

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Кочергина Анастасия Михайловна**

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

3.1.20. Кардиология

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
Барбараш Ольга Леонидовна

Кемерово – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	18
1.1 Актуальные проблемы реваскуляризации миокарда.....	18
1.2 Модифицируемые риски перед плановым чрескожным коронарным вмешательством и значение медикаментозной терапии в предоперационном периоде .....	30
1.3 Выявление и коррекция модифицируемых факторов риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в рутинной практике .....	34
1.4 Новые возможности для управления рисками у пациентов с сахарным диабетом и плановым чрескожным коронарным вмешательством: возможности эмпаглифлозина .....	36
1.5 Новые возможности для управления рисками у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и плановым чрескожным коронарным вмешательством: возможности азилсартана медоксомила.....	38
1.6 Повреждение почек у пациентов высокого риска при выполнении рентгенконтрастного вмешательства .....	46
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	52
2.1 Дизайн исследования .....	52
2.1.1 Подисследование по коррекции факторов риска.....	54
2.2 Общая характеристика пациентов в исследовании .....	58
2.2.1 Клиническая характеристика пациентов ретроспективной части исследования.....	59
2.2.2 Клиническая характеристика пациентов проспективной части исследования .....	60
2.3 Методы обследования больных .....	62
2.3.1 Общеклинические методы обследования .....	62

2.3.2 Инструментальные методы обследования.....	62
2.3.3 Лабораторные методы обследования.....	66
2.4 Статистическая обработка материала.....	70
<b>ГЛАВА 3 «ПОРТРЕТ» ПАЦИЕНТОВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПЛАНОВОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....</b>	<b>72</b>
<b>ГЛАВА 4 АКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ.....</b>	<b>86</b>
4.1 Клинико-anamнестические особенности пациентов проспективной части исследования.....	86
4.2 Клинико-anamнестические особенности пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в зависимости от статуса углеводного обмена (при активном скрининге нарушений углеводного обмена).....	89
4.3 Диагностическая ценность различных методов диагностики_нарушений углеводного обмена у пациентов_перед плановым чрескожным коронарным вмешательством.....	95
<b>ГЛАВА 5 ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....</b>	<b>102</b>
<b>ГЛАВА 6 УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ И РИСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....</b>	<b>115</b>
<b>ГЛАВА 7 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ФАКТОРОВ РИСКА.....</b>	<b>129</b>
7.1 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.....	129
7.2 Анализ клинических исходов через год после планового чрескожного коронарного вмешательства на фоне приема эмпаглифлозина .....	131
7.3 Динамика лабораторных показателей на фоне приема эмпаглифлозина .....	134
7.4 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.....	144
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	162
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	176
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	179
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	181
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	185

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

По отчетным данным, в Российской Федерации общее число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) имеет стойкую тенденцию к росту [60]. 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 [45]. Регистровые зарубежные исследования утверждают, что частота сопутствующего сахарного диабета (СД) у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), подвергающихся различным способам реваскуляризации миокарда, варьируется от 26 до 49,0 %, при этом до половины случаев СД ранее не диагностированы. Этот факт нашел подтверждение и в ряде российских исследований [3, 18].

Сахарный диабет является высоко распространенной патологией среди пациентов со стабильной ИБС. В регистре CATH PCI более чем в 38,0 % случаев перед плановым ЧКВ пациенты имели сопутствующий СД. 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 [35].

Несмотря на то, что понятие «целевой уровень гликированного гемоглобина» является общепризнанным во всем мире, существуют работы, показывающие, что при его уровне свыше 7,0 % 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 [158].

Величина целевых показателей артериального давления (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 демонстрируют, 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 [169]. Именно высокая вариабельность АД оказывает влияние на риск осложнений, в частности контраст-индуцированное почечное повреждение (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 [65]. Проект EUROASPIRE, проведенный в 24 странах, продемонстрировал аналогичную ситуацию среди пациентов с ИБС в различных странах [190]. 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 [45].

Сочетание ИБС с СД и артериальной гипертензии (АГ) существенно повышает риск развития неблагоприятных событий в периоперационном периоде, например, острого повреждения почек (ОПП), а также оказывает независимое влияние на отдаленные результаты ЧКВ.

Вклад в решение проблемы могут внести современные лекарственные препараты с плеiotропными 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, Е. З. Голухова, В. Н. Каретникова, X. Cai, R. Mando [17, 18, 42, 101, 218]. Труды перечисленных авторов подчеркивают, что немалое количество нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС может остаться нераспознанным, в то время как их прогностическая значимость убедительно доказана в исследованиях Н. А. Безденежных и А. Н. Сумина [61]. 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, С. В. Недогоды, А. Н. Репина, пациенты, госпитализированные на плановое ЧКВ, демонстрируют недостижение целей

вторичной профилактики (АД, ЛПНП, гликемии, массы тела) [12, 43, 257]. 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 медоксомила показал не только эффективность в отношении снижения цифр артериального давления, но и ряд плеiotропных 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 (тощаковая гликемия, гликированный гемоглобин, пероральный глюкозотолерантный тест) у пациентов, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство.

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 значимо больше случаев СД 2-го типа и 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 HbA<sub>1c</sub>. Впервые оценена динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в перипроцедурном периоде и в течение года после ЧКВ у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина, 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 коронарной ангиографии (КАГ). 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 мониторирования 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 были 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), 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 проценте (5,2 %) от всех случаев.

2. Активная диагностика позволяет выявить на 14,1 % больше случаев сахарного диабета 2-го типа, на 8,1 % – нарушений толерантности к глюкозе, достоверно увеличивая долю нарушений углеводного обмена ( $p = 0,0001$ ) 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 является 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 чрескожного коронарного вмешательства оказывает влияние на риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение года после процедуры, при этом целевые значения гликемии и гликированного

гемоглобина, способствующие снижению риска неблагоприятных событий в течение года после чрескожного коронарного вмешательства, 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 почечного повреждения. 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 почечного повреждения.

### **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 применением 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), XXI ежегодной сессии ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева (г. Москва, 2017), 6-й и 7-й Всероссийских конференциях «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, 2018), европейском конгрессе EuroPCR-2019 (г. Париж), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2016 (г. Екатеринбург), VIII съезде кардиологов Сибирского Федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (г. Кемерово, 2019), 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), 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 Ю. А. Игнатовой и врачом-кардиологом отделения кардиохирургии НИИ КПССЗ А. А. Хорлампенко. Автор выражает признательность заведующей лабораторией патологии кровообращения НИИ КПССЗ, профессору 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Актуальные проблемы реваскуляризации миокарда

Общее число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в Российской Федерации имеет стойкую тенденцию к росту [48]. По отчетным данным за 2015 г., в 294 центрах было выполнено 555 941 ЧКВ, в то время как в 2019 году число центров достигло 367, а общее число вмешательств – 809 769 [60]. Ожидается, что доля ЧКВ в структуре реваскуляризирующих операций будет расти, повышая доступность реваскуляризации для пациентов с высоким риском открытой операции (коморбидные пациенты, больные пожилого и старческого возраста).

Согласно статистике, в США за год ЧКВ выполняются чаще, чем АКШ, у пациентов всех возрастных групп, в том числе в возрасте до 50 лет. При этом с 2010 г. суммарная частота каждой из реваскуляризирующих процедур существенно не меняется [239].

При стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) показанием к реваскуляризации миокарда (ЧКВ либо коронарное шунтирование (КШ)) является сохранение симптомов ишемии миокарда, несмотря на прием оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), а также улучшение прогноза [87]. По результатам анализа 25 исследований с участием 19 806 пациентов (10 023 – рандомизированных для реваскуляризации в сочетании с ОМТ, 9 783 – только ОМТ), выполненная реваскуляризация привела к более низкому риску сердечной смерти (ОР 0,79; 95,0 % ДИ 0,67–0,93;  $p < 0,01$ ) и инфаркта миокарда (ОР 0,74; 95,0 % ДИ 0,64–0,86;  $p < 0,01$ ) [112].

Список исследований, сравнивших инвазивный и консервативный подходы к ведению пациентов со стабильной ИБС, включает в себя проекты VA Cooperative Study, ECSS, CASS, выполненные в 1977–1983 гг., продемонстрировавших

преимущество реваскуляризации над медикаментозной терапией, и более поздние – COURAGE, BARI 2D, FAME2, ORBITA, ISCHEMIA [35]. Дизайн всех проектов соответствовал актуальным на момент их проведения подходам к определению показаний к реваскуляризации (в частности, в FAME выполнена оценка фракционного резерва кровотока), а также смене парадигмы от «оценка принимаемой терапии» до «достижение целей вторичной профилактики» (субанализ в зависимости от достижения целевых значений АД, гликемии, липидов) [177]. COURAGE, BARI 2D и FAME не подразумевали заслепление данных о степени тяжести поражения коронарного русла. Все эти протоколы включали пациентов только с легкой степенью индуцибельной ишемии после проведенной коронароангиографии. Это означает, что имела место систематическая ошибка набора, оставляющая вне выборки лиц со стабильной ИБС, имеющих тяжелое поражение коронарного русла. Было показано, что выполнение реваскуляризации миокарда имеет преимущества над оптимальной медикаментозной терапией в отношении выраженности симптомов стенокардии, потребности в антиангинальных препаратах, повышении толерантности к физической нагрузке (ТФН) и улучшении качества жизни в целом [84].

Проведенные исследования не лишены ограничений, которые стоит принять во внимание при трактовке полученных результатов. Вместе с тем результаты некоторых из них не продемонстрировали преимущества выполненного ЧКВ над ОМТ [104, 105]. В частности, с учетом времени в COURAGE применялись голометаллические стенты. Средний возраст участников составил 62,5 года, из которых с СД 2-го типа 32,0 %, однако всего 15,0 % женщин. Частота возникновения первичной конечной точки (смерти или ИМ) не различалась для группы ЧКВ по сравнению с группой медикаментозной терапии (19,0 % для ЧКВ против 18,5 % для медикаментозной терапии, ОР 1,05; 95,0 % ДИ 0,87–1,27,  $p = 0,62$ ). Результаты были аналогичными в течение длительного периода наблюдения – до 15 лет [243].

Нашумевшее исследование ORBITA среди своих участников имело всего 18,0 % с СД 2-го типа, преимуществом этого проекта является верификация

значимости стенозов с помощью процедуры измерения фракционного резерва кровотока, а важным ограничением – способ поддержания приверженности к ОМТ посредством телефонного контакта врач – пациент кратностью 1–3 раза в неделю. При этом период наблюдения после процедуры составил всего 6 недель и не дает возможность оценки отдаленной эффективности. Согласно результатам, полученным в настоящем исследовании, реваскуляризация миокарда не приводила к статистически значимому увеличению времени выполнения упражнений между группами [108, 215].

Нельзя не принять во внимание результаты исследования ISCHEMIA, участниками которого стали более 5 тыс. пациентов со стабильной ИБС, из которых 41,0 % с СД 2-го типа. Однако такие критерии невключения, как реваскуляризация миокарда (ЧКВ, КШ) в течение 12 месяцев до исследования, а также ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия) в течение 2 месяцев до исследования, значимо ограничивают трансляцию полученных результатов в практику. Через 6 месяцев частота неблагоприятных событий составила 5,3 % в группе инвазивной стратегии и 3,4 % в группе консервативной стратегии (95,0 % ДИ 0,8–3,0); через 5 лет совокупная частота неблагоприятных событий составила 16,4 % и 18,2 % соответственно (95,0 % ДИ -4,7–1,0) [212].

Несмотря на то, что среди участников основополагающих исследований по реваскуляризации миокарда были пациенты с сахарным диабетом, для формирования доказательной базы в отношении подобных пациентов требуется проведение исследований, включающих лиц с указанным заболеванием.

В настоящее время перед кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами уже не стоит вопрос подвергать или не подвергать пациента с СД реваскуляризации. Эффективность агрессивного подхода в лечении данной категории пациентов доказана большим количеством рандомизированных и наблюдательных исследований. Так, в крупном исследовании BARI-2D с участием 2 368 пациентов рассматривался вопрос о реваскуляризации миокарда у больных с СД и стабильной ИБС. В группе КШ, где пациенты имели более тяжелое поражение коронарного русла, свобода от больших сердечно-сосудистых событий была

значительно выше при реваскуляризации, чем при консервативной терапии. Пятилетняя выживаемость в группах существенно не различалась, в группе ОМТ этот показатель составил 87,8 %, в группе реваскуляризации миокарда – 88,3 % ( $p = 0,97$ ), доли пациентов без «больших» сердечно-сосудистых событий (вторичные конечные точки) в группах были также сопоставимы – 77,2 % в группе реваскуляризации миокарда против 75,9 % в группе оптимальной медикаментозной терапии ( $p = 0,7$ ). В группе АКШ сердечно-сосудистых осложнений было значительно меньше в подгруппе пациентов, которым была проведена реваскуляризация миокарда по сравнению с группой медикаментозной терапии (22,4 % vs 30,5 %,  $p = 0,002$ ). В группе ЧКВ частота наступления сердечно-сосудистых событий достоверно не различалась между подгруппами реваскуляризации и ОМТ. По результатам исследования были сделаны выводы, что, если, несмотря на ОМТ, у пациентов сохраняются симптомы стенокардии, целесообразно выполнение реваскуляризации миокарда. Преимущества в снижении неблагоприятных отдаленных событий сохраняются за АКШ. Выполнение ЧКВ не уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ОМТ [17].

С фундаментальной точки зрения открытая и эндоваскулярная методики реваскуляризации имеют принципиальное различие: при выполнении стентирования участка сосуда с гемодинамически незначимыми бляшками интактны, оставляя патогенетические предпосылки для развития ОКС, в то время как при наложении шунта пораженный участок «выключается» из кровотока [210].

Ежегодное число пациентов с СД, подвергающихся ЧКВ, в США составляет около 240 тыс. [119, 210]. В РФ, по различным данным, доля лиц с СД, подвергающихся реваскуляризирующим процедурам при стабильном течении ИБС, варьируется от 22,0 % в рутинной практике до 38,0 % при активном выявлении диабета [104]. Соотношение двух видов реваскуляризации в динамике у пациентов с сахарным диабетом остается стабильным. Авторами проанализированы 30 482 пациента с установленным СД и многососудистым

поражением. Глобально пациенты с СД составляют около 38,0 % от всех пациентов с ЧКВ [257].

Несмотря на достаточно убедительное преимущество открытой реваскуляризации над ЧКВ у пациентов с СД и многососудистым поражением, эндоваскулярные процедуры проводятся столь же часто, как и ранее. Согласно концепции персонализированной медицины, помимо кардиолога, кардиохирурга и интервенционного кардиолога, при принятии решения учитывается мнение пациента, которое он составляет с учетом полной и достоверной информации о краткосрочных рисках и отдаленных прогнозах [128].

Исследование различных стратегий хирургического лечения ИБС у данной категории пациентов ведется с 90-х годов прошлого века. Данные, полученные в более ранних исследованиях, демонстрировали неблагоприятный прогноз при ЧКВ у пациентов с СД 2-го типа. В исследование S. Elezi с соавторами было включено 715 пациентов с СД и 2 839 пациентов без него [128]. Целью исследования была оценка клинических и ангиографических исходов после успешно выполненного стентирования коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с результатами у пациентов без такового. Пациенты из группы СД были старше, у них чаще регистрировались артериальная гипертензия и ИМ в анамнезе, а также многососудистое поражение коронарного русла и снижение фракции выброса левого желудочка. Частота рестенозов в группе СД 2-го типа была достоверно выше (37,5 % против 28,3 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Через год после проведения коронарной ангиопластики смертность была в два раза выше у пациентов с СД (5,7 % и 2,9 % соответственно,  $p < 0,001$ ), частота развития событий, включающих сердечную смерть и нефатальный ИМ, была также значительно выше у больных с СД 2-го типа (8,0 % и 4,6 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Достоверные различия в выживаемости между группами также отмечены при разделении на пациентов с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий [257].

Исследование FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) продемонстрировало результаты в отношении преимущества коронарного шунтирования (КШ) над ЧКВ

при СД 2-го типа [151]. Набор пациентов в указанное исследование проводился в период с 2004 по 2010 г., средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 года. Применение таких групп препаратов, как статины,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина, не различалось в обеих группах. В исследовании были использованы стенты с лекарственным покрытием двух видов: сиролимус и паклитаксел. Согласно полученным данным, в течение 5-летнего периода наблюдения среди 1 900 пациентов с СД 2-го типа такие конечные точки, как смерть, инфаркт миокарда, инсульты достоверно чаще отмечались после ЧКВ (26,6 % против 18,7 % в группе КШ;  $p = 0,005$ ) [240].

Одно из наиболее крупных исследований SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) [119] было посвящено сравнению исходов КШ и ЧКВ с использованием стентов, покрытых паклитакселом. В исследование были включены пациенты с трехсосудистым поражением коронарных артерий и/или стенозом ствола левой коронарной артерии. На пятилетнем этапе наблюдения для подгруппы пациентов с СД 2-го типа не выявлено значимых различий по частоте развития событий, включающих смерть от любых причин, инсульт, ИМ, между ЧКВ и КШ (23,9 % против 19,1 %;  $p = 0,26$ ). Частота развития ИМ также значимо не различалась в обеих группах (5,4 % в группе ЧКВ против 9,0 % в группе КШ;  $p = 0,2$ ). Однако большие кардиальные и цереброваскулярные события чаще отмечены в группе ЧКВ по сравнению с группой КШ (46,5 % против 29,0 %;  $p < 0,001$ ), повторная реваскуляризация также чаще применялась в группе ЧКВ (35,5 % против 14,6 %;  $p < 0,001$ ). В исследовании выполнен субанализ, в котором пациенты с СД 2-го типа были разделены на группы исходя из терапии СД. У пациентов на инсулинотерапии, подвергнутых ЧКВ, значимо чаще развивались большие кардиальные и цереброваскулярные события, чем у пациентов, получающих пероральную сахароснижающую терапию.

Одним из последних крупных исследований, посвященных проблеме реваскуляризации пациентов с СД, стало исследование SUGAR – первое испытание, в которое была включена широкая популяция пациентов с диабетом

(всесторонний дизайн), и поэтому его можно считать более репрезентативным для реальной популяции с диабетом, чем предыдущие испытания [208, 236, 255]. Первичной конечной точкой в исследовании была недостаточность целевого поражения, которая включала сердечную смерть, инфаркт миокарда в бассейне целевого стеноза. Вторичные конечные точки включали смерть от всех причин, реваскуляризацию целевого сосуда, реваскуляризацию нецелевого сосуда, инфаркт миокарда любой локализации, стеноз целевого сосуда, вероятный или определенный тромбоз стента. Исследование SUGAR показало, что частота рестенозов при использовании стентов, покрытых сиролимусом или зотаролимусом, была сопоставимой, через 1 год наблюдения первичная конечная точка зарегистрирована в 7,2 % случаев в группе сиролимус-покрытых стентов и 10,9 % в группе зотаролимус-покрытых стентов. Важной характеристикой пациентов в этом исследовании является гликемический статус. Так, уровень гликированного гемоглобина составил 7,4 % и 7,5 % исходно, а через год наблюдения 7,2 % и 7,4 % соответственно. Обращает на себя внимание, что частота приема прогноз-модифицирующих сахароснижающих препаратов в выборке была довольно высокой: более 20,0 % пациентов исходно и на протяжении года наблюдения получали ингибиторы SGLT2.

Тактика реваскуляризации миокарда у пациентов с СД и многососудистым поражением КА должна приниматься кардиохирургической командой специалистов (Heart Team) с учетом индивидуальных кардиальных и экстракардиальных показателей пациента, а также его предпочтений. В целом имеющиеся доказательства свидетельствуют о преимуществе АКШ по сравнению с ЧКВ у стабильных пациентов с подходящей для обоих вариантов вмешательств анатомией КА и низкой вероятностью летального исхода в периоперационный период. Преимущество касается как снижения комбинированной конечной точки, включающей летальные исходы, ИМ или инсульт, так и снижения смертности. Однако у пациентов с СД и низким уровнем анатомической сложности КА (индекс SYNTAX  $\leq 22$ ) в группе ЧКВ и АКШ получены похожие данные по летальным исходам и комбинированной конечной точке (летальный исход, ИМ и инсульт).



Таким образом, ЧКВ может быть альтернативой АКШ у пациентов с низким уровнем анатомической сложности КА.

В то же время АКШ рекомендовано при среднем и высоком уровне анатомической сложности КА (индекс SYNTAX >22) [88, 106].

Первоначальные данные о выраженном преимуществе открытой реваскуляризации над эндоваскулярным методом в настоящее время требуют пересмотра. На протяжении десятилетия развитие техники коронарных вмешательств и появление стентов с лекарственным покрытием существенно снизили частоту ранних и отдаленных неблагоприятных событий после вмешательства.

Метаанализ данных 11 рандомизированных исследований (11 518 пациентов) по сравнению АКШ с ЧКВ продемонстрировал, что 5-летняя смертность от всех причин после ЧКВ была выше, чем после АКШ. В анализе подгрупп АКШ имело преимущество по летальности по сравнению с ЧКВ только у пациентов с многососудистым поражением и СД, а также у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) независимо от наличия СД. Показано, что 5-летняя летальность после АКШ была значительно ниже, чем после ЧКВ. В частности, преимущество АКШ над ЧКВ было показано у пациентов с многососудистым заболеванием и диабетом, но не у пациентов с многососудистым заболеванием без диабета. Полученные результаты подтверждают важность персонифицированного подхода к выбору метода реваскуляризации [84].

В настоящее время положение о преимуществе КШ перед ЧКВ у больных диабетом с многососудистым поражением коронарного русла закреплено в международных рекомендациях с классом доказательности IA [3, 106, 198]. Наиболее значимыми являются американские «Рекомендации по стабильной ИБС», а также «Рекомендации по реваскуляризации миокарда и по хронической ИБС Европейского общества кардиологов» (последние версии от 2018 и 2019 гг. соответственно) [83, 84, 87]. Во всех перечисленных документах выделяют две группы показаний к реваскуляризации: улучшение ишемических симптомов и улучшение прогноза. Согласно американским «Рекомендациям...», показаниями

классов I и IIa к реваскуляризации при стабильной ИБС для улучшения прогноза являются: анатомические варианты «высокого риска» – незащищенное поражение ствола ЛКА, трехсосудистое поражение, одно- или двухсосудистое поражение с вовлечением проксимальной части передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), двухсосудистое поражение без вовлечения проксимальной части ПМЖА при наличии провоцируемой ишемии большой площади, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 35–50,0 %, анамнез внезапной сердечной смерти при наличии желудочковой тахикардии, опосредованной ишемией. Подразумеваются поражения  $\geq 50,0$  % для общего ствола ЛКА и  $\geq 70,0$  % для других локализаций. При этом речь идет, главным образом, о хирургической реваскуляризации. Европейские рекомендации по реваскуляризации практически повторяют эти положения. Можно отметить, что в них делается акцент на подтверждение физиологической значимости стеноза, выявленного при ангиографии.

Значимым является стеноз  $>90,0$  % по ангиографии или стеноз 50,0–90,0 %, если:

1) в этом бассейне кровоснабжения с помощью стресс-теста с визуализацией спровоцирована ишемия площадью  $>10,0$  % ЛЖ;

2) измерение фракционного/моментального резерва кровотока дает результат  $\leq 0,80$  или  $\leq 0,89$  соответственно.

В то же время в «Рекомендациях...» ЕОК по хроническому коронарному синдрому целесообразным признается вмешательство при гемодинамически значимом стенозе любой локализации [7].

Независимо от выбранного метода реваскуляризации успех процедуры, особенно отдаленные результаты, зависит от состояния пациента, качества контроля модифицируемых факторов риска, приверженности к назначенной терапии. С начала 2000-х гг. в практику внедрены стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием. Указанная модификация привела к снижению частоты рестенозов, а также открыла новые возможности для малоинвазивной реваскуляризации для пациентов с сахарным диабетом.

Важное значение имеет качество подготовки пациента перед предстоящим

вмешательством: контроль артериального давления, нормализация гликемии, целевые значения липидограммы. Одна из работ, доказывающая важность достижения целей вторичной профилактики, включала в общей сложности 4 050 пациентов, срок наблюдения составил в среднем в 3,9 года. Пациенты, у которых в течение 1 года уровень ХС ЛПНП оставался  $\geq 2,8$  ммоль/л, имели более высокий 4-летний совокупный риск МАССЕ. При аналогичной медикаментозной терапии пациенты с ЧКВ демонстрировали снижение МАССЕ только в том случае, если годовой уровень ХС ЛПНП был  $< 1,8$  ммоль/л (ОР 0,61; 95,0 % ДИ 0,40–0,91;  $p = 0,016$ ), тогда как АКШ было связано с улучшением исходов независимо от уровня ХС ЛПНП. При значении ХС ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л через 1 год наблюдения пациенты, перенесшие АКШ, имели более низкие показатели МАССЕ по сравнению с показателями пациентов, перенесших ЧКВ. По сравнению с одной только оптимальной медикаментозной терапией ЧКВ было связано со снижением МАССЕ только у пациентов, достигших ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л [9]. Для оценки результатов ЧКВ в зависимости от качества контроля гликемии в регистровое исследование были включены 13 543 пациента, госпитализированных для выполнения планового ЧКВ в период с 2009 по 2017 г. Конечными точками стали смерть от всех причин и развитие инфаркта миокарда через 1 год наблюдения. В зависимости от уровня HbA1c были сформированы пять групп: менее 5,5 %, 5,6–6,0 %, 6,1–7,0 %, 7,1–8,0 % и более 8,0 %. Значимо более высокий риск неблагоприятных событий отмечен в группах с более низким (менее 5,5 %) и высоким (более 8,0 %) уровнями гликированного гемоглобина, при этом низкий уровень ассоциирован с большим риском смерти от всех причин, а высокий – с риском развития инфаркта миокарда [176].

Развитие технологий в сочетании с появлением новых фармакологических агентов поддерживает интерес исследователей к поиску оптимальной стратегии реваскуляризации [165].

Несмотря на то, что ЧКВ является малоинвазивной процедурой и имеет меньшие периоперационные риски по сравнению с открытыми кардиохирургическими вмешательствами [200], следует стремиться к тому, чтобы

состояние пациента перед плановой эндоваскулярной процедурой было удовлетворительным не только с клинических позиций (компенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопутствующих некардиальных заболеваний), но и с позиции вторичной профилактики кардиоваскулярных событий (достижение целевого артериального давления, нормализация липидограммы).

Персонафицированная оценка риска отдаленной сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ЧКВ должна способствовать разработке программы коррекции ФР, улучшению наблюдения для лиц с высоким риском, усилению мотивации самих пациентов и обоснованию применения у них более интенсивных схем вторичной профилактики в предоперационный период и после выполнения вмешательства [234].

Оптимизация медикаментозной терапии в период подготовки пациента к ЧКВ или КШ также дает возможность достоверно оценить ее эффективность и, следовательно, объективнее подходить к целесообразности реваскуляризации.

Методика эндоваскулярной реваскуляризации совершенствуется на протяжении 4 десятилетий, приводя к расширению показаний и улучшению ранних и отдаленных результатов. Вопрос о роли ЧКВ как альтернативы КШ у конкретных популяций пациентов остается частично не решенным.

Применение в кардиохирургии стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием (СЛП) стало революцией в плане улучшения отдаленных результатов ЧКВ и снижения частоты рестенозов. Однако результаты использования СЛП у пациентов с СД 2-го типа остаются противоречивыми. Исследования, сравнивающие исходы ЧКВ у пациентов с СД 2-го типа с использованием стентов первого поколения, покрытых паклитакселом, и стентов, покрытых сиролимусом, продемонстрировали преимущества последнего. Так, в одном из них показано, что через 8 месяцев после имплантации стента с сиролимусом степень гиперплазии неоинтимы, главной причины рестеноза, была значимо меньше, чем при использовании стентов, покрытых паклитакселом. В другом исследовании показано, что через 2 года после выполнения стентирования частота развития событий, включающих смерть, ИМ, повторную

реваскуляризацию, была значительно меньше в группе пациентов, которым проводилась имплантация стентов, покрытых сиролимусом (3,5 % против 12,5 %,  $p < 0,01$ ). Но через 4 года наблюдения значимых различий в частоте смертей, развития ИМ между группами обнаружено не было [206].

Данные метаанализа, включающего результаты четырех исследований, продемонстрировали преимущества использования стентов с эверолимусом по сравнению с паклитакселем в общей популяции. Так, частота развития ИМ, смерти, тромбоза стента и необходимости повторной реваскуляризации в течение 2-летнего периода наблюдения была значимо меньше в группе эверолимуса [92].

В исследовании DARE сравнивались различные стратегии лечения рестеноза стента у пациентов с СД 2-го типа. Участники были разделены на две группы: в одной из них для лечения рестеноза стента использовались баллонные катетеры с лекарственным покрытием паклитакселем, в другой – стенты, покрытые эверолимусом. По клиническим характеристикам группы пациентов были сопоставимы, за исключением большего числа пациентов на инсулинотерапии в группе эверолимуса (54,0 % против 33,0 %,  $p = 0,047$ ) и меньшей встречаемости гиперхолестеринемии в этой группе (52,0 % против 74,0 %,  $p = 0,04$ ). В течение 6-месячного периода наблюдения значимых различий в ангиографических исходах выявлено не было. Также не было выявлено значимых различий в клинических исходах на протяжении 12 месяцев наблюдения. Повторная реваскуляризация целевого сосуда в группе эверолимуса была выполнена у 13,2 % пациентов, а в группе паклитакселя – у 9,5 %,  $p = 0,54$  [207, 216].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные демонстрируют важность персонифицированного подхода к определению показаний к реваскуляризации миокарда, ее типа и оптимальных сроков, тщательного подбора ОМТ с достижением целевых значений для модифицируемых ФР.

Значение ОМТ как инструмента для улучшения результатов реваскуляризации подтверждено многочисленными исследованиями, а способы ее оптимизации в настоящее время активно изучаются.

## **1.2 Модифицируемые риски перед плановым чрескожным коронарным вмешательством и значение медикаментозной терапии в предоперационном периоде**

Пациенты, имеющие показания к реваскуляризации миокарда, независимо от выбранного метода должны получать медикаментозную терапию согласно рекомендациям ввиду доказанной пользы по снижению симптоматики и улучшению прогноза [35, 84].

Мероприятия по изменению образа жизни и достижению целей вторичной профилактики (контроль артериального давления (АД), липидов, гликемии, отказ от курения, нормализация веса) должны начинаться до реваскуляризации и активно продолжаться после выполнения вмешательства. Всем стабильным пациентам с установленным диагнозом ИБС показан ежегодный контроль уровня липидов, креатинина крови и метаболизма глюкозы (класс 1, уровень С). В качестве медикаментозной терапии с целью профилактики неблагоприятных событий показано применение аспирина, статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (класс 1, уровень А) [71].

Нарушения липидного обмена являются неоспоримым фактором кардиоваскулярного риска, а также независимым предиктором как ранних, так и поздних осложнений реваскуляризации миокарда. Контроль уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) играет важную роль в снижении этих рисков. Согласно современным рекомендациям, для пациентов с ИБС обязательными являются прием статинов (класс рекомендаций 1, уровень А) и достижение целевого уровня ЛПНП. В период подготовки пациента к реваскуляризации назначение статинов является довольно простым, доступным и вместе с этим действенным способом улучшения результатов вмешательства.

Показано, что приверженность к терапии статинами до ЧКВ также зависит от когнитивного статуса пациентов. Указанные закономерности обнаружены при обследовании 272 мужчин со стабильной ИБС, поступивших для проведения

планового коронарного шунтирования в специализированный стационар. Авторами была выполнена оценка исходного когнитивного статуса и сбор данных о приверженности к назначенной медикаментозной терапии. Выявлено, что худшие показатели памяти, внимания и нейродинамики сопровождаются низкой комплаентностью [83].

ЧКВ как метод, сопровождающийся введением рентгенконтрастных препаратов, сам по себе является риском острого повреждения почек (ОПП). Введение контраста повышает выработку эндотелина и аденозина, что приводит к вазоконстрикции, подавлению эндотелий-зависимой вазодилатации, а также повышению концентрации кальция в клетках. Снижение почечного кровотока приводит к повреждению почки путем активации окислительного стресса, развитию осмотического нефроза в канальцах и ишемии внешних областей мозгового слоя почек. Несмотря на то, что в настоящее время единственным патогенетически оправданным методом профилактики и лечения ОПП является адекватная гидратация, ряд авторов разрабатывают способы снижения риска ОПП с помощью лекарственных средств. Одним из способов управления рисками ОПП может быть статинотерапия. В открытом проспективном сравнительном исследовании при назначении розувастатина, 40 мг в сутки, в течение 7 дней до и 3 дней после выполнения elective чрескожного коронарного вмешательства ОПП было выявлено только у 2 пациентов (5,88 %), тогда как в контрольной группе – у 12 пациентов (27,0 %),  $p = 0,04$ . В течение 48 часов после планового ЧКВ в контрольной группе наблюдался рост уровней креатинина, цистатина С и NGAL, снижение расчетной СКФ, что указывало на продолжение патологических процессов в паренхиме почек. В то время как у пациентов, применявших высокие дозы розувастатина, статистически значимых различий в динамике маркеров почечного повреждения и расчетной СКФ не отмечалось [52, 66].

Оценка индивидуального риска ОПП является обязательной (класс доказательности I, уровень доказательности C), а для пациентов, принимающих метформин, также рекомендована оценка функции почек сразу после

рентгенконтрастного вмешательства (класс доказательности I, уровень доказательности C) [84].

Данные клинической практики иллюстрируют недостаточное качество базисной и антиангинальной терапии у пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда [54]. Неудовлетворительными остаются показатели контроля приступов стенокардии, частоты сокращений сердца, достижения целевых значений липидного профиля. При анализе отдаленных результатов 680 пациентов после реваскуляризации только у четверти пациентов не было клиники стенокардии в течение 3–5 лет. При этом отмечалось недостижение целей вторичной профилактики. ЛПНП менее 1,8 ммоль/л зарегистрированы только у 7,1 % пациентов. Целевая ЧСС достигнута у 12,2 % пациентов. Целевых значений артериального давления (САД <140 мм рт. ст.) достигли 65,3 % и (ДАД <90 мм рт. ст.) 70,4 % пациентов [55].

Артериальная гипертензия является наиболее распространенной коморбидной патологией среди пациентов с ИБС [85]. При этом целевые значения АД определены как менее 140/90 мм рт. ст., а у пациентов с СД, получающих антигипертензивную лекарственную терапию, целевые значения офисного систолического АД должны быть 130 мм рт. ст. и ниже при условии хорошей переносимости [93].

Несмотря на то, что артериальная гипертензия по своей распространенности среди пациентов с ИБС стремится к 100 %, а антигипертензивная терапия располагает широким спектром препаратов и их комбинаций, стоит признать качество контроля АД неудовлетворительным. Так, в открытом многоцентровом наблюдательном исследовании с участием 2 073 пациентов целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. достигнут в 34,8 % случаев, а уровень АД <130/80 мм рт. ст. – только у 11,5 % пациентов.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями выявлена крайне низкая доля достижения целевого уровня АД: при СД 2-го типа – 4,2 %, при ХБП – 7,9 %, при ИБС – 8,3 %, при инсульте/ТИА – 2,0 % [169].

Целевые показатели АД для пациентов перед плановой реваскуляризацией не регламентированы в актуальных рекомендациях, однако ряд работ демонстрируют,



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 [93].

Вышесказанное показывает, что эффективность контроля артериального давления в период подготовки пациентов к плановому ЧКВ требует дополнительного изучения.

Высокая распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) и тенденция к ее росту в популяции пациентов с ИБС обуславливает повышенное внимание к данной сопутствующей патологии. Активное выявление НУО у больных с ИБС можно рассматривать одним из первых этапов эффективного контроля кардиоваскулярного риска перед плановой реваскуляризацией [43]. В многочисленных международных исследованиях, изучавших распространенность НУО среди пациентов перед плановым ЧКВ, показано, что проведение перорального теста толерантности к глюкозе и определение HbA1c способствовали дополнительному выявлению СД в 16,2 % случаев, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) – в 24,5 % и нарушению гликемии натощак – в 1,0 % [89, 129].

Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будут иметь 642 млн человек [191]. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД [198]. По данным федерального регистра СД, в Российской Федерации на окончание 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0 % населения), из них 92,0 % (4 млн) – СД 2-го типа, 6,0 % (255 тыс.) – СД 1-го типа и 2,0 % (75 тыс.) – другие типы СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 50,0 % случаев СД 2-го типа [18]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ – не менее 8–9 млн человек (около 6,0 % населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть случаев сахарного

диабета остается не диагностированной, а, следовательно, больные не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений [104].

Недостаточно эффективный контроль предсуществующих НУО ухудшает результаты реваскуляризации. Риск больших кардиальных событий на протяжении 1 года наблюдения у пациентов с СД и неудовлетворительным контролем гликемии ( $HbA1c >7,0\%$ ) был в 2,1 раза выше, чем у лиц без СД (скорректированное ОР 2,1, 95,0 % ДИ 1,10–3,95,  $p = 0,02$ ). Несмотря на это, при должном контроле гликемии ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) риск неблагоприятных событий у пациентов с СД не имел существенных различий от аналогичного показателя для лиц без СД (скорректированное ОР 1,33, 95,0 %, ДИ 0,38–4,68,  $p = 0,66$ ) [158, 191]. Коллектив авторов из Японии продолжил данное научное направление, рассмотрев отдаленные результаты ЧКВ в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. Учеными продемонстрировано, что как низкие, так и высокие уровни  $HbA1c$  перед процедурой ЧКВ у пациентов с диабетом связаны с повышенным риском последующей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности внезапной смерти, а диапазон  $HbA1c$  7,0–7,5 % ассоциирован с наименьшим риском [173].

Таким образом, в настоящее время имеются подтверждения влияния модифицируемых ФР на прогноз при плановой реваскуляризации миокарда, а также определены способы их коррекции с доказанной эффективностью.

### **1.3 Выявление и коррекция модифицируемых факторов риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в рутинной практике**

Известно, что сроки ожидания плановой реваскуляризации миокарда разнятся и зачастую превышают рекомендованные 6 недель. Несмотря на то, что важность коррекции АД, уровня липидов и гликемии, отказ от курения и

нормализация веса тела являются доказанными инструментами для улучшения результатов реваскуляризации [234], фактически качество подготовки пациента в реальной клинической практике далеко от идеального. Проблема недостаточной подготовленности пациентов перед плановым ЧКВ актуальна для клиник во всем мире [169, 173].

Масштабный проект EUROASPIRE наглядно демонстрирует недостаточность внимания к коррекции модифицируемых ФР у пациентов с установленным диагнозом ИБС даже после перенесенной ранее экстренной или плановой реваскуляризации миокарда (КШ, ЧКВ). Анализ более чем 16 тысяч медицинских карт в 24 европейских странах, включая РФ, показал, что антитромбоцитарные препараты получали 93,8 %;  $\beta$ -блокаторы – 82,6 %; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны – 75,1 %; статины – 85,7 %. При этом 16,0 % респондентов продолжают активное курение, 59,9 % не имеют должного уровня физической активности, 37,6 % имеют индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, 42,7 % не достигают целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.), 80,5 % имеют уровень холестерина липопротеидов низкой плотности более 1,8 ммоль/л, 26,8 % имеют установленный СД. Таким образом, сам факт приверженности к терапии не может считаться синонимом ОМТ [190].

В дополнение к исходно более высокому риску неблагоприятных событий за счет наличия НУО в ряде крупных исследований было продемонстрировано, что пациенты с сопутствующим НУО чаще не достигают коррекции ФР, чем лица без НУО. Среди пациентов-участников исследования BARI 2D регистрировалась высокая частота курения, неконтролируемой гипертензии, гиперхолестеринемии, а также сочетания нескольких из упомянутых факторов [109].

Аналогичная картина встречается и в отечественных клиниках. Так, среди 200 пациентов, госпитализированных в клинику НИИ КПССЗ для планового ЧКВ, 23,5 % имели различные НУО, подавляющее большинство – повышенную массу тела (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>), среднее значение общего холестерина превышало целевые значения [19]. Указанные результаты подтверждают необходимость более активной работы по активному выявлению и коррекции ФР у этой категории пациентов.

#### **1.4 Новые возможности для управления рисками у пациентов с сахарным диабетом и плановым чрескожным коронарным вмешательством: возможности эмпаглифлозина**

Ингибиторы SGLT2 являются принципиально новым классом препаратов, оказывающих гипогликемический эффект посредством повышения экскреции глюкозы с мочой. Несмотря на единый механизм действия, в настоящее время доказательная база для различных представителей этого класса препаратов различается.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME были опубликованы в конце 2015 г. Тогда впервые было показано, что наряду с гипогликемическим эффектом противодиабетический препарат эмпаглифлозин способствует снижению общей смертности на 32 %, а частоты госпитализаций по поводу ХСН – на 38 %. Также среди описанных эффектов препарата фигурировали снижение массы тела, нормализация артериального давления и снижение уровня микроальбуминурии [131, 139, 148, 154].

Применение эмпаглифлозина приводило к статистически значимому снижению гликированного гемоглобина как в составе комбинированной терапии, так и при монотерапии [156]. Средний уровень гликированного гемоглобина снижался с 8,6 до 7,6 %, в то время как в группе плацебо – с 8,5 до 8,1 %,  $p = 0,05$  [139].

Помимо гипогликемического эффекта, пациенты, получающие препараты данного класса, теряли около 2–3 кг массы тела в первые несколько недель, а эффект сохранялся на протяжении длительного времени [79]. Потеря массы тела сопровождалась уменьшением объема висцерального жира. Механизмом снижения массы тела на фоне применения эмпаглифлозина является экскреция глюкозы, приводящая к потере до 300 ккал/сутки. Препарат также повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшая опосредованную инсулином утилизацию глюкозы на 20,0–25,0 % [227].

Натрийуретический/диуретический эффекты ингибиторов SGLT2 в сочетании со снижением массы тела способствуют стабильному снижению систолического/диастолического АД в среднем на 4–5 мм рт. ст. [149], а также нормализуют внутриклубочковое давление и СКФ, уменьшают солевую нагрузку на почечные канальцы [34]. Описанные эффекты позволяют улучшить контроль артериального давления, в том числе при резистентной АГ. Так, 1 579 пациентов с резистентной АГ, получавших эмпаглифлозин, уже через 12 недель демонстрировали значимое снижение САД на 4,5 мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ) [63].

Оценка функционального состояния почек на фоне результатов продолжительной терапии эмпаглифлозином была одной из целей исследования EMPA-REG OUTCOME. Так, возникновение или ухудшение нефропатии имело место у 12,7 % в группе эмпаглифлозина и у 18,8 % в группе плацебо, что демонстрирует снижение относительного риска на 39,0 %. Указанный положительный эффект эмпаглифлозина был показан для обеих доз (10 и 25 мг). Возникновение и ухудшение нефропатии или смерть от сердечно-сосудистых причин также происходили значительно реже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо. Прогрессирование ХБП до макроальбуминурии наблюдалось у 11,2 % в группе эмпаглифлозина и у 16,2 % в группе плацебо. Таким образом, статистически значимое снижение относительного риска составило 38,0 %. Удвоение уровня креатинина в сыворотке произошло у 1,5 % в группе эмпаглифлозина и у 2,6 % в группе плацебо, то есть статистически значимое снижение относительного риска составило 44,0 %. Заместительная почечная терапия была начата для 0,3 % в группе эмпаглифлозина и для 0,6 % в группе плацебо; статистически значимое снижение относительного риска составило 55,0 %. Не наблюдалось статистически значимой разницы между группами по частоте возникновения альбуминурии, которая развивалась у 51,5 % в группе эмпаглифлозина и у 51,2 % в группе плацебо [63, 149].

Безопасность препарата в отношении почечной функции также подтверждена данными исследования EMPEROR-REDUCED [58, 113].

Роль активности неспецифического воспаления в реализации неблагоприятного прогноза при ИБС в сочетании с СД известна. При проведении подисследования EMPA-REG OUTCOME определено, что прием эмпаглифлозина вызывал снижение ИМТ, HbA1c, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы по сравнению с плацебо, но различия не достигли статистической значимости. Эмпаглифлозин в течение 12 месяцев заметно снижал гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), холестерина и С-реактивного белка на 43,0 %, 52,0 % и 54,0 % соответственно [164].

Возможное влияние препарата на маркеры фиброза (матриксная металлопротеиназа-9 и галектин-3) у пациентов в СД и без него оценивалось на фоне применения 10 мг эмпаглифлозина на протяжении 24 недель. Терапия эмпаглифлозином в течение 24 недель не привела к значимому изменению уровня биомаркеров фиброза [113, 164].

Согласно имеющимся данным, препараты группы ингибиторов SGLT2 не только оказывают гипогликемический эффект, но и реализуют кардиопротективное и нефропротективное действие, механизм которых в настоящее время не изучен [36, 137]. Глифлозины имеют хороший профиль безопасности и оптимальны для усиления терапии СД на амбулаторном этапе, в том числе при подготовке пациента к ЧКВ.

### **1.5 Новые возможности для управления рисками у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и плановым чрескожным коронарным вмешательством: возможности азилсартана медоксомила**

АГ в России имеет около 40,8 % населения страны, что соответствует более чем 42 миллионам. Поиск и внедрение способов эффективного контроля АД имеют глобальное значение: доля больных, достигших целевого уровня АД, в Германии и

Турции составила всего около 8,0 %, в Англии – 27,0 %, а самые высокие показатели отмечены в США (53,0 %) и Канаде (66,0 %) [50]. Распространенность АГ в России, по данным ЭССЕ-РФ, составила около 40,0 %, при этом доля эффективно леченных составляет 53,8 % и 41,4 % среди женщин и мужчин соответственно [76].

Эффективный контроль АГ особенно значим для пациентов с сопутствующим СД. Повышенное АД ассоциируется у них с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без диабета [41]. Эффективный контроль АД у пациентов с СД способствует замедлению процесса прогрессирования почечной дисфункции и снижает риск кардиоваскулярных осложнений. При наличии сопутствующего СД целевыми цифрами АД будут значения менее 130/80 мм рт. ст. [69].

Вместе с тем именно лица с СД 2-го типа представляют одну из самых трудных категорий в клинической практике. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 50,8 % пациентов с АГ, ассоциированной с СД, лечатся неэффективно, а еще 13,4 % совсем не принимают антигипертензивную терапию [26]. Согласно данным литературы, пациенты с сопутствующим СД 2-го типа демонстрируют низкую приверженность к лечению и ригидны к методам ее повышения [4]. Среди причин низкой приверженности описаны как социальные (уровень дохода, образование, наличие семьи), так и медицинские (когнитивный дефицит, иные сопутствующие заболевания). Наличие коморбидности ухудшает когнитивный статус и оказывает отрицательное влияние на приверженность к выполнению рекомендаций, затрудняя достижение целевых значений АД [21].

Пациент с сочетанием таких нозологий, как АГ и СД, является довольно частым явлением в кардиологической практике, составляя 21,5 % от всех пациентов в возрасте старше 65 лет [31]. Необходимость одновременно контролировать два самостоятельных, но вместе с тем отягощающих друг друга заболевания, ведет к вынужденной полипрагмазии. В этой связи подбор препаратов должен быть особенно оправдан, а предпочтение следует отдавать препаратам с плейотропным (метаболическим, органопротективным) действием.

Помимо отягощения течения стабильной ИБС, СД также оказывает влияние на ранние [77] и поздние исходы реваскуляризации у таких пациентов [25, 49, 77]. Представленные факты являются основанием к тщательной оценке адекватности назначаемой медикаментозной терапии у данной категории пациентов [13, 88].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны) являются группой лекарственных средств, широко применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Препараты этой группы демонстрируют не только антигипертензивное действие, но и ряд органопротективных и метаболических эффектов [28]. БРА имеют хорошую переносимость как при монотерапии, так и при назначении комбинированного лечения, обеспечивая тем самым высокую приверженность пациентов к лечению.

Механизм действия БРА дает основания предполагать не только антигипертензивное действие, но и органопротекцию. Данная гипотеза заложена в основу ряда клинических исследований.

ИБС в сочетании с дисфункцией почек характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом [8]. Микроальбуминурия (МАУ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также ранним маркером гипертонической нефропатии [39]. В развитии и прогрессировании поражения почек ключевым этапом является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Принцип действия сартанов оправдывает гипотезу о наличии у препаратов возможного нефропротективного эффекта, механизмом которого является противовоспалительное (снижение маркеров воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка, мочевой фракции  $\text{PGF2}\alpha$ ) и антипролиферативное действие, снижение проницаемости ренальных артерий для белков (МАУ и  $\beta$ -микроглобулинурии), а также снижение их резистивности. Кроме этого, сартаны способствуют дилатации сосудов, подверженных спазму при АГ и диабетической нефропатии, восстановлению оттока выносящих артериол почечного клубочка, снижению внутриклубочковой гипертензии [37].

Нефропротективные свойства БРА можно считать класс-эффектом, обусловленным вазопротективным действием, что было подтверждено в целом



ряде работ. В метаанализе R. Kunz [197] и соавторов (49 клинических исследований, 6 181 пациент) убедительно продемонстрирован достоверный антипротеинурический эффект БРА у лиц с АГ и СД в сравнении с плацебо (ОР 0,57; 95,0 % ДИ 0,47–0,68) в исследованиях продолжительностью менее 4 месяцев, такой же эффект – в исследованиях продолжительностью до 1 года (ОР 0,66, 95,0 % ДИ 0,63–0,69). Влияние БРА на функцию почек в отдаленном периоде при диабетической нефропатии было показано в метаанализе P. Sarafidis и соавторов (24 рандомизированных клинических исследования): отмечалось достоверное снижение частоты терминальной ХПН (ОР 0,78; 95,0 % ДИ 0,67–0,91) и удвоения креатинина (ОР 0,79; 95,0 % ДИ 0,68–0,91) [143].

Протективный прогностический эффект эугликемии и достижения целевого уровня липидов у пациентов со стабильной ИБС не вызывает сомнений [35]. Контроль гликемии и коррекция гиперхолестеринемии являются эффективными мерами профилактики прогрессирования атеросклероза, а также острых коронарных событий. В этом аспекте еще одним важным свойством сартанов при применении у пациентов с ИБС является описанный для них метаболический эффект.

В настоящее время выбор лекарственного препарата основывается не только на наличии доказанного «прямого» эффекта, но и возможности реализации плейотропных эффектов. Одним из представителей класса является азилсартана медоксомил (АЗЛ-М).

АЗЛ-М – оригинальный БРА II, один из самых современных сартанов, зарегистрированных в России. Это восьмой БРА, появившийся на фармацевтическом мировом рынке. В 2011 г. АЗЛ-М (Эдарби®) был одобрен Food and Drug Administration для лечения АГ у взрослых, а в начале 2012 г. препарат появился на фармацевтическом рынке Европы. Препарат зарегистрирован к настоящему времени в 61 стране и является одним из лидеров по числу назначений.

Эффективность АЗЛ-М в отношении нормализации и контроля АД продемонстрирована в ряде клинических исследований, общее количество которых по состоянию на 2021 г. на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) составляет не менее 62, часть

из которых в настоящее время продолжают включение пациентов. Оценка антигипертензивной эффективности АЗЛ-М, 40 и 80 мг, в сравнении с 10 мг рамиприла первично выполнена в исследовании ТАК-491 [99]. Набор участников в 24-недельный протокол производился в период с января 2008 г. по апрель 2009 г. Всего включено 885 человек, 52,4 % из которых – женщины с офисным систолическим АД от 150 до 180 мм рт. ст.; средний возраст пациентов составил 57 лет. Препарат показал преимущество над рамиприлом в отношении снижения цифр АД: систолическое давление, оцененное на приеме, снизилось на  $12,2 \pm 0,95$  мм рт. ст. в подгруппе рамиприла, на  $20,6 \pm 0,95$  мм рт. ст. – в подгруппе 40 мг АЗЛ-М и на  $21,2 \pm 0,95$  мм рт. ст. – в подгруппе 80 мг АЗЛ-М ( $p < 0,001$  для всех групп), а также имело место меньшее число побочных эффектов (2,4 % для 40 мг АЗЛ-М; 3,1 % – для 80 мг; 4,8 % – для 10 мг рамиприла) [99]. Таким образом, препарат АЗЛ-М сочетает в себе не только преимущество в отношении снижения АД, но и имеет лучшую переносимость по сравнению с эталонным иАПФ.

Многоцентровое 16-недельное сравнение АЗЛ-М в дозе 20–40 мг и кандесартана цилексетила в дозе 8–12 мг было выполнено на 622 пациентах с верифицированной эссенциальной АГ 1–2-й степени, средний возраст составил 57 лет, 61,0 % – мужчины. Эффективность препарата оценивалась по уровню офисного АД, а также с помощью суточного мониторирования АД на 16-й неделе участия в исследовании. Снижение САД составило 21,8 мм рт. ст. для АЗЛ-М и 7,5 мм рт. ст. для кандесартана ( $p < 0,0001$ ), снижение ДАД – 12,4 мм рт. ст. и 9,8 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,0003$ ) [122].

Еще одним исследованием, продемонстрировавшим преимущество АЗЛ-М над представителями БРА, является его сравнение с валсартаном. В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 984 пациентов, средний возраст которых составил 58 лет, оценка эффективности препаратов производилась по данным суточного мониторирования АД на 24-й неделе и показателей офисного АД. Исходное АД в среднем составило 145,6 мм рт. ст. АЗЛ-М в дозе 40 мг приводил к снижению АД по данным суточного мониторирования в среднем на 14,9 мм рт. ст., в дозе 80 мг – на 15,3 мм рт. ст., в то время как

валсартан в дозе 320 мг – на 11,3 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для всех групп сравнения) [211].

Для оценки эффективности и безопасности АЗЛ-М в сравнении с олмесартаном было выполнено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 1 275 пациентов. В 6-недельном исследовании приняли участие 140 центров из США, Перу, Аргентины и Мексики. Все участники были распределены на 5 групп: АЗЛ-М, 20, 40, 80 мг, олмесартана медоксомил, 40 мг, и группа плацебо. Достигнутая степень снижения АД была более значимой в группе, получавшей 80 мг АЗЛ-М, в сравнении с 40 мг олмесартана медоксомила, в то время как между подгруппами с равной дозировкой существенных различий обнаружено не было. Эффективность азилсартана медоксомила в максимальной суточной дозе (80 мг) была выше эффективности олмесартана медоксомила в максимальной суточной дозе (40 мг): снижение среднесуточного САД было больше на 2,1 мм рт. ст. (ДИ 95,0 % 4,0–0,1;  $p = 0,038$ ). Независимо от дозировки АЗЛ-М демонстрировал сопоставимую с плацебо частоту побочных эффектов [144].

Помимо этого, изучена эффективность препарата в подгруппе лиц с СД. В 12-недельное исследование включались пациенты с установленным ранее СД 2-го типа и АГ, имеющие показатели АД более 140/90 мм рт. ст., несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. При включении в исследование выполнена замена ранее принимаемого иАПФ или БРА на АЗЛ-М в дозе 40 мг. Через 12 недель терапии 25 (83,0 %) пациентов достигли целевого периферического АД  $< 140/85$  мм рт. ст. Увеличение дозы азилсартана медоксомила до 80 мг на 6 недель потребовалось 11 (37 %) пациентам. Через 12 недель отмечено достоверное снижение клинического периферического и центрального АД, среднего дневного периферического АД на 22/9 мм рт. ст., центрального – на 18/13 мм рт. ст., среднего ночного АД – на 24/9 мм рт. ст. и 19/10 мм рт. ст. соответственно. Отмечено достоверное снижение дневной и ночной вариабельности САД (с  $15 \pm 4$  до  $10 \pm 3$  мм рт. ст. и с  $11 \pm 3$  до  $8 \pm 2$  мм рт. ст. соответственно), скорости распространения пульсовой волны (с  $10,2 \pm 2,3$  до  $9,5 \pm 2,2$  м/с) и индекса аугментации (с  $24,6 \pm 8,6$

до  $13 \pm 7,0$  %);  $p < 0,05$  для всех приведенных различий. Улучшение суточного индекса систолического АД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом зарегистрировано в 53,0 % случаев [74].

В ряде доклинических и клинических исследований АЗЛ-М продемонстрировал выраженный антигипертензивный эффект в сравнении с олмесартаном и валсартаном, а также эффекты, которые имеют преимущества в отношении пациентов с АГ и СД: улучшение эндотелиальной функции, противовоспалительное действие, улучшение чувствительности тканей к инсулину [81].

После регистрации на российском рынке эффективность препарата была оценена в международном многоцентровом неинтервенционном исследовании Azilsmedox-5008 [23]. Исследуемая группа пациентов имела не только АГ, но и избыточную массу тела или ожирение (средний индекс массы тела  $35,67 \pm 8,44$  кг/м<sup>2</sup>). Результаты исследования показали, что АЗЛ-М обладает дополнительными свойствами, позволяющими позитивно влиять на метаболические процессы, независимо от антигипертензивного действия. Вероятно, это влияние связано со способностью препарата повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, благодаря частичному взаимодействию с рецепторами висцеральной жировой ткани, а также улучшением периферического кровотока на фоне уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Снижение инсулинорезистентности косвенно подтверждает улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне терапии препаратом. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с одновременной стимуляцией рецепторов сопровождается снижением поступления в кровь свободных жирных кислот, что нашло отражение в уменьшении уровня триглицеридов [116, 155].

Также положительные метаболические эффекты АЗЛ-М продемонстрировало открытое наблюдательное исследование длительностью 24 недели, куда было включено 60 пациентов, получавших ранее терапию оригинальными сартанами: лозартаном, валсартаном или телмисартаном. В ходе

исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД, лабораторное обследование (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 (IL). После перевода пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на АЗЛ-М снижение систолического АД составило соответственно 29,05 %, 22,5 % и 8,9 %, диастолического АД – 18,82 %, 20,46 % и 8,54 % ( $p < 0,05$ ).

Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96 %, 9,39 %, 16,19 %; С-реактивного белка соответственно на 20,93 %, 22,22 %, 11,25 %; интерлейкина-6 на 6,15 %, 28,92 %, 14,81 %; повышение адипонектина на 8,1 %, 6,9 %, 4,7 % в группах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном ( $p < 0,05$ ) [16].

Существуют данные о том, что терапия азилсартаном способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулинорезистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА [155].

Использование АЗЛ-М на животной модели (крысы линии Wistar) в качестве препарата фармакологической коррекции метаболического синдрома приводило к плейотропному эффекту посредством активации внутриядерных рецепторов, способствуя нормализации углеводно-липидного обмена на молекулярном, биохимическом и клиническом уровнях, эффективно снижая проявления дисметаболических и острофазных реакций [81]. Способность АЗЛ-М улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с рецепторами отмечена как в эксперименте, так и в ряде клинических исследований [16, 23, 116, 155]. Представленные данные свидетельствуют о том, что АЗЛ-М как часть комплексного плана лечения сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний имеет преимущество для пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с СД. При необходимости усиления антигипертензивного эффекта за счет использования комбинации препаратов возможно использование фиксированной комбинации с

хлорталидоном, эффективность которой также хорошо изучена в многочисленных клинических исследованиях [187].

Результаты, продемонстрированные АЗЛ-М в различных исследованиях, эффективность в отношении снижения и контроля АД, а также метаболические эффекты, делают его перспективным препаратом для комплексной коррекции модифицируемых ФР у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2-го типа, в том числе перед запланированным ЧКВ.

### **1.6 Повреждение почек у пациентов высокого риска при выполнении рентгенконтрастного вмешательства**

Понятие кардиоренального континуума описано [57] несколько десятилетий назад и дает патогенетическое обоснование взаимосвязи заболеваний сердечно-сосудистой системы и почечной дисфункции [114, 245]. Многочисленными исследованиями доказано, что кардиоваскулярные заболевания (АГ, ХСН) приводят к дисфункции почек, в то время как последняя оказывает независимое прогностическое влияние на течение и исходы ССЗ [57, 86, 114, 245].

Высокая распространенность АГ в сочетании с недостаточной эффективностью контроля АД приводит к прогрессивному увеличению числа случаев гипертонической нефропатии во всем мире. Согласно последним данным, нефропатия, ассоциированная с АГ, занимает второе место [183] среди показаний к заместительной почечной терапии. Предположительно, число таких пациентов продолжит увеличиваться.

Пациенты с сочетанием СД и АГ имеют повышенный риск развития коронарного атеросклероза и, как следствие, показания к реваскуляризации миокарда. При этом сочетание АГ, СД и введения контрастного вещества значительно увеличивает риск острого почечного повреждения либо усугубляет ранее существующую почечную дисфункцию. Поэтому в подготовке таких пациентов к

вмешательству важное значение принимает стратификация риска и мероприятия по его снижению.

Острое повреждение почек (ОПП) – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 суток и характеризующееся быстрым (часы – дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности [67, 183]. В соответствии с рекомендациями KDIGO под острым повреждением почек понимают повышение уровня креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл), или на 25,0 % от исходного в течение 48 часов после введения контрастного препарата [183].

Сведения о частоте ОПП могут существенно варьироваться ввиду разных подходов к классификации и отсутствия повсеместной практики учета данного состояния. При анализе распространенности указанного явления в клинической практике были выявлены от 20 до 200 случаев на 1 млн в общей популяции [47, 183]. По данным X. Zeng с соавторами [120], доля пациентов с ОПП при остром инфаркте миокарда достигает 46,4 %, 52,2 % при кардиохирургических и 34,2 % при рентгенконтрастных вмешательствах [171].

Инструментами для оценки риска ОПП в кардиологии являются различные прогностические шкалы, включающие сведения, доступные до проведения ангиографии [47, 126], и такие данные, как количество введенного контрастного вещества, доступные лишь после проведения вмешательства [94]. Однако по-прежнему точное сочетание неблагоприятных факторов у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний остается неизвестным [33, 171].

Mehran – одна из наиболее известных шкал для оценки риска ОПП у пациентов перед выполнением ЧКВ, являющаяся на настоящий момент золотым стандартом риск-стратификации в обозначенной клинической ситуации. Расчетный риск по данной шкале основан на показателях СКФ, возрасте пациента, наличии сопутствующего сахарного диабета, анемии и непосредственной тяжести проведенного ЧКВ [196].

Научный поиск ведется также в отношении новых биомаркеров для выявления ранних стадий почечного повреждения, а также повышения прогностической точности шкал [201]. К белкам, экспрессия которых повышается при ОПП, относятся NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18 [189]. Применение новых маркеров позволяет выполнять персонифицированную риск-стратификацию ОПП у пациентов с доклиническими проявлениями почечной дисфункции [68]. Свойство биомаркеров отражать повреждение различных локусов нефрона, возможность характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, необходимость диагностики ОПП, когда его этиология по клинико-лабораторным данным остается не вполне ясной, предопределило появление исследований, оценивающих диагностическую значимость измерения концентрации в крови и моче не одного, а сразу нескольких молекул. В проспективном исследовании больных после кардиохирургических вмешательств было показано, что метод, основывающийся на одновременном измерении концентраций NGAL, NAG и KIM-1, обладает большей чувствительностью [32].

Развитие острого повреждения почек при выполнении рентгеноконтрастных вмешательств имеет клинико-прогностическое значение [40, 68]: пациенты с явлениями ОПП имеют более высокую частоту неблагоприятных событий в отдаленном периоде наблюдения после реваскуляризации [40].

С учетом значимости данного осложнения актуальным является поиск алгоритмов для снижения риска ОПП [47].

Первоочередным мероприятием по профилактике ОПП является прекращение приема любых потенциально нефротоксичных препаратов по крайней мере за 48 часов до введения контрастного вещества [84, 246].

В качестве инструмента профилактики ОПП в рутинной практике применяются различные подходы [224]. По времени проведения их можно разделить на предпроцедурные, интраоперационные и мероприятия, проводимые после вмешательства. Ключевую позицию в профилактике ОПП занимает адекватная гидратация с помощью физиологического раствора. При этом в нескольких некрупных исследованиях показано, что вводимый объем определяется



индивидуально с учетом показателей центрального венозного давления и гемодинамических характеристик левого желудочка [223, 224].

Было проведено множество небольших рандомизированных исследований, показывающих пользу нескольких лекарственных средств для профилактики ОПП (например, N-ацетилцистеина, бикарбоната, триметазидина). Тем не менее ни один из них не обладает достаточной доказательной базой [162].

Среди возможностей интраоперационного снижения риска ОПП – выполнение ЧКВ без применения контраста [166] (под контролем ВСУЗИ, ФРК и ОКТ), лимитирование объема контрастного вещества [133, 179], выбор изоосмолярных и низкоосмолярных контрастных препаратов [123].

Повышение АД, гиперхолестеринемия и СД являются независимыми предикторами ОПП [224], поэтому эффективным способом профилактики является оптимальная медикаментозная терапия, приводящая к достижению целей вторичной профилактики (АД, липидограмма, гликемия) [261].

Важность поддержания нормальных значений АД у пациентов перед ЧКВ показана в нескольких исследованиях. Пациенты с нормальным АД показали значительно более высокую выживаемость без рестеноза. Как систолическое (ОР 0,731, 95,0 % ДИ 0,590–0,906), так и диастолическое АД (ОР 0,757, 95,0 % ДИ 0,611–0,939) были достоверно и независимо связаны с более низким риском рестеноза в стенте по данным регрессионного анализа [107, 266].

Нефропротективный эффект сартанов широко известен. В последние годы появилось несколько работ, убедительно доказывающих, что применение этой группы препаратов для пациентов с сочетанием АГ и СД способствует замедлению прогрессирования нефропатии [192].

В ходе клинического исследования RENAAL, в котором участвовали 1 513 пациентов с АГ, СД 2-го типа, протеинурией и повышенным уровнем креатинина, назначение лозартана способствовало достоверному уменьшению вероятности удвоения уровня креатинина в крови на 25,0 %, снижению протеинурии – на 40,0 % от исходного уровня и риска развития хронической почечной недостаточности – на 28,0 %.

Выраженное нефропротективное действие было показано и у других сартанов [192]. При сравнительном анализе антипротеинурического действия БРА II кандесартана и лозартана [136] продемонстрировано эффективное уменьшение протеинурии на фоне 12-недельного приема кандесартана, тогда как эффект лозартана был менее выражен, что послужило основанием для предположения о разной степени нефропротективной эффективности даже у представителей одного класса препаратов.

Антигипертензивная и нефропротективная эффективность сартанов делает перспективным их применение не только для лечения АГ, но и для препятствия прогрессированию нефропатии. Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [242].

Способность оказывать благоприятное действие на почку также продемонстрировал азилсартана медоксомил. Для изучения антипротеинурического действия препарата в сравнении с кандесартаном были отобраны 111 пациентов, рандомизированных в две группы. Среднее процентное изменение UACR составило 3,8 % в группе азилсартана медоксомила (20 мг/сутки) и 30,8 % в группе кандесартана (8 мг/сутки) через 3 месяца наблюдения ( $p = 0,0004$ ), 6,1 % в группе азилсартана и 25,8 % в группе кандесартана к моменту окончания исследования ( $p = 0,029$ ) [241].

Помимо сартанов, нефропротективный эффект имеют также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Благодаря плеiotропному действию статины способствуют стабилизации эндотелия почечных сосудов, увеличивая выработку оксида азота, снижают секрецию эндотелина и обладают антиоксидантным, противовоспалительным и антитромботическим действием [238].

В двух РКИ с участием пациентов, перенесших коронарную ангиографию и ЧКВ с высоким риском ОПП (пациенты с диабетом и ХБП [151] и пациенты с острым коронарным синдромом) [54, 238], прием розувастатина до ЧКВ приводил к относительному снижению риска развития ОПП по сравнению со стандартным

лечением [132]. Аналогичные результаты получены коллективом отечественных ученых [224].

В последние годы активно изучается плейотропное влияние ингибиторов SGLT2, в том числе их возможность замедлять прогрессирование диабетической нефропатии [237].

Апостериорный анализ данных исследования EMPA-REG OUTCOME показал снижение риска комбинированной конечной точки для оценки функции почек при сравнении эмпаглифлозина с плацебо, а комбинированная конечная точка для почек по программе CANVAS встречалась реже среди участников в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо [110]. Регресс альбуминурии был отмечен чаще на 30,0 % у пациентов, получавших канаглифлозин в исследовании CANVAS [110, 147]. Анализ данных исследования DECLARE-TIMI 58 также преимущество в отношении функции почек при лечении дапаглифлозином по сравнению с плацебо, а исследование DAPA-СКД было остановлено досрочно ввиду выраженных различий между группами [138]. VERTIS-CV также продемонстрировало снижение относительного риска на 19 % при применении эртуглифлозина для комбинированной почечной конечной точки по сравнению с плацебо у людей с СД 2-го типа и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием [141].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Сбор материала выполнен на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Набор материала выполнялся с 2016 по 2020 годы. 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 СКД-ЕPI) менее 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, вес более 130 кг, сведения о непереносимости эмпаглифлозина и/или азилсартана медоксомила.

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

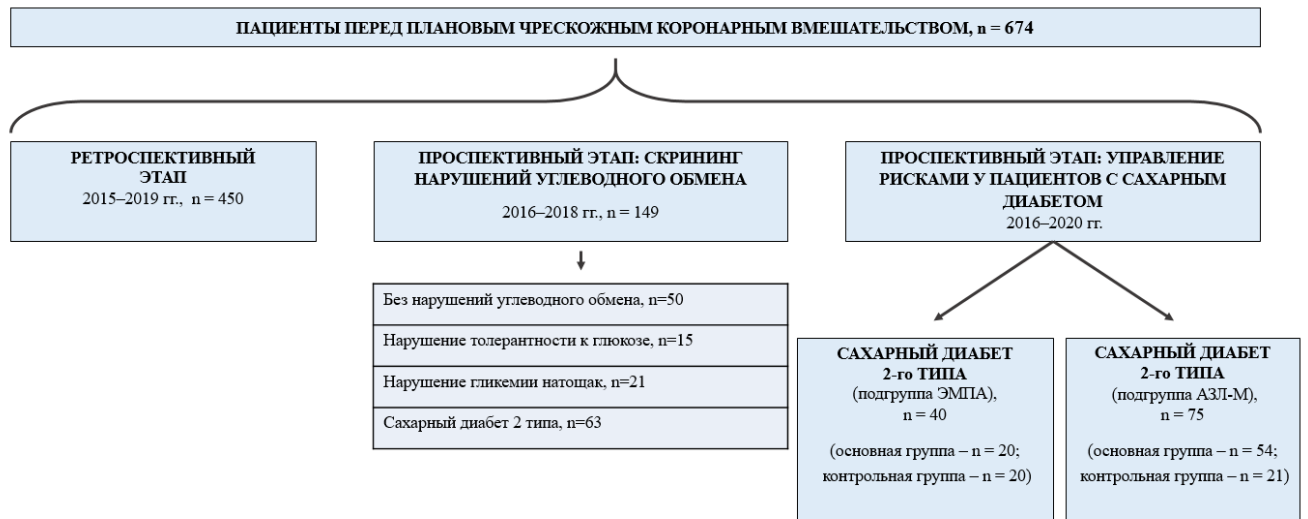


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Второй этап – проспективный.** Проспективный этап исследования был проведен в период с сентября 2016 по февраль 2020 г. В период с ноября 2016 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. был осуществлен набор в две группы для проведения коррекции факторов риска у пациентов с сахарным диабетом перед плановым ЧКВ.

### 2.1.1 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.** 40 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. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (протокол № 226/к от 13.03.2019).

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, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 16 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) 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 (ОАМ), определение белка суточной мочи. Инструментальная оценка ожирения методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) 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: концентрация глюкозы венозной крови натощак, HbA1c, концентрация фруктозамина, сывороточного креатинина.

Для профилактики острого повреждения почек при введении рентгенконтрастного 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 тощачковой и постпрандиальной гликемии. Через 48 часов после рентгенконтрастной процедуры возобновляли прием отмененных препаратов после контроля уровня сывороточного креатинина и расчета СКФ по формуле СКД-ЕПІ (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, 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 (ДАТТ), 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 РААС был рекомендован всем пациентам, 93,24 % пациентов назначены  $\beta$ -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  $\geq 130$  мм рт. ст.; среднесуточное ДАД  $\geq 90$  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 в исследование включено 75 пациентов, распределенных методом простой рандомизации на две группы: первая группа ( $n = 37$ ) получала в качестве одного из антигипертензивных препаратов азилсартана медоксомил в дозе 40 мг в сутки (ранее назначаемые иАПФ или сартаны были отменены), вторая ( $n = 38$ ) – продолжала ранее назначенную терапию. Пациенты с уровнем мочевиной кислоты  $\geq 360$  мкмоль/л и более в настоящее подисследование не включались.

Все 75 пациентов, включенных в подисследование, после выписки из стационара получали статины, двойную антитромбоцитарную терапию,  $\beta$ -блокатор и иАПФ/или БРА. Исходно из 75 пациентов сартаны принимали 26 человек. При распределении на группы это соотношение в группе контроля осталось неизменным: 30 % получали БРА, а 70 % – иАПФ.

Лицам из группы АЗЛ-М за месяц до ЧКВ отменялся ранее назначенный сартан или иАПФ и назначался азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, они продолжали его принимать в госпитальном периоде и 6 месяцев после.

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).

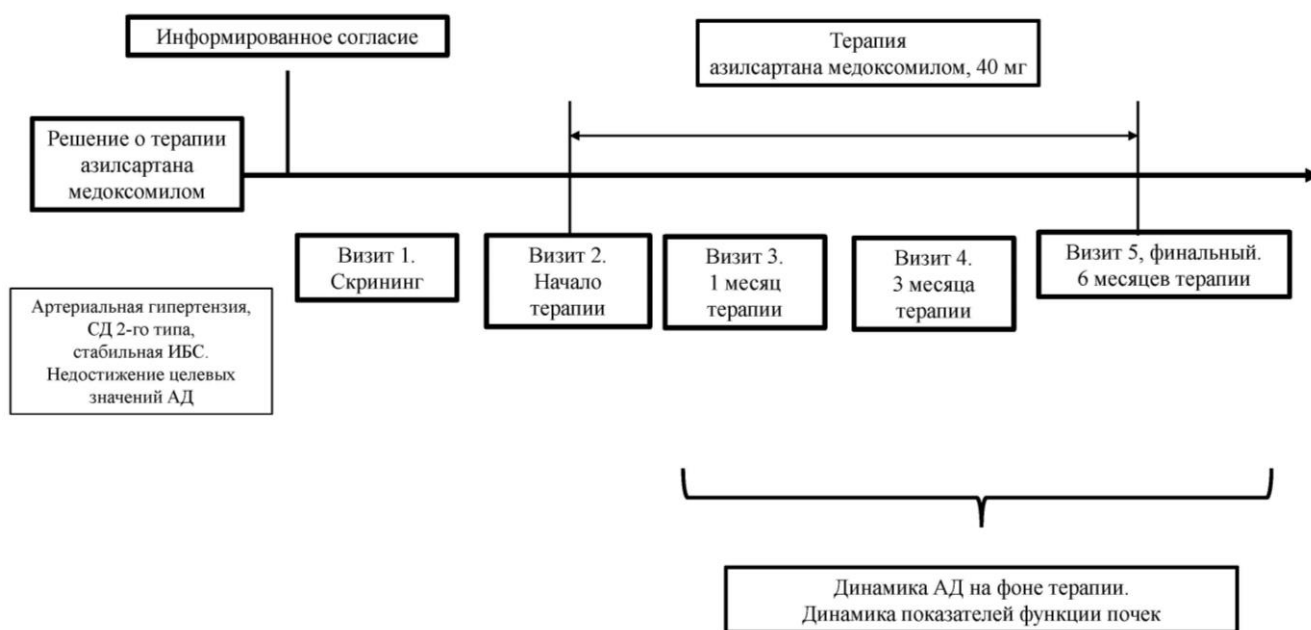


Рисунок 3 – Дизайн подисследования с азилсартана медоксомилом

## 2.2 Общая характеристика пациентов в исследовании

Всего в исследование включено 674 пациента. Общая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика всех участников исследования, n = 674

Показатель	Значение
Мужчина, %	61,5
Женщина, %	38,5
Средний возраст, лет, Me $\pm$ SD	60,94 $\pm$ 7,2
Избыточная масса тела (ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> ), %	86,7
Курение, %	48,3
Артериальная гипертензия, %	96,95
ПИКС, %	63,67
Стенокардия, %	87,5
ОНМК, %	7,3
ХСН, %*	100
ХБП, %	3,85
СД 2-го типа в анамнезе, %	62,38

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

Для решения поставленных в исследовании задач были сформированы группы.

### **2.2.1 Клиническая характеристика пациентов ретроспективной части исследования**

Общая выборка ретроспективной части исследования составила 200 пациентов среднего возраста 60,4  $\pm$  8,1 года: 141 (70,5 %) мужчина, средний возраст – 59,5  $\pm$  8,3 года, и 59 (29,5 %) женщин, средний возраст – 60,7  $\pm$  7,2 года.

Около половины (53,5 %) перенесли ИМ, ХСН имели абсолютно все пациенты, из них II ФК – 193 пациента (96,5 %), III ФК – 7 (3,5 %). Нарушения

ритма встречались реже: фибрилляция предсердий (ФП) – у 12,5 % и желудочковая экстрасистолия – у 17,0 % пациентов. Большая часть больных (92,5 %) имела АГ, 10,0 % пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и 5,0 % имели хроническую болезнь почек (ХБП) 1–3-й стадии. По данным ретроспективного анализа были зарегистрированы следующие формы НУО: СД 2-го типа – 37 случаев (18,5 %), НТГ – 10 (5,0 %), случаев НГН отмечено не было.

### **2.2.2 Клиническая характеристика пациентов проспективной части исследования**

Участниками проспективного этапа исследования стали 224 человека. НУО у исследуемой категории пациентов верифицированы по диагностическим критериям ВОЗ. Диагноз «СД 2-го типа» был верифицирован при тощачковой гликемии  $\geq 7$  ммоль/л и  $\geq 11,1$  ммоль/л натощак либо через два часа после приема 75 г глюкозы при ПГТТ. НГН диагностировалось при уровне глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 7,0 ммоль/л, но  $< 7,8$  ммоль/л после проведения ПГТТ. НТГ – глюкоза плазмы натощак  $< 7$  ммоль/л и постпрандиальная гликемия в диапазоне от 7,8 до 11,1 ммоль/л (при проведении ПГТТ) [3].

Активная диагностика НУО проведена у 149 пациентов среднего возраста –  $59,6 \pm 7,9$  года, среди которых 94 (63,1 %) мужчины, средний возраст  $57,9 \pm 8,9$  года, и 55 (36,9 %) женщин, средний возраст –  $62,3 \pm 4,9$  года.

Группа пациентов проспективной части исследования имела следующие факторы риска ИБС: избыточную массу тела или ожирение (87,9 %), курение (48,3 %), АГ (95,3 %). Около половины пациентов (54,4 %) перенесли ИМ, 85,2 % имели стенокардию разных ФК в анамнезе. Нарушения ритма были зарегистрированы в виде ЖЭС III–IV градации по Lown у 8,1 % пациентов, а ФП – у 8,7 %. Исходно по данным анамнеза исследуемая группа пациентов

имела следующие формы НУО: СД 2-го типа – 42 (28,2 %) пациента и НТГ – 3 (2,0 %).

В госпитальный период всем пациентам были проведены следующие обследования: сбор анамнеза, физикальное обследование, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 16 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) с измерением фракции выброса (по Тейхольцу) и размеров полостей сердца.

Определение креатинина и липидного спектра было выполнено из венозной крови в первый день госпитального периода. Через 48 часов после коронарного вмешательства проводился повторный анализ венозной крови с оценкой концентрации креатинина и расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на предмет возможного острого повреждения почек, вызванного рентгенконтрастным веществом, после ЧКВ. Острое повреждение почек верифицировали по увеличению концентрации креатинина сыворотки на 26,5 мкмоль/л и более (или на 25,0 %) от исходного значения спустя 48 часов после введения контрастного вещества при ЧКВ [184]. У 4 пациентов (2,7 %) после эндоваскулярного вмешательства диагностировано острое повреждение почек.

Оценка гликемического статуса предполагала определение глюкозы капиллярной крови натошак глюкометром, глюкозы плазмы венозной крови натошак, концентрации HbA1c, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола и была проведена в первый день госпитального периода (перед ЧКВ).

## 2.3 Методы обследования больных

### 2.3.1 Общеклинические методы обследования

У каждого пациента при поступлении в стационар проводился сбор жалоб и анамнеза с акцентом на наличие ФР, а также физикальное обследование: осмотр, пальпация, аускультация, определение массы тела (кг), роста ( $m^2$ ), расчет индекса массы тела по формуле  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ , измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). ОТ была измерена на уровне середины расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром, ОБ – на уровне лобкового симфиза большого вертела.

### 2.3.2 Инструментальные методы обследования

**Электрокардиография.** Запись пленки ЭКГ проводилась в первый день госпитализации и за сутки до выписки пациента на аппарате Medinova ECG 9812. ЭКГ регистрировалась в 16 отведениях: 6 стандартных, 6 грудных, 3 по Небу, 1 отведение по Слопаку – S 2.

**Эхокардиография.** ЭХО-КГ проводилась в госпитальный период методом двухмерной эхокардиографии, доплерэхокардиографии и цветным доплеровским сканированием на аппарате Aloka ProSound 5500. Исследование выполнялось из парастернального и апикального доступов при помощи фазированного датчика с частотой 2,5 МГц. Измеряли размеры полостей левых и правых отделов сердца, а также их функциональные характеристики. Изучались показатели диастолической функции ЛЖ. Оценивались следующие параметры: сократительная способность миокарда, наличие зон гипо- и акинезии, аневризмы,

клапанный аппарат сердца в двухмерном, одномерном режимах и в режимах импульсной и непрерывно-волновой ЭХО-КГ. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка рассчитывалась по формуле Тейхольца.

**Чрескожное коронарное вмешательство.** ЧКВ выполнялось на второй день госпитального периода на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). В большинстве случаев использовался трансрадиальный доступ, при технических трудностях – трансфеморальный. Пункция артерии проводилась под местной инфильтрационной анестезией с установкой интродьюсера 6–7 Fr. Для катетеризации системы левой коронарной артерии использовался стандартный катетер Judkins left 4.0, для катетеризации правой коронарной артерии – Judkins right 4.0. Для визуализации коронарных артерий использовались неионные мономерные рентгенконтрастные вещества объемом 5–8 мл на одну съемку. ЧКВ проводилось при наличии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий (более 70,0 %) и ствола левой коронарной артерии (более 50,0 %) с имплантацией стентов с лекарственным покрытием и голометаллических стентов. В настоящее исследование 113 пациентам (75,8 %) были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, 14 (9,4 %) – голометаллические стенты. В 9 (6,1 %) случаях потребовалась имплантация стентов обоих видов. У 13 (8,7 %) пациентов – неуспешное ЧКВ без имплантации стентов.

**Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.** Всем больным накануне индексного вмешательства проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающее: факторы воспаления (С-реактивный белок); анализ липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, аполипопротеины А и В); анализ углеводного обмена (гликемия натощак, пероральный глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, фруктозамин).

Всем пациентам в рамках планового ЧКВ выполнено стентирование целевого поражения с последующим проведением внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной коронарной артерии, на которой не планировалось

вмешательство, в которой отсутствовали значимые стенотические поражения по данным коронарографии. В случае если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенотических изменений, внутрисосудистое исследование выполняли на другом сосуде, где также не планировалось вмешательство.

Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате iLab (Boston Scientific, USA) с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со стандартной скоростью 0,5 мм/сек. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Через 1 год исследование повторяли для оценки динамических изменений в структуре интракоронарной бляшки.

Анализ виртуальной гистологии проводился в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40,0 % и более. Оценивались минимальная площадь просвета, площадь атеросклеротической бляшки относительно просвета сосуда, морфология бляшки с толщиной покрышки. По виртуальной гистологии в структуре атеросклеротической бляшки выделяли 4 составляющих: фиброз, липиды, некротическое ядро и кальциноз. Атеросклеротическая бляшка с крупным некротическим ядром (>40,0 %), прилегающим к просвету коронарной артерии (тонкой покрышкой), расценивалась как нестабильная (тонкокапсульная фиброатерома или ТКФА). К дополнительным критериям риска неблагоприятных коронарных событий также относились минимальный остаточный просвет <4 мм<sup>2</sup> и площадь бляшки >70,0 % от просвета сосуда.

**Определение объема и площади висцерального жира.** МСКТ выполнялась на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, ФРГ) со следующими параметрами: толщина среза – 1 мм, матрица изображения – 512 × 512, напряжение на трубке – 120 кВ, сила тока – 100 мАс. Сканирование осуществлялось на уровне L4-L5 позвонков в краниокаудальном направлении. Обработку полученных DICOM изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ). Для количественной оценки абдоминального депо висцерального жира проводили измерение общих площади и объема абдоминальной жировой ткани



(АЖТ), а также отдельно рассчитывали значения площадей и объемов для ее висцерального (ВЖТ) и подкожного (ПЖТ) компонентов. Для определения площади АЖТ на поперечном изображении на уровне межпозвонкового диска L4–L5 задавались значения плотности в диапазоне от –160 НУ до –50 НУ. Значение общей площади АЖТ в исследуемой области рассчитывалось автоматически с использованием стандартного программного обеспечения в соответствии с заданным рентгенологическим плотностным окном. Область брюшной полости на данном изображении выделяли вручную по внутреннему краю мышечной брюшной стенки. Значение площади ПЖТ на уровне сканирования определялось как разность между площадью АЖТ и площадью ВЖТ. Объем АЖТ оценивали в поперечном срезе толщиной 20 мм на уровне межпозвонкового диска L4–L5. Жировая ткань данной области также определялась в плотностном окне от –160 до –50 НУ. Дальнейшие действия были аналогичны методике для вычисления площади АЖТ и ВЖТ, но также включали в себя послойное выделение зоны брюшной полости с целью последующего вычисления объема ВЖТ.

**Суточное мониторирование артериального давления.** Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с использованием прибора BPLab® («Петр Телегин», г. Нижний Новгород, Россия). Измерения совершались по принципу осциллометрического метода основан на плетизмографии и регистрирует пульсирующие изменения давления в плечевой артерии.

Запись проводилась в амбулаторных условиях с использованием традиционной плечевой манжеты АД для взрослого, надлежащего размера, на нерабочей руке. Во время измерения АД форма волны давления в манжете регистрируется, оцифровывается и хранится в устройстве при выполнении пошаговой дефляции. Осциллограммы СМАД анализируются специальным автоматическим математическим алгоритмом с использованием BPLab Vasotens® технология («Петр Телегин»).

Регистрация АД выполнялась каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут в ночное время. Всем пациентам проводился инструктаж по обращению с прибором, заполнению дневника наблюдений.

СМАД проводили на исходном визите, через 1, 3 и 6 месяцев после включения в исследование. Наличие не менее 20 дневных и 7 ночных измерений соответственно [100], выполненных на каждом из визитов, считали критериями валидности данных СМАД [72]. Рассчитывали средние величины суточного, дневного (07:00–23:00) и ночного (23:00–07:00) АД. Выделяли пациентов с физиологическим (10,0–20,0 %, *dipper*, D), недостаточным (0–10,0 %, *reduced dipper*, RD), выраженным (>20, %, *extreme dipper*, ED) и отсутствием ночного снижения (<0 %, *non-dipper*, ND) от среднего дневного уровня АД в соответствии с Европейским практическим руководством по СМАД 2014 г. [153].

### 2.3.3 Лабораторные методы обследования

**Оценка гликемического статуса.** У всех пациентов исследуемой группы в первый день госпитального периода проводился забор цельной капиллярной крови для определения глюкозы натощак (утром после предварительного 12-часового голодания) при помощи глюкометра Freestyle Optium компании Abbott, а также забор венозной крови для определения глюкозы плазмы.

**Проведение ПГТТ.** ПГТТ был проведен у всех пациентов за исключением больных с СД и в случае, если гипергликемия натощак удовлетворяла критериям СД ( $\geq 7,0$  ммоль/л при определении в плазме венозной крови). Первым этапом определялась глюкоза плазмы натощак (после предварительного 12-часового голодания), вторым этапом – постпрандиальная гликемия (через 2 часа после приема растворенной в 250 мл воды 75 г безводной глюкозы).

**Определение глюкозы плазмы.** Определение уровня глюкозы плазмы проводилось гексокиназным методом. Метод основан на фосфорилировании глюкозы с помощью аденозин-5-трифосфата под действием гексокиназы. В результате реакции образующийся глюкозо-6-фосфат окисляется до 6-фосфоглюконата. При этом эквимольное количество никотинамидадениндинуклеотида (НАД)

восстанавливается до НАД-Н, тем самым приводит к увеличению светопоглощения при 340 нм. В норме уровень глюкозы плазмы натощак <6,1 ммоль /л.

**Определение гликированного гемоглобина.** Уровень HbA1c оценивался с помощью биохимического анализатора Konelab 30i. Метод определения уровня HbA1c основан на турбидиметрическом ингибиторном иммуноанализе гемолизированной цельной крови. В ходе анализа содержащийся в образце крови гликогемоглобин реагирует с анти-HbA1c-антителом, содержащимся в реагенте А, что приводит к образованию растворимого комплекса антиген – антитело. Содержащиеся в реагенте В полигаптены реагируют с анти-HbA1c-антителом с образованием нерастворимого комплекса антитело – полигаптен. Концентрация последнего определяется при анализе мутности. В результате реакции гемолиза высвобожденный гемоглобин превращается в вещество с характерным спектром поглощения, который измеряется при двух видах волн. Нормой считали уровень HbA1c <6,0 %.

**Определение фруктозамина.** Фруктозамин был определен кинетическим колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Konelab 30i. Уровень референсного значения составляет  $\leq 285$  мкмоль/л.

**Определение 1,5-ангидроглюцитола.** Исследование было определено иммуноферментным анализом. Нормативное значение 1,5-АГ составляет 8,4–28,7 мкг/мл. Реактивы производства Cloud-Clone Corporation, США.

**Определение интерлейкина-18.** Интерлейкин-18 в моче был определен иммуноферментным анализом. Реактивы производства eBioscience (Bender MedSystems), Австрия.

**Определение молекулы повреждения почек КИМ-1.** Молекула повреждения почек в моче КИМ-1 была определена иммуноферментным анализом. Реактивы производства RnD Systems, США.

**Определение Lipocalin-2/NGAL.** Lipocalin-2/NGAL был определен иммуноферментным анализом. Реактивы производства BioVendor, Чехия.

**Определение соотношения альбумин/креатинин в моче.** Содержание альбумина в моче определено методом иммуноферментного анализа. Содержание

креатинина в моче определено методом по Jaffe, основанном на том, что креатинин образует соединение красного цвета со щелочным раствором пикрата. Интенсивность цвета образующегося комплекса измеряется при 510 нм. Результаты вычислялись автоматически на биохимическом анализаторе Konelab с использованием калибровочной кривой.

Расчет соотношения UACR выполнен с помощью онлайн-калькулятора <https://www.omnicalculator.com/health/acr>. За диагностический порог принято значение 30 мг/г (3 мг/моль креатинина). Для оценки категории альбуминурии в классификации ХБП использованы критерии KDIGO [184].

**Определение С-реактивного белка.** С-реактивный белок определен методом иммуноферментного анализа. Реактивы производства eBioscience (Bender MedSystems), Австрия.

**Показатели липидного спектра.** Показатели липидного спектра (ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ) были определены при помощи тест-системы Thermo Fisher Scientific на биохимическом анализаторе Konelab 30i.

**Определение общего холестерина.** Метод основан на гидролизе эфиров холестерина до холестерина и свободных жирных кислот при участии холестеринэстеразы. Свободный холестерин в присутствии холестериноксидазы окисляется до холест-4-ен-3-она и пероксида водорода. Последний реагирует с гидроксibenзойной кислотой и 4-аминоантипирином с образованием хромофора. Количественный анализ этой реакции проводился фотометрическим методом при 500–550 нм. Нормативный диапазон для (ОХС) – от 3,3 до 5,2 ммоль/л.

**Определение холестерина липопротеинов высокой плотности.** ХС ЛПВП был определен гомогенным ферментативным колориметрическим методом. В ходе реакции сульфат декстрана в присутствии сульфата магния селективно образует растворимые в воде комплексы с ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронами, устойчивые к действию ферментов, модифицированных полиэтиленгликолем. При этом концентрация ХС-ЛПВП определяется ферментативно при участии холестериноксидазы, связанной с полиэтиленгликолем аминогруппами.

Нормативным значением для мужчин считали ХС ЛПВП  $>1,0$  ммоль/л, для женщин – ХС ЛПВП  $>1,2$  ммоль/л.

**Определение холестерина липопротеинов низкой плотности.** ХС ЛПНП был определен гомогенным ферментативным колориметрическим методом. Целевой уровень ХС ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л.

**Определение холестерина липопротеинов очень низкой плотности.** ХС ЛПОНП был определен расчетным методом по формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}.$$

**Определение триглицеридов.** Метод определения ТГ основан на ферментативном гидролизе ТГ-липазой до глицерина и жирных кислот. Далее глицерин фосфорилируется до глицерин-3-фосфата, который окисляется до дигидроксиацетонфосфата и пероксида водорода. Последний реагирует с 4-аминоантипирином и 4-хлорфенолом с образованием хинониминового красителя. Светопоглощение образовавшегося красителя измеряется при 510 нм. В норме концентрация ТГ  $<1,7$  ммоль/л.

**Определение индекса атерогенности.** Индекс атерогенности был рассчитан по формуле:

$$\text{ИА} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}.$$

**Определение функционального состояния почек.** Уровень креатинина сыворотки был определен методом по Jaffe, основанном на том, что креатинин образует соединение красного цвета со щелочным раствором пикрата. Интенсивность цвета образующегося комплекса измеряется при 510 нм. Результаты вычислялись автоматически на биохимическом анализаторе Konelab с использованием калибровочной кривой. Нормативный диапазон для мужчин – 62–115 мкмоль/л, для женщин – 53–97 мкмоль/л.

Для оценки функционального состояния почек рассчитана СКФ с использованием формулы СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (2009 г., модификация 2011 г.):

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,7)^{-0,328}$$

(для женщин с уровнем  $\text{SCr} \leq 0,7$  мг/100 мл),

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,7)^{-1,210}$$

(для женщин с уровнем  $\text{SCr} > 0,7$  мг/100 мл),

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,9)^{-0,412}$$

(для мужчин с уровнем  $\text{SCr} \leq 0,9$  мг/100 мл),

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,9)^{-1,210}$$

(для женщин с уровнем  $\text{SCr} > 0,9$  мг/100 мл).

В норме СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

## 2.4 Статистическая обработка материала

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 ( $M \pm SD$ ), либо медианы и интерквартильного размаха  $Me$  (Q25; Q75). 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  $\chi^2$  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 95,0 % 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.

### ГЛАВА 3 «ПОРТРЕТ» ПАЦИЕНТОВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПЛАНОВОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Повышение комплаентности пациентов с ИБС и достижение целей вторичной профилактики является трудной задачей в кардиологии. В частности, известно, что пациенты после перенесенного инфаркта миокарда в 80,0 % случаев не привержены к лечению [65]. Несколько более высокой, но тем не менее недостаточной приверженностью характеризуются пациенты с АГ. Показательны результаты коллег, проводивших анализ приверженности к терапии на амбулаторном этапе. В течение года авторами отмечено снижение частоты приема антигипертензивной терапии (с 73,2 % через 3 месяца после визита к врачу до 45,2 % через 12 месяцев,  $p < 0,01$ ) и ее эффективности (с 51,9 % через 3 месяца после визита к врачу до 41,4 % через 12 месяцев,  $p < 0,01$ ) [51].

Особую актуальность проблема повышения приверженности к выполнению рекомендаций врача имеет у пациентов, подвергаемых ЧКВ. Низкая комплаентность способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений, снижая эффективность от выполненных высокотехнологичных вмешательств. Пациент после ЧКВ должен строго следовать рекомендациям по приему двойной антитромбоцитарной терапии для профилактики тромбоза стента, что определяет благоприятный ближайший прогноз. При этом отдаленные результаты реваскуляризации миокарда также напрямую связаны с эффективностью вторичной профилактики атеросклероза [71].

Приверженность пациента к мерам вторичной профилактики является модифицируемым фактором. Зная показатели приверженности к мерам, ограничивающим развитие сердечно-сосудистых событий, можно прогнозировать эффективность в том числе и реваскуляризирующих процедур.



Помимо приверженности пациентов к выполнению рекомендаций врача, существует позиция приверженности врачей к выполнению рекомендаций по ведению определенной категории пациентов. Так, одна из позиций при ведении пациентов со стабильными формами ИБС строится на необходимости активного выявления нарушений углеводного обмена. Эта рекомендация особенно актуальна для пациентов с планируемой реваскуляризацией миокарда, поскольку наличие СД при многососудистом поражении определяет целесообразность выполнения открытой коронарной реваскуляризации, а не ЧКВ [84]. Учитывая то, что НУО для пациентов с ИБС является не только фактором, определяющим риск развития последующих сердечно-сосудистых осложнений, но и фактором, определяющим выбор способа реваскуляризации, первой задачей настоящего исследования явилась оценка различий в частоте распространенности НУО у пациентов, направленных на плановое ЧКВ по данным анамнеза и при активном скрининге.

Для изучения частоты выявления НУО в рутинной практике были проанализированы медицинские документы пациентов, госпитализированных для планового ЧКВ. В данный фрагмент исследования включены 200 пациентов в возрасте  $60,4 \pm 8,1$  года: 141 (70,5 %) мужчина, средний возраст –  $59,5 \pm 8,3$  года, и 59 (29,5 %) женщин, средний возраст –  $60,7 \pm 7,2$  года, госпитализированные в клинику НИИ КПССЗ период с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г. Размер выборки рассчитан по методике К. А. Отдельновой [46].

Основные анамнестические данные этой группы пациентов представлены в таблице 2.

Согласно информации, представленной в медицинской документации пациентов, были зарегистрированы следующие формы НУО: СД 2-го типа – 37 случаев (18,5 %) и НТГ – 10 (5,0 %), случаев НГН отмечено не было. Таким образом, частота НУО по данным медицинской документации (СД 2-го типа и НТГ) у пациентов со стабильной ИБС составила 23,5 %.

Таблица 2 – Характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования (n = 200), n (%)

Показатель	Значение
Мужчина	141 (70,5)
Женщина	59 (29,5)
Избыточная масса тела, ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	162 (81,0)
Артериальная гипертензия	185 (92,5)
ПИКС	107 (53,5)
Стенокардия	155 (77,5)
ОНМК	20 (10,0)
ХСН	200 (100)
ХБП	10 (5,0)
ЖЭС III–IV градации по Lown	34 (17,0)
ФП	25 (12,5)
СД 2-го типа в анамнезе	37 (18,5)
НТГ в анамнезе	10 (5,0)

Проведен сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от наличия НУО. При сравнении было установлено, что группа пациентов с НУО представлена 47 пациентами (59,6 % мужчин и 40,4 % женщин), более старшего возраста, с более длительным анамнезом ИБС в сравнении с группой пациентов без НУО ( $p = 0,01$ ). У пациентов с НУО регистрировалась стенокардия более высокого ФК ( $p < 0,001$ ), хотя по поражению коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX, различий в сравниваемых группах не было. У лиц с НУО чаще регистрировались АГ (100 %) и ФП (21,3 %) по сравнению с группой без НУО (90,2 %,  $p = 0,03$ , и 9,8 %,  $p = 0,04$ ). По частоте встречаемости в анамнезе ИМ, нарушений ритма (ЖЭС), ХСН и ХБП группы сравнения статистически значимо не различались (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от состояния углеводного обмена (оцененных по данным медицинской документации)

Показатель	Пациенты		p
	с НУО, n = 47 (23,5 %)	без НУО, n = 153 (76,5 %)	
Мужчины, n (%)	28 (59,6)	113 (73,9)	0,06
Женщины, n (%)	19 (40,4)	40 (26,1)	0,06
Средний возраст, лет, M ± SD	62,3 ± 5,2	59,8 ± 5,3	0,005
Длительность анамнеза ИБС, лет, M ± SD	6,4 ± 7,8	3,9 ± 4,7	0,01
ПИКС, n (%)	21 (44,7)	86 (56,2)	0,17
АГ, n (%)	47 (100,0)	138 (90,2)	0,03
ХСН, n (%)	47 (100,0)	153 (100,0)	>0,05
ЖЭС III–IV градации по Lown, n (%)	8 (17,0)	26 (17,0)	0,99
ФП, n (%)	10 (21,3)	15 (9,8)	0,04
Раннее ОНМК, n (%)	10 (21,3)	10 (6,5)	<0,001
ХБП, n (%)	4 (8,5)	6 (3,9)	0,21
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	43 (91,5)	119 (77,8)	0,05
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, балл, M ± SD	10,3 ± 5,1	9,8 ± 4,3	0,50

Отдельно выполнена сравнительная оценка групп по видам НУО. Результаты сравнения клинико-anamнестических данных трех групп пациентов: с СД, НТГ и без НУО представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе либо отсутствием нарушений углеводного обмена (данные медицинской документации)

Показатель	Пациенты			p
	с СД, n = 37 (18,5 %)	с НТГ, n = 10 (5,0 %)	без НУО, n = 153 (76,5 %)	
Мужчины, n (%)	22 (59,5)	6 (60,0)	113 (73,9)	p=0,17
Женщины, n (%)	15 (40,5)	4 (40,0)	40 (26,1)	p=0,17
Средний возраст, лет, M ± SD	63,3 ± 1,0	60,8 ± 6,2	59,8 ± 5,3	p=0,02 p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,57
Длительность анамнеза ИБС, лет, M ± SD	6,3 ± 8,2	6,9 ± 6,3	3,9 ± 4,7	p=0,03 p <sub>1-2</sub> =0,83 p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,06
ПИКС, n (%)	17 (45,9)	4 (40,0)	86 (56,2)	p=0,36
АГ, n (%)	37 (100,0)	10 (100,0)	138 (90,2)	p=0,09
ХСН, n (%)	37 (100,0)	10 (100,0)	153 (100,0)	p >0,05
ЖЭС III–IV градации по Lown, n (%)	4 (10,8)	4 (40,0)	26 (17,0)	p=0,09
ФП, n (%)	7 (18,9)	3 (30,0)	15 (9,8)	p=0,07
Ранее ОНМК, n (%)	7 (18,9)	3 (30,0)	10 (6,5)	p=0,01 p <sub>1-2</sub> =0,45 p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> = 0,008

Продолжение таблицы 4

Показатель	Пациенты			p
	с СД, n = 37 (18,5 %)	с НТГ, n = 10 (5,0 %)	без НУО, n = 153 (76,5 %)	
ХБП, n (%)	1 (2,7)	3 (30,0)	6 (3,9)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> =0,009 p <sub>1-3</sub> =0,73 p <sub>2-3</sub> <0,001
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup>	34 (91,9)	9 (90,0)	119 (77,8)	p=0,14
Стенокардия, n (%):				
I ФК	0	0	5 (3,3)	p<0,001
II ФК	23 (62,2)	6 (60,0)	73 (47,7)	
III ФК	7 (18,9)	4 (40,0)	34 (22,2)	
IV ФК	3 (8,1)	0	0	
ХСН, n (%):				
I ФК	0	0	0	p=0,18
II ФК	36 (97,3)	8 (80,0)	148 (96,7)	
III ФК	1 (2,7)	2 (20,0)	5 (3,3)	
IV ФК	0	0	0	
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, балл, M ± SD	12,4 ± 2,4	11,6 ± 3,5	9,8 ± 4,3	p=0,45

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, 40,0 % пациентов перенесли ранее ИМ и имели нарушения ритма (ЖЭС), а 30,0 % пациентов – ФП. Кроме того, абсолютно все пациенты с СД и

НТГ имели АГ и 90,0 % – 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). По характеру поражений коронарного русла сравниваемые группы статистически не различались.

Таким образом, по данным ретроспективного анализа истории 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.

При анализе тактики ведения пациентов с НУО (таблица 5) на амбулаторном этапе выявлен факт отсутствия лечения у пациентов с установленным диагнозом НТГ. Вместе с тем по результатам некоторых зарубежных исследований установлено, что при коррекции НТГ (диетой, физической активностью, приемом ПССП) уменьшается риск развития СД 2-го типа, а значит, и сердечно-сосудистых осложнений [182]. Напротив, только 3 (8,2 %) пациента с СД 2-го типа не подвергались лечению. Около 50,0 % пациентов с СД 2-го типа принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Таблица 5 – Терапия нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%)

Терапия	СД, n = 37	НТГ, n = 10
Только диетотерапия	6 (16,2)	0
ПССП	18 (48,6)	0
Инсулинотерапия	6 (16,2)	0
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП)	4 (10,8)	0
Отсутствовало лечение	3 (8,2)	10 (100)

Тактика ведения пациентов с ИБС подразумевает контроль гликемии, направленный на активное выявление НУО и своевременное назначение терапии. По результатам ретроспективного этапа исследования, в реальной клинической практике ситуация иная: несмотря на установленный диагноз НТГ, пациенты не получают лечение, активный скрининг НУО перед плановым ЧКВ рутинно не проводится. Оценка гликемического статуса у пациентов с ИБС перед коронарным вмешательством проводилась только на основании гликемии плазмы натощак. У 2 (1,0 %) пациентов по данным гликемического профиля впервые был выявлен СД 2-го типа, ПГТТ на этапе подготовки к плановой реваскуляризации миокарда не проводился ни у одного пациента.

Далее для решения 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. Всем пациентам ранее проводилась коронароангиография (КАГ), по результатам которой с учетом результатов клиники, анамнеза и стресс-тестов коллегиально было принято решение об эндоваскулярной реваскуляризации.

СД 2-го типа в данной изучаемой подгруппе был зарегистрирован лишь у 22,8 % пациентов, однако истинная распространенность СД, вероятно выше. В различных исследованиях, изучавших распространенность НУО среди пациентов перед плановым ЧКВ, показано, что проведение перорального теста толерантности к глюкозе и определение HbA1c способствовали дополнительному выявлению СД в 16,2 % случаев, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) – в 24,5 % и нарушению гликемии натощак – в 1 % [42, 171]. Данное обстоятельство актуализирует необходимость своевременной диагностики НУО у каждого пациента с ИБС [78, 97].

Согласно национальным и зарубежным руководствам [3], с целью компенсации СД был необходим контроль уровня HbA1c. На практике только у 3 (8,1 %) пациентов с СД 2-го типа был оценен уровень данного показателя.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что выявляемость СД и других НУО у пациентов перед плановым ЧКВ недостаточная. Рутинно в рамках подготовки к вмешательству активная диагностика с применением ПГТТ не проводится. Также среди тех пациентов, которым диагноз ранее был установлен, медикаментозное лечение получают не все пациенты с СД и совсем не получают пациенты с НТГ. Оценить эффективность сахароснижающей терапии в рамках данного подисследования невозможно, так как контроль гликированного гемоглобина на амбулаторном этапе выполняется лишь в единичных случаях.

Опираясь на литературные источники, можно сделать вывод, что при отсутствии активной диагностики у этой категории пациентов истинная распространенность нарушений углеводного обмена остается неизвестной. По результатам Российского многоцентрового скринингового исследования, встречаемость СД 2-го типа среди обследованных лиц без ранее установленного диабета в возрасте 20–79 лет по уровню тощачковой гипергликемии составила 8,0 %, по диагностическому уровню HbA1c – 10,91 %, по результатам ПГТТ – 13,99 % [78]. Именно проведение ПГТТ позволяет наиболее точно выявлять НУО, однако данный метод является относительно трудоемким и недостаточно активно применяется на амбулаторном этапе. Это приводит к гиподиагностике нарушений углеводного обмена и значительной доле пациентов перед реваскуляризацией со «скрытым» СД [188].

Обоснованность активной диагностики НУО у пациентов перед плановой реваскуляризацией не вызывает сомнений. Понимание метаболического статуса пациента позволяет выбрать оптимальную тактику реваскуляризации (ЧКВ или КШ), обеспечить эугликемию в периоперационном периоде и интенсифицировать медикаментозное лечение на послеоперационном этапе.

Несмотря на то, что роль активной диагностики НУО у пациентов с ИБС обозначена в 2013 г. [152], определена и закреплена в актуализированных в 2019 г. рекомендациях [88] по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, фактическое применение этого подхода в реальной практике не нашло широкого применения.



Вместе с тем нарушения углеводного обмена – не единственный фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с коронарным атеросклерозом. В рамках настоящего исследования подробно изучена характеристика популяции пациентов, подвергаемых плановым ЧКВ, с позиции коморбидных состояний. Этот анализ выполнен на популяции пациентов клиники НИИ КПССЗ, поступивших в первом квартале 2019 г. (n = 250).

Средний возраст пациентов составил  $64,6 \pm 10,1$  года. Большая часть пациентов была представлена лицами мужского пола (n = 148, 59,2 %). По данным КАГ однососудистое поражение коронарных артерий выявлено у 74 пациентов (29,6 %), двухсосудистое – у 57 пациентов (22,8 %), трехсосудистое – 119 (47,6 %). Половина пациентов имели перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) (n = 125, 50,0 %), треть пациентов ранее переносили реваскуляризацию миокарда – ЧКВ либо КШ (n = 91, 36,4 %).

На момент поступления стенокардию I функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества имели 56 пациентов (22,4 %), II ФК – 174 (69,6 %), III ФК – 20 (8,0 %). Периферический атеросклероз выявлен у 53 пациентов (21,1 %), ОНМК в анамнезе – у 23 пациентов (9,2 %). Практически все пациенты (n = 240, 96 %) имели АГ. Активно курили на момент госпитализации 52 пациента (20,8 %). Сахарный диабет 2-го типа был установлен у 57 человек (22,8 %). Нарушения ритма по типу фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) выявлены у 32 пациента: пароксизмальная форма ФП/ТП – у 21 пациента (8,4 %), персистирующая – у 5 пациентов (2,0 %), постоянная – у 6 пациентов (2,4 %).

На момент госпитализации для планового ЧКВ монотерапию антиагрегантами принимали 112 пациентов (44,8 %), двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) по поводу недавно проведенного предшествующего этапа реваскуляризации – 92 пациента (36,8 %), только антикоагулянты получали 16 пациентов (6,4 %), сочетание антиагрегантов и антикоагулянтов – 4 пациента (1,6 %); все пациенты, принимающие антикоагулянты, имели нарушения ритма по типу ФП/ТП. Не получали

антиромбоцитарную терапию 26 (10,4 %) пациентов, при этом противопоказаний к их назначению выявлено не было.

$\beta$ -блокаторы (БАБ) принимали 200 пациентов (80,0 %), при этом уровень ЧСС в покое  $\leq 60$  ударов в минуту был зарегистрирован у 49 пациентов (24,5 % от числа принимающих БАБ). Среди 50 пациентов, не принимающих БАБ, противопоказания к их назначению имелись только у 11 пациентов (22,0 % от всех пациентов, не принимавших БАБ).

Средний уровень ОХС в общей группе составил  $4,45 \pm 1,32$  ммоль/л (в данном подисследовании не оценивался уровень липопротеидов низкой плотности). Статины принимали 196 (78,4 %) пациентов, среди них уровень общего холестерина крови менее 4 ммоль/л имели лишь 112 человек (57,14 % от всех пациентов, получающих статины). Противопоказаний к назначению статинов в данной выборке выявлено не было.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо сартаны принимали 174 пациента (69,6 %), из них у 108 человек (88,7 %) при поступлении в покое регистрировался уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. Противопоказаний к назначению иАПФ/сартанов в данной выборке не было выявлено.

Среди имеющих сахарный диабет 2-го типа ( $n = 57$ ) проводили самоконтроль гликемии чаще 1 раза в неделю только 33 пациента (57,9 %), 1 раз в неделю – 9 пациентов (15,8 %), менее 1 раза в неделю – 15 пациентов (26,3 %).

Индекс массы тела менее  $30 \text{ кг/м}^2$  выявлен у 120 пациентов (48,0 %), при этом ожирение III степени (индекс массы тела более  $40 \text{ кг/м}^2$ ) выявлено у 12 пациентов (4,8 %). Распространенность факторов риска представлена на рисунке 4.

Помимо высокой распространенности факторов риска, значительная доля пациентов имела сочетания двух и более факторов (рисунок 5). Сочетание таких факторов риска, как наличие СД и ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ , было выявлено у 27 пациентов (10,8 %), наличие СД и ОХС  $>4$  ммоль/л – у 34 человек (13,6 %). Число пациентов, сочетающих ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$  и ОХС  $>4$  ммоль/л, составило 49 человек (19,6 %), а наличие сразу трех факторов риска (ОХС  $>4$  ммоль/л, СД и ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ ) 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/м<sup>2</sup> у 45 (18,0 %), с активным курением у 20 (8,0 %). Одновременно артериальная гипертензия, повышенный уровень ОХС, СД и курение отмечено у 14 человек (5,6 %).

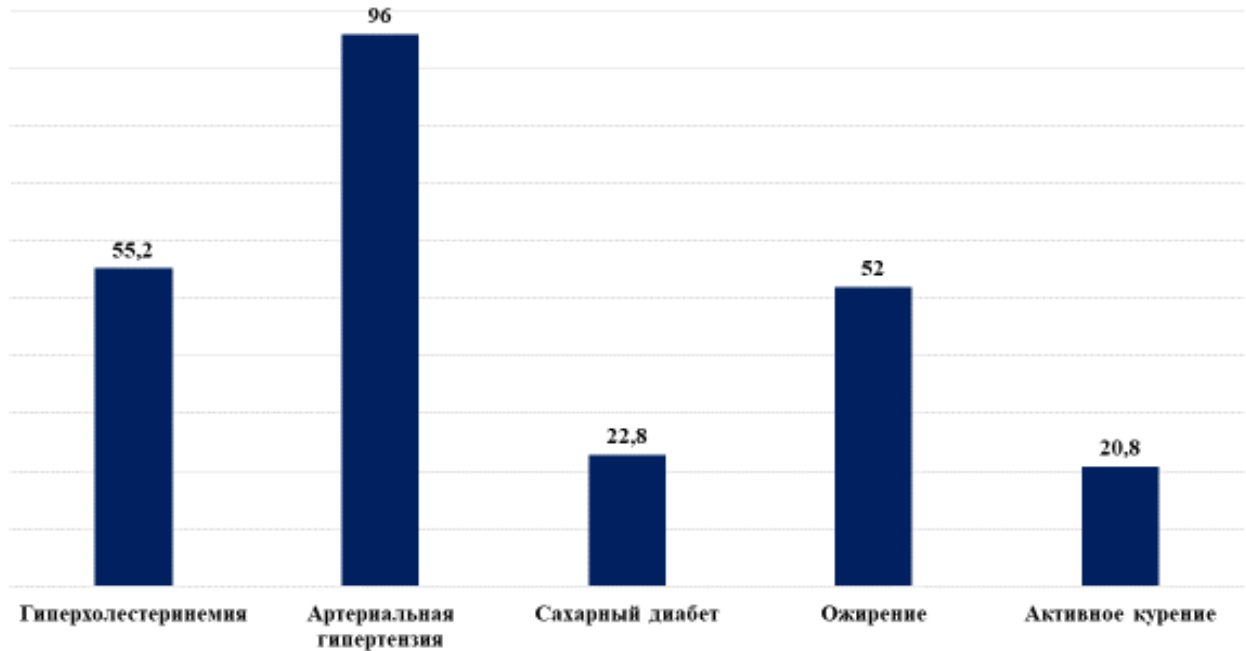


Рисунок 4 – Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в исследуемой группе, %

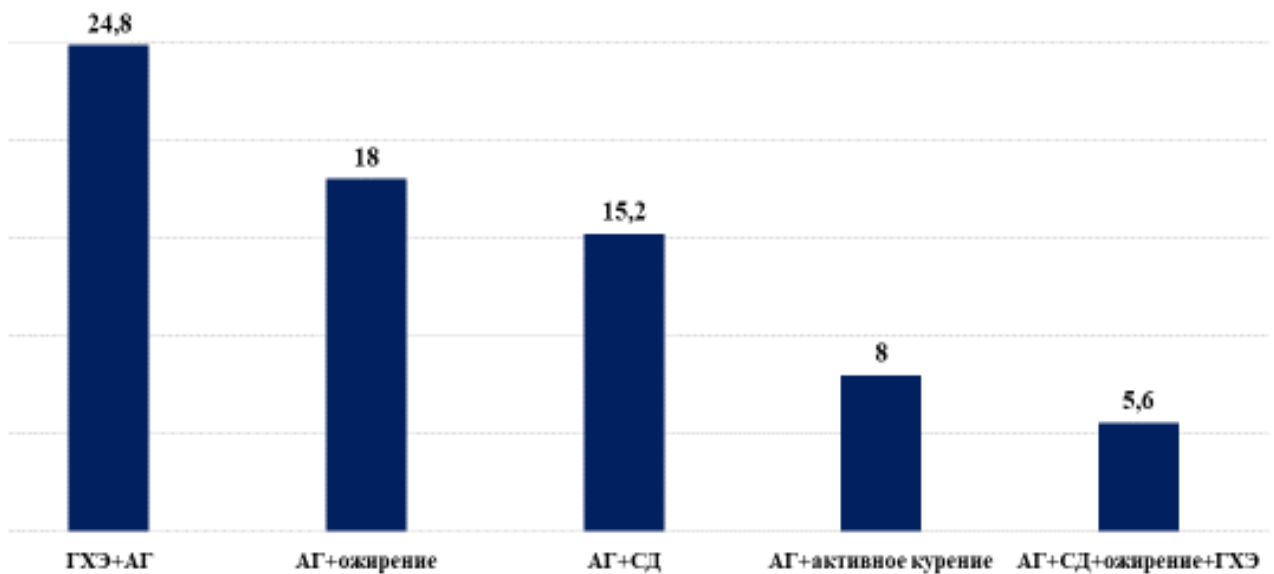


Рисунок 5 – Частота выявления сочетания факторов риска среди пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством, %

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от факта приема ОМТ при стабильной ИБС: в группу 1 ( $n = 120$ ) включены пациенты, принимающие все препараты в полном объеме (48,0 % от всей выборки), группа 2 ( $n = 130$ ) – пациенты без регулярного приема всех групп препаратов (52,0 % от всей выборки). Проводилось сравнение двух групп по клинико-анамнестическим характеристикам и достижению целевых показателей (таблица 6).

Пациенты сравниваемых групп имели одинаковый возраст и гендерное распределение, не имели различий по частоте ранее перенесенных ИМ, коронарной реваскуляризации, одинаково часто сопутствующими заболеваниями являлись АГ, СД, атеросклероз периферических артерий, одинаково часто пациенты являлись активными курильщиками. Выявлена тенденция к преобладанию лиц женского пола в группе ОМТ.

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.

За период с 2016 по 2019 г. не отмечено существенного изменения в «портрете» пациента перед плановым ЧКВ. Распространенность избыточной массы тела и ожирения, недостижение целевого АД, гиперхолестеринемия регистрировались одинаково часто. При этом частота сахарного диабета, выявленного до госпитализации, значимо не возросла (18,5 % в 2016 г. vs 22,8 % в 2019 г.).

Недостаточная активность в отношении диагностики скрытого СД и иных НУО на амбулаторном этапе обусловлена как объективными трудностями (выполнение ПГТТ), так и инертностью специалистов. Значимых изменений в отношении активного выявления НУО, а также коррекции модифицируемых ФР ССЗ за период с 2015 по 2019 г. не отмечено.

Практическое значение имеет разработка алгоритма активной диагностики НУО и его внедрение для пациентов перед плановым ЧКВ.

Таблица 6 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, получающих оптимальную медикаментозную терапию (группа 1), и пациентов без нее (группа 2)

Показатель	Группа 1 (ОМТ), n = 120	Группа 2 (без ОМТ), n = 130	p
Женский пол, n (%)	56 (46,7)	46 (35,4)	0,0694
Возраст, лет, M ± SD	64,32 ± 9,36	64,98 ± 10,7	0,6054
Сахарный диабет, n (%)	27 (22,5)	30 (23,1)	0,9101
Инфаркт миокарда ранее, n (%)	62 (52,7)	62 (47,7)	0,4296
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	49 (40,8)	41 (31,5)	0,1258
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	13 (10,8)	10 (7,7)	0,3966
Периферический атеросклероз, n (%)	26 (21,7)	26 (20,0)	0,7408
Артериальная гипертензия, n (%)	115 (95,8)	124 (95,4)	0,8777
ЧСС менее 60 уд/мин, n (%)	27 (22,5)	24 (18,4)	0,4213
Общий холестерин менее 4 ммоль/л, n (%)	56 (46,7)	58 (44,6)	0,7391
Артериальное давление менее 140/90 мм рт. ст., n (%)	70 (58,3)	80 (61,5)	0,6093
Активное курение, n (%)	23 (19,2)	29 (22,3)	0,5464
Стенокардия, n (%):			
I ФК	31 (25,8)	25 (19,2)	0,2109
II ФК	78 (65)	96 (73,8)	0,1308
III ФК	10 (8,3)	9 (6,9)	0,6759

В этой связи следующим этапом работы была оценка эффективности активного выявления НУО в собственном проспективном исследовании.

## **ГЛАВА 4 АКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

Полученные результаты, информирующие о распространенности НУО у пациентов перед плановым ЧКВ, подтверждают, что в условиях рутинного подхода имеет место гиподиагностика и позднее выявление как сахарного диабета, так и иных форм НУО. В этой связи следующим этапом работы стало изучение распространенности НУО при проведении активной диагностики.

### **4.1 Клинико-anamнестические особенности пациентов проспективной части исследования**

Основные анамнестические показатели 149 пациентов, вошедших в проспективный этап исследования, приведены в таблице 7.

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.

Ранее в ряде исследований было показано, что наибольшую диагностическую точность для выявления НУО имеет пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) [188, 205]. В этой связи активная диагностика НУО в настоящем исследовании была выполнена с применением указанного теста [3].

Таблица 7 – Характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования, n (%)

Показатель	Значение
Мужчина	94 (63,1)
Женщина	55 (36,9)
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	131 (87,9)
Курение	72 (48,3)
Артериальная гипертензия	142 (95,3)
ПИКС	81 (54,4)
Стенокардия	127 (85,2)
ОНМК	11 (7,4)
ХСН	149 (100)
ХБП	4 (2,7)
ЖЭС III–IV градации по Lown	12 (8,1)
ФП	13 (8,7)
СД 2-го типа в анамнезе	42 (28,2)
НТГ в анамнезе	3 (2,0)

В качестве маркеров для активной диагностики НУО в настоящем исследовании использовались: тощаковая гипергликемия, уровень HbA1c  $\geq 6,5$  % и постпрандиальная гликемия (ППГ).

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 6).

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

НbA1c  $\geq$  6,5 % и гипергликемии натощак) у 8 (14,5 %) пациентов диагностирован СД 2-го типа и у 5 (9,1 %) – по диагностически значимому уровню НbA1c (рисунок 7).

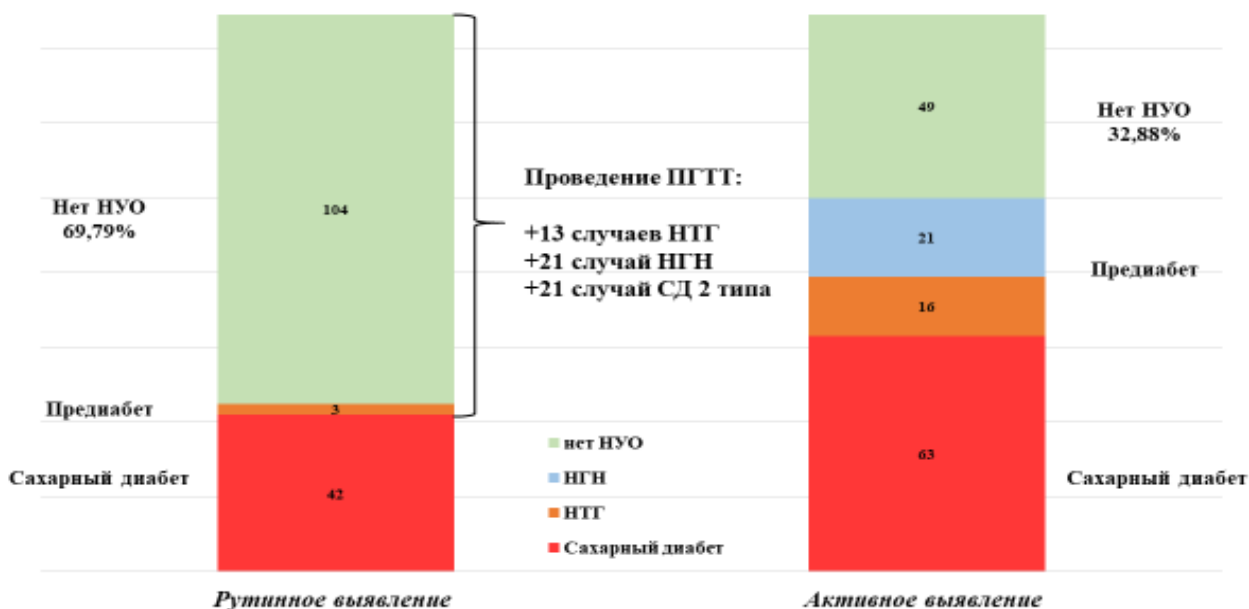


Рисунок 6 – Изменение доли пациентов с различными типами нарушений углеводного обмена при проведении активной диагностики

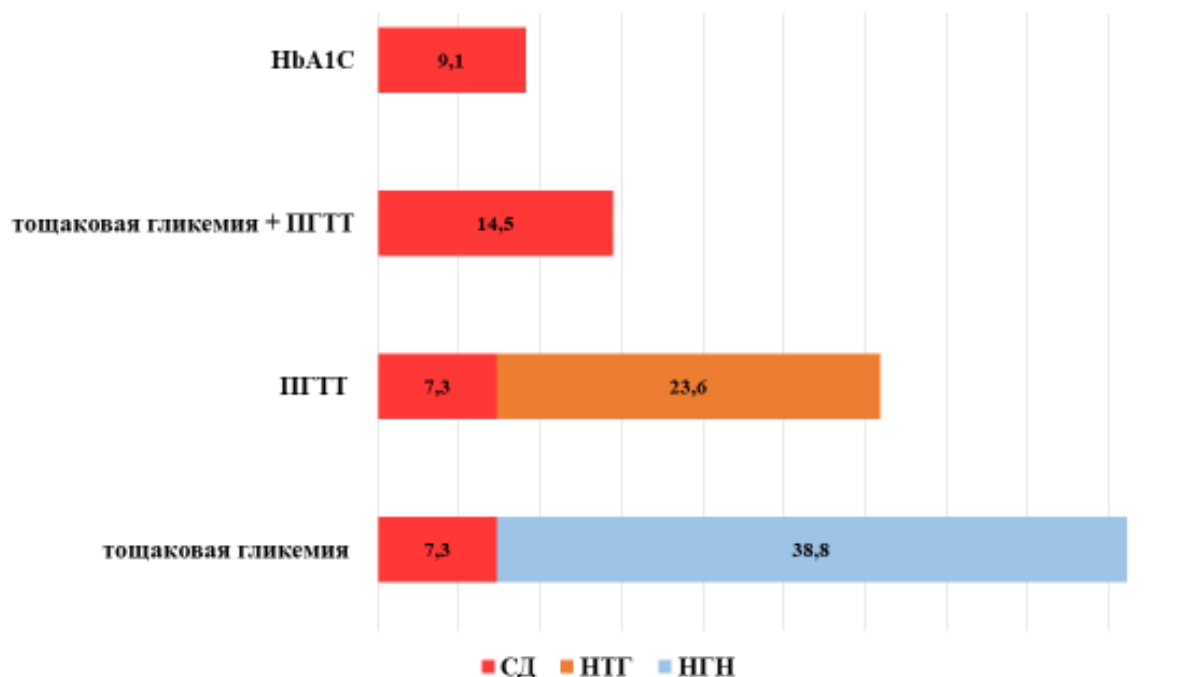


Рисунок 7 – Частота выявления новых случаев нарушений углеводного обмена различными маркерами у пациентов с ишемической болезнью сердца



## **4.2 Клинико-anamнестические особенности пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в зависимости от статуса углеводного обмена (при активном скрининге нарушений углеводного обмена)**

По результатам активной диагностики НУО общая выборка пациентов была разделена на две группы: 1-ю группу представили пациенты с НУО – 99 (66,4 %), 2-ю группу пациенты без НУО – 50 (33,6 %) (таблица 8).

По результатам сравнительного анализа среди пациентов с наличием/отсутствием НУО установлено, что группы сравнения различались по полу, возрасту, индексу массы тела. По поражению коронарного русла, оцененного по шкале SYNTAX, статистически значимых различий в сравниваемых группах не наблюдалось, однако у пациентов с НУО имела место стенокардия более высокого ФК по сравнению с группой без НУО.

В группе больных без НУО преобладали лица мужского пола более молодого возраста. Пациенты данной группы реже имели АГ и ожирение по сравнению с группой НУО.

Сравнительная характеристика пациентов с СД, НТГ, НГН и без НУО по клинико-anamнестическим показателям представлена в таблице 9.

В настоящем исследовании по частоте встречаемости в анамнезе нарушений ритма (ФП, ЖЭС) и ОНМК у пациентов с СД по сравнению с другими изучаемыми группами статистически значимых различий не было. Большинство лиц с СД имели АГ и ХСН, у пациентов с СД преобладала избыточная масса тела либо ожирение. По результатам настоящего исследования ХБП была зарегистрирована у 4,8 % пациентов с СД.

В группе пациентов с НТГ преобладали лица мужского пола. Около 20,0 % пациентов имели нарушения ритма в виде ФП, а также ОНМК ранее. В одном случае (6,7 %) была ХБП, около 90,0 % имели избыточный вес или ожирение.

Таблица 8 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена (проспективный этап исследования)

Показатель	1-я группа (с НУО), n = 99 (66,4 %)	2-я группа (без НУО), n = 50 (33,6 %)	p
Мужчины, n (%)	54 (54,6)	40 (80,0)	0,002
Женщины, n (%)	45 (45,4)	10 (20,0)	0,002
Курение, n (%)	39 (39,4)	33 (66,0)	0,02
Средний возраст, лет, M ± SD	60,6 ± 5,8	57,6 ± 10,8	0,03
Длительность анамнеза ИБС, лет, M ± SD	4,4 ± 6,1	3,5 ± 4,6	0,38
ПИКС, n (%)	53 (53,5)	28 (56,0)	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)	98 (99,0)	44 (88,0)	0,02
ХСН, n (%)	99 (100)	50 (100)	>0,05
ЖЭС III–IV градации по Lown, n (%)	11 (11,1)	1 (2,0)	0,05
ФП, n (%)	10 (10,1)	3 (6,0)	0,40
ОНМК, n (%)	10 (10,1)	1 (2,0)	0,07
ХБП, n (%)	4 (4,0)	0	0,15
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	93 (93,9)	38 (76,0)	0,001
Стенокардия, n (%):			
I ФК	6 (6,1)	7 (14)	0,15
II ФК	62 (62,6)	29 (58)	
III ФК	18 (18,2)	4 (8)	
IV ФК	1 (1,0)	0	
ХСН, n (%):			
I ФК	1 (1,0)	1 (2,0)	0,60
II ФК	93 (93,9)	48 (96,0)	
III ФК	5 (5,1)	1 (2,0)	
IV ФК	0	0	
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, балл, M ± SD	12,9 ± 6,9	12,8 ± 8,3	0,95

Таблица 9 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца и наличием сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, нарушения гликемии натощак либо отсутствием нарушений углеводного обмена (проспективный этап исследования)

Показатель	Пациенты				p
	с СД, n = 63 (42,3 %)	с НТГ, n = 15 (10,1 %)	с НГН, n = 21 (14,1 %)	без НУО, n = 50 (33,5 %)	
Мужчины, n (%)	31 (49,2)	9 (60,0)	14 (66,7)	40 (80,0)	p=0,01 p <sub>1-2</sub> =0,454 p <sub>1-3</sub> =0,167 p <sub>1-4</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,682 p <sub>2-4</sub> =0,119 p <sub>3-4</sub> =0,235
Женщины, n (%)	32 (50,8)	6 (40,0)	7 (33,3)	10 (20,0)	p=0,01 p <sub>1-2</sub> =0,454 p <sub>1-3</sub> = 0,167 p <sub>1-4</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,682 p <sub>2-4</sub> =0,120 p <sub>3-4</sub> =0,235
Курение, n (%)	22 (34,9)	5 (33,3)	12 (57,1)	33 (66,0)	p=0,04 p <sub>1-2</sub> =0,994 p <sub>1-3</sub> =0,058 p <sub>1-4</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,193 p <sub>2-4</sub> =0,028 p <sub>3-4</sub> =0,480

Продолжение таблицы 9

Показатель	Пациенты				p
	с СД, n = 63 (42,3 %)	с НТГ, n = 15 (10,1 %)	с НГН, n = 21 (14,1 %)	без НУО, n = 50 (33,5 %)	
Средний возраст, лет, M ± SD	60,4 ± 5,5	62,9 ± 5,9	59,7 ± 6,7	57,6 ± 10,8	p=0,09
Длительность анамнеза ИБС, лет, M ± SD	4,2 ± 6,5	4,6 ± 5,3	4,6 ± 5,2	3,5 ± 4,5	p=0,83
ПИКС, n (%)	33 (52,4)	9 (60,0)	11 (52,4)	28 (56)	p=0,94
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (98,4)	15 (100,0)	21 (100,0)	44 (88)	p=0,03 p <sub>1-2</sub> =0,623 p <sub>1-3</sub> =0,561 p <sub>1-4</sub> =0,025 p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,164 p <sub>3-4</sub> =0,102
ХСН, n (%)	63 (100,0)	15 (100,0)	21 (100,0)	50 (100,0)	p=0,84
ЖЭС III– IV градации по Lown, n (%)	8 (12,7)	1 (6,7)	2 (9,5)	1 (2,0)	p=0,22
ФП, n (%)	5 (7,9)	3 (20,0)	2 (9,5)	3 (6,0)	p=0,40
Раннее ОНМК, n (%)	5 (7,9)	3 (20,0)	2 (9,5)	1 (2,0)	p=0,12
ХБП, n (%)	3 (4,8)	1 (6,7)	0	0	p=0,27

Продолжение таблицы 9

Показатель	Пациенты				p
	с СД, n = 63 (42,3 %)	с НТГ, n = 15 (10,1 %)	с НГН, n = 21 (14,1 %)	без НУО, n = 50 (33,5 %)	
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)	60 (95,2)	13 (86,7)	19 (90,5)	38 (76,0)	p=0,02 p <sub>1-2</sub> =0,232 p <sub>1-3</sub> =0,434 p <sub>1-4</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,722 p <sub>2-4</sub> =0,380 p <sub>3-4</sub> =0,165
Стенокардия, n (%):					
I ФК	2 (3,2)	2 (13,3)	2 (9,5)	7 (14)	0,26
II ФК	36 (57,1)	11 (73,3)	15 (71,4)	29 (58)	
III ФК	15 (23,8)	1 (6,7)	2 (9,5)	4 (8)	
IV ФК	1 (1,6)	0	0	0	
ХСН, n (%):					
I ФК	1 (1,6)	0	0	1 (2,0)	0,83
II ФК	58 (92,1)	15 (100)	20 (95,2)	48 (96)	
III ФК	4 (6,3)	0	1 (4,8)	1 (2,0)	
IV ФК	0	0	0	0	
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, балл, M $\pm$ SD	12,6 $\pm$ 7,3	13,1 $\pm$ 6,8	13,5 $\pm$ 6,4	12,8 $\pm$ 8,3	0,97

Группа пациентов с НГН была представлена в большей степени лицами мужского пола. Около 10,0 % имели нарушения ритма (ЖЭС и ФП) и ОНМК в анамнезе. Случаев почечной дисфункции у пациентов с НГН отмечено не было. Все больные с предиабетом (НТГ и НГН) имели АГ и ХСН.

Сравнивая больных с СД 2-го типа и предиабетом (НТГ и НГН), следует отметить, что пациенты с НТГ и НГН имеют ту же коморбидную патологию и сердечно-сосудистые осложнения, что и лица с СД 2-го типа. Это обстоятельство определяет актуальность активной диагностики и назначения терапии не только при наличии у пациента СД 2-го типа, но и различных формах предиабета. Группу повышенной настороженности составляют лица с наличием АГ, избыточной массы тела, ОНМК в анамнезе и признаками почечной дисфункции [160, 167]. Результаты многочисленных исследований, объединенных в метаанализе, демонстрируют, что сердечно-сосудистый риск у пациентов с предиабетом сопоставим с риском для пациентов с СД [179]. Помимо этого, пациенты с этими формами НУО зачастую не получают сахароснижающие препараты, реже получают статины [218].

Нарушение углеводного обмена, оставаясь длительно не распознанным, значительно увеличивает риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [101]. Наличие сопутствующего СД, в частности, повышает риск инсульта [160, 167], увеличивает скорость прогрессирования ХБП [30].

Приведенное в таблице 10 сравнение групп с НУО, установленными рутинно (по данным медицинской документации) и при активном скрининге, демонстрирует важность ранней диагностики для предупреждения ОНМК и ХБП.

Активная диагностика достоверно ( $p = 0,0001$ ) увеличивает долю НУО, обеспечивая объективный взгляд на распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов перед плановым ЧКВ. Меньшая частота встречаемости ХБП и ОНМК в группе активной диагностики может быть следствием ранней доклинической диагностики НУО, что подчеркивает прогностическую значимость своевременного выявления нарушений углеводного обмена до развития хронической болезни почек и цереброваскулярных событий.

Таблица 10 – Характеристика групп с нарушениями углеводного обмена, выявленными рутинно (n = 200) и активно (n = 149), %

Показатель	Рутинная практика, n = 47	Активная диагностика, n = 99	p
Всего пациентов с НУО	23,5	66,4	0,0001
Мужчины	59,6	54,6	0,3507
Артериальная гипертензия	100	99,0	0,1573
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	91,5	93,9	0,3997
ХБП	8,5	4,0	0,0007
ПИКС	44,7	53,5	0,1046
ОНМК	21,3	10,1	0,0056

#### **4.3 Диагностическая ценность различных методов диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством**

В настоящее время общепризнанными маркерами НУО являются гликированный гемоглобин (HbA1c), тощаковая гликемия и постпрандиальная гликемия (ППГ) [3].

Ассоциация данных маркеров с риском сердечно-сосудистых осложнений доказана зарубежными исследованиями. К. Т. Khaw, N. Wareham, а также С. R. Elley, J. Maet с соавторами установили, что повышенный уровень HbA1c ассоциирован с увеличенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [252].

Однако использование традиционных маркеров ограничено в определенных клинических ситуациях. Так, ложно пониженный уровень HbA1c наблюдается при

анемии, частых гипогликемических состояниях, почечной и надпочечниковой недостаточности. В таких случаях Американская диабетическая ассоциация признала возможность использования других маркеров хронической гипергликемии (фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола), хотя их роль в диагностике НУО и оценке прогноза официально не определена [20].

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» [3], диагностическим для СД 2-го типа признан уровень  $HbA_{1c} \geq 6,5 \%$ , однако уровень  $HbA_{1c}$  менее 6,5 % не исключает наличие других НУО. Диагностический уровень  $HbA_{1c}$  для верификации предиабета в отечественных рекомендациях не определен. Однако по критериям Американской диабетической ассоциации уровень  $HbA_{1c}$  от 5,7 до 6,4 % считается диагностическим для предиабета [97]. Для определения чувствительности и специфичности различных биомаркеров для диагностики НУО в настоящем исследовании был проведен ROC-анализ (таблица 11). При построении ROC-кривой пороговый уровень маркеров выбирался при достижении сочетания суммарной максимальной чувствительности и специфичности модели. Статистически значимые результаты чувствительности и специфичности  $HbA_{1c}$  были получены в случае как СД 2-го типа, так и НГН. Уровень  $HbA_{1c} > 6,3 \%$  имел 72,1 % чувствительности при СД (AUC 0,908, 95,0 % ДИ 0,846–0,952), а уровень  $HbA_{1c} > 5,3 \%$  – (AUC 0,714, 95,0 % ДИ 0,595–0,814) при НГН.

Практическую значимость лабораторного маркера определяют показатели его чувствительности и специфичности.

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» 2021 г. [3], диагностическим для СД 2-го типа признан уровень  $HbA_{1c} \geq 6,5 \%$ , однако нормальный уровень  $HbA_{1c}$  не исключает наличие других НУО. Диагностический уровень  $HbA_{1c}$  для верификации предиабета в отечественных рекомендациях не определен. Однако, по критериям Американской диабетической ассоциации, уровень  $HbA_{1c}$  от 5,7 до 6,4 % считается диагностическим для предиабета [97].



Таблица 11 – Чувствительность и специфичность маркеров нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед чрескожным коронарным вмешательством (проспективный этап)

Маркер НУО	Критерий	Специфичность, %	Чувствительность, %	95,0 % ДИ	p	AUC	Вид НУО
ППГ	<5,5 ммоль/л	57,0	28,0	0,397–0,615	0,92	0,506	СД
	>6,7 ммоль/л	64,0	62,0	0,388–0,686	0,69	0,540	НГН
	>7,7 ммоль/л	78,0	57,0	0,525–0,806	0,08	0,677	НТГ
Глюкоза плазмы натощак	>6 ммоль/л	91,0	100	0,907–0,997	<0,001	0,973	НГН
	≤6,3 ммоль/л	18,0	93,0	0,416–0,649	0,11	0,534	НТГ
	>6,4 ммоль/л	88,0	81,0	0,816–0,931	<0,001	0,882	СД
HbA1c	>5,3 %	61,0	72,0	0,595–0,814	<0,001	0,714	НГН
	>6 %	75,0	6,7	0,402–0,643	0,82	0,524	НТГ
	>6,3 %	98,6	72,1	0,846–0,952	<0,001	0,908	СД
Фруктозамин	>285 мкмоль/л	53,0	60,0	0,511–0,739	0,08	0,630	НТГ
	>305 мкмоль/л	82,7	68,3	0,716–0,857	<0,001	0,793	СД
	>311 мкмоль/л	94,0	26,3	0,452–0,685	0,37	0,571	НГН
1,5-АГ	≤14,6 мкг/мл	88,0	80,0	0,410–0,775	0,08	0,593	НТГ
	<15,5 мкг/мл	89,0	77,0	0,511–0,707	0,04	0,609	СД
	≤16,2 мкг/мл	80,0	88,0	0,371–0,626	0,07	0,498	НГН

Достоверные результаты диагностической ценности тощачовой гликемии наблюдались в группе пациентов с СД 2-го типа и НГН. Концентрация глюкозы плазмы натощак  $>6,4$  ммоль/л при СД 2-го типа имела чувствительность 81,0 %, специфичность 88,0 % (AUC 0,882, 95,0 % ДИ 0,816–0,931). Концентрация глюкозы плазмы натощак  $>6$  ммоль/л ассоциировалась с НГН (AUC 0,973, 95,0 % ДИ 0,907–0,997).

В проведенном исследовании значимая диагностическая ценность тощачовой гликемии наблюдалась в группе пациентов с СД 2-го типа и НГН. Концентрация глюкозы плазмы натощак  $>6,4$  ммоль/л при СД 2-го типа имела чувствительность 81,0 %, специфичность 88,0 % в отношении СД 2-го типа (AUC 0,882, 95,0 % ДИ 0,816–0,931). Тощачовая гликемия  $>6$  ммоль/л ассоциировалась с НГН (AUC 0,973, 95,0 % ДИ 0,907–0,997).

В случае постпрандиальной гликемии (ППГ) при всех НУО не наблюдалось значимой диагностической ценности. При диагностике СД 2-го типа чувствительность ППГ составила 28,0 % (AUC 0,506, 95,0 % ДИ 0,397–0,615), при НТГ – 57,0 % (AUC 0,677, 95,0 % ДИ 0,525–0,806). Однако ППГ является стандартным диагностическим маркером СД и НТГ по данным национальных, а также американских руководств по ведению пациентов с НУО [97].

Фруктозамин показал статистически значимую диагностическую ценность только в случае СД. Уровень концентрации фруктозамина  $>305$  мкмоль/л (AUC 0,793, 95,0 % 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, 95,0 % ДИ 0,511–0,707).

Таким образом, в настоящем исследовании 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. Все это имеет важное значение в определении кардиоваскулярного риска и, возможно, прогнозировании исхода реваскуляризации миокарда.

Обсуждая представленные в настоящем разделе исследования данные, следует отметить, что, несмотря на существующие научно обоснованные подходы к ведению пациентов с установленным ССЗ, доля лиц, имеющих показания к реваскуляризации, с достижением целей вторичной профилактики не велика. При определении показаний для инвазивной реваскуляризации качество подготовки пациента остается недостаточным: низкая приверженность, высокая распространенность модифицируемых ФР ССЗ, недостижение целевых уровней АД, ЧСС, липидов и гликемии. С одной стороны, эти факты свидетельствуют о недостаточном использовании консервативных подходов в лечении пациентов со стабильными формами ИБС. С другой – низкая приверженность к медикаментозной и немедикаментозной терапии, недостижение целевых значений ряда показателей повышает вероятность развития неблагоприятных исходов у пациентов, подвергаемых реваскуляризации миокарда. Опыт исследования ORBITA показал, что применение телемедицинских технологий позволяет формировать и поддерживать высокий уровень приверженности, как следствие – достижение целей вторичной профилактики [95]. Показательно, что до начала исследования целевой уровень ЛПНП имели лишь 51 % всех участников ORBITA, а целевое АД – 79,5 % [212].

Проблема низкой приверженности носит глобальный характер: по данным проекта PURE, приверженность к терапии обратно пропорциональна уровню дохода населения [259]. Согласно систематическому обзору 28 статей и метаанализу 25 статей с участием 13 688 пациентов с АГ, было показано, что 45,2 % пациентов с АГ и 31,2 % пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями были не привержены терапии. При этом большинство пациентов (83,7 %) с неконтролируемым АД не соблюдали прием препаратов [249].

В контексте недостаточной приверженности значимое место занимают факторы, ассоциированные с системой здравоохранения (доступность помощи, квалификация врачей, активная разъяснительная работа). Согласно анализу ведения пациентов с ССЗ, врачи на амбулаторном этапе недостаточно активны в отношении коррекции АД, дислипидемии, СД. При применении

антигипертензивной терапии только у 43,2 % пациентов были достигнуты показатели артериального давления (АД) <140/80 мм рт. ст. В 46,8 % случаев у пациентов, которым назначались статины, были зафиксированы значения общего холестерина (ОХС) <5,0 ммоль/л. Только у 18,5 % больных с СД 2-го типа, соблюдающих гиполипидемическую терапию, наблюдался уровень ОХС <4,5 ммоль/л [249]. По результатам проведенного в Красноярске исследования с участием 1 928 пациентов с ранее установленным ССЗ было обнаружено, что максимальная доза статинов не назначалась ни одному пациенту, а доля пациентов, нуждающихся в коррекции гиполипидемической терапии, составила от 47,1 % (получавшие розувастатин, 20 мг) до 76,3 % (аторвастатин, 10 мг) [45].

Еще одна работа отечественных авторов демонстрирует похожие результаты. Лишь 39,0 % пациентов с ГБ в сочетании с ИБС получали статины, достигая целевых значений в 6,6 % [27].

Следствием инертности врачей является и гиподиагностика НУО. По данным субанализа EUROASPIRE-IV, после выполнения ПГТТ обнаружено 39,0 % ранее не выявленных НУО (СД 2-го типа – 19,0 %, НТГ – 20,0 %). При этом число новых случаев в подгруппе низкого риска по шкале FINDRISC составило 20,0 %, среднего – 34,0 %, высокого – 41,0 %. Наиболее эффективным для выявления новых случаев НУО был ПГТТ: 92,0 % пациентов с СД 2-го типа, оценка тощаковой гликемии в сочетании с HbA1c выявила 90,0 %, изолированная оценка тощаковой гликемии – 80,0 %, оценка уровня HbA1c – только 22,0 % [257].

По результатам исследования коллег из нашего НИИ, доля лиц, госпитализированных для реваскуляризации миокарда, с впервые выявленными НУО (по результатам проведенной госпитально активной диагностики) также свидетельствует об отсутствии должного внимания к данному вопросу у лечащих врачей амбулаторного этапа [61].

Наиболее благоприятным временем для проведения активной диагностики НУО видится догоспитальный этап при подготовке к ЧКВ. Это позволит достичь оптимального уровня гликемии и гликированного гемоглобина и, как следствие, улучшить госпитальные результаты вмешательства, в том числе снизить риск ОПП

[142]. Тем не менее активная диагностика непосредственно в момент госпитализации остается актуальной, поскольку позволяет индивидуально подойти к ведению пациента после ЧКВ и улучшить отдаленные результаты процедуры [226].

## ГЛАВА 5 ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Известно, что у пациентов с СД 2-го типа атеросклероз прогрессирует быстрее [199], проявляется в более раннем возрасте [217]. Кроме того, больные с СД 2-го типа имеют более высокий риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена [101].

Особенностью течения коронарного атеросклероза при СД 2-го типа является не только высокая скорость прогрессирования заболевания, но и частое бессимптомное течение [199]. Снижение чувствительности вследствие полинейропатии приводит к низкой интенсивности загрудинных болей, а также эпизодам безболевой ишемии. В этой связи особую важность для риск-стратификации приобретает поиск способов визуализации бляшек для определения предикторов дестабилизации и развития ОКС.

Некоторыми авторами показано, что частота обнаружения нестабильных бляшек при СД выше, чем без такового, и коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина [53].

Морфологическим предиктором высокого риска развития ОКС является наличие нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. На протяжении последних лет появились различные способы прижизненной интракоронарной визуализации, в том числе внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией [217].

Признаками нестабильного поражения, выявляемыми на ВСУЗИ [186], являются тонкая покрывка с прилегающим к просвету коронарной артерии некротическим ядром, составляющим 10,0 % и более от объема бляшки, дополнительными критериями риска неблагоприятных коронарных событий также являются минимальный остаточный просвет  $<4 \text{ мм}^2$  и площадь бляшки  $>70,0 \%$  относительно просвета сосуда [163].

Клинико-анамнестические и метаболические предикторы дестабилизации бляшек изучены в ряде исследований [5, 180]. Среди факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, – дислипидемия, гипергликемия, повышение концентрации провоспалительных цитокинов. Несмотря на это, прогнозирование ОКС и персонифицированная риск-стратификация не утратили своей актуальности.

По данным разных авторов, пациенты с повторными ИМ составляют от 14,0 до 41,6 % от общего числа больных, госпитализированных с ИМ [2]. При этом до 40,0 % повторных ИМ случается в течение первого года. Фундаментальные работы показывают, что в процессе дестабилизации бляшки играет роль процесс пролиферации гладкомышечных клеток и клеток эндотелия, которые в свою очередь приводят к изменению морфологии бляшки [62, 102].

ВСУЗИ является современным диагностическим методом, позволяющим получить данные о морфологии атеросклеротической бляшки прижизненно. Это делает возможным выявление нестабильных бляшек до развития у пациента ОКС и потенциальной коррекции как медикаментозного ведения, так и тактики в целом для предотвращения коронарных катастроф. Это особенно значимо для лиц с НУО ввиду их принадлежности к группе очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений [53].

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.

Клинико-анамнестическая и ангиографическая характеристики пациентов в подисследовании представлены в таблице 12.

Все пациенты в период наблюдения принимали антиагреганты, статины,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПССП по показаниям.

подавляющему большинству пациентов (96,5 %) выполнено успешное ЧКВ целевой коронарной артерии. У двух больных (3,5 %) не удалось выполнить реканализацию хронической окклюзии коронарной артерии, что в одном случае потребовало выполнения маммарокоронарного шунтирования передней нисходящей

артерии. Инфарктов миокарда и инсультов за 30-дневный период после планового ЧКВ у обследованных пациентов не выявлено. Зарегистрирован один летальный исход (1,7 %) через две недели после индексного вмешательства, причиной которого стал вероятный тромбоз стента. У одного пациента в послеоперационном периоде рецидивировали ангинозные боли, однако на контрольной коронарографии, выполненной на следующий день после ЧКВ, отрицательной динамики не выявлено. Повышения маркеров некроза миокарда, свидетельствующих о развитии периоперационного инфаркта миокарда, также не зарегистрировано.

Таблица 12 – Характеристика пациентов, участвующих в подисследовании

Показатель	Значение
Возраст, лет, М ± SD	60,4 ± 6,6
Мужской пол, n (%)	38 (65,5)
Избыточная масса тела, ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	53 (91,4)
Курение, n (%)	11 (18,9)
Гиперхолестеринемия, n (%)	37 (63,8)
Фракция выброса левого желудочка, % , М ± SD	61,4 ± 11,5
Артериальная гипертензия, n (%)	58 (100)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	16 (27,6)
ПИКС, n (%)	27 (46,5)
ОНМК, n (%)	3 (5,2)
Стенокардия, n (%)	58 (100)
Поражение коронарных артерий по ВСУЗИ, n (%):	
ПНА	21 (36,2)
ОА	13 (22,4)
ПКА	24 (41,4)
Успех индексного вмешательства, n (%)	56 (96,5)
Госпитальные осложнения стентирования,	0



По результатам виртуальной гистологии ВСУЗИ 12 (20,7 %), поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой покрывкой; 5 (8,6 %) поражений стенозировали просвет артерии более чем на 70,0 % по площади (в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади  $>70,0$  % сочетался с площадью просвета  $<4$  мм<sup>2</sup>); 10 (17,2 %) поражений имели минимальную площадь просвета менее 4 мм<sup>2</sup> (рисунок 8). 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 мм<sup>2</sup>, и 2 (3,4 %) бляшки имели все три предиктора ОКС (ТКФА, стеноз по площади  $>70,0$  %, минимальный просвет  $<4$  мм<sup>2</sup>). При выявлении стенозов 70,0 % и более, по данным КАГ, выполнялась оценка их гемодинамической значимости посредством измерения фракционного резерва кровотока. Все описанные стенозы были гемодинамически не значимыми (ФРК  $>0,8$ ) и, соответственно, не имели показания для вмешательства (рисунок 8).

Таким образом, всего было выявлено 27 (46,5 %) пациентов с различными признаками нестабильных бляшек и их комбинациями, только 12 (20,7 % от всех обследованных) из которых полностью удовлетворяют принятым критериям нестабильной бляшки.

При анализе в подгруппах в зависимости от наличия-отсутствия СД 2-го типа выявлено, что среди лиц с диабетом больше женщин (56,25 % против 26,2 %,  $p=0,0357$ ). Иных достоверных различий не обнаружено (таблица 13).

Конечными точками подисследования были смерть, инфаркт миокарда, повторная госпитализация и повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, обусловленные уязвимыми бляшками.

За 12-месячный период наблюдения 3 пациента были госпитализированы в стационар с клиникой ОКС, при этом только в одном случае ранее была выявлена нестабильная бляшка. На контрольной коронарографии у данного пациента ангиографически значимых поражений не выявлено (ранее имплантированный стент – без признаков тромбоза или рестеноза). В двух других случаях ОКС был обусловлен прогрессированием исходно стабильных исследуемых поражений в

коронарных артериях, в которых выполнялось ВСУЗИ и не выполнялось вмешательство. Вероятной причиной ОКС могла послужить дестабилизация ранее стабильных бляшек. Обоим пациентам выполнено повторное стентирование симптом-связанных сосудов. Таким образом, только одна госпитализация по поводу ОКС была связана с исходным наличием уязвимой бляшки.

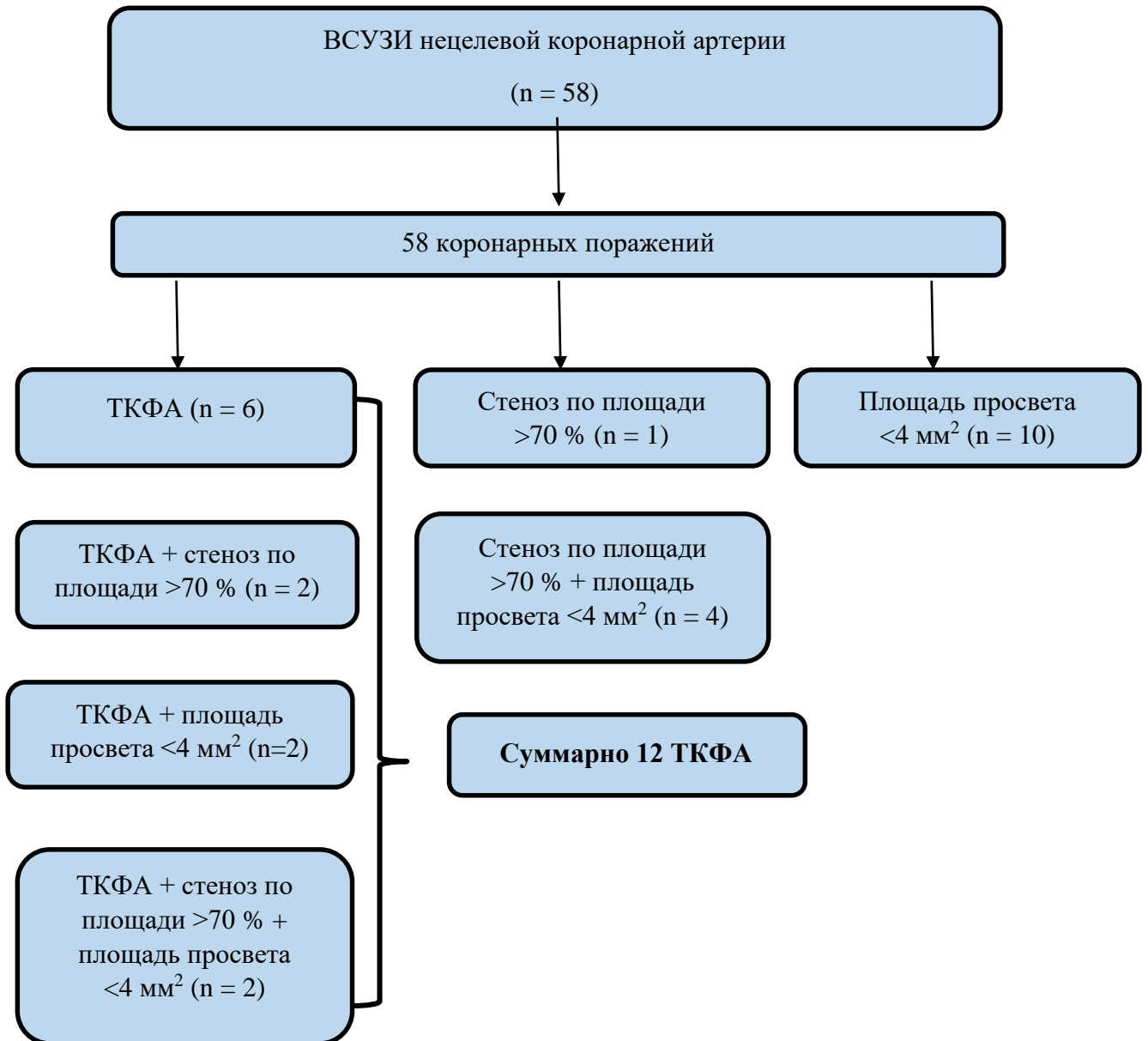


Рисунок 8 – Результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией

Таблица 13 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Пациенты с СД, n = 16	Пациенты без СД, n = 46	p
Возраст, лет, M ± SD	61,0 ± 7,27	60,29 ± 6,4	0,7174
Мужской пол, n (%)	7 (43,75)	31 (73,8)	0,0357
Избыточная масса тела, n (%)	15 (93,75)	38 (90,47)	0,6924
Курение, n (%)	1 (6,25)	10 (23,8)	0,0666
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (56,25)	30 (71,42)	0,2760
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	5 (31,25)	22 (52,38)	0,0774
ОНМК, n (%)	2 (12,5)	1 (2,38)	0,0627

В течение года наблюдения зарегистрирована одна кардиальная смерть у пациента с ранее выявленной уязвимой бляшкой в передней нисходящей артерии с тремя критериями риска развития ОКС: ТКФА, минимальная площадь просвета – 2,46 мм<sup>2</sup>, площадь стеноза – 79,0 %. На секции был выявлен трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, обусловленный тромбозом проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Тромбоза стента, имплантированного при индексном вмешательстве в правую коронарную артерию, не выявлено. Иных конечных точек не зарегистрировано.

Далее пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия нестабильных коронарных бляшек, выявленных по виртуальной гистологии ВСУЗИ. Пациенты с нестабильными бляшками чаще имели инсульт в анамнезе по сравнению с больными без уязвимых поражений (16,6 % против 2,2 %, p = 0,045). По морфологии ТКФА отличались от стабильных бляшек большими размерами некротического ядра (35,1 ± 8,5 % против 24,0 ± 13,2 %, p = 0,008), включениями кальция (2,0 [1,0; 5,0] против 1,0 [0; 2,0], p = 0,006) и меньшим содержанием фиброзного компонента (54,9 ± 10,2 против 66,4 ± 15,8, p = 0,02). Также уязвимые бляшки чаще стенозировали просвет артерии >70,0 % по площади (33,3 % против

2,2 %,  $p = 0,0006$ ). По остальным показателям значимых различий между группами не выявлено (таблица 14).

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 ( $r = 0,5867$ ,  $p = 0,008$ ).

Другие потенциальные факторы не продемонстрировали значимой корреляционной связи с морфологией атеросклеротических бляшек в коронарном русле (таблица 15).

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 три ВСУЗИ-признака нестабильности бляшки.

При этом в собственном исследовании не обнаружено различий между группами в зависимости от наличия СД, однако была обнаружена положительная связь между уровнем гликемии после ПГТТ и липидным компонентом бляшки ( $r = 0,4908$ ,  $p = 0,033$ ).

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

Динамический анализ морфологии коронарных поражений в собственном исследовании показал, что исходно стабильные бляшки не склонны к дестабилизации. Несмотря на это, два пациента с исходно стабильными бляшками были повторно госпитализированы с ОКС. На коронарографии было выявлено прогрессирование ранее выявленных поражений. Контрольного ВСУЗИ с виртуальной гистологией симптом-связанных поражений перед их стентированием не выполнялось. Поэтому нельзя исключить дестабилизацию исследуемых бляшек как причину развития ОКС в наблюдаемых случаях.

Таблица 14 – Характеристика исследуемой выборки пациентов

Характеристика	Общая выборка пациентов, n = 58	Пациенты с нестабильными бляшками, n = 12	Пациенты со стабильными бляшками, n = 46	p
Возраст, лет, M ± SD	60,4 ± 6,6	59,6 ± 6,5	60,9 ± 6,7	0,55
Мужской пол, n (%)	38 (65,5)	8 (66,6)	30 (65,2)	0,93
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	31,3 ± 5,3	31,9 ± 5,8	31,2 ± 5,2	0,69
Курение, n (%)	11 (18,9)	2 (16,6)	9 (19,5)	0,82
Гипертоническая болезнь, n (%)	58 (100)	12 (100)	46 (100)	1,0
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (5,2)	2 (16,6)	1 (2,2)	0,045
Фракция выброса левого желудочка, %, M ± SD	61,4 ± 11,5	63,8 ± 7,4	60,8 ± 12,4	0,43
Поражения коронарных артерий, n (%):				
однососудистое	15 (25,8)	3 (25,0)	12 (26,1)	0,94
двухсосудистое	43 (74,1)	9 (75,0)	34 (73,9)	0,94
C-реактивный белок, мг/мл, Me (Q25; Q75)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,5)	3,1 (3,0; 4,0)	0,26
Гиперхолестеринемия, n (%)	34 (58,6)	7 (58,3)	27 (58,7)	0,98

Продолжение таблицы 14

Характеристика	Общая выборка пациентов, n = 58	Пациенты с нестабильными бляшками, n = 12	Пациенты со стабильными бляшками, n = 46	p
Липидограмма, ммоль/л, M ± SD:				
общий холестерин, ммоль/л	4,6 ± 1,4	4,8 ± 1,2	4,6 ± 1,4	0,65
ЛПНП	2,8 ± 1,2	2,8 ± 1,1	2,9 ± 1,3	0,80
ЛПВП	1,1 ± 0,3	1,25 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,16
триглицериды	1,8 ± 1,3	1,9 ± 1,2	1,8 ± 1,1	0,78
Апо-А	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,0
Апо-В	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,52
Индекс атерогенности	3,3 ± 1,6	3,2 ± 1,8	3,3 ± 1,6	0,85
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	16 (27,6)	3 (25,0)	13 (28,3)	0,28
Показатели углеводного обмена, Me (Q25; Q75):				
гликемия натощак, ммоль/л	6,1 (5,4; 7,0)	5,9 (5,3; 6,4)	6,3 (5,4; 7,1)	0,89
гликемия после ПГТТ, ммоль/л	5,6 (4,9; 7,4)	5,6 (4,9; 6,2)	6,1 (5,0; 7,8)	0,31
гликированный гемоглобин, %	5,7 (5,0; 6,3)	5,2 (4,9; 5,7)	5,8 (5,1; 6,5)	0,21
фруктозамин, мкмоль/л	297,0 (274,0; 345,0)	290,0 (277,5; 307,5)	305,0 (270,0; 360,0)	0,45
Результаты виртуальной гистологии ВСУЗИ (исходно)				
Минимальная площадь просвета, мм <sup>2</sup> , M ± SD	6,6 ± 2,6	5,7 ± 2,6	6,8±2,6	0,19
Площадь бляшки, %, M ± SD	56,5 ± 10,7	60,7 ± 11,9	55,2±10,2	0,11

Продолжение таблицы 14

Характеристика	Общая выборка пациентов, n = 58	Пациенты с нестабильными бляшками, n = 12	Пациенты со стабильными бляшками, n = 46	p
Фиброзный компонент, %, M ± SD	64,3 ± 15,5	54,9 ± 10,2	66,4±15,8	0,02
Липидный компонент, %, M ± SD	7,5 ± 3,5	6,4 ± 1,9	7,8±3,8	0,22
Некротическое ядро, %, M ± SD	26,0 ± 13,1	35,1 ± 8,5	24,0±13,2	0,008
Кальциноз, %, Me (Q25; Q75)	1,0 (0; 3,0)	2,0 (1,0; 5,0)	1,0 (0; 2,0)	0,006
Тонкокапсульная фиброатерома, n (%)	12 (20,7)	12 (100)	0	NA
Стеноз по площади >70 %, n (%)	5 (8,6)	4 (33,3)	1 (2,2)	0,0006
Минимальная площадь просвета <4 мм <sup>2</sup> , n (%)	10 (17,2)	4 (33,3)	6 (13,0)	0,09

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа

Характеристика	Фиброзный	Липидный	Некротическое ядро	Кальций	Стеноз по площади	Площадь просвета	ТКФА
Гликемия натощак	0,2630, p=0,277	0,2416, p=0,319	-0,3783, p=0,110	0,0639, p=0,795	-0,2513, p=0,299	-0,0098, p=0,968	-0,0897, p=0,608
Гликемия после ПГТТ	-0,0119, p=0,961	0,4908, p=0,033	-0,1099, p=0,654	0,1084, p=0,659	-0,1967, p=0,419	0,2994, p=0,213	-0,1338, p=0,444
Гликированный гемоглобин	-0,0474 p=0,847	0,2935 p=0,223	-0,0369 p=0,881	0,1509 p=0,537	-0,0866 p=0,725	-0,0762 p=0,757	-0,2307 p=0,182

По результатам проведенного нами исследования не было выявлено различий в структуре атеросклеротических бляшек по данным ВСУЗИ у пациентов с СД 2-го типа и без такового. При анализе взаимосвязей структуры бляшек с метаболическими параметрами пациентов обнаружена положительная связь уровня гликемии после ПГТТ и площадью липидного компонента бляшки.

Механизмы атерогенеза и последующей дестабилизации бляшек у пациентов с хронической гипергликемией отличны от таковых у лиц без НУО [208, 228]. Прижизненная оценка бляшек, выполненная в ряде локальных исследований, выявила различия в структуре, такие как преобладание некротических масс. В нашем исследовании статистически значимые различия получены не были. Вероятно, это обусловлено относительно малой выборкой и является ограничением исследования.

Научный поиск в отношении морфологических предикторов уязвимости атеросклеротических бляшек в основном сосредоточен на принятии решения о реваскуляризации [247]. Тем не менее убедительных данных о взаимосвязи ВСУЗИ-картины с исходами у пациентов с хроническими формами ИБС в настоящее время нет.

Полученные нами данные не позволяют сделать вывод о влиянии нестабильной бляшки, выявленной у стабильного пациента, на вероятность развития ОКС в отдаленном периоде наблюдения.

Полученные результаты совпадают с данными мировой литературы. В настоящее время исследователи приходят к выводу, что невозможно предсказать как риск тромбоза при наличии уязвимой бляшки, так и вероятность ее стабилизации [264].

Помимо этого, активно изучается прогностическая значимость [178] и диагностическая точность ВСУЗИ в сравнении с иными методами интракоронарной визуализации, такими как оптическая когерентная томография [121]. Не исключено, что применение сочетанного подхода повысит прогностические возможности интракоронарной визуализации бляшек [225].



В нашем собственном наблюдении отмечено, что бляшки с признаками нестабильности склонны к стабилизации с течением времени. Причины стабилизации уязвимой бляшки или отсутствия ОКС при ее наличии требуют дополнительного изучения. Возможно, причиной такой благоприятной динамической ВСУЗИ-картины является оптимальная медикаментозная терапия, принимаемая исследуемыми пациентами [44].

Большой интерес представляет изучение различий в структуре бляшек в зависимости от наличия СД 2-го типа, так как риск неблагоприятного события у таких пациентов выше (рисунок 9).

Нашими коллегами описаны данные, полученные у 25 пациентов (15 – с СД 2-го типа, 10 – без нарушений углеводного обмена), демонстрирующие, что процентное содержание некротического ядра (31,3 [25,3; 36,5] % и 21,65 [14,3; 27,8] % соответственно;  $p = 0,01$ ) и плотного кальция (4,7 [2,3; 7,8] % и 2,45 [1,2; 4,05] % соответственно;  $p = 0,046$ ) в составе бляшки было больше у пациентов с СД 2-го типа. Процентное содержание фиброзной ткани больше у пациентов без нарушения углеводного обмена (55,35 [49,7; 63,6] % и 67,7 [61,8; 76,5] % соответственно,  $p = 0,004$ ) [53]. Статистически значимых различий между пациентами с СД 2-го типа и без него в собственном исследовании мы не обнаружили.

Полученные нами результаты оценки структуры интракоронарных бляшек у пациентов с СД 2-го типа и без НУО, а также их динамическая оценка на годовом этапе наблюдения представляют важность для понимания фундаментальных основ ОКС. Обнаруженная корреляция между уровнем гликемии при выполнении ПГТТ и объемом липидного компонента бляшки требует дальнейшего изучения, предположительно может быть следствием глюкотоксичности на доклиническом этапе при скрытых НУО.

Наблюдаемая в динамике тенденция к стабилизации нестабильных бляшек, возможно, связана с приемом статинов после выполненного ЧКВ.

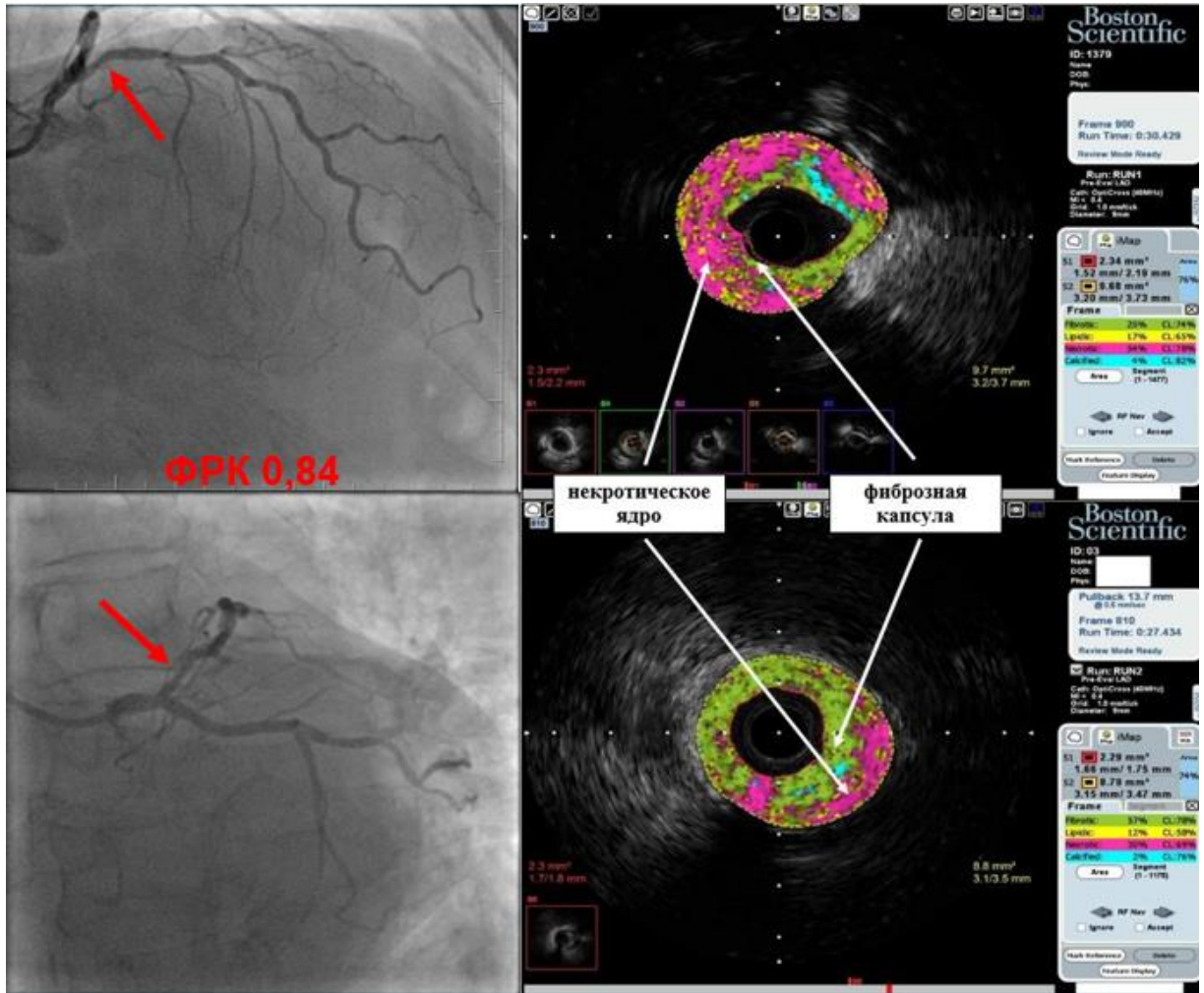


Рисунок 9 – Клинический случай стабилизации бляшки в передней нисходящей артерии (стрелки указывают на локализацию бляшки)

## ГЛАВА 6 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.

Основные исходные клиничко-anamнестические показатели пациентов приведены ранее (гл. 2).

При анализе исходов годового периода (рисунок 10) наблюдения после планового ЧКВ у 33 (22,15 %) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС).

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 планово 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 %).

Частота наступления любых кардиоваскулярных событий через год после планового ЧКВ статистически значимо выше у пациентов с СД 2-го типа – события развивались у каждого третьего пациента (у 28,5 % пациентов) (таблица 16). Только у пациентов с СД регистрировались такие неблагоприятные исходы, как смерть (1 пациент), ОНМК (2 пациента); наиболее часто у пациентов с СД проводились ЧКВ de novo (15,87 %).

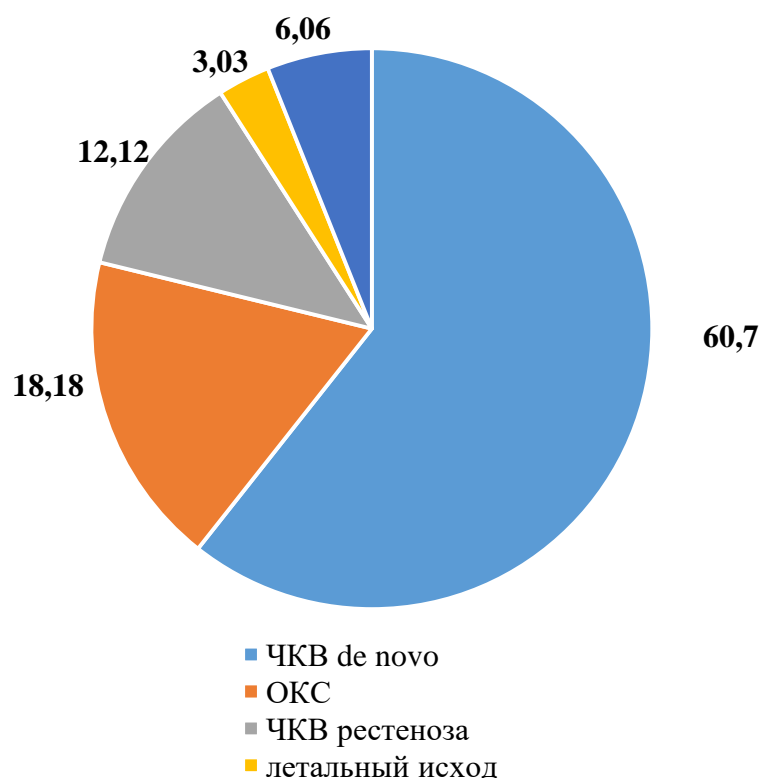


Рисунок 10 – Структура и частота конечных точек через 1 год наблюдения (проспективный этап)

Несколько реже развивались неблагоприятные события в группе без НУО – у каждого четвертого (24,0 %). Наименьшее количество событий зарегистрировано в группе с предиабетом (8,3 %).

Для оценки объема и качества медикаментозной терапии был проведен телефонный опрос на годовом этапе наблюдения. Согласно полученным данным, антиагреганты получали 96,0 %,  $\beta$ -блокаторы – 43,4 %, иАПФ/БРА – 77,6 %, статины – 80,0 % пациентов. Сахароснижающая терапия у пациентов в течение года после вмешательства в зависимости от типа НУО представлена в таблице 17.

Оценка новых случаев возникновения НУО через год наблюдения в настоящем исследовании не проводилась.

В зависимости от наличия или отсутствия любой конечной точки участники исследования (n = 149) разделены на две группы. Сравнительная характеристика представлена в таблице 18.

Сравнительная оценка в зависимости от развития неблагоприятного события выполнена среди пациентов с верифицированным НУО. Результаты представлены в таблице 19.

При проведении сравнения только среди пациентов с верифицированными нарушениями углеводного обмена выявлено, что неблагоприятные события статистически значимо чаще регистрировались у пациентов более старшего возраста, с более выраженным абдоминальным ожирением.

Таблица 16 – Структура и частота неблагоприятных событий у пациентов с разным типом нарушения углеводного обмена в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства (данные представлены в процентах от числа пациентов в каждой группе), n (%)

Событие	Пациенты			p
	с СД, n = 63	с предиабетом, n = 36	без НУО, n = 50	
ЧКВ рестеноза стента	3 (4,76)	0	3 (6)	0,7703
Комбинированная конечная точка (ОКС + ЧКВ рестеноза стента)	2 (3,17)	0	2 (4)	0,8125
ЧКВ de novo	10 (15,87)	3 (8,3)	7 (14)	$p_{1-2}=0,2831$ $p_{1-3}=0,7824$ $p_{2-3}=0,4157$
ОНМК	2 (3,17)	0	0	-
Летальный исход	1 (1,58)	0	0	-
Итого конечных точек	18 (28,5)	3 (8,3)	12 (24)	$p_{1-2}=0,0179$ $p_{1-3}=0,5904$ $p_{2-3}=0,058$

Таблица 17 – Сахароснижающая терапия у пациентов с нарушениями углеводного обмена в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства, n (%)

Лечение нарушений углеводного обмена	Пациенты		
	с СД, n = 63 (42,3 %)	с НТГ, n = 15 (10,1 %)	с НТН, n = 21 (14,1 %)
Только диета	5 (7,9)	2 (13,3)	0
Пероральные сахароснижающие препараты	42 (66,7)	5 (33,3)	0
Инсулинотерапия	8 (12,7)	0	0
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + пероральный сахароснижающий препарат)	3 (4,8)	0	0
Отсутствие терапии	5 (7,9)	8 (53,4)	21 (100)

Далее в исследовании был выполнен анализ влияния показателей тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после выполненного ЧКВ. Результаты представлены в таблице 20.

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

Модель прогнозирования возникновения ОНМК в течение года после вмешательства в зависимости от уровня тощаковой 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 95,0 % ДИ 0,716–1,000, для гликированного гемоглобина –  $0,926 \pm 0,024$  с 95,0 % ДИ 0,879–0,972.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наступления неблагоприятных событий через год после чрескожного коронарного вмешательства, Me (Q25; Q75)

Показатель	Без неблагоприятного события, n = 116	Любое СС-событие, n = 33	p
Возраст, лет	61,0 (56,0; 64,0)	63,0 (56,0; 67,0)	0,023
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6 (27,3; 35,2)	31,0 (27,8; 34,4)	0,833
ОТ/ОБ	1,0 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,282
СРБ, мг/мл	4,0 (3,0; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	0,848
Фруктозамин, мкмоль/л	290,0 (270,0; 320,0)	305,0 (274,0; 350,0)	0,131
Гликированный гемоглобин, %	5,8 (5,2 ;6,6)	5,7 (5,0; 7,0)	0,600
Гликемия натощак, ммоль/л	6,2 (5,4; 7,1)	6,5 (5,4; 7,8)	0,273
Остаточный SYNTAX	2,5 (0;9,0)	2,0 (0; 7,0)	0,828
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	90,0 (76,5 ;97,0)	87,0 (76,0; 100,0)	0,748
ОХС, ммоль/л	4,6 (3,7; 5,6)	4,5 (3,8; 5,5)	0,487
ЛПНП, ммоль/л	2,8 (2,0; 3,7)	2,8 (2,2; 3,5)	0,596
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,2)	0,011
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,9)	1,8 (1,1; 2,3)	0,002

Таблица 19 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наступления неблагоприятных событий через год после чрескожного коронарного вмешательства (только пациенты с верифицированным нарушением углеводного обмена, n = 99), Me (Q25; Q75)

Показатель	Без неблагоприятного события, n = 78	Любое СС-событие, n = 21	p
Возраст, лет	62,0 (57,0; 64,0)	65,5 (61,0; 70,0)	0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 (28,4 ;35,9)	37,7 (34,9; 40,5)	0,015
ОТ/ОБ	1,0 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 0,9)	0,049
СРБ, мг/мл	4,0 (3,0; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	0,483
Фруктозамин, мкмоль/л	310,0 (283,5; 370,0)	353,5 (274,0; 433,0)	0,727
Гликированный гемоглобин, %	6,3 (5,5; 7,1)	6,5 (5,1; 7,9)	0,854
Гликемия натощак, ммоль/л	6,8 (6,2; 7,8)	6,4 (6,0; 6,7)	0,134
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	88,0 (74,0; 97,0)	78,5 (61,0; 100,0)	0,439
ОХС, ммоль/л	4,6 (3,7; 5,8)	5,3 (4,5; 6,1)	0,243
ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,0; 3,5)	3,1 (2,2; 4,0)	0,527
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,5 (1,1; 2,2)	0,575
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,1; 2,2)	2,0 (1,7; 2,4)	0,119

В результате дискриминантного анализа при принудительном включении всех переменных модель для прогнозирования наступления комбинированной конечной точки не была получена. При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента  $\lambda$  Уилкса были статистически значимые различия не были установлены ( $p = 0,517$ ).

Проведен дискриминантный анализ для каждой конечной точки отдельно (таблица 21).



Таблица 20 – 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	Статистические показатели	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
	p	0,479	0,921
ЧКВ рестеноза	площадь под ROC-кривой	0,460 ± 0,116	0,521 ± 0,115
	ДИ	0,233–0,688	0,296–0,746
	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
	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
	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
	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
	p	0,492	0,763

Таблица 21 – 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	0,515
ЧКВ de novo	57,9	61,9	0,420
ОНМК	50,0	88,5	0,079
Кардиоваскулярная смерть	58,1	54,5	0,517

При построении модели прогнозирования тенденция к возникновению статистической значимости модели была получена только при прогнозировании ОНМК. Принято решение рассмотреть прогнозирование ОНМК с учетом каждого фактора.

Для оценки влияния гликемии на риск ОНМК был выполнен дискриминантный анализ. В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (1):

$$Y = -3,227 + 0,475 \times X, \quad (1)$$

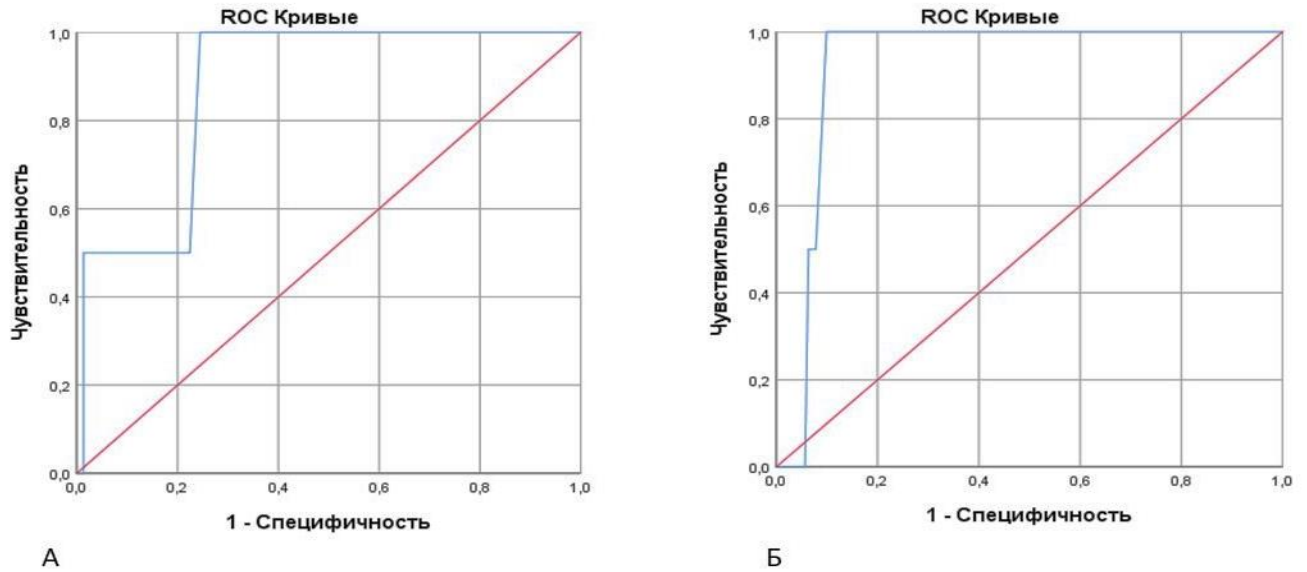
где Y – дискриминантная функция;

X – детерминанта, определяющая развитие ОНМК.

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 – относился 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 95,0 % ДИ 0,716–1,000.

ROC-кривая представлена на рисунке 11.



А – тощаковая гликемия;

Б – гликированный гемоглобин

Рисунок 11 – ROC-кривые прогностической модели

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 7,15. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия ОНМК. Чувствительность и специфичность метода составили 100,0 % и 72,1 % соответственно.

Таким образом, уровень тощаковой гликемии (оцененный в момент госпитализации для выполнения ЧКВ) 7,15 ммоль/л и более статистически значимо повышал риск ОНМК в течение года.

Также был выполнен дискриминантный анализ для оценки влияния гликированного гемоглобина на риск ОНМК. В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (2):

$$Y = -4,476 + 0,732 \times X, \quad (2)$$

где Y – дискриминантная функция;

X – детерминанта, определяющая развитие ОНМК.

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска ОНМК определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более 0,826 пациента относился к группе высокого риска ОНМК, при значении функции менее 0,826 – относился к группе низкого риска.

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения ОНМК и значения функции составила  $0,926 \pm 0,024$  с 95,0 % ДИ 0,879–0,972. Пороговое значение функции (2) в точке cut-off составляло 7,85. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наличия ОНМК. Чувствительность и специфичность метода составили 100,0 % и 90,1 % соответственно.

Таким образом, уровень гликированного гемоглобина (оцененный в момент госпитализации для выполнения ЧКВ) 7,85 % и более имел статистически значимое влияние на риск ОНМК.

Вопрос оптимизации гликемического контроля у пациентов с ИБС, подвергающихся реваскуляризации, активно изучается. Помимо убедительных доказательств неблагоприятного влияния высоких цифр гликемии, рядом авторов показано, что независимое отрицательное прогностическое значение также имеют и показатели вариабельности гликемии (ВГ).

Применение системы постоянного мониторинга гликемии (iPRO) показало, что колебания данного показателя у пациентов перед ЧКВ ассоциированы с риском ОПП (выявлена положительная связь между  $\Delta$ NGAL (6 h NGAL – предпроцедурный NGAL) и ВГ ( $r = 0,404$ ,  $p = 0,045$ ), показатель сохранял прогностическую ценность при многофакторном анализе, включающем возраст, количество контраста, фракцию выброса левого желудочка и исходный уровень креатинина ( $p = 0,042$ ). Также взаимосвязь была установлена для риска перипроцедурного инфаркта миокарда (бинарный логистический регрессионный анализ показал, что вариабельность гликемии является независимым фактором риска возникновения перипроцедурного ИМ ( $p = 0,041$ ) [157]. Оценка взаимосвязи ВГ и реактивности тромбоцитов у пациентов с СД, подвергавшихся ЧКВ, выявила

статистически значимую корреляцию между ВГ и повышением риска тромбообразования (ОШ 7,25, 95,0 % ДИ 1,55–33,86,  $p = 0,012$ ) [174].

Особенностями гликемии как фактора перипроцедурного риска являются ее нелинейность, значительные колебания в течение короткого периода, а также одновременное прогностическое влияние как высоких цифр, так и гипогликемии. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что высокая ВГ посредством окислительного стресса, воспаления и апоптоза вызывает дисфункцию эндотелия [253]. Этот механизм является ключевым в развитии сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов.

По результатам собственного исследования через 1 год наблюдения неблагоприятные события зарегистрированы у 22,0 % наблюдаемых. Наиболее частой конечной точкой было ЧКВ *de novo*, составившее 60,7 % от всех конечных точек, варьируясь по распространенности от 8,3 до 15,87 % в зависимости от статуса НУО (статистически значимых различий не обнаружено). Рестеноз стента, в течение года повлекший развитие ОКС, зарегистрирован в 12,12 % от всех наблюдений, варьируясь от 4,7 до 6 % в зависимости от статуса НУО (статистически значимых различий не обнаружено). Отсутствие статистически значимых различий по частоте ранних и поздних неблагоприятных событий у пациентов после ЧКВ в зависимости от наличия и отсутствия НУО можно объяснить нелинейностью гликемии как лабораторного показателя и неоднозначностью как предиктора. Продолжительный мониторинг гликемии в настоящем исследовании не выполнялся.

Частота рестенозов после планового ЧКВ разнится и составляет до 32 % [161]. Наименьшая частота рестенозов наблюдается при имплантации стентов с лекарственным покрытием (5,63–10,8 % – по данным зарубежных авторов, 10 % – по данным отечественных работ) [70, 161, 195], а в исследовании отечественных авторов с участием только пациентов женского пола она составила 20 % [75]. Среди предикторов развития рестеноза – недостижение целевых значений ЛПНП [267], сахарный диабет [127], висцеральное ожирение [250], повышение концентрации провоспалительных маркеров, почечная дисфункция [220], анатомия коронарного поражения и технические особенности ЧКВ [96, 124].

В современной литературе частота развития ишемического инсульта (ИИ) в отдаленном периоде у пациентов после плановых ЧКВ обсуждается не часто. Вместе с этим обращает на себя внимание, что данный вид сердечно-сосудистых событий характеризуется высокими показателями летальности. В одной из работ при анализе отдаленных результатов плановых ЧКВ у 150 пациентов фатальные сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 10,6 %. При этом у 25,0 % пациентов причиной смерти было именно острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 50,0 % пациентов – инфаркт миокарда (ИМ), у 12,5 % пациентов – фатальные нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии – у 6,3 %, разрыв аневризмы аорты – также у 6,3 % больных [13]. Таким образом, несмотря на относительно низкую частоту встречаемости, значимость ИИ в реализации отдаленного неблагоприятного прогноза можно считать существенной.

Взаимосвязь гликемии с риском инсульта показана в различных возрастных и этнических группах, однако более точный уровень этого лабораторного параметра не обозначен [125, 175].

Частота неблагоприятных событий в Американском регистре CathPCI среди пациентов  $\geq 65$  лет на протяжении 825 дней наблюдения составила 55,6 % в подгруппе с рестенозом и 45,0 % в подгруппе со стентированием стенозов de novo, из них инсульты составили 8,8 % и 8,3 % соответственно [193].

Данные среди российской популяции по частоте неблагоприятных событий в целом несколько ниже, в то время как частота ОНМК выше. При попытке определить частоту, выявить предикторы и разработать модель стратификации риска развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений после плановых чрескожных коронарных вмешательств проанализированы 148 случаев со стабильной ИБС, направленных на плановое ЧКВ с 2009 по 2011 г. Через 6 лет после индексного ЧКВ путем анализа медицинской документации и телефонного опроса оценена частота комбинированной конечной точки исследования, включающей сердечно-сосудистую смерть, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения. Смерть от сердечно-сосудистых причин была зарегистрирована у 10,6 % пациентов, острый коронарный синдром развился

у 34,4 %, ОНМК – у 6,6 %. В целом неблагоприятные события произошли у 40,4 % пациентов. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятных событий, выявленными авторами с помощью пошаговой логистической регрессии и включенными в разработанную модель, являются наследственная предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, прием статинов в момент индексной госпитализации, исходный постпрандиальный уровень глюкозы в крови, высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии (11–15 баллов по шкале R. Mehran) [12].

Еще одно исследование по оценке отдаленных результатов планового ЧКВ и предикторов неблагоприятного прогноза выполнено в РКНПК имени Мясникова. В период с декабря 2009 г. по декабрь 2010 г. 574 пациента подверглись плановому ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Оценка частоты неблагоприятных событий проводилась через 5 лет. За время наблюдения (в среднем 53,5 мес.) ССС зарегистрированы в 24 % случаев. Всего умерло 29 человек (5,1 %), из них 4 (0,7 %) – от внесердечных причин, повторная реваскуляризация выполнялась у 84 (14,6 %) больных, нефатальные ИМ и ОНМК отмечались у 17 (3,0 %) и 8 (1,3 %) больных соответственно. Нефатальное ОНМК встречалось чаще в группе пациентов с более высоким индексом массы тела ( $32,2 \pm 2,56$  против  $28,15 \pm 4,22$ ,  $p = 0,0164$ ) [73].

По результатам собственного исследования в течение года наблюдения ИИ зарегистрирован у 1,3 % пациентов. Уровень гликемии во время госпитализации 7,15 ммоль/л и выше, а также гликированного гемоглобина 7,85 % и выше ассоциировался с риском инсульта.

Контроль гликемии в предоперационный и госпитальный период у пациентов со стабильной ИБС после выполнения ЧКВ может рассматриваться как способ профилактики ОНМК в течение года после вмешательства.

Малочисленность конечных точек является ограничением настоящего исследования. Однако обнаруженные закономерности (взаимосвязь гликемии с риском ОНМК у пациентов с ИБС) находят подтверждение в литературе.

Связь уровня гликемии при ЧКВ с отдаленными результатами ЧКВ показана и в ряде других исследований. Например, при добавлении показателя тощаковой гликемии в шкалу риска острого почечного повреждения (ОПП) Mehran достигалось значимое усиление прогностических возможностей шкалы. Шкала Mehran является наиболее широко распространенным инструментом для прогнозирования КИ-ОПП. Авторы проанализировали показатели 671 пациента, которые перенесли ЧКВ (возраст 69 [63,75] лет, 23,0 % – женщины), независимо от их диабетического статуса, чтобы получить пересмотренный показатель Mehran, полученный путем включения тощаковой гликемии в исходный показатель Mehran [213]. Новая модель риска (GlyMehr) была валидизирована у 673 пациентов (возраст 69 [62,76] лет, 21,0 % – женщины). Оценка GlyMehr показала лучшую прогностическую способность по сравнению с оценкой Mehran (AUC 0,749, 95,0 % ДИ 0,662–0,836;  $p = 0,0016$ ). Шкала GlyMehr подтвердила свою независимую прогностическую способность независимо от диабетического статуса ( $p \leq 0,0034$ ) [260].

Таким образом, сформированные выводы по данному этапу исследования, позволяют утверждать, что частота неблагоприятных событий через год после планового ЧКВ составляет 22,15 % в общей группе пациентов. При сравнении в группах с разным типом НУО частота СС-событий на годовом этапе составила 28,5 % для лиц с СД 2-го типа и 24 % для лиц без НУО (различия статистически не значимы). СС-события у пациентов с ранее установленным НУО развиваются в 45,5 % случаев, а у лиц без анамнеза НУО в 25,9 %. Пациенты, имеющие СС-событие через год после планового ЧКВ, старше, имеют более выраженное абдоминальное ожирение. Уровень гликемии натощак 7,15 ммоль/л и выше и HbA1C 7,85 % и выше статистически значимо повышают риск ОНМК в течение года после планового ЧКВ.



## **ГЛАВА 7 СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ФАКТОРОВ РИСКА**

### **7.1 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.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 22. Пациенты основной и контрольной группы подисследования были сопоставимы по клинико-anamнестическим и клинико-лабораторным показателям.

До включения в исследование 7,5 % пациентов общей выборки находились на инсулинотерапии, 65,0 % – получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), 12,5 % получали комбинированную сахароснижающую терапию, включающую инсулин и ПССП, и 15 % пациентов придерживались диетотерапии СД. Принимаемая терапия подробно представлена в таблице 23.

Медикаментозное кардиотропное лечение пациентов общей выборки до начала исследования представлено в таблице 24. Статистически значимые различия между основной и контрольной группой не обнаружены.

Таблица 22 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	62 (59,5; 65)	63 (57,5; 65)	0,547
Мужчины, n (%)	10 (50,0)	10 (50,0)	1,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	34,9 (32,7; 39,6)	33,2 (30,8; 35,3)	0,221
Доля лиц с ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	4 (20,0)	5 (25,0)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (100,0)	20 (100,0)	1,000
ПИКС, n (%)	8 (40,0)	10 (50,0)	0,361
Курение, n (%)	13 (65,0)	15 (75,0)	0,490
НbA1C, %, Me (Q25; Q75)	8,0 (6,7; 9,5)	7,5 (6,9; 9,2)	0,445
Доля лиц, имеющих целевой уровень НbA1C, n (%)	8 (40,0)	11 (55,0)	0,357
Syntax, балл	8,0 (6,5; 17,0)	13,5 (9,5; 19,8)	0,461
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	95,0 (62,5; 101,0)	90,0 (71,0; 96,5)	0,904
Общий холестерин, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	3,9 (3,6; 4,6)	4,5 (3,4; 6,1)	0,799
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	2,2 (1,8; 2,8)	2,3 (1,7; 3,3)	0,857
Фракция выброса ЛЖ, Симпсон, Me (Q25; Q75)	65,0 (56,5; 67,5)	64,0 (60,0; 68,0)	0,602

Таблица 23 – Лечение сахарного диабета у пациентов общей выборки до включения в исследование, n (%)

Терапия	Значение
Диетотерапия	6 (15,0)
ПССП	26 (65,0)
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП)	5 (12,5)
Инсулинотерапия	3 (7,5)

Таблица 24 – Медикаментозное лечение пациентов на момент включения в исследование, n (%)

Группа препаратов	Все пациенты, n = 40	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
иАПФ/БРА	31 (77,5)	15 (75,0)	18 (90,0)	>0,05
β-блокаторы	32 (80)	11 (55,0)	17 (85,0)	
Антиагреганты	35 (87,5)	15 (75,0)	15 (75,0)	
ДАТТ	5 (12,5)	3 (15,0)	0	
Статины	29 (72,5)	13 (65,0)	17 (85,0)	
Диуретики	14 (35)	8 (40,0)	6 (30,0)	
Антагонисты кальция	11 (27,5)	8 (40,0)	1 (5,0)	

## 7.2 Анализ клинических исходов через год после планового чрескожного коронарного вмешательства на фоне приема эмпаглифлозина

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 (ССС) (таблица 25). Летальные исходы за период наблюдения не зарегистрированы.

Сравниваемые группы не различались по частоте развития неблагоприятных исходов: 8 (40,0 %) – в группе эмпаглифлозина и 10 (50,0 %) – в группе контроля. В таблице 25 представлены данные по основным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства в исследуемых группах.

Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных ССС по клинико-лабораторным характеристикам на момент включения в исследование представлен в таблице 26.

Анализ показал, что пациенты с наличием неблагоприятных ССС имели более высокие показатели ОТ, соотношения ОТ/ОБ, а также характеризовались более длительным анамнезом СД. Кроме того, в группе пациентов с развитием ССС отмечены более высокие значения показателя ПВЖ, однако различия не достигли статистической значимости.

При сравнении маркеров гликемии в группе без СС-событий обнаружены более низкие значения гликемии натощак, гликированного гемоглобина, фруктозамина и ТГ, а также более низкие значения ЛПВП (таблица 27).

Таблица 25 – Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства в исследуемых группах, n (%)

Событие	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Все неблагоприятные события	8 (40,0)	10 (50,0)	0,787
ОКС	1 (5,0)	-	1,0
ОКС + ЧКВ рестеноза	2 (10,0)	4 (20,0)	0,674
ОКС + ЧКВ de novo	2 (10,0)	2 (10,0)	1,0
КШ планово	1 (5,0)	1 (5,0)	1,0
ОНМК	1 (5,0)	1 (5,0)	1,0
Госпитализация по поводу ХСН	1 (5,0)	2 (10,0)	1,0

Таблица 26 – Клинические и антропометрические характеристики пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Наличие ССС, n = 18	Отсутствие ССС, n = 22	p
Мужчины, n (%)	8 (44,44)	11 (50)	0,787
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	61,5 (59,0; 66,0)	61,0 (56,0; 64,0)	0,187
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD	33,60 ± 4,81	33,31 ± 6,34	0,581
ОТ, см, M ± SD	112,72 ± 13,47	103,00 ± 14,96	0,020
ОБ, см, M ± SD	112,72 ± 12,90	107,45 ± 13,78	0,095
ОТ/ОБ, M ± SD	1,0 ± 0,07	0,96 ± 0,07	0,047
ПВЖ, мм <sup>2</sup> , M ± SD	260,07 ± 50,83	224,68 ± 69,09	0,059
ППЖ, мм <sup>2</sup> , M ± SD	336,68 ± 87,38	337,61 ± 144,07	0,360
Курение в анамнезе, n (%)	7 (38,89)	7 (31,81)	0,775
Анамнез СД, лет, Me (Q25; Q75)	7,5 (5,0; 14,0)	5,0 (2,0; 9,0)	0,023
SYNTAX исходно, Me (Q25; Q75)	10,25 (7,0; 21,5)	12,50 (7,0; 16,5)	0,854
SYNTAX после ЧКВ, Me (Q25; Q75)	1,0 (0,0; 4,00)	2,0 (0,0; 7,0)	0,521
Прием эмпаглифлозина, n (%)	8 (44,4)	11 (50)	0,787

Таблица 27 – Лабораторные показатели у пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, Me (Q25; Q75)

Показатель	Наличие ССС, n = 18	Отсутствие ССС, n = 22	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	10,30 (8,20; 13,40)	7,60 (7,0; 8,40)	<0,001
HbA1c, %	8,0 (7,2; 10,0)	7,0 (6,50; 7,40)	0,003
Фруктозамин, мкмоль/л	421,5 (340,0; 498,0)	320,0 (290,0; 365,0)	<0,001
Адипонектин, мг/мл	6,42 (5,69; 7,92)	6,98 (5,61; 9,38)	0,643
Лептин, нг/мл	23,37 (19,23; 29,41)	18,71 (11,05; 26,95)	0,103
вЧСРБ, мг/л	3,61 (3,00; 4,31)	3,50 (3,00; 4,15)	0,652
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	91,0 (80,0; 96,0)	88,0 (71,0; 96,0)	0,488
ОХ, ммоль/л, Me	5,05 (3,70; 6,30)	4,50 (3,70; 5,90)	0,598
ЛПВП, ммоль/л	0,98 (0,77; 1,07)	1,09 (0,90; 1,34)	0,036
ЛПНП, ммоль/л	1,96 (2,10; 3,99)	2,50 (2,10; 3,89)	0,805
ТГ, ммоль/л	2,30 (1,76; 3,15)	1,50 (1,10; 2,18)	0,004

### 7.3 Динамика лабораторных показателей на фоне приема эмпаглифлозина

**Динамика показателей углеводного обмена в группах.** Исходно исследованные группы не имели различий в отношении показателей гликемии. На фоне добавления 10 мг/сут 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) (таблица 28).

Таблица 28 – Динамика показателей гликемии в обеих группах за 12 месяцев исследования, Me (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Гликемия натощак, ммоль/л			
Исходно	8,15 (7,35; 11,35)	7,4 (7,10; 9,40)	0,109
1 месяц	7,80 (7,05; 8,65)	7,90 (7,10; 8,80)	0,822
6 месяцев	7,10 (6,3; 8,3)	7,80 (7,20; 9,10)	0,019
12 месяцев	7,25 (6,5; 8,1)	7,90 (7,40; 9,10)	0,005
$\Delta$	-1,1 (-2,35; -0,65)	0,2 (-0,40; 0,6)	<0,001
$p_{\Delta}$	<0,001	0,300	
Фруктозамин, мкмоль/л			
Исходно	344,50 (304,50; 406,00)	340,00 (297,00; 390,00)	0,535
1 месяц	321,00 (278,00; 365,00)	334,00 (298,00; 389,00)	0,167
6 месяцев	309,00 (274,50; 362,00)	342,00 (308,00; 420,00)	0,020
12 месяцев	305,00 (279,00; 351,00)	355,00 (301,00; 423,00)	0,002
$\Delta$	-34,50 (-75,00; -18,50)	15,00 (-9,00; 41,00)	<0,001
$p_{\Delta}$	<0,001	0,248	
HbA1c, %			
Исходно	7,15 (6,65; 8,15)	7,00 (6,50; 7,50)	0,401
1 месяц	6,60 (6,15; 7,55)	7,10 (6,90; 7,80)	0,013
6 месяцев	6,30 (6,00; 7,30)	7,30 (6,80; 8,30)	0,001
12 месяцев	6,45 (6,05; 7,15)	7,20 (6,70; 8,40)	0,002
$\Delta$	-0,6 (-1,20; -0,25)	0,3 (-0,2; 0,50)	<0,001
$p_{\Delta}$	<0,001	0,111	

Исходно 36,11 % пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03 % из группы сравнения не достигали целевого уровня HbA1c. Прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут 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 ( $p = 0,008$ ).

Наряду с оценкой гликемии и гликированного гемоглобина в работе оценивалась также динамика фруктозамина – нового маркера НУО. Применение эмпаглифлозина в течение 12 месяцев сопровождалось статистически значимым снижением фруктозамина на 10,59 % (-18,17; -5,74) по сравнению с исходным уровнем.

Эпизодов гипогликемии у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, не зафиксировано. В группе сравнения статистически значимого изменения параметров гликемии не было: 32,43 % пациентов имели неудовлетворительный гликемический контроль через 12 месяцев исследования. Стоит отметить, что через 6 и 12 месяцев исследования показатели гликемии натощак, HbA1c и фруктозамина были статистически значимо ниже у пациентов, получавших эмпаглифлозин ( $p < 0,05$ ).

**Динамика показателей липидного обмена.** При динамической оценке показателей липидограммы в основной и контрольной группах не обнаружено статистически значимых различий как исходно, так и через 12 месяцев наблюдения. В обеих группах отмечена тенденция к снижению уровня общего холестерина (таблица 29).



Таблица 29 – Показатели липидного обмена в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин, и в контрольной группе, Me (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
ОХС, ммоль/л			
Исходно	4,56 (3,77; 5,94)	4,71 (3,64; 6,06)	0,746
6 месяцев	4,42 (3,52; 5,48)	4,63 (3,74; 5,76)	0,781
12 месяцев	4,25 (3,63; 5,31)	4,39 (3,57; 5,62)	0,805
Δ	-0,33 (-0,65; 0,10)	-0,18 (-0,43; 0,30)	0,445
p Δ	0,024	0,073	
ЛПНП, ммоль/л			
Исходно	2,47 (2,10; 3,94)	2,86 (2,11; 3,54)	0,865
6 месяцев	2,44 (2,03; 3,81)	2,75 (2,15; 3,49)	0,912
12 месяцев	2,35 (1,98; 3,35)	2,72 (2,26; 3,62)	0,493
Δ	-0,26 (-0,66; 0,14)	-0,14 (-0,32; 0,48)	0,891
p Δ	0,043	0,346	
ЛПВП, ммоль/л			
Исходно	1,07 (0,90; 1,63)	1,00 (0,90; 1,22)	0,738
6 месяцев	1,16 (0,90; 1,71)	1,09 (0,93; 1,25)	0,788
12 месяцев	1,22 (0,91; 1,40)	1,11 (0,86; 1,39)	0,839
Δ	0,10 (-0,10; 0,28)	-0,01 (-0,13; 0,33)	0,665
p Δ	0,169	0,474	
ТГ, ммоль/л			
Исходно	1,61 (1,02; 2,61)	1,72 (1,30; 2,37)	0,371
6 месяцев	1,67 (1,00; 2,54)	1,76 (1,38; 2,41)	0,365
12 месяцев	1,81 (1,26; 2,24)	1,80 (1,33; 2,18)	0,472
Δ	0,07 (-0,41; 0,41)	-0,21 (-0,80; 0,34)	0,233
p Δ	0,593	0,248	

**Динамика показателей почечной функции.** Оценка показателей функции почек (креатинин плазмы, СКФ, белок суточной мочи) в группах наблюдения выполнялась исходно, в перипроцедурном периоде для выявления ОПП и через полгода от выполнения ЧКВ (таблица 30, рисунок 12). Группы исходно не различались по уровню креатинина и СКФ, а также не имели статистически значимых различий через полгода наблюдения. Вышесказанное свидетельствует о безопасности препарата с позиции почечной функции. Отмечено, что увеличение белка в суточной моче в контрольной группе было более выраженным, что может косвенно подтверждать нефропротективный эффект эмпаглифлозина [231].

Таблица 30 – Динамика фильтрационной функции почек в обеих группах в течение 12 месяцев исследования, Me (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Креатинин, мкмоль/л			
Исходно	75,0 (64,5; 83,0)	75,0 (60,0; 87,0)	0,705
До ЧКВ	77,0 (64,5; 88,5)	75,0 (61,0; 88,0)	0,587
Через 48 часов после ЧКВ	72,0 (68,0; 85,0)	73,0 (61,0; 89,0)	0,831
6 месяцев	80,5 (75,0; 94,0)	88,0 (78,0; 99,0)	0,204
12 месяцев	85,5 (74,5; 97,0)	90,0 (81,0; 93,0)	0,445
Δ	9,5 (2,0; 17,50)	11,0 (6,0; 20,0)	0,233
p Δ	<0,001	<0,001	
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>			
Исходно	84,5 (69,5; 97,0)	90,0 (80,0; 96,0)	0,315
До ЧКВ	84,5 (61,5; 98,0)	89,0 (75,0; 97,0)	0,331
Через 48 часов после ЧКВ	87,0 (67,0; 98,0)	87,0 (77,0; 98,0)	0,420
6 месяцев	75,0 (64,5; 92,0)	77,0 (64,0; 84,0)	0,452
12 месяцев	73,5 (60,0; 86,0)	76,0 (63,0; 83,0)	0,657
Δ	-7,5 (-15,5; 1,0)	-12,0 (-22,0; -5,0)	0,136
p Δ	<0,001	<0,001	

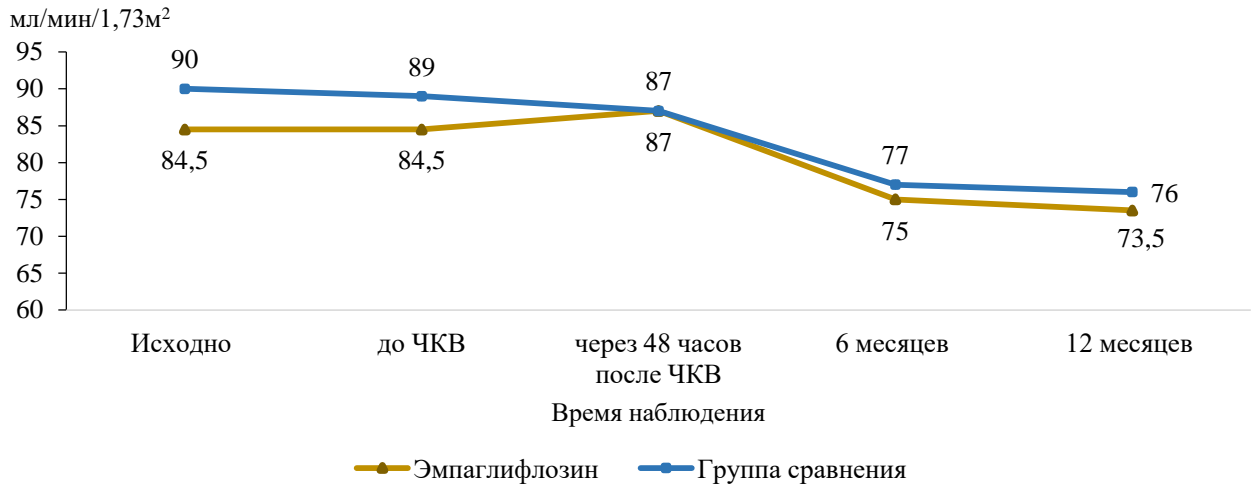


Рисунок 12 – Динамика скорости клубочковой фильтрации в обеих группах за 12 месяцев наблюдения

В таблице 31 представлена динамика суточной протеинурии в сравниваемых группах. 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. При межгрупповом сравнении различия по уровню протеинурии отмечены через 6 и 12 месяцев терапии.

В течение первого месяца после начала приема эмпаглифлозина у 30,55 % (n = 11) пациентов в ОАМ выявлена бактериурия, при этом клинические признаки инфекции мочевыводящих путей отсутствовали, таким образом, можно говорить о бессимптомной бактериурии. Кроме того, 2 пациентки, принимавшие эмпаглифлозин, субъективно отметили появление симптомов: зуд и жжение в области наружных половых органов. Одна пациентка прекратила прием в связи с развитием указанного нежелательного явления (и не была включена в окончательный анализ), во втором случае нежелательное явление было купировано, и участие в исследовании продолжено.

**Динамика показателей висцерального ожирения.** Одними из оцениваемых в работе параметров были показатели объема и площади висцерального жира,

оцененные с помощью МСКТ. Исходно исследуемые группы были сопоставимы по антропометрическим показателям и данным МКСТ (таблица 32).

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. Описанные различия были статистически не значимыми.

Таблица 31 – Динамика суточной протеинурии в обеих группах в течение 12 месяцев исследования, Ме (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Исходно	46,0 (0,0; 60,5)	50,0 (30,0; 70,0)	0,713
6 месяцев	40,0 (0; 58,0)	50,0 (35,0; 69,0)	0,029
12 месяцев	33,5 (15,0; 50,0)	62,0 (45,0; 73,0)	<0,001
Динамика	-10,0 (-27,0; 8,0)	12,0 (0; 23,0)	<0,002
p Δ	0,047	0,001	

Исследования, изучавшие корреляцию площади висцерального жира (ПВЖ), антропометрических методов оценки ожирения и сердечно-сосудистого риска, показали, что увеличение ПВЖ более 100 см<sup>2</sup> ассоциировалось со значительным повышением риска ССЗ, а дальнейшее ухудшение метаболического профиля было связано с увеличением ПВЖ более 130 см<sup>2</sup> независимо от пола [24]. Существуют работы, в которых дополнительно для оценки висцерального ожирения используется относительный количественный показатель – соотношение ПВЖ к площади подкожной жировой ткани (ППЖ). Доказано, что уровень данного показателя свыше 0,4 ассоциируется с нарушениями липидного и углеводного обмена у пациентов с ожирением [10]. Согласно литературным данным, висцеральное ожирение оказывает негативное влияние на почечную функцию, таким образом, сокращение объема и площади висцерального жира может иметь нефропротективные эффекты [15].

Таблица 32 – Показатели антропометрии и мультиспиральной компьютерной томографии в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин, и в контрольной группе

Показатель	Основная группа (эмпаглифлозин), n = 20	Контрольная группа, n = 20	p
Масса тела, кг			
Исходно, М ± SD	95,92 ± 14,62	88,70 ± 14,31	0,036
6 месяцев, М ± SD	94,18 ± 13,92	89,07 ± 14,47	0,115
12 месяцев, М ± SD)	93,87 ± 13,88	89,11 ± 14,28	0,114
Δ, Ме (Q25; Q75)	-2,15 (-3,35; -0,95)	0,5 (0,0; 0,9)	<0,001
p Δ	<0,001	0,266	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			
Исходно, М ± SD	33,40 ± 6,11	32,38 ± 5,74	0,258
6 месяцев, М ± SD	33,77 ± 5,93	32,52 ± 5,84	0,540
12 месяцев, М ± SD	33,67 ± 5,46	32,94 ± 5,86	0,479
Δ, Ме (Q25; Q75)	-0,73 (-1,14; -0,32)	0,21 (0,0; 0,39)	<0,001
p Δ	<0,001	0,197	
ОТ, см			
Исходно, М ± SD	109,03 ± 16,14	101,86 ± 13,34	0,108
6 месяцев, М ± SD	107,17 ± 15,76	102,24 ± 13,63	0,264
12 месяцев, М ± SD	106,65 ± 14,44	102,30 ± 13,61	0,320
Δ, Ме (Q25; Q75)	-3,0 (-4,0; 0,0)	0,75 (-0,60; 1,0)	<0,001
p Δ	<0,001	0,071	
ОТ/ОБ			
Исходно, М ± SD	0,97 ± 0,07	0,96 ± 0,07	0,966
6 месяцев, М ± SD	0,97 ± 0,07	0,98 ± 0,08	0,746
12 месяцев, М ± SD	0,96 ± 0,07	0,97 ± 0,07	0,528
Δ, Ме (Q25; Q75)	-0,01(-0,02; 0,0)	0,00 (-0,01; 0,01)	<0,001
p Δ	<0,001	0,456	

В настоящее время появляются данные о влиянии препаратов ингибиторов SGLT2 на висцеральный жир [22, 134]. По данным метаанализа 55 исследований с глифлозинами у пациентов с СД 2-го типа, амплитуда снижения веса по сравнению с плацебо составила в среднем от 1,5 до 2 кг с тенденцией к увеличению при назначении более высоких доз препаратов. По сравнению с плацебо на фоне приема дапаглифлозина в дозе 2,5, 5, 10 и 20 мг снижение веса составило 1,3, 1,51, 1,79 и 2,24 кг г ( $p < 0,001$ ), в случае терапии канаглифлозином в дозе 50, 100, 200 и 300 мг вес пациентов снижался на 1,2, 1,82, 1,83 и 2,37 кг соответственно. Аналогичный результат был достигнут при лечении эмпаглифлозином [244]. При этом влияние глифлозинов на вес тела сохранялось и при длительном наблюдении за пациентами в клинических исследованиях [263].

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,  $p = 0,047$ ; ПВЖ 260 мм<sup>2</sup> vs 224 мм<sup>2</sup>,  $p = 0,059$ ).

Взаимосвязь массы тела и антропометрических показателей с исходами реваскуляризации миокарда подтверждена многочисленными исследованиями [248]. Согласно результатам метаанализа 13 исследований (общее число участников более 22 тысяч), отдаленные результаты у пациентов после ЧКВ в сочетании с ожирением 3-й степени хуже в отношении общей смертности, а у пациентов с ожирением 2-й степени чаще возникает потребность в реваскуляризации нецелевого сосуда [91].

Таким образом, при анализе литературы, а также по итогам собственных наблюдений получены данные о влиянии ожирения на исходы ЧКВ, а также о воздействии эмпаглифлозина на показатели абдоминального и висцерального ожирения, оказывая косвенное улучшение результатов ЧКВ у пациентов с СД 2-го типа.

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 12,0 % ( $p < 0,05$ ). Также было выявлено, что на фоне приема препарата явления суточной протеинурии

регрессируют, в то время как в контрольной группе показатели суточной экскреции белка с мочой увеличивались в течение года наблюдения. Развитие и скорость прогрессирования нефропатии у пациентов с СД 2-го типа являются одними из предикторов неблагоприятного прогноза [140]. Нефропротективный эффект препарата эмпаглифлозин, таким образом, оказывает положительное влияние на прогноз у пациентов, перенесших ЧКВ. Важным результатом собственного исследования являются данные о перипроцедурной динамике СКФ у лиц, получающих эмпаглифлозин. Нами не обнаружено ни проявлений ОПП, ни различий в динамике показателя СКФ между основной и контрольной группами. Таким образом, подтверждена безопасность препарата для использования у пациентов перед плановыми рентгенконтрастными вмешательствами.

Благоприятное влияние эмпаглифлозина на функцию почек и способность замедлять прогрессирование нефропатии у пациентов с сахарным диабетом обнаружено при *post-hoc* анализе EMPAREG-OUTCOME [140], подтверждено в ходе EMPEROR-REDUCED [111] и положено в основу проспективного исследования EMPA-KIDNEY [150].

Значение нормализации липидного профиля у пациентов, перенесших ЧКВ, убедительно доказано в многочисленных исследованиях [185]. Преимущество интенсивного снижения ЛПНП продемонстрировали данные, полученные в исследовании FOURIER, в ходе которых у лиц, подвергнутых реваскуляризации миокарда, при более выраженном снижении показателей липидограммы частота СС-событий на отдаленном этапе наблюдения была ниже [135]. При анализе собственных наблюдений не отмечено статистически значимых различий в отношении динамики показателей липидограммы, что, вероятно, связано с небольшой выборкой в подисследовании.

В ходе собственного исследования было показано, что применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с СД 2-го типа перед плановым ЧКВ является эффективным и безопасным способом коррекции гликемии, а на отдаленном этапе обладает рядом метаболических эффектов, способствующих снижению суммарного кардиоваскулярного риска.

Гипогликемические и метаболические эффекты эмпаглифлозина в сочетании с профилем безопасности и хорошей переносимостью делают данный препарат перспективным инструментом для предоперационной подготовки пациентов к ЧКВ [56, 82]. Способность не только снижать гликемию, но и улучшать контроль артериального давления, липидов, неспецифического воспаления, снижать массу тела и оказывать нефропротективное влияние актуальны для коморбидных пациентов [58, 82, 146, 262].

Таким образом, можно сделать выводы по данному этапу исследования. Эмпаглифлозин, назначенный в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии у пациентов перед плановым ЧКВ, способствует нормализации гликемии, оказывая влияние на отдаленный прогноз вмешательства. Применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки в периоперационном периоде безопасно с позиции риска ОПП при проведении рентгенконтрастного вмешательства. Помимо гипогликемического, препарат оказывает также рядплейотропных эффектов, среди которых нефропротективный эффект и влияние на выраженность висцерального ожирения.

#### **7.4 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**

В многочисленных исследованиях продемонстрирована тесная связь между АГ и хронической болезнью почек (ХБП) [8, 30]. Наличие атеросклероза (ишемической болезни сердца) и сахарного диабетакратно повышают вероятность выявления ХБП [90, 117]. Доказано, что снижение функции почек с развитием ХБП усугубляет течение уже имеющихся проявлений АГ и ИБС, значительно повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений [261, 262]. Патогенетическая связь атеросклероза,



АГ, СД с ХБП проявляется в прогрессировании дисфункции эндотелия и повышении сосудистой жесткости. Наличие ХБП у пациентов с ИБС, АГ и СД предопределяет выбор и дозы лекарственной терапии, используемой для вторичной профилактики. Не стоит забывать и тот факт, что наличие ХБП лимитирует применение ряда диагностических и лечебных вмешательств. Так, использование контрастных агентов для рентгеновской, компьютерной и магнитно-резонансной томографии существенно ограничивается их нефротоксичностью [204, 233]. Острое повреждение почек после ангиографии регистрируется в 10–40 % случаев, возрастая при более тяжелой исходной недостаточности почек и дисфункции левого желудочка [90].

Маркерами ХБП являются: снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и альбуминурия (АУ) более 30 мг/г, определенная по отношению альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней разовой моче, в течение 3 месяцев и более, которые используются также для уточнения стадии заболевания и в качестве маркера прогноза [30]. Установлено, что выявление даже умеренного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или относительно малой альбуминурии/протеинурии независимо друг от друга и иных факторов сердечно-сосудистого риска ассоциировано с увеличением суммарного кардиоваскулярного риска, а также общей смертности [103].

В таблице 33 представлена характеристика пациентов, включенных в данный раздел исследования. Несмотря на не очень пожилую средний возраст обследованных пациентов, более половины из них ранее перенесли эпизод острого коронарного события, более 60,0 % имели в анамнезе реваскуляризирующие процедуры, что в первую очередь связано с наличием сопутствующего сахарного диабета.

Пациенты, включенные в настоящее исследование, имели целевой ЛПНП (то есть менее 1,4 ммоль/л) лишь в 17,0 % случаев, в то время как показатели липидограммы у подавляющего большинства пациентов были значимо выше целевых значений.

Среднее значение гликированного гемоглобина в общей группе составило  $7,92 \pm 1,66$ , при этом 61,9 % пациентов имели достигнутое целевое значение данного показателя, а у 38,1 % контроль гликемии не был удовлетворительным.

Таблица 33 – Характеристика пациентов в подисследовании, n = 75

Показатель	Значение
Средний возраст, лет, M ± SD	52,64 ± 6,96
Мужчины, n (%)	45 (60,0)
ПИКС, n (%)	44 (58,66)
ЧКВ/АКШ ранее, n (%)	46 (61,33)
ОНМК/ТИА, n (%)	5 (6,66)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD	32,65 ± 4,89
Активное курение, n (%)	8 (10,66)
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (17,33)
Балл Syntax, M±SD	11,8 ± 9,62
Креатинин мкмоль/л, M ± SD	59,46 ± 24,8
СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , M ± SD	82,81 ± 21,05
ОХС, ммоль/л, M ± SD	3,81 ± 1,78
ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	2,8 ± 1,34
Гликированный гемоглобин, %, M ± SD	7,92 ± 1,66

В таблицах 34–36 представлены данные о распределении пациентов в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии.

Пациенты, включенные в настоящее исследование, характеризовались высокой частотой выявления ХБП. 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 (34,0 %); A3 – у 2 (2,0 %).

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

Так, известными факторами риска развития КИ-ОПП являются пожилой возраст пациента, сахарный диабет [90, 117], в том числе предпроцедурный уровень гипергликемии [222], высокий уровень гликированного гемоглобина [159], исходное нарушение функции почек [219], нарушения липидного обмена [209].

Таблица 34 – Распределение пациентов в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации

Категория СКФ		Значения СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Число 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 до 59	6 (8,0)
C3б	Существенно снижена	От 30 до 44	3 (4,0)
C4	Резко снижена	От 15 до 29	0
C5	Почечная недостаточность	<15	0

Таблица 35 – Распределение пациентов в зависимости от категории альбуминурии

Категория альбуминурии	Значения альбумин/креатинин, мг/г	Число пациентов, n (%)
Оптимальная или незначительно повышенная	< 30	48 (64,7)
Высокая	От 30 до 299	25 (33,3)
Очень высокая	≥300	2 (2,0)

Таблица 36 – 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)	0
C2, n = 29	18 (37,5)	9 (36,0)	2 (100,0)
C3а, n = 6	0	6 (24,0)	0
C3б, n = 3	0	3 (12,0)	0

Исследования, проводимые ранее, показали, что пациенты с ИБС и наличием СД имеют более высокий риск развития КИ-ОПП. Диабетическая нефропатия была определена как решающий и независимый фактор риска развития КИ-ОПП. Как диабет, так и введение йодсодержащего контрастного вещества связаны с заметным изменением физиологии почек [219].

Ключевым фактором к снижению риска КИ-ОПП является активное выявление пациентов с высоким риском ее развития и проведение соответствующих программ профилактики.

В настоящем исследовании были использованы стандартные критерии КИ-ОПП, основанные на оценке уровня повышения креатинина сыворотки крови (на 26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов или в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями [183]. При сравнении стандартных маркеров повреждения почек в целом у пациентов со стабильными формами ИБС в динамике перипроцедурного периода не наблюдалось статистически значимых различий по уровню креатинина, СКФ, рассчитанной по креатинину крови до процедуры и на 2-е сутки после ЧКВ. Среднее значение СКФ до ЧКВ составило  $80,05 \pm 21,18$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, после процедуры –  $77,37 \pm 17,05$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Таким образом, при оценке рутинных маркеров ОПП в исследуемой группе не обнаружено.

По данным литературы [126], КИ-ОПП встречается у 5 % стационарных и 2 % амбулаторных пациентов, вместе с тем встречается утверждение и о более высоких значениях этого осложнения (до 20 %). При этом риск развития данного феномена минимален у пациентов с отсутствием исходного нарушения функции почек. Отсутствие значимых изменений классических маркеров КИ-ОПП у обследованных пациентов связано прежде всего с критериями включения и исключения в данный раздел исследования (плановое ЧКВ при выраженном снижении СКФ не выполняется), а также применением в предпроцедурном периоде эффективной вторичной профилактики (своевременная отмена метформина, адекватная гидратация, контроль вводимого объема контрастного вещества).

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. Несмотря на то, что золотым стандартом в оценке КИ-ОПП является динамика креатинина, все больше данных о низкой его чувствительности и поздней реакции при развитии КИ-ОПП. Среди таких биомаркеров цистатин С, имеющий низкую молекулярную массу, свободно фильтрующийся в клубочках и реабсорбирующийся эпителиальными клетками проксимальных канальцев. Поэтому цистатин С в моче обнаруживается только после повреждения эпителиальных клеток [115]. К важным маркерам повреждения паренхимы почек относится липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), экспрессируемый в основном эпителиальными клетками дистальных и проксимальных канальцев, а также молекула повреждения почек-1 (KIM-1) [130, 251]. Биологическим маркером повреждения почек является и интерлейкин-18 [235, 258], выделяющийся воспалительными клетками – макрофагами и нейтрофилами, поступающими в почки при остром их повреждении [80, 229].

Исходные характеристики обследованных групп пациентов представлены в таблице 37.

Пациенты не различались по клинико-anamнестическим, лабораторным показателям, данным СМАД и принимаемой терапии (таблица 38).

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 39.

Таблица 37 – Сравнительная характеристика пациентов в основной группе (АЗЛ-М) и контрольной группе (за 1 месяц до чрескожного коронарного вмешательства)

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 38
Средний возраст, лет, М ± SD	53,14 ± 7,01	52,11 ± 6,96
Мужчины, n (%)	22 (59,45)	23 (60,52)
ПИКС, n (%)	22 (59,45)	22 (57,89)
ЧКВ/АКШ ранее, n (%)	24 (64,86)	22 (57,89)
ОНМК/ТИА, n (%)	3 (8,1)	2 (5,26)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М ± SD	31,85 ± 5,82	33,19 ± 4,57
Активное курение, n (%)	4 (10,81)	4 (10,52)
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (18,91)	6 (15,78)
Балл Syntax, М ± SD	10,4 ± 8,37	11,7 ± 7,19
Креатинин, мкмоль/л, М ± SD	62,42 ± 25,1	59,46 ± 24,8
СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , М ± SD	84,61 ± 19,35	82,81 ± 21,05
ОХС, ммоль/л, М ± SD	4,15 ± 1,68	3,98 ± 1,74
ЛПНП, ммоль/л, М ± SD	2,76 ± 1,03	2,68 ± 1,28
Гликированный гемоглобин, %, М ± SD	7,87 ± 1,49	7,91 ± 1,62

Таблица 38 – Данные суточного мониторинга артериального давления пациентов в основной группе (АЗЛ-М) и контрольной группе на момент включения в исследование (за 1 месяц до планового чрескожного коронарного вмешательства), Me (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Среднее САД днем, мм рт. ст.	144,37 (109; 178)	145,43 (108;177)
Среднее ДАД днем, мм рт. ст.	80,39 (64;98)	81,62 (69;100)
Индекс времени гипертензии САД днем, %	54,41 (0;100,0)	60,1 (0;100)
Индекс времени гипертензии ДАД днем, %	29,78 (0; 82,0)	33,81 (69; 100)
Вариабельность САД днем	17,11 (9; 26)	15,76 (9; 21)
Вариабельность ДАД днем	12,81 (6; 24)	11,57 (8; 16)
Среднее САД ночью, мм рт. ст.	141,57 (104; 191)	142 (97; 190)
Среднее ДАД ночью, мм рт. ст.	76,21 (60; 94)	77,14 (60; 93)
Индекс времени гипертензии САД ночью, %	66,75 (0; 100,0)	60,81 (0; 100)
Индекс времени гипертензии ДАД ночью, %	49,26 (0; 100,0)	47,71 (0; 93)
Вариабельность САД ночью	13,72 (8; 27)	12,81 (7; 18)
Вариабельность ДАД ночью	9,85 (4; 19)	9,95 (5; 16)
Среднее пульсовое АД	60,43 (33;92)	61,05 (35;92)

Таблица 39 – Динамика маркеров почечной функции пациентов в основной группе (АЗЛ-М) и контрольной группе до и после чрескожного коронарного вмешательства,  $M \pm SD$

Показатель	Группа	Месяц до ЧКВ	До ЧКВ	После ЧКВ
Креатинин, мкмоль/л	Основная	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
	р	0,614	0,790	0,842
СКФ (СКД- ЕPI), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Основная	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
	р	0,705	<0,001	<0,001
NGAL, мг/мл	Основная	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
	р	0,272	<0,001	<0,001
IL-18, пг/мл	Основная	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
	р	0,397	0,302	0,309
KIM-1, мг/мл	Основная	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
	р	0,239	0,713	0,305
UACR, мг/г	Основная	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
	р	0,772	<0,001	<0,001
Цистатин С, мг/л	Основная	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
	р	0,566	0,899	0,734



При выполнении оценки рутинных маркеров ПД в динамике перипроцедурного периода статистически значимой динамике 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.

Результаты показали, что независимо от выбора биомаркера и способа расчета функция почек после ЧКВ ухудшается. Выявленный феномен известен и объясняется воздействием контраста, повреждающего почечный и сосудистый эндотелий, нейрогуморальной активацией, воспалением.

Использование различных биомаркеров почечной дисфункции (ПД) повышает эффективность диагностики КИ-ОПП [219], а также демонстрации эффектов предпроцедурной коррекции терапии АГ. Так, показано, что в группе пациентов, получавших азилсартана медоксомил до процедуры, прирост маркеров ПД был статистически значимо меньше, чем у пациентов в контрольной группе. Обнаружено, что при похожей динамике креатинина плазмы и СКФ при назначении АЗЛ-М за месяц до ЧКВ динамика NGAL менее выражена, как и уровень потери белка с мочой, оцениваемый по соотношению UACR.

Обсуждая эффекты нефропротекции используемой терапии, оцененные чувствительными биомаркерами повреждения почек, следует помнить, что NGAL – гликопротеин, который высвобождается из клеток канальцев во время воспаления или травмы. Функциями NGAL при развитии повреждений ренального эпителия являются восстановление эпителия и предотвращение дальнейшего развития ОПП. NGAL более эффективен в прогнозировании ОПП по сравнению с

креатинином, так как появление NGAL в крови опережает повышение уровня креатинина на 48–72 часа. В собственном наблюдении подтверждены описанные в мировой литературе закономерности, а также продемонстрированы возможности АЗЛ-М в снижении темпов прироста NGAL в перипроцедурном периоде.

В нескольких проспективных когортных исследованиях уровень NGAL в моче и плазме повышался в течение 1–2 часов после развития травмы почки, в то время как повышение креатинина сыворотки крови обнаруживали через 1–2 дня [229]. О высокой чувствительности и специфичности плазменного и мочевого исследования NGAL в отношении диагностики повреждения почек свидетельствуют и другие исследования [202, 203]. Существуют исследования, демонстрирующие важность оценки данного биомаркера с позиции общего сердечно-сосудистого риска. Так, в работе С. А. Мироновой [14] с соавторами была показана взаимосвязь уровня NGAL в моче с увеличением жесткости сосудистой стенки, особенно у пациентов с тяжелой и резистентной АГ.

Динамика концентрации маркеров почечной функции оценивалась в ходе последовательных визитов на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Было обнаружено (таблица 40), что на протяжении полугода после ЧКВ у пациентов наблюдается умеренное увеличение креатинина плазмы с закономерным снижением СКФ.

Таблица 40 – Динамика концентрации маркеров почечной функции пациентов в основной группе (АЗЛ-М) и контрольной группе на протяжении 6 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства

Показатель почечной функции	Группа	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Креатинин, мкмоль/л	Основная	66,17 ± 22,05	68,27 ± 20,15	72,21 ± 19,85
	Контрольная	72,14 ± 23,04	81,03 ± 19,04	88,64 ± 25,27
	p	<0,001	<0,001	<0,001
СКФ (СКД-ЕРІ) мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Основная	81,71 ± 19,32	80,65 ± 18,42	75,24 ± 20,02
	Контрольная	74,66 ± 17,08	65,25 ± 16,34	60,01 ± 19,55
	p	<0,001	<0,001	<0,001
NGAL, мг/мл	Основная	39,96 ± 25,81	40,26 ± 22,11	38,12 ± 18,71
	Контрольная	62,72 ± 47,01	64,14 ± 52,26	70,04 ± 48,75
	p	<0,001	<0,001	<0,001
ІІ-18, пг/мл	Основная	124,71 ± 58,96	114,82 ± 36,25	103,08 ± 48,17
	Контрольная	112,52 ± 41,61	118,45±46,01	120,54 ± 32,73
	p	<0,001	<0,001	<0,001
КІМ-1, мг/мл	Основная	2,69 ± 2,44	3,01 ± 2,49	3,11 ± 2,58
	Контрольная	3,19 ± 1,65	3,24 ± 1,72	3,28 ± 1,82
	p	>0,05	>0,05	>0,05
UACR, мг/г	Основная	40,76 ± 16,41	51,68 ± 20,47	55,18 ± 22,15
	Контрольная	52,12 ± 15,11	73,51 ± 25,43	102,95 ± 36,17
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Цистатин С, мг/л	Основная	2,32 ± 1,04	2,08 ± 1,21	2,58 ± 0,98
	Контрольная	2,34 ± 1,08	2,24 ± 0,98	2,54 ± 0,76
	p	>0,05	>0,05	>0,05

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 КИМ-1 значимых различий не обнаружено.

Методики профилактики КИ-ОПП обсуждаются давно. Среди них использование различных схем гидратации [120], пробукола [254], триметазидина. Далеко не все подходы доказали свою эффективность. Однако наиболее очевидна польза от использования в предпроцедурном периоде терапии, которая предназначена для иных целей: статины и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, в том числе блокаторы рецепторов АТ. Доказано, что статины реализуют нефропротективные эффекты с помощью нескольких механизмов, включая ингибирование поглощения контраста в почечных канальцах, снижение проявления дисфункции эндотелия и окислительного стресса, противовоспалительное, антипролиферативное действие в отношении мезангиальных клеток [209].

Известно, что важную роль в развитии АГ и атеросклероза играет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и увеличение продукции ангиотензина-2, обладающего провоспалительными эффектами [64]. Фармакологическая блокада РААС, помимо непосредственного антигипертензивного действия, индуцирует вазо- и ренопротективные эффекты, замедляет развитие и прогрессирование ХБП. Действительно, в отношении ингибиторов РААС ранее убедительно показан нефропротективный эффект [145]. Однако использование препаратов этой группы в перипроцедурном периоде

остается спорным. В рандомизированном исследовании показано, что сохранение приема иАПФ/БРА у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, подвергаемых ЧКВ, снижает постпроцедурное повышение креатинина и риск развития КИ-ОПП. В другом исследовании [221], наоборот, продемонстрировано повреждающее действие применения иАПФ/БРА перед процедурой, обусловленное снижением АД, развитием интраоперационной гипотензии, клубочковой гипофльтрации [232]. Есть данные и об отсутствии каких-либо эффектов [98]. Таким образом, риск и польза периоперационного и перипроцедурного использования иАПФ/БРА остается неопределенным.

Существует мнение о том, что использование БРА [168] более эффективно, чем иАПФ, в профилактике и коррекции ОПП после больших сердечно-сосудистых операций. Пациенты, принимающие в предоперационном периоде иАПФ, имеют на 30 % выше риск развития ОПП.

Обсуждая различия в эффектах иАПФ и БРА в профилактике ОПП, следует признать, что повышенный уровень ангиотензина-2, наблюдаемый при терапии БРА, способствует реализации плеiotропных эффектов [118, 214]: натрийурезу, вазодилатации, реализации противовоспалительных и антиоксидантных эффектов, что реализует нефропротекцию [265]. В дополнение к этим эффектам БРА могут снижать ОПП через ось АПФ2, увеличивая его экспрессию в почках.

Среднесуточные показатели АД в основной и контрольной группах на протяжении полугода наблюдения демонстрировали закономерные изменения (таблица 41).

Таблица 41 – Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления в исследуемых группах, Ме (Q25; Q75)

Показатель СМАД	АЗЛ-М. Визит 1 (месяц до ЧКВ)	Контроль. Визит 1 (месяц до ЧКВ)	АЗЛ-М. Визит 2 (1 месяц)	Контроль. Визит 2 (1 месяц)	АЗЛ-М. Визит 4 (3 месяца)	Контроль. Визит 4 (3 месяца)	АЗЛ-М. Визит 5 (6 месяцев)	Контроль. Визит 5 (6 месяцев)
Среднее САД днем, мм рт. ст.	144,37 (109; 178)	145,43 (108; 177)	132,7 (107; 184)	132,3 (108; 167)	122,54 (105; 175)	134,5 (101; 144)	137,04 (108; 160)	139,14 (105; 135)
Среднее ДАД днем, мм рт. ст.	80,39 (64; 98)	81,62 (69; 100)	75,39 (61; 89)	76,2 (66; 99)	74,5 (59; 110)	70,33 (66; 77)	75,33 (62; 94)	68,33 (62; 79)
Индекс времени гипертензии САД днем, %	54,41 (0; 100,0)	60,1 (0; 100,0)	33,15 (1; 100,0)	39 (1; 89,0)	27,57 (0; 99,0)	41,17 (2; 48,0)	29,67 (0; 89,0)	42,83 (3; 58,0)
Индекс времени гипертензии ДАД днем, %	29,78 (0; 82,0)	33,81 (69; 100,0)	16,42 (0; 65,0)	19,9 (0; 60,0)	21,61 (0; 93,0)	26,2 (5; 55,0)	16,63 (0; 62,0)	21,17 (1; 29,0)
Среднее САД, ночью, мм рт. ст.	141,57 (104; 191)	142 (97; 190)	128,18 (103; 171)	126,5 (100; 170)	129,04 (99; 174)	132,5 (100; 150)	109,09 (100; 153)	115,83 (100; 139)

Продолжение таблицы 41

Показатель СМАД	АЗЛ-М. Визит 1 (месяц до ЧКВ)	Контроль. Визит 1 (месяц до ЧКВ)	АЗЛ-М. Визит 2 (1 месяц)	Контроль. Визит 2 (1 месяц)	АЗЛ-М. Визит 4 (3 месяца)	Контроль. Визит 4 (3 месяца)	АЗЛ-М. Визит 5 (6 месяцев)	Контроль. Визит 5 (6 месяцев)
Среднее ДАД, ночью, мм рт. ст.	76,21 (60; 94)	77,14 (60; 93)	70,7 (54; 88)	71,6 (60; 91)	71,96 (55; 107)	72,5 (63; 87)	70,39 (60; 88)	70 (67; 80)
Индекс времени гипертензии САД ночью, %	66,75 (0; 100,0)	60,81 (0; 100,0)	45,24 (0; 100,0)	50,9 (0; 100,0)	40,37 (0; 100,0)	48,33 (2; 50,0)	33,83 (0; 100,0)	38,67 (0; 54,0)
Индекс времени гипертензии ДАД ночью, %	49,26 (0; 100,0)	47,71 (0; 93,0)	33,18 (0; 90,0)	55,1 (2; 68,0)	31,85 (0; 100,0)	32,8 (5; 50,0)	31,35 (0; 90,0)	38,67 (0; 54,0)

Так, после выполнения ЧКВ через 1 месяц уровень АД снижался независимо от назначенной терапии, а через полгода вновь повышался (рисунок 13).

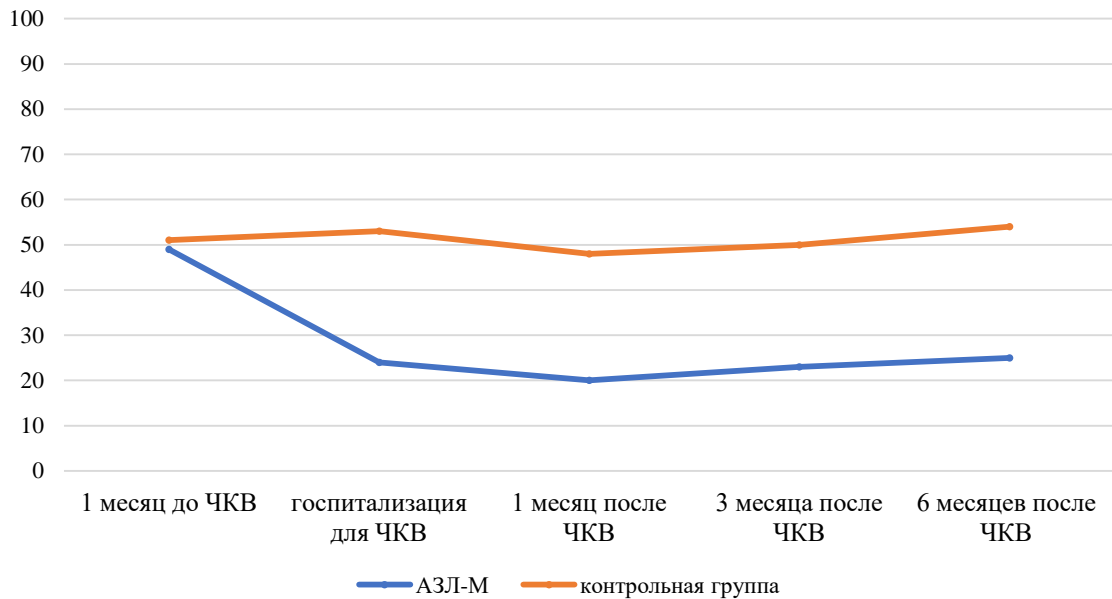


Рисунок 13 – Доля лиц с высокой вариабельностью систолического артериального давления и/или диастолического артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления

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 (49,0 % и 51,0 % 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 53,0 %,  $p = 0,040$  (рисунок 13). 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 терапии БРА, в частности азилсартана в профилактике КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АГ и СД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрескожное коронарное вмешательство при стабильных формах ишемической болезни сердца – это не только способ повышения качества жизни и улучшения прогноза заболевания, но и альтернатива открытой операции для пациентов с высоким и очень высоким хирургическим риском [104]. С учетом глобальной тенденции к увеличению продолжительности жизни, а также новой парадигмы привлечения пациента к принятию решения о тактике лечения можно ожидать, что число выполняемых ЧКВ будет неуклонно возрастать.

В настоящее время техническая оснащенность инвазивных кардиологов и уровень развития отрасли обеспечивают минимальное число МАССЕ при выполнении процедур. В этой связи на первое место выходят проблемы оптимизации терапевтических алгоритмов подготовки пациентов к ЧКВ для снижения риска перипроцедурных метаболических осложнений (таких как КИ-ОПП), а также последующего наблюдения для улучшения отдаленной выживаемости и снижения числа неблагоприятных событий.

Борьба с имеющимися рисками при проведении планового ЧКВ возможна посредством персонифицированной риск-стратификации, направленной на выявление НУО, дислипидемии, оценки профиля артериального давления, оценки риска КИ-ОПП и мероприятий по ее профилактике [35]. Имеются данные о том, что для повышения, поддержания приверженности и достижения целей вторичной профилактики эффективны различные телемедицинские технологии, включая телемониторинг, онлайн-школы для пациентов [4].

Существенный вклад в снижение риска могут принести новые лекарственные препараты с плеiotропными эффектами, в частности ингибиторы SGLT2 и блокаторы рецепторов к ангиотензину 2-го типа. В ранее проведенных исследованиях было показано, что на частоту ранних и отдаленных неблагоприятных событий при ЧКВ оказывают независимое влияние повышение гликемии, недостижение целевого уровня ЛПНП, уровень артериального давления

и его вариабельность, концентрация маркеров почечной функции [13]. Закономерно, что поиск терапевтического подхода для управления перечисленными факторами риска актуален для повышения качества плановых ЧКВ.

С учетом вышесказанного целью данной работы был поиск и научное обоснование алгоритма диагностики и управления рисками неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной стенокардией и различными нарушениями углеводного обмена, подвергающихся плановым чрескожным коронарным вмешательствам.

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное и проспективное исследование. Главной задачей ретроспективного этапа явилась оценка фенотипа пациента, направляемого на плановое ЧКВ, в том числе частоты выявления различных форм НУО. С этой целью в регистровое исследование было включено 200 пациентов, госпитализированных в клинику НИИ КПССЗ в период с октября 2015 по сентябрь 2016 г., и 250 пациентов, госпитализированных в период с января по март 2019 г.

Средний возраст пациентов ретроспективного этапа исследования составил  $60,4 \pm 8,1$  года. Из всех включенных пациентов 53,5 % перенесли ИМ, ХСН имели 100,0 %, из них II ФК – 193 пациента (96,5 %), III ФК – 7 (3,5 %). Большинство (92,5 %) имели АГ, 10 % пациентов перенесли ранее ОНМК и 5,0 % имели ХБП 1–3-й стадии. По данным медицинских карт были зарегистрированы следующие формы НУО: СД 2-го типа – 37 случаев (18,5 %) и НТГ – 10 (5,0 %), случаев НГН отмечено не было. Определено, что в условиях рутинной практики среди госпитализированных для выполнения плановых ЧКВ примерно у четверти (23,5 %) встречаются НУО. Эти пациенты имеют более длительный анамнез ИБС и отягощенный коморбидный фон. Приверженность к лечению среди лиц с установленными НУО недостаточна: 50 % пациентов с СД 2-го типа не принимают пероральные сахароснижающие препараты.

Для сравнения «портрета» пациента через 3 года выполнен анализ показателей 250 пациентов перед плановым ЧКВ. Средний возраст пациентов

составил  $64,6 \pm 10,1$  года. ПИКС имели 50,0 %, АГ – 96,0 %, а ОНМК ранее переносили 9,2 % пациентов. Распространенность СД 2-го типа составила 22,8 %.

При проведении сравнительного анализа «портрета» пациента за период с 2016 по 2019 г. не отмечено существенного изменения: распространенность избыточной массы тела и ожирения, недостижение целевого АД, гиперхолестеринемия стабильны. При этом частота сахарного диабета, выявленного до госпитализации, также значимо не возросла (18,5 % в 2016 г. vs 22,8 % в 2019 г.). Однако обращает на себя внимание увеличение среднего возраста пациентов. Приверженность к приему препаратов для лечения ИБС и СД не высока и остается низкой с течением времени. Доля лиц, получающих статины, не превышает 78,4 %, при этом достижение целевых значений ЛПНП происходило в единичных случаях. Пациенты с НТГ и НГН, как правило, остаются без медикаментозной терапии НУО, а также значимо реже получают статины при наличии показаний к ним.

В рамках проспективного этапа исследования было показано, что пациенты с НУО закономерно старше, с отягощенным коморбидным фоном. Данный факт подтверждает известное положение о том, что наличие НУО является интегральным маркером пациента высокого сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с большим возрастом, высокой долей пациентов с АГ, с перенесенным ранее ИМ и ОНМК, с более выраженными липидными нарушениями.

Представленные в этом фрагменте исследования данные и сравнение этих показателей с известными результатами других исследований, в частности американских регистров [18] подтверждают гипотезу о том, что выявляемость СД и других нарушений НУО у пациентов перед плановым ЧКВ недостаточная. Рутинно в рамках подготовки к вмешательству активная диагностика с применением ПГТТ не проводится. Также среди тех пациентов, которым диагноз ранее был установлен, медикаментозное лечение получают не все пациенты с СД, и совсем не получают пациенты с НТГ. Оценить эффективность сахароснижающей терапии в рамках данного подисследования невозможно, так как контроль

гликированного гемоглобина на амбулаторном этапе выполняется лишь в единичных случаях.

При этом обоснованность активной диагностики НУО у пациентов перед плановой реваскуляризацией не вызывает сомнений. Понимание метаболического статуса пациента позволяет выбрать оптимальную тактику реваскуляризации (ЧКВ или КШ), обеспечить эугликемию в периоперационном периоде и интенсифицировать медикаментозное лечение на послеоперационном этапе.

В связи с этим следующим этапом исследования (проспективный протокол) стало активное выявление НУО среди пациентов перед плановым ЧКВ, оценка истинной распространенности НУО и их структуры, а также выявление оптимального диагностического алгоритма для верификации СД 2-го типа и предиабета. Для решения этих задач в исследование были отобраны 149 пациентов, имеющих показания для планового ЧКВ. Выборка проспективной части не отличалась от ретроспективной по основным клиничко-анамнестическим показателям. Всем пациентам без ранее установленного СД 2-го типа проводился ПГТТ, а также оценка новых маркеров углеводного обмена: фруктозамина и 1,5-ангидроглюцитолола. Методом активной диагностики выявлено 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, проведение активного скрининга НУО позволило больше выявить пациентов с СД 2-го типа (28,1 % исходно и 42,28 % при активном выявлении); предиабет выявлен по данным медицинской документации лишь у 3 (2 %) пациентов, активный скрининг позволил увеличить до 16 (10,7 %). Наконец, впервые выявлен 21 пациент с НГН.

Уровень концентрации фруктозамина  $>305$  мкмоль/л (AUC 0,793, 95,0 % ДИ 0,716–0,857) и уровень 1,5-АГ  $<15,5$  мкг/мл (AUC 0,609, 95,0 % ДИ 0,511–0,707) в настоящем исследовании ассоциировались с наличием СД. Таким образом, в настоящем исследовании подтверждена диагностическая ценность определения глюкозы плазмы натощак и HbA<sub>1c</sub> при СД и НГН, а также установлены

диагностические уровни фруктозамина и 1,5-АГ для диагностики СД у пациентов с ИБС и планируемым ЧКВ. Преимущество фруктозамина перед HbA1c в скорости его реагирования (позволяет определить гипергликемию, возникшую в течение 2–3 недель), а оба маркера могут быть использованы в тех клинических ситуациях, когда определение гликированного гемоглобина не информативно (анемии, гемотрансфузии).

Сравнение больных с СД 2-го типа и предиабетом (НТГ и НГН), проведенное в настоящем исследовании, позволило прийти к выводу о том, что пациенты с НТГ и НГН имеют ту же коморбидную патологию и сердечно-сосудистые осложнения, что и лица с СД 2-го типа. Это обстоятельство определяет актуальность активной диагностики и назначения терапии не только при наличии у пациента СД 2-го типа, но и различных форм предиабета. Нарушение углеводного обмена, оставаясь длительно не распознанным, значимо увеличивает риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для популяции пациентов, подвергающихся ЧКВ, активный скрининг НУО позволяет не только более объективно подойти к выбору способа реваскуляризации (ЧКВ или АКШ), но и сформировать эффективную программу вторичной профилактики сосудистых событий.

Известно, что морфология коронарной бляшки определяет риск развития острого коронарного события, а непосредственно на структуру бляшки оказывают самостоятельное влияние различные факторы, в том числе уровень гликемии. Исходя из этого научный и клинико-практический интерес представляет прижизненная оценка состояния коронарных бляшек у пациентов с различным статусом НУО. ВСУЗИ представляет собой современный метод получения данных о морфологии атеросклеротической бляшки прижизненно. Это делает возможным выявление нестабильных бляшек до развития у пациента ОКС и разработки персонализированной программы предотвращения коронарных катастроф. В подисследование вошли 58 пациентов, которым выполнено ВСУЗИ при индексной госпитализации и через 12 месяцев после планового ЧКВ.

По результатам настоящего подисследования, 46,5 % пациентов со стабильной ИБС имеют различные ВСУЗИ-предикторы неблагоприятных событий

и их комбинации, а 20,7 % от всех обследованных имеют сразу три ВСУЗИ-признака нестабильности бляшки (ТКФА, стеноз по площади  $>70,0$  %, площадь просвета сосуда  $<4$  мм<sup>2</sup>).

Нами не обнаружено различий между группами по полу, возрасту, распространенности ФР ССЗ в зависимости от наличия СД, однако при проведении корреляционного анализа была обнаружена положительная связь между уровнем гликемии после ПГТТ и липидным компонентом бляшки ( $r = 0,4908$ ,  $p = 0,033$ ). При выполнении исходной оценки бляшек с применением виртуальной гистологии показано, что процент фиброзного компонента статистически значимо ниже при наличии признаков не стабильности бляшки ( $54,9 \pm 10,2$  против  $66,4 \pm 15,8$ ;  $p = 0,02$ ), а некротический компонент более выражен ( $35,1 \pm 8,5$  против  $24,0 \pm 13,2$ ;  $p = 0,008$ ). Полученные результаты демонстрируют, что наличие НУО у пациента оказывает влияние на структуру интракоронарных атером, изменяя ее в сторону большей уязвимости.

Через 1 год при проведении ВСУЗИ-контроля обнаружено, что ранее выявленные бляшки имеют тенденцию к стабилизации, что предположительно связано с приверженностью к приему назначенной терапии, в том числе статинов, после проведения ЧКВ.

Таким образом, проведение подисследования с прижизненной визуализацией атеросклеротических бляшек в коронарных артериях в динамике позволило подтвердить значение раннего выявления НУО и контроля гликемии как фактора прогрессирования атеросклероза, а также протективное влияние приема статинов для стабилизации атером.

Персонификация прогноза в отношении различных неблагоприятных СС-событий при выполнении планового ЧКВ представляет большой практический интерес. Ряд авторов придерживаются мнения, что у пациентов с гипергликемией эндоваскулярные вмешательства уступают открытой реваскуляризации по частоте МАССЕ в отдаленном периоде наблюдения [61]. Однако результаты недавних исследований, проведенных с использованием современных стентов с лекарственным покрытием, показывают сопоставимость пациентов после ЧКВ и

КШ, особенно при условии контроля достижения целевых значений АД, гликемии, липидов и удовлетворительной приверженности к лекарственной терапии [267].

При анализе исходов годового периода после планового ЧКВ в собственном наблюдении у 33 (22,15 %) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные СС-события. Наиболее часто регистрировались случаи ЧКВ *de novo* (60,7 %), ОКС (18,18 %), а также ЧКВ рестеноза стента с развитием ОКС (12,12 %). Частота наступления любых кардиоваскулярных событий через год после планового ЧКВ оказалась статистически значимо выше у пациентов с СД 2-го типа – события развивались у каждого третьего пациента (у 28,5 % пациентов), несколько реже развивались неблагоприятные события в группе без НУО – у каждого четвертого (24 %). Наименьшее количество событий зарегистрировано в группе с предиабетом (8,3 %). При проведении сравнения только среди пациентов с верифицированными НУО было показано, что неблагоприятные события статистически значимо чаще регистрировались у пациентов более старшего возраста (65,5 года против 62,0 года;  $p = 0,06$ ), с более выраженным абдоминальным ожирением (ИМТ 37,7 кг/м<sup>2</sup> против 31,5 кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,015$ ).

В результате проведенного дискриминантного анализа для прогнозирования неблагоприятных событий (ОКС, ЧКВ рестеноза стента, ЧКВ *de novo*, ОНМК, кардиоваскулярной смерти) тенденция к статистической значимости была обнаружена для ОНМК. 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 95,0 % ДИ 0,716–1,000, для гликированного гемоглобина –  $0,926 \pm 0,024$  с 95,0 % ДИ 0,879–0,972. Для оценки влияния гликемии на риск ОНМК был выполнен дискриминантный анализ, который позволил определить пороговые значения гликемии и гликированного гемоглобина перед ЧКВ, превышение которых ассоциировано с повышением



риска ОНМК в течение года наблюдения. Повышенный риск наступления ОНМК в течение года имели пациенты с тощаковой гликемией более 7,15 ммоль/л (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) и HbA1C более 7,85 % (площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения ОНМК и значения функции составила  $0,926 \pm 0,024$  с 95,0 % ДИ 0,879–0,972).

Поскольку важность контроля гликемии в периоперационном периоде не только показана в собственных исследованиях, но и описана другими отечественными и зарубежными авторами, следующим этапом работы был поиск подхода к оптимизации гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа и показаниями к плановому ЧКВ. В подисследование были отобраны 40 пациентов с установленным СД 2-го типа, ранее не переносивших реваскуляризацию миокарда, имеющие показания к плановому ЧКВ (заключение кардиокоманды). Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы по 20 человек в каждой, сопоставимые по основным клинико-anamнестическим характеристикам. Пациенты из основной группы в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии на протяжении 4 недель до ЧКВ и в течение 1 года после получали 10 мг эмпаглифлозина, пациенты контрольной группы продолжали ранее назначенное лечение. Продолжительность подисследования составила 1 год. 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.

Прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут 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 ( $p = 0,008$ ). Важным эффектом препарата стала возможность значимо снижать

гликемию в течение месяца перед ЧКВ (средний уровень HbA1c снизился с 8,15 до 7,8 % на фоне приема 10 мг эмпаглифлозина,  $p < 0,001$ ). В группе сравнения статистически значимого изменения параметров гликемии не было: 32,43 % пациентов имели неудовлетворительный гликемический контроль через 12 месяцев исследования. Стоит отметить, что через 6 и 12 месяцев исследования показатели гликемии натощак, HbA1c и фруктозамина были статистически значимо ниже у пациентов, получавших эмпаглифлозин ( $p < 0,05$ ). Отмечена также хорошая переносимость препарата (низкая частота побочных эффектов), отсутствие эпизодов гипогликемии и безопасность в отношении почечной функции.

Оценка динамики концентрации маркеров почечной функции у пациентов с ИБС в сочетании с АГ и СД является важной задачей, особенно при проведении рентгенконтрастных процедур.

Оценка показателей функции почек (креатинин плазмы, СКФ, белок суточной мочи) в группах наблюдения выполнялась исходно, в перипроцедурном периоде для выявления ОПП и через полгода от выполнения ЧКВ. Группы исходно не различались по уровню креатинина и СКФ, а также не имели статистически значимых различий через полгода наблюдения. Вышесказанное свидетельствует о безопасности препарата с позиции почечной функции.

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 12,0 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, препарат не только имеет прямое гипогликемическое действие, но и оказывает нефропротективный эффект.

Существуют данные о том, что прием ингибиторов SGLT2 способствует снижению массы тела и оказывает положительное влияние на негликемический

метаболический статус (маркеры липидного обмена, провоспалительные цитокины). Доказано, что метаболическую активность в большей степени имеет висцеральная жировая ткань. Это послужило поводом для оценки объема и площади висцерального жира у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина.

В ходе наблюдения обнаружено, что в группе пациентов, получающих эмпаглифлозин, снижались объем и площадь общего абдоминального и висцерального жира, оцененных по МСКТ. В контрольной группе наблюдалось увеличение перечисленных показателей. Описанные различия были статистически не значимыми, однако эти результаты находят подтверждение в литературе. Влияние эмпаглифлозина на выраженность абдоминального ожирения является дополнительным положительным эффектом препарата, поскольку имеются литературные данные о влиянии выраженности висцерального ожирения на концентрацию провоспалительных маркеров и риск неблагоприятных событий у пациентов с коронарным атеросклерозом. При проведении сравнительного анализа годового этапа наблюдения в собственном исследовании 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,  $p = 0,047$ ; ПВЖ – 260 мм<sup>2</sup> vs 224 мм<sup>2</sup>,  $p = 0,059$ ). Гипогликемические и метаболические эффекты эмпаглифлозина в сочетании с профилем безопасности и хорошей переносимостью делают данный препарат перспективным инструментом для предоперационной подготовки пациентов к ЧКВ.

Наравне с СД 2-го типа распространенной коморбидностью у пациентов с ИБС является АГ. Повышенное АД – не только самостоятельный модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска, но и независимый предиктор ранних и поздних осложнений. Особое значение уровень АД и его вариабельность имеют при выполнении вмешательств с применением контрастного вещества. По данным различных авторов [30, 33, 38, 40, 89, 91, 196, 203, 229], частота КИ-ОПП может превышать 20,0 %, особенно если ее диагностика проводится с применением тонких маркеров повреждения почек (NGAL, IL-18, KIM-1, цистатин С). Динамические изменения концентрации указанных маркеров позволяют

определить повреждение почек до снижения СКФ, тем самым делая возможной раннюю диагностику и своевременную профилактику.

Для изучения динамики перипроцедурных показателей СМАД и возможности управления рисками КИ-ОПП было проведено подисследование, в которое включены 75 пациентов с СД 2-го типа и уровнем САД более 130 мм рт. ст. по данным суточного мониторирования. 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). 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.

Среднесуточные показатели АД в основной и контрольной группах на протяжении полугода наблюдения демонстрировали закономерные изменения. После выполнения ЧКВ через 1 месяц уровень АД снижался независимо от назначенной терапии, а через полгода вновь повышался. 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 (49,0 % и 51,0 % соответственно), однако на фоне приема АЗЛ-М уже через 1 месяц этот показатель соответствовал диапазону нормальных значений у 76,0 % пациентов, получавших АЗЛ-М, в то время как в контрольной группе остался на прежнем уровне и составил 53,0 %.

Пациенты характеризовались высокой частотой выявления ХБП: 50,7 % всех участников имели различную степень снижения СКФ на момент включения в исследование. Высокую и очень высокую протеинурию суммарно имели 35,2 % всех пациентов.

Среднее значение СКФ до ЧКВ составило  $80,05 \pm 21,18$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, после процедуры –  $77,37 \pm 17,05$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. В контрольной группе прирост

креатинина через 48 часов после вмешательства составил 4,8 %, в группе АЗЛ-М 4,9 %, снижение показателя СКФ – на 3,7 % и 3,4 % соответственно. Таким образом, при оценке рутинных методов снижения функции почек не обнаружено. Так, в течение 48 часов после ЧКВ наблюдалось увеличение концентрации NGAL в 3,6 раза в группе АЗЛ-М, в 4 раза – в контрольной группе.

Также обнаружено, что в раннем послеоперационном периоде происходит увеличение протеинурии, в группе АЗЛ-М – на 14,0 %, а в контрольной группе – на 30 % от исходных значений. Динамики концентрации IL-18 и KIM-1 в обеих группах отмечено не было. Динамика концентрации маркеров почечной функции оценивалась в ходе последовательных визитов на протяжении 6 месяцев наблюдения.

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 % ( $p < 0,001$ ). 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 %) ( $p < 0,001$ ). 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 % ( $p < 0,001$ ). Описанные различия статистически значимы. В отношении цистатина С и KIM-1 значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Нефропротективное действие БРА объясняется плеiotропными эффектами препарата, такими как натрийурез, вазодилатация, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [221]. Дополнительно БРА могут снижать ОПП, увеличивая его экспрессию АПФ2 в почках.

В настоящее время алгоритмы персонализированного выявления рисков и последующей их коррекции перед плановым ЧКВ не являются рутинной практикой (рисунки 14, 15). Однако клинический и экономический эффекты

внедрения подобного подхода приведет к значимому повышению качества медицинской помощи для пациентов со стабильной ИБС в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Подходы к выявлению рисков и их управлению, явившиеся результатом настоящего исследования, имеют важное научное и практическое значение для оптимизации оказания высокотехнологичной помощи этим пациентам.



Рисунок 14 – Алгоритм оценки риска у пациентов перед плановым чрескожным коронарным вмешательством

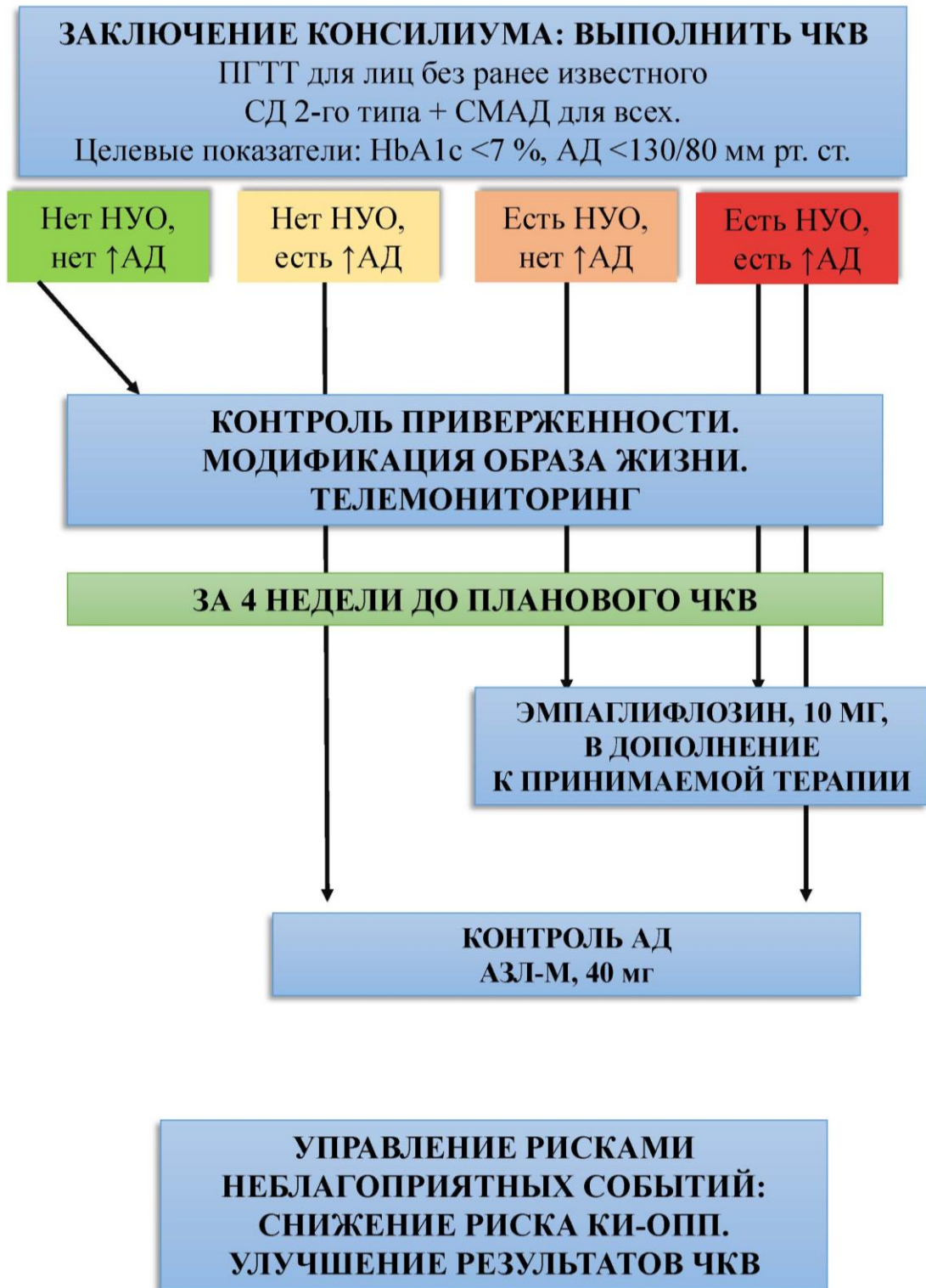


Рисунок 15 – Алгоритм управления рисками при выполнении планового чрескожного коронарного вмешательства

## ВЫВОДЫ

1. Фенотип пациента со стабильной ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством характеризуется высокой частотой выявления модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (АГ – у 92,5 %; ожирение – у 48,0 %, курение – у 20,8 %), недостижением у 60,0 % пациентов целевых значений артериального давления и у 45,6 % липидных показателей на фоне низкой приверженности к медикаментозной терапии (доля пациентов, принимающих 4-компонентную 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 10,07 %, 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 83,0 % пациентов (соответствующий показатель в группе сравнения – 69,0 %,  $p = 0,008$ ).

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 12,0 % ( $p < 0,05$ )).

8. Терапия эмпаглифлозином в течение года после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом ассоциирована 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 51,0 до 76,0 %), 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 %), снижение концентрации в моче интерлейкина-18 на 16,9 % (в группе контроля – увеличение на 7,1 %) и увеличение среднего значения соотношения альбумин/креатинин мочи на 37,5 % (в группе контроля – увеличение на 96,15 %) 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 тощачковой гликемии и HbA1c.

3. Лицам с ранее установленным, а также пациентам с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, нуждающимся 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 контрастиндуцированного 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 контрастиндуцированного 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 СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЖТ – абдоминальная жировая ткань  
АЗЛ – азилсартана медоксомил  
АКШ – аортокоронарное шунтирование  
АТ – ангиотензин  
АУ – альбуминурия  
БАБ –  $\beta$ -блокаторы  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина  
ВГ – вариабельность гликемии  
ВЖТ – висцеральная жировая ткань  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия  
ДИ – доверительный интервал  
ЕОК – Европейское общество кардиологов  
ЖЭС – индекс атерогенности  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ – интерлейкин  
ИИ – ишемический инсульт  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
КА – коронарные артерии  
КАГ – коронароангиография  
КИ-ОПП – контрастиндуцированное острое почечное повреждение  
КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левая коронарная артерия  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
МАУ – микроальбуминурия  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НАД – никотинамидадениндинуклеотид  
НГН – нарушение гликемии натощак  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
НУО – нарушения углеводного обмена  
ОА – огибающая артерия  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОБ – окружность бедер  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПП – острое почечное повреждение  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
ПВЖ – площадь висцерального жира  
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест  
ПД – почечная дисфункция  
ПЖТ – подкожная жировая ткань  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия  
ПНА – передняя нисходящая артерия  
ППГ – постпрандиальная гликемия  
ППЖ – площадь подкожного жира

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СЛП – стент с лекарственным покрытием  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СРБ – с-реактивный белок  
СС – сердечно-сосудистый  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистые события  
ТГ – триглицериды  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома  
ТП – трепетание предсердий  
ТФН – толерантность к физической нагрузке  
ФВ – фракция выброса  
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФР – фактор риска  
ФРК – фракционный резерв кровотока  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ХС – холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография

ЭССЕ – «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации»

ЭХОКГ – эхокардиография

BARI – Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

CASS – Coronary artery surgery study

CKD – Chronic Kidney Disease

COVID – Coronavirus disease

DAPA-CKD – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DARE – Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19

ECSS – European Coronary Surgery Study

EMPA-REG – Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

FAME – Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation

НОМА – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности

HU – единица Хаунсфилда

IL – интерлейкин

IR – инсулинорезистентность

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM – kidney injury moleculeL-FABP – белок, связывающий жирные кислоты

MACE – major adverse cardiovascular events

NAG – N-Acetylglucosamine

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin

SD – среднее квадратическое отклонение

SUGAR – amphilimus- vs. zotarolimus-eluting stents in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease

TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

UACR – urine Albumin-Creatinine Ratio



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдрахманова, А. И. Применение перфузионной томосцинтиграфии миокарда при безболевогой ишемии миокарда (обзор литературы) / А. И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров, Н. А. Цибулькин // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 5. – С. 340–347.
2. Актуальные аспекты заболеваемости населения Сибирского Федерального округа. Информационный бюллетень. – Новосибирск: Федеральное бюджетное учреждение науки Роспотребнадзора, 2019. – 119 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – М.: 2021. – Вып. 10. – 222 с.
4. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению / Н. В. Лиходей, М. Ф. Калашникова, Е. М. Лиходей, В. В. Фадеев // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 5–14.
5. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю. И. Рагино, Е. В. Стрюкова, И. С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 26–29.
6. Батюшин, М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина / М. М. Батюшин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1S. – С. 62–67.
7. Безденежных, Н. А. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 2 / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 5. – С. 146–152.

8. Беялов, Ф. И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек / Ф. И. Беялов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 409–415.
9. Берштейн, Л. Л. Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA / Л. Л. Берштейн, Е. В. Збышевская, В. Е. Гумерова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. – С. 117–124.
10. Брель, Н. К. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения / Н. К. Брель, А. Н. Коков, О. В. Груздева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 4. – С. 3–8.
11. Вершинина, Е. О. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях / Е. О. Вершинина, А. Н. Репин // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Т. 31, № 3. – Р. 61–67.
12. Вершинина, Е. О. Отдаленные исходы плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях / Е. О. Вершинина, А. Н. Репин // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 5–13.
13. Вершинина, Е. О. Предикторы отдалённых фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств / Е. О. Вершинина, А. Н. Репин // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 34–43.
14. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией / С. А. Миронова, Ю. С. Юдина, М. В. Ионов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 44–51.
15. Влияние висцерального ожирения и адипокинового статуса на функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией, ожирением и хронической сердечной недостаточностью / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, С. В. Фабрицкая, Ю. А. Рындина // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 6. – С. 39–48.

16. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами / С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, В. В. Цома [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 70–79.
17. Голухова, Е. З. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий / Е. З. Голухова, Е. В. Кузнецова // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 406–413.
18. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
19. 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 [и др.] // Сердце. – 2017. – Т. 16, № 4 (96). – С. 253–259.
20. 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 [и др.] // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12, № 3. – Р. 211–224.
21. Добрынина, И. С. Оценка когнитивных нарушений у пациентов сахарным диабетом II типа и их влияние на приверженность к терапии / И. С. Добрынина, И. О. Алёхин, А. В. Разворотнев // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 4–9.
22. Дружилов, М. А. Роль глифлозинов в терапии синдрома висцерального ожирения / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 89–96.
23. Жернакова, Ю. В. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в

- Российской Федерации и Республике Казахстан / Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 6–12.
24. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Хорлампенко, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 2311.
25. Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения / Р. Н. Ахтереев, А. С. Галявич, Л. В. Балеева, З. М. Галеева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 35–38.
26. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 53–60.
27. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области / А. А. Низов, Е. И. Сучкова, О. В. Дашкевич, Т. П. Трунина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 70–75.
28. Карева, Е. Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? / Е. Н. Карева // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 11-21.
29. Кириченко, А. А. Сартаны и проблема коморбидности / А. А. Кириченко // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 1-2. – С. 110–114.
30. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / А. В. Смирнов, А. В. Ватазин, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10–84.
31. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66.
32. Контраст-индуцированная нефропатия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам: диагностическая роль

- сывороточного NGAL / В. Н. Каретникова, В. В. Калаева, М. В. Евсеева [и др.] // Сердце. – 2017. – Т. 16, № 3 (95). – С. 177–184.
33. Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность / О. Ю. Миронова, И. И. Староверов, О. А. Сивакова, В. В. Фомин // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 9. – С. 44–48.
34. Корбут, А. И. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете / А. И. Корбут, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 75–84.
35. 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.
36. Лебедев, Д. А. Маркеры фиброза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний: результаты проспективного исследования / Д. А. Лебедев, А. Ю. Бабенко // РМЖ. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 3–6.
37. Леонова, М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана / М. В. Леонова. // Медицинский совет. – 2014. – № 17. – С. 66–71.
38. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых / С. А. Миронова, Ю. С. Юдина, М. В. Ионов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 2. – Р. 223-236.
39. Микроальбуминурия как ранний диагностический, клинический и прогностический маркер при артериальной гипертензии. / Ш. И. Нурматов, Ф. К. Зокиров, Б. В. Курбанов [и др.] // Colloquium-journal. – 2019. – № 16-5 (40). – С. 36–40.
40. Миронова, О. Ю. Контраст-индуцированная нефропатия у больных стабильной ишемической болезнью сердца и однолетний прогноз /

- О. Ю. Миронова, О. А. Сивакова, В. В. Фомин // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 3 (32). – С. 100–105.
41. Морозова, Т. Е. Артериальная гипертензия у больных с сахарным диабетом. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 72-77.
42. Нарушения углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством: значение активного выявления / Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 24.
43. Недогода, С. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики / С. В. Недогода, А. В. Сабанов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 11. – Р. 100–109.
44. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение / Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина, А. А. Хорлампенко [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 69–74.
45. Особенности тактики ведения амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью в городе Красноярске / М. А. Храмченко, А. Д. Карпенкова, М. М. Петрова, Д. С. Каскаева // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5 (125). – С. 63–69.
46. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С. 18–22.
47. Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства / С. В. Авдошина, М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 12S. – С. 46–56.

48. Петросян, К. В. Отчет о научно-практической работе отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов за 2019 год / К. В. Петросян // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2020. – Т. 21, № 6. – С. 757–764.
49. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 40–48.
50. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 / О. П. Ротарь, К. М. Толкунова, В. Н. Солнцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 98–108.
51. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в Тюменской области / А. Ю. Ефанов, И. М. Петров, Ю. А. Петрова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 43–48.
52. Приверженность к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня когнитивного статуса / О. В. Малева, О. А. Трубникова, Т. В. Куприянова [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 10. – С. 53.
53. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с "виртуальной гистологией" в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Захаров, М. С. Мичурова, С. А. Терехин [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 12. – С. 41–46.
54. Профилактика перипроцедурного повреждения почек нагрузочными дозами статинов при плановых чрескожных коронарных вмешательствах / Е. О. Вершинина, А. Н. Репин, В. В. Удут, М. С. Тимофеев // Кардиология. – 2018. – Т. 58, S5. – Р. 20–29.

55. Пути повышения эффективности медикаментозной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / В. В. Кашталап, О. Л. Барбараш, М. В. Зыков [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 12–17.
56. Пьяных, О. П. Многофакторное управление сахарным диабетом 2 типа у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском / О. П. Пьяных // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 10, № 3 (36). – С. 75–81.
57. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть i): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 5–22.
58. Резолюция совещания экспертов Сибирского федерального округа "эмплаглифлозин и сердечная недостаточность" по результатам исследования Emperor-reduced / О. Л. Барбараш, А. А. Гарганеева, Н. Г. Гоголашвили [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 103–108.
59. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа / И. Е. Чазова, М. В. Шестакова, Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 7–45.
60. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2019 год / Б. Г. Алесян, А. М. Григорьян, А. В. Стаферов, Н. Г. Карапетян // Эндоваскулярная хирургия. – 2020. – Т. 7, № 2, Спец. вып. – С. 5–230.
61. Роль впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 344–355.



62. Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека / П. В. Пигаревский, О. Г. Яковлева, С. В. Мальцева, В. А. Гусева // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 7–12.
63. Салухов, В. В. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском / В. В. Салухов, Т. Ю. Демидова // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 494–510.
64. Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска / О. А. Кошельская, О. А. Журавлева, И. В. Кологривова, Н. Ю. Марголис // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 50–60.
65. Седых, Д. Ю. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда / Д. Ю. Седых, Г. П. Петров, В. В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 15–25.
66. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 8. – С. 7–37.
67. Смирнов, А. В. Острое повреждение почек. Часть 1 (проект, 2019 г.) / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 67-95.
68. Смирнов, А. В. Острое повреждение почек. Часть II / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 96–133.
69. Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций) / А. Г. Евдокимова, А. А. Голикова, Р. И. Стрюк, Е. Г. Лобанова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 69–77.

70. Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза / А. Ю. Филатова, И. В. Ромасов, А. В. Потехина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 10–16.
71. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201–250.
72. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике / В. М. Горбунов, Ю. А. Карпов, Е. В. Платонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 121–129.
73. Томилова, Д. И. Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием / Д. И. Томилова, Ю. А. Карпов, В. В. Лопухова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 8. – С. 7–12.
74. Троицкая, Е. А. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Е. А. Троицкая, Е. С. Старостина, Ж. Д. Кобалава // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 74–81.
75. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы / Е. С. Осипова, Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, В. А. Елыкомов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 34–39.
76. Шальнова, С. А. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России / С. А. Шальнова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 209–215.

77. Шамес, Д. В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании / Д. В., Шамес // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 116–123.
78. Шестакова, М. В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / М. В. Шестакова, И. Е. Чазова, Е. А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 24–29.
79. Шумилова, Н. А. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты / Н. А. Шумилова, С. И. Павлова // Acta Medica Eurasica. – 2019. – № 1. – С. 44–51.
80. Щелкановцева, Е. С. Маркеры острого повреждения почек. Перспективы их применения в практической деятельности / Е. С. Щелкановцева, О. Ю. Миронова, В. В. Фомин // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 15–19.
81. Экспериментальное исследование патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и возможности их коррекции с помощью азилсартана / В. И. Петренко, А. В. Кубышкин, И. И. Фомочкина [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 21–27.
82. Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа. (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования) / А. Г. Овчинников, А. А. Борисов, К. Ю. Жеребчикова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 60–73.
83. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 34. – P. 2949–3003.
84. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 87–165.

85. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 1953–2041.
86. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104.
87. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407–477.
88. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 255–323.
89. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
90. A novel risk assessment model of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes / Z. F. Yao, H. Shen, M. N. Tang [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2021. – Vol. 128, № 2. – P. 305–314.
91. A prospective study on the incidence of contrast-associated acute kidney injury after recanalization of chronic total coronary occlusions with contemporary interventional techniques / G. S. Werner, S. Lorenz, K. Yaginuma [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 337. – P. 38–43.
92. A randomized comparison of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: 4-year clinical outcomes of DES-DIABETES (drug-eluting stent in patients with DIABETES mellitus) trial / S. W. Lee, S. W. Park, Y. H. Kim [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 310–316.

93. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. T. Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2103–2116.
94. A simple risk score model for predicting contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with diabetes / J. F. Zeng, S. Q. Chen, J. F. Ye [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2019. – Vol. 23, № 7. – P. 969–981.
95. Achieving Optimal Medical Therapy: Insights From the ORBITA Trial / M. Foley, C. A. Rajkumar, M. Shun-Shin [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – e017381.
96. Akboga, M. K. Predictors of In-Stent Restenosis / M. K. Akboga, S. Yilmaz // *Angiology.* – 2019. – Vol. 70, № 3. – P. 279.
97. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. 13–27.
98. Angiotensin II Receptor Blockers but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Are Associated With a Reduced Risk of Acute Kidney Injury After Major Surgery / S. Y. Yang, T. M. Huang, T. S. Lai [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12, № 6. – 662301.
99. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril / G. Bönner, G. L. Bakris, D. Sica [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 479–486.
100. Assessment and management of blood pressure variability / G. Parati, J. E. Ochoa, C. Lombardi [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 143–155.
101. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis / X. Cai, Y. Zhang, M. Li [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 370. – m2297.
102. Association of coronary microvascular endothelial dysfunction with vulnerable plaque characteristics in early coronary atherosclerosis / S. Godo, M. T. Corban, T. Toya [et al.] // *EuroIntervention.* – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 387–394

103. Atherosclerosis Specific Features in Chronic Kidney Disease (CKD) / A. V. Poznyak, N. K. Sadykhov, A. G. Kartuesov, [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 9. – 2094.
104. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial / J. S. Hochman, H. R. Reynolds, S. Bangalore [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 273–286.
105. Baseline predictors of low-density lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure goal attainment after 1 year in the ISCHEMIA trial / J. D. Newman, K. P. Alexander, X. Gu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2019. – Vol. 12, № 11. – e006002.
106. Biodegradable polymer drug-eluting stent vs. contemporary durable polymer drug-eluting stents in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Bavishi, Y. Chugh, T. Kimura [et al.] // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 81–88.
107. Blood Pressure Levels at the Time of Percutaneous Coronary Revascularization and Risk of Coronary In-Stent Restenosis / G. Tocci, E. Barbato, R. Coluccia [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 509–518.
108. Boden, W. E. Interpreting the results of the COURAGE trial: a non-interventionalist perspective / W. E. Boden // *Rev. Cardiovasc. Med*. – 2009. – № 10, Suppl 2. – P. S34–44.
109. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // *Am. Heart J*. – 2008. – Vol. 156, № 3. – P. 528-536, 536.e1-5.
110. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 644–657.
111. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced / F. Zannad,

- J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 4. – P. 310–321.
112. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis / E. P. Navarese, A. J. Lansky, D. J. Kereiakes [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 45. – P. 4638–4651.
113. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1413–1424.
114. Carriazo, S. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology / S. Carriazo, M. Vanessa Perez-Gomez, A. Ortiz // *Clin. Kidney J.* – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 504–509.
115. Carvalho, L. S. F. Cystatin C as a Candidate Biomarker of Cardiovascular Outcomes: Too Near, but too Far from Reality / L. S. F. Carvalho, T. Q. A. Silva, O. R. Coelho-Filho // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2018. – Vol. 111, № 6. – P. 808–809.
116. Chazova, I. E. An international multicenter observational non-interventional prospective study of the efficacy of azilsartan medoxomil in overweight or obese patients with arterial hypertension (CONSTANT) / I. E. Chazova, Y. V. Zhernakova // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 185–193.
117. Cho, E. The Pathophysiology and the Management of Radiocontrast-Induced Nephropathy / E. Cho, G. J. Ko // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 180.
118. Chow, B. S. M. Angiotensin II Type 2 Receptor (AT2R) in Renal and Cardiovascular Disease / B. S. M. Chow, T. J. Allen // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2016. – Vol. 130, № 15. – P. 1307–1326.
119. Comparative Trends in Percutaneous Coronary Intervention in Japan and the United States, 2013 to 2017 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 11. – P. 1328–1340.

120. Comparison of Different Hydration Strategies in Patients with Very Low-Risk Profiles of Contrast-Induced Nephropathy / S. Miao, Z. K. Xue, Y. R. Zhang [et al.] // *Med. Sci Monit.* – 2021. – Vol. 27. – e929115.
121. Comparison of optical coherence tomography-guided versus intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: Rationale and design of a randomized, controlled OCTIVUS trial / D. Y. Kang, J. M. Ahn, H. Park [et al.] // *Am. Heart J.* – 2020. – Vol. 228. – P. 72–80.
122. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study / H. Rakugi, K. Enya, K. Sugiura, Y. Ikeda // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 552–558.
123. Contemporary use of and outcomes associated with ultra-low contrast volume in patients undergoing percutaneous coronary interventions / H. S. Gurm, M. Seth, S. R. Dixon [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 93, № 2. – P. 222–230.
124. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment / H. Ullrich, M. Olschewski, T. Münzel [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2021. – Vol. 118, № 38. – P. 637–644.
125. Cui, Q. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: a meta-analysis / Q. Cui, N. A. Naikoo // *Afr. Health Sci.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 2121–2129.
126. Development and Validation of a Model for Predicting the Risk of Acute Kidney Injury Associated With Contrast Volume Levels During Percutaneous Coronary Intervention / C. Huang, S. X. Li, S. Mahajan [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2, № 11. – e1916021.
127. Diabetes and restenosis / S. Wilson, P. Mone, U. Kansakar [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 23.
128. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement / S. Elezi, A. Kastrati, J. Pache [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32, № 7. – P. 1866–1873.



129. Diabetic heart disease: A clinical update / J. Rajbhandari, C. J. Fernandez, M. Agarwal [et al.] // *World J. Diabetes.* – 2021. – Vol. 12, № 4. – P. 383–406.
130. Does serum kidney injury molecule-1 predict early diabetic nephropathy: A comparative study with microalbuminuria / D. Balu, V. Krishnan, V. Krishnamoorthy [et al.] // *Ann. Afr. Med.* – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 136–139.
131. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME / P. Pellicori, A. P. Ofstad, D. Fitchett [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 3401-3407.
132. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome) / M. Leoncini, A. Toso, M. Maioli [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 71-79.
133. Effect of a Contrast Modulation System on Contrast Media Use and the Rate of Acute Kidney Injury After Coronary Angiography / R. Mehran, M. Faggioni, J. Chandrasekhar [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2018. – Vol. 11, № 16. – P. 1601-1610.
134. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study / B. Gaborit, P. Ancel, A. E. Abdullah [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 57.
135. Effect of Evolocumab on Complex Coronary Disease Requiring Revascularization / K. Oyama, R. H. M. Furtado, A. Jr. Fagundes [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 3. – P. 259-267.
136. Effect of Losartan Versus Candesartan on Uric Acid, Renal Function, and Fibrinogen in Patients With Hypertension and Hyperuricemia Associated With Diuretics / B. L. Rayner, Y. A. Trinder, D. Baines, [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 208-213.
137. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and

- meta-analysis / T. Toyama, B. L. Neuen, M. Jun [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 1237-1250.
138. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial / O. Mosenzon, S. D. Wiviott, A. Cahn [et al.] // *Lancet. Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 606-617.
139. Effects of empagliflozin on first plus recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME trial / D. K. McGuire, B. Zinman, S. E. Inzucchi [et al.] // *Lancet. Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 949-959.
140. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial / D. Z. I. Cherney, B. Zinman, S. E. Inzucchi [et al.] // *Lancet. Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 610-621.
141. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials / D. Z. I. Cherney, H. J. L. Heerspink, R. Frederich [et al.] // *Diabetologia.* – 2020. – Vol. 63, № 6. – P. 1128-1140.
142. Effects of Preoperative HbA1c Levels on the Postoperative Outcomes of Coronary Artery Disease Surgical Treatment in Patients with Diabetes Mellitus and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Wang, X. Luo, X. Jin [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2020. – 2020. – 3547491.
143. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis / P. A. Sarafidis, P. C. Stafylas, A. I. Kanaki, A. N. Lasaridis // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, № 8. – P. 922-929.
144. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: a 24-week, randomized, open-label,

- prospectivestudy / C. V. Rizos, H. J. Milionis, M. S. Kostapanos [et al.] // Clin. Ther. – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 492-505.
145. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. / K. R. Bainey, S. Rahim, K. Etherington [et al.] // Am. Heart J. – 2015. – Vol. 170, № 1. – P. 110-116.
146. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial / A. Levin, V. Perkovic, D. C. Wheeler [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. 1433-1444.
147. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes / C. Wanner, S. E. Inzucchi, J. M. Lachin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375, № 4. – P. 323-334.
148. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebocontrolled trial / H. U. Haring, L. Merker, E. Seewaldt-Becker [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 1650-1659.
149. Empagliflozin for Patients With Presumed Resistant Hypertension: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial / J. P. Ferreira, D. Fitchett, A. P. Ofstad [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2020. – Vol. 33, № 12. – P. 1092-1101.
150. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial / EMPA-KIDNEY Collaborative Group // Nephrol. Dial. Transplant. – 2022. – Vol. 37, № 7. – P. 1317-1329.
151. Enhanced outcomes for coronary artery disease obtained by a multidisciplinary heart team approach / M. Yamasaki, K. Abe, R. Horikoshi [et al.] // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2019. – Vol. 67, № 10. – P. 841-848.

152. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Authors/Task Force Members; L. Rydén, P. J. Grant [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 39. – P. 3035-3087.
153. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 7. – P. 1359-1366.
154. Ferrannini, E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A «thrifty substrate» hypothesis / E. Ferrannini, M. Mark, E. Mayoux // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, № 7. – P. 1108-1114.
155. Georgiopoulos, G. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study / G. Georgiopoulos, V. Katsi, D. Oikonomou // *Front. Pharmacol.* – 2016. – № 7. – P. 235.
156. Glycemic Efficacy and Metabolic Consequences of an Empagliflozin Add-on versus Conventional Dose-Increasing Strategy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin and Sulfonylurea / Y. Shin, J. H. Moon, H. J. Chin [et al.] // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 329-338.
157. Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Short-Term Outcome in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Observational Pilot Study / A. Nusca, A. Lauria Pantano, R. Melfi [et al.] // *J. Diabetes. Res.* – 2015. – 2015. – 250201.
158. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting / S. E. Kassaian, H. Goodarzynejad, M. A. Boroumand [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – № 11. – P. 82.
159. Glycosylated hemoglobin levels and the risk for contrast-induced nephropathy in diabetic patients undergoing coronary arteriography/percutaneous coronary

- intervention / H. Zhang, H. Fu, X. Fu [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 206.
160. Gujjar, A. R. Diabetes and Stroke: More than just accelerated atherosclerosis? / A. R. Gujjar // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. e261-e263.
161. Gupta, P. K. Predictor of in-stent restenosis in patients with drug-eluting stent (PRIDE)- a retrospective cohort study / P. K. Gupta, J. Balachander // *Clin. Investig. Arterioscler.* – 2021. – Vol. 33, № 4. – P. 184-194.
162. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial / S. S. Brar, V. Aharonian, P. Mansukhani [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9931. – P. 1814-1823.
163. Hafiane, A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies / A. Hafiane // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 26.
164. Hattori, S. Anti-inflammatory effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and insulin resistance / S. Hattori // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2018. – Vol. 10. – P. 93.
165. Hemoglobin A1c and cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention: insights from a large single-center registry / U. Baber, L. Azzalini, R. Masoomi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. 388-397.
166. Imaging- and physiology-guided percutaneous coronary intervention without contrast administration in advanced renal failure: a feasibility, safety, and outcome study / Z. A. Ali, Galougahi K. Karimi, T. Nazif [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 40. – P. 3090-3095.
167. Impact of Diabetes on Stroke Risk and Outcomes: Two Nationwide Retrospective Cohort Studies / C. C. Liao, C. C. Shih, C. C. Yeh [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 52. – e2282.
168. Impact of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor use on clinical outcomes after cardiac surgery / M. Ouzounian, K. J. Buth, L. Valeeva [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93, № 2. – P. 559-564.

169. Impact of pre-procedural blood pressure on long-term outcomes following percutaneous coronary intervention / J. Warren, S. Nanayakkara, N. Andrianopoulos [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 22. – P. 2846-2855.
170. Incidence and Characteristics of Late Catch-Up Phenomenon Between Sirolimus-Eluting Stent and Everolimus-Eluting Stent: A Propensity Matched Study / N. Kobayashi, Y. Ito, M. Nakano [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2015. – Vol. 28, № 6. – P. 551-562.
171. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals / X. Zeng, G. M. McMahon, D. W. Bates, S. S. Waikar // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 12-20.
172. Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Following Percutaneous Coronary Intervention / M. Alkhouli, F. Alqahtani, A. Tarabishy [et al.] // *JACC Cardiovascular Interventions.* – 2019. – Vol. 12, № 15. – P. 1497-1506.
173. Increased risk of cardiovascular mortality by strict glycemetic control (pre-procedural HbA1c < 6.5 %) in Japanese medically-treated diabetic patients following percutaneous coronary intervention: a 10-year follow-up study / T. Funamizu, H. Iwata, Y. Nishida [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 21.
174. Incremental role of glycaemic variability over HbA1c in identifying type 2 diabetic patients with high platelet reactivity undergoing percutaneous coronary intervention / A. Nusca, D. Tuccinardi, C. Proscia [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 147.
175. Independent ischemic stroke risk factors in older Americans: a systematic review / J. Singer, D. Gustafson, C. Cummings [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 3392-3407.
176. Influence of LDL-Cholesterol Lowering on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Revascularization / M. E. Farkouh,

- L. C. Godoy, M. M. Brooks [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 19. – P. 2197-2207.
177. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease / D. J. Maron, J. S. Hochman, H. R. Reynolds [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1395-407.
178. Intravascular Imaging Guidance Reduce 1-Year MACE in Patients Undergoing Rotablator Atherectomy-Assisted Drug-Eluting Stent Implantation / N. Wongpraparut, P. Bakoh, K. Anusonadisai [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – 768313.
179. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation with IVUS guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial / J. Jr. Mariani, C. Guedes, P. Soares [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* – 2014. – Vol. 7, № 11. – P. 1287-1293.
180. Kaul, S. Improved Prospects for IVUS in Identifying Vulnerable Plaques? / S. Kaul, G. A. Diamond // *JACC Cardiovascular. Imaging.* – 2012. – Vol. 5, № 3, Suppl. – P. S106-110.
181. Kawada, T. Dyslipidemia, chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular disease, and statins / T. Kawada // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 569-570.
182. Keller, P. F. Diabetes and acute coronary syndromes / P. F. Keller, D. Carballo, M. Roff // *Minerva Medica.* – 2010. – Vol. 101, № 2. – P. 81-104.
183. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // *Nephron. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 179-184.
184. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group // *Kidney Int. Suppl.* 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1-59.

185. Koskinas, K. C. Lipid-lowering therapy and percutaneous coronary interventions / K. C. Koskinas, F. Mach, L. Räber // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 16, № 17. – P. 1389-1403.
186. Kumar, A. The stenotic vulnerable plaque: Identifying the substrate of acute coronary syndromes / A. Kumar, A. A. Giannopoulos, Y. S. Chatzizisis // *Atherosclerosis*. – 2021. – Vol. 320. – P. 95-97.
187. Kwon, A. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review / A. Kwon, G. H. Kim // *Clin. Ther.* – 2020. – Vol. 42, № 7. – P. 1390-1403.
188. Lee, S. H. Hidden Risks behind Normal Fasting Glucose : Is It Significant? / S. H. Lee // *Diabetes Metab. J.* – 2018. – Vol. 42, № 3. – P. 196-197.
189. L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures / M. Zdziechowska, A. Gluba-Brzózka, A. R. Poliwczak [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2020. – Vol. 52, № 11. – P. 2135-2143.
190. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry / K. Kotseva, G. De Backer, D. De Bacquer [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26, № 8. – P. 824-835.
191. Long term prognostic implication of newly detected abnormal glucose tolerance among patients with stable cardiovascular disease: a population-based cohort study / M. Kabootari, S. Asgari, S. M. Ghavam [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 277.
192. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in chronic kidney disease / G. L. Bakris, L. Zhao, S. Kupfer [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 694-702.
193. Long-Term Outcomes of In-Stent Restenosis Percutaneous Coronary Intervention among Medicare Beneficiaries / H. Tamez, E. A. Secemsky, L. R. Valsdottir [et al.] // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 17, № 5. – e380-e387.



194. McCullough, P. A. Contrast-induced acute kidney injury / P. A. McCullough // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 15. – P. 1419-1428.
195. Mehran in-stent restenosis classification adapted for coronary bifurcations: the impact on 4-year follow-up from randomized clinical studies POLBOS I and II / J. Bil, R. J. Gil, A. Kern [et al.] // *Postepy Kardiol. Interwencyjnej.* – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 299-303.
196. Mehran, R. Contrast-Associated Acute Kidney Injury / R. Mehran, G. D. Dangas, S. D. Weisbord // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 22. – P. 2146-2155.
197. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, J. F. E. Mann // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148, № 1. – P. 30-48.
198. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data / S. J. Head, M. Milojevic, J. Daemen [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10124. – P. 939-948.
199. Myocardial Ischemia and Diabetes Mellitus: Role of Oxidative Stress in the Connection between Cardiac Metabolism and Coronary Blood Flow / P. Severino, A. D'Amato, L. Netti [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2019. – 2019. – 9489826.
200. Myocardial Revascularization Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective / M. J. Mack, J. J. Squiers, B. W. Lytle [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 4. – P. 365-383.
201. National Cardiovascular Data Registry-Acute Kidney Injury (NCDRI) vs. Mehran risk models for prediction of contrast-induced nephropathy and need for dialysis after coronary angiography in a German patient cohort / C. Parco, M. Brockmeyer, L. Kosejian [et al.] // *J. Nephrol.* – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 1491-1500.
202. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker for Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prospective Observational Analysis / A. K. Sahu, P. K. Goel, R. Khanna [et al.] // *Indian. J. Nephrol.* – 2022. – Vol. 32, № 3. – P. 247-255.

203. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children / R. Hirsch, C. Dent, H. Pfriem [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 2089-2095.
204. One Year Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Diabetics With Stable Ischemic Heart Disease: A Single-Center Comparative Study / M. Adil, I. Khan, Z. Hassan [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – e12731.
205. Oral glucose tolerance test does not affect degree of hemoglobin glycation as measured by routine assay / N. Gilliéron, A. Hemmerle, T. Lung [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2020. – Vol. 81, № 6. – P. 545-550.
206. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? / B. R. Chaitman, M. Mori Brooks, K. Fox, T. F. Luscher // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 11. – P. 965.
207. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus and in-stent restenosis: insights from the randomized DARE trial / B. E. Claessen, J. P. Henriques, J. Vendrik [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 93, № 2. – P. 216-221.
208. Paclitaxel-eluting versus everolimus-eluting coronary stents in diabetes / U. Kaul, S. Bangalore, A. Seth [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 18. – P. 1709-1719.
209. Pan, X. Cholesterol Metabolism in Chronic Kidney Disease: Physiology, Pathologic Mechanisms, and Treatment / X. Pan // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – Vol. 1372. – P. 119-143.
210. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week / T. Doenst, A. Haverich, P. Serruys [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 8. – P. 964-976.
211. PCV66 Pharmacoeconomic Analysis of Azilsartan Medoxomil in Patients With Arterial Hypertension: Comparison With Valsartan, Telmisartan, Losartan and Irbesartan in the Mexican Context / A. J. Zamora Muciño-Arroyo, J. G. Gay-Molina, J. Chiu-Ugalde [et al.] // *Value in Health.* – 2012. – Vol. 15, № 7. – P. A374.

212. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial / R. Al-Lamee, D. Thompson, H. M. Dehbi [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10115. – P. 31-40.
213. Performance of a pre-procedural Mehran score to predict acute kidney injury after percutaneous coronary intervention / A. Blanco, F. Rahim, M. Nguyen [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 23-29.
214. Perioperative Acute Kidney Injury / S. D. Gumbert, F. Kork, M. L. Jackson [et al.] // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 132, № 1. – P. 180-204.
215. Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention for Focal and Diffuse Patterns of Stable Coronary Artery Disease / C. A. Rajkumar, M. Shun-Shin, H. Seligman [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2021. – Vol. 14, № 8. – e009891.
216. Planer, D. Comparison of everolimus and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system) and COMPARE (a trial of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice) trials / D. Planer, P. C Smits, D. J. Kereiakes // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2011. – Vol. 4, № 10. – P. 1104-1115.
217. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology / T. Kovarnik, Z. Chen, G. S. Mintz [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 156.
218. Prediabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events / R. Mando, M. Waheed, A. Michel [et al.] // *Ann. Med.* – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 2090-2098.
219. Predictive value of preprocedural albuminuria for contrast-induced nephropathy non-recovery in patients undergoing percutaneous coronary intervention / H. Chen, Z. You, S. Zhang [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2021. – Vol. 53, № 12. – P. 2603-2610.

220. Predictors and outcomes of neoatherosclerosis in patients with in-stent restenosis / D. Nakamura, T. Dohi, T. Ishihara [et al.] // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 489-496.
221. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery / S. G. Coca, A. X. Garg, M. Swaminathan [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant*. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 2787-2799.
222. Preoperative Fasting Blood Glucose Levels and the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Diabetes and Pre-diabetes Undergoing Coronary Arteriography or Percutaneous Coronary Intervention: A Cross-Sectional Study / P. Zhang, H. Fu, J. Liu [et al.] // *Angiology*. – 2022. – Vol. 73, № 7. – P. 660-667.
223. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Central Venous Pressure-Guided Fluid Administration in Chronic Kidney Disease and Congestive Heart Failure Patients / G. Qian, Z. Fu, J. Guo [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 89-96.
224. Procedural Strategies to Reduce the Incidence of Contrast-Induced Acute Kidney Injury During Percutaneous Coronary Intervention / M. Almendarez, H. S. Gurm, J. Jr. Mariani [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12, № 19. – P. 1877-1888.
225. Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease / J. M. Lee, K. H. Choi, B. K. Koo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 19. – P. 2413-2424.
226. Prognostic significance of the hemoglobin A1c level in non-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis/ Y. Li, X. W. Li, Y. H. Zhang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2020. – Vol. 133, № 18. – P. 2229-2235.
227. Rajeev, S. P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition / S. P. Rajeev, D. J. Cuthbertson, J. P. Wilding // *Diabetes Obes. Metab.* – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 125-134.

228. Ramalingam V: Comparison of Intravascular Ultrasound Virtual Histology Parameters in Diabetes versus Non-Diabetes with Acute Coronary Syndrome / S. Reddy, V. Kadiyala, J. R. Kashyap [et al.] // *Cardiology*. – 2020. – Vol. 145, № 9. – P. 570-577.
229. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass / S. M. Tuldhar, V. O. Pintmann, M. Soni [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 261-266.
230. Relationship between glycemic control and coronary artery disease severity, prevalence and plaque characteristics by computed tomography coronary angiography in asymptomatic type 2 diabetic patients / C. A. Tavares, C. H. Rassi, M. G. Fahel [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2016. – Vol. 32, № 10. – P. 1577-1585.
231. Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules / J. Li, H. Liu, S. Takagi, [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5, № 6. – e129034.
232. Renin-angiotensin blockade is associated with increased mortality after vascular surgery / C. J. Railton, J. Wolpin, J. Lam-McCulloch [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 57, № 8. – P. 736-744.
233. Risk factors of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: a retrospective analysis / J. Wang, C. Zhang, Z. Liu, Y. Bai // *J. Int. Med. Res.* – 2021. – Vol. 49, № 4. – 3000605211005972.
234. Risk of stroke with percutaneous coronary intervention compared with onpump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: evidence from a comprehensive network meta-analysis / T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Riva [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 165, № 6. – P. 910-917.e14.
235. Sandokji, I. Plasma and Urine Biomarkers of CKD: A Review of Findings in the CKiD Study / I. Sandokji, J. H. Greenberg // *Semin. Nephrol.* – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 416-426.

236. Second-Generation Drug-Eluting Stents in Diabetes (SUGAR) trial: Rationale and study design / R. Romaguera, P. Salinas, S. Brugaletta [et al.] // *Am. Heart J.* – 2020. – Vol. 222. – P. 174-182.
237. SGLT2 Inhibitors: Slowing of Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes / D. C. Wheeler, J. James, D. Patel [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2020. – Vol. 11, № 12. – P. 2757-2774.
238. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease / Y. Han, G. Zhu, L. J. Han [et al.] // *Am. Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 62-70.
239. Stability After Initial Decline in Coronary Revascularization Rates in the United States / S. Raza, S. V. Deo, A. Kalra et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 108, № 5. – P. 1404-1408.
240. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes / M. E. Farkouh, M. Domanski, L. A. Sleeper [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 25. – P. 2375-2384.
241. Stronger Effect of Azilsartan on Reduction of Proteinuria Compared to Candesartan in Patients with CKD: A Randomized Crossover Trial / T. Suehiro, K. Tsuruya, H. Yoshida [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2021. – Vol. 46, № 2. – P. 173-184.
242. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease / E. Burgess, N. Muirhead, P. Rene de Cotret [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 893-900.
243. Teoh, Z. COURAGE, ORBITA, and ISCHEMIA: Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Artery Disease / Z. Teoh, R. K. Al-Lamee // *Interv. Cardiol. Clin.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 469-482.
244. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: a Meta-Analysis / X. Cai, W. Yang, X. Gao [et al.] // *Obesity.* – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 70-80.
245. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors

- through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2850-2870.
246. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk? / M. R. Rudnick, A. K. Leonberg-Yoo, H. I. Litt [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 105-113.
247. The IMPact on Revascularization Outcomes of intraVascular ultrasound-guided treatment of complex lesions and Economic impact (IMPROVE) trial: Study design and rationale / E. Shlofmitz, R. Torguson, G. S. Mintz [et al.] // *Am. Heart J.* – 2020. – Vol. 228. – P. 65-71.
248. The obesity paradox revisited: body mass index and -long-term outcomes after PCI from a large pooled patient-level database / R. Wolny, A. Maehara, Y. Liu [et al.] // *EuroIntervention*. – 2020. – Vol. 15, № 13. – P. 1199-1208.
249. The possibility of the blood pressure control at the outpatient stage / V. N. Larina, E. V. Fedorova, V. P. Sidorova, O. V. Kladovikova // *Consilium Medicum*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 19-24.
250. The Predictive Value of the Perivascular Adipose Tissue CT Fat Attenuation Index for Coronary In-stent Restenosis / B. Qin, Z. Li, H. Zhou [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – № 9. – 822308.
251. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review / J. H. Ix, M. G. Shlipak // *Am. J. Kidney Dis.* – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 719-727.
252. The relationship between glycated hemoglobin and complexity of coronary artery lesions among older patients with diabetes mellitus / J. Ma, X. Wang, Y. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – № 9. – e91972.
253. The Role of Glycemic Variability in Cardiovascular Disorders / V. Alfieri, V. A. Myasoedova, M. C. Vinci [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – 8393.
254. The role of probucol preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing invasive coronary procedures – Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Pranata, E. Yonas, R. Vania, A. A. Lukito [et al.] // *Turk Kardiyol. Dern Ars.* – 2021. – Vol. 49, № 1. – P. 51-59.

255. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial / A. P. Kappetein, S. J. Head, M. C. Morice [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 1006-1013.
256. Trends in Guideline-Driven Revascularization in Diabetic Coronary Heart Disease / T. Inohara, S. Kohsaka, J. A. Spertus [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 41.
257. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology / B. Shahim, V. Gyberg, D. De Bacquer [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 21.
258. Urinary IL-18 is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes / C. Shi, A. He, X. Wu [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – 956186.
259. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey / S. Yusuf, S. Islam, C. K. Chow [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, № 9798. – P. 1231-1243.
260. Usefulness of Adding Pre-procedural Glycemia to the Mehran Score to Enhance Its Ability to Predict Contrast-induced Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Development and Validation of a Predictive Model / A. Nusca, F. Mangiacapra, A. Sticchi [et al.] // *Am. Cardiol.* – 2021. – Vol. 155. – P. 16-22.
261. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry / T. T. Tsai, U. D. Patel, T. I. Chang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 6. – e001380.



262. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches / P. Düsing, A. Zietzer, P. R. Goody [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl)*. – 2021. – Vol. 99, № 3. – P. 335-348.
263. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review / S. Verma, J. McMurray // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61, № 10. – P. 2108-2117.
264. Vulnerable atherosclerotic plaque features: findings from coronary imaging / O. Kurihara, M. Takano, Y. Miyauchi [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol*. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 577-584.
265. Williams, V. R. Angiotensin-converting Enzyme 2 and Renal Disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* / V. R. Williams, J. W. Scholey. – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 35-41.
266. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes / G. Schernthaner, N. Shehadeh, A. S. Ametov [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 185.
267. Zeng, M. Risk factors for revascularization and in-stent restenosis in patients with triple-vessel disease after second-generation drug-eluting stent implantation: a retrospective analysis / M. Zeng, X. Yan, W. Wu [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 446.