда.

На основании полученных результатов исследования разработаны схемы проведения радионуклидных методов диагностики для своевременного выявления нарушений со стороны почечной паренхимы и кровоснабжения миокарда.

Уточнены и систематизированы показания к применению радионуклидных методов диагностики в зависимости от тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии.

Разработан алгоритм комплексного обследования пациентов данной категории, включая методы ядерной медицины.

### **Практическая значимость работы**

Определены показания к использованию радионуклидных методов исследования с целью своевременного выявления паренхиматозных и функциональных изменений почек и перфузии миокарда при НТГ и СД 2 типа без осложнений. Разработан, обоснован и внедрен в клиническую практику алгоритм комплексного обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа без осложнений. С включением радионуклидных методов предложенный алгоритм позволяет применить оптимальную лечебно-диагностическую тактику, выбор адекватных профилактических мер возникновения функциональных, паренхиматозных и сосудистых осложнений со стороны

почек и сердца при СД 2 типа без осложнений и может быть рекомендован к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

- По данным динамической нефросцинтиграфии выявлены статистически значимые изменения почечной паренхимы как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и у пациентов с НТГ. Динамическая нефросцинтиграфия показана пациентам с нарушением толерантности к глюкозе в рамках диспансерного наблюдения для выявления паренхиматозных и функциональных нарушений почек.

- По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда выявлены нарушения перфузии миокарда как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без осложнений, так и у пациентов с НТГ. Проведение перфузионной ОФЭКТ миокарда может быть рекомендовано пациентам с сахарным диабетом 2 типа без осложнений при наличии нескольких факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения радионуклидных методов диагностики ФГБУЗ ЦКБ РАН, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

#### **Апробация работы.**

Основные результаты диссертации доложены на VIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2014), VIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014» (г. Москва, 2014), (IX Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2015). Расширенном заседании ОРНМД ЦКБ РАН (Москва, 2016), XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2017» (г. Москва, 2017), (X Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (г. Санкт-Петербург, 2017). Апробация диссертации состоялась на заседании научно-практической

конференции кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 9 октября 2017 года, протокол заседания №.405.

**Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

**Объем и структура диссертации.**

Работа изложена на 118 страницах машинописного текста и содержит введение, 3 главы, выводы, заключение, практические рекомендации, список литературы, состоящий из источников 30 отечественных и 96 зарубежных авторов, а также включает 24 таблицы и 22 рисунка.

## **ГЛАВА I ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СД 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Сахарный диабет 2 типа - широко распространенное в человеческой популяции хроническое заболевание, которое сопровождается нарушением обмена углеводов, стойким увеличением показателей глюкозы крови, вследствие инсулиновой недостаточности, секреторной дисфункции  $\beta$ -клеток, а также негативными изменениями липидного обмена с развитием атеросклероза [15, 4].

### **Эпидемиология при заболевании сахарным диабетом 2 типа.**

Причины социальной значимости сахарного диабета заключаются в практически повсеместной распространенности, ежегодном увеличении числа больных, хронизации болезни, высокой инвалидизации и смертности пациентов [3].

По данным ВОЗ в настоящее время в мире насчитывается около 250 млн. больных сахарным диабетом 2 типа, а к 2025 эта цифра составит более 380 млн. человек [105]. Главная причина смерти и инвалидизации пациентов при сахарном диабете 2 типа заключена в осложнениях генерализованного атеросклероза, поэтому сахарный диабет иногда относят к сердечно-сосудистым заболеваниям [70].

### **Этиология СД 2 типа.**

Сахарный диабет 2 типа – полиэтиологическое заболевание, которое имеет генетическую предрасположенность [50]. Более чем в 80 % случаев, если один из однояйцевых близнецов страдает сахарным диабетом, то у второго близнеца так же выявляется сахарный диабет. Подавляющая часть пациентов с СД 2 типа отмечает в семейном анамнезе наличие СД 2 типа у ближайших родственников. Если у одного из родителей в анамнезе есть указание на СД 2 типа, вероятность его возникновения у потомка в течение жизни составляет 40 %.

Тем не менее, достоверно утверждать о генетической предрасположенности к СД 2 типа не представляется возможным, пока не

обнаружен какой – либо определенный ген, изменение или нарушение функционирования которого обуславливает эту предрасположенность [50, 112].

Большое значение в реализации наследственной предрасположенности к СД 2 типа играют факторы окружающей среды, в первую очередь, особенности образа жизни пациентов [93].

### **Факторы риска развития СД 2 типа.**

По мнению ряда авторов, факторами риска развития СД 2 типа являются:

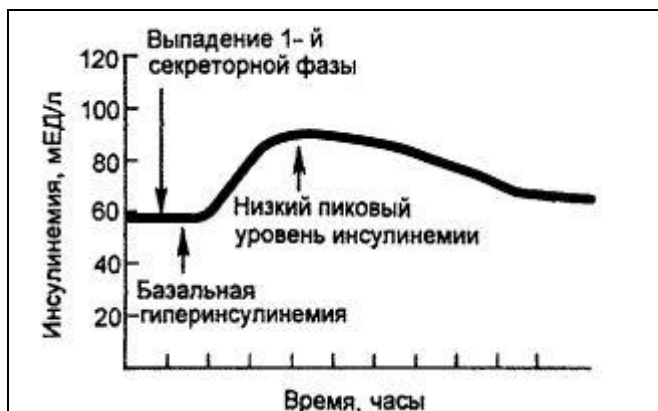
- ожирение, особенно висцеральное [70];
- этническая принадлежность [93];
- наличие СД 2 типа у ближайших родственников [91];
- малоподвижный образ жизни;
- особенности диеты (высокое потребление рафинированных углеводов и низкое содержание клетчатки);
- артериальная гипертензия [66, 91].

### **Патогенез.**

СД 2 типа являет собой обширную группу обменных заболеваний, именно это и определяет его разнообразную клиническую картину. В основе его патогенеза лежит инсулинорезистентность (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), фоном которой служит секреторная дисфункция  $\beta$ -клеток, таким образом, нарушается баланс чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции [13].

Дисфункция  $\beta$ -клеток заключается в замедлении «раннего» секреторного выброса инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. При этом 1-я (быстрая) фаза секреции, которая заключается в опорожнении везикул с накопленным инсулином, фактически отсутствует; 2-я (медленная) фаза секреции осуществляется в ответ на стабилизирующую гипергликемию постоянно, в тоническом режиме, и, несмотря на

избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется [13]. (рис. 1).



**Рисунок 1. Секреторная дисфункция бета-клеток при сахарном диабете 2 типа (выпадение 1-й быстрой фазы секреции инсулина) (И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова, 2000).**

Следствием гиперинсулинемии является снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавление пострецепторных механизмов, которые и запускают инсулинорезистентность.

Содержание основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках (GLUT-4) снижено на 40 % у лиц с висцеральным ожирением и на 80% у лиц с СД 2 типа. Вследствие инсулинорезистентности гепатоцитов и портальной гиперинсулинемии происходит гиперпродукция глюкозы печенью, и развивается гипергликемия натощак, которая выявляется у большинства пациентов с СД 2 типа, в том числе и на ранних этапах заболевания [4].

Сама по себе гипергликемия неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности  $\beta$ -клеток (глюкозотоксичность). Длительно, на протяжении многих лет и десятилетий существующая гипергликемия, в конечном счете приводит к истощению продукции инсулина  $\beta$ -клетками и у пациента могут появиться некоторые симптомы дефицита инсулина - похудение, а при сопутствующих инфекционных заболеваниях – кетоз. Тем не менее, остаточная продукция инсулина, которой оказывается достаточно



для предотвращения кетоацидоза, при СД 2 типа практически всегда сохраняется [13].

### **Классификация СД 2 типа.**

По данным М.И. Балаболкина с соавторами [13], СД 2 типа разделяется:

- по степени тяжести (лёгкая форма, средней степени тяжести, тяжёлая форма);
- по степени компенсации углеводного обмена (фазы компенсации, субкомпенсации, декомпенсации);
- по наличию осложнений (диабетическая микро- и макроангиопатия, артропатия, полинейропатия, офтальмопатия, ретинопатия, нефропатия, энцефалопатия) [9].

В работах зарубежных авторов [9, 55, 56] СД классифицируется по:

#### **I. По степени тяжести:**

- лёгкая форма (характеризуется возможностью компенсации заболевания только диетой или диетой в сочетании с приёмом одной таблетки сахароснижающего препарата. Вероятность развития ангиопатий не велика).
- средней степени тяжести (компенсация метаболических расстройств на фоне приёма 2-3 таблеток сахароснижающих препаратов. Возможно сочетание с функциональной стадией сосудистых осложнений).
- тяжёлое течение (компенсация достигается комбинированным приёмом таблетированных сахароснижающих препаратов и инсулина, либо только инсулинотерапией. На этой стадии отмечаются тяжёлые проявления сосудистых осложнений — органическая стадия развития ретинопатии, нефропатии, ангиопатии нижних конечностей; может диагностироваться энцефалопатия).

#### **II. По степени компенсации углеводного обмена:**

- фаза компенсации
- фаза субкомпенсации

- фаза декомпенсации

III. По наличию осложнений:

- Диабетическая микро- и макроангиопатия
- Диабетическая полинейропатия
- Диабетическая артропатия
- Диабетическая офтальмопатия, ретинопатия
- Диабетическая нефропатия
- Диабетическая энцефалопатия [55, 56, 78, 45].

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с сахарным диабетом от 2017 года, в настоящее время используется классификация СД ВОЗ от 1999 года с дополнениями:

СД 1 типа:

- Иммуноопосредованный
- Идиопатический

Деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности.

СД 2 типа:

- с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или
- с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Другие специфические типы СД:

- Генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток
- Генетические дефекты действия инсулина
- Заболевания экзокринной части поджелудочной железы
- Эндокринопатии
- СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами
- Инфекции
- Необычные формы иммунологически опосредованного СД

- Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД [14].

Кроме того, в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом указаны требования к формулировке диагноза:

Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или Сахарный диабет вследствие (указать причину) или Гестационный сахарный диабет

- Диабетические микроангиопатии:
  - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);
  - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
    - нефропатия (указать стадию хронической болезни почек и альбуминурии)
- Диабетическая нейропатия (необходимо указать форму)
- Синдром диабетической стопы (указать форму)
- Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию)
- Диабетические макроангиопатии:
  - ИБС (с указанием формы)
  - Цереброваскулярные заболевания (указать какие)
  - Заболевания артерий нижних конечностей (указать стадию)
- Сопутствующие заболевания, в том числе:
  - Ожирение (указать степень)
  - Артериальная гипертензия (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений)
  - Дислипидемия
  - Хроническая сердечная недостаточность (с указанием функционального класса).

После формулировки диагноза необходимо указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля. Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе [14].

### **Клинические проявления СД 2 типа.**

Как правило, диагностика СД не вызывает затруднений. Пациенты предъявляют жалобы на сухость во рту, жажду, повышение аппетита, похудание, мочеизнурение, слабость, кожный зуд, такие пациенты чаще подвержены инфекционным заболеваниям [49, 59].

СД 2 типа обычно не имеет острого начала, развивается постепенно у лиц старше 40 лет, в том случае, если не развивается редких гипергликемических и гиперосмолярных состояний. Неосложненный сахарный диабет не проявляется классическими симптомами и не диагностируется в течение длительного времени. Выявление нарушения толерантности к глюкозе происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов при заболеваниях, часто сочетающихся с СД 2 типа. В этом случае, уже ретроспективно, во время беседы с пациентом выявляются первые симптомы заболевания – умеренно выраженные полиурия, полидипсия, повышенная утомляемость, снижение или повышение веса, транзиторные нарушения рефракции, подверженность инфекционным заболеваниям кожи [116, 121, 81].

### **Осложнения сахарного диабета.**

Наиболее частыми осложнениями СД являются диабетические ангиопатии. Диабетические ангиопатии, это генерализованное поражение кровеносных сосудов при СД, которое распространяется как на мелкие сосуды (микроангиопатии), так и на сосуды среднего и крупного калибра (макроангиопатии).

По данным Hellgren с соавт., к микроангиопатиям относятся - наиболее ранние нефропатия, ретинопатия; к макроангиопатиям - все формы ИБС, в основе которых лежит раннее ускоренное развитие атеросклероза сосудов [73], так же к макроангиопатиям относится поражение сосудов головного мозга, инсульты и поражение артерий нижних конечностей – облитерирующий эндартериит [73, 5]. Изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах и венулах) специфичны для СД, а поражения

крупных сосудов расцениваются как проявления раннего и распространенного атеросклероза. К ангиопатиям относятся также такие патологические состояния, как невропатии, нефропатии, ретинопатии, гепатопатии и холецистопатии, синдром диабетической стопы. Эти состояния могут приводить к ранней инвалидизации, а нередко и летальности больных, что обуславливает большую социальную значимость этого заболевания [17, 82, 89, 94]. Наиболее частой локализацией микроангиопатий у больных СД являются почки, глаза, а макроангиопатий - аорта, коронарные, церебральные и периферические сосуды, нижние конечности [16, 25, 32, 84].

Тяжелым осложнением СД является диабетическая автономная невропатия, обусловленная поражением автономной нервной системы. По данным Какрани с соавт. это осложнение возникает с частотой возникновения у 16,8–54 % больных [68, 69, 76, 106].

Диабетическая полинейропатия сопровождается полиневритами периферических нервов, болями по ходу нервных стволов, парезами и параличами [110, 122].

Диабетическая энцефалопатия чревата изменениями психики и настроения, эмоциональной лабильностью или депрессией, симптомами интоксикации ЦНС [8, 113, 124].

При диабетической артропатии пациенты предъявляют жалобы на боли в суставах, «хруст», ограничение подвижности [60].

Диабетическая офтальмопатия характеризуется ранним развитием катаракты, поражается сетчатка глаза [85].

Диабетическая нефропатия проявляется поражением почек с появлением белка и форменных элементов крови в моче, а в тяжёлых случаях с развитием гломерулосклероза и почечной недостаточности [83].

Исследователи утверждают, что проблема сахарного диабета состоит не в недостаточности инсулина, и как следствие этого повышении сахара крови, а в серьёзных осложнениях, которые обусловлены тем, что при

развитии сахарного диабета страдают сосуды, поражаются органы-мишени. Сахарный диабет системное заболевание, поэтому ранняя заблаговременная диагностика очень важна для профилактики и раннего начала лечения его осложнений. Изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах и венулах) чаще приводят к нефропатии [74], а поражения крупных сосудов проявляются эквивалентами ишемической болезни сердца [16, 25, 32, 84].

Диабетическая нефропатия - поражение почек, при котором прежде всего страдают сосуды клубочков (гломерулярная микроангиопатия). Это одно из наиболее тяжелых осложнений СД. У 50% больных СД диабетическая нефропатия развивается постепенно и является ведущей причиной их инвалидизации и смертности [73]. Для предупреждения развития и быстрого прогрессирования диабетического поражения почек необходима диагностика доклинических стадий диабетической нефропатии [73]. Однако, в клинических рекомендациях по ведению пациентов с СД в перечне обязательных и дополнительных методов диагностики нефропатий методы молекулярной визуализации даже не упоминаются [14].

С.Е. Mogensen и соавт. установили, что при стандартном обследовании больных сахарным диабетом первые три стадии диабетических нефропатий плохо поддаются диагностике, а клиническая симптоматика проявляется лишь на выраженной стадии поражения почек [90]. Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии, по мнению этих авторов, является микроальбуминурия, при которой экскреция альбумина с мочой превышает норму, но не достигает степени протеинурии [57]. В последствии к этим же выводам пришли и другие авторы [33, 46, 79, 88].

СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждено рядом исследований. В результате этих исследований было показано, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков как у больных СД без предшествующего анамнеза ИБС, так и у больных СД, имеющих в анамнезе кардиоваскулярную патологию [86, 47, 120].

СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий. Атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий при СД принято называть макроангиопатиями. К основным диабетическим макроангиопатиям относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей. Перечисленные заболевания не являются непосредственно осложнениями СД, однако СД приводит к раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинические проявления этих заболеваний. [14].

В основе развития ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом лежат процессы раннего и ускоренного развития атеросклероза коронарных сосудов, являющегося морфологическим субстратом диабетической макроангиопатии. Результаты исследований разных авторов в последние годы показали, что при СД 2 типа атеросклеротические изменения сосудистой системы сходны по морфологии с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия: раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность и симметричность поражения артерий среднего и мелкого калибра [53, 2, 6, 7, 38, 126, 72].

Основным пусковым фактором развития атеросклероза в настоящее время считается наличие эндотелиальной дисфункции, которая, как правило, сопутствует сахарному диабету [38, 1]. Современные исследования подтверждают, что эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с оксидативным стрессом, является предиктором кардиоваскулярных заболеваний [53]. Органами-мишенями при диабетической макроангиопатии являются, главным образом, сердце и нижние конечности. Фактически, макроангиопатия заключается в ускоренном прогрессировании атеросклеротических процессов в сосудах сердца, головного мозга, нижних конечностей [34, 42, 95].

У пациентов с сахарным диабетом течение ишемической болезни сердца имеет свои клинические особенности. Этот вопрос подробно был изучен в Эндокринологическом научном центре Российской Академии Медицинских Наук под руководством академика РАН И.И. Дедова. Авторы считают, что основными клиническими особенностями течения ИБС у пациентов с СД являются:

1. Одинаковая частота развития ИБС у мужчин и у женщин.
2. Высокая частота безболевых ("немых") форм ИБС и инфаркта миокарда, влекущих за собой высокий риск "внезапной смерти".
3. Высокая частота развития постинфарктных осложнений: кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма.
4. Смертность вследствие перенесенного острого инфаркта миокарда в течение первой недели (острая фаза) или первого месяца (фаза выздоровления) в 2 раза превышает таковую у больных, не страдающих сахарным диабетом [13]. В последствии сходные данные были получены разными группами авторов после 2012г [12, 36, 63].

#### **Диагностика и лечение СД 2 типа.**

В 2014 году D. T. Juarez и соавт. установили критерии постановки диагноза СД.

Критерии постановки диагноза СД-2 по данным Juarez и соавт.:

- концентрация глюкозы в капиллярной крови натощак  $> 6,1$  ммоль/л, через 2 часа после приёма пищи (постпрандиальная гликемия)  $> 11,1$  ммоль/л;
- концентрация глюкозы в крови при проведении глюкозотолерантного теста превышает  $11,1$  ммоль/л. [75].

Сахарный диабет, являясь системным заболеванием, приводит к развитию различных серьезных осложнений со стороны практически всех органов и систем. Впоследствии именно риск инвалидизации и даже ранней смерти пациентов обусловлен развитием ангиопатий, поэтому ранняя их



верификация имеет решающее значение для выработки ведения пациентов и последующей тактики лечения.

Лечение сахарного диабета требует комплексного подхода, который включает в себя диету, медикаментозную терапию, дозированные физические нагрузки, профилактику и лечение осложнений, а также посещение так называемых школ диабета, в которых пациентам рассказывают, как правильно питаться, как следить за уровнем глюкозы крови, а так же прививают навыки самоконтроля [13, 14].

Медикаментозная терапия сахарного диабета 2 типа включает в себя прием комбинированных сахароснижающих препаратов. Если больной СД страдает ожирением, то ему рекомендуется назначение бигуанидов в сочетании с безуглеводной диетой, у пациентов без ожирения применяются препараты сульфанилмочевины [61], осложнения СД лечатся симптоматически [107]. При этом решающее значение в корректном ведении пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеет ранняя диагностика микро- и макроангиопатий [107, 14].

#### **Диагностика ранних осложнений. Классические методы.**

Диагностика ранних доклинических и функциональных стадий диабетических ангиопатий имеет решающее значение для выбора эффективных методов их профилактики и лечения. Стадии диабетических ангиопатий не всегда диагностируются при клиническом и лабораторном обследовании больных сахарным диабетом, хотя только эти стадии поддаются лечению при своевременной диагностике.

По данным J. L. Gross и соавт. в алгоритм диагностики почечной патологии входит изучение анамнеза жизни, истории настоящего заболевания пациента, физикальный осмотр, проведение ряда лабораторных тестов, сцинтиграфии, другие диагностические методы визуализации, а так же биопсия почки [67, 74]. Основным критерием оценки доклинической стадии диабетической нефропатии является наличие микроальбуминурии [67]. В диагностике почечной патологии ультразвуковые методы

используются в первой линии методов медицинской визуализации, задача ультразвукового исследования исключить урологическую патологию, отдифференцировать острую и хроническую почечную болезнь, отследить стадию заболевания, оценить необходимость проведения биопсии и т.д. [41, 43, 42, 74]. Ультразвуковые изображения используются при характеристике чашечно-лоханочной системы, оценке размеров почек и эхогенности паренхимы. В совокупности эти параметры помогают лечащему врачу определиться с постановкой диагноза. Однако, при проведении УЗИ на начальных стадиях структурно-анатомические изменения почечной паренхимы не всегда могут быть выявлены [41].

При исследовании диабетических макроангиопатий принято считать сахарный диабет эквивалентом ИБС вследствие высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа [107].

У пациентов с СД 2 типа риск смерти от ишемической болезни сердца в 2-4 раза выше, чем у здоровых людей [51]. Тяжелое течение ИБС у больных СД зачастую определяется наличием безболевой ишемии миокарда, которая является предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной смерти, она же обуславливает бессимптомное течение каждого третьего инфаркта миокарда у этой категории больных [48, 100, 118, 11, 21].

По данным различных авторов, распространенность безболевой ишемии миокарда среди больных СД 2 значительно выше, чем в общей популяции, и составляет от 16 до 60%.

Своевременная диагностика безболевой ишемии миокарда важна для больных СД 2 типа. Это позволяет оказывать пациентам своевременную адекватную медицинскую помощь, и тем самым продлевает жизнь этой категории пациентов [125].

Безусловно, существует множество результативных инструментальных методик, позволяющих верифицировать патологию миокарда (функциональные нагрузочные пробы, стресс-эхокардиография, суточное

мониторирование ЭКГ). Однако не всегда эти способы применимы у больных с сахарным диабетом 2 типа, что может быть связано с наличием у обследуемых сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания, детренированностью, длительностью и высокой ценой исследования, а также возможностью развития фатальных осложнений [108].

В клинических рекомендациях под ред. Академика РАН И.И. Дедова указано, что скрининг ИБС осуществляется следующим образом:

При отсутствии клинической картины ИБС лечащему врачу рекомендовано:

- активно выявлять больных, имеющих один или несколько факторов риска развития ИБС;
- обращать внимание на наличие нетипичных микросимптомов ИБС (неопределенного дискомфорта, появления одышки и тахикардии при физическом усилии или на холоде) [13].

По данным этих же авторов обследование группы риска включает:

- продолжительную регистрацию ЭКГ (от 6 до 24 часов) при обычном образе жизни больного (Холтеровское мониторирование);
- Исследование ЭКГ на фоне физической нагрузки (на тредмиле или велоэргометре) [13, 108].

Диагностическими признаками ишемии миокарда являются депрессия сегмента ST, нарушения ритма, систолический шум или симптомы сердечной недостаточности при мониторировании ЭКГ на фоне физической нагрузки.

В клинических рекомендациях под ред. Академика РАН И.И. Дедова также указано, что при наличии клинической картины ИБС у пациентов с СД 2 типа необходимо:

- совместное лечение больного эндокринологом и кардиологом для выбора оптимальной тактики консервативного лечения;
- консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности и необходимости проведения коронароангиографии и

оперативного вмешательства (коронароангиопластики или шунтирования кровотока) [13].

Особую группу пациентов составляют лица с нарушением толерантности к глюкозе, у которых на фоне нестойкого увеличения уровня глюкозы в крови могут развиваться как микроангиопатии, так и нарушение кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла еще до установления диагноза сахарного диабета [77]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе следует иметь настороженность в развитии именно почечной патологии, так как сосуды почек при дальнейшем прогрессировании заболевания и развитии сахарного диабета 2 типа будут поражаться в первую очередь [116].

При обследовании пациентов с НТГ могут быть выявлены изменения миокарда левого желудочка (снижение перфузии, нарушение кровотока на микроциркуляторном уровне), хотя наличие макроангиопатий ещё не зарегистрировано рутинными методами клинической и инструментальной диагностики [123]. Это связано с тем, что у пациентов с НТГ уже есть некоторое нестойкое увеличение уровня глюкозы крови, которого может оказаться достаточным для повреждения эндотелия сосудов мелкого калибра [115]. В этой связи у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе имеется настороженность в развитии поздних кардиальных событий, таких как безболевая ишемия миокарда, ранний инфаркт и т.д. [97, 109]. Проведение перфузионной сцинтиграфии миокарда у таких пациентов может повлиять на ведение данной категории пациентов, а так же на последующую лечебную тактику и на предотвращение развития грозных осложнений.

Известно, что радионуклидные методы диагностики позволяют выявить нарушение кровоснабжения и функции органа на ранних стадиях развития заболевания [37]. Это касается диагностики изменений, связанных как с микроангиопатиями (диабетическая нефроангиопатия, диабетическая кардиомиопатия), так и с макроангиопатиями. В частности, к макроангиопатиям можно отнести стенозы почечных артерий, которые

выявляются с помощью ультразвуковой доплерографии сосудов почек [92], а также изменения перфузии миокарда, обусловленные атеросклерозом магистральных коронарных артерий [123]. В то же время при СД 2 типа без осложнений нельзя исключать нарушения микроциркуляции миокарда при интактных магистральных коронарных артериях, которые обнаруживаются достаточно часто [71].

Таким образом, в клинической практике у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе методы ядерной медицины могут быть использованы в диагностике осложнений основного заболевания, однако такой подход требует оценки применимости.

Наряду с методами, которые выявляют, в основном, структурные и морфологические изменения органов и тканей, используются современные методы молекулярной визуализации (ОФЭКТ, ПЭТ), которые позволяют диагностировать нарушения кровоснабжения и функции органов до появления выраженных структурных изменений.

### **Радионуклидная диагностика.**

Радионуклидная диагностика один из видов лучевой диагностики, основанный на внешней радиометрии излучения, исходящего из органов и тканей после введения радиофармацевтических препаратов (РФП) непосредственно в организм пациента [29]. Регистрация пространственно-временного распределения РФП в организме, органе, ткани, на молекулярно-клеточном уровне дает возможность определить нарушения функциональной способности, кровоснабжения, метаболизма, рецепторики исследуемых объектов.

### **Нефросцинтиграфия (динамическая нефросцинтиграфия, статическая сцинтиграфия почек с непрямой ангиографией).**

Значительный прогресс в ядерной медицине и технике, отмеченный в последние десятилетия, связан с разработкой современных однофотонных и позитронно-эмиссионных компьютерных томографов, а также радиофармацевтических препаратов (РФП), меченных короткоживущими и ультракороткоживущими изотопами, что позволяет получать высококачественные изображения различных органов при минимальной лучевой нагрузке на пациента. Благодаря этому, в клиническую практику широко внедряются чувствительные и точные радионуклидные методы, которые позволяют значительно увеличить возможности выявления доклинических проявлений осложнений СД, а также объективно оценивать эффективность их лечения [24].

Эти методы используются, в том числе, и с целью оценки состояния почечной паренхимы для диагностики диабетической нефропатии, являющейся основным и наиболее частым осложнением СД [38].

При проведении динамической нефросцинтиграфии имеется возможность определить начальные изменения функции почек [27]. По данным В.Н. Славнова и соавт., радионуклидные методы исследования выявляют существенные изменения внутрипочечной гемодинамики и фильтрационно-эксcretорной функции почек у больных с СД 2 типа уже на

доклинических стадиях ДН [24]. Изменения значений показателей фильтрационно-эксcretорной функции почек свидетельствуют о двустороннем характере поражения почек при СД. С помощью методов радионуклидной диагностики возможно определение локализации патологического процесса в паренхиме, чашечках и лоханках почек, что не всегда выявляется при клинико-лабораторном обследовании. По мнению авторов [24], применение динамической нефросцинтиграфии дает возможность оценивать реактивность почечной гемодинамики и эффективность проводимой терапии.

Сходные данные были получены и другими авторами [54]. Подобные исследования проводились и в отделении радионуклидных методов диагностики ЦКБ РАН. При анализе скинтиграмм практически у всех пациентов, находившихся на лечении в ЦКБ РАН с 2011 по 2014 гг. было выявлено значимое косвенное снижение количества функционирующей ткани почечной паренхимы, в меньшей степени определялось снижение скорости клубочковой фильтрации. Обращает на себя внимание снижение функциональной способности почек у больных СД 2 типа без осложнений, когда значения гликированного гемоглобина не превышали 6,8% [26].

Для определения количества функционирующей паренхимы возможно использование статической скинтиграфии почек с радиофармпрепаратами, задерживающимися в корковом веществе почек [44]. После внутривенного введения эти РФП избирательно поглощаются в почках клетками проксимальных извитых канальцев. Через 2 часа при отсутствии нарушения клубочковой фильтрации накопление РФП в почках должно достигать порядка 40 % от введенного объема РФП.

В норме на полученных скинтиграммах визуализируются обе почки бобовидной формы, примерно одинакового размера, распределение РФП равномерное, без выраженных очагов гипофиксации [20, 29].

Если канальцевый аппарат почек функционирует ниже нормального уровня, соответственно, количество РФП, накопившегося в паренхиме так же

будет снижено. То есть: снижение аккумуляции РФП пропорционально снижению канальцевой функции почки. Эта особенность накопления  $Tc-^{99m}$ -ДМСА была использована для оценки жизнеспособности почечной паренхимы [30]. Впоследствии был предложен усовершенствованный протокол исследования [18]. Согласно предложенной методике, степень нарушения функциональной способности почечной паренхимы можно оценивать не только в целом, но и посегментарно, что имеет важное значение при чрескожных хирургических манипуляциях на почках.

Было показано, что процент снижения функциональной способности почечной паренхимы статистически достоверно коррелирует с показателями СКФ и эффективного почечного плазмотока, измеренными инвазивным способом [20].

Таким образом, исследование с  $^{99m}Tc$ -ДМСА позволяет оценить кортикальную задержку РФП, диагностировать нарушения почечной паренхимы и, вероятно, дает возможность прогнозировать течение заболевания.

### **Сцинтиграфия миокарда (перфузионная ОФЭКТ миокарда с ЭКГ синхронизацией).**

Радионуклидная диагностика нарушений кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции миокарда берет свое начало с середины 60-х-70-х годов XX века. Первоначально это были методики, требовавшие интракоронарного введения РФП (микросферы альбумина человеческой сыворотки,  $^{133}$ -ксенон) [20]. С середины 70-х годов наиболее распространенным среди неинвазивных методов диагностики ишемии, очагово-рубцового повреждения и жизнеспособности миокарда стала перфузионная сцинтиграфия миокарда [43], которая и по настоящее время занимает ведущее место в неинвазивной диагностике ИБС на почве коронарного атеросклероза и нарушений микроциркуляции, а также стратификации риска коронарных осложнений [12].



Согласно клиническим рекомендациям под редакцией И.И. Дедова о ведении пациентов с СД, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с нагрузкой упоминается в разделе дополнительных методов диагностики ИБС, при необходимости: дифференциальной диагностики ИБС, определении индивидуальной устойчивости к физическим нагрузкам, оценки эффективности антиангинальных препаратов, а также оценке прогноза развития сердечно-сосудистых событий [14].

У пациентов с выявленным нарушением толерантности к глюкозе, так же, как и у больных с установленной или подозреваемой ИБС, перфузионная сцинтиграфия миокарда позволяет диагностировать нарушения перфузии миокарда, как вследствие ишемии, так и вследствие очагово-рубцового повреждения, гибернированного и фиброзного изменения миокарда, обусловленными не только атеросклеротическим поражением магистральных коронарных артерий, но и поражением микроциркуляторного звена коронарного русла [71]. Кроме того, перфузионная ОФЭКТ миокарда показывает глубину повреждения миокарда и на ранних стадиях заболевания, в то время как уровень тропонина остается в пределах нормальных значений, однако это более характерно для проявлений острого инфаркта миокарда [101]. Поскольку синхронизированная ОФЭКТ миокарда может выявить нарушения перфузии и очагово-рубцовые повреждения, непосредственно не связанные с гликемией, следует иметь в виду потребность привлечения дополнительных методов исследования, к примеру МСКТ коронарных сосудов и/или коронарную ангиографию [12].

У больных с СД 2 типа без осложнений в каждом конкретном случае следует оценивать целесообразность проведения этого исследования с учетом влияния полученных результатов на тактику ведения и лечения, стоимости исследования и величины лучевой нагрузки. Критериями для проведения радионуклидного исследования миокарда у больных с СД 2 типа без осложнений будет выявление ишемической болезни сердца, подозреваемой у пациентов низкого риска (выявление стабильных или

преходящих дефектов перфузии миокарда при подозрении на наличие значимых стенозов коронарных артерий, отбор пациентов на коронарографию), а также наличие таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как повышенный уровень холестерина, курение, артериальная гипертензия, избыточное питание, гиперстеническое телосложение [98, 23, 101].

При исследовании пациентов с СД 2 типа, осложненным макроангиопатиями, к которым относится сердечно-сосудистая патология, изменения в сердце могут появляться достаточно рано, когда результаты методов инструментальной, инвазивной (коронарография) и лабораторной диагностики еще не отражают наличие патологических изменений [101, 77].

С целью диагностики преходящей ишемии миокарда, очагово-рубцового повреждения и фиброзных изменений и их дифференциации перфузионную сцинтиграфию миокарда выполняют обязательно в покое и в сочетании с нагрузочными тестами (с физической, ВЭМ, тредмил и фармакологическими пробами) [40, 111]. Выявление ИБС методами ядерной медицины у пациентов с СД 2 типа не является исключением. Коллективом авторов из ЦКБ РАН было выявлено, что изменение перфузии и локальной сократимости миокарда у пациентов с СД 2 типа отмечалось в 48% случаев. По данным М. С. Siqueira и других соавторов, методы радионуклидной индикации являются приоритетными в диагностике ИБС у больных с СД [114]. В первую очередь, это относится к перфузионной сцинтиграфии миокарда, поскольку нарушение коронарного кровотока является основным звеном патогенеза ИБС [103]. По мнению F.J.T. Wackers и соавт, степень повреждения миокарда коррелирует с длительностью и тяжестью течения СД 2 типа [123].

При отсутствии изменений на ЭКГ при обычной пробе с физической нагрузкой больным рекомендуется провести перфузионную сцинтиграфию миокарда (в покое и в сочетании с провоцирующим тестом). При наличии ишемии миокарда на сцинтиграммах обнаруживаются дефекты накопления

препарата [2]. Высокое значение перфузионной ОФЭКТ миокарда у пациентов с диабетом было показано, в частности, в исследовании IDIS [31], так как позволяло верифицировать ИБС на ранних стадиях и проводить стратификацию риска коронарных осложнений.

Некоторые авторы рекомендуют проведение ОФЭКТ миокарда в качестве скрининговой методики [99], однако, это вызывает разумную критику, в частности, в связи с высокой стоимостью и наличием лучевой нагрузки. Тем не менее, в связи с развитием представлений о генезе ишемии у пациентов с диабетом, в том числе, безболевой ишемии, значимость радионуклидных исследований будет возрастать [123, 23].

Giri и соавт. показали, что при отрицательном результате перфузионной ОФЭКТ у мужчин с диабетом риск смерти или инфаркта миокарда в течение 3 лет после процедуры исследования составляет 13.8% [65]. Такой высокий риск развития коронарных осложнений при СД 2 типа на фоне предварительно полученного отрицательного результата ОФЭКТ миокарда вероятнее, обусловлен несколькими причинами: во-первых, быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза, во-вторых, возрастающей распространённостью незначимых стенозов с высоким риском разрушения бляшки, в –третьих, ложно-отрицательными результатами перфузионной ОФЭКТ миокарда, которые встречаются у 17% больных с СД 2 типа. [65, 80]. Внедрение в повседневную клиническую практику ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  рубидием и  $^{13}\text{N}$ -Аммонием будет способствовать более точной оценке миокардиального кровотока и коронарного резерва [58].

Наиболее простым и доступным методом диагностики ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом, является тест с физической нагрузкой. Padala и соавт в своей работе, показали, что пациенты, способные достичь нагрузки свыше 10 метаболических единиц, имеют крайне низкий ежегодный риск коронарных событий, те, кто преодолел барьер в 5 метаболических единиц, также обладают значительно меньшим риском

будущих коронарных событий, несмотря на наличие выявленных дефектов перфузии [96].

В дискуссию с авторами этой статьи вступают Petretta и соавт., полагая, что существуют серьезные ограничения использования метаболических единиц в качестве одного из критериев ИБС при проведении перфузионных исследований миокарда. Авторы указывают на трудности определения метаболической единицы у конкретного пациента и оценку затрат энергии на тот или иной вид физической активности [99].

Влияние на будущий риск коронарных событий такого параметра, как переносимость пациентом физической нагрузки при проведении перфузионной ОФЭКТ миокарда, отмечалось и ранее. В частности, в работе Ghatak и соавторов указывается, что пациенты с сахарным диабетом, которым выполняли исследование с физической нагрузкой, при отрицательных результатах ОФЭКТ имели риск развития сосудистых катастроф ниже, чем пациенты, проходившие исследование с фармакологической нагрузкой. В этом же исследовании указано, что независимыми предикторами коронарных событий являются снижение фракции выброса миокарда ЛЖ менее 50%, нарушения перфузии при ОФЭКТ миокарда и пожилой возраст [64].

Отдельным вопросом в проведении исследования является необходимость исследования в покое и возможность отказа от него в целях снижения лучевой нагрузки. Исследователи из Японии [117] указывают, что пациенты с нормальными результатами нагрузочного теста имеют такой же риск коронарных событий в будущем, как и те, которым проведено исследование в покое и с физической нагрузкой.

Исследователи делают вывод, что сокращение исследования до перфузионной ОФЭКТ в нагрузке только, при условии нормальных результатов, может быть разумной мерой по ограничению лучевой нагрузки на пациента [117].

## **Заключение.**

Максимальную диагностическую ценность при поиске осложнений сахарного диабета 2 типа имеет комплекс исследований, который помимо рутинных исследований, включает в себя методы радионуклидной диагностики: динамическую и статическую нефросцинтиграфию и перфузионную ОФЭКТ (сцинтиграфию) миокарда (покой/нагрузка). Использование комплексного метода радионуклидных исследований позволяет выявлять изменения на ранних стадиях и своевременно скорректировать лечебные мероприятия и тактику ведения пациента.

Радионуклидная диагностика имеет ряд преимуществ перед другими методами лучевой диагностики. Методы ядерной медицины малоинвазивны, удобны для пациента, функциональны, позволяют верифицировать сосудистые осложнения СД. В частности, сцинтиграфия почек определяет наличие микроангиопатий еще до клинических проявлений; сцинтиграфия миокарда выявляет нарушения перфузии левого желудочка при сахарном диабете.

При проведении комплексного исследования больных с сахарным диабетом совместное применение этих методов позволит выявить функциональные нарушения на ранних стадиях. Радионуклидные методы диагностики осложнений у пациентов с СД обычно ограничиваются каким-нибудь одним исследованием в зависимости от предъявляемых жалоб и профиля ЛПУ.

Оптимизация алгоритма обследования пациентов с СД, дополненного помимо сбора жалоб, анамнеза, физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования заболевания, методами ядерной медицины, выводит диагностические мероприятия на более высокий уровень. Современное диагностическое оборудование с использованием новых радиофармпрепаратов позволяет провести диагностику микро- и макроангиопатий. Это, в свою очередь, дает возможность верифицировать изменения в органах-мишенях, еще до появления выраженных структурных

изменений, а значит улучшать прогноз течения заболевания и повысить качество жизни пациентов.

Исследователи занимаются проблемами диагностики и лечения сахарного диабета на протяжении длительного времени. Нами было проанализировано множество работ разных лет по оценке функции почек и кровоснабжения и функции сердца при СД [90, 53, 2, 6, 7, 38, 126, 72]. Однако все эти работы выполнены при сахарном диабете, осложненном микро- и/или макроангиопатиями. У больных с НТГ и СД без осложнений похожих работ крайне мало [123, 116, 71]. Поэтому целью нашей научно-квалификационной работы было обследовать именно эти категории больных, когда, по всем классификациям, изменений еще быть не должно, мы же предлагаем обследовать их комплексно и выявлять у этой категории пациентов изменения на доклинических стадиях развития осложнений.

Таким образом, своевременная диагностика осложнений СД 2 типа продолжает вызывать интерес у исследователей как в нашей стране, так и за рубежом. Тем не менее, работы по исследованию ангиопатий у пациентов с НТГ и пациентов с начальными стадиями СД 2 типа немногочисленны, а полученные результаты этих работ противоречивы.

Представленная работа по изучению диагностической эффективности методов радионуклидной диагностики при выявлении микроангиопатий почек и нарушения кровотока мелких сосудов сердца у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа с помощью нефросцинтиграфии и перфузионной ОФЭКТ миокарда синхронизированной с электрокардиографией (ЭКГ) является своевременной и актуальной.

## ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### II.1. Характеристика пациентов.

Для решения поставленных задачи был проведен ретроспективный анализ историй болезни и сцинтиграмм 180 пациентов, находившихся на лечении в Центральной клинической больнице РАН в период с 2011 по 2016 год. Все пациенты проходили стационарное лечение. Из 180 пациентов мужчин было обследовано 106, женщин 74.

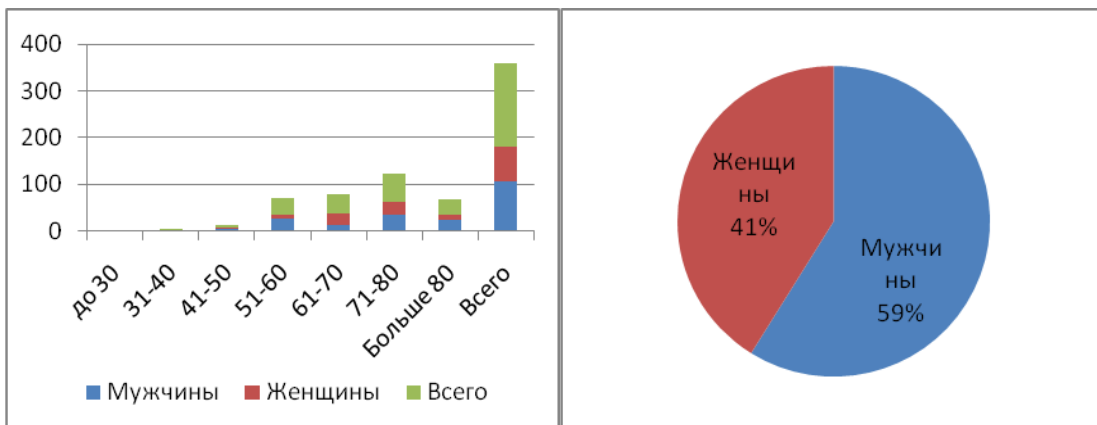
Все пациенты были разделены на следующие группы:

1. Пациенты с ранее известным СД 2 типа
2. Пациенты с недавно выявленным НТГ
3. Группа контроля, пациенты, не имеющие патологических изменений уровня глюкозы в биохимическом анализе крови.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1 и на рисунке 2.

**Таблица 1** Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	до 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Больше 80	Всего
Мужчины	1	1	6	26	13	36	23	106
Женщины	0	1	1	9	26	26	11	74
Всего	1	2	7	35	39	62	34	180



**Рисунок 2.** Распределение пациентов по полу и возрасту.

Важным условием отбора в исследуемые группы являлось наличие результатов биохимического анализа глюкозы крови, гликемического профиля, гликированного гемоглобина, выполненных за 3 дня до или после радионуклидного исследования.

**Критериями включения в исследование являлись:**

- наличие стойкого повышения уровня глюкозы биохимического анализа крови (пациенты с диагнозом: сахарный диабет 2 типа)
- наличие периодического повышения уровня глюкозы биохимического анализа крови при проведении глюкозотолерантного теста (лица с НТГ)

**Критериями исключения из исследования являлись:**

- 1) пациенты с СД 2 в анамнезе, при наличии ранее выявленных осложнений (нефро- и/или кардиомиопатии)
- 2) при проведении ДНСГ в исследование не включались лица, имеющие в анамнезе:
  - хроническую почечную недостаточность;
  - единственную почку;
  - врожденные аномалии развития (подковообразная почка, L- и S-образное слияние почек);
  - опухолевые заболевания мочеполовой системы
  - тяжелую сопутствующую патологию (множественное метастатическое поражение, хроническая болезнь почек 4–5 стадии).
- 3) При проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда в исследование не включались пациенты с:
  - ранее установленным инфарктом миокарда
  - признаками миокардита
  - врожденными пороками сердца
  - кардиомиопатиями



Проведённое исследование основано на анализе результатов динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ) и перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда.

Всего было отобрано 180 пациентов, которые соответствовали вышеуказанным критериям. Всем этим пациентам были проведены радионуклидные исследования почек и миокарда.

### **Исследуемые группы пациентов**

#### **II.1.1. Пациенты с ранее выявленным СД 2 типа.**

Первую группу пациентов составили лица с ранее установленным сахарным диабетом 2 типа. В этой группе методами ядерной медицины было обследовано 83 человека (мужчин 38, женщин 45). Из них динамическую нефросцинтиграфию провели 25 пациентам (мужчин 7, женщин 18), перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда 58 пациентам (мужчин 31, женщин 27). Данные приведены в таблице 2.

**Таблица 2 Количество обследованных пациентов и их распределение по полу в группе 1.**

	Динамическая нефросцинтиграфия (n=25)		Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда (n=58)	
	мужчин	женщин	мужчин	женщин
СД 2 (n=83)	7	18	31	27

#### **II.1.2 Группа пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.**

Вторую группу пациентов составили лица с выявленным НТГ. В этой группе методами ядерной медицины было обследовано 52 пациента (мужчин 35, женщин 17), из них динамическую нефросцинтиграфию провели 17 пациентам (мужчин 10, женщин 7), перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда 35 пациентам (мужчин 25, женщин 10). Данные представлены в таблице 3.

**Таблица 3 Количество обследованных пациентов и их распределение по полу в группе 2**

	Динамическая нефросцинтиграфия (n=17)		Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда (n=35)	
	мужчин	женщин	мужчин	женщин
НТГ(n=52)	10	7	25	10

### II.1.3. Группа контроля.

Группу контроля составили пациенты без патологического изменения биохимического уровня глюкозы крови, проходившие стационарное лечение по другим причинам (боли стенокардитического характера, аритмии неясного генеза, нарушения мочеиспускания, боли опоясывающего характера в поясничной области и др.).

В этой группе методами радионуклидной диагностики было обследовано 45 человек (мужчин 24, женщин 21). Из них динамическую нефросцинтиграфию провели 20 пациентам (мужчин 12, женщин 8). Перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда провели 25 пациентам (мужчин 14, женщин 11). Данные представлены в таблице 4.

**Таблица 4 Количество обследованных пациентов и их распределение по полу в группе контроля**

	Динамическая нефросцинтиграфия (n=20)		Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда (n=25)	
	мужчин	женщин	мужчин	женщин
Группа контроля (n=45)	12	8	14	11

Из 180 пациентов (средний возраст -  $69,0 \pm 11,6$  года, соотношение полов мужчина: женщина - 1 : 0,8) у 83 был установлен диагноз «сахарный диабет 2 типа» (группа 1), у 52 - выявлено нарушение толерантности к глюкозе без установления диагноза «сахарный диабет» (группа 2), еще 45 человек, направленные на исследования по другим причинам, и не имевшие

патологических отклонений в содержании глюкозы в крови, составили группу сравнения.

Участников исследования разделили на подгруппы по типу проведенного радионуклидного исследования, демографические характеристики подгрупп приведены в таблице 5.

**Таблица 5 Распределение пациентов с СД 2, НТГ и группы контроля по методам исследования и ключевые характеристики групп.**

	ДНСГ			ОФЭКТ миокарда		
	СД 2	НТГ	Контроль	СД 2	НТГ	Контроль
Число пациентов, n	25	17	20	58	35	25
Средний возраст, лет и его стандартное отклонение	71,7 ± 9,0	67,0 ± 14,4	67,0 ± 11,9	69,0 ± 9,8	67,9 ± 11,9	70,7 ±12,3
Соотношение мужчины / женщины	1/0,4	1/0,7	1/0,6	1/0,9	1/0,4	1/1,1

Таким образом, исследуемые группы сопоставимы между собой по полу и возрасту.

## **II.2. Клиническое обследование пациентов.**

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза (выявление СД 2 типа в анамнезе), физикальный осмотр, назначение лабораторных исследований (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, гликемический профиль), выявление НТГ, назначение инструментальных методов диагностики в соответствии с показаниями, определение целесообразности проведения радионуклидных методов диагностики.

Жалобы обследованных больных носили полиморфный характер, за исключением 19 пациентов (10,5 %), которые активных жалоб не предъявляли.

Анамнез. У 83 (46,1 %) пациентов был выявлен сахарный диабет 2 типа, причем у 12 (6,6 %) человек стаж заболевания составлял до 1 года, у 46 (25,6%) пациентов от 1 года до 5 лет, и у 25 человек (13,9 %) стаж заболевания был более 5 лет. У 97 пациентов (53,9%) сахарного диабета в анамнезе выявлено не было.

### II.2.1. Физикальные методы обследования.

Всем пациентам были проведены физикальные методы обследования (пальпация, перкуссия, аускультация). Полученные результаты соответствовали окончательному диагнозу, установленному в стационаре после обследования.

### II.2.2. Лабораторные методы исследования.

Всем пациентам, как исследуемых групп, так и группы контроля были проведены лабораторные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль).

Общий анализ крови. В группе пациентов с СД 2 в общем анализе крови значительных отклонений от нормальных значений выявлено не было. В группе пациентов с НТГ показатели общего анализа крови были близки к нормальным значениям. В общем анализе крови пациентов группы контроля отклонений от референтных значений также не наблюдалось. Данные приведены в таблице 6.

**Таблица 6 Показатели общего анализа крови в исследуемых группах**

Параметр	СД 2	НТГ	Группа контроля
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л	4,9±0,6	5,1±0,7	4,4±0,6
Лейкоциты*10 <sup>9</sup>	6,7±0,8	4,3±0,5	8,9±1
Тромбоциты*10 <sup>9</sup>	190±23	235±28,6	213±19,5
Гемоглобин г/л	146±19	158±17,3	129±13
Лимфоциты %	19±2,1	37±4,3	21±0,9
Нейтрофилы %	47±5,1	56±4,9	71±6,8
Эозинофилы %	3±0,1	2±0,3	1±1,1
Базофилы %	0	1±0,1	0
Моноциты %	4,1±0,3	6,2±0,8	7,4±0,9
СОЭ мм/ч	19±0,2	11±0,2	10±0,1

Как видно из таблицы 6, по результатам общего анализа крови можно сделать вывод, что у пациентов исследуемых групп и группы контроля

отсутствуют признаки острого воспалительного процесса, не отмечалось косвенных признаков онкологических заболеваний, а также других маркеров тяжелой сопутствующей патологии.

Общий анализ мочи. В группе пациентов с СД 2 типа в общем анализе мочи существенного увеличения содержания глюкозы выявлено не было, тем не менее, у 4 (4,82%) пациентов этот показатель превышал норму. Остальные показатели общего анализа мочи в представленной группе находятся на уровне референтных значений. В группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе у 5 (9,6%) человек отмечалось превышения уровня кетоновых тел в общем анализе мочи, у 3 (5,8%) пациентов были выявлены следы белка, остальные показатели в пределах нормы. В группе контроля показатели общего анализа мочи практически не отличались от нормальных. Данные общего анализа мочи в исследуемых группах представлены в таблице 7.

**Таблица 7 Показатели общего анализа мочи у пациентов в исследуемых группах**

Параметр	СД 2	НТГ	Группа контроля
Относительная плотность	1,02±0,1	1,025±0,3	1,012±0,1
Кислотность	6±0,8	6,3±0,7	6,7±0,6
Белок	0	0,497±0,05	0
Глюкоза	2,3±0,4	0	0
Кетоновые тела	0	0,5±0,04	0
Билирубин	0	0	0
Уробилиноген	0	0	0

Как следует из таблицы 7, результаты анализов мочи в исследуемых группах и группе контроля были близки к норме, признаков воспаления мочевыделительной системы выявлено не было.

Биохимический анализ крови. В группе пациентов с СД 2 типа отмечалось незначительное повышение уровня глюкозы крови практически в 100% случаев, однако уровень гликированного гемоглобина в этой группе

оставался на уровне референтных значений. В связи с тем, что наше исследование не предусматривало отказ от гипогликемической терапии, то это, по всей видимости, связано с постоянным приёмом пациентами данной группы пероральных сахароснижающих препаратов. Остальные показатели биохимического анализа крови оставались приблизительно на уровне нормальных значений, за исключением 15 (18%) случаев увеличения уровня общего холестерина. В группе пациентов с НТГ отмечалось увеличение гликированного гемоглобина у 52 (100%) человек, увеличение глюкозы в биохимическом анализе крови отмечалось у 49 (84,5%) человек. У 3 пациентов (5,2%) отмечалось повышение печеночных ферментов. Остальные показатели биохимического анализа крови в этой группе приближались к референтным значениям. В группе контроля показатели биохимического анализа крови близки к норме. Данные биохимического анализа крови в исследуемых группах представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Показатели биохимического анализа крови в исследуемых группах.**

Параметр	СД 2	НТГ	Группа контроля
АЛТ Ед./л	15±1,6	28±2,1	18±2,6
АСТ Ед./л	37±2,4	19±1,8	14±2,0
Мочевина ммоль/л	6,8±0,5	7,6±0,6	8,8±0,7
КФК ед./л	144±13,9	131±12,6	97±8,4
Креатинин сыворотки мкмоль/л	92±7,9	72±6,7	97±9,8
Тропонин Т пг/мл	0,23±0,01	0	0
Холестерин общий ммоль/л	3,8±0,5	2,6±0,3	3,4±0,4
Гликированный гемоглобин	4,9±0,5	8,1±0,9	3,5±0,4
Глюкоза	6,9±0,6	4,9±0,5	3,7±0,1

Как видно из таблицы 8, по результатам биохимического анализа крови в группах исследования и контрольной группе отсутствуют признаки хронических заболеваний печени, почек, отсутствует гиперхолестеринемия. Уровень глюкозы был превышен незначительно в группе пациентов с СД 2

типа, тогда как уровень гликированного гемоглобина находился на уровне нормальных значений, что можно объяснить приёмом пероральных сахароснижающих препаратов у этой категории пациентов. В группе пациентов с НТГ отмечался нормальный уровень глюкозы крови при повышенном уровне гликированного гемоглобина, что можно объяснить нарушением гликемии натощак.

#### Гликемический профиль

Исследования гликемического профиля проводился только в группе пациентов с СД 2 типа ежедневно, пока пациенты находились в стационаре. Забор крови производился 4 раза в день, в 09:00, в 12:00, в 18:00 и в 21:00. Показатели гликемического профиля были близки к пороговому уровню за счет приема пациентами данной группы сахароснижающих препаратов.

#### **II.2.3. Инструментальные методы диагностики.**

Всем пациентам исследуемых групп, находившихся в стационаре, произвели рентгеновское исследование органов грудной клетки, электрокардиограмму. Другие инструментальные исследования, такие как: УЗИ почек и мочеполовой системы, ЭХО-КГ, СТРЕСС-ЭХО-КГ, Холтер мониторинг, СМАД, ФВД, ЭГДС и др. проводились в исследуемых группах строго по медицинским показаниям.

Рентгенография органов грудной клетки.

В группе пациентов с СД 2 типа в большинстве случаев по данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено, однако в 2 (2,4%) случаях определялись явления хронического бронхита.

В группе пациентов с НТГ также не обнаружено патологических изменений по данным рентгенографии органов грудной клетки.

В группе контроля был выявлен 1 (2,22%) случай ХОЗЛ, у остальных пациентов группы контроля патологии легких не выявлено.

ЭКГ покоя.

В группе пациентов с СД 2 типа у 14 (16,9%) человек отмечалось отклонение ЭОС влево, у 9 (10,8%) человек была отмечена гипертрофия

миокарда ЛЖ, У остальных пациентов данной группы ЭКГ покоя не имела патологических отклонений.

В группе пациентов с НТГ ЭКГ покоя была в пределах нормы, за исключением 1 пациента с признаками умеренно выраженной коронарной недостаточности.

В группе контроля у одного пациента на ЭКГ покоя зарегистрирована постоянная форма мерцательной аритмии, кардиограмма остальных пациентов данной группы в пределах нормы.

### **Прочие инструментальные исследования.**

Помимо вышеперечисленных диагностических процедур пациентам проводились следующие обследования: УЗИ почек и мочеполовой системы, ЭХОКГ, стрессэхокардиография с использованием велоэргометра, суточное мониторирование ЭКГ (Холтер монитор), суточное мониторирование артериального давления и др.

УЗИ почек и мочеполовой системы.

УЗИ почек и мочеполовой системы было проведено в группе пациентов с СД 2 типа у 25 человек, в группе пациентов с НТГ у 17 человек, в группе контроля у 20 человек.

В группе пациентов с СД 2 типа при проведении УЗИ почек у 4 (16%) человек были выявлены структурные изменения ЧЛС, у 8 (32%) пациентов определялось снижение эхогенности почечной ткани. У 13 (52%) пациентов при проведении УЗИ почек существенных изменений выявлено не было.

В группе пациентов с НТГ всего было проведено 17 ультразвуковых исследований почек, из них у 4 (23,5%) отмечалось уплотнение почечной паренхимы. У остальных пациентов данной группы существенных изменений при проведении УЗИ почек выявлено не было.

В группе контроля УЗИ почек было проведено 20 пациентам. Из них у 3 (15%) было выявлено наличие мелких конкрементов в ЧЛС. Результаты ультразвукового исследования остальных пациентов данной группы находятся в пределах возрастной нормы.



ЭХОКГ, стресс-эхокардиография с использованием велоэргометра, суточное мониторирование ЭКГ (Холтер), суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

ЭХОКГ исследование было выполнено в группе с СД 2 типа у 58 пациентов, в группе с НТГ у 35 пациентов, в группе контроля у 25 пациентов.

В группе пациентов с СД 2 типа по результатам ЭХОКГ у 13(22,4%) человек выявлена слабо выраженная гипокинезия перегородочной области, у 4 (6,9%) человек отмечалось незначительное увеличение полости ЛЖ, у 9 (15,5%) человек уровень фракции выброса находился на нижней границе нормы. В остальных случаях результаты ЭХОКГ без патологии.

В исследуемой группе пациентов с НТГ ЭХОКГ исследование проводилось 35 пациентам. Из них у 6 (17,1%) человек уровень фракции выброса находился на верхней границе нормы. У 2 (5,7%) пациентов отмечалась слабо выраженная диффузная гипокинезия миокарда. Результаты ЭХОКГ остальных пациентов без существенных отклонений от нормы.

В группе контроля при проведении ЭХОКГ исследовании существенной патологии не отмечалось.

Стресс-ЭХОКГ было назначено 13 пациентам после выявления на ЭХОКГ зон гипокинезии. Данных за положительную нагрузочную пробу получено не было.

Суточное мониторирование ЭКГ (Холтер) было назначено 19 пациентам, из них у 3 были выявлены предсердные экстрасистолы в незначительном количестве.

СМАД был назначен всего 26 пациентам, из них увеличение АД было зарегистрировано у 18 пациентов.

ЭГДС исследование было проведено 2 пациентам, у 1 выявлены признаки воспалительных изменений верхних отделов двенадцатиперстной кишки.

ФВД оценивали 5 пациентам, отклонений от нормы не выявлено.

При поиске нефропатий проводился следующий набор исследований: анализ мочи (выявление наличия микроальбуминурии), биохимический

анализ крови с определением креатинина сыворотки (использовался для расчета СКФ по Кокрофту-Голту), проведение УЗИ почек. Пациентам с СД 2 типа и НТГ мы проводили динамическую нефросцинтиграфию вне зависимости от отсутствия изменений в лабораторных и инструментальных методах диагностики.

Для поиска изменений в сердечной мышце помимо рутинных исследований использовался следующий алгоритм действий: забор крови на кардиоспецифические ферменты, проведение ЭКГ, ЭХОКГ.

Мы проводили перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда, как при выявленных изменениях, так и при получении отрицательных результатов после проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики для выявления минимальных изменений миокарда.

### **II.3. Использованное оборудование и материалы**

Определение микро- и макроангиопатий при СД 2 типа и НТГ методами молекулярной визуализации возможно в ЛПУ, имеющими в наличии радионуклидную лабораторию со стандартным набором оборудования.

- Дозкалибратор
- Шкаф вытяжной с радиационной защитой
- Генератор  $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$
- Набор лиофилизатов в соответствии с наименованием исследования
- Гамма-камера или ОФЭКТ/КТ
- Система обработки изображений

Мы проводили исследования на базе отделения радионуклидных методов диагностики ЦКБ РАН, оснащенным следующим оборудованием:

- Дозкалибратор РИС-А1 (ООО «НТЦ Амплитуда», Россия)
- Шкаф вытяжной с радиационной защитой ШВР-100 (ООО «НТЦ Амплитуда», Россия)
- Генератор  $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$  ГТ-4К (НИФХИ им. Карпова, Россия)

материалы:

- Набор-лиофилизат «Пентатех,  $^{99m}\text{Tc}$ »(ООО «Диамед», Россия)
- Набор-лиофилизат «Технемек,  $^{99m}\text{Tc}$ »(ООО «Диамед», Россия)
- Набор-лиофилизат «Технетрил,  $^{99m}\text{Tc}$ »( ООО «Диамед», Россия)
- ОФЭКТ/КТ Infinia Hawkeye 4 (General Electric Healthcare, США)<sup>1</sup>
- Система обработки изображений Xeleris 2.1 (General Electric Healthcare, США)

Исследования проводились на совмещенном ОФЭКТ/КТ - томографе Infinia 4 Hawkeye (General Electric Healthcare, США) с коллиматором высокого разрешения для низких энергий (LEHR).

Стоит обратить особое внимание на то, что в этой совмещенной системе рентгеновский компьютерный томограф(РКТ) Infinia 4 Hawkeye является низкодозовым рентгеновским аппаратом, позволяющим значительно снизить дозовые нагрузки на пациентов, но не является полноценным диагностическим прибором. РКТ Hawkeye выполняет важную функцию: на основе данных КТ можно выполнять коррекцию аттенуации (ослабления излучения) и определять точную локализацию очага. Ослабление гамма-излучения в тканях происходит за счёт поглощения излучения, преимущественно, мягкими тканями организма, и, как следствие, качество изображения снижается. Измерение поглощения трансмиссионного гамма-излучения, испускаемого рентгеновской трубкой, в теле пациента позволяет значительно улучшить качество изображения и получить данные о локализации патологического очага.

## **II.4. Методики радионуклидных исследований**

### **II.4.1. Динамическая нефросцинтиграфия**

Прежде, чем выполнять радиоизотопные исследования почек, с целью диагностики нефропатий выполняли следующие исследования: анализ мочи (выявление наличия микроальбуминурии), биохимический анализ крови с определением креатинина сыворотки (использовался для расчета СКФ по Кокрофту-Голту), УЗИ почек.

Для оценки функции почек используют различные РФП, секречия и экскреция которых осуществляется различными путями. Выделяют три группы РФП: гломерулярные, кортикальные и канальцевые. К гломерулярным РФП относятся:  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА,  $^{123}\text{I}$ -ОИГ (орто-йод-гиппурат).  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА после внутривенного введения быстро экскретируется из крови путем клубочковой фильтрации, основным недостатком использования  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА можно считать высокий фоновый уровень счёта во время проведения процедуры.  $^{123}\text{I}$ -ОИГ-после внутривенного введения 80% этого препарата активно секретируется почечными канальцами, 20% фильтруется клубочковым аппаратом, из недостатков можно отметить высокую стоимость циклотронного производства данного РФП. К кортикальным препаратам относятся  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСА (димеркаптосукцинат) и  $^{99m}\text{Tc}$ -Глюкогептонат.  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСА связывается с протеинами плазмы и удаляется из крови путем канальцевой абсорбции с эффективностью экскреции менее 5%.  $^{99m}\text{Tc}$ -Глюкогептонат после внутривенного введения быстро выводится из системы циркуляции путем клубочковой фильтрации и в меньшей степени через переход в экстрацеллюлярное пространство. К канальцевым РФП относится  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ (бензоилмеркаптоацетилтриглицерин), который выводится путем канальцевой секреции, а уровень экстракции у него выше, чем у ДТПА [20, 29].

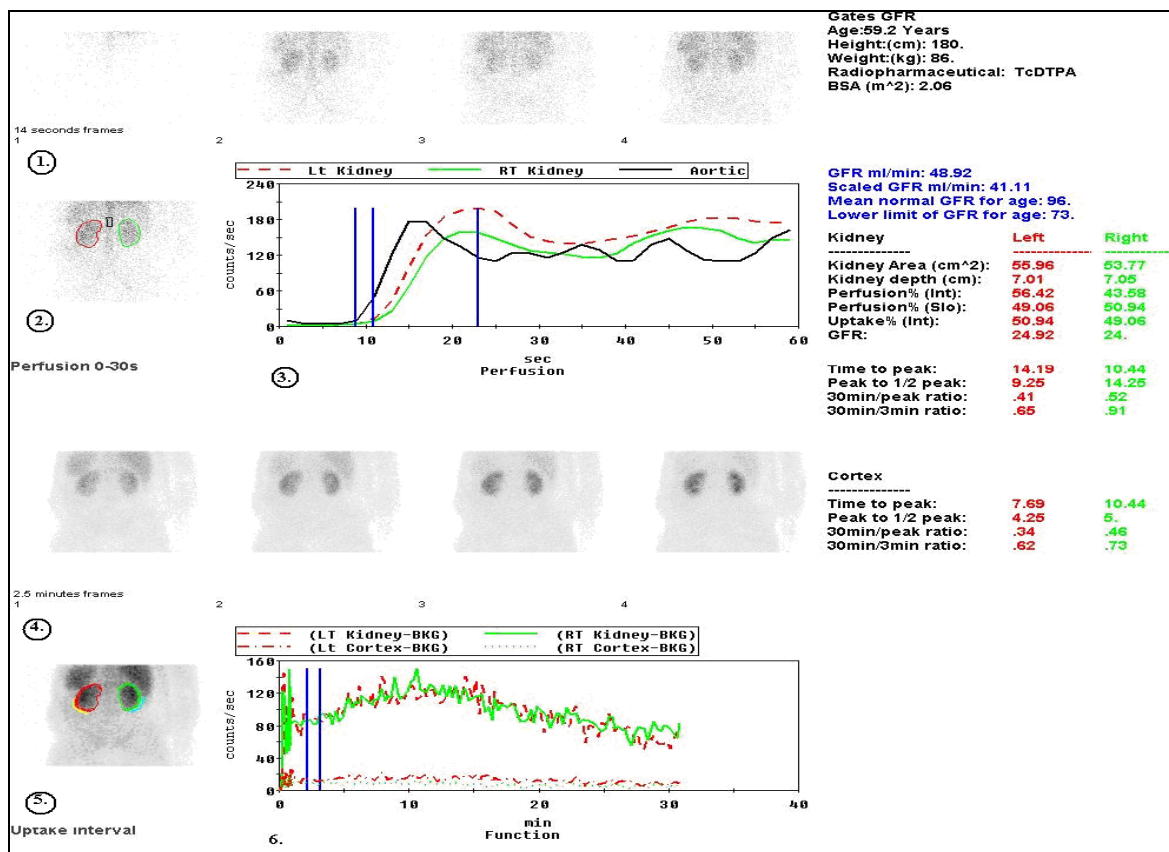
Одним из наиболее распространенных РФП для исследования функции почек в течение длительного времени является ДТПА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), которая, как отмечалось выше, относится к группе гломерулярных РФП. В России этот РФП выпускается ООО «Диамед» (Россия), коммерческое название Тс-99m-«Пентатех». Экскреция Тс-99m-«Пентатех» происходит, преимущественно, путем клубочковой фильтрации. Через 60 сек после внутривенного введения, наступает динамическое равновесие препарата в плазме крови и внеклеточной жидкости. С этого момента выведение препарата из крови происходит только за счет клубочковой фильтрации. Сцинтиграфия почек с

Tc-99m-«Пентатех» позволяет оценить уродинамические нарушения: состояние собирательной системы и мочевыводящих путей; нарушения почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации почек в динамике.

ДНСГ и ангионевросцинтиграфию выполняли пациентам с СД 2 типа и НТГ, независимо от наличия/отсутствия патологических изменений, полученных по данным лабораторных и инструментальных методов исследования. ДНСГ и ангионевросцинтиграфию (с целью оценки сосудистой фазы) [102] выполняли на совмещенном ОФЭКТ/КТ - томографе Infinia 4 Hawkeye (General Electric Healthcare, США), согласно «Национальному руководству по радионуклидной диагностике» [20] с препаратом «Пентатех,  $^{99m}\text{Tc}$ », производства ООО «Диамед», Россия.

РФП вводили внутривенно болюсом в дозировке 1,5 МБк на килограмм массы тела или активностью 110-370 МБк непосредственно под детектором гамма-камеры в положении больного лежа. Первоначально осуществляли запись ангионевросцинтиграфии в течение 1 минуты в режиме 1 кадр в секунду. После завершения записи сосудистой фазы начинали регистрацию динамической нефросцинтиграфии в течение 30 минут в режиме 1 кадр в минуту. Для расчета СКФ регистрировали активность в полном шприце и шприце после инъекции, по 10 сек/кадр, с использованием матрицы 128 × 128 пикселей. По разности в счете на полученных сцинтиграммах определяли суммарное накопление РФП на ренографической кривой между 2 и 3 минутами от начала поступления препарата [20, 102].

Реконструкцию, качественный и количественный анализы изображений почек осуществляли при помощи рабочей станции Xeleris 2.1 (General Electric) в программной среде Renal Analysis (Emory University Hospital, США). Динамическое изображение почек реконструировалось при помощи рабочей станции Xeleris 2.1 (General Electric) в программной среде Renal Analysis (Emory University Hospital, США). Пример реконструкции изображения почек приведен на рисунке 4.



**Рисунок 4. Пример реконструкции динамического изображения почек.** 1. Сцинтиграмма почек и магистральных сосудов на 14й секунде после введения РФП. 2. Суммарная сцинтиграмма, отражающая перфузию почек с 0 по 30ю секунду. 3. Кривые «активность/время» (ангиограммы) с области почек и брюшной аорты. 4. Сцинтиграмма почек спустя 2,5 минуты после введения РФП 5. Суммарная сцинтиграмма, отражающая накопление РФП в почках 6. Кривая активность-время, отражающая накопление и выведение РФП. На представленной сцинтиграмме почки расположены типично, правильной формы, с четкими, ровными контурами. Накопление препарата относительно равномерное без выраженных очагов гипофиксации. Отмечаются кратковременные задержки выведения РФП на уровне ЧЛС обеих почек, без признаков обструкции. Сцинтиграфические размеры почек: левой почки 9,2 x 3,9 см, правой почки 9,4 x 2,9 см. Ренальный индекс лев/пр = 55,48/44,52. При исследовании ангиофазы: перфузия обеих почек в пределах нормы, перфузия правой почки снижена на 24% по сравнению с левой почкой. При динамической сцинтиграфии показатели кривой активность-время левой почки: T<sub>max</sub> = 9,1 (N до 5 мин), T<sub>1/2</sub> = 23,1 мин (N до 15 мин). Показатели кривой активность-время правой почки: T<sub>max</sub> = 10,1 (N до 5 мин), T<sub>1/2</sub> = 22,8 мин (N до 15 мин). Амплитуда кривых активность-время снижена, ход кривых уплощен. Суммарная скорость клубочковой фильтрации по данным динамической нефросцинтиграфии составляет 48,92 мл/мин, снижена (N

более 73 мл/мин). Раздельная СКФ: правая почка – 24,92 мл/мин, левая почка – 24 мл/мин.

Учитывая противоречивые мнения разных авторов при анализе данных литературы относительно диагностической ценности и точности показателей СКФ, полученных при сцинтиграфии почек, было принято решение сопоставить результаты определения СКФ по данным ДНСГ и СКФ, определенной по формуле Кокрофта–Голта на основании определения концентрации креатинина в сыворотке крови.

Таким образом, в настоящем исследовании расчет СКФ проводили по данным ДНСГ и по формуле Кокрофта–Голта с целью верификации данных радионуклидного исследования почек.

$$\text{СКФ} = K \times \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{\text{содержание креатинина}},$$

где К — это коэффициент, для мужчин равный 1,23, для женщин — 1,05 [22].

Обработку результатов осуществляли при помощи рабочей станции Xeleris 2.1 (General Electric) в программной среде Renal Analysis (Emory University Hospital, США).

По данным ДНСГ и ангиосцинтиграфии мы оценивали следующие параметры:

1. Визуальный анализ реносцинтиграмм (оценка расположения, размеров, формы почек);
2. Наличие или отсутствие задержки выведения РФП в ЧЛС и/или мочеточниках (0-отсутствие задержки выведения РФП, 1- наличие задержки выведения РФП);
3. кривые активность/время для обеих почек, их амплитуда, симметричность, наличие в норме острого пика и всех сегментов ренографической кривой (сосудистый, секреторный, экскреторный).
4. Время достижения максимума кривой (Tmax) (отражает фильтрационную способность почек), норма для  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА 3-5 минут;

5. Период полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ ) (время, за которое происходит уменьшение в 2 раза максимальной активности, зарегистрированное над областью почки), норма для  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА до 18 минут.
6. относительный почечный захват радиофармацевтического препарата (РФП) (ренальный индекс), норма для  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА 47-53% для каждой почки;
7. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), по методу Gates ([102]), нормализованная по вводимой дозе РФП, норма СКФ общей 110-130 мл/мин для  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА, норма СКФ отдельной 55-65 мл/мин для  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА;
8. Оценка перфузии в паренхиме почек (0-перфузия в пределах нормы, 1-снижение перфузии почечной паренхимы)
9. Оценка функциональной способности почечной паренхимы (по совокупности всех вышеперечисленных параметров).
10. Оценка ангиосцинтиграмм (анализ перфузии почек путем сравнения амплитуд кривых с области брюшной аорты и обеих почек) [20, 29].



### Сравнительные результаты определения СКФ по данным ДНСГ (метод Gates) и по формуле Кокрофта – Голта.

У пациентов с измененным гликемическим профилем и, как следствие, с наличием изменений в почечной паренхиме при проведении динамической нефросцинтиграфии из всех получаемых параметров наиболее важным представляется определение СКФ [20].

Для уточнения достоверности определения уровня СКФ при анализе результатов мы использовали сравнительные исследования этого показателя с помощью метода Gates при проведении динамической нефросцинтиграфии и формулу Кокрофта-Голта. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная при проведении ДНСГ по методике Gates, у пациентов с СД 2 типа была ниже, чем у пациентов группы контроля (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0004$ ). Полученные данные статистически значимы.

СКФ при проведении ДНСГ, рассчитанная по методике Gates, также была ниже и у пациентов группы 2 (пациенты с НТГ) в сравнении с группой контроля (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0002$ ), различия статистически значимы. Этот же показатель также ниже у пациентов из группы 1 (СД 2 типа), чем у пациентов группы 2 (НТГ) ( $42,7 \pm 15,9$  мл/мин и  $50,4 \pm 16,5$  мл/мин, соответственно, при  $p = 0,0004$ ), при анализе результатов полученные данные статистически значимы.

Статистические критерии выбраны в соответствии с методиками статистической обработки, описанными в главе II, п. 6. Для сравнительной оценки СКФ методом Gates использован U-критерий Манна–Уитни, данные представлены в таблице 9.

**Таблица 9. Результаты СКФ при проведении ДНСГ, разделение СКФ по группам пациентов, М – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение,  $\mu$  - медиана**

Группы пациентов	СД 2 типа (25 человек, М±m; $\mu$ )	НТГ (17 человек, М±m; $\mu$ )	Контроль (20 человек, М±m; $\mu$ )
СКФ ДНСГ, мл/мин	М= 71,9±25,7 $\mu$ =69,8	М= 50,4±16,5 $\mu$ =57,3	М= 42,7±15,9 $\mu$ =44

Скорость клубочковой фильтрации, оцененная по методу Кокрофта–Голта у пациентов группы 1 (пациенты с СД 2 типа) была ниже, чем у пациентов группы контроля (U-критерий Манна-Уитни,  $p = 0,003$ ), различия статистически значимы. У пациентов группы 2 (пациенты с НТГ) – значения СКФ также ниже, однако различия по этому показателю между ними и пациентами группы контроля были статистически незначимыми ( $p = 0,08$ ). При сравнении двух опытных групп было установлено, что значения СКФ по Кокрофту–Голту ниже у пациентов с СД 2 типа ( $58,2 \pm 23,3$  мл/мин и  $73,1 \pm 25,9$  мл/мин, соответственно, при  $p=0,005$ ), при анализе результатов выявлено, что различия в данном случае статистически значимы. Данные представлены в таблице 10.

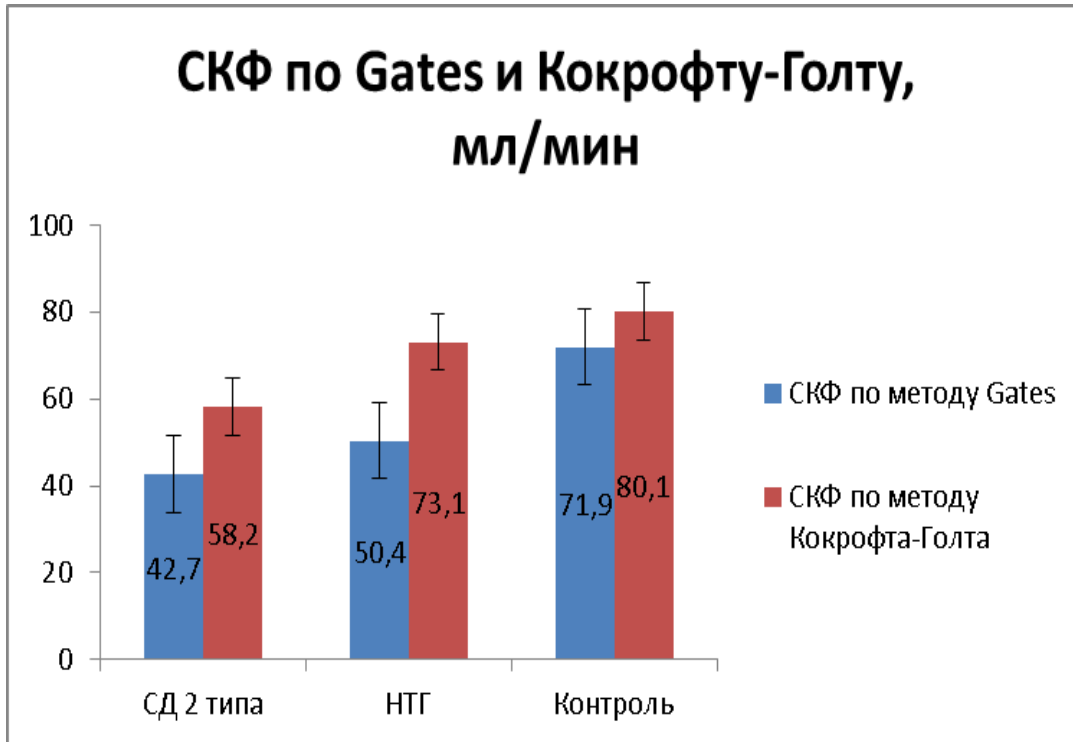
**Таблица 10. СКФ по Кокрофту-Голту в исследуемых группах и группе контроля.**

Группы пациентов	СД 2 типа (25 человек, $M \pm m; \mu$ )	НТГ (17 человек, $M \pm m; \mu$ )	Контроль (20 человек, $M \pm m; \mu$ )
СКФ методом Кокрофта-Голта, мл/мин	$M = 58,2 \pm 23,3$ $\mu = 56,9$	$M = 73,1 \pm 25,9$ $\mu = 71,4$	$M = 80,1 \pm 23,7$ $\mu = 79$

Для определения достоверности конечных результатов исследования нами был проведен сравнительный анализ полученных параметров, и в соответствии с методами статистической обработки, описанными в главе II, п 6., был использован тест Вилкоксона для парных сравнений.

При сравнении данных СКФ, полученных методами Gates и Кокрофта–Голта было выявлено, что у пациентов группы 1 (пациенты с СД 2 типа) СКФ, оцененная по методу Кокрофта–Голта, значимо выше, чем СКФ, оцененная по методу Gates (парный критерий Вилкоксона,  $p=0,023$ ). У пациентов группы 2 (пациенты с НТГ) наблюдали ту же закономерность ( $p=0,02$ ). В группе контроля внутригрупповое различие между двумя показателями было статистически незначимым ( $p=0,243$ ). Корреляция между значениями СКФ, полученными разными методами, во всех группах была

средней силы, статистически значимой – коэффициент корреляции Спирмена  $r=0,53$  при  $p=0,038$  (статистический анализ проведен в соответствии с методами, описанными в гл. II, п. 5.) Данные представлены на рисунке 5 и в таблице 11.



**Рисунок 5. СКФ, рассчитанная методами Gates и Кокрофта-Голта в исследуемых группах и группе контроля.** Минимальные значения уровня СКФ по Gates и Кокрофту-Голту были зарегистрированы в группе пациентов с СД 2 типа (42,7 мл/мин и 58,2 мл/мин соответственно).

**Таблица 11. Результаты исследования СКФ методами Кокрофта-Голта и Gates в исследуемых группах и группе контроля**

Метод исследования	НТГ (17 человек, M±m; μ)	СД2 (25 человек, M±m; μ)	Контроль (20 человек, M±m; μ)
СКФ методом Кокрофта-Голта, мл/мин	M= 73,1±25,9 μ=71,4	M= 58,2±23,3 μ=56,9	M=80,1±23,7 μ=79
СКФ ДНСГ, мл/мин	M= 50,4±16,5 μ=57,3	M= 42,7±15,9 μ=44	M= 71,9±25,7 μ=69,8

Как видно из таблицы 11, полученные результаты статистически значимы для значений СКФ при проведении ДНСГ в группах НТГ и СД 2 типа в сравнении с группой контроля. Проведенный сравнительный анализ доказывает эффективность ДНСГ в определении СКФ.

#### **II.4.2 Статическая сцинтиграфия почек с ангиографией.**

Статическую сцинтиграфию почек осуществляли с РФП «Технемек»,  $^{99m}\text{Tc}$ . Приготовление РФП выполняли непосредственно перед проведением процедуры. Исследование выполняли на совмещенном ОФЭКТ/КТ - томографе Infinia 4 Hawkeye (General Electric Healthcare, США) в положении больного лежа на спине согласно методике, описанной в Национальном руководстве по радионуклидной диагностике [20].

Первоначально выполняли ангионевросцинтиграфию. Для это РФП вводили внутривенно, активностью 1,5 МБк на 1 кг массы тела согласно инструкции к лиофилизату, под датчиком гамма-камеры, чтобы записать сосудистую фазу. В течение 1 минуты регистрировали изображение в динамическом режиме 1 кадр в секунду. Через час после введения РФП осуществляли регистрацию изображения почек в режиме «все тело» в передней и задней проекциях со скоростью 160 секунд на 1 пиксель. После окончания сканирования почек в режиме «всё тело» выполняли ОФЭКТ почек со следующими параметрами регистрации изображений: 60 проекций, время на проекцию 20 секунд, матрица 256x256, вращение детекторов вокруг тела пациента 360<sup>0</sup>.

Обработку и анализ изображений выполняли на рабочей станции Xeleris 2.1 (General Electric) в программной среде Load to new и Infinia for Hawkeye.

Изображение анализировали по следующим параметрам:

- положение, форма, контуры и размеры почек;
- равномерное распределение РФП по почкам, интенсивность его накопления в паренхиме.

Получаемые показатели:

- размеры почек (продольный и поперечный);
- определение наличия зон гипофиксации и определение их размеров;
- определение нефроптоза или «подвижной» почки;
- патология развития почек;
- нарушение функции почечной паренхимы [29],
- оценка ангиосцинтиграмм (анализ перфузии почек путем сравнения амплитуд кривых с области брюшной аорты и обеих почек) [20, 29].

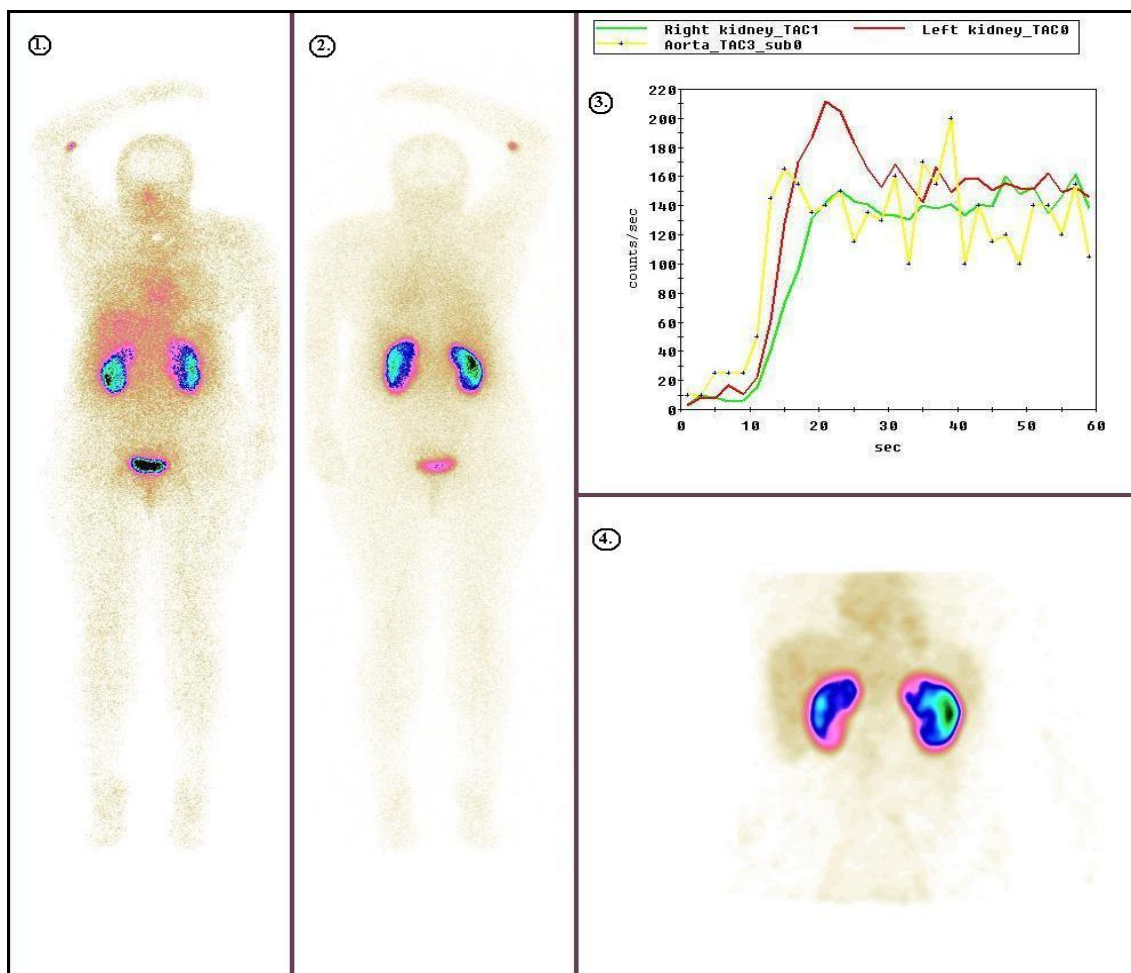
В настоящем исследовании в ЦКБ РАН была разработана методика определения количества функционирующей почечной паренхимы в каждой почке [19], которая заключалась в следующем: сначала анализировалась сосудистая фаза, затем статическое изображение почек в режиме «все тело», и в заключении данные ОФЭКТ почек.

Динамическое изображение сосудистой фазы реконструировалось в программной среде Workspace (General Electric, США), путем сложения всех кадров получали суммарное изображение, на котором выделялись области интереса с обеих почек и брюшной аорты. Эти области интереса переносились на серию динамических изображений, с которых строились кривые активность/время для каждой почки и брюшной аорты. Анализ перфузии почек производили путем сравнения амплитуд кривых с области брюшной аорты и обеих почек.

Статическое изображение почек, выполненное в режиме «всё тело», обрабатывали в программной среде Workspace (General Electric, США), определяли счёт импульсов в каждой почке и во всем теле по задней проекции, получали оценку сохранности функционирующей почечной паренхимы в каждой почке в процентах путем расчёта отношения счёта в каждой почке к счёту во всем теле. Сохранной признавалась почечная паренхима с накоплением свыше 13% от введённой дозы РФП.

На серии томосцинтиграмм оценивалось накопление РФП в анатомической структуре почек.

Пример статического изображения почек приведен на рисунке 6.



**Рисунок 6. Пример статического изображения почек.** 1. Сцинтиграмма почек в режиме «все тело» в передней проекции. 2. Сцинтиграмма почек в режиме «все тело» в задней проекции. 3. Кривые «активность/время» (ангиограммы) с области почек и брюшной аорты. 4. ОФЭКТ почек, реконструкция МIP. На представленной сцинтиграмме почки расположены типично, правильной формы, контуры четкие, ровные. Накопление препарата равномерное, симметричное, без выраженных очагов гипо- или гиперфиксации РФП. При проведении непрямои радионуклидной ангиографии выявлено: перфузия обеих почек в пределах нормы, перфузия правой почки снижена относительно левой на 20%. При исследовании функциональной способности почечной паренхимы: накопление в левой почке 15,1% от введенной дозы (N более 13%), накопление в правой почке 14,3% от введенной дозы (N более 13%). При исследовании в томосцинтиграфическом режиме: дополнительных участков снижения накопления РФП, соответствующих зонам снижения количества функционирующей ткани почек, не выявлено.

Из 180 пациентов методами статической сцинтиграфии почек с ангиографией было обследовано 16 человек. Из них 12 пациентов относятся к группе 1 (СД 2 типа), 4 пациента относятся к группе 2 (НТГ). Из 16 человек у 4 было выявлено снижение количества функционирующей ткани обеих почек (2 пациента из группы СД 2 типа, 2 пациента из группы НТГ).

#### **II.4.3. Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда.**

Для исключения/подтверждения ишемической болезни сердца у обследуемых пациентов, помимо осмотра, изучения жалоб, анамнеза заболевания, выполняли забор крови для исследования липидного спектра, печеночных и кардиоспецифических ферментов (АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ, Тропонин), проведение ЭКГ, ЭХОКГ, Холтеровское мониторирование, мониторирование АД, пробу с физической нагрузкой и перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда.

Перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда выполняли пациентам с НТГ и СД 2 типа без осложнений.

Для проведения исследования использовали РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -метилизобутил изонитрил («Технетрил», производства компании ООО «Диамед», Россия), который вводили активностью 370-740 МБк за 90-60 мин. до исследования, не менее чем через 4 часа после приема пищи. Препарат готовили, согласно инструкции фирмы-изготовителя, на водяной бане в течение 15 минут с момента закипания воды в специальном контейнере, в который помещали флакон с лиофилизатом, меченным  $^{99m}\text{Tc}$ . Препарат готов к употреблению после остывания его до комнатной температуры. После внутривенного введения препарата пациенту рекомендовали легкий завтрак (например: сливки, жирный йогурт) и предупреждали об исключении употребления чая и кофе до начала исследования.

Исследование проводили в режиме ОФЭКТ, синхронизированной с ЭКГ, с записью 32 проекции (по 16 на каждый детектор), время экспозиции составляло 32 секунды на одну проекцию. Перфузионную

синхронизированную ОФЭКТ миокарда выполняли в покое и после нагрузочной пробы по двухдневному протоколу [23].

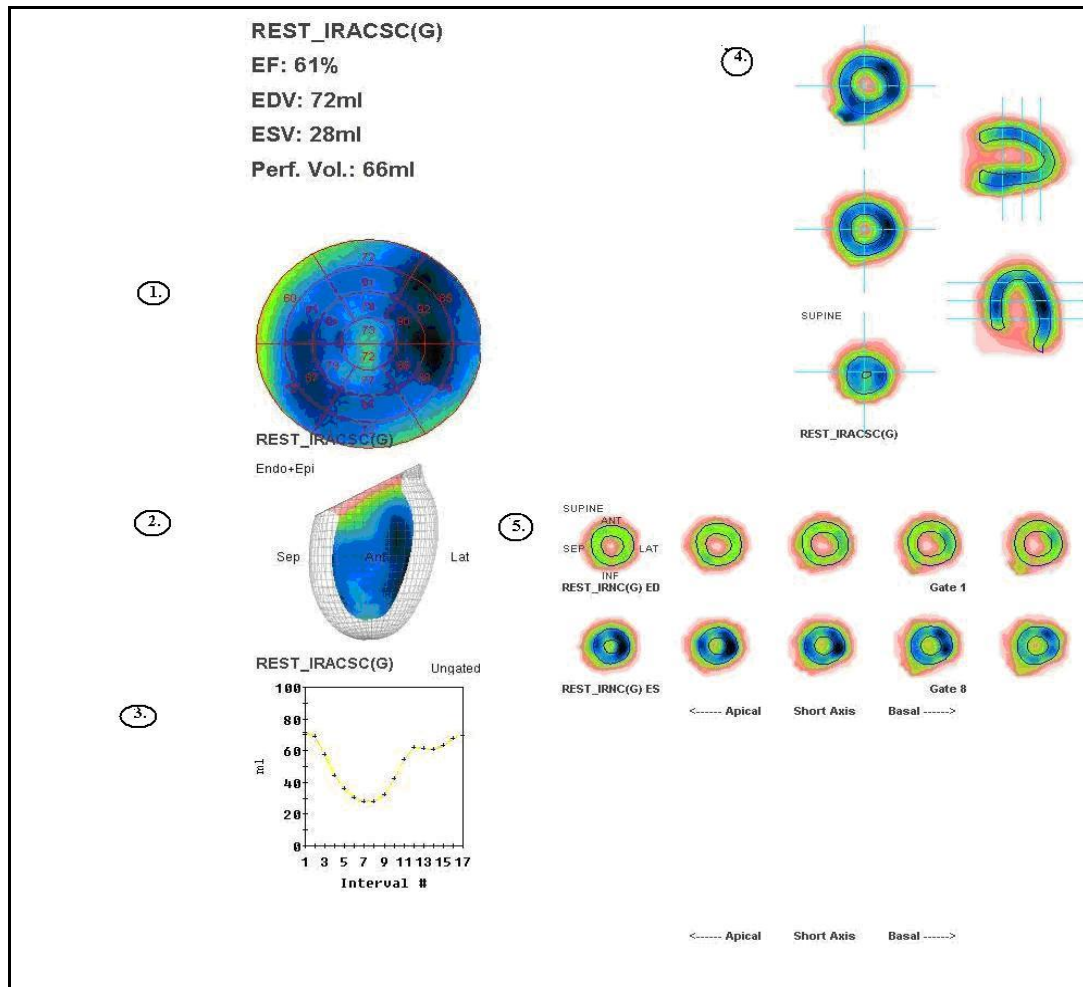
В первый день проводили исследование в покое, во второй день – в сочетании с нагрузочной пробой на велоэргометре. При достижении критериев прекращения нагрузочной пробы (субмаксимальной (85%) возрастной ЧСС (220-возраст, уд/мин), усталость, жалобы на боли за грудиной или в конечностях, одышка, развитие мерцательной аритмии или экстрасистолии по типу бигеминии, появление предсердной или желудочковой тахикардии, подъём или депрессия сегмента ST) внутривенно вводили РФП той же активностью, что и при исследовании в покое [20].

Через 90 и 60 мин. соответственно (покой/нагрузка) осуществляли запись изображения миокарда на гамма-томографе. Регистрировали 32 проекции по 16 проекций каждым детектором в матрицу 64x64 без режима увеличения при вращении детектора вокруг тела пациента на 180°. Время экспозиции на 1 проекцию составляло 32 сек.

Изображения миокарда реконструировали с помощью программы Quantitative Gated SPECT/Quantitative Perfusion SPECT (Cedars-Sinai Hospital, USA). Во время реконструкции важно помнить о необходимости сравнения изображений миокарда с учетом коррекции поглощения и без учета коррекции поглощения гамма-квантов. Это необходимо для исключения артефактов изображений из исследования [20].

Нарушением перфузии миокарда считали наличие дефекта или дефектов перфузии на полярных картах и/или снижение локальной сократимости в той же области более 5 % площади миокарда ЛЖ сердца. Пример реконструкции изображения миокарда в покое приведен на рисунке 7.





**Рисунок 7. Томосцинтиграммы миокарда ЛЖс технетрилом, меченным  $^{99m}\text{Tc}$ .**

1. Полярная карта, распределение перфузии миокарда посегментарно 2. Объемная реконструкция ЛЖ. 3. График изменения объема крови в ЛЖ за 1 сердечный цикл. 4. Изображение томографических срезов миокарда ЛЖ соответственно короткой, длинной горизонтальной и длинной вертикальной осей сердца. 5. Аксиальные срезы миокарда ЛЖ в конце диастолы и систолы. На томографических срезах значимых зон снижения перфузии не определяется. При анализе перфузионной полярной диаграммы определяется незначительное снижение перфузии верхушки миокарда левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка 61%, КДО 72 мл, КСО 28 мл, ударный объем 44 мл.

В той же программной среде оценивались объемные гемодинамические показатели: конечные систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы (мл), и фракция выброса (ФВ) как отношение разности между КДО и КСО к КДО.

$$\text{ФВ} = \frac{(\text{КДО} - \text{КСО})}{\text{КДО}} \cdot 100\%$$

Из 180 исследуемых пациентов, перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда в покое и с нагрузкой была проведена 11 пациентам. Из них 4 относились к группе 1 (СД 2 типа), 7 человек к группе 2 (НТГ). Преходящие ишемии были выявлены у 4 пациентов. Из них 3 пациента относятся к группе 1 (СД 2 типа), 1 пациент входит в группу 2 (НТГ).

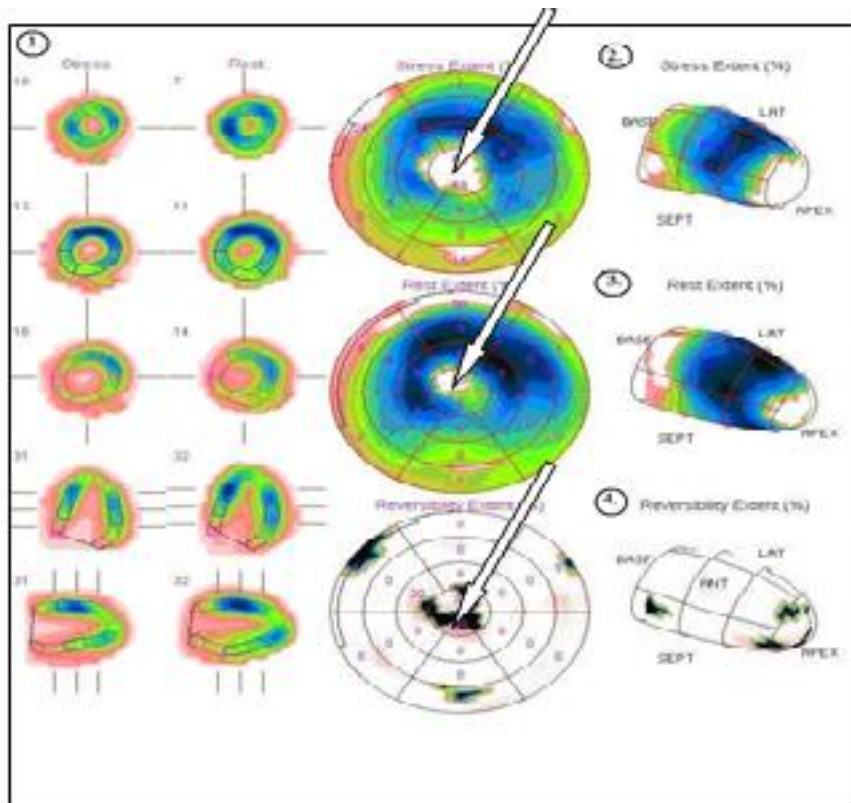
В нашем отделении проводится перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда в покое и после нагрузочной пробы по стандартному двухдневному протоколу [20].

В первый день проводилось исследование в покое, во второй день пациенту назначается велоэргометрия и, по достижении субмаксимальной ЧСС вводился радиофармпрепарат метоксиизобутилизонитрил («Технетрил» производства компании ООО «Диамед», Россия), с последующим проведением ОФЭКТ. Запись изображения выполнялась при следующих настройках томографа: угол вращения детектора 180°, радиус вращения детектора 35-40 см, количество проекций 32, матрица 64x64, время экспозиции на 1 проекцию 25-30 сек.

После проведения перфузионной ОФЭКТ миокарда в покое и с нагрузкой оба исследования были реконструированы в программной среде Quantitative Gated SPECT/Quantitative Perfusion SPECT (Cedars-Sinai Hospital, USA).

Для того чтобы избежать некорректной реконструкции снимков, необходимо отфильтровать изображения, использовать отсечку фонового накопления в рядом расположенных органах и тканях [20]. В нашем случае мы использовали фильтры OSEM/MLEM, что рекомендовано в мануалах фирмы производителя гамма-томографа (General Electric, USA).

Пример реконструкции изображения миокарда в покое и после ВЭМ-пробы приведен на рисунке 8.



**Рисунок 8. Томосцинтиграммы миокарда ЛЖ с технетрилом, меченным  $^{99m}\text{Tc}$  в покое и после ВЭМ-пробы.** 1. Изображения срезов миокарда ЛЖ по короткой, длинной вертикальной и горизонтальной осям 2. Полярная карта и объёмное изображение ЛЖ при исследовании в нагрузке. Стойкий дефект перфузии верхушечной локализации (показано стрелкой) 3. Полярная карта и объёмное изображение ЛЖ при исследовании в покое. Стойкий дефект перфузии верхушечной локализации (показано стрелкой) 4. Полярная карта и объёмное изображение, отображающие разницу накопления РФП в покое и при нагрузке, перифокальная ишемия (показано стрелкой).

## II.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных была выполнена в программе STATA-13 MP (StatCorp LP, США). В связи с небольшим объемом выборок и отсутствием нормального распределения в них (оценивалось по критерию Шапиро–Уилка), применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни, тест Вилкоксона для парных сравнений, корреляцию по Спирмену, критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Конкретные методы, используемые для каждого изучавшегося параметра, рассмотрены в «Результатах исследования», гл. III, пп. 3.1.1, 3.1.2., 3.2. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА III. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ ПО ИТОГАМ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Пациенты в нашем исследовании были разделены на 3 группы: в первую группу входили больные с ранее выявленным СД 2 типа, во вторую группу были включены пациенты с НТГ. Третью группу составили пациенты группы контроля, у которых уровень глюкозы крови находился в пределах нормальных значений.

По методикам, описанным в гл. II п. 3, 5.1, 5.2 и 5.3 соответственно, было обследовано 180 пациентов, из них 83 – с СД 2 типа (группа 1), 52 пациентов с НТГ (группа 2). В группу контроля входило 45 пациентов. Все исследуемые группы были идентичны по полу и возрасту.

Распределение обследуемых пациентов по группам представлено на рисунке 9.

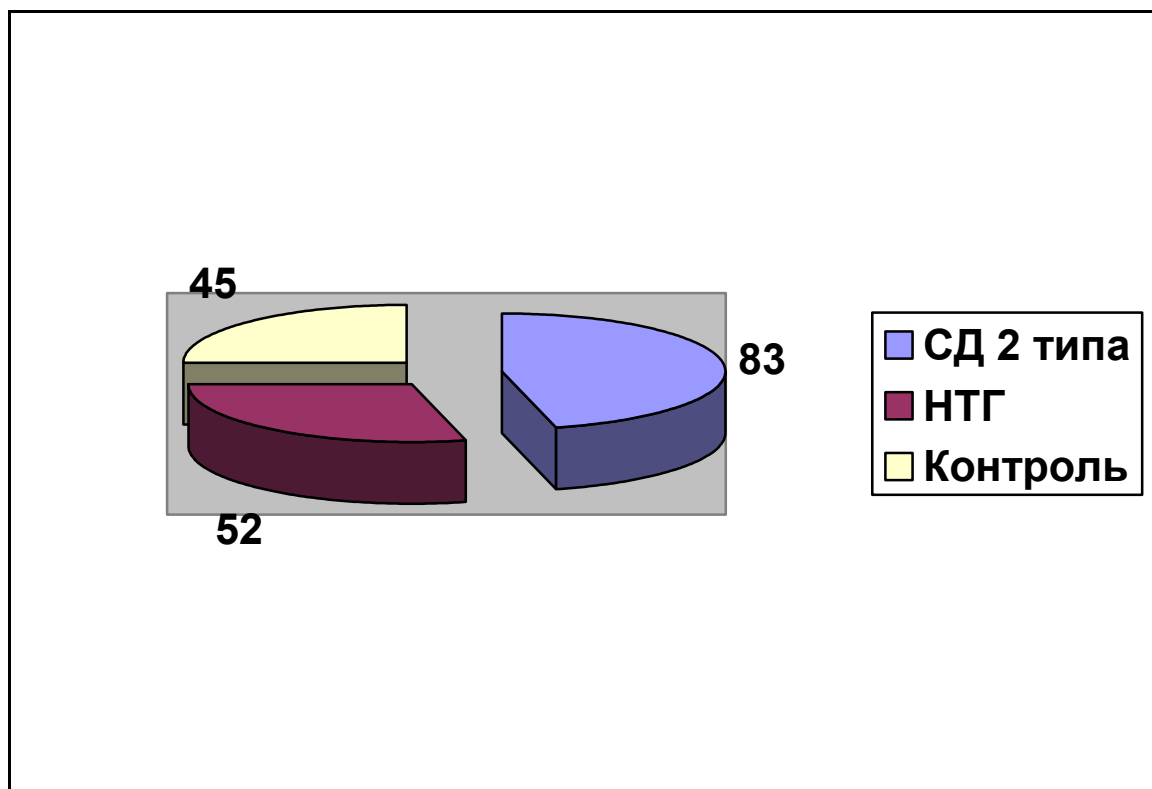


Рисунок 9. Распределение пациентов по группам исследования.

### **Алгоритм обследования пациентов (методики обследования).**

По результатам проведенной работы нами был выбран наиболее оптимальный алгоритм обследования пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений. В алгоритм включены стандартные методы обследования пациентов, дополненные методами радионуклидной диагностики.

Перечень необходимых мероприятий включает в себя:

1. Сбор жалоб. У пациентов без СД важно обратить внимание на появление таких важных симптомов, как полиурия и полидипсия, повышенное потребление жидкости.
2. Сбор анамнеза. Важно знать о наличии ближайших родственников с СД.
3. Физикальные методы обследования
4. Назначение биохимического анализа крови на глюкозу.
  - 4.а. При превышении уровня глюкозы в биохимическом анализе крови назначается забор крови для определения уровня гликированного гемоглобина.
  - 4.б. При превышении уровня гликированного гемоглобина необходимо назначить радионуклидные исследования почек и миокарда для выявления ранних изменений сосудов почек и миокарда. Перед проведением ВЭМ-пробы в рамках перфузионной ОФЭКТ миокарда необходимо оценить степень развития сердечно-сосудистых осложнений у пациента.

При наличии у пациента СД 2 типа в анамнезе необходимо уточнить, зарегистрированы ли уже ранние сосудистые осложнения. В случае если у пациента выявлен сахарный диабет 2 типа без осложнений, область нашего интереса затрагивало выявление нефропатий и/или ранних изменений перфузии миокарда левого желудочка.

Алгоритм обследования пациентов представлен на рисунке 10.

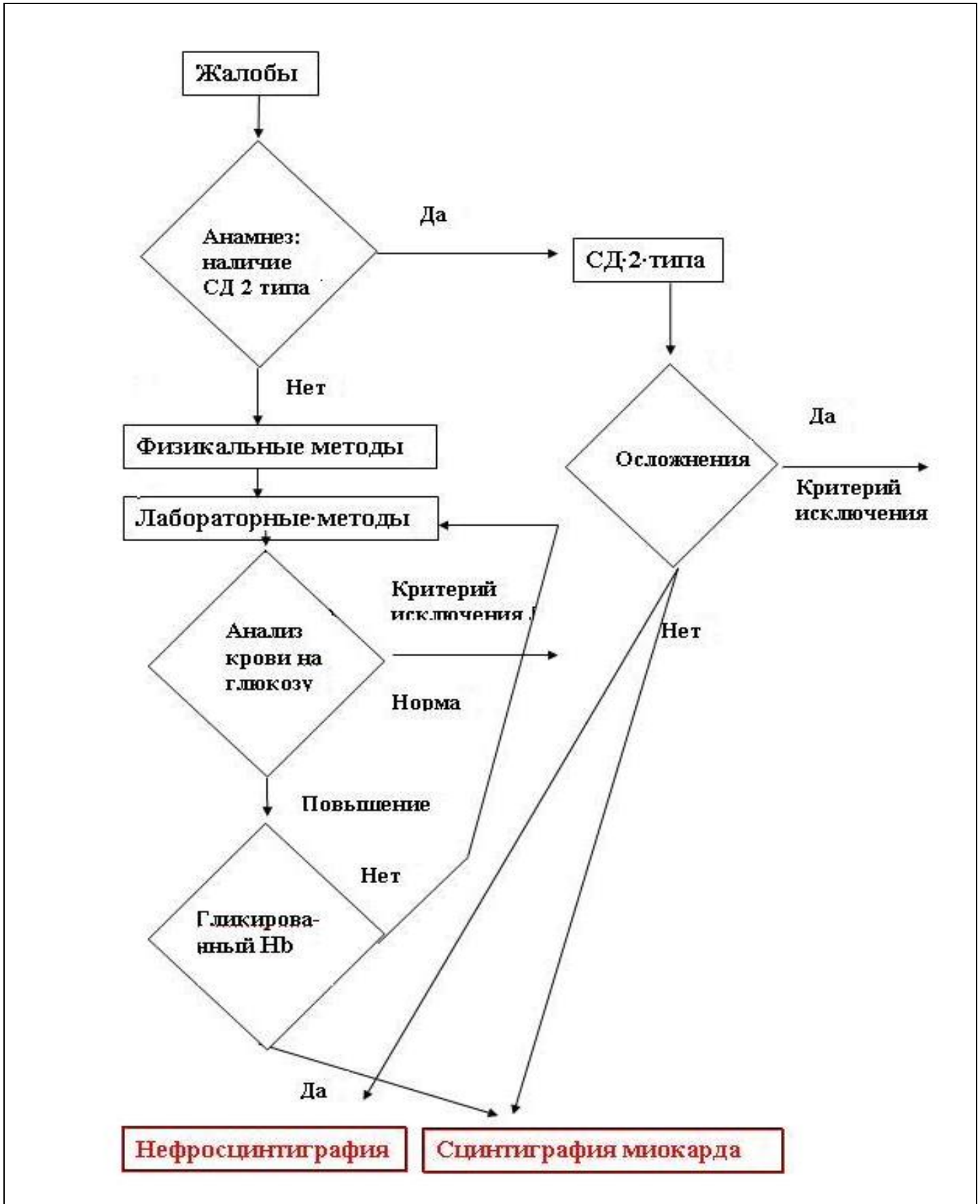


Рисунок 10. Алгоритм обследования пациентов.

### **III.1. Радионуклидные исследования почек.**

В группе пациентов с СД 2 типа радионуклидные исследования почек проведены у 37 человек. Из них 25 была проведена динамическая нефросцинтиграфия, 12-ти статическая сцинтиграфия почек с ангиографией, из них у 5 пациентов были проведены оба вида исследований.

В группе пациентов с НТГ радионуклидные исследования почек были выполнены у 21 человека. У 17-ти из них была проведена динамическая нефросцинтиграфия, статическая сцинтиграфия почек с ангиографией была выполнена 4-ым пациентам.

В группе контроля радионуклидные исследования почек были проведены 20 пациентам, этим пациентам была выполнена динамическая нефросцинтиграфия.

#### **III.1.1 Результаты динамической нефросцинтиграфии в исследуемых группах пациентов.**

Динамическая нефросцинтиграфия проводилась в строгом соответствии с методикой, описанной в гл. II, п.4.1.

При проведении динамической нефросцинтиграфии нами учитывались следующие параметры:

1. Время достижения максимума кривой ( $T_{max}$ )
2. Период полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ )
3. Оценка перфузии в паренхиме почек (0-перфузия в пределах нормы, 1-снижение перфузии почечной паренхимы)
4. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)
5. Наличие или отсутствие задержки выведения РФП (0-отсутствие задержки выведения РФП, 1- наличие задержки выведения РФП)
6. Оценка функциональной способности почечной паренхимы.

#### **Количественная оценка сцинтиграмм.**

При количественной оценке реносцинтиграмм использовались следующие основные показатели:



-Время достижения максимального накопления РФП ( $T_{\max}$ ) (отражает фильтрационную способность почек)

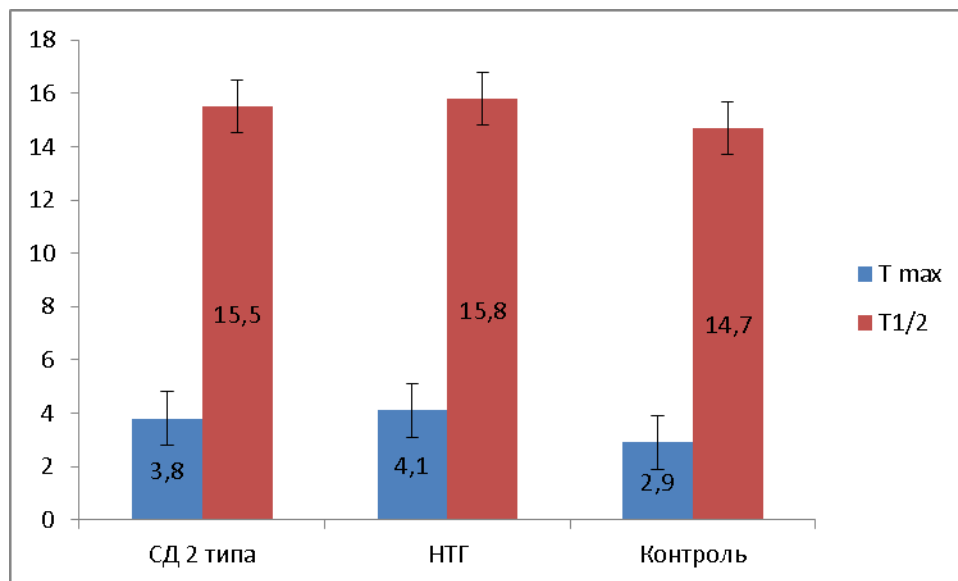
-Период полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ ) (время, за которое происходит уменьшение в 2 раза максимальной активности, зарегистрированное над областью почки).

Данные представлены в таблице 12 и на рисунке 11.

**Таблица 12 Количественные показатели, определяемые при ДНСГ в исследуемых группах**

Группы	$T_{\max}$ (мин)			$T_{1/2}$ (мин)		
	min	max	$M \pm m$	Min	max	$M \pm m$
СД 2 типа	3,2	6,1	$3,8 \pm 0,4$	16,1	18,1	$15,5 \pm 1,3$
НТГ	3,7	5,8	$4,1 \pm 0,5$	15,2	17,0	$15,8 \pm 1,4$
Контроль	2,8	5,1	$2,9 \pm 0,3$	14,0	16,2	$14,7 \pm 1,3$

Наибольшее значение  $T_{\max}$  отмечалось в группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Минимальный уровень  $T_{\max}$  был отмечен в группе контроля. Значение периода полувыведения РФП в исследуемых группах колебалось на уровне 15~16 мл/мин. и в группах исследования мало отличалось от значений в группе контроля.



**Рисунок 11. Время достижения максимального накопления РФП ( $T_{\max}$ ) в исследуемых группах и группе контроля.**

Как следует из анализа данных, приведенных в таблице 12 и на рисунке 11, исследуемые параметры колебались незначительно. Так, значения  $T_{\max}$  находились в пределах от 2,8 до 6,1 мин. во всех исследуемых группах, среднее значение  $3,1 \pm 0,3$  мин. В основном, исследуемый параметр соответствовал нормальным значениям (только у 2-х пациентов параметры незначительно превышали верхнюю границу нормы).

Показатели периода полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ ) в исследуемых группах так же не превышали норму, за исключением 3 пациентов, у которых исследуемый показатель незначительно превышал нормальные значения.

Перфузия почечной паренхимы оценивалась при анализе данных ангиосцинтиграфии (при проведении ангиофазы). Методика проведения ангиосцинтиграфии почек описана в гл. II, п. 4.1. Оценка перфузии производилась по высоте амплитуды кривых активность-время с обеих почек за время первого прохождения РФП. Данные представлены в таблице 13.

**Таблица 13. Оценка перфузии в паренхиме почек (0-перфузия в пределах нормы, 1-снижение перфузии почечной паренхимы)**

Группы исследования	Кол-во пациентов	Перфузия
СД 2 типа	25	1
НТГ	17	0
Контроль	20	0

В группе пациентов с СД 2 типа практически у всех исследуемых пациентов отмечалось незначительное либо умеренное снижение перфузии одной из почек. У пациентов из группы с НТГ и группы контроля перфузия обеих почек была в пределах нормы.

### Скорость клубочковой фильтрации.

Скорость клубочковой фильтрации при проведении динамической нефросцинтиграфии определялась по методу Gates. Методика определения СКФ при проведении ДНСГ подробно описана в гл. II, п.4.1. Данные по СКФ в исследуемых группах представлены в таблице 14.

**Таблица 14. Показатели СКФ при проведении ДНСГ в исследуемых группах**

Группы	СКФ (мл/мин)		
	min	max	M ± m
СД 2 типа (n=25)	23,5	59,6	42,7±15,9
НТГ (n=17)	31,7	68,7	50,4±16,5
Контроль(n=20)	43,1	99,1	71,9±25,7

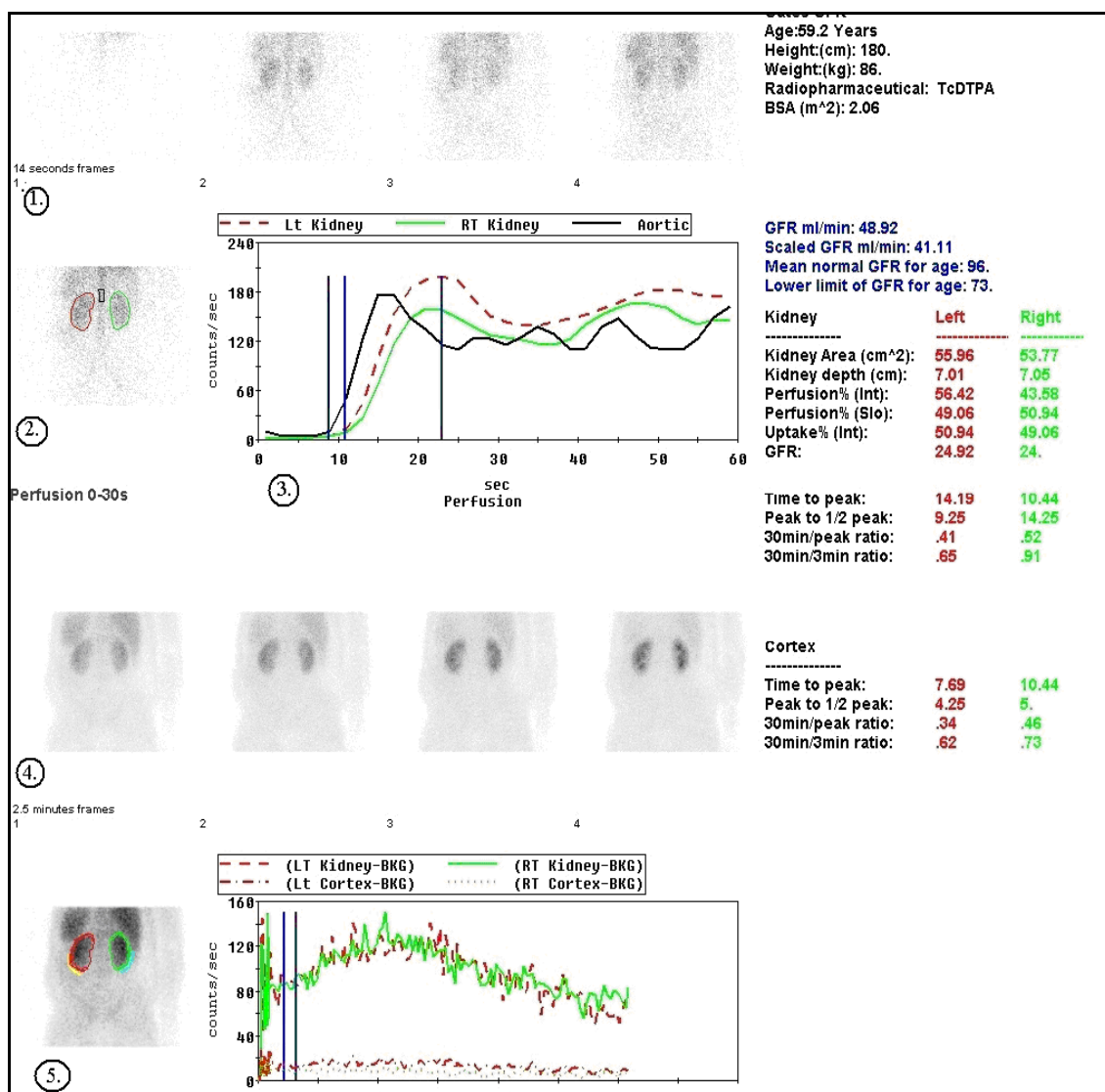
В исследуемых группах при проведении ДНСГ уровень СКФ по методу Gates колебался в пределах 41~51 мл/мин. В обследуемых группах значения показателя имели тенденцию к снижению по сравнению со значениями параметра, зарегистрированного в группе контроля. Полученные изменения статистически значимы при сравнении показателя СКФ у пациентов в группе с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с показателями в контрольной группе, что подтверждено статистической обработкой данных. Минимальные значения СКФ были отмечены в группе пациентов с СД 2 типа и составили 26,8 мл/мин. Максимальные значения этого параметра были отмечены в группе контроля и составили 97,6 мл/мин.

Как видно из таблицы 14, СКФ имеет тенденцию к снижению в группе пациентов с СД 2 типа, полученные данные статистически значимы согласно U-критерию Манна–Уитни,  $p = 0,0004$ . Критерий Манна-Уитни был выбран в соответствии со статистическим анализом, описанным в гл. II, п.5. У

пациентов с нарушением толерантности к глюкозе СКФ снижена незначительно, у пациентов группы контроля значения этого показателя приближаются к нормальным.

### Задержки выведения РФП.

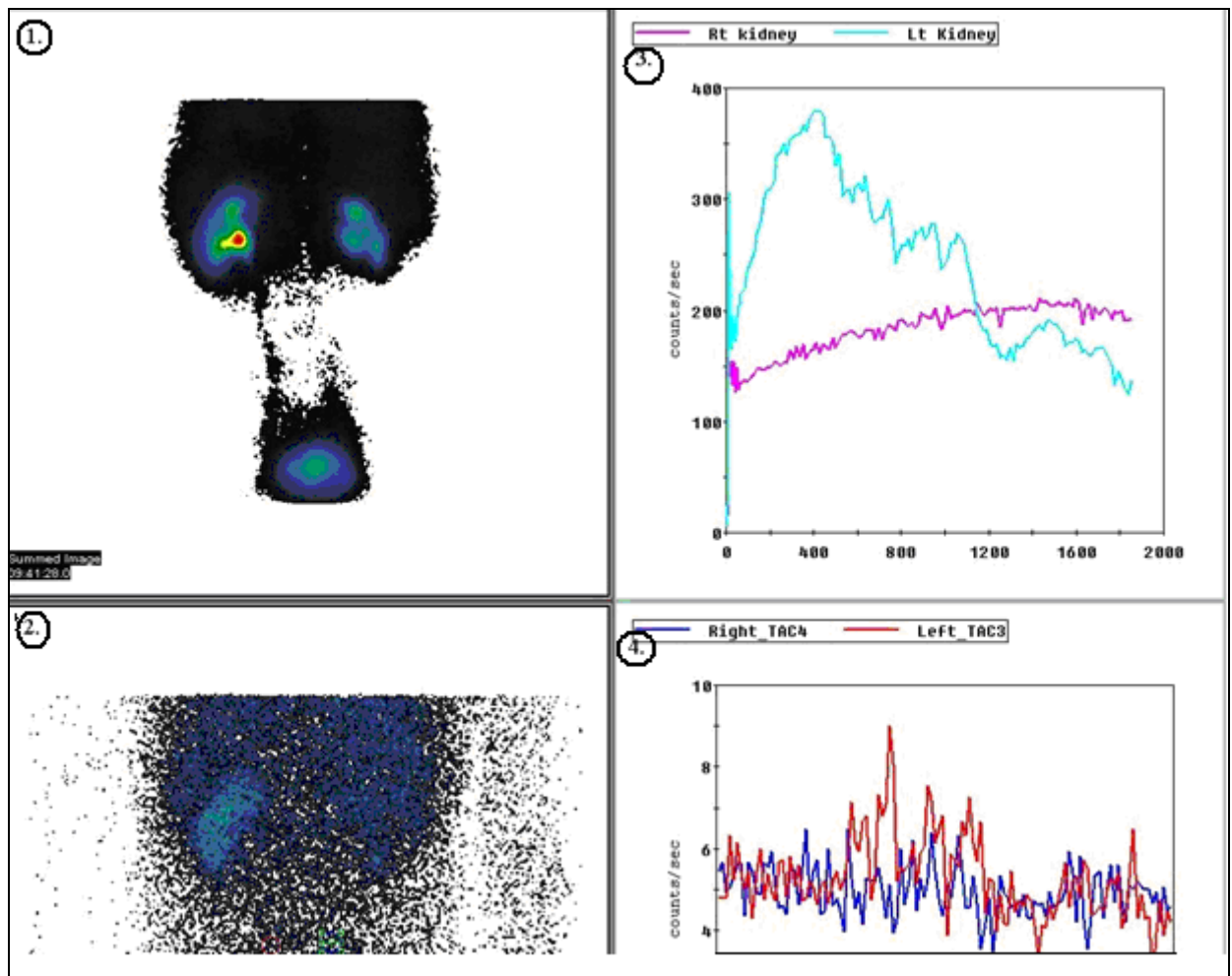
Наличие задержек выведения РФП из чашечно-лоханочной системы почек и мочеточников определяется визуально по задержке индикатора. Пример сцинтиграммы с задержкой выведения РФП в чашечно-лоханочной системе представлен на рисунке 12.



**Рисунок 12. Пример сцинтиграммы с задержкой выведения РФП в ЧЛС.** 1. Сцинтиграмма почек и магистральных сосудов на 14й секунде после введения РФП. 2. Суммарная сцинтиграмма, отражающая перфузию почек с 0 по 30ю секунду. 3. Кривая перфузии активность-время обеих почек 4. Сцинтиграмма почек спустя 2,5 минуты после введения РФП 5. Суммарная сцинтиграмма,

отражающая накопление РФП в почках 6. Кривая активность-время, отражающая накопление и выведение РФП.

Согласно методике проведения исследования (гл. II, п.4.1.) в случае, если врач-радиолог, проводивший динамическую нефросцинтиграфию, при визуальном контроле не уверен в достоверности наличия задержки, то выделялась область интереса в месте локализации предполагаемой задержки выведения РФП, и контралатеральной области. Дополнительно строились кривые активность/время с этих областей интереса, при сравнении которых подтверждалось наличие или отсутствие задержки. Пример построения кривой выведения РФП на рисунке 13.



**Рисунок 13. Пример построения кривой активность-время с области интереса и контралатеральной стороны.** 1. Суммарное изображение всех кадров ДНСГ 2. Сцинтиграмма 2й фазы исследования, на которой выделены области интереса(средняя треть правого мочеточника и контралатеральная сторона) 3. Кривые активность-время с левой и правой почек, в правой почке определяется задержка выведения РФП (кривая «накопительного типа») 4.

Построение кривых активность-время с областей интереса (средние трети правого и левого мочеточников).

Данные о наличии задержек выведения РФП в исследуемых группах представлены в таблице 15.

**Таблица 15. Данные о наличии или отсутствии задержек выведения РФП в исследуемых группах (0-отсутствие задержки выведения РФП, 1- наличие задержки выведения РФП).**

Группы исследуемых пациентов	Количество пациентов	Задержки выведения РФП (0- отсутствие, 1- наличие)
СД 2 типа	25	0/1
НТГ	17	0
Контроль	20	0

При анализе данных, представленных на таблице 15, выявлено, что задержек выведения РФП в исследуемых группах практически не отмечалось, за исключением 3 пациентов из группы с СД 2 типа, у которых были отмечены кратковременные задержки выведения РФП.

Оценка функциональной способности обеих почек производилась по совокупности полученных результатов ДНСГ. Сводные данные результатов динамической нефросцинтиграфии приведены в таблице 16.

**Таблица 16 Показатели, полученные при проведении ДНСГ**

Группы пациентов	$T_{\max}$	$T_{1/2}$	Перфузия (0-N, 1 - снижение)	СКФ (мл/мин)	Задержки (0-отс., 1-нал.)	Функ. способ. (0- N, 1 - снижение)
СД 2 типа (n=25)	3,8±0,4	15,5±1,3	1	42,7±15,9	0/1	1
НТГ (n=17)	4,1±0,5	15,8±1,4	0	50,4±16,5	0	0
Контроль (n=20)	2,9±0,3	14,7±1,3	0	71,9±25,7	0	0

Как видно из таблицы 16, снижение функциональной способности почек отмечается практически у всех пациентов из группы СД 2 типа, у пациентов с

НТГ тенденция снижения функциональной способности почек менее выражена. В группе контроля показатели функциональной способности почек близки к норме или в пределах нормы.

При анализе сцинтиграмм практически у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа было выявлено снижение количества функционирующей паренхимы почек по сравнению с пациентами группы сравнения (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,03$ ). У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе значимого снижения количества почечной паренхимы выявлено не было (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,23$ )

Критерии выбраны в соответствии со статистическим анализом описанном в гл. II, п.5., и для сравнительной оценки количества функционирующей паренхимы был использован критерий  $\chi^2$  Пирсона.

### **III.1.2 Результаты статической сцинтиграфии почек с ангиографией в исследуемых группах пациентов.**

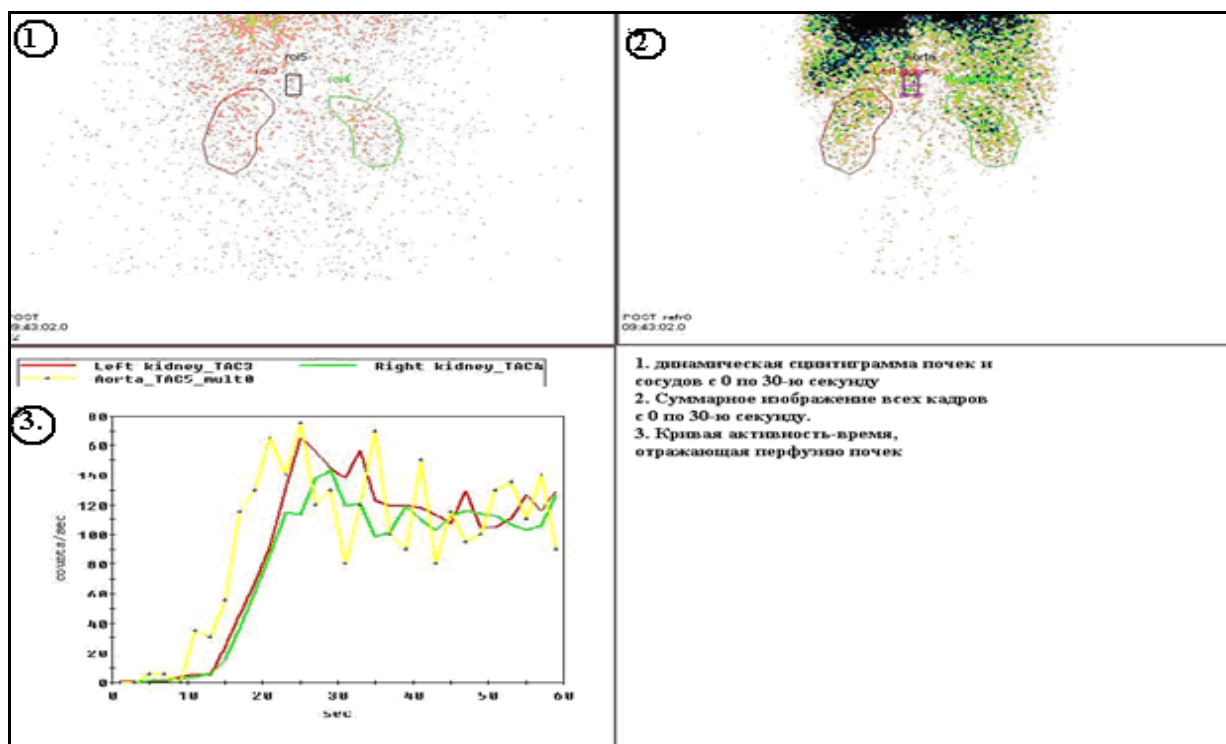
Статическая сцинтиграфия почек с ангиографией проводилась в строгом соответствии с методикой, описанной в гл. II п.5.2. С помощью этого метода радионуклидной диагностики было обследовано 16 человек. Из них 12 пациентов относятся к группе 1 (СД 2 типа), 4 пациента относятся к группе 2 (НТГ). У 4-х пациентов было выявлено снижение количества функционирующей ткани обеих почек (2 пациента из группы СД 2 типа, 2 пациента из группы НТГ).

При проведении статической сцинтиграфии почек с ангиографией учитывались следующие параметры:

1. Продольный и поперечный размеры почек
2. Наличие нефроптоза или подвижной почки
3. Количество и размеры зон гипофиксации препарата
4. Патология развития почек
5. Определение количества функционирующей почечной паренхимы в процентном соотношении.

Продольный и поперечный размеры обеих почек были в пределах возрастной нормы практически у всех пациентов, обследованных с помощью статической сцинтиграфии почек с ангиографией. Нефроптоза или подвижной почки у пациентов во всех исследуемых группах выявлено не было. Зоны гипофиксации РФП были выявлены у 3 пациентов (по данным УЗИ заключений – кисты). Все пациенты были включены в исследование, так как критериями исключения из исследования являлись аномалии развития почек, и такой патологии у пациентов исследуемых групп выявлено не было.

Количественное определение функционирующей почечной паренхимы выявило снижение количества функционирующей ткани у 4 пациентов (2 пациента из группы с СД 2 типа, 2 пациента из группы с НТГ). Анализ данных не прямой ангиографии не выявил отклонения от нормальных значений в группах исследования. В результате того, что сцинтиграфическая не прямая ангиография выявляет изменения артериального кровотока только в сосудах крупного калибра, то отсутствие изменений кровотока в них не противоречит наличию нарушений микроциркуляторного русла. Пример сцинтиграммы представлен на рисунке 14.



**Рисунок 14. Непрямая ангиография при статической сцинтиграфии почек.**



При анализе полученных данных статической сцинтиграфии почек определяется выраженная тенденция к снижению количества функционирующей ткани в исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. При статистической обработке полученные результаты недостоверны в связи с небольшой выборкой и требуют дальнейшего изучения. Тем не менее, полученные результаты дают возможность предполагать, что при проведении статической сцинтиграфии почек с ангиографией у остальных пациентов исследуемых групп можно выявить снижение количества функционирующей ткани, рассчитанное количественным методом, тогда как при проведении ДНСГ количество почечной ткани может быть в пределах нормы, так как при этой методике оно определяется косвенно, по амплитуде кривых.

Статическая сцинтиграфия почек с ангиографией – актуальная диагностика функционального состояния почечной паренхимы через определение количества функционирующей ткани почек, является перспективным методом при исследовании пациентов с НТГ и СД 2 типа.

### **III.2. Результаты перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда в исследуемых группах пациентов.**

Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда проводилась в строгом соответствии с методикой, описанной в гл. II, п.4.3.

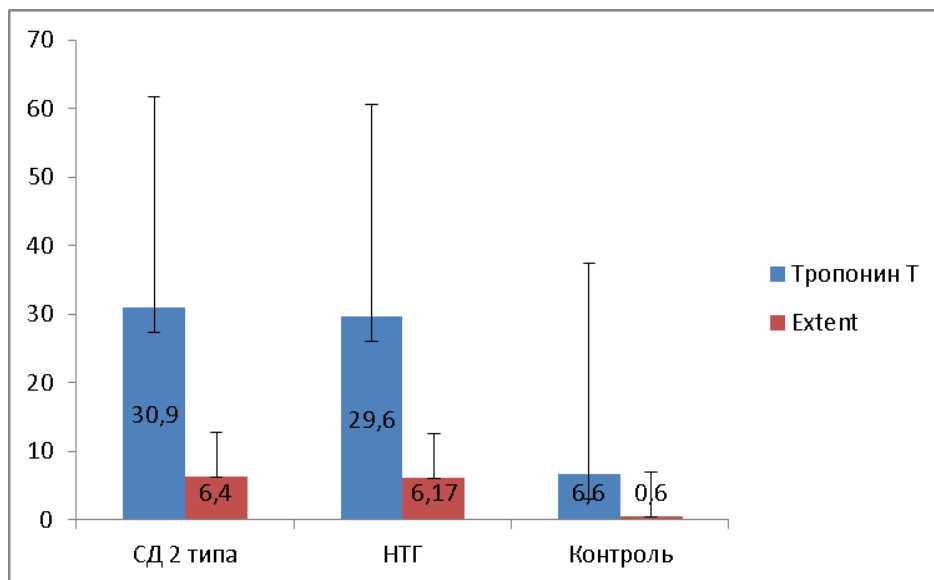
В группе пациентов с СД 2 типа перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда была проведена 58 пациентам. В группе пациентов с НТГ перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда провели 35 пациентам. В группе контроля перфузионную синхронизированную ОФЭКТ миокарда в покое провели 25 пациентам.

Из 180 исследуемых пациентов, совмещенное исследование - перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда в покое и с нагрузкой была проведена 11 пациентам. Из них 4 относились к группе 1 (СД 2 типа), 7 человек к группе 2 (НТГ). При этом обследовании преходящая ишемия была

выявлена у 4 пациентов, из них 3 пациента относятся к группе 1 (СД 2 типа), 1 пациент входит в группу 2 (НТГ).

При проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда оценивались следующие параметры: 1. распространенность повреждения миокарда ЛЖ при исследовании в покое; 2. распространенность повреждения миокарда ЛЖ при исследовании в нагрузке; 3. КДО, КСО, ФВ при исследовании в покое; 4. ФВ при исследовании в нагрузке; 5. оценка сократимости миокарда (motion) (наличие или отсутствие зон гипокинезии) при исследовании в покое; 6. динамика изменений зон гипокинезии при исследовании в нагрузке; 7. наличие или отсутствие стабильного дефекта перфузии (рубца) (0- отсутствие, 1 наличие) при исследовании в покое; 8. наличие преходящих ишемий по результатам исследования в покое и при нагрузке.

Распространенность повреждения миокарда ЛЖ при исследовании в покое оценивалась в процентном соотношении (Extent) по полярным картам. Данные представлены на рисунке 15 и в таблице 17.



**Рисунок 15. Данные о повреждении миокарда ЛЖ (extent) и уровне тропонина Т в исследуемых группах и в группе контроля.**

Значения глубины повреждения миокарда (extent) в исследуемых группах колебались на уровне 6,1~6,5%, в группе контроля не превышали 0,4-0,8 %.

**Таблица 17. Распространенность повреждения миокарда ЛЖ (Extent)**

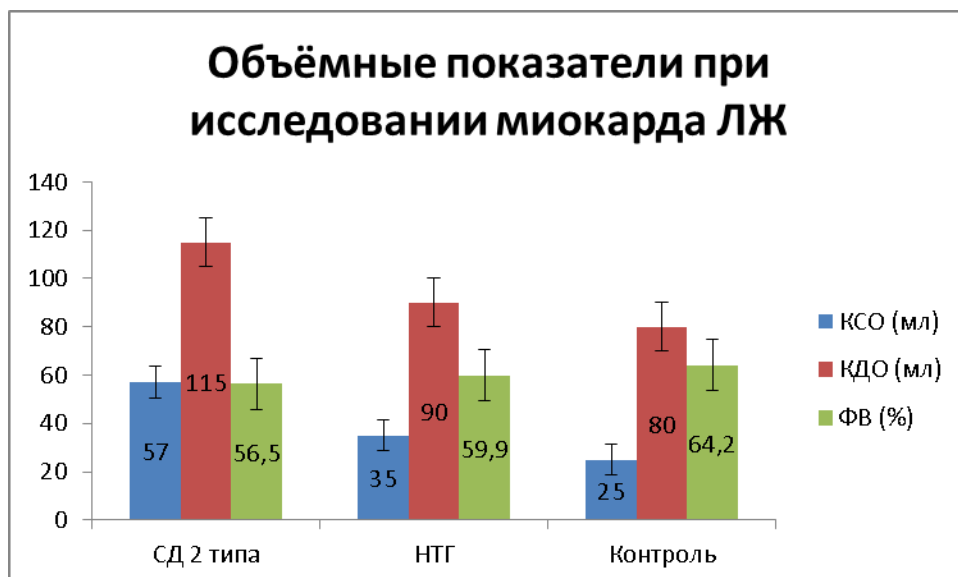
Группы исследования	Количество пациентов	Extent, %
СД 2 типа	25	6,4±3,8
НТГ	35	6,17±4,5
Контроль	25	0,6±0,1**

\*\* p < 0,001

При анализе данных, представленных в таблице 17, выявлено, что средние значения повреждения миокарда в группах пациентов с СД 2 типа и НТГ находились в пределах  $6,4 \pm 3,8$  % и  $6,17 \pm 4,5$  % соответственно. Значения данных отдельных пациентов колебались в очень широких пределах  $34,2 \div 2,5$  %. Процент повреждения миокарда ЛЖ в группе пациентов с СД 2 типа был выше, чем в группе контроля. У пациентов с НТГ процент повреждения миокарда ЛЖ так же выше, чем у пациентов группы контроля. При сравнении полученных результатов в группах исследования между собой данные статистически недостоверны, но значимо отличались от значений в группе контроля. В этой группе средние значения процента повреждения миокарда колебались на уровне  $0,6 \pm 0,1$  %. При сравнении полученных результатов повышение значений в группах исследования по сравнению с группой контроля статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Из 11 пациентов, которым проводилась перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда ЛЖ и в покое, и с нагрузкой, патология была выявлена у 4 человек. Распространенность повреждения миокарда ЛЖ у этих пациентов превышала верхнюю границу нормы (более 10% повреждения миокарда ЛЖ).

При полуколичественном анализе использовалась оценка объёмных показателей: КСО, КДО и ФВ при исследовании миокарда в покое. Данные представлены на рисунке 16 и в таблице 18.



**Рисунок 16. Объёмные показатели при исследовании миокарда ЛЖ в покое.**

При анализе объёмных показателей в исследуемых группах максимальный уровень КСО отмечался в группе пациентов с СД 2 типа (115 мл). Минимальное значение КСО отмечалось в группе контроля (80 мл). Максимальный показатель КДО был зафиксирован в группе пациентов с СД 2 типа (57 мл) Фракция выброса и в исследуемых группах, и группе контроля находилась на уровне нормальных значений.

**Таблица 18. Объёмные показатели при исследовании миокарда ЛЖ в покое**

Группы исследования	КСО (мл)	КДО (мл)	ФВ (%)
СД 2 типа	57 ± 5,8**	115 ± 11,5	56,5 ± 14,2
НТГ	35 ± 6,5*	90 ± 10,1	59,9 ± 15,9
Контроль	25 ± 8,6	80 ± 11,2	64,2 ± 10,6

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,001$

При анализе данных на рисунке 14 и в таблице 18 отмечается увеличение уровня КСО как в группе с сахарным диабетом 2 типа, так и в группе с НТГ по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с СД 2 типа увеличение параметров значений КСО по сравнению с группой контроля статистически значимы ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с НТГ

данные уровня КСО при статистической обработке также статистически значимы ( $p < 0,05$ ), хотя и с меньшей степенью достоверности.

Показатели КДО имеют тенденцию к увеличению как в группе пациентов с СД 2 типа, так и в группе пациентов с НТГ по сравнению с показателями в группе контроля.

Уровень фракции выброса снижается и в группе пациентов с СД 2 типа и у пациентов с НТГ, тогда как фракция выброса у пациентов группы контроля находилась на уровне референсных значений. Однако, полученные данные при статистической обработке недостоверны.

Из пациентов, которым проводилась перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда в покое и с нагрузкой, снижение ФВ в ответ на нагрузку наблюдалось у 4 человек (все из группы СД 2), что свидетельствует о наличии у этих пациентов функциональных изменений миокарда и снижения толерантности к нагрузке.

Также проводилась оценка сократимости миокарда (motion) при перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда ЛЖ в покое. Данные представлены в таблице 19.

**Таблица 19. Оценка сократимости миокарда ЛЖ (motion)**

Группы исследования	Количество пациентов	Motion (mm) (0-отсутствие гипокинеза, 1-наличие)
СД2 типа	58	0/1
НТГ	35	0
Контроль	25	0

Как видно из таблицы 19, в группах пациентов с НТГ и контрольной группы значимые зоны гипокинезии зарегистрированы не были. В группе пациентов с СД 2 типа отмечалось несколько случаев выявления диффузной гипокинезии перегородочной области (3 пациента).

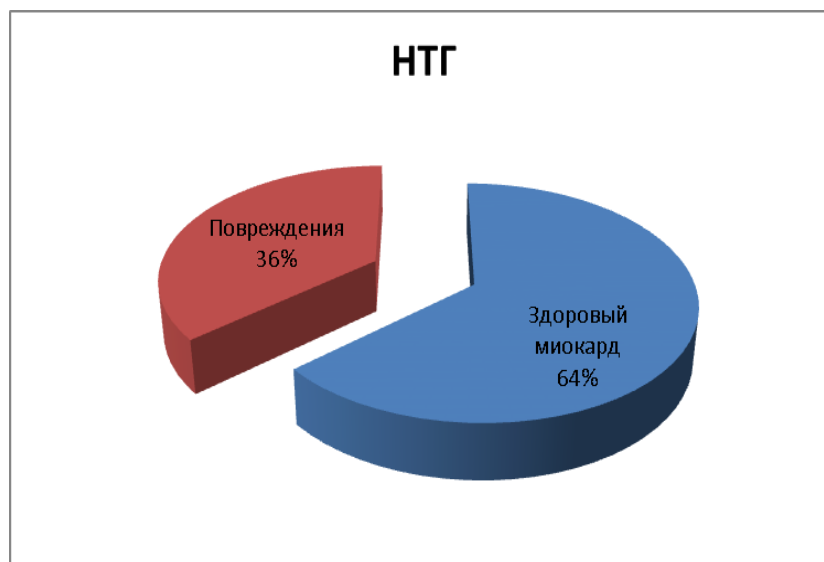
Из пациентов, которым проводилась перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда в покое и с нагрузкой, изменение зон гипокинезии в ответ на нагрузку наблюдалось у 3 человек.

При проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда оценивалось наличие или отсутствие рубцовых изменений миокарда ЛЖ. Данные представлены на рисунках 17,18,19 и в таблице 20.



**Рисунок 17. Частота повреждения миокарда у пациентов с СД 2 типа.**

В группе пациентов с СД 2 типа перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда была проведена 58 пациентам, из них у ~ 30 % были выявлены повреждения миокарда (рис. 17).



**Рисунок 18. Частота повреждения миокарда у пациентов с СД 2 типа.**

Из пациентов с НТГ перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда выполнялась у 35 человек. Повреждение миокарда в этой группе пациентов встречалось в 36 % случаев (рис.18).



**Рисунок 19. Частота повреждения миокарда у пациентов группы контроля.**

В группе контроля при проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда повреждения сердечной мышцы не отмечалось (рис.19).

Сводные данные представлены в таблице 20.

**Таблица 20. Частота рубцовых повреждений (%) при проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда**

Группы исследования	Количество пациентов	Частота встречаемости рубцовых повреждений (%)
СД 2 типа	58	30
НТГ	35	36,3
Контроль	25	0

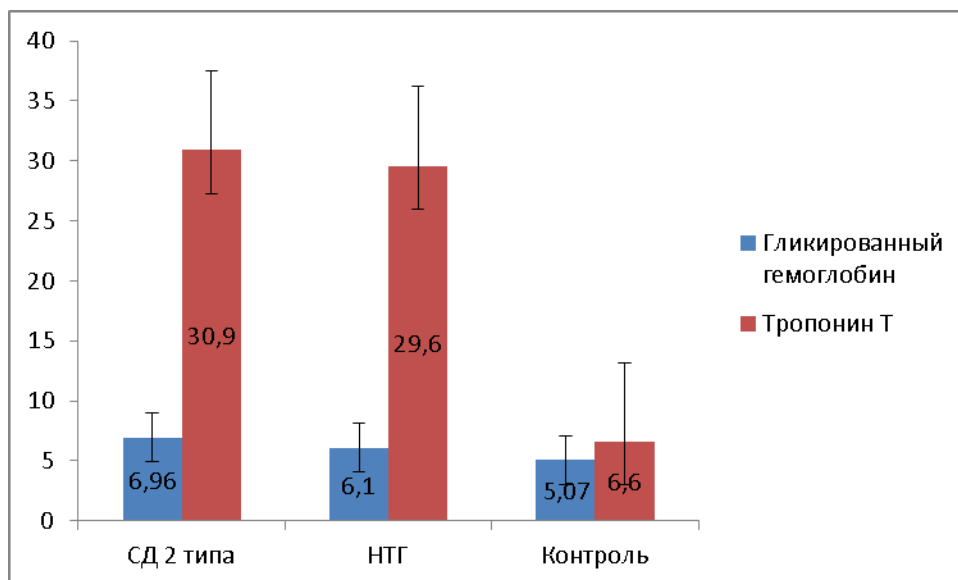
При анализе данных рисунков 16, 17 и 18, а также таблицы 20 отмечается выраженная тенденция увеличения частоты встречаемости повреждения миокарда в группах исследования по сравнению с контрольной группой.

При проведении нагрузочных тестов совместно с перфузионной синхронизированной ОФЭКГ миокарда преходящие ишемии были выявлены у 4-х человек.

### **Сравнение уровня гликированного гемоглобина и тропонина Т в исследуемых группах.**

При попарном сравнении групп с помощью критерия Манна–Уитни (статистический анализ проведен в соответствии с методами, описанными в главе II, п. 2.5.) было показано, что у пациентов группы 1 (пациенты с СД 2 типа) содержание гликированного гемоглобина и тропонина Т в крови было достоверно выше, чем у пациентов группы контроля ( $p=0,01$  и  $p=0,0007$  соответственно). При сравнении достоверные изменения значений показателей также отмечены у пациентов группы 2 (НТГ) и пациентов группы контроля ( $p=0,027$  и  $p=0,0069$  соответственно).

При сравнении двух опытных групп было выявлено более высокое содержание гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа –  $6,96 \pm 2,03$  %, группа с НТГ –  $6,10 \pm 0,80$  % ( $p=0,025$ ), изменения статистически достоверны. Межгрупповые различия по содержанию тропонина Т были недостоверны ( $p=0,38$ ). Данные представлены на рисунке 20.



**Рисунок 20. Значение уровня гликированного гемоглобина и тропонина Т в исследуемых группах.**



Как следует из данных рисунка 20, наибольший уровень гликированного гемоглобина в биохимическом анализе крови наблюдался в группе пациентов с СД 2 типа. У пациентов с НТГ уровень гликированного гемоглобина был несколько ниже, чем в группе с СД 2 типа. Минимальный уровень гликированного гемоглобина отмечался в группе контроля.

В группах пациентов с СД 2 типа и НТГ уровень тропонина Т в биохимическом анализе крови повышен, отличие параметра при сравнении в группах исследования незначительно. У пациентов группы контроля тропонин Т находился на уровне нормальных значений, и существенно ниже значений показателей в группах исследования. При статистической обработке выявлена достоверность между значениями показателей в группах исследования и показателями в группе контроля.

Сводные данные по уровню гликированного гемоглобина и тропонина Т приведены в таблице 21.

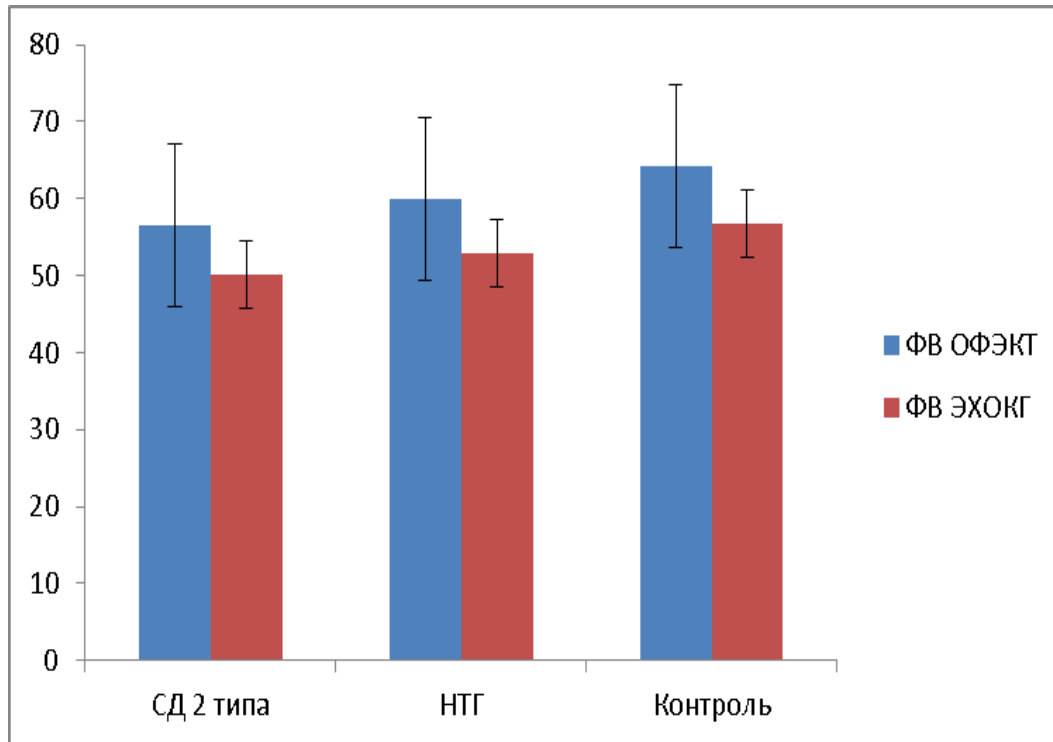
**Таблица 21 Результаты анализа биохимических показателей крови (гликированного гемоглобина и тропонина Т) в исследуемых группах и группе контроля.**

Группы исследования	Гликированный гемоглобин (%) M±m; μ	Тропонин Т (пг/мл) M±m; μ
СД 2 типа (n=58)	6,96±2,03 μ= 6,9	30,9±19,6 * μ= 8,8
НТГ (n=35)	6,1±0,8 μ= 6,1	29,6±10,1 * μ= 10
Контроль (n=25)	5,07±0,6 μ= 5,1	6,6±3,6 μ= 5,5

При сравнении групп пациентов с СД 2 типа и НТГ было выявлено несколько более высокое содержание гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа ( $6,96 \pm 2,03\%$  и  $6,10 \pm 0,80\%$ , соответственно, при  $p = 0,025$ ). Межгрупповые различия по содержанию тропонина Т оказались недостоверными ( $p = 0,38$ ), тогда как превышение тропонина Т в группах исследования по сравнению с контрольной группой статистически достоверно. ( $p = 0,0025$ ).

### Сравнение фракции выброса, полученной при проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда и ЭХОКГ.

Для увеличения достоверности показателей фракция выброса при обследовании пациентов в группах исследования были проведены сравнительные исследования ФВ методом перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда (по методике, описанной в гл. II, п.5.3) и при ЭХОКГ. Данные представлены на рисунке 21 и в таблице 22.



**Рисунок 21. Сравнение ФВ в исследуемых группах при проведении ОФЭКТ миокарда и ЭХОКГ**

Как следует из анализа гистограмм, представленных на рисунке 21, в результате исследования уровня фракции выброса по данным перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда и ЭХОКГ, значимых различий выявлено не было.

**Таблица 22 ФВ, определенная по ЭХОКГ и ОФЭКТ в исследуемых группах.**

Группа исследования	ФВ ЭХОКГ (%) $M \pm m; \mu$	ФВ ОФЭКТ (%) $M \pm m; \mu$
СД 2 типа (n=58)	50,2 ± 8,8; $\mu=52$	56,5 ± 14,2; $\mu=59$
НТГ (n=35)	52,9 ± 9,2; $\mu=56$	59,9 ± 15,9; $\mu=66$
Контроль (n=25)	56,7 ± 4,4; $\mu=58$	64,2 ± 10,6; $\mu=61$

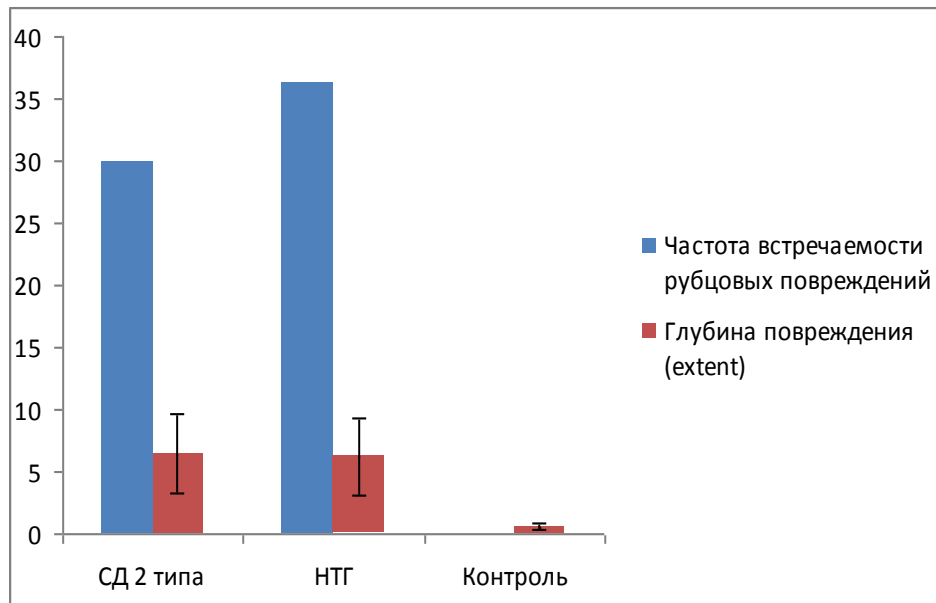
Значимых различий между группами пациентов с нормальным содержанием глюкозы в крови и пациентов с нарушением толерантности к глюкозе по показателю фракции выброса, характеризующей сократительную способность миокарда, не выявили ни для перфузионной ОФЭКТ миокарда, ни для ЭХОКГ.

При сравнении значений показателя в группе контроля и группе пациентов с СД 2 типа наблюдали некоторое снижение ФВ по данным ЭХОКГ (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,01$ ). Межгрупповые различия по показателю по данным перфузионной ОФЭКТ были незначимыми. Также не обнаружили значимых различий по ФВ при сравнении опытных групп между собой при обоих типах исследования.

#### **Частота рубцовых повреждений миокарда ЛЖ и их распространенность по результатам перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда.**

По результатам проведения перфузионной ОФЭКТ миокарда было выявлено, что для пациентов с СД 2 типа частота рубцовых повреждений миокарда (30 %) и глубина повреждений, extent ( $6,4 \pm 10,8$  %) достоверно выше, чем у пациентов группы контроля (0 и  $0,6 \pm 1,1$  % при  $p = 0,02$  при расчете критерия  $\chi^2$  Пирсона и  $p = 0,02$  при расчете U-критерия Манна–Уитни соответственно).

Статистический анализ проведен в соответствии с методами, описанными в гл. II, п 5. Также достоверное увеличение частоты рубцовых изменений и глубины повреждений миокарда мы наблюдали при сравнении значений показателей в группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе с показателями в контрольной группе ( $p = 0,001$  для обоих статистических параметров). При сравнении значений показателей опытных групп значимых различий не выявили. Данные представлены на рисунке 22 и в таблице 23.



**Рисунок 22. Частота рубцовых повреждений и их глубина в исследуемых группах и группе контроля.**

Как следует из рисунка 22, частота рубцовых повреждений в исследуемых группах колебалась на уровне 30 – 36%, глубина повреждения миокарда в этих группах находилась в пределах 6 – 6,5%.

В группе контроля рубцовых изменений выявлено не было. Были выявлены незначительные зоны снижения перфузии глубиной (Extent) не более 1,7%, что является вариантом нормы.

**Таблица 23. Показатели частоты рубцовых повреждений миокарда ЛЖ и их распространенность (extent) в исследуемых группах по результатам проведения перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда.**

Группы исследования	Частота рубцовых повреждений (%)	Extent (%), $M \pm m$ ; $\mu$
СД 2 типа (n=58)	30	6,4±3,8 $\mu=1$
НТГ(n=35)	36,3	6,17±4,5 $\mu=1$
Контроль (n=25)	0	0,6±0,1** $\mu=0$

\*\*  $p < 0,001$

При анализе данных таблицы 23 было выявлено, что полученные результаты статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, при анализе результатов полученных данных учитывались следующие параметры: гликированный гемоглобин, тропонин

T, ФВ по результатам ОФЭКТ и ЭХОКГ, частота рубцовых повреждений миокарда ЛЖ и их распространенность.

Сводные данные приведены в таблице 24.

**Таблица 24 Сводные данные по результатам исследования миокарда ЛЖ**

Группа	HbA1C, %, M±m; μ	Ths, пг/мл, M±m; μ	ФВ ЭхоКГ %, M±m; μ	ФВ ОФЭКТ %, M±m; μ	Частота рубцовых изм-ний, %	Extent %, M±m; μ
СД2	6,96±2,03 μ= 6,9	30,9±19,6 μ= 8,8	50,2±8,8 μ= 52	56,5±14,2 μ= 59	30	6,4±3,8 μ= 1
НТГ	6,1±0,8 μ= 6,1	29,6±10,1 μ= 10	52,9±9,2 μ= 56	59,9±15,9 μ= 66	36,3	6,17±4,5 μ= 1
<b>Контроль</b>	5,07±0,6 μ= 5,1	6,6±3,6 μ= 5.5	56,7±4,4 μ= 58	64,2±10,6 μ= 61	0	0,6±0,1 μ= 0

Таким образом, проведенные исследования показали, что даже при нестойком увеличении уровня глюкозы в биохимическом анализе крови отмечаются микрососудистые изменения (микроангиопатии), проявляющиеся в повреждении почечной паренхимы в группах исследования по сравнению с контрольной группой, полученные данные статистически достоверны.

При исследовании макроангиопатий, в частности при проведении радионуклидного обследования миокарда ЛЖ, отмечается тенденция к выявлению минимального повреждения кардиомиоцитов уже при незначительном увеличении уровня глюкозы крови.

Данные о повреждении миокарда, которые коррелируют с изменениями тропонина T, при повреждении миокарда в исследуемых группах ~ 30-35 %, при полном отсутствии выявленной патологии в группе контроля. При этом статистически достоверных отличий показателей в группах исследования не выявлено. Кроме того, определяемая при сцинтиграфии миокарда ФВ не отличалась как между исследуемыми группами, так и в контрольной группе, и близка к нормальным значениям. Это свидетельствует о том, что выявленные макрососудистые изменения,

которые еще не относятся к гемодинамически значимыми, являются функциональными, а не структурными. Эти функциональные изменения миокарда на начальных этапах могут быть не выявлены другими альтернативными диагностическими методами.

Таким образом, роль радионуклидной диагностики в определении ранних осложнений при сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе неопределима.

## Заключение

За несколько последних десятилетий заболеваемость сахарным диабетом неуклонно растёт. Доступное гастрономическое разнообразие в современном цивилизованном мире ещё больше усугубляет эту проблему. Ежедневно человечеством потребляется большое количество простых углеводов, что приводит в итоге к ожирению. Ожирение же, в свою очередь, является одним из важнейших факторов риска развития сахарного диабета и атеросклероза, что, впоследствии, приводит к увеличению количества сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и т.д.

Сахарный диабет – хроническое заболевание обменного характера, сопровождающееся развитием различного рода сосудистых осложнений (ангиопатий). Диабетические ангиопатии это распространенное поражение кровеносных сосудов при СД, которое поражает как мелкие сосуды (микроангиопатии), так и сосуды среднего и крупного калибра (макроангиопатии). Эти сосудистые осложнения приводят к ранней инвалидизации пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Современный подход к ведению пациентов с СД 2 типа направлен на раннюю постановку диагноза. В этой связи невозможно усомниться в важности своевременной диагностики ранних ангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Эффективность профилактических мероприятий по выявлению поражения органов-мишеней при СД 2 типа и тактика лечения зависит, в том числе, и от своевременного выявления ранних ангиопатий у таких пациентов. В этой связи перед лечащим врачом нередко возникает вопрос, какой же диагностический алгоритм выбрать для поиска ранних осложнений сахарного диабета.

Диагностический алгоритм любого патологического состояния основан на проведении последовательных мероприятий. Врач собирает жалобы пациента, затем устанавливает анамнез жизни и настоящего заболевания.

После сбора жалоб и анамнеза проводится общий осмотр с применением физикальных методов обследования (перкуссии, пальпации и аускультации).

Как известно, правильно и тщательно собранный анамнез жизни и настоящего заболевания в совокупности с имеющимися у пациента жалобами, дают возможность лечащему врачу выставить предположительный диагноз, для подтверждения или опровержения которого он назначает различные лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гормональный профиль и т.д.

После получения первичных результатов лабораторных исследований специалист использует методы функциональной диагностики, лучевых методов исследования и т.д., все инструментальные и лучевые методы диагностики назначаются лечащим врачом согласно медицинским показаниям.

Таким образом, реализуется принцип постановки диагноза «от простого к сложному». К сожалению, такая длительная цепочка лечебно-диагностических мероприятий нередко приводит к увеличению времени и стоимости обследования и лечения. Вот почему так важно уже на первом этапе использовать наиболее эффективный и доступный метод медицинской визуализации.

При обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа для диагностики ранних осложнений используются физикальные методы обследования пациента, лабораторная диагностика, а также различные методы медицинской визуализации, среди которых ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенологическое исследование, компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Все эти методы диагностики направлены на поиск структурных изменений, т.е. на детекцию нарушений, которые уже привели к развитию патологического процесса в тканях.



Методы молекулярной визуализации основаны на внутривенном введении радиоиндикатора, который распределяется в органах и тканях, благодаря чему врач радиолог может выявлять патологические изменения функции участков ткани ещё до появления анатомических или структурных изменений в ней.

В нашей научно-исследовательской работе были использованы именно методы ядерной медицины, которые позволяют выявить нарушение функции органа на ранних стадиях развития заболевания. Использование этих методов позволяет своевременно начать лечение и предотвратить развитие осложнений.

В этой связи, исследование возможностей молекулярной визуализации в поиске ранних ангиопатий является своевременным и актуальным.

Целью нашего исследования являлось определение диагностической эффективности методов радионуклидной диагностики — динамической нефросцинтиграфии и синхронизированной с электрокардиографией (ЭКГ) перфузионной ОФЭКТ миокарда — при выявлении микро- и макроангиопатий почек и сердца у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие задачи:

- по данным динамической и статической нефросцинтиграфии были обнаружены изменения почечной паренхимы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

- по данным перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ определены частота и степень выраженности ишемического и очагово-фиброзного повреждения миокарда у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений.

- проанализированы показатели, характеризующие функцию почечной паренхимы, а также перфузию и функцию миокарда левого желудочка у

пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений в сравнении с группой контроля.

- оптимизирован алгоритм обследования пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа без осложнений путем включения в него определенных методов радионуклидной диагностики.

Для решения поставленных задач была впервые выполнена оценка эффективности радионуклидных методов медицинской визуализации в определении ранних сосудистых осложнений почек и сердца при нарушении толерантности к глюкозе и сахарном диабете 2 типа. Проведено сравнение полученных результатов с данными лабораторных и инструментальных методов диагностики. Было выявлено, что данные лабораторных и инструментальных методов диагностики на начальных этапах развития микро- и макрососудистых осложнений почек и сердца малоинформативны по сравнению с методами радионуклидной визуализации. На основании полученных данных разработаны схемы выполнения радионуклидных методов диагностики в выявлении ранних микро- и макроангиопатий почек и сердца. Были уточнены и систематизированы показания к применению методов молекулярной диагностики в зависимости от стадии заболевания, наличия сопутствующей патологии. Разработан алгоритм комплексного обследования пациентов данной категории, включая методы молекулярной визуализации.

Всего было обследовано 180 пациентов, разделенных на 3 исследуемые группы (пациенты с ранее выявленным СД 2 типа и пациенты с НТГ), включая группу контроля.

Проведены исследования ранних изменений сосудов – микроангиопатий. Для этого применялись методы радионуклидной диагностики почечной паренхимы. В результате было показано, что при радионуклидном исследовании микрососудистые изменения почек выявляются как у пациентов с СД 2, так и у пациентов с НТГ. Эти данные были статистически достоверны при анализе следующих параметров: СКФ

методом Gates и оценка функциональной способности почек при проведении динамической нефросцинтиграфии, различия статистически значимы (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0002$  в группе пациентов с СД 2 типа,  $p = 0,0004$  в группе пациентов с НТГ соответственно). Следует отметить, что в этот период развития заболевания большинство пациентов активных жалоб характерных для заболеваний почек не предъявляло, и патологические изменения другими инструментальными методами не выявлялись.

Полученные данные свидетельствует о том, что методы молекулярной визуализации позволяют выявить патологические изменения на этапе функциональных нарушений, до появления структурных повреждений.

В ходе исследования по данным динамической нефросцинтиграфии были выявлены изменения почечной паренхимы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с группой контроля (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,03$ ), тогда как у пациентов с НТГ значимого снижения количества функционирующей ткани выявлено не было (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,23$ ). Полученные результаты при статистической обработке оказались статистически значимыми только для группы пациентов с СД 2 типа.

При диагностике макроангиопатий, а именно при проведении радионуклидного исследования миокарда ЛЖ, была выявлена тенденция к обнаружению минимального повреждения кардиомиоцитов уже при незначительном увеличении уровня глюкозы крови. При проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда учитывались следующие параметры: гликированный гемоглобин, тропонин Т, ФВ по результатам ОФЭКТ и ЭХОКГ, частота рубцовых повреждений миокарда ЛЖ и их распространенность.

По результатам проведенной работы было показано, что статистически значимыми оказались параметры частоты повреждения миокарда и глубины этого повреждения (extent). Эти показатели были проанализированы в каждой опытной группе в сравнении с группой контроля. В результате выявлено, что в группе пациентов с СД 2 типа частота повреждения

миокарда была близка к 0, а его глубина (extent) составила  $0,6 \pm 1,1$  % при  $p = 0,02$ , при расчете критерия  $\chi^2$  Пирсона и  $p = 0,02$  при расчете U-критерия Манна–Уитни соответственно. В группе пациентов с НТГ  $p = 0,001$  для обоих статистических параметров.

По данным перфузионной томосцинтиграфии миокарда ЛЖ изменения сердечной мышцы были выявлены как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и у пациентов с НТГ. При сравнении значений показателей, отражающих наличие миокардиальных изменений, между опытными группами значимых различий выявлено не было, однако в сравнении с контрольной группой эти изменения показателей оказались статистически значимы. Из этого следует, что уже при незначительном увеличении уровня глюкозы крови отмечается тенденция к выявлению минимального повреждения кардиомиоцитов.

Таким образом, цель нашего исследования, которая заключалась в определении диагностической эффективности радионуклидных методов визуализации в диагностике ранних ангиопатий при повышении уровня глюкозы в крови, была достигнута.

На защиту нами вынесены положения, которые получили подтверждение в результате всесторонней обработки результатов исследований. Было показано, что:

- по данным динамической нефросцинтиграфии выявлены статистически значимые изменения почечной паренхимы как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и у пациентов с НТГ;

- данные перфузионной томосцинтиграфии миокарда свидетельствуют о том, что изменения сердечной мышцы выявлены и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и у пациентов с НТГ;

- по результатам проведенной научно-исследовательской работы рекомендуется назначать динамическую нефросцинтиграфию всем пациентам с нарушением толерантности к глюкозе в рамках диспансерного

наблюдения для выявления ранних изменений в сосудах почек и функциональности почечной ткани;

- перфузионная ОФЭКТ миокарда может быть назначена при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявленные ранние изменения в сосудах почек и оценка функциональности почечной ткани в рамках диспансерного наблюдения пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, сделают возможным раннюю диагностику и адекватную терапию.

Перфузионная синхронизированная ОФЭКТ миокарда может быть назначена при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и отсутствии противопоказаний к проведению нагрузочных проб.

По результатам нашей работы были определены показания к использованию методов молекулярной визуализации в выявлении ранних микро- и макроангиопатий при нарушении толерантности к глюкозе и сахарном диабете 2 типа. Был разработан, обоснован и внедрен в клиническую практику алгоритм комплексного радионуклидного обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа. Предложенный диагностический алгоритм позволит осуществить своевременное выявление патологических изменений и выбор подходящих профилактических мер и раннего лечения микро- и макроангиопатий при СД 2 типа, и может быть рекомендован к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений.

Разработанный оптимальный алгоритм обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа, дополнен методами ядерной медицины. Таким образом, современное диагностическое оборудование и новые радиофармпрепараты позволили проводить раннюю диагностику микро-и макроангиопатий. Это, в свою очередь, дает возможность верифицировать минимальные изменения в органах-мишенях, еще до появления выраженных структурных изменений, а значит улучшать прогноз течения заболевания и повысить качество жизни пациентов.

## Выводы

1. При изучении функциональных изменений почечной паренхимы выявлено, что СКФ у пациентов с НТГ составляет  $50,4 \pm 16,5$  мл/мин, у пациентов с СД 2 типа  $42,7 \pm 15,9$  мл/мин соответственно. Снижение количества функционирующей паренхимы почек выявлено у всех пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами группы контроля (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,03$ ). У пациентов с НТГ значимое снижение количества почечной паренхимы отсутствует (критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,23$ ).

2. При проведении динамической нефросцинтиграфии показатели СКФ и функциональной способности почек значимо отличаются в группах пациентов с СД 2 типа и пациентов с НТГ (U-критерий Манна–Уитни,  $p = 0,0002$ ,  $p = 0,0004$ , соответственно) от группы контроля, что является подтверждением валидности метода при использовании его в клинической практике.

3. Средние значения повреждения миокарда при проведении перфузионной синхронизированной ОФЭКТ в группах пациентов с СД 2 типа и НТГ находились в пределах  $6,4 \% \pm 3,8 \%$  и  $6,17 \% \pm 4,5 \%$  соответственно. Отмечается выраженная тенденция увеличения частоты повреждения миокарда в группах исследования по сравнению с контрольной группой (для группы пациентов с СД 2 типа 30,0%, для группы пациентов с НТГ 36,3% соответственно).

4. Сравнение показателей гемодинамики при перфузионной ОФЭКТ и ЭХОКГ исследованиях выявило, что средние значения уровня ФВ (%) для группы пациентов с СД и НТГ составили  $56,5 \% \pm 14,2 \%$  и  $59,9 \% \pm 15,9 \%$  соответственно. В результате исследования уровня фракции выброса по данным перфузионной синхронизированной ОФЭКТ миокарда и ЭХОКГ, значимых различий выявлено не было.

5. Алгоритм комплексного обследования пациентов с НТГ и СД 2 типа для ранней диагностики микро-и макроангиопатий должен включать методы ядерной медицины, что дает возможность определить и выявить

минимальные нарушения в органах-мишенях, еще до появления выраженных структурно-анатомических изменений, а значит улучшить прогноз течения заболевания и повысить качество жизни пациентов.

## **Практические рекомендации**

В случае выявления нарушения толерантности к глюкозе у пациентов при диспансерном обследовании рекомендуется назначать динамическую нефросцинтиграфию для выявления доклинических изменений со стороны сосудов почек и минимальных функциональных нарушений почек.

Проведение перфузионной ОФЭКТ миокарда, синхронизированной с ЭКГ в покое и в сочетании с нагрузочной пробой у пациентов с НТГ рекомендуется для выявления минимального нарушения перфузии и поиска скрытой ИБС, при наличии факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и отсутствии противопоказаний для проведения нагрузочных проб.

Пациентам с установленным диагнозом СД 2 типа без осложнений необходимо назначение динамической нефросцинтиграфии для выявления начальных изменений функции почек.

У пациентов с СД 2 типа без осложнений рекомендуется проведение перфузионной ОФЭКТ миокарда с ЭКГ синхронизацией в покое и с нагрузочной пробой для выявления нарушения перфузии и выявления приходящей ишемии миокарда.



### Список используемой литературы

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечнососудистых заболеваний // Журнал сердечная недостаточность. – 2004. – Т.4 – №1. – С. 21 -22.
2. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте // Кардиология. – 2001. – №5. – С. 1–5.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учеб.пос.-2-е изд.,перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1032 с.
4. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Русский медицинский журнал. – 2014. – №13. – С. 954.
5. Анциферов М.Б. [и др]. Осложнения сахарного диабета. под ред. И.И. Дедова. / М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, Т.М. Миленьякая, М.: Эндокринологический научный центр Российской Академии Медицинских Наук, 1995. – 21 с.
6. Анциферов М.Б., Староверова Д.Н. Методы диагностики и лечения диабетической макроангиопатии // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11. – № 27. – С. 1–7.
7. Арутюнов Г.Л. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему // Сердце. – 2005. – Т. 4. - № 1. - С. 4–11.
8. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. – 384 с.
9. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72. – №. 10. – С. 5-10.
10. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета // Качество жизни. Медицина. – 2003. – С. 10-15.

11. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Новикова И.М. Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 20. – С. 1036–1038.
12. Гриффин Б., Тополь Э. Кардиология, пер.с англ. М.: Практика, 2008. – 1248 с.
13. Дедов И.И. и др. Болезни органов эндокринной системы под ред. И.И. Дедова / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова, М.: Медицина, 2000. – 568 с.
14. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. (8-й выпуск). М.: УП ПРИНТ, 2017. 112 с.
15. Древаль, А.В., Мисникова, И.В., Барсуков И.А. [и др.] Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики. // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С 116–121.
16. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. – 287 с.
17. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоровье, 1998. – 320 с.
18. Знаменский И.А. [и др.]. Проведение статической сцинтиграфии почек для определения функционального состояния почечной паренхимы. // Медицинская визуализация. Специальный выпуск. Материалы III Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2009». – 2009. С. 164–165.
19. Кондаков А.К., Страбыкина Д.С., Знаменский И.А. Применение димеркаптоянтарной кислоты, меченой  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$  DMSA) для диагностики заболеваний почек.// Материалы VII научно – практической конференции с международным участием и специализированная выставка «Лучевая диагностика и научно – технический прогресс в урологии». –

Москва, 2011. – Т.1. - №2. – С.106-107.

20. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, Томск.: СТТ, 2010. – 418 с.

21. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. // Сердце. - 2002. – Т. 1. - № 6. - С. 276–282.

22. Мухин Н.А, Моисеев В.С, Козловская Л.В [и др.] Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 4. – С. 8-20.

23. Сергиенко В. Б. [и др.] Методические рекомендации Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда //Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. - №2. – С. 6-21.

24. Славнов В.Н., Савицкий С.Ю. Радионуклидные методы в диагностике осложнений сахарного диабета // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 2. - № 4. – С. 4.

25. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. - № 8. - С. 90–93.

26. Страбыкина Д.С. [и др.]. Роль методов ядерной медицины в ранней диагностике ангиопатий при сахарном диабете 2 типа. // Материалы VIII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014». – Москва. – 2014. – Т. 3. - №2. – С. 134.

27. Таджиева Д.Ч. [и др.]. Динамическая реносцинтиграфия и радионуклидная ангиография в диагностике доклинических форм диабетической нефропатии // Укр. радиол. журнал. – 1999. – Т. 7. - № 3. - С. 254–258.

28. Харина Д.С., Сервули Е.А., Полетаева Т.А., Кондаков А.К., Знаменский И.А. Комплексная радионуклидная диагностика ранних осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Вестник РНЦ РР МЗ РФ. – 2015. – Т.15. [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/kharina\\_v15.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/kharina_v15.htm)
29. Юдин А.Л. [и др.]. Радионуклидная диагностика. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Под. ред. А.Л. Юдина / А.Л. Юдин, Н.И. Афанасьева, И.А. Знаменский, Н.А. Семенова, И.О. Томашевский [и др.], М.: Издательский дом: русский врач, 2012. – 96 с.
30. Пат. 2270605С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/00 (2006.01). Способ оценки жизнеспособности почечной паренхимы / Яцык С.П., Зубовский Г.А., Фомин Д.К; заявитель и патентообладатель Москва. Государственное учреждение Научный центр здоровья детей РАМН. - № 2004118433/14 ; заявл. 18.06.2004; опубл. 27.02.2007.
31. Asampa W. [et al.]. Myocardial perfusion imaging and risk classification for coronary heart disease in diabetic patients. The IDIS study: a prospective, multicentre trial // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2012. – Vol. 39. - № 3. – P. 387–395.
32. Aggarwal A., Aggarwal S., Sharma V. Cardiovascular Risk Factors in Young Patients of Coronary Artery Disease: Differences over a Decade. // Journal of cardiovascular and thoracic research. - 2014. – Vol. 6 - № 3. – P. 169–173.
33. Aggarwal J., Kumar M. Prevalence of Microalbuminuria among Rural North Indian Population with Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin and Smoking // J Clin Diagn Res. – 2014. – Vol. 8. - № 7. – P. CC11-3.
34. Akbari C.M. [et al.]. Diabetes and peripheral vascular disease // Journal of Vascular Surgery. – 1999. – Vol. 30. - № 2. – P. 373–384.
35. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation //

Diabetic Medicine. – 1998. – Vol. 15. - № 7. – P. 539–553.

36. Bergis D. [et al]. Coronary artery disease as an independent predictor of survival in patients with type 2 diabetes and Charcot neuro-osteoarthropathy // *Acta diabetologica*. – 2014. – Vol. 51. – №. 6. – P. 1041-1048.

37. Bolus N.E. Nuclear Medicine Instrumentation // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. - 2010. - Vol. 38. - № 3. - P. 172–173.

38. Bornfeldt K.E. 2013 Russell Ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2014. - Vol. 34. - № 4. - .P 705–714.

39. Bourne R.R.A. [et al]. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis // *The Lancet Global Health*. - 2013. - Vol. 1 - № 6. - P. e339–e349.

40. Bourque J.M., Beller G.A. Stress Myocardial Perfusion Imaging for Assessing Prognosis: An Update // *JACC: Cardiovascular Imaging*. - 2011. - Vol. 4. - № 12. - P. 1305–1319.

41. Buturović-Ponikvar J., Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. // *European journal of radiology*. - 2003. - Vol. 46. - № 2. P. 115–122.

42. Cade W.T. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. // *Physical therapy*. - 2008. - Vol. 88. - № 11. - P. 1322–1335.

43. Camici P.G., Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction // *New England Journal of Medicine*. - 2007. - Vol. 356. - № 8. - P. 830–840.

44. Çelik T. [et al.]. Comparison of the Relative Renal Function Calculated with <sup>99m</sup>Tc-Diethylenetriaminepentaacetic Acid and <sup>99m</sup>Tc-Dimercaptosuccinic Acid in Children. // *World journal of nuclear medicine*. - 2014. - Vol. 13. - № 3. - P. 149–153.

45. Chantelau E. A., Grützner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot // *Swiss Med Wkly*. – 2014. – Vol. 144. – P.

w13948.

46. Chen X. [et al.] In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria // *Frontiers of medicine*. – 2014. – Vol. 8. – №. 4. – P. 471-476.
47. Chiang H.H. [et al.]. All-cause mortality in patients with type 2 diabetes in association with achieved hemoglobin a1c, systolic blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol levels // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9. - № 10. - P. e109501.
48. Chipkin S.R. [et al.]. Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus // *Am J Cardiol*. - 1987. - Vol. 59. - № 1. - P. 61–65.
49. Cho E.H. [et al.]. Sleep disturbances and glucoregulation in patients with type 2 diabetes // *J Korean Med Sci*. - 2014. - Vol. 29 - № 2. - P. 243–247.
50. Chowdhury R. [et al.]. Genetic studies of type 2 diabetes in South asians: a systematic overview // *Curr Diabetes Rev*. - 2014. - Vol. 10. - № 4. - P. 258–274.
51. Colagiuri S., Best J. Lipid-lowering therapy in people with type 2 diabetes // *Curr Opin Lipidol*. - 2002. - Vol. 13. - № 6. - P. 617–623.
52. Collins A.J. [et al.]. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. // *Kidney international supplements*. - 2015. - Vol. 5. - № 1. - P. 2–7.
53. Cosentino F., Luscher T.F. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *J Cardiovasc Pharmacol*. - 1998. - Vol. 32. - P. S54-61.
54. Cox A.J. [et al.]. Contributors to mortality in high-risk diabetic patients in the diabetes heart study // *Diabetes Care*. - 2014. - Vol. 37. - № 10. - P. 2798–2803.
55. Cugnet C., Thivolet C. Classification of diabetes in young adults: new concepts for an old disease // *Diabetes Metab*. - 2005. - Vol. 31. - № 6. - P.

595–598.

56. Cusnir V., Cusnir Jr. V., Bendelic E. Diabetic retinopathy, practical value of classification // *Oftalmologia*. - 2010. - Vol. 54. - № 3. - P. 61–65.

57. Damsgaard E.M., Mogensen C.E. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls // *Diabet Med*. - 1986. - Vol. 3 - № 5. - P. 430–435.

58. Dilsizian V. [et al.]. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures // *Journal of Nuclear Cardiology*. - 2016. - Vol. 23. - № 5. - P. 1187-1226.

59. Edo A.E., Okaka E., Ezeani I.U. Hyperglycemic crisis precipitated by Lassa fever in a patient with previously undiagnosed type 2 diabetes mellitus // *Niger J Clin Pract*. - 2014. - Vol. 17. - № 5. - P. 658–661.

60. Eeckhoudt S. van [et al.]. Charcot spinal arthropathy in a diabetic patient // *Acta Clin Belg*. - 2014. - Vol. 69. - № 4. - P. 296–298.

61. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. - 2014. - Vol. 371. - № 16. - P. 1547–1548.

62. Fiorini F., Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. // *Journal of ultrasound*. - 2007. - Vol. 10. - № 4. - P. 161–167.

63. Franch-Nadal J. [et al.]. Differences in the Cardiometabolic Control in Type 2 Diabetes according to Gender and the Presence of Cardiovascular Disease: Results from the eControl Study // *Int J Endocrinol*. - 2014. - Vol. 2014. - P. 131709.

64. Ghatak A. [et al.]. Risk stratification among diabetic patients undergoing stress myocardial perfusion imaging // *Journal of Nuclear Cardiology*. - 2013. - Vol. 20. - № 4. - P. 529–538.

65. Giri S. [et al.]. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. // *Circulation*. -

2002. - Vol. 105. - № 1. - P. 32–40.

66. Go M.J. [et al.]. Genome-wide association study identifies two novel Loci with sex-specific effects for type 2 diabetes mellitus and glycemic traits in a korean population // *Diabetes Metab J.* - 2014. - Vol. 38. - № 5. - P. 375–387.

67. Gross J.L. [et al.]. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 28. - № 1. - P. 164-176.

68. Gupta A., Gupta Y. Diabetic neuropathy: Part 1 // *J Pak Med Assoc.* - 2014. - Vol. 64 - № 6. - P. 714–718.

69. Gupta A., Gupta Y. Diabetic neuropathy: Part 2 // *J Pak Med Assoc.* - 2014. - Vol. 64. - № 7. - P. 846–850.

70. Halter J.B. [et al.]. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions // *Diabetes.* - 2014. - Vol. 63. - № 8. - P. 2578–2589.

71. Harrop D. L., Wang W., Ng A. C. T. Pathophysiology and imaging techniques of diabetic heart disease // *European Medical Journal Diabetes.* - 2014. - Vol. 2. - P. 88-98.

72. Hayashi T. [et al.]. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2014. - Vol. 111. - № 3. - P. 1168–1173.

73. Hellgren K.J., Agardh E., Bengtsson B. Progression of early retinal dysfunction in diabetes over time: results of a long-term prospective clinical study // *Diabetes.* - 2014. - Vol. 63. - № 9. - P. 3104–3111.

74. Hill N.R. [et al.]. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLOS ONE.* - 2016. - Vol. 11. - № 7. - P. e0158765.

75. Juarez D.T. [et al.]. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience // *Diabetes Metab Syndr Obes.* - 2014. - Vol. 7. - P. 487–494.

76. Kakrani A.L. [et al.]. Clinical and nerve conduction study correlation in patients of diabetic neuropathy // *J Assoc Physicians India.* - 2014. -



Vol. 62. - № 1. - P. 24–27.

77. Kasim M. [et al.]. Myocardial Perfusion SPECT Utility in Predicting Cardiovascular Events Among Indonesian Diabetic Patients. // The open cardiovascular medicine journal. - 2013. Vol. 7. - P. 82–89.

78. Kawasaki S. [et al.]. Relationship between coronary artery disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Intern Med. - 2013. - Vol. 52. - № 22. - P. 2483–2487.

79. Kim M. K. [et al.]. Clinical utility of serum beta-2-microglobulin as a predictor of diabetic complications in patients with type 2 diabetes without renal impairment // Diabetes & metabolism. - 2014. - Vol. 40. - № 6. - P. 459-465.

80. Kumar D. [et al.]. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging in Indian diabetic patients: A single centre experience // Indian Journal of Nuclear Medicine. - 2017. - Vol. 32. - № 3. - P. 177.

81. Lafeuille M.H. [et al.]. Economic Simulation of Canagliflozin and Sitagliptin Treatment Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control // J Med Econ. - 2015. - Vol. 18. - № 2. - P. 113-125.

82. Leung M., Phan V., Leung D.Y. Endothelial function and left ventricular diastolic functional reserve in type 2 diabetes mellitus // Open Heart. - 2014. - Vol. 1. - № 1 (1). P. e000113.

83. Lim Ak. Diabetic nephropathy - complications and treatment // Int J Nephrol Renovasc Dis. - 2014. - Vol. 7. - P. 361–381.

84. Liu M. [et al.]. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. // European review for medical and pharmacological sciences. - 2014. - Vol 18. - № 19. - P. 2918–2926.

85. Lu Q. [et al.]. Apelin in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy // Mol Vis. - 2014. - Vol. 20. - P. 1122–1131.

86. Malmberg K. [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. - Vol. 102. - № 9. - P. 1014–1019.

87. Mathers C.D., Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 // *PLoS Medicine*. - 2006. - Vol. 3. - № 11. - P. e442.
88. McFarlane P.A. Testing for Albuminuria in 2014 // *Can J Diabetes*. - 2014. - Vol. 38. - № 5. - P. 372–375.
89. Mitu F. [et al.]. Inflammatory markers in hypertensive patients and influence of some associated metabolic risk factor // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. - 2014. - Vol. 118. - № 3. - P. 631–636.
90. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes*. - 1983. - Vol. 32. - № Suppl 2. - P. 64–78.
91. Murtagh G. [et al.]. Importance of risk factor management in diabetic patients and reduction in Stage B heart failure // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 108. – №. 4. – P. 307-314.
92. Muraira-Cardenas L. C., Barrios-Perez M. Effect of metabolic uncontrolled diabetes mellitus (DM) on the resistance index of renal (IR) Interlobar arteries assessed with pulsed Doppler // *Gac Med Mex*. – 2016. – Vol. 152. – №. 2. – P. 213-217.
93. Neumann A. [et al.]. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Vasterbotten Sweden // *Health Qual Life Outcomes*. - 2014. - Vol. 12. - № 1. - P. 150.
94. Ofstad A. P. et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls // *Journal of diabetes*. – 2015. – Vol. 7. – №. 6. – P. 779-790.
95. Orasanu G., Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2009. - Vol. 53. - № 5. - P. S35-S42.
96. Padala S.K. [et al.]. Cardiovascular risk stratification in diabetic patients following stress single-photon emission-computed tomography myocardial

perfusion imaging: The impact of achieved exercise level // *Journal of Nuclear Cardiology*. - 2014. - Vol. 21. - № 6. - P. 1132–1143.

97. Peix A. Usefulness of nuclear cardiology techniques for silent ischemia detection in diabetics // *MEDICC Review*. - 2013. - Vol. 15. - № 1. - P. 33–36.

98. Peovska I. [et al.]. Myocardial gated SPECT imaging in asymptomatic diabetic patients: clinical decision and optimal therapeutic approach // *Cardiologia Croatica*. - 2013. - Vol. 8.

99. Petretta M., Acampa W., Cuocolo A. Cardiovascular risk stratification in diabetic patients: Is all in METS? // *Journal of Nuclear Cardiology*. - 2014. - Vol. 21. - № 6. - P. 1144–1147.

100. Petrii V. V, Mikova N. V, Makolkin V.I. Correction of episodes of transitory myocardial ischemia with trimetazidine in patients with ischemic heart disease combined with type 2 diabetes mellitus // *Kardiologija*. - 2007. - Vol. 47. - № 7. P. 22–25.

101. Ponikowski P. [et al.]. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European heart journal*. 2016. - Vol. 37. - №. 27. - P. 2129-2200.

102. Prasad N. [et al.]. Comparison of glomerular filtration rate estimated by plasma clearance method with modification of diet in renal disease prediction equation and Gates method. *Indian J. Nephrol.* - 2012. - Vol. 22. № 2. - P. 103–107.

103. Rijniere M.T. [et al.]. Impaired hyperemic myocardial blood flow is associated with inducibility of ventricular arrhythmia in ischemic cardiomyopathy // *Circ Cardiovasc Imaging*. - 2014. - Vol. 7. - № 1. - P 20–30.

104. Roglic G. [et al.]. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. // *Diabetes care*. - 2005. - Vol. 28. - № 9. - P.

2130–2135.

105. Roglic WHO Global report on diabetes: A summary // International Journal of Noncommunicable Diseases. - 2016. - Vol. 1. - № 1. P. 3.
106. Russell J. W., Zilliox L. A. Diabetic neuropathies //Continuum: Lifelong Learning in Neurology. – 2014. – Vol. 20. – №. 5 Peripheral Nervous System Disorders. – P. 1226.
107. Ryden L. [et al.]. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. - 2007. - Vol. 28. - № 1. - P. 88–136.
108. Saito T. [et al.]. Painless myocardial ischemia during the treadmill test in the elderly // Rinsho Byori. - 2004. - Vol. 52. - № 10. - P. 799–803.
109. Salehi Y. [et al.]. The myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic diabetic patients // Iran J Nucl Med. - 2015. - Vol. 23. - № 13. P. 27–35.
110. Saraswathy R. [et al.]. Chromosomal Aberrations and Exon 1 Mutation in the AKR1B1 Gene in Patients with Diabetic Neuropathy // Ochsner J. - 2014. - Vol. 14. - № 3. P. 339–342.
111. Schepis T. [et al.]. Prognostic value of stress-gated 99m-technetium SPECT myocardial perfusion imaging: risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and prior coronary revascularization // J Nucl Cardiol. - 2013. - Vol. 2-. - № 5. - P. 755–762.
112. Shokouhi S. [et al.]. Association of rs7903146, rs12255372, and rs290487 polymorphisms in TCF7L2 gene with type 2 diabetes in an Iranian Kurdish ethnic group // Clin Lab. - 2014. - Vol. 60. - № 8. - P. 1269–1276.
113. Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis //Journal of neuroscience research. – 2015. – Vol. 93. – №. 2. – P. 296-308.
114. Siqueira M.E. [et al.]. Diagnostic value of myocardial radionuclide

imaging in patients with multivessel coronary disease // *Arq Bras Cardiol.* - 2011. - Vol. 97. - № 3. - P. 194–198.

115. Su Y. [et al.]. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. // *The American journal of cardiology.* - 2008. - Vol. 102. - № 4. - P. 497–498.

116. Tabit C.E. [et al.]. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. // *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* - 2010. - Vol. 11. - № 1. - P. 61–74.

117. Takanao Ueyama [et al.]. Prognostic Value of Normal Stress-Only Technetium-99m Myocardial Perfusion Imaging Protocol // *Circulation Journal* *Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society.* - 2012. - Vol. 76. - № 10. - P. 2386–2391.

118. Tatarchenko I.P. [et al.]. Clinicofunctional evaluation of ischemic episodes and vascular endothelium in patients with type 2 diabetes // *Klin Med (Mosk).* - 2006. Vol. 84. - № 12. - P. 31–34.

119. The Emerging Risk Factors Collaboration [et al.]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *The Lancet.* - 2010. - Vol. 375. - № 9733. - P. 2215–2222

120. Toste S. [et al.]. Cardiac rehabilitation in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: A comparative study // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition).* – 2014. – Vol. 33. – №. 10. – P. 599-608.

121. Vahora R., Thakkar S., Marfatia Y. Skin, a mirror reflecting diabetes mellitus: A longitudinal study in a tertiary care hospital in Gujarat // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2013. - Vol. 17. - № 4. - P. 659–664.

122. Vukojevic Z. [et al.]. Correlation of clinical and neurophysiological findings with health-related quality of life in patients with diabetic polyneuropathy // *Vojnosanit Pregl.* - 2014. - Vol. 71. - № 9. - P. 833–838.

123. Wackers F.J.T., Zaret B.L. Detection of Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Mellitus // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105. - № 1. - P. 5–7.

124. Wisse L.E. [et al]. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes // J Neurol Sci. - 2014. - Vol. 344. - № 1–2. - P. 32–36.
125. Young L.H. [et al.]. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial // JAMA. - 2009. - Vol. 301. - № 15. - P. 1547–1555.
126. Yu L.B. [et al.]. Detection rates of atherosclerosis by carotid versus lower limb ultrasonography in newly diagnosed type 2 diabetics // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2013. - Vol. 93. - № 27. P. 2143–2145.