

На правах рукописи

Кочергина Анастасия Михайловна

**ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПЕРИПРОЦЕДУРНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ
КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Кемерово – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова», заместитель главного врача по медицинской части; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтической терапии, заведующий кафедрой

Гапон Людмила Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», научный отдел клинической кардиологии, заведующий отделом

Яхонтов Давыд Александрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», по адресу: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте <https://kemcardio.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По отчетным данным, в Российской Федерации общее число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) имеет стойкую тенденцию к росту [Алекян Б. Г., 2022]. Ожидается, что доля ЧКВ в структуре реваскуляризирующих операций будет расти, повышая доступность реваскуляризации для пациентов с высоким риском открытого вмешательства (коморбидные пациенты, больные пожилого и старческого возраста).

В реальной клинической практике после определения показаний к плановому ЧКВ выявлению и компенсации коморбидной патологии уделяется недостаточное внимание [Caracciolo A., 2022]. Регистровые зарубежные исследования утверждают о том, что частота сопутствующего сахарного диабета (СД) у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), подвергающихся различным способам реваскуляризации миокарда, варьируется от 26 до 49 %, при этом до половины случаев СД ранее не диагностированы. Это факт нашел подтверждение и в ряде российских исследований [Дедов И. И., 2022; 2023].

Сахарный диабет является высоко распространенной патологией среди пациентов со стабильной ИБС. В регистре CATH PCI более чем в 38 % случаев перед плановым ЧКВ пациенты имели сопутствующий СД [Fabio V. L., 2021]. Эти данные, а также сведения о высокой частоте не диагностированного диабета, позволяют предположить, что среди пациентов, направляемых на плановое ЧКВ, фактическая распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) также значительно выше, чем указано в направительном диагнозе.

Несмотря на то, что понятие «целевой уровень гликированного гемоглобина» является общепризнанным во всем мире, существуют работы, показывающие, что при его уровне свыше 7 % независимо от уровня целевых значений у пациентов после планового ЧКВ достоверно повышается риск больших кардиоваскулярных событий в течение 12 месяцев наблюдения. Подобные результаты показывают, что для лиц с сочетанием ИБС и СД 2-го типа с целью снижения кардиоваскулярных осложнений, вероятно, стоит применять более жесткие требования к достигаемой гликемии перед вмешательством [Каретникова В. Н., 2022].

Величина целевых показателей АД для пациентов перед плановой реваскуляризацией соответствует значениям пациентов с ИБС (систолическое АД не более 140 мм рт. ст., диастолическое АД не более 90 мм рт. ст.). При этом ряд работ демонстрирует, что жесткий контроль АД, в том числе пульсового перед плановым ЧКВ приводит к улучшению отдаленных результатов вмешательства, а сам показатель пульсового давления может быть рассмотрен в качестве предиктора для оценки прогноза [Warren J., 2019]. Именно высокая вариабельность АД оказывает влияние на риск осложнений, в частности контраст-индуцированного острого почечного повреждения КИ-ОПП.

К сожалению, частота достижения целевых значений гликемии, артериального давления и липидов далека от абсолютной, а указанные закономерности отмечены не только для российских пациентов, но и во всем мире. Так, серия регистровых исследований РЕКОРД, оценивающая качество ведения пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом показала, что уже через 6 месяцев после события качество терапии можно признать недостаточно удовлетворительным [Эрлих А. Д., 2018]. Проект EUROASPIRE, проведенный в 24 странах, продемонстрировал аналогичную ситуацию среди пациентов с ИБС в различных странах [De Vasquer D., 2022]. Результаты российского проекта ALIGN, оценивающего качество терапии пациентов со стабильной ИБС, аналогичны. Авторы подтверждают ранее полученные данные о том, что медикаментозная терапия не в полной мере соответствует рекомендациям [Калайджян Е. П., 2023].

Сочетание ИБС с СД и АГ существенно повышает риск развития неблагоприятных событий в периоперационном периоде – развитие острого повреждения почек, а также оказывает независимое влияние на отдаленные результаты ЧКВ.

Вклад в решение проблемы могут внести современные лекарственные препараты с плейотропными эффектами, которые обеспечивают не только достижение целей вторичной профилактики, но и реализуют органопротективный эффект, влияя на динамику маркеров воспаления, почечного повреждения, фиброзирования, липидного и углеводного обменов. Однако на сегодняшний день отсутствуют исследования, проведенные

непосредственно в периоперационном периоде, что существенно ограничивает знания о безопасности и эффективности их применения.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения об оптимальном алгоритме ведения пациентов перед плановым ЧКВ недостаточны. С учетом вышесказанного поиск способов оптимизации подготовки к плановому ЧКВ, а также изучение возможностей раннего выявления ОПП после рентгенконтрастного вмешательства представляет собой важную задачу практической кардиологии.

Степень разработанности темы исследования

Распространенность НУО у пациентов со стабильной ИБС показали в своих работах И. И. Дедов (2016; 2021), Е. З. Голухова (2017), В. Н. Каретникова (2017; 2018; 2020), X. Cai (2020), R. Mando (2018). Труды перечисленных авторов подчеркивают, что значимая доля нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС может остаться нераспознанной, в то время как их прогностическая значимость убедительно доказана в исследованиях Н. А. Безденежных и А. Н. Сумина (2018). Однако, несмотря на эти результаты, в реальной клинической практике выявляемость НУО остается низкой, что определяет актуальность дальнейшего изучения оптимальных алгоритмов их диагностики. Кроме того, стоит отметить, что существующие целевые уровни гликированного гемоглобина для пациентов с установленным атеросклеротическим поражением начиная со среднего возраста составляют 7,5 %, а для пожилых пациентов могут достигать 8,5 %. Несмотря на это, имеются данные о том, что при уровне HbA1c более 7,0 % риск неблагоприятных событий в раннем и отдаленном периодах вмешательства возрастает. Таким образом, остается неясным, какой уровень гликемии и HbA1c является целевым при плановом ЧКВ.

По данным В. Shahim (2018), С. В. Недогоды (2018), А. Н. Репина (2018), пациенты, госпитализированные на плановое ЧКВ, демонстрируют недостижение целей вторичной профилактики (АД, ЛПНП, гликемии, массы тела). Важность контроля модифицируемых факторов риска перед выполнением эндоваскулярной реваскуляризации миокарда не вызывает сомнений. В многочисленных работах было показано, что уровень гликемии в периоперационном периоде влияет на ранние и отдаленные результаты ЧКВ, а

повышенное АД и его высокая вариабельность способствуют увеличению риска КИ-ОПП. Однако литературные данные о подходах к риск-стратификации и методах управления рисками именно в период подготовки к ЧКВ недостаточны.

Результаты клинических испытаний эмпаглифлозина обеспечили препарату прочную позицию в отношении ведения пациентов высокого СС-риска, а легитимность его назначения кардиологами открывает новые возможности применения препарата для оптимизации предоперационной подготовки. Однако данные об эффективности и безопасности применения препарата в периоперационном периоде отсутствуют.

Антигипертензивный препарат азилсартана медоксомил показал не только эффективность в отношении снижения цифр артериального давления, но и ряд плейотропных эффектов, в числе которых нефропротекция. Сведения о возможностях препарата нормализовать показатели вариабельности АД в сочетании с положительным влиянием на функцию почек обосновывают возможность применения его в качестве инструмента снижения риска КИ-ОПП при плановых ЧКВ.

Несмотря на доступные в литературе данные о распространенности модифицируемых факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушениях углеводного обмена), низкая эффективность в отношении достижения целевых значений указанных параметров определяет актуальность дальнейшего изучения вопроса.

Кроме того, остаются нерешенными вопросы ранней диагностики и своевременной профилактики КИ-ОПП.

В частности, опубликованные данные не достаточны для разработки алгоритма предоперационной подготовки пациентов, направленных на плановое ЧКВ, а также персонифицированной оценки риска в отношении острого повреждения почек.

Цель исследования

Научно обосновать алгоритм диагностики и управления рисками неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной стенокардией и различными нарушениями углеводного обмена, подвергающихся плановым чрескожным коронарным вмешательствам.

Задачи исследования

1. Оценить клинический «портрет» пациента перед чрескожным коронарным вмешательством, включающий в себя достижение целевых значений артериального давления, гликемии, липидов, полноту принимаемой терапии.

2. Оценить частоту выявления различных проявлений нарушений углеводного обмена у пациентов, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство, в рутинной клинической практике (по данным ретроспективного анализа документов), а также при проведении активного скрининга нарушений углеводного обмена (проспективное исследование).

3. Провести сравнительный анализ различных методов диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство (тощаковая гликемия, гликированный гемоглобин, пероральный глюкозотолерантный тест).

4. Изучить динамику структуры атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования через год после чрескожного коронарного вмешательства и оценить влияние метаболических показателей на структурные параметры интракоронарной бляшки.

5. Изучить эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина в качестве инструмента предоперационной подготовки и улучшения отдаленного прогноза планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

6. Изучить эффективность и безопасность применения азилсартана медоксомила в качестве инструмента предоперационной подготовки и улучшения отдаленного прогноза планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

7. Разработать и внедрить алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством и алгоритм управления рисками при выполнении рентгенконтрастных вмешательств.

Научная новизна исследования

Впервые выполнен анализ качества подготовки пациентов со стабильной ИБС к плановому ЧКВ в отношении достижения целевых значений

артериального давления, липидов, гликемии за трехлетний период. Доказано, что среди направленных на плановое стентирование пациентов со стабильной ИБС имеет место высокая распространенность повышенного АД, дислипидемии, курения, избыточной массы тела. Продемонстрирована низкая приверженность к приему медикаментозной терапии.

Впервые выполнена оценка распространенности НУО у пациентов перед плановым ЧКВ в условиях рутинной практики и при активной диагностике. Доказано, что активный скрининг НУО позволяет выявить дополнительно на 14,1% больше случаев СД 2-го типа, на 8,1% – нарушений толерантности к глюкозе (НТГ).

Впервые проведена сравнительная оценка различных методов диагностики НУО у пациентов перед плановым ЧКВ. Подтверждена диагностическая ценность определения глюкозы плазмы натощак и HbA1c при СД и НГН, а также установлены диагностические уровни фруктозамина и 1,5-АГ для диагностики СД у пациентов с ИБС и планируемым ЧКВ. Также впервые было показано, что оптимальное время для активного скрининга НУО у пациентов с ИБС – 1 месяц до планового ЧКВ.

Впервые выполнена сравнительная оценка структуры атеросклеротической бляшки нецелевого сосуда у пациентов с разным углеводным статусом с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Продемонстрировано, что распространенность бляшек с признаками нестабильности у пациентов перед плановым ЧКВ составляет 20,7 %. При проведении повторного ВСУЗИ через 1 год после ЧКВ показано, что ранее нестабильные бляшки в течение года после ЧКВ склонны к стабилизации. Различий в структуре атеросклеротических бляшек по данным ВСУЗИ у пациентов с СД 2-го типа и без такового не обнаружено, однако обнаружена взаимосвязь площади липидного компонента бляшки по данным виртуальной гистологии с уровнем гликемии после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

Впервые выполнена оценка показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) перед плановым ЧКВ и определены ассоциации между высокой вариабельностью АД и выраженностью почечного повреждения при выполнении рентгенконтрастного вмешательства. Выполнена

оценка динамики показателей СМАД у пациентов после планового ЧКВ. Продемонстрировано, что в ближайший месяц после вмешательства происходит значимое снижение АД, однако через полгода показатели СМАД увеличиваются.

Впервые оценена эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа перед плановым ЧКВ. Продемонстрировано, что применение препарата в период подготовки к ЧКВ не только способствует уменьшению вариабельности АД, но и препятствует повышению маркеров почечного повреждения (СКФ, NGAL, UACR, IL-18).

Впервые оценена эффективность и безопасность эмпаглифлозина у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа перед плановым ЧКВ. Терапия эмпаглифлозином привела к улучшению гликемического контроля. Через 12 месяцев наблюдения только у 31,6 % пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено недостижение индивидуального целевого уровня HbA1c.

Впервые оценена динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в перипроцедурном периоде и в течение года после ЧКВ у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина, было продемонстрировано, что среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин в течение 12 месяцев, произошло статистически значимое снижение СКФ на 5,7 %, а в группе контроля – на 14,2 % ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость

Получены новые данные о распространенности модифицируемых факторов риска (уровне АД, липидов, гликемии, курении и ожирении) среди пациентов, госпитализированных на плановое ЧКВ. Эти сведения позволят разработать персонифицированные подходы к ведению пациентов и повышению приверженности в отношении целей вторичной профилактики.

Получены новые знания о распространенности НУО у пациентов, имеющих показания для плановой эндоваскулярной реваскуляризации, а также определена роль активного скрининга в установлении истинной распространенности НУО. Эти результаты позволят оптимизировать качество предоперационной подготовки пациентов перед ЧКВ.

Получены новые знания о чувствительности различных маркеров углеводного обмена для ранней диагностики НУО. Результаты дают основание

считать, что ПГТТ является наиболее точным методом верификации углеводного статуса, при этом тест оптимально выполнять в период госпитализации для диагностической коронароангиографии. Новый маркер – 1,5-ангидроглюцитол – может быть использован для диагностики СД 2-го типа в тех клинических ситуациях, когда значение HbA1c может быть недостоверным.

Получены новые данные о динамике показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с СД 2-го типа, перенесших плановое ЧКВ. Показано, что через месяц после выполненной процедуры отмечается нормализация показателей СМАД, а на протяжении полугода наблюдения происходит ускользание эффекта. Эти знания подтверждают значимость активных профилактических контактов с пациентами после выполненной реваскуляризирующей процедуры в повышении и поддержании приверженности к назначенной терапии.

Получены новые данные об эффективности и безопасности использования эмпаглифлозина для подготовки пациентов с СД 2-го типа к плановому ЧКВ. Эти результаты дают основание считать препарат не только эффективным с позиции нормализации гликемии, но и безопасным в отношении функции почек при введении рентгенконтрастного вещества.

Получены новые сведения об эффективности и безопасности азилсартана медоксомила для подготовки пациентов с СД 2-го типа к плановому ЧКВ. Препарат показал преимущество в отношении динамики снижения АД в сравнении со стандартной терапией. Данные позволяют считать препарат безопасным для применения в периоперационном периоде и эффективным для профилактики острого повреждения почек.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования основана на результатах исследований отечественных и зарубежных авторов в области изучения аспектов ведения пациентов с ИБС в сочетании с АГ, СД. Для решения поставленных задач были использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы, мультиспиральная компьютерная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий, выполненные на базе

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово (НИИ КПССЗ). Полученные результаты подвергнуты статистической обработке.

Внедрение результатов работы

Положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в практику клинических подразделений ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. академика Л. С. Барбараша» (г. Кемерово), ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (г. Ульяновск), КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск), БУЗ Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» (г. Чебоксары).

Полученные данные используются при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и врачей на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Кемерово) и в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск), в Институте медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск).

Положения, выносимые на защиту

1. Пациент перед плановым чрескожным коронарным вмешательством имеет комбинацию модифицируемых факторов риска, неудовлетворительную приверженность к назначаемой терапии и достижение целей вторичной профилактики в минимальном (5,2 %) проценте от всех случаев.

2. Активная диагностика позволяет выявить на 14,1 % больше случаев сахарного диабета 2-го типа, на 8,1 % – нарушения толерантности к глюкозе, достоверно ($p = 0,0001$) увеличивая долю нарушений углеводного обмена и обеспечивая объективный взгляд на распространенность нарушений

углеводного обмена, у пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. Наиболее благоприятным временем для проведения активной диагностики нарушений углеводного обмена видится догоспитальный этап при подготовке к чрескожному коронарному вмешательству.

3. Морфология интракоронарной бляшки, оцененная с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией, коррелирует с уровнем гликемии.

4. Уровень тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина в момент выполнения планового ЧКВ оказывает влияние на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после процедуры, при этом целевые значения гликемии и гликированного гемоглобина, способствующие снижению риска неблагоприятных событий в течение года после ЧКВ, ниже рекомендованных для общей популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

5. Применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в периоперационном периоде способствует улучшению гликемического контроля и безопасно с позиции риска контрастиндуцированного острого повреждения почек. Применение азилсартана медоксомила в дозе 40 мг в сутки в периоперационном периоде способствует улучшению суточного профиля артериального давления, снижению его вариабельности и снижает риск контрастиндуцированного острого повреждения почек.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной мощностью выборки (674 человека), использованием современных и адекватных методов инструментального и лабораторного исследования, непосредственным участием автора во всех этапах исследования, включая сбор первичных данных и их анализ, а также применение адекватных методов статистической обработки полученных результатов.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты, изложенные в диссертационном исследовании, были представлены в формате научных докладов (устных и постерных) на конференциях межрегионального, всероссийского и международного уровней:

VIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (г. Тюмень, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2016 (г. Екатеринбург), XXI ежегодной сессии ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева (г. Москва, 2017), 6-й и 7-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: Спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2017, 2018), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (г. Кемерово, 2017), форуме молодых кардиологов с международным участием «От профилактики к высоким технологиям» (г. Кемерово, 2017), европейского конгресса EuroPCR-2019 (г. Париж), VIII съезде кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (г. Кемерово, 2018), I Всероссийском конгрессе с международным участием «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования» (г. Кемерово, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2020 (г. Казань), форуме молодых кардиологов с международным участием «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (онлайн, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2021 (г. Санкт-Петербург), XVIII Всероссийском конгрессе Российского медицинского общества по АГ «Артериальная гипертензия – 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (г. Москва), ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (г. Москва, 2022), заседании ученого совета НИИ КПССЗ (№ 8 от 24.06.2022).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, из них – 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора наук (в том числе 12 статей – в журналах, входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них 1 статья – в зарубежном журнале 1-го квартиля), 1 – глава в зарубежной монографии, 1 методические рекомендации и 5 работ являются материалами конференций, конгрессов и симпозиумов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 217 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 15 рисунками, содержит 41 таблицу. Библиографический указатель включает 267 источников, из которых 185 – зарубежные.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах выполнения исследования: разработке дизайна исследования и организации его проведения, отборе пациентов, сборе первичного материала, составлении базы данных, статистической обработке и анализе результатов исследования, написании статей, методических рекомендаций, главы монографии, подаче заявок на гранты, представлении результатов на конференциях и конгрессах.

Набор материала для оценки распространенности нарушений углеводного обмена и роли активного скрининга выполнен совместно с врачом-кардиологом инфарктного отделения КО ККД им. Л. С. Барбараша кандидатом медицинских наук Ю. А. Игнатовой и врачом-кардиологом отделения кардиохирургии НИИ КПССЗ кандидатом медицинских наук А. А. Хорлампенко. Автор выражает признательность заведующей лабораторией патологии кровообращения НИИ КПССЗ профессору, доктору медицинских наук В. Н. Каретниковой за помощь в организации работы над исследованием.

Сбор первичных данных по внутрисосудистой визуализации выполнен, заведующим лабораторией внутрисосудистой визуализации и новых биоматериалов НИИ КПССЗ кандидатом медицинских наук Н. А. Кочергиным.

Сбор первичных данных мультиспиральной компьютерной томографии для оценки висцерального ожирения у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина выполнен совместно с заведующим лабораторией лучевых методов диагностики НИИ КПССЗ кандидатом медицинских наук А. Н. Коковым.

Автор выражает признательность научному сотруднику, врачу-эндокринологу кандидату медицинских наук Н. А. Безденежных за помощь в

интерпретации результатов и поддержку на всех этапах выполнения исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Набор материала выполнялся с 2016 по 2020 г.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (протокол № 226/к от 13.03.2019). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

В исследование, состоящее из трех этапов, было включено 674 человека.

Критерии включения: наличие показаний к плановому ЧКВ (по результатам консилиума); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Для третьего этапа исследования был предусмотрен дополнительный критерий включения: установленный диагноз СД 2-го типа в соответствии с критериями ВОЗ.

Критерии исключения: возраст более 75 лет; предшествующая реваскуляризация миокарда; декомпенсация хронической сердечной недостаточности; протезирование клапанов сердца в анамнезе или наличие порока, требующего коррекции; острый коронарный синдром в индексную госпитализацию; обострение сопутствующих заболеваний. Для третьего этапа исследования были предусмотрены дополнительные критерии исключения: уровень СКФ (по СКD-EPI) менее 45 мл/мин/1,73м²; вес более 130 кг; сведения о непереносимости эмпаглифлозина и/или азилсартана медоксомила.

Исследование проходило в несколько этапов.

Первый этап – ретроспективный, с оценкой медицинской документации пациентов с ИБС, госпитализированных на плановое ЧКВ в период с октября 2015 г. по сентябрь 2016 г., выполненный с целью оценки распространенности нарушений углеводного обмена среди пациентов перед плановым ЧКВ в условиях реальной клинической практики (рисунок 1).

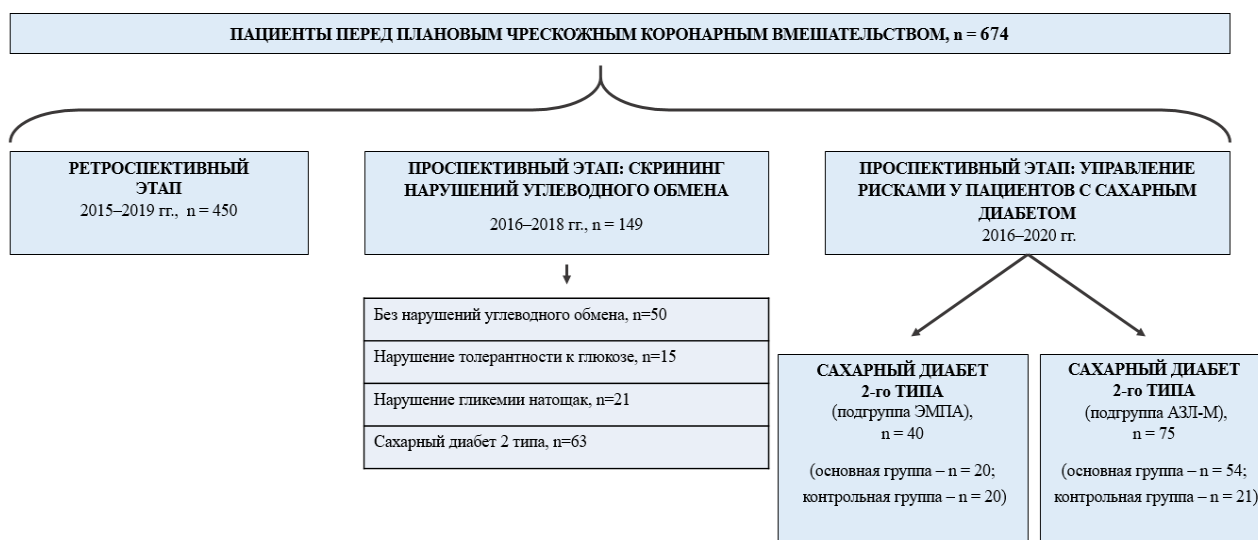


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Второй этап исследования – проспективный, проходил с сентября 2016 г. по февраль 2020 г. С ноября 2016 г. по ноябрь 2017 г. с целью верифицирования различных форм НУО проводилась активная его диагностика у пациентов со стабильной ИБС перед плановым ЧКВ.

Третий этап – проспективный, с ноября 2016 г. по февраль 2020 г. осуществлен набор в две группы для проведения коррекции факторов риска у пациентов с сахарным диабетом перед плановым ЧКВ.

Подисследование по коррекции факторов риска

В период с ноября 2016 по май 2019 г. были набраны пациенты для подисследования с применением эмпаглифлозина, в период с ноября 2018 г. по февраль 2020 г. были набраны пациенты для подисследования с применением азилсартана медоксомила.

Всего для участия в подисследовании отобраны 115 пациентов с установленным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа». Участниками подисследования с применением эмпаглифлозина стали 40 человек, с применением азилсартана медоксомила – 75 человек.

Эмпаглифлозин. Сорок пациентов с ранее установленным СД 2-го типа, включенных в основную выборку проспективной части исследования, были отобраны для изучения эффективности и безопасности эмпаглифлозина для

подготовки к плановому ЧКВ. Методом простой рандомизации 40 человек были разделены на две группы по 20 человек в каждой.

Настоящее подисследование являлось проспективным сравнительным рандомизированным контролируемым, набор участников осуществлялся с ноября 2016 по май 2019 г.

Первая группа за 1 месяц до планового ЧКВ и на протяжении 12 месяцев в последующем получала эмпаглифлозин, 10 мг, в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии. Пациенты второй (контрольной) группы продолжали принимать ранее назначенную сахароснижающую терапию.

Всем участникам подисследования исходно, через 6 и 12 месяцев после рандомизации проводилось комплексное обследование, включающее оценку жалоб и анамнеза, общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования (рисунок 2).



Рисунок 2 – Дизайн подисследования с эмпаглифлозином

Всем пациентам выполнялись антропометрические (ИМТ, ОТ, ОБ) методы оценки ожирения, проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 16 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) с измерением фракции выброса (по Тейхольцу) и размеров полостей сердца, оценкой диастолической функции левого желудочка, проводился забор венозной крови

для оценки лабораторных показателей углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), фруктозамин), липидного обмена (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), сывороточного креатинина, С-реактивного белка, а также общий анализ мочи, определение белка суточной мочи. Инструментальная оценка ожирения методом мультиспиральной компьютерной томографии проводилась исходно и через 12 месяцев после рандомизации. Исходно всем пациентам определяли целевой уровень HbA1c на основании возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия ССЗ и риска тяжелой гипогликемии.

Через 1 месяц после рандомизации выполнялась оценка следующих лабораторных показателей: концентрации глюкозы венозной крови натощак, HbA1c, концентрации фруктозамина, сывороточного креатинина.

Для профилактики острого повреждения почек при введении рентгеноконтрастного вещества за 48 часов до проведения ЧКВ пациенты прекращали прием эмпаглифлозина, а также метформина, если таковой ранее был назначен. В период отмены сахароснижающих препаратов гипергликемию корректировали введением инсулина короткого действия под контролем уровней тощачевой и постпрандиальной гликемии. Через 48 часов после рентгеноконтрастной процедуры возобновляли прием отмененных препаратов после контроля уровня сывороточного креатинина и расчета СКФ по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, (2009 г., модификация 2011 г.).

Оценка возникновения нежелательных явлений и побочных реакций на фоне приема эмпаглифлозина проводилась на протяжении всего периода исследования (12 месяцев). Развитие гипогликемических состояний фиксировалось пациентами самостоятельно при возникновении типичной симптоматики и снижении уровня глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л.

В госпитальный период все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут., а за 6 часов до выполнения ЧКВ больным назначали клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг, а затем в поддерживающей дозе 75 мг/сут. После выполнения коронарного вмешательства всем пациентам без ФП в анамнезе (90,54 %) был рекомендован прием двойной антитромбоцитарной терапии, продолжительность – согласно актуальным рекомендациям на момент выполнения ЧКВ, а пациентам с ФП в анамнезе (9,46 %) – в течение 1–3 месяцев

с последующим приемом клопидогреля в сочетании с пероральными антикоагулянтами. Прием статинов, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы был рекомендован всем пациентам, 93,24 % пациентам назначены β -блокаторы. Гипотензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная терапия, назначенная при выписке из стационара, в период исследования коррекции не подвергалась.

Всем пациентам были даны стандартные письменные рекомендации по изменению образа жизни (отказ от курения, питание, физическая активность), направленные на вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

В течение периода исследования у всех участников подисследования проводился сбор данных о развитии следующих событий: острого коронарного синдрома (ОКС), повторной реваскуляризации (КШ или ЧКВ), ОНМК, госпитализации по причине декомпенсации ХСН, смерти от сердечно-сосудистых причин. До проведения реваскуляризации значение индекса по шкале SYNTAX в общей выборке составило 12 (7,0; 17,0) баллов, а после выполнения ЧКВ – 2,0 (0; 5,0) балла. ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием выполнено у 93,24 % пациентов.

Азилсартана медоксомил. Вторую часть подисследования составили пациенты с СД 2-го типа, направленные на плановое ЧКВ, имеющие неудовлетворительный контроль артериального давления по данным СМАД (среднесуточное САД ≥ 130 мм рт. ст., среднесуточное ДАД ≥ 90 мм рт. ст.).

Целью подисследования стала оценка плейотропных органопротективных эффектов азилсартана медоксомила у пациентов с СД 2-го типа при выполнении планового ЧКВ.

Набор материала выполнен с 2018 по 2020 г. Всего включено 75 пациентов, распределенных методом простой рандомизации на две группы: первая группа ($n = 37$) получала в качестве антигипертензивного препарата азилсартана медоксомил в дозе 40 мг в сутки (ранее назначаемые иАПФ или сартаны были отменены), вторая ($n = 38$) – продолжала ранее назначенную терапию, оставшиеся составили группу контроля и продолжали принимать гипотензивную терапию, назначенную ранее.

Продолжительность подисследования составила 6 месяцев. Выполнено несколько последовательных визитов, в каждый из которых проведен осмотр пациента, регистрация СМАД, маркеров почечной дисфункции в моче (СКФ, NGAL, UACR, KIM-1, IL-18) (рисунок 3).

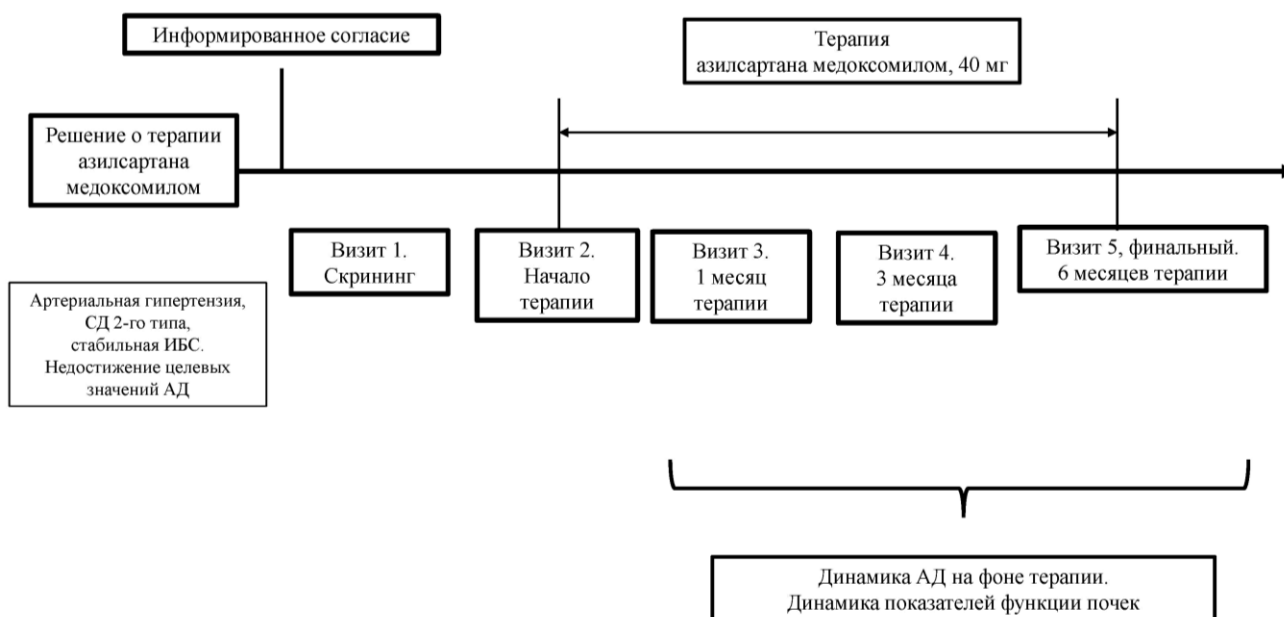


Рисунок 3 – Дизайн подисследования с азилсартана медоксомилом

Общая характеристика пациентов в исследовании

Всего в исследование включено 424 пациента. Общая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика всех участников исследования, n (%)

Показатель	Значение
Мужчина, n (%)	260 (61,5)
Женщина, n (%)	164 (38,5)
Средний возраст, лет, M ± SD.	60,94 ±7,2
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м ²), n (%)	368 (86,7)
Курение, n (%)	205 (48,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	411 (96,95)
ПИКС, n (%)	270 (63,67)
Стенокардия, n (%)	371 (87,5)
ОНМК, n (%)	31 (7,3)
ХСН*, n (%)	424 (100)
ХБП, n (%)	16 (3,85)
СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	264 (62,38)

Примечание: * – установленный ранее диагноз согласно данным амбулаторной медицинской документации независимо от функционального класса.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0 компании StatSoft. Inc. (США) и IBM SPSS Statistics 21 for Windows фирмы SPSS Inc. (США). При анализе данных использовались стандартные методы описательной статистики. Ввиду того что выборка отличалась от нормального распределения, использовались непараметрические методы статистики. Относительные величины представлены в виде процентного соотношения, количественные – в виде средней арифметической и стандартного отклонения.

По количественному признаку две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни, три и более независимые группы – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни. При анализе различий частот использовался метод Пирсона, в двух независимых группах – при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. При определении зависимости между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью определения диагностической ценности маркеров НУО проведен ROC-анализ. Для оценки роли каждого фактора в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом. С целью выявления предикторов неблагоприятного исхода использовался прямой пошаговый алгоритм линейной логистической регрессии. Определение диагностической ценности итоговой модели проведено с помощью построения ROC-кривой и определения значения площади под ROC-кривой (AUC).

Статистические различия считались достоверными при p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Портрет» пациентов, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство, в рутинной клинической практике

Согласно информации, представленной в медицинской документации пациентов, были зарегистрированы следующие формы НУО: СД 2-го типа – 37 случаев (18,5 %) и НТГ – 10 (5 %), случаев НГН отмечено не было. Таким образом, частота НУО (СД 2-го типа и НТГ), по данным медицинской документации у пациентов со стабильной ИБС составила 23,5 %.

Пациенты с СД были представлены лицами пожилого возраста, имеющими избыточную массу тела или ожирение, более длительный анамнез ИБС и стенокардию высокого ФК. Пациенты с НТГ были старше пациентов без НУО, имели стенокардию II и III ФК, 40 % пациентов перенесли ранее ИМ и имели нарушения ритма (желудочковую экстрасистолию), а 30 % пациентов – ФП. Кроме того, абсолютно все пациенты с СД и НТГ имели АГ и 90 % – избыточную массу тела либо ожирение. Среди пациентов с НТГ чаще встречались ХБП и ранее ОНМК по сравнению с другими группами сравнения ($p < 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно).

Таким образом, по данным ретроспективного анализа историй болезни пациентов, поступивших в клинику для выполнения плановых ЧКВ, примерно у четверти (23,5 %) встречаются НУО. При этом данную группу пациентов характеризует более длительный анамнез ИБС и отягощенный коморбидный фон. Кроме того, в группу с НУО вошли пациенты не только с СД, но и с НТГ, которые по течению ИБС и коморбидности сопоставимы с пациентами с СД.

Вторым фрагментом в решении первой задачи проведен дополнительный анализ динамики частоты рутинной диагностики и выявления НУО у пациентов, госпитализируемых для выполнения планового ЧКВ. С этой целью через 3 года методом сплошной выборки ретроспективно были включены 250 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных в НИИ КПССЗ с января по март 2019 г. СД 2-го типа в данной изучаемой подгруппе был зарегистрирован лишь у 22,8 % пациентов.

Помимо высокой распространенности факторов риска, значительная доля пациентов имела сочетания двух и более факторов (рисунок 4). Сочетание таких факторов риска, как наличие СД и ИМТ > 30 кг/м², было выявлено у 27 пациентов (10,8 %), наличие СД и ОХС > 4 ммоль/л – у 34 человек (13,6 %). Число пациентов, сочетающих ИМТ > 30 кг/м² и ОХС > 4 ммоль/л, составило 49 человек (19,6 %), а наличие сразу трех факторов риска (ОХС > 4 ммоль/л, СД и ИМТ > 30 кг/м²) было выявлено у 16 пациентов (6,4 %). Сочетание АД более 140/90 мм рт. ст. с СД отмечено у 38 человек (15,2 %), с ИМТ > 30 кг/м² – у 45 (18 %), с активным курением – у 20 (8 %). Одновременно артериальная гипертензия, повышенный уровень ОХС, СД и курение отмечено у 14 человек (5,6 %). В целом «портрет» пациента перед плановым ЧКВ выглядит следующим образом: мужчина или женщина, имеющие комбинацию модифицируемых факторов риска,

неудовлетворительную приверженность к назначаемой терапии и достижение целей вторичной профилактики в минимальном (5,2 %) проценте от всех случаев.

**Активная диагностика нарушений углеводного обмена у пациентов
перед плановым чрескожным коронарным вмешательством,
роль различных диагностических методов**

Группа пациентов проспективной части исследования имела распространенные традиционные факторы риска ИБС: избыточную массу тела или ожирение, курение, АГ. Около половины пациентов перенесли ИМ. Выборка проспективной части не отличалась от ретроспективной по основным клинико-анамнестическим показателям. В качестве диагностических маркеров для активной диагностики НУО в настоящем исследовании использовались: тощаковая гипергликемия, уровень $HbA1c \geq 6,5\%$ и постпрандиальная гликемия.

Методом активной диагностики выявлено 55 (52,9 %) новых случаев НУО. Из них у 21 (38,2 %) пациента был впервые выявлен СД 2-го типа, у 13 (23,6 %) – НТГ и у 21 (38,2 %) – НГН. У 1 пациента исходно с НТГ был выявлен СД 2-го типа, он перешел в группу впервые выявленных случаев СД 2-го типа.

Таким образом, при активной диагностике выявлено на 14,1 % больше случаев СД 2-го типа, на 8,1 % – НТГ, и все случаи НГН (21 пациент) были зарегистрированы впервые (рисунок 4).

По тесту гипергликемии натощак у 21 (38,2 %) пациента диагностировано НГН и у 4 (7,3 %) – СД 2-го типа. По результатам ПГТТ в 13 (23,6 %) случаях выявлено НТГ и в 4 (7,3 %) – СД 2-го типа. По двум маркерам (уровню $HbA1c \geq 6,5\%$ и гипергликемии натощак) у 8 (14,5 %) пациентов диагностирован СД 2-го типа и у 5 (9,1 %) – по диагностически значимому уровню $HbA1c$ (рисунок 5).

В настоящее время общепризнанными маркерами НУО являются гликированный гемоглобин ($HbA1c$), тощаковая гликемия и постпрандиальная гликемия, однако использование традиционных маркеров ограничено в определенных клинических ситуациях. Так, ложно пониженный уровень $HbA1c$ наблюдается при анемии, частых гипогликемических состояниях, почечной и надпочечниковой недостаточности.

Для определения чувствительности и специфичности различных биомаркеров для диагностики НУО в настоящем исследовании был проведен ROC-анализ.

Статистически значимые результаты чувствительности и специфичности HbA1c были получены в случае как СД 2-го типа, так и НГН. Уровень HbA1c >6,3 % имел 72,1 % чувствительности при СД (AUC 0,908, 95 % ДИ 0,846–0,952), а уровень HbA1c >5,3 % – при НГН (AUC 0,714; 95 % ДИ 0,595–0,814).

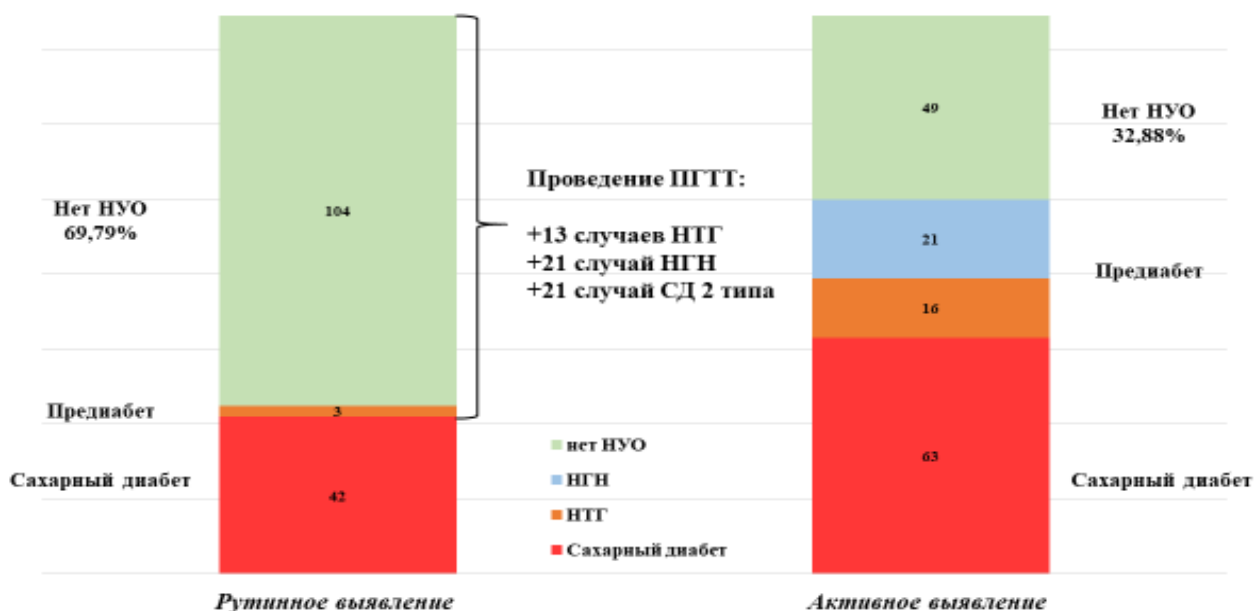


Рисунок 4 – Изменение доли пациентов с различными типами нарушений углеводного обмена при проведении активной диагностики

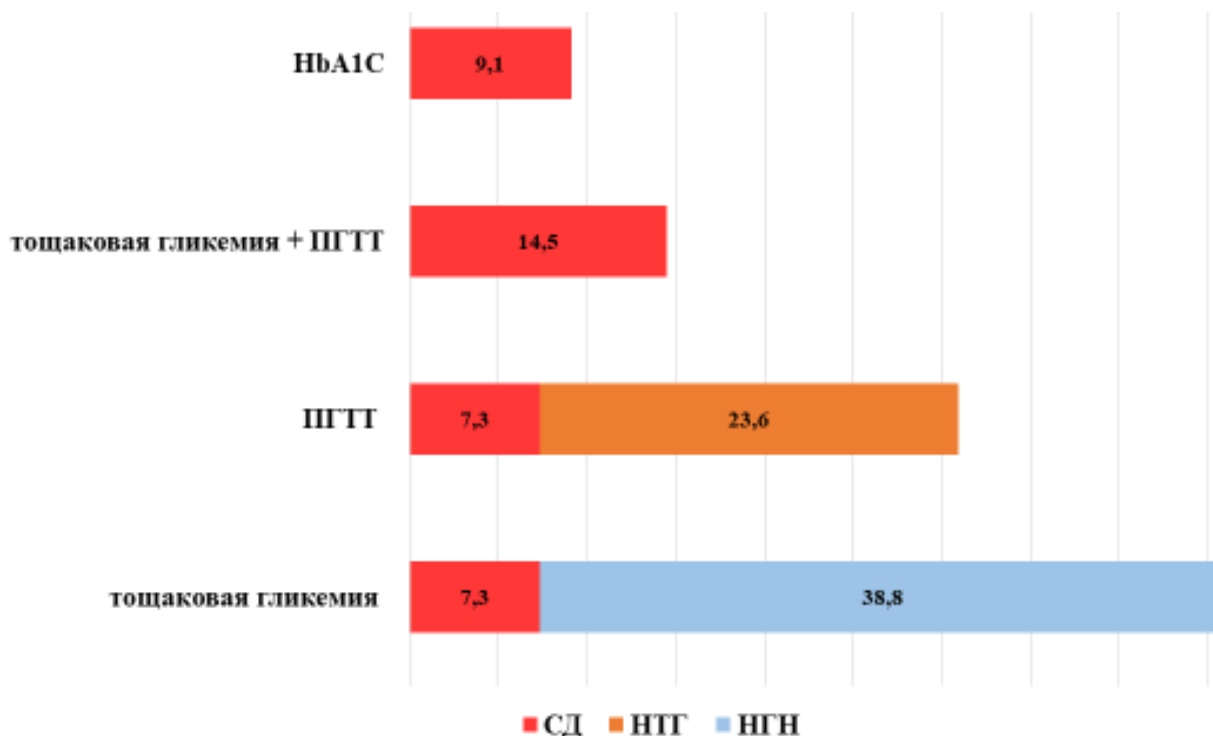


Рисунок 5 – Частота выявления новых случаев нарушений углеводного обмена различными маркерами у пациентов с ишемической болезнью сердца

Уровень концентрации фруктозамина >305 мкмоль/л (AUC 0,793, 95 % ДИ 0,716–0,857) ассоциировался с наличием СД. Уровень 1,5-АГ $<15,5$ мкг/мл в настоящем исследовании ассоциировался с СД (AUC 0,609, 95 % ДИ 0,511–0,707).

Динамика структуры атеросклеротической бляшки у пациентов в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства

Так как НУО оказывает неблагоприятное влияние на течение ИБС, увеличивая риск дестабилизации бляшки, изучение влияния показателей углеводного обмена на структуру бляшек по данным ВСУЗИ представляется актуальным.

По результатам виртуальной гистологии ВСУЗИ, 12 (20,7 %) поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой покрышкой; 5 (8,6 %) поражений стенозировали просвет артерии более чем на 70 % по площади (в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70 % сочетался с площадью просвета <4 мм²); 10 (17,2 %) поражений имели минимальную площадь просвета менее 4 мм² (рисунок 6). Из 12 тонкокапсульных фиброатером (ТКФА) 2 (3,4 %) бляшки стенозировали просвет артерии более 70 % по площади, 2 (3,4 %) поражения сочетались с минимальной площадью просвета менее 4 мм² и 2 (3,4 %) бляшки имели все три предиктора ОКС (ТКФА, стеноз по площади >70 %, минимальный просвет <4 мм²).

Для выявления факторов, ассоциированных с нестабильностью бляшек, был выполнен корреляционный анализ. По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между уровнем ЛПВП и включениями кальция в бляшке ($r = -0,5179$, $p = 0,023$); положительная связь между уровнем гликемии после ПГТТ и липидным компонентом бляшки ($r = 0,4908$, $p = 0,033$); отрицательная связь между уровнем аполипопротеинов А и включениями кальция ($r = 0,5867$, $p = 0,008$).

По результатам настоящего подисследования, 46,5 % пациентов со стабильной ИБС имеют различные предикторы неблагоприятных событий и их комбинации, а 20,7 % от всех обследованных имеют сразу 3 ВСУЗИ-признака нестабильности бляшки.

Через 1 год при проведении ВСУЗИ-контроля обнаружено, что ранее выявленные бляшки имеют тенденцию к стабилизации.

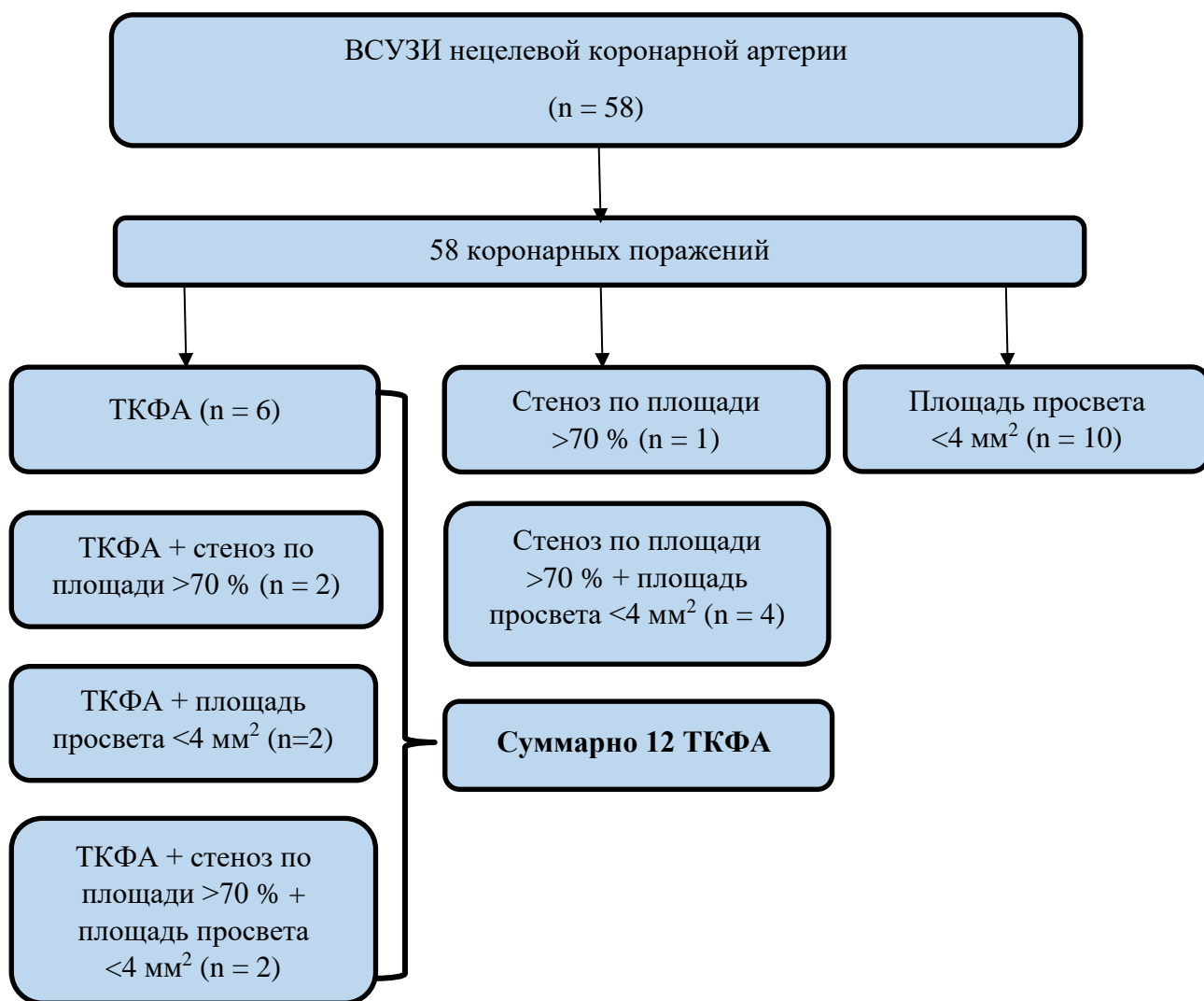


Рисунок 6 – Результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией

Уровень гликемии и риски неблагоприятных событий в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства

Данные для оценки годового прогноза получены при анализе медицинской документации и посредством телефонного контакта с регистрацией следующих конечных точек: острого коронарного синдрома, повторной реваскуляризации миокарда, ОНМК, сердечно-сосудистой смерти. При анализе исходов годового периода (рисунок 10) наблюдения после планового ЧКВ у 33 (22,15 %) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Максимальное количество случаев было связано с наличием показаний к ЧКВ нового сосуда – 20 (60,7 %), все вмешательства были выполнены в

плановом порядке. Эпизод ОКС регистрировался у 6 (18,18 %) пациентов данной группы и был представлен нестабильной стенокардией (4 пациента) и инфарктом миокарда (2 пациента). Четыре пациента подверглись повторному ЧКВ рестеноза стента и вошли в комбинированную группу (ОКС + ЧКВ рестеноза стента) – 12,12 %. В течение года после ЧКВ планомерно не проводилась реваскуляризация миокарда методом КШ. Летальный исход зарегистрирован у одного пациента (3,03 %) с СД и вызван декомпенсацией ХСН. В течение года наблюдения ОНМК зарегистрировано у 2 пациентов (6,06 %).

Далее в собственном исследовании был выполнен анализ влияния показателей тощачковой гликемии и гликированного гемоглобина на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после выполненного ЧКВ. Результаты представлены в таблице 2.

Полученные модели прогнозирования возникновения комбинированной конечной точки, ОКС, ЧКВ рестеноза, реваскуляризации *de novo*, сердечно-сосудистой смерти были статистически незначимы.

Модель прогнозирования возникновения ОНМК в течение года после вмешательства в зависимости от уровня тощачковой гликемии перед процедурой имела тенденцию к возникновению статистической значимости ($p = 0,068$), гликированного гемоглобина – была статистически значима ($p = 0,039$). Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза ОНМК и значения функции для гликемии натощак составила $0,876 \pm 0,081$ с 95 % ДИ 0,716–1,000, для гликированного гемоглобина – $0,926 \pm 0,024$ с 95 % ДИ 0,879–0,972.

Проведен дискриминантный анализ для каждой конечной точки отдельно (таблица 3).

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска ОНМК определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более 0,984 пациент относился к группе высокого риска ОНМК, при значении функции менее 0,984 – к группе низкого риска. Процент верно классифицированных исходных сгруппированных наблюдений составил 88,6 %. Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения ОНМК и значения функции составила $0,876 \pm 0,081$ с 95 % ДИ 0,716–1,000.

Таблица 2 – Влияние показателей тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина (оцененных в момент индексной госпитализации) при выполнении планового чрескожного коронарного вмешательства на частоту конечных точек в течение года после вмешательства (площадь под ROC-кривой, доверительный интервал и значение p)

Событие	Показатель	Тощаковая гликемия	Гликированный гемоглобин
Острый коронарный синдром	площадь под ROC-кривой	0,433 ± 0,099	0,491 ± 0,144
	ДИ	0,239–0,627	0,266–0,715
	значение p	0,479	0,921
ЧКВ рестеноза	площадь под ROC-кривой	0,460 ± 0,116	0,521 ± 0,115
	доверительный интервал	0,233–0,688	0,296–0,746
	значение p	0,743	0,860
ЧКВ de novo	площадь под ROC-кривой	0,521 ± 0,068	0,435 ± 0,064
	ДИ	0,388–0,655	0,309–0,561
	значение p	0,760	0,352
ОНМК	площадь под ROC-кривой	0,876 ± 0,081	0,926 ± 0,024
	ДИ	0,716–1,000	0,879–0,972
	значение p	0,068	0,039
Кардиоваскулярная смерть	площадь под ROC-кривой	0,540 ± 0,060	0,483 ± 0,061
	ДИ	0,423–0,657	0,364–0,602
	значение p	0,490	0,763
Комбинированная конечная точка	площадь под ROC-кривой	0,540 ± 0,060	0,482 ± 0,061
	ДИ	0,423–0,647	0,364–0,602
	значение p	0,492	0,763

Таблица 3 – Результаты дискриминантного анализа для прогнозирования неблагоприятных событий, %

Событие	Чувствительность	Специфичность	p
Острый коронарный синдром	66,7	52,8	0,863
ЧКВ рестеноза	33,3	69	0,515
ЧКВ de novo	57,9	61,9	0,420
ОНМК	50	88,5	0,079
Кардиоваскулярная смерть	58,1	54,5	0,517

Уровень тощаковой гликемии (оцененный в момент госпитализации для выполнения ЧКВ) $>7,15$ ммоль/л и HbA1c $>7,85$ % статистически значимо повышал риск ОНМК в течение года.

Эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина в качестве инструмента предоперационной подготовки и улучшения отдаленного прогноза планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Для изучения эффективности и безопасности эмпаглифлозина были отобраны 40 пациентов, удовлетворяющих критериям включения. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы на протяжении 4 недель до ЧКВ и в течение 1 года после получали 10 мг эмпаглифлозина в дополнение к ранее назначенной сахароснижающей терапии, пациенты контрольной группы продолжали ранее назначенное лечение.

Продолжительность подисследования составила 12 месяцев. В течение периода наблюдения у всех участников проводился сбор данных о развитии следующих событий: ОКС, повторной реваскуляризации (КШ или ЧКВ), ОНМК, госпитализации по причине декомпенсации ХСН, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Всего в течение года после выполнения ЧКВ в общей выборке зарегистрировано 18 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Летальные исходы за период наблюдения не зарегистрированы. При сравнении маркеров гликемии в группе без сердечно-сосудистых событий обнаружены более низкие значения гликемии натощак, гликированного гемоглобина, фруктозамина и ТГ, а также более низкие значения ЛПВП.

Исходно группы не имели различий в отношении показателей гликемии. На фоне добавления 10 мг/сутки эмпаглифлозина к ранее принимаемой сахароснижающей терапии отмечено снижение тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина. Медиана процентного снижения тощаковой гликемии на фоне терапии эмпаглифлозином составила 14,38 % (-21,90; -8,69). Исходно 36,11 % пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03 % – из группы сравнения не достигали целевого уровня HbA1c. Прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 месяцев способствовал статистически значимому снижению уровня HbA1c. Через 12 месяцев по сравнению с исходными значениями уровень HbA1c снизился на 8,47 % (-14,81; -4,14). Через 12 месяцев терапии только у 16,67 % пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено недостижение индивидуального целевого уровня HbA1c ($p = 0,008$).

Исходно суточная экскреция белка с мочой не различалась между сравниваемыми группами. В группе эмпаглифлозина в течение 12 месяцев отмечено статистически значимое снижение суточной протеинурии. В группе сравнения произошло статистически значимое прогрессирование суточной экскреции белка с мочой. В течение года наблюдения снижение СКФ было отмечено как в основной, так и в контрольной группах, при этом на фоне приема 10 мг эмпаглифлозина СКФ снизилась на 7,5 %, а в контрольной группе на 12 % ($p < 0,05$).

В ходе наблюдения обнаружено, что в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин, снижались объем и площадь общего абдоминального и висцерального жира. В контрольной группе наблюдалось увеличение перечисленных показателей. При проведении сравнительного анализа годового этапа наблюдения было показано, что СС-события возникают чаще у пациентов, имеющих более выраженное абдоминальное ожирение (ОТ 112,72 см vs 103 см, $p = 0,02$; ОТ/ОБ 1,0 vs 0,96, $p = 0,047$; площадь висцерального жира 260 мм² vs 224 мм², $p = 0,059$).

**Эффективность и безопасность применения азилсартана медоксомила
в качестве инструмента предоперационной подготовки и улучшения
отдаленного прогноза планового чрескожного коронарного вмешательства
у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**

Пациенты, включенные в настоящее исследование, характеризовались высокой частотой выявления ХБП (таблицы 4–6). Высокую и очень высокую протеинурию суммарно имели 35,2 % всех пациентов, исходное снижение СКФ отмечено у 50,7 % пациентов. Уровень UACR A1 менее 30 мг/сутки выявлен у 48 пациентов (64 %), уровень A2 – у 2 пациентов (34 %); A3 – у 2 человек (2 %).

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации

Категория СКФ		Значения СКФ, мл/мин/1,73м ²	Количество пациентов, n (%)
C1	Высокая или оптимальная	≥90	37 (49,3 %)
C2	Незначительно снижена	От 60 до 89	29 (38,7 %)
C3а	Умеренно снижена	От 45 по 59	6 (8 %)
C3б	Существенно снижена	От 30 до 44	3 (4 %)
C4	Резко снижена	От 15 до 29	0
C5	Почечная недостаточность	<15	0

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от категории альбуминурии

Категория альбуминурии	Значения альбумин/креатинин мг/г	Количество пациентов, n (%)
Оптимальная или незначительно повышенная	<30	48 (64,7)
Высокая	От 30 до 299	25 (33,3)
Очень высокая	≥300	2 (2%)

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и категории альбуминурии, n (%)

Категория СКФ	A1 (n = 48)	A2 (n = 25)	A3 (n = 2)
C1 (n = 37)	30 (62,5)	7 (28)	0
C2 (n = 29)	18 (37,5)	9 (36)	2 (100)
C3a (n = 6)	0	6 (24)	0
C3б (n = 3)	0	3 (12)	0

Таким образом, пациенты со стабильной ИБС и коморбидные по АГ и СД уже исходно перед процедурой ЧКВ имеют высокие риски развития КИ-ОПП.

Основной целью настоящего раздела исследования явилась оценка возможностей управления рисками развития КИ-ОПП на фоне использования в перипроцедурном периоде коррекции базовой терапии пациентов. Гипотеза строилась на том, что применение на этапе подготовки к ЧКВ азилсартана медоксомила позволит не только достигать целевых значений АД, но и реализовать его нефропротекторную роль у данной категории пациентов.

В качестве критериев оценки эффективности такого подхода были использованы более ранние и чувствительные маркеры КИ-ОПП.

Показатели функции почек оценивались на момент включения в подисследование (месяц до плановой процедуры), до выполнения рентгенконтрастного вмешательства и в течение 48 часов после. Данные представлены в таблице 7.

При выполнении оценки рутинных маркеров почечной дисфункции в динамике перипроцедурного периода статистически значимой динамики не наблюдается. Так, уровень креатинина плазмы крови и расчетная СКФ изменяются незначительно. В контрольной группе прирост креатинина составил 4,8 %, в группе АЗЛ-М – 4,9 %, снижение показателя СКФ – на 3,7 % и 3,4 % соответственно. Вместе с тем оценка новых биомаркеров ОПП показала иные результаты. Так, в течение 48 часов после ЧКВ наблюдалось увеличение концентрации NGAL в 3,6 раза в группе АЗЛ-М и в 4 раза в контрольной группе.

Также обнаружено, что в раннем послеоперационном периоде происходит увеличение протеинурии, в группе АЗЛ-М на 14 %, а в контрольной группе на 30 % от исходных значений. Динамики концентрации IL-18 и KIM-1 в обеих группах отмечено не было.

Таблица 7 – Динамика маркеров почечной функции до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатель	Группа	Месяц до ЧКВ	До ЧКВ группа	После ЧКВ
Креатинин, мкмоль/л	АЗЛ-М	62,42 ± 25,10	61,12 ± 19,81	64,57 ± 20,15
	Контрольная	59,46 ± 24,82	62,42 ± 21,71	65,48 ± 18,74
	p	0,614	0,790	0,842
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м ²	АЗЛ-м	84,61 ± 19,35	86,11 ± 20,05	83,91 ± 18,42
	Контрольная	82,81 ± 21,05	79,54 ± 18,01	76,61 ± 17,35
	p	0,705	<0,001	<0,001
NGAL, мг/мл	АЗЛ-м	12,05 ± 2,05	11,17 ± 1,35	40,66±6,18
	Контрольная	14,01 ± 2,23	15,84 ± 2,04	60,92 ± 7,81
	p	0,272	<0,001	<0,001
ІІ-18, пг/мл	АЗЛ-м	123,56 ± 41,91	125,54 ± 15,11	124,71 ± 58,96
	Контрольная	114,42 ± 49,29	113,46 ± 13,66	112,5 ± 41,61
	p	0,397	0,302	0,309
КІМ-1, мг/мл	АЗЛ-м	2,73 ± 0,29	2,93 ± 0,69	2,68 ± 0,49
	Контрольная	3,21 ± 0,88	3,10 ± 0,78	3,19 ± 1,65
	p	0,239	0,713	0,305
UACR, мг/г	АЗЛ-м	39,56 ± 2,38	35,20 ± 9,88	40,76 ± 6,41
	Контрольная	40,92 ± 7,38	40,76 ± 6,41	52,12 ± 5,11
	p	0,772	<0,001	<0,001
Цистатин С, мг/л	АЗЛ-м	2,05 ± 0,61	1,91 ± 0,64	2,32 ± 0,22
	Контрольная	1,95 ± 0,35	1,89 ± 0,71	2,24 ± 0,98
	p	0,566	0,899	0,734

Было обнаружено, что на протяжении полугода после ЧКВ у пациентов наблюдается умеренное увеличение креатинина плазмы с закономерным снижением СКФ. Однако на фоне приема АЗЛ-М СКФ снизилась на 7,4 %, а в контрольной группе на 18,9 % (p <0,001). За 6 месяцев наблюдения не обнаружено изменений концентрации NGAL в основной (АЗЛ-М) группе, в то

время как среднее значение в контрольной группе возросло на 12,9 %. На фоне приема азилсартана происходит снижение концентрации IL-18 в моче (на 16,9 %), в то время как у пациентов контрольной группы уровень IL-18 возрастает (на 7,14 %).

Прогрессирование протеинурии происходит в обеих группах, что закономерно ввиду наличия СД 2-го типа, однако у пациентов, получавших АЗЛ-М, среднее значение UACR увеличилось на 37,5 %, а у пациентов контрольной группы на 96,15 %. Описанные различия статистически значимы. В отношении цистатина С и KIM-1 значимых различий не обнаружено.

Среднесуточные показатели АД в основной и контрольной группах на протяжении полугода наблюдения демонстрировали закономерные изменения. Так, после выполнения ЧКВ через 1 месяц уровень АД снижался независимо от назначенной терапии, а через полгода вновь повышался (рисунок 7).

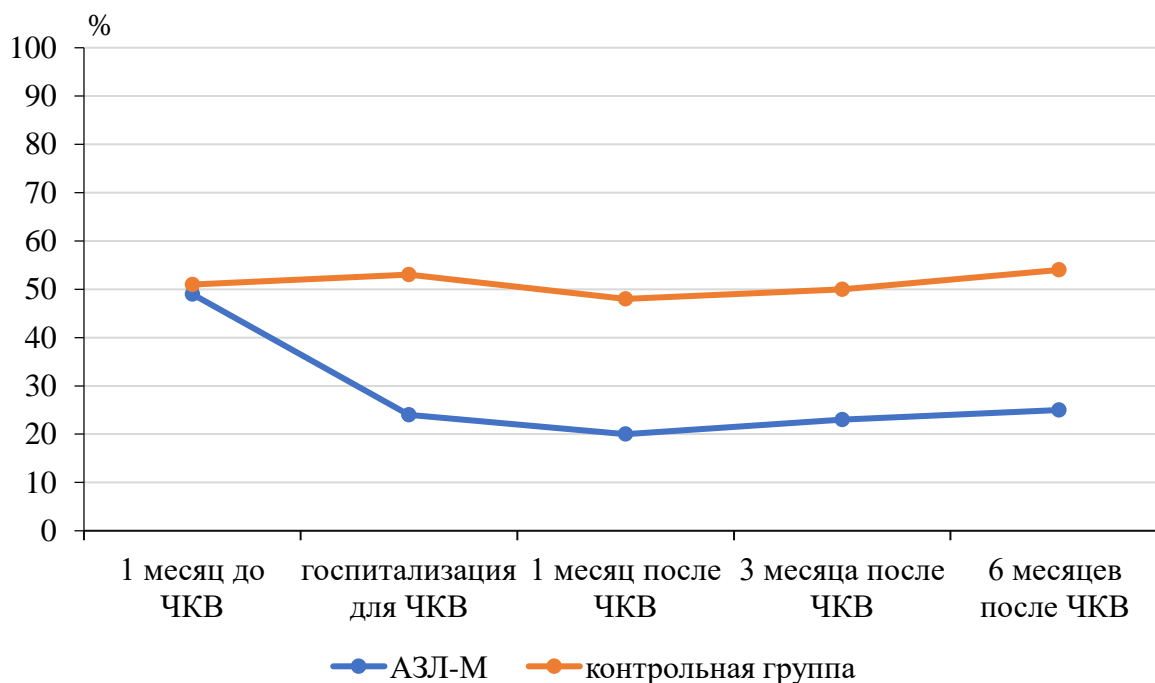


Рисунок 7 – Доля лиц с высокой вариабельностью систолического артериального давления и/или диастолического артериального по данным суточного мониторинга артериального давления

Одним из возможных механизмов перипроцедурного нефропротективного эффекта азилсартана является его способность не только снижать давление, но и препятствовать значимым колебаниям в течение суток. При оценке показателя вариабельности САД и ДАД у пациентов основной и контрольной группы было

обнаружено, что доля лиц с высокой вариабельностью АД исходно не различалась (49 % и 51 % соответственно, $p = 0,864$), однако на фоне приема АЗЛ-М уже через 1 месяц этот показатель соответствовал диапазону нормальных значений у 76 % пациентов, получавших АЗЛ-М, в то время как в контрольной группе остался на прежнем уровне и составил 53 %, $p = 0,040$. Выявлена статистически значимая положительная умеренная взаимосвязь между вариабельностью АД до ЧКВ и уровнем NGAL ($r = 0,672$, $p = 0,034$) и UACR ($r = 0,586$, $p = 0,027$) в перипроцедурном периоде.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали два важных факта – возможность диагностики КИ-ОПП с помощью новых, более чувствительных маркеров повреждения почек, что является важным условием для оценки эффективности профилактических мер, а также доказали возможность использования в терапии блокаторов рецепторов ангиотензина, в частности азилсартана, в профилактике КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ и СД.

ВЫВОДЫ

1. Фенотип пациента со стабильной ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством характеризуется высокой частотой выявления модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия – у 92,5 %; ожирение – у 48 %, курение – у 20,8 %), недостижением у 60 % пациентов целевых значений артериального давления и у 45,6 % липидных показателей на фоне низкой приверженности к медикаментозной терапии (доля пациентов, принимающих четырехкомпонентную терапию, не превышает 44,8 %). На протяжении трехлетнего периода наблюдения частота выявления нарушений углеводного обмена и приверженность к терапии существенно не меняются.

2. Активная диагностика нарушений углеводного обмена с использованием перорального глюкозотолерантного теста увеличила долю пациентов с нарушениями углеводного обмена до 66,4 %: сахарного диабета 2-го типа – с 28,1 до 42,3 %; нарушенной толерантности к глюкозе – с 2,01% до 10,7 %, все случаи нарушения гликемии натощак были зарегистрированы впервые.

3. Пероральный глюкозотолерантный тест, выполненный за 4 недели до планового чрескожного коронарного вмешательства, является эффективным методом скрининга нарушений углеводного обмена. Установлены диагностические уровни фруктозамина (>305 мкмоль/л) и 1,5-АГ ($<15,5$ мкг/мл) для диагностики сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца и планируемым чрескожным коронарным вмешательством.

4. Нестабильные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, выполненного при проведении планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца, обнаруживаются у 20,7 % пациентов; частота их выявления не различается среди пациентов с сахарным диабетом и без такового. Через год у половины пациентов бляшки стабилизируются. Уровень гликемии после перорального глюкозотолерантного теста, выполненного за месяц до планового чрескожного коронарного вмешательства, прямо коррелирует с липидным компонентом бляшки ($r = 0,4908$, $p = 0,033$).

5. Уровень гликемии натощак $>7,15$ ммоль/л и уровень HbA1c $>7,85$ %, оцененные у пациентов со стенокардией перед проведением планового чрескожного коронарного вмешательства, ассоциируются с повышением риска острого нарушения мозгового кровообращения в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства.

6. Применение ингибитора натрий-зависимого глюкозного котранспортера 2-го типа - эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в течение месяца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в предоперационном периоде обеспечивает лучший гликемический контроль, не повышает риска развития контрастиндуцированного острого повреждения почек и в течение года обеспечивает достижение целевого уровня гликированного гемоглобина у 83 % пациентов (соответствующий показатель в группе сравнения – 69 %, $p = 0,008$).

7. В течение года после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом применение 10 мг эмпаглифлозина обеспечивает более эффективную

нефропротекцию (скорость клубочковой фильтрации в течение года снизилась на 7,5 %, а в контрольной группе – на 12 % ($p < 0,05$)).

8. Терапия эмпаглифлозином в течение года после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом ассоциировано со снижением площади висцерального жира на 5,83 %, площади подкожного жира на 3,54 % ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения такой динамики не наблюдалось.

9. Применение в течение 1 месяца до планового чрескожного коронарного вмешательства блокатора рецепторов к ангиотензину-2 азилсартана медоксомила в дозе 40 мг в сутки у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом позволило более эффективно управлять профилем артериального давления (увеличение доли лиц с нормальной вариабельностью артериального давления с 51 до 76 %), а также снизить риск развития контрастиндуцированного острого почечного повреждения при проведении чрескожного коронарного вмешательства.

10. Длительное (в течение 6 месяцев) применение азилсартана медоксомила в дозе 40 мг в сутки в составе комплексной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства замедляет прогрессирование нефропатии, что отражается в стабильных показателях концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (в группе контроля – повышение на 12,9 %), снижении концентрации в моче интерлейкина-18 на 16,9 % (увеличение на 7,14 %) и увеличении среднего значения соотношения альбумин/креатинин мочи на 37,5 % (увеличение на 96,15 % соответственно) – по сравнению с его значением до чрескожного коронарного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам перед плановым чрескожным коронарным вмешательством показано активное выявление факторов риска и их коррекция: достижение целевых значений артериального давления, нормализация гликемии, массы тела, повышение приверженности к лечению.

2. Всем пациентам с наличием показаний к плановому чрескожному коронарному вмешательству и ранее не установленными нарушениями углеводного обмена рекомендовано проведение активного скрининга с выполнением перорального глюкозотолерантного теста для выявления скрытых нарушений углеводного обмена, поскольку истинная распространенность нарушений углеводного обмена выше, чем при рутинном выявлении посредством оценки тощаковой гликемии и HbA1c.

3. Лицам с ранее установленным, а также пациентам с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве, показано достижение гликемии на момент чрескожного коронарного вмешательства в пределах 7,15 ммоль/л и гликированного гемоглобина не более 7,85 % с целью снижения риска острого нарушения мозгового кровообращения в течение года после вмешательства.

4. Эффективным способом нормализации гликемии перед чрескожным коронарным вмешательством является назначение эмпаглифлозина, 10 мг в сутки, за 1 месяц до процедуры (с отменой за 48 часов до чрескожного коронарного вмешательства и возобновлением через 48 часов после). Препарат демонстрирует перипроцедурную безопасность в отношении контраст-индуцированного острого почечного повреждения, метаболический эффект в отношении снижения выраженности висцерального ожирения, а также замедляет прогрессирование нефропатии в течение года наблюдения.

5. С целью контроля артериального давления и его вариабельности, а также для профилактики контраст-индуцированного острого почечного повреждения пациентам с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа показано назначение 40 мг азилсартана медоксомила за месяц до планового чрескожного коронарного вмешательства. Такая терапия способствует нормализации профиля суточного мониторирования артериального давления, снижению выраженности острого почечного повреждения, оцененного с помощью новых лабораторных маркеров (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, соотношения альбумин/креатинин мочи) и замедляет прогрессирование нефропатии в течение 6 месяцев после вмешательства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Диагностика и коррекция нарушений углеводного обмена перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в условиях реальной клинической практики / Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, О. В. Груздева, А. А. Хорлампенко, О. Л. Барбараш // **Сердце: журнал для практикующих врачей.** – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 253–259.

2. Кочергин, Н. А. Внутрисосудистый ультразвук как метод выявления нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (обзор литературы) / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина // **Медицинская визуализация.** – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 82–87.

3. Диагностическая ценность 1,5-ангидроглюцитола при различных формах нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и показаниями к плановому чрескожному коронарному вмешательству / Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, О. В. Груздева, А. А. Хорлампенко, Ю. А. Дылева, Барбараш О. Л. // **Кардиологический вестник.** – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 35–40.

4. Диагностическая ценность маркеров углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством / Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, О. В. Груздева, А. А. Хорлампенко, Н. И. Загородников, А. А. Кузьмина, О. Л. Барбараш // **Креативная кардиология.** – 2018. – Т. 12, № 3. С. 211–224.

5. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина, В. И. Ганюков, О. Л. Барбараш // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 65–71.

6. Кочергина, А. М. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: риски и новые способы управления / А. М. Кочергина, А. А. Хорлампенко // **Сахарный диабет.** – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 151–158.

7. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина, А. А. Хорлампенко, В. И. Ганюков, А. А. Шилов, О. Л. Барбараш // **Кардиология.** – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 69–74.

8. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Хорлампенко,

В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, Ю. С. Игнатова, Е. В. Белик, О. В. Груздева, Н. К. Брель, А. Н. Коков, О. Л. Барбараш // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 172–180.

9. Клинический портрет пациента перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в условиях реальной практики / В. О. Леонова, А. М. Кочергина, О. Л. Барбараш // **Кардиология.** – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 31–35.

10. Влияние эмпаглифлозина на фильтрационную функцию почек у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству / А. А. Хорлампенко, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, Ю. С. Игнатова, Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, О. Л. Барбараш // **Кардиология.** – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 63–68.

11. Прединдикторы уязвимости коронарных бляшек у больных стабильной ишемической болезнью сердца / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина, В. И. Ганюков, О. Л. Барбараш // **Кардиология.** – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 20–26.

12. Кочергина, А. М. Динамика показателей артериального давления у пациентов с сахарным диабетом после планового чрескожного коронарного вмешательства / А. М. Кочергина, О. Л. Барбараш // **Атеросклероз.** – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 12–20.

13. Кочергина, А. М. Возможности и перспективы применения азилсартана медоксомила у пациентов с сахарным диабетом / А. М. Кочергина, О. Л. Барбараш // **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 247–254.

14. Кочергин, Н. А. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 101–106.

15. Кочергина, А. М. Эффекты блокаторов рецепторов к ангиотензину II у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / А. М. Кочергина, Н. А. Кочергин // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 124–134.

16. Кочергин, Н. А. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 101-106.

17. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2 типа / В. Н. Каретникова, А. А. Хорлампенко, А. М. Кочергина, А. В. Осокина, О. В. Груздева,

Д. П. Голубовская, О. Л. Барбараш // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 64–72.

18. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: The ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology / U. Zeymer, P. Ludman, N. Danchin, ..., A. Kochergina [et al.] // **European Heart Journal**. – 2021. – Vol. 42, N 44. – P. 4536-4549.

Методические рекомендации

19. Нарушения углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и планируемым чрескожным коронарным вмешательством: алгоритм активной диагностики и особенности ведения данной категории пациентов: методические рекомендации для кардиологов, эндокринологов, терапевтов / Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, А. А. Хорлампенко, О. Л. Барбараш; Кемеровский гос. медицинский университет, Департамент охраны здоровья населения Кемеровской обл. – Кемерово, 2019. – 24 с.

Глава в монографии

20. Vulnerable plaques in patients with stable coronary artery disease : Chapter 6 / N. A. Kochergin, A. M. Kochergina, V. I. Ganyukov, O. L. Barbarash ; edited by E. H. Bennington // *Horizons in world cardiovascular research*. – New-York: Nova Science Publishers, 2021. – P. 187–203

Материалы конференций

21. Нарушения углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и показаниями к плановому эндоваскулярному вмешательству / Ю. С. Игнатова, А. М. Кочергина, А. А. Хорлампенко, Ю.А. Дылева // *Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: материалы VI Всероссийской конференции*. – Самара, 2017. – С. 45–47.

22. Влияние эмпаглифлозина на контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством / А. А. Хорлампенко, Ю. С. Игнатова, А. М. Кочергина // *Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: материалы VI Всероссийской конференции*. – Самара, 2017. – С. 44.

23. Влияние эмпаглифлозина на показатели висцерального ожирения у пациентов сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / А. А. Хорлампенко, А. М. Кочергина, Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, Н. К. Брель, О. Л. Барбараш // *Тезисы VII Всероссийской*

конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2018. – С. 172–173.

24. Динамический анализ структуры коронарной атеросклеротической бляшки у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Ю. С. Игнатова, А. М. Кочергина, Н. А. Кочергин, А. А. Хорлампенко // Тезисы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2018. – С. 127–128.

25. Гликемический контроль в повышении эффективности плановых чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / В. Н. Каретникова, А. А. Хорлампенко, А. В. Осокина, А. М. Кочергина, О. М. Поликутина, О. Л. Барбараш // Кардиологический вестник. – 2022. – Спецвып. Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022» и 62-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. – С. 97.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЗЛ-М – азилсартана медоксомил

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КИ-ОПП – контрастиндуцированное острое почечное повреждение

КШ – коронарное шунтирование

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НГН – нарушение гликемии натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НУО – нарушения углеводного обмена

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое почечное повреждение

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография
СКД – Chronic Kidney Disease
IL – интерлейкин
КИМ – kidney injury molecule
МАССЕ – major adverse cardiovascular events
NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin
SD – среднее квадратическое отклонение
UACR – urine Albumin-Creatinine Ratio