

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Безденежных Наталья Александровна

**НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ,
ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ:
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ
И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Сумин Алексей Николаевич

Кемерово – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	24
1.1 Критерии диагностики и рост распространенности нарушений углеводного обмена в общей популяции и среди пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.....	24
1.2 Преимущество коронарного шунтирования перед чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с сахарным диабетом и множественным поражением коронарных артерий	28
1.3 Результаты активного скрининга нарушений углеводного обмена в разных когортах, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	29
1.4 Влияние впервые выявленных и известных ранее нарушений углеводного обмена на неблагоприятный прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях	32
1.5 Коморбидность и характерные для сахарного диабета факторы риска неблагоприятного прогноза при коронарных вмешательствах.....	35
1.6 Инсулинорезистентность как фактор сердечно-сосудистого риска, способы ее изучения при кардиохирургическом вмешательстве.....	38
1.7 Интегральный маркер обмена глюкозы гликированный гемоглобин и исходы коронарных вмешательств.....	43
1.8 Альтернативные маркеры углеводного обмена фруктозамин и 1,5-ангидроглюцитол и их связь с сердечно-сосудистым прогнозом.....	45
1.9 Управление гликемией в периоперационном периоде коронарного шунтирования: целевые значения, вариабельность, опасность гипогликемии.....	53
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1 Дизайн 1-го этапа исследования: выборочный скрининг нарушений углеводного обмена, коронарное шунтирование в 2011–2012 годах.....	61

2.2 Дизайн 2-го этапа исследования: сплошной скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2016–2018 годах...	65
2.3 Описание электронной экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования»	69
2.4 Основные предоперационные характеристики и их динамика в двух выборках, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы.....	75
2.5 Описание методов и процедур исследования.....	85
2.5.1 Эхокардиография.....	85
2.5.2 Цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, брюшной аорты, артерий нижних конечностей.....	86
2.5.3 Коронарная ангиография, ангиография дуги аорты и ее ветвей, брюшной аорты и артерий нижних конечностей	86
2.5.4. Характеристика коронарного шунтирования.....	87
2.5.5 Госпитальные осложнения после коронарного шунтирования.....	88
2.5.6 Неблагоприятные исходы при среднеотдалённом наблюдении.....	89
2.5.7 Критерии диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии.....	90
2.5.8 Периоперационное управление гликемией.....	92
2.5.9 Лабораторные методы исследования.....	93
2.6 Статистические методы.....	96
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	98
3.1 Увеличение доли нарушений углеводного обмена в результате выборочного скрининга перед коронарным шунтированием	98
3.2 Общая клиническая характеристика исследуемых пациентов перед коронарным шунтированием и хирургические аспекты вмешательства.....	99
3.3 Предоперационная медикаментозная терапия, лабораторные показатели	

в группах и достижение целевых показателей контроля углеводного обмена.....	104
3.4 Результаты предоперационного инструментального обследования сердца, коронарных и некоронарных артерий в зависимости от наличия и длительности сахарного диабета.....	110
3.5 Анализ послеоперационных госпитальных осложнений после коронарного шунтирования в зависимости от наличия и длительности сахарного диабета.....	113
3.6 Обсуждение результатов, связанных с клиническим значением впервые выявленного сахарного диабета для госпитальных исходов коронарного шунтирования	119
ГЛАВА 4 СВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ПЕРИОПЕРАЦИОННЫМ СТАТУСОМ И БЛИЖАЙШИМ ПРОГНОЗОМ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	125
4.1 Основные клинические характеристики и медикаментозная терапия перед коронарным шунтированием в зависимости от нарушений углеводного обмена	126
4.2 Результаты предоперационных обследований пациентов и хирургические характеристики вмешательства в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена	129
4.3 Корреляция маркеров инсулинорезистентности с предоперационным статусом пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию.....	133
4.4 Периоперационная динамика маркеров инсулинорезистентности в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена	140
4.5 Ассоциация инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена с госпитальными исходами коронарного шунтирования.....	145
4.6 Обсуждение результатов связи маркеров инсулинорезистентности с периоперационным статусом и ближайшим прогнозом пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию.....	153

ГЛАВА 5 ОСНОВНЫЕ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МАРКЁРЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ГОСПИТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ, ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИНАМИКА.....	161
5.1 Основные предоперационные характеристики пациентов с разным гликемическим статусом.....	162
5.2 Показатели углеводного обмена и их периоперационная динамика в группах с разным гликемическим статусом.....	170
5.3 Корреляция уровней фруктозамина и 1,5-ангидроглюцитола с клиническими характеристиками пациентов, параметрами операции	175
5.4 Послеоперационные осложнения, длительность госпитализации после коронарного шунтирования и их ключевые детерминанты.....	178
5.5 Обсуждение периоперационной динамики показателей углеводного обмена и их клинического значения в прогнозировании госпитальных осложнений коронарного шунтирования.....	185
ГЛАВА 6 ДИНАМИКА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА И МАРКЕРОВ, ОТРАЖАЮЩИХ ОБМЕН ГЛЮКОЗЫ, ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ГОДОВЫМ ПРОГНОЗОМ ПАЦИЕНТОВ.....	193
6.1 Методы годового наблюдения пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в 2011–2012 годах.....	193
6.2 Динамика прогрессирования нарушений углеводного обмена за 1 год наблюдения после коронарного шунтирования.....	196
6.3 Общая клиническая характеристика исследуемых пациентов, хирургические параметры и медикаментозная терапия в зависимости от годового прогноза.....	198
6.4 Результаты предоперационного лабораторного и инструментального обследования пациентов в зависимости от годового прогноза	204

6.5 Годовая динамика маркеров углеводного обмена в зависимости от прогноза пациентов.....	208
6.6 Выявление предикторов сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после коронарного шунтирования с помощью логистической регрессии.....	210
6.7 Обсуждение результатов динамики гликемического статуса и маркеров углеводного обмена в течение 1 года после коронарного шунтирования и их связи с годовым прогнозом пациентов.....	213
ГЛАВА 7 СПЛОШНОЙ СКРИНИНГ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПЕРЕД КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ И ИХ СВЯЗЬ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.....	217
7.1 Увеличение доли установленных нарушений углеводного обмена после сплошного обследования перед коронарным шунтированием, проведенным в 2016–2018 годах.....	217
7.2 Общая клиническая характеристика и параметры операции в зависимости от нарушений углеводного обмена, выявленных перед коронарным шунтированием.....	220
7.3 Предоперационная медикаментозная терапия и лабораторные показатели в группах, достижение целевых показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом.....	224
7.4 Показатели предоперационной эхокардиографии и инструментального обследования коронарных и некоронарных артерий в зависимости от выявленных нарушений углеводного обмена.....	228
7.5 Госпитальные осложнения коронарного шунтирования и их связь с нарушениями углеводного обмена, выявленными до операции.....	231
7.6 Обсуждение результатов, связанных с осложнениями коронарного шунтирования и влиянием на госпитальный прогноз нарушений углеводного обмена, выявленных путем предоперационного скрининга.....	240

ГЛАВА 8 СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И РОЛЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ ПРОГНОЗА.....	244
8.1 Методы среднеотдалённого наблюдения после коронарного шунтирования, проведённого в 2016–2018 годах.....	244
8.2 Общая клиническая характеристика исследуемых пациентов в зависимости от отдаленного прогноза.....	245
8.3 Анализ среднесрочных неблагоприятных исходов и причин смерти после коронарного шунтирования в зависимости от исходного гликемического статуса.....	248
8.4 Хирургические характеристики индексного коронарного шунтирования и медикаментозная терапия пациентов в зависимости от среднеотдаленного прогноза	255
8.5 Данные предоперационных обследований пациентов в зависимости от среднеотдаленного прогноза	258
8.6 Анализ влияния нарушений углеводного обмена, выявленных предоперационно, на неблагоприятные события при среднеотдалённом наблюдении после коронарного шунтирования.....	260
8.7 Обсуждение результатов, связанных с влиянием сахарного диабета 2 типа и предиабета, выявленных при предоперационном скрининге, на среднеотдалённые результаты коронарного шунтирования.....	267
ГЛАВА 9 ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ В АСПЕКТЕ СВЯЗИ С ПРОГНОЗОМ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ. НЕПРЕРЫВНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ ИНФУЗИЯ ИНСУЛИНА КАК СПОСОБ ОПТИМАЛЬНОГО ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ.....	271
9.1 Вариабельность периоперационной гликемии в группах с разным гликемическим статусом и непосредственные результаты коронарного шунтирования.....	271
9.2 Непрерывная внутривенная инфузия инсулина у больных сахарным	

диабетом как способ оптимального периоперационного контроля гликемии: одноцентровое открытое когортное исследование.....	280
9.3 Вариабельность гликемии как прогностический фактор при среднеотдаленном наблюдении после коронарного шунтирования.....	295
9.4 Обсуждение связи периоперационной вариабельности гликемии и непрерывной инфузии инсулина с госпитальным и отдаленным прогнозом пациентов после коронарного шунтирования.....	301
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	308
ВЫВОДЫ	332
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	337
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	339
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	342
ПРИЛОЖЕНИЕ А Алгоритм непрерывной внутривенной инфузии инсулина	373

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушений углеводного обмена (НУО) у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, чрезвычайно актуальна. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) и предиабет широко распространены среди пациентов с ИБС, нуждающихся в реваскуляризации (22–48 % случаев) [15, 25, 102, 150]. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) подчеркивают необходимость скрининга нарушений углеводного обмена у всех пациентов с ИБС, включая гликированный гемоглобин и пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) [38]. Исследования показывают, что впервые выявленный СД 2 и предиабет ассоциированы с повышенной смертностью после инфаркта миокарда [134], сосудистых и клапанных вмешательств [41, 124], однако их влияние на исходы коронарного шунтирования (КШ) изучено недостаточно.

Коронарное шунтирование было и остается предпочтительным методом реваскуляризации миокарда у пациентов с СД 2 и многососудистым поражением (класс рекомендаций IA) в сравнении с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), несмотря на использование различных стентов с лекарственным покрытием [68, 99, 103, 137]. Однако пациенты с СД 2 имеют худший прогноз после любой коронарной реваскуляризации из-за множества факторов риска и специфических метаболических нарушений [103].

Оптимальный гликемический контроль в периоперационном периоде остается предметом дискуссий, несмотря на регулярный пересмотр руководств и исследований. Рекомендуемый диапазон глюкозы крови по последним рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) – 7,8-10,0 ммоль/л [1], по стандартам Американской диабетической ассоциации (АДА, ADA) – 5,6–10,0 ммоль/л, особенно в первые 4 послеоперационных часа [49]. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) признана оптимальным

методом периоперационного контроля у пациентов в отделениях интенсивной терапии, однако в российской практике ее применение остается ограниченным [1, 50, 169]. Особую сложность представляет ведение полиморбидных пациентов, где строгий гликемический контроль может принести больше вреда, чем пользы [43].

Всем пациентам с СД 2 рекомендовано определение гликированного гемоглобина (HbA1c) не ранее чем за 3 месяца перед любыми оперативными вмешательствами, в том числе на коронарных сосудах [1, 16, 49]. Высокий HbA1c при плохом контроле диабета связан с повышением частоты неблагоприятных событий как в госпитальном, так и в отдаленном периоде после КШ [97, 186], но при этом ряд исследований показывают противоречивую прогностическую ценность HbA1c в отношении исходов после прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с удовлетворительным контролем гликемии [4, 123, 144, 181].

Такие факторы, как анемия, кровотечения, тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) могут влиять на результат измерения гликированного гемоглобина, в связи с этими ограничениями могут быть полезны альтернативные маркеры: фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол [1, 19, 49]. Фруктозамин, как индикатор более краткосрочного (1-3 недели) в сравнении с гликированным гемоглобином гликемического контроля изучался в крупных эпидемиологических исследованиях, показавших его связь с риском сердечно-сосудистых событий [112, 155, 201]. Интегральный маркер 1,5-ангидроглюцитол, отражающий постпрандиальную гипергликемию продемонстрировал превосходство над HbA1c в прогнозировании ИБС [131] и исходов после ЧКВ [165]. Однако данные об их связи с исходами коронарного шунтирования отсутствуют.

Роль инсулинорезистентности (ИР) в распространении коронарных стенозов и повышении риска сердечно-сосудистых событий как у лиц с нормогликемией, так и пациентов с НУО, подтверждена работами Ormazabal V. (2018), Farhan S. (2021), Yoon J. (2021), Yang X. (2024), Yadegar A. (2025), Zhang X. (2025) с соавторами [27, 55, 68, 231]. При этом хирургический стресс усугубляет резистентность к инсулину на срок до 24 часов [95]. Отдельные исследования

отмечают связь некоторых расчетных индексов (например, НОМА-IR) и свободных жирных кислот (СЖК) как маркера ИР с послеоперационными осложнениями КШ [100, 105], но доказательная база остается ограниченной.

Таким образом, несмотря на значимый прогресс во многих аспектах решения проблемы коморбидности ИБС и нарушений углеводного обмена у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию, проблема не теряет своей актуальности и ряд позиций до сих пор не имеет однозначных доказательств и требует изучения.

Степень разработанности исследования

Эффективность скрининга НУО убедительно продемонстрирована в исследованиях, включавших разные контингенты пациентов (Balakrishnan R. с соавт., 2015; Thornton-Swan T.D. с соавт., 2022; Hauguel-Moreau M. с соавт., 2023), но данные относительно его результатов перед прямой реваскуляризацией миокарда в настоящее время ограничены.

Груздева О.В. с соавт. (2014), Jin J. с соавт., (2019), Zhang M. с соавт. (2020) изучали свободные жирные кислоты как маркер ИР и их ассоциацию с сердечно-сосудистым прогнозом среди пациентов с коронарным и некоронарным атеросклерозом. Farhan S. с соавт., 2021, исследовал известный расчётный НОМА-IR при остром коронарном синдроме, а Sasso F. с соавт., 2019 – при чрескожных коронарных вмешательствах. Расчетные индексы QUICKI и Revised QUICKI разработаны Katz A. с коллегами (2000). Первое упоминание о Revised QUICKI в научной литературе отмечено в 2001 г Perseghin G., который добавил в формулу расчета QUICKI свободные жирные кислоты. Индекс Disse разработан в 2008 г. командой французских исследователей, и не включает глюкозу [42], как и индекс McAuley [215]. При реваскуляризации миокарда, особенно прямой, ни один из описанных индексов не изучен.

Исследователи прогностической роли гликированного гемоглобина (HbA1c) при КШ демонстрируют противоречивые результаты – от отсутствия

прогностического эффекта до умеренного повышения риска осложнений и смертности после КШ [97, 124, 186, 234].

Интегральный маркер гликемии фруктозамин в аспекте сердечно-сосудистых рисков изучали Zaccardi F. с коллегами, 2015 (прогностическая ценность для сердечно-сосудистой смертности), Malmström H. с соавт., 2015 (связь с ИМ и общей смертностью), Selvin E. с соавт., 2014 (в прогнозе диабета и его осложнений). В течение последних нескольких лет появился интерес к фруктозамину при хирургических операциях, но не сердечно-сосудистых [39, 190, 218]. На сегодня известно лишь 2 исследования (Трубникова О. А., 2016 и Kowalczyk-Wieteska A., 2016) по связи фруктозамина с осложнениями кардиохирургических операций, причем их выводы противоречивы [23, 81]. Маркер постпрандиальной гипергликемии 1,5-ангидроглицитол изучался при ЧКВ Игнатовой Ю.С. (2019) и Teng H. (2022) с коллегами, но при коронарном шунтировании не исследовался.

Связь периоперационной вариабельности гликемии с исходами КШ изучали в ряде исследований You H., (2023), Chazal E., (2023) с соавторами. Непрерывную внутривенную инфузии инсулина при коронарном шунтировании исследовали Ogawa S. с соавт. (2016), Голухова Е.З. с соавт. (2021). Оптимальные целевые диапазоны гликемии и противоречивые данные о строгом контроле анализировались в исследованиях Hweidi I.M. (2021), You H. (2023), Fukuda Y (2024) с соавторами. Несмотря на регулярное обновление руководств, до сих пор в них имеется оговорка о недостаточности данных по целевым уровням периоперационного гликемического контроля [1, 3, 50, 51 – 52].

Хотя в последние годы улучшилось понимание ассоциаций многососудистой ИБС и нарушений углеводного обмена, в том числе ранних, целый ряд ключевых вопросов при кардиохирургических вмешательствах (выявления НУО, периоперационного ведения, прогнозирования исходов) по-прежнему остаётся дискуссионным и нуждается в дополнительном научном обосновании.

Цель исследования

Разработка и научное обоснование активного выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, оптимизация стратегий предоперационной подготовки, периоперационного управления гликемией, прогнозирования госпитальных и отдалённых исходов при прямой реваскуляризации миокарда.

Задачи исследования

1. Путем активного предоперационного скрининга, в том числе с использованием разработанной электронной экспертной программы, установить распространенность нарушений углеводного обмена в выборке пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию.

2. Оценить влияние впервые выявленных при активном скрининге сахарного диабета 2 типа и предиабета на ближайшие и среднеотдаленные неблагоприятные исходы после коронарного шунтирования.

3. Изучить прогрессирование нарушений углеводного обмена за 1 год наблюдения после коронарного шунтирования, оценить годовую динамику основных показателей обмена глюкозы, выявить предикторы неблагоприятного прогноза.

4. Оценить инсулинорезистентность перед коронарным шунтированием и на 7-8-й день после вмешательства, в том числе с помощью различных расчетных индексов, изучить связь этих показателей с клиническими характеристиками и госпитальными осложнениями у пациентов с разным гликемическим статусом.

5. Изучить связь стандартных и альтернативных маркеров обмена глюкозы с клиническими характеристиками, госпитальными осложнениями коронарного шунтирования, оценить периоперационную динамику данных параметров у пациентов с разным гликемическим статусом.

6. Исследовать показатели вариабельности гликемии и ее контроля в 1-е сутки после коронарного шунтирования и оценить связь этих параметров с госпитальными и отдалёнными исходами коронарного шунтирования.

7. Изучить использование метода периоперационного управления гликемией с применением непрерывной внутривенной инфузии инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 1-е сутки после коронарного шунтирования и влияние метода на контроль гликемии и госпитальный прогноз.

Научная новизна исследования

Впервые на большой выборке пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (n=1021), с помощью сплошного скрининга нарушений углеводного обмена получены данные об истинной распространенности сахарного диабета 2 типа и предиабета среди пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.

Впервые создана, апробирована и внедрена в работу электронная экспертная система поддержки принятия врачебных решений «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования», которая проводит интерпретацию результатов диагностических тестов в соответствии с современными критериями и оптимизирует предоперационную подготовку пациентов с нарушениями углеводного обмена к коронарному шунтированию.

Впервые определено, что выявленные нарушения углеводного обмена не уступают известным ранее по степени негативного влияния на прогноз и клинический статус у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию. Впервые определено, что предиабет так же неблагоприятен, как и сахарный диабет 2 типа, по клиническому статусу у пациентов с многососудистой ИБС.

Впервые в многофакторном анализе доказано, что расчетные индексы HOMA-IR и Disse в множестве разных моделей были предикторами госпитальных осложнений коронарного шунтирования. Впервые определена и сопоставлена клиническая и прогностическая значимость маркеров инсулинорезистентности (инсулина, свободных жирных кислот, расчетных индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, QUICKI, Revised-QUICKI, Disse, McAuley) у пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию.

В ходе исследования впервые установлена гетерогенность периоперационной динамики различных маркеров инсулинорезистентности после коронарного шунтирования. Впервые к 7-8 суткам после прямой реваскуляризации миокарда продемонстрировано статистически значимое повышение индекса HOMA-IR и снижение индексов QUICKI и McAuley, свидетельствующее о нарастании резистентности к инсулину, при снижении свободных жирных кислот, и отсутствии достоверных изменений уровня инсулина, индексов Revised-QUICKI и Disse.

Впервые установлена связь уровней интегральных показателей обмена глюкозы фруктозамина и 1,5-ангидроглицитола, оцененных перед и после коронарного шунтирования, с предоперационным клиническим статусом больных с многососудистым поражением коронарного русла, их периоперационная и годовая динамика после вмешательства. Впервые в многофакторном анализе показано, что предоперационный фруктозамин является предиктором госпитальных осложнений.

Впервые получены результаты среднеотдалённого наблюдения (медиана 4,2 года) 653 пациентов после коронарного шунтирования, у которых исходно было проведено подробное исследование гликемического статуса и изучено влияние выявленных при скрининге нарушений углеводного обмена на отдаленные неблагоприятные события. Впервые показано, что при наблюдении в течение 4,2 лет после прямой реваскуляризации миокарда в выборке с активной диагностикой нарушений углеводного обмена, выявленные сахарный диабет 2 типа и предиабет значимо влияют на неблагоприятный прогноз: повышают риск больших сердечно-сосудистых событий (БССС) или major adverse cardiovascular events (MACE) в целом, всех сердечно-сосудистых событий, смерти от всех причин, инфаркта миокарда, любых госпитализаций, возобновления стенокардии.

Впервые продемонстрировано, что вариабельность гликемии первых послеоперационных суток является значимым предиктором как госпитальных, так и отдаленных неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования. Впервые доказано, что размах колебаний глюкозы и стойкая гипергликемия в

первые 24 часа после операции прямо ассоциировались с повышением риска госпитальных и отдаленных больших сердечно-сосудистых событий: смерти от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены новые данные, демонстрирующие, что сплошной активный скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием позволил выявить дополнительные случаи нарушений углеводного обмена у 35,9 % пациентов, включая 6,9 % случаев впервые диагностированного сахарного диабета и 29 % случаев предиабета. Установлена значимая ассоциация между выявленными нарушениями углеводного обмена и увеличением частоты послеоперационных осложнений, в частности полиорганной недостаточности, экстракорпоральной гемокоррекции, сердечной недостаточности, нарушений ритма и нарушений заживления операционных ран. Эти результаты позволят оптимизировать предоперационную подготовку пациентов.

Результаты исследования подтверждают, что ранний послеоперационный период является критическим для контроля колебаний глюкозы крови. Получены данные о выраженной вариабельности гликемии в ранний послеоперационный период и ее прогностической значимости. Оптимизация мониторинга и управления уровнем глюкозы может улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты коронарного шунтирования. Внедрение этих рекомендаций в клиническую практику способствует снижению частоты осложнений и улучшению прогноза у кардиохирургических пациентов.

Результаты исследования указывают на необходимость тщательного мониторинга гликемии в первые 24 часа после кардиохирургического вмешательства, с особым вниманием к предотвращению выраженной гипергликемии и резких колебаний уровня глюкозы, которые ассоциированы не только с ближайшими, но и с отдаленными неблагоприятными исходами.

Также наши результаты обосновывают рациональность мониторинга гликемии не только при сахарном диабете, но и при предиабете в раннем

послеоперационном периоде, поскольку даже начальные НУО могут приводить к выраженной и пролонгированной гипергликемии после хирургического стресса. В свою очередь послеоперационные колебания гликемии по данным настоящего исследования являются предиктором неблагоприятных ближайших и отдаленных исходов, независимо от степени нарушения углеводного обмена, что подчёркивает необходимость их коррекции даже при отсутствии исходного сахарного диабета.

Получены новые знания о периоперационной динамике и прогностической ценности дополнительных показателей углеводного обмена (фруктозамина, 1,5-ангидроглиюцитола) и маркеров резистентности к инсулину (свободных жирных кислот, инсулина, рассчитанных на их основе индексов HOMA-IR, QUICKI, Revised-QUICKI, McAuley, Disse), что может иметь теоретическую и практическую ценность в аспекте прогнозирования госпитальных осложнений и понимания процессов периоперационного периода кардиохирургического вмешательства.

Методология и методы исследования

В основу проведенного исследования легли научные разработки российских и зарубежных специалистов в изучении коморбидных нарушений углеводного обмена при ишемической болезни сердца, нуждающихся в реваскуляризации миокарда. Работа выполнялась в клинических условиях Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) с применением комплексного диагностического подхода, включающего клинико-инструментальное обследование, лабораторную диагностику.

Все собранные в ходе исследования данные прошли статистический анализ с использованием современных методов обработки медицинской информации. Особое внимание уделялось сопоставлению полученных результатов с актуальными научными данными.

Положения, выносимые на защиту

1. Сплошной скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием с использованием разработанной электронной экспертной программы является эффективным, повышая частоту диагностированного предиабета с 3 % до 32 %, сахарного диабета 2 типа с 21 % до 28 %. По клиническим характеристикам и госпитальному прогнозу впервые выявленные нарушения углеводного обмена столь же неблагоприятны, как и установленные ранее; предиабет в той же степени неблагоприятен, как и манифестный сахарный диабет 2 типа. Диагностированные перед коронарным шунтированием сахарный диабет 2 типа и предиабет являются независимыми предикторами послеоперационных госпитальных сердечно-сосудистых событий, сердечной недостаточности, полиорганной недостаточности, экстракорпоральной коррекции гомеостаза, раневых осложнений.

2. Через 1 год после коронарного шунтирования отмечается увеличение распространенности нарушений углеводного обмена за счет роста числа пациентов с предиабетом. В течение 4-х лет после коронарного шунтирования у 39 % пациентов группы СД 2 типа, у 25 % пациентов группы предиабета и у 16 % группы нормогликемии ($p < 0,01$) произошло то или иное большое сердечно-сосудистое событие – инфаркт миокарда, инсульт или смерть. При четырехлетнем наблюдении после коронарного шунтирования сахарный диабет 2 типа и предиабет, выявленные перед операцией, являются независимыми предикторами любых сердечно-сосудистых событий и больших сердечно-сосудистых событий; сахарный диабет 2 типа, но не предиабет, повышает риск инфаркта миокарда и смерти от всех причин.

3. Оцененные перед коронарным шунтированием индексы инсулинорезистентности (HOMA-IR, QUICKI, Revised-QUICKI, Disse, McAuley), свободные жирные кислоты, фруктозамин и 1,5-ангидроглюцитол имеют множество клинических коррелятов, отражающих структурные параметры сердца, избыточную массу тела, гликемию, липидный профиль, коагуляцию, длительность процедур операции, кровопотерю. Из данных маркеров только

фруктозамин, HOMA-IR, индекс Disse и свободные жирные кислоты являются независимыми предикторами госпитальных осложнений. Хирургический стресс по-разному влияет на показатели углеводного обмена: повышает инсулинорезистентность, оцененную по индексам HOMA-IR, QUICKI, McAuley к 7-8-м суткам, но снижает уровень свободных жирных кислот, глюкозы и фруктозамина при неизменном уровне 1,5-ангидроглюцитола, индексов Disse и Revised-QUICKI; операция повышает вариабельность гликемических показателей на 7-8-е сутки, но не у пациентов с СД 2 типа.

4. Вариабельность и контроль гликемии в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования имеют критическое значение для прогноза: стойкая гипергликемия, размах колебаний глюкозы, стандартное отклонение гликемии и максимальное значение глюкозы 1-х суток являются независимыми предикторами госпитальных и среднеотдалённых больших сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Непрерывная инфузия инсулина в первые сутки после коронарного шунтирования на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии способствует лучшему контролю послеоперационной гликемии по сравнению с болюсным введением инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается научно обоснованным дизайном и методологией исследования, репрезентативным объемом клинического материала ($n = 1729$ наблюдений), применением современных диагностических методик, а также использованием корректных статистических подходов при обработке данных. Важным аспектом, обеспечивающим надежность полученных результатов, является личное участие соискателя на всех стадиях исследования с соблюдением принципов соответствия методов поставленным задачам.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику кардиологического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и отделений неотложной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша».

Полученные данные используются при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и врачей на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении (ФГБНУ) «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Апробация материалов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016, 2019; Санкт-Петербург, 2021, 2024; Казань, 2022; Москва, 2023), Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2016, 2022), Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (Нижний Новгород, 2016; Тюмень 2017, 2023), Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016, 2021), Конгрессе «EuroPrevent-2017» (Малага, 2017), Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017, 2022), ESC Congress (Амстердам, 2020), Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием (Москва, 2021, 2023), ESC Preventive Cardiology congress – 2021 (онлайн), ESC Congress 2021г (онлайн), на заседании Ученого

совета Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (2021), Всероссийской научно-практической конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2021, 2022, 2023), 57th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 2021 (онлайн), Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022, 2024), X Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2023), Форуме молодых кардиологов РКО с международным участием (Москва, 2023; Краснодар, 2024), Международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2024), XIII Евразийском конгрессе кардиологов (онлайн, 2025), Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины» (2025, Новосибирск).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 30 работ, из них – 19 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Из означенных статей 7 опубликованы в зарубежных журналах Scopus, WoS наивысшего квартиля (Q1); 11 статей опубликованы в русскоязычных журналах Scopus. Получен 1 патент Российской Федерации на изобретение и 1 свидетельство на программу ЭВМ, опубликовано 2 главы в монографиях, изданы 2 методические рекомендации и 5 работ являются материалами конференций, конгрессов и симпозиумов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 374 страницах машинописного текста, состоит из введения, 9 глав (аналитического обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст диссертации иллюстрирован 48 рисунками, содержит 127 таблиц. Библиографический указатель включает 251 источников, из которых 215 – зарубежные.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования диссертационной работы являются: заболевания коронарных артерий сердца (п.3), атеросклероз (п.6), современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных сердечно-сосудистой патологией (п.13), медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (п.14). Указанная область соответствует направлениям исследования паспорта специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки.

Личный вклад автора

Этапы авторского вклада в исследовательский проект включали: разработку исходной концепции и протокола исследования, общее руководство и координацию процесса его реализации, рекрутинг и включение пациентов в соответствии с критериями отбора, формирование первичного массива сведений, проектирование, наполнение и администрирование электронной базы данных, выполнение статистической обработки материалов с последующей содержательной интерпретацией результатов, подготовка научных публикаций, разработка методических рекомендаций, написании разделов монографии, оформлении заявок на получение грантов и регистрацию патентов, а также представление данных на научных форумах и конференциях.

Создание электронной экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования» производилась лично автором совместно с начальником отдела информационных технологий Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний О. А. Шаминой.

Лабораторные исследования выполнялись с. н. с. лаборатории геномной медицины, канд. мед. наук А. В. Сеницкой; врачом клинической лабораторной диагностики А. А. Кузьминой; м. н. с. лаборатории исследований гомеостаза, канд. мед. наук Е. В. Белик; с. н. с. лаборатории исследований гомеостаза, канд. мед. наук Ю. А. Дылевой (все перечисленные – сотрудники Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний).

Автор выражает благодарность врачебному и медсестринскому коллективу кардиологического и кардиохирургического отделений Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний за внедрение в работе отделений электронной экспертной программы, проведение скрининга углеводного обмена пациентам по показаниям и решение технических аспектов задачи проведения теста с нагрузкой глюкозой.

Автор также выражает признательность сотрудникам Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний: зав. лабораторией исследований гомеостаза, д-ру мед. наук О. В. Груздевой за организацию лабораторной части исследования; научному сотруднику лаборатории реабилитации, канд. мед. наук. Н. В. Федоровой за обеспечение корректного заполнения и работы регистра коронарного шунтирования; начальнику отдела информационных технологий О. А. Шаминой за техническую разработку, внедрение и обеспечение работы регистра коронарного шунтирования; директору, д.м.н., академику РАН О. Л. Барбараш за консультативную и организационную поддержку исследования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Критерии диагностики и рост распространенности нарушений углеводного обмена в общей популяции и среди пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда

Эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом в мире – за 20 лет количество случаев увеличилось втрое [130, 150]. Актуальные сведения Международной диабетической федерации (2025) указывают, что общемировая численность пациентов с СД приблизилась к 589 миллионам, при этом почти половина случаев (40 %) не диагностирована своевременно [150]. Параллельно отмечается рост числа лиц с предиабетом, превышающий один миллиард человек [1, 130, 150].

Аналогичная тенденция характерна и для Российской Федерации – согласно сведениям национального регистра, на 2022 год под медицинским наблюдением находилось порядка 4,9 млн граждан (3,34 % населения) [26]. При этом в структуре заболеваемости явно доминирует СД 2 типа (92 % от общего числа зарегистрированных случаев), тогда как СД 1 типа диагностирован у 272 тыс. пациентов (5,6 %), а редкие формы патологии, включая гестационный диабет, выявлены у 102 тыс. человек (2,1 %) [1, 26].

Термин предиабет включает в себя 2 состояния – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) или их сочетание. При этом критерии установки диагноза СД одинаковы для ведущих медицинских сообществ: глюкоза венозной плазмы, равная или более 7,0 ммоль/л натощак и 11,1 ммоль/л после нагрузки или еды, гликированный гемоглобин (HbA1c) 6,5% и более. Для предиабета имеются некоторые расхождения: критерии Американской диабетической ассоциации (American diabetes association или ADA) более строги –

порогом для диагностики предиабета является уже гликемия 5,6 ммоль/л и HbA1c – 5,7%, в то время как критерии ВОЗ и Международной федерации диабета (International diabetes federation или IDF) лояльнее: значение тощачковой глюкозы – 6,1 ммоль/л, HbA1c – 6,0% [1–4, 48, 149, 251]. Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) поддерживает критерии ВОЗ и IDF, при этом в нашей стране, как и в мире, наблюдается значительная распространенность предиабета [1–4, 11, 22, 26]. Частота нарушений углеводного обмена среди населения Российской Федерации на основе различных диагностических критериев варьирует от 28,1 % при пороговом значении глюкозы плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л в соответствии с рекомендациями ВОЗ, РАЭ до 54,8 % при применении более чувствительного критерия ADA [22].

Следует учитывать, что официальные статистические показатели существенно занижают истинную распространённость заболевания, поскольку учитывают лишь подтверждённые клинические случаи. Результаты масштабного эпидемиологического исследования NATION показали, что при обычном порядке диспансеризации выявляется только 54 % случаев СД 2 типа [11]. Оставшиеся 46 % диагностируются исключительно при проведении специализированных скрининговых программ. Эти цифры позволяют экспертам предполагать, что реальное количество россиян с различными формами диабета может достигать 10 млн человек, что составляет около 7 % населения [26]. Подобное расхождение между официальными и фактическими показателями свидетельствует о необходимости совершенствования методов ранней диагностики и системы учёта пациентов с нарушениями углеводного обмена, в том числе в группах высокого риска их вероятности, которыми являются пациенты с ишемической болезнью сердца.

В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ в Кемеровской области прицельное выявление НУО не проводилось, при этом в сплошной выборке из 1671 взрослых лиц СД 2-го типа имелся у 16,6 % обследованных, предиабет – всего в 2,7 % случаев [8, 33]. При сравнении клинико-anamnestических и лабораторных характеристик обращает на себя внимание следующая тенденция:

пациенты с СД и предиабетом были сравнимы по большинству показателей, но значительно отличались от пациентов без нарушений углеводного обмена. Это касалось распространенности ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения, в том числе висцерального, инсульта, болезней почек, показателей жесткости артерий и липидного спектра [8, 12, 33].

Проблема коморбидности ИБС и СД у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, чрезвычайно актуальна. По данным многочисленных исследований количество пациентов с СД в этой группе велико. Среди пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), доля больных диабетом значительно варьирует: от 25–30 % в исследованиях DESLATE, ISAR SAFE, RESET, SECURITY, до 35–39 % в исследованиях EXCELLENT, OPTIMIZE, ITALIC, ARCTIC-Interruption, CathPCI Registry [4, 63, 102, 152].

В когорте пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), доля пациентов с СД варьирует от 18 % до 48 % [159, 237]. По данным крупного шведского регистра КШ, включившего 39 235 пациентов, сахарный диабет имели 22,8 % пациентов [159]. В российских исследованиях среди подвергшихся КШ больные диабетом составляют 18–23 % [7, 14]. По результатам американского регистра КШ – до 46,9 % пациентов имеют сахарный диабет [237]. По данным японских исследований при прямой реваскуляризации миокарда доля пациентов с диабетом достигает 48 % [4, 129].

Такая разница в соотношении пациентов с диабетом может быть обусловлена как разными подходами к выявлению СД, так и этническими различиями в его распространенности. Данный факт подтверждает мультиэтническое крупное регистровое исследование CREDO-Kyoto, которое включило 15 580 пациентов, подвергшихся КШ или ЧКВ [129]. Самый низкий процент больных СД в данном регистре отмечен в европеоидной группе – 26,9 %, далее – в японской – 39 %, а самый высокий процент среди африкано-американской – 44 % и испанской этнических групп – 49,5 % [129]. Кроме того, отмечается неуклонный рост доли диабета у пациентов при коронарных

вмешательствах: в китайской когорте больных, перенесших КШ, с 20 % до 32 %, в американской – с 26 % до 46 % [4, 237].

В исследовании Иванова С.В. с соавторами, проведенном в нашем центре, распространенность СД среди подвергающихся КШ увеличивалась с годами: в 2006–2008 г. г. составляла 10–14,4 %, в 2009–2011 г. г. – 16,6–18,6 %, в 2013–2014 г. г. – 20,5–21,2 %, в 2015–2018 г. г. – 24,3–24,7 % [14].

В исследовании Ziv-Baran Т.с соавторами в динамике с 2000 по 2014 г. также отмечено увеличение числа пациентов с СД 2, в то время как доля больных с периферическим атеросклерозом и поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) снизилась. Половозрастной состав пациентов существенно не изменился, показатель госпитальной летальности также существенно не менялся и был на достаточно низком уровне (1,2–1,4 %) [228].

Согласно анализу базы данных Medicare за 12 лет (2000–2012 гг.), среди пациентов, перенёсших КШ в американских клиниках, отмечался значительный рост распространённости сахарного диабета – с 27,4 % до 45,2 % [170]. По данным более позднего ретроспективного когортного исследования пациентов той же программы Medicare, перенёсших коронарное шунтирование в период 2014–2018 годов, распространённость сахарного диабета в данной выборке достигла 47,5 % и была сравнима с 2012 годом [77].

1.2 Преимущество коронарного шунтирования перед чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с сахарным диабетом и множественным поражением коронарных артерий

Положение о преимуществе КШ в сравнении с ЧКВ у больных диабетом с многососудистым поражением коронарного русла подтверждено множеством исследований и закреплено в международных рекомендациях с классом доказательности IA [4, 130]. Эта позиция не изменилась даже с появлением новых стентов и технологий [119, 240]. Мета-анализ Zhai C, 2019 объединившее данные 16 исследований с общим числом участников 18 224 (период наблюдения ≥ 1 года) с поражением ствола левой коронарной артерии и/или многососудистым поражением, перенесших ЧКВ или КШ, выявило следующие закономерности: при долгосрочном наблюдении (>3 лет) ЧКВ ассоциировалось с повышенным риском смертности от всех причин, MACE, инфаркта миокарда и повторных реваскуляризации, хотя при среднесрочном наблюдении (1–3 года) отмечался более низкий риск инсульта [68]. КШ продемонстрировало достоверно более низкий риск долгосрочной смертности и других неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СД по сравнению с ЧКВ.

Еще один крупный метаанализ Zhuo X. (2019), включивший 139 774 пациента, подтвердил неблагоприятное влияние СД 2 типа на клинические исходы после ЧКВ [146]. Было установлено, что внутрибольничная смертность и частота MACE (инсульт / ИМ или смерть) были достоверно выше у пациентов с СД 2 (ОШ 2,57; 95 % ДИ 1,95-3,38; $p = 0,00001$ и ОШ 1,38; 95 % ДИ 1,10-1,73; $p = 0,005$ соответственно) [15]. Особого внимания заслуживает повышенный риск тромбоза стента в течение 1 года наблюдения (ОШ 1,59; 95 % ДИ 1,16-2,18; $p = 0,004$) [146]. Вместе с тем, большинство наблюдений доказывают, что пациенты с СД, подвергшиеся любому виду реваскуляризации, имеют худший отдаленный прогноз, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [4, 41, 60, 63, 192].

1.3 Результаты активного скрининга нарушений углеводного обмена в разных когортах, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях

В 2015 году завершен уже упоминавшийся крупный Российский эпидемиологический проект NATION [11]. В различных городах и селах России обследовано более 26 тысяч человек. Показатели, соответствующие критериям диабета выявлены у 5,4 %, предиабета – у 19,3 %, активный скрининг позволил в 2 раза повысить данные официальной статистики по истинному распространению СД 2. Обращает на себя внимание следующий факт – по данным проекта у лиц с впервые установленным СД 2 средний уровень гликированного гемоглобина был очень высок – около 8 % (соответствует средним уровням глюкозы 10-11 ммоль/л), что было значимо выше уровня HbA1c у пациентов с известным ранее СД ($p < 0,001$) [4, 11]. Таким образом, лица, не осведомленные о наличии у них диабета, не получали лечение и оказывались в самой опасной нише – длительной хронической значительной гипергликемии, которая оказывает свое самое губительное действие в первые пять лет после дебюта заболевания [4]. Именно поэтому активное выявление диабета и его оптимальный контроль очень важен для пациентов с ИБС. Это проблема наиболее актуальна для пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на коронарных сосудах.

Активное выявление СД и предиабета у пациентов с ИБС, подвергающихся реваскуляризации миокарда – неотъемлемая часть адекватной оценки риска. Рост распространенности СД среди пациентов интервенционной кардиологии и кардиохирургии объясняется не только постарением населения, расширением критериев для возможной реваскуляризации миокарда, но и совершенствованием принципов диагностики диабета и других нарушений гликемии [38, 121]. В Европейских рекомендациях по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (2019) в американских национальных рекомендациях (2025) указана целесообразность исследования гликемического статуса всем пациентам с ИБС, ранее не имевших нарушений углеводного обмена [38, 48]. Рекомендовано

проведение перорального теста толерантности к глюкозе у пациентов с ИБС, в том числе после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) [4, 38, 48].

Современные клинические практики все активнее внедряют диагностику нарушений углеводного обмена при обследовании различных категорий больных [54, 179, 197], однако перед проведением коронарного шунтирования такой подход применяется редко. В ходе 12-летнего исследования CARVAR 92 (2007-2018 гг.), проведенного среди городского населения 40-70 лет в западных пригородах Парижа (n=32675), была проанализирована распространенность нарушений углеводного обмена [197]. Согласно критериям ВОЗ, предиабет выявлен у 8,1 % участников, недиагностированный диабет – у 2,3 %, при этом 5,9 % уже знали о своем диагнозе; по более жестким критериям ADA частота предиабета достигала 27,2 %. Группы риска характеризовались преобладанием мужчин (45,4 %), лиц с избыточным весом (36,4 %) и ожирением (18,7 %). За период наблюдения отмечено снижение распространенности всех форм диабета, за исключением стабильного уровня предиабета в возрастной группе 55-64 лет [197]. Несмотря на положительную динамику, около четверти случаев диабета остаются невыявленными, что подтверждает необходимость усиления скрининговых программ и профилактических мероприятий среди населения среднего возраста [142].

В исследовании Суи К. с соавторами (2023) впервые была проведена оценка прогностического эффекта предиабета, выявленного с помощью различных пороговых значений гликемии (критерии Американской диабетической ассоциации или ВОЗ) и диагностических тестов (уровень глюкозы в плазме крови натощак или уровень гликированного гемоглобина) у 4088 пациентов со стабильной ИБС [232]. Распространенность предиабета, определенная в соответствии с критериями ADA (67 %), была вдвое выше, чем по критериям ВОЗ (34 %). По сравнению с нормогликемией, предиабет, определенный по критериям ВОЗ, был связан с достоверно более высоким риском развития МАСЕ (отношение шансов (ОШ) 1,50, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,10-2,06); однако у пациентов с предиабетом, определенному по более строгим критериям

Американской диабетической ассоциации, такой разницы в сравнении с нормогликемией не наблюдалось [232]. Хотя уровень глюкозы в плазме крови natoшак не был связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, уровень HbA1c улучшал прогнозирование риска сердечно-сосудистых и других осложнений в модели с традиционными факторами риска. Кроме того, оптимальное пороговое значение HbA1c для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений составило 5,85 %, что близко к пороговому значению, рекомендованному ВОЗ и принятому Российской ассоциацией эндокринологов [232].

Крупное популяционное исследование HUNT Study в Норвегии продемонстрировало, что у лиц старше 20 лет сахарный диабет встречается в 6,0 % случаев, причем в 11,1 % из них заболевание было диагностировано впервые во время проведения скрининга, частота выявления предиабета в изучаемой группе составила 6,4 % [247]. В реальной клинической ситуации обследование на нарушения углеводного обмена обычно выполняется при поступлении в стационар и в большинстве случаев включает только измерение HbA1c. Так, данные из медицинских учреждений Хорватии указывают на колебания частоты предиабета в диапазоне 14,2-20,5 %, а скрыто протекающего диабета – от 3,3 до 7,3 % [122]. Специальное исследование ABANDIA, сфокусированное на больных с аневризмой брюшной аорты, показало, что применение порогового значения HbA1c $\geq 6,5$ % дает возможность диагностировать на 25 % больше случаев диабета [124]. При обследовании пациентов старше 65 лет перед плановыми некардиальными операциями недиагностированный ранее СД 2 типа обнаружен у 3,7 %, предиабет выявлен у 42,9 % [193].

Согласно данным активного скрининга с проведением ПГТТ среди пациентов, госпитализированных для плановой коронарной ангиографии в Тайване, распределение по состоянию углеводного обмена было следующим: нормальный уровень глюкозы зарегистрирован у 30,2 % (n=206) обследованных, предиабет – у 42,8 % (n=292), а сахарный диабет – у 27,0 % (n=184) пациентов [179].

1.4 Влияние впервые выявленных и известных ранее нарушений углеводного обмена на неблагоприятный прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях

Активный скрининг нарушений углеводного обмена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и перед оперативными вмешательствами клинически обоснован. Данные исследований свидетельствуют, что впервые выявленный СД и предиабет оказывают сопоставимое неблагоприятное влияние на послеоперационные исходы с ранее диагностированными НУО [41, 124].

Крупное проспективное исследование Hermanides R.S. (2019) с участием 7900 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) показало важное клиническое значение скрининга нарушений углеводного обмена по уровню HbA1c при госпитализации [134]. Среди пациентов, у которых ранее не был диагностирован диабет, в 34 % случаев выявлен предиабет, а у 5 % – впервые диагностированный сахарный диабет (СД). Наблюдение в течение 4,3 лет показало, что у данных категорий пациентов прогноз значительно ухудшается. Так, 30-дневная смертность составила 7,4 % в группе с предиабетом и 6,0 % при впервые выявленном СД по сравнению с 3,9 % в группе с нормальным уровнем HbA1c ($p < 0,001$). Отдалённая смертность также была выше: 26 % и 35 % против 19 % соответственно ($p < 0,001$). Многофакторный анализ подтвердил, что впервые выявленный СД является независимым предиктором долгосрочной смертности (ОШ 1,72; 95 % ДИ 1,27–2,34; $p = 0,001$). Полученные данные подчеркивают необходимость сплошного определения HbA1c у всех пациентов с острым ИМ для своевременного выявления нарушений углеводного обмена и оптимизации тактики ведения, учитывая, что у трети больных (33 %) обнаруживаются ранее не диагностированные предиабет или СД, существенно ухудшающие прогноз [134].

Исследование Djursjo C. с соавторами (2020) продемонстрировало влияние нарушений углеводного обмена на отдаленную смертность после коронарного шунтирования у 497 пациентов в 2005–2013 г. г. [192]. Все больные без ранее

диагностированного диабета прошли пероральный тест на толерантность к глюкозе перед операцией: 34 % имели нормальную толерантность к глюкозе, 44 % – предиабет, 22 % – впервые выявленный сахарный диабет. При среднем сроке наблюдения 10 лет зарегистрировано 133 случая смерти (27 %), десятилетняя выживаемость составила 77 % (нормогликемия), 83 % (предиабет) и 71 % (диабет). После многофакторной коррекции значимых различий в смертности между группами не выявлено, что свидетельствует о сопоставимом долгосрочном прогнозе после КШ независимо от предоперационного статуса углеводного обмена [192].

В ходе исследования с медианным периодом наблюдения 4,6 года у 682 пациентов, госпитализированных для коронарной ангиографии (КАГ), анализировалась комбинированная первичная конечная точка, включавшая общую смертность, инфаркт миокарда и инсульт; за время наблюдения зарегистрировано 16 случаев инфаркта, 12 инсультов и 58 смертей [7, 179]. Пациенты с впервые выявленным диабетом (по критериям глюкозы натощак и глюкозы через 2 часа в ПГТТ) имели двукратное увеличение риска МАСЕ по сравнению с группой нормогликемии (ОШ 2,011; $p = 0,023$), тогда как при предиабете значимой ассоциации не выявлено (ОШ 1,452; $p = 0,232$). Интересно, что при диагностике диабета по глюкозе натощак и HbA1c повышенного риска не наблюдалось (ОШ 1,321; $p = 0,405$). Важно отметить, что гликемия $\geq 7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой стал независимым предиктором неблагоприятных исходов после поправки на возраст, пол и СКФ (ОШ 1,743; $p = 0,028$) [179].

В норвежском проспективном многоцентровом исследовании анализировалась распространенность известного и недиагностированного сахарного диабета (СД) среди 877 пациентов, перенесших плановую коррекцию аневризмы брюшной аорты (открытую или эндоваскулярную) в период с 2017 по 2020 год [124]. Диагноз СД устанавливался при уровне HbA1c $\geq 6,5$ % или наличии ранее подтвержденного заболевания. Общая распространенность СД составила 15 %, при этом 25 % случаев (1 из 4) были выявлены только в ходе

предоперационного обследования. Хотя СД в целом не был связан со значительным увеличением риска периоперационных осложнений, смертности или продолжительности госпитализации, post-hoc анализ выявил критическую закономерность: у пациентов с впервые диагностированным СД 2 риск органических осложнений оказался в 4,9 раза выше, чем у лиц без диабета ($p = 0,005$). Общая 30-дневная смертность после операции была низкой (0,6 %), однако в группе с впервые выявленным СД она достигла 6 % (2 из 32 пациентов) против 0,4 % (3 из 748) в группе без диабета ($p = 0,03$), среди пациентов с ранее известным СД летальных случаев не зарегистрировано [124].

Несмотря на то, что уровень госпитальной смертности после прямой реваскуляризации миокарда среди больных диабетом значительно снизился, число осложнений среди пациентов с СД остается более высоким [4, 7, 44, 62]. У пациентов с СД после КШ чаще наблюдаются такие послеоперационные осложнения, как чрезмерная седация, необходимость искусственной вентиляции легких, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, инотропной поддержки, раневые инфекции, кровотечения и пневмонии [76, 199], что требует тщательного мониторинга и профилактических мероприятий.

Исследование Slingerland S.R. с соавторами (2024), основанное на данных Нидерландского кардиологического регистра (2015–2020 г. г.), показало, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пороком аортального клапана наличие СД значительно повышает смертность после кардиохирургических вмешательств. В исследовании участвовали 241 360 пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, транскатетерную имплантацию аортального клапана (TAVI), замену клапана или комбинированные операции. Частота СД варьировала от 17,8 % до 27,6 % в зависимости от типа вмешательства. После поправки на сопутствующие факторы у пациентов с сахарным диабетом отмечался более высокий риск смерти: после ЧКВ – 30-дневная смертность (ОШ = 1,68; $p < 0,001$), после КШ – 120-дневная (ОШ = 1,35; $p < 0,001$) и годовая (ОШ = 1,43; $p < 0,001$), после TAVI – 120-дневная (ОШ = 1,5; $p < 0,03$) и годовая (ОШ = 1,21; $p = 0,01$) [41, 44].

1.5 Коморбидность и характерные для сахарного диабета факторы риска неблагоприятного прогноза при коронарных вмешательствах

В ретроспективном исследовании с участием 7211 пациентов старше 70 лет с ОКС без подъема сегмента ST из 11 испанских регистров оценивали влияние коморбидности на эффективность внутрибольничной реваскуляризации миокарда [70]. Реваскуляризация (60 % случаев) ассоциировалась со снижением годичной смертности (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,53–0,69; $p = 0,0001$), независимо от наличия коморбидности. Однако польза вмешательства снижалась при хронической болезни почек, заболеваниях периферических артерий и хронической обструктивной болезни легких (p для взаимодействия 0,004; 0,007; 0,03 соответственно), но не уменьшалась при сахарном диабете, анемии и инсульте в анамнезе ($p > 0,05$) [70].

Недавно предложенная Американской ассоциацией сердца (АНА) концепция сердечно-сосудисто-почечно-метаболического синдрома создает основу для комплексного пожизненного подхода к стратификации риска, ранней профилактике и лечению патологического круга, формирующегося вследствие взаимодействия сердечно-сосудистых, почечных и метаболических факторов риска [65]. Этот процесс усугубляется при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, сахарного диабета 2 типа и ожирения. В то же время выраженная коморбидность – частая особенность пациентов с многососудистой ИБС, готовящихся к коронарному шунтированию, и разнонаправленные патогенетические связи делают актуальными разработки стратегий ведения таких больных [244].

В то же время за последние 20 лет отмечены и положительные тенденции в коморбидности: на основе данных крупного Шведского национального регистра сахарного диабета (анализ более 650 тысяч пациентов с СД 2) и данных более 2,5 млн. лиц без диабета за 2001–2019 гг. было показано значительное снижение заболеваемости атеросклеротическими осложнениями (ИБС, ИМ, инсульты, ТИА)

среди пациентов с диабетом 2 типа [245]. При этом заболеваемость сердечной недостаточностью стабилизировалась с 2013 г. без дальнейшего снижения. Ключевые модифицируемые факторы риска (уровень HbA1c, артериальное давление (АД), липидный профиль) независимо ассоциированы с исходами, при этом поддержание их в целевых диапазонах существенно снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшую прогностическую важность для атеросклеротических событий имел HbA1c, а для сердечной недостаточности – индекс массы тела [245].

Пациент с сахарным диабетом 2 типа часто имеет все составляющие высокого периоперационного риска: пожилой возраст, женский пол, ожирение, перенесенные ранее сердечно-сосудистые события и реваскуляризирующие процедуры, поражение нескольких артериальных бассейнов, выраженную сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких – те состояния, которые способны самостоятельно вносить существенный вклад в неблагоприятный прогноз пациента с ИБС [38, 69, 83]. Кроме того, пациентам с диабетом присущи исходные отличия характера поражения коронарных артерий: множественность, диффузность, неудовлетворительное дистальное русло, кальциноз [4, 21, 38, 245].

Одним из значимых факторов сердечно-сосудистого риска является повышение артериальной жесткости, которое развивается не только при сахарном диабете, но и при предиабете [9, 13]. Частота выявления патологического сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в сплошной выборке взрослого населения Кузбасса была выше среди пациентов с предиабетом и СД (15,9 % и 16,8 %) по сравнению с лицами с нормогликемией (9,0 %, $p < 0,001$) [9, 13]. В группе пациентов с НУО характеристики, ассоциированные с повышением жесткости артерий, отличаются от тех, которые имеют пациенты с нормогликемией [64].

Однако для СД свойственны особые специфические факторы – гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые вызывают целый каскад патогенетических реакций [55, 84, 127]. Так, пациенты с диабетом

отличаются от пациентов без нарушений углеводного обмена более интенсивным внутрисосудистым воспалением: именно провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества запускают процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, прогрессирование атеросклеротического процесса на ранее не пораженные участки сосудистой стенки [4, 55, 171]. При гистологическом исследовании коронарных артерий у больных СД отмечается повреждение эндотелиального слоя и депозиты фибрина-фибриногена и иммуноглобулина G в интимае и меди [69]. Также отмечено снижение плотности тучных клеток и повышение объемной плотности мононуклеарных клеток [118]. Гипергликемия может привести к эндотелиальной дисфункции через сокращение уровня оксида азота, ключевого регулятора сосудистого тонуса, и увеличение окислительного стресса. Кроме того, воздействие острой гипергликемии показало ухудшение работы инсулина в клетках эндотелия даже при его физиологически адекватных уровнях [4, 85, 127].

Данные проспективного наблюдения 1035 пациентов с инфарктом миокарда, перенесших первичное ЧКВ в одной из клиник Китая, демонстрируют связь между острой гипергликемией при поступлении и плохим краткосрочным и отдаленным прогнозом. Острая декомпенсация ассоциировалась с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, увеличением риска смерти, повторного инфаркта и декомпенсации сердечной недостаточности [4].

Схожие данные получены и на российской когорте: уровень глюкозы при поступлении в стационар ассоциирован с госпитальной смертностью при ОКС с подъемом сегмента ST как у пациентов с диабетом, так и у пациентов без диабета, в том числе в группе пациентов, подвергнутых реваскуляризации миокарда [4].

Пред- и послеоперационная гипергликемия является фактором риска развития госпитальных осложнений КШ как у пациентов, страдающих сахарным диабетом, так и у пациентов без диабета [24, 25, 31, 56]. Гипергликемия ассоциирована с нарушением функций лейкоцитов: угнетением хемотаксиса, нарушением фагоцитоза, снижением бактерицидной активности, нарушением

адгезивных свойств [55, 56]. У больных СД отмечается и более высокая эндотелиальная активация и низкая противовоспалительная реакция при операции КШ с искусственным кровообращением по сравнению с больными без СД [56, 76, 118]. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению ЦНС и формированию диабетической энцефалопатии с формированием легких и умеренных когнитивных расстройств [23, 76].

Кроме того, сахарный диабет – предиктор высокого агрегационного потенциала. Концентрации SP-селектина, молекул межклеточной адгезии, показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с СД значительно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [55]. Несмотря на прием одинаковой дозы аспирина и клопидогреля, пациенты с диабетом имели более высокие значения реактивности тромбоцитов по результату одного из исследований, оценивающего эффекты двойной антитромбоцитарную терапию у пациентов со стабильной ИБС и СД [69]. Пациенты с СД отличаются от пациентов без диабета неадекватным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию. Назначение аспирина и клопидогреля пациентам с СД не приводит к эффективному подавлению агрегации тромбоцитов [69]. Это может быть связано с более высоким уровнем в крови протромбогенных и провоспалительных белков – SP-селектина, интерлейкинов и прочих, что может потребовать более агрессивных подходов к терапии [76, 118, 171].

1.6 Инсулинорезистентность как фактор сердечно-сосудистого риска, способы изучения резистентности к инсулину при кардиохирургических вмешательствах

Инсулинорезистентность (ИР) связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий как у лиц без диабета, так и у пациентов с СД 2, и эта связь достаточно хорошо изучена [57, 55, 72, 78, 105, 242, 243]. Так, ИР способствует

дисбалансу в метаболизме глюкозы, который рано или поздно приводит к хронической гипергликемии, которая, в свою очередь, вызывает окислительный стресс и воспалительную реакцию, вызывающую повреждение клеток [27, 55]. Действительно, известно, что периоперационные факторы (хирургическая травма, искусственное кровообращение и др.) могут приводить к инсулинорезистентности и нарушению утилизации глюкозы, вызывая тем самым стрессовую гипергликемию. Инсулинорезистентность сохраняется до 24 часов после кардиохирургической операции [95]. Точный механизм прогрессирования нарушения чувствительности к инсулину при искусственном кровообращении остается малоизученным. Например, эксперимент показывает, что снижение экспрессии белка р-AMP-активируемой протеинкиназы после ишемии-реперфузии миокарда снижает экспрессию белка GLUT-4 (инсулинзависимого белка-переносчика глюкозы), что приводит к нарушению захвата глюкозы и утилизации миокардом [212]. Этот механизм может быть одной из причин резистентности миокарда к инсулину и приводит к развитию дополнительных повреждений миокарда при ишемии-реперфузии.

Пациенты, подвергающиеся КШ, как правило, имеют тяжелый распространенный коронарный атеросклероз [55]. Связь резистентности к инсулину с клиническим статусом и осложнениями реваскуляризации миокарда у этих больных изучена мало, хотя можно предположить чрезвычайно высокую распространенность ИР в данной когорте, ведь изменения в сосудах начинаются именно с нарушением чувствительности к инсулину и происходят в течение 20–30 лет даже при нормальных уровнях глюкозы крови. При этом, когда у пациентов возникает хроническая гипергликемия и устанавливается диагноз сахарного диабета 2 типа, 60 % из них уже имеют клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание [27].

«Золотым стандартом» определения инсулинорезистентности является эугликемический клэмп, но это трудный в исполнении и громоздкий тест. Поэтому во многих исследованиях, особенно с большой выборкой, используют суррогатные индексы расчета инсулинорезистентности [27, 147, 57, 72, 78, 172,

173, 180, 206, 208]. Расчетные индексы ИР чаще всего в своей формуле содержат глюкозу и инсулин натощак (НОМА-IR, QUICKI), но могут дополнительно включать свободные жирные кислоты (Revised-QUICKI, Disse), триглицериды (McAuley) и другие параметры [126, 147, 172, 205, 206, 208]. Суррогатные индексы ИР изучены в разных когортах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и разным гликемическим статусом [66, 92, 116, 139, 156, 223, 241, 242]. Описаны связи с поражением коронарных артерий и развитием сердечно-сосудистых событий целого ряда индексов ИР, не содержащих инсулина, но имеющих триглицериды или другие липиды в своей формуле [57, 72, 78, 126, 172, 173, 180, 205, 219, 221, 238, 242, 243].

Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, и триглицериды, признаны основными параметрами, связанными с остаточным сердечно-сосудистым риском, что имеет особую значимость для контингента больных, имеющих смешанный характер дислипидемии – при сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме [34]. Результаты современных полногеномных исследований и менделевского рандомизированного анализа подтверждают причинно-следственную связь между повышенной концентрацией триглицеридов и прогрессированием атеросклеротических ССЗ [34]. Данное положение поддерживает актуальность дальнейшего изучения роли триглицеридов, в том числе в качестве косвенного индикатора инсулинорезистентности [80, 126, 172, 173, 180, 196, 205, 219].

В меньшей степени расчетные индексы ИР описаны при чрескожных коронарных вмешательствах, а при открытой коронарной хирургии они практически не изучались. В исследовании PROSPECT на выборке из 697 пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся успешному ЧКВ, обнаружили связь ИР, определяемой с помощью НОМА-IR, с риском сердечно-сосудистых событий и морфологией коронарных бляшек по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования [206]. Обращает на себя внимание, что более 50 % больных ОКС без диабета имели инсулинорезистентность: среди пациентов без СД 2 у 46,2 % НОМА-IR был

нормальным, а у остальных 53,8 % – повышенным [206]. И при отсутствии активной профилактики лишь вопрос времени, когда вслед за резистентностью к инсулину поднимется уровень глюкозы до диагностических значений НУО [27, 55, 206, 239]. В недавнем итальянско-бельгийском исследовании показано, что НОМА-IR был сильным независимым предиктором тяжелого и распространенного поражения коронарных артерий у пациентов без диабета со стабильной ИБС или ОКС, подвергающихся коронарной ангиографии по поводу ОКС или стабильной ИБС (площадь под кривой (AUC) = 0,82) [147]. Примечательно, что даже при поправке на наличие курения, гипертонии или дислипидемии индекс НОМА-IR оставался наиболее сильным предиктором трехсосудистого поражения [147]. Продемонстрирована связь между ИР и коронарным атеросклерозом у пациентов без ожирения и без СД 2: высокий уровень НОМА-IR ассоциирован со значимыми стенозами коронарных артерий [125]. Среди пациентов, перенесших эндоваскулярное коронарное вмешательство, НОМА-IR и адипонектин оказались независимо связанными с впервые возникшей стенокардией и общим числом новых ЧКВ [45].

В результате наблюдения в течение трех лет за 3256 больными, извлеченными из регистров КИШ (SWEDHEART) и национального регистра СД Швеции, установлено, что низкая расчетная скорость выведения глюкозы (eGDR) была связана с повышенным риском долгосрочной смертности от всех причин, которая не зависела от других факторов риска. В этом исследовании использован редкий маркер ИР – расчетная скорость выведения глюкозы (estimated glucose disposal rate (eGDR), в расчете которого учитывают обхват талии, факт наличия артериальной гипертензии и уровень гликированного гемоглобина [105].

Известно, что свободные (или неэтерифицированные) жирные кислоты связаны со снижением чувствительности к инсулину (тканевой и печеночной) и нарушением углеводного обмена за счет ингибирования окисления глюкозы и стимуляции протеинкиназы С [211]. Главная функция свободных жирных кислот – энергетическая, они рассматриваются как основной метаболический ресурс миокарда. Кроме того, СЖК участвуют в синтезе аденозинтрифосфата, играют

роль посредников передачи клеточного сигнала, лигандов ядерных факторов транскрипции и основных компонентов биологических мембран [15, 168, 235]. Для энергетического обеспечения миокарда тратится 60–90 % незатерифицированных жирных кислот и только 10–30 % глюкозы [168, 211]. Острое и хроническое повышение уровня СЖК в плазме вызывает периферическую (мышечную) и печеночную инсулинорезистентность [191]. В скелетных мышцах этот процесс связан с накоплением внутриклеточных триглицеридов и диацилглицерина, а также с активацией протеинкиназы. Свободные жирные кислоты также препятствуют передаче сигналов инсулина и подавлению гликогенолиза в печени [168]. Эндотелиальная дисфункция, опосредованная СЖК, включает несколько механизмов, в том числе нерегулируемую продукцию оксида азота и цитокинов, окислительный стресс, воспаление, активацию ренин-ангиотензиновой системы и апоптоз [168, 211]. В то же время ИР поддерживает избыток жирных кислот за счет липолиза, который усиливается при ослаблении эффектов инсулина. То есть повышение уровня сывороточных СЖК является как звеном патогенеза, так и следствием инсулинорезистентности [15, 168].

Даже при исходно сравнимой гликемии пациенты с высоким уровнем СЖК во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имели более высокий уровень глюкозы в крови и требовали боль высоких доз инсулина, чем пациенты с нормальными свободными жирными кислотами [15]. Это также предполагает связь между СЖК и резистентностью к инсулину у этих пациентов. Уровень СЖК на настоящий момент имеет доказанную связь с ИР и эндотелиальной дисфункцией [168, 211]. При трехлетнем наблюдении в когорте пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС, повышенный уровень СЖК был независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, включая смерть от всех причин, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и коронарную реваскуляризацию [109]. В критическом состоянии пациенты с высоким уровнем СЖК были значительно старше, чаще страдали диабетом, имели более высокие

показатели гликемии, HbA1c, атерогенных липидов, а также более тяжелую гипоксемию по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СЖК [110].

Исследования, изучавшие СЖК при коронарном шунтировании, единичны; в одном из них показано, что послеоперационное увеличение СЖК связано с развитием гипоксемии и повреждения легких за счет активации эндотелия [100].

Расчетные индексы инсулинорезистентности, определяемые по показателям крови натощак, широко применяются в клинической практике благодаря простоте, экономичности и возможности оценки по единственному образцу. Несмотря на их перспективность для прогнозирования сердечно-сосудистых событий, влияние этих индексов на исходы коронарного шунтирования (КШ) остаётся неизученным, что ограничивает их использование для комплексной периоперационной стратификации риска.

1.7 Интегральный маркер обмена глюкозы гликированный гемоглобин и исходы коронарных вмешательств

Гликированный гемоглобин (точнее, его С фракция – HbA1c) является золотым стандартом для мониторинга уровня глюкозы у больных сахарным диабетом, а также с 2012 время он принят в качестве критерия для диагностики диабета [1, 48]. Всем пациентам с СД его определение рекомендовано 1 раз в 3 месяца, а также перед любыми оперативными вмешательствами, в том числе на коронарных сосудах [5].

Современные данные свидетельствуют о неоднозначной прогностической значимости этого показателя [123, 133, 140, 181, 186, 207]. Мета-анализ Turgeon R.D. и соавт. (2020) выявил U-образную зависимость между послеоперационным контролем гликемии и исходами у пациентов с СД 2 типа [186]. Наблюдение в течение 3,5 лет показало, что значения HbA1c > 8,0 % увеличивали вероятность сердечно-сосудистых событий на 77 %, а его низкие показатели ($\leq 6,0$ %) ассоциировались с 2,4-кратным ростом смертности, оптимальный диапазон

HbA1c составил 6,1–7,0 % [186]. Продольное исследование Abu Tailakh M. (2021) с медианой наблюдения 5,9 лет продемонстрировало 28,7 % летальность при HbA1c > 7 % против 20,4 % в группе с лучшим контролем – скорректированный относительный риск смерти достигал 2,67 [123]. Эти данные подчёркивают необходимость индивидуального подхода к гликемическому контролю в кардиохирургии, избегая как чрезмерно жёстких, так и излишне лояльных целевых значений.

Анализ данных более чем 6 тысяч пациентов после КШ (2008–2015 гг.) выявил зависимость между предоперационным HbA1c и отдаленным прогнозом, тогда как на госпитальные исходы этот показатель не влиял [181]. Когорта была стратифицирована по четырем категориям гликемического контроля: оптимальный (< 5,7 %), предиабет (5,7–6,4 %), контролируемый СД (6,5–8 %) и неконтролируемый СД (> 8 %). Примечательно, что повышение HbA1c ассоциировалось с более молодым возрастом, женским полом и комплексом неблагоприятных факторов: ожирение, полиморбидность, снижение сократительной функции миокарда и распространенное поражение коронарного русла (все корреляции были статистически значимы, $p < 0,05$). После коррекции по факторам риска, каждое увеличение HbA1c на 1 % повышало риск отдаленной смертности на 13 % (ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,07-1,19; $p < 0,001$) [181].

Результаты масштабного анализа данных шведского регистра демонстрируют неоднозначную взаимосвязь между показателями гликированного гемоглобина и отдаленными исходами после КШ [207]. Согласно полученным данным, повышенные значения HbA1c достоверно коррелировали с риском летальности и развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений исключительно в группе больных, получавших пероральные сахароснижающие препараты [76]. Примечательно, что у пациентов СД 2 типа, получающих инсулинотерапию, подобной зависимости между уровнем гликемического контроля и показателями смертности выявить не удалось [207].

Ретроспективное исследование DOCS (Diabetes and Infectious Outcomes in Cardiac Surgery) оценило влияние систематического скрининга на гликированный гемоглобин A1c и последующего специализированного диабетологического

контроля на послеоперационные исходы у кардиохирургических пациентов [73]. Начиная с июля 2021 года, всем пациентам, поступившим в кардиохирургическое отделение, проводился анализ HbA1c. При выявлении HbA1c $\geq 6\%$ или наличии известного СД назначался мониторинг гликемии с ежедневным контролем диабетологической командой до выписки. Сравнение 573 пациентов, пролеченных по новому протоколу (Screen+), с 573 подобранными по скорректированному баллу propensity score пациентами из предыдущего периода (Screen-) показало значительное снижение частоты инфекционных осложнений в группе Screen+ (11 % против 18 %, $p = 0,003$), включая инфекции операционной раны. Однако 30-дневная летальность не различалась между группами. Скрининг выявил ранее недиагностированный СД у 12 % пациентов без указаний на нарушение углеводного обмена [73]. Таким образом, рутинное определение HbA1c при госпитализации с последующим специализированным управлением диабетом позволяет снизить инфекционные риски после кардиохирургических операций и улучшить стратификацию пациентов по степени риска.

1.8 Альтернативные маркеры углеводного обмена фруктозамин и 1,5-ангидроглюцитол и их связь с сердечно-сосудистым прогнозом

Гликированный гемоглобин (HbA1c) отражает концентрацию глюкозы в течение всего периода жизни эритроцита, т.е. за 3 месяца, предшествующих измерению [209]. Некоторые факторы, например, анемии, кровотечения, частые гипогликемии могут влиять на результат измерения HbA1c и поэтому могут быть полезны альтернативные маркеры. Одним из таких маркеров является фруктозамин [5].

Фруктозаминами называются гликированные белки сыворотки крови, образующиеся при реакции глюкозы преимущественно с альбумином [111]. Период полувыведения сывороточных белков меньше, чем срок жизни эритроцитов. Поэтому, в отличие от гликированного гемоглобина, уровень

фруктозамина отражает степень постоянного или транзиторного повышения уровня глюкозы не за 3 месяца, а за 1–3 недели, предшествующие исследованию. Фруктозамин доступен в Соединенных Штатах Америки, Европе, России, но обычно не применяется [201]. В Японии для мониторинга краткосрочного контроля гликемии у лиц с сахарным диабетом также используется гликированный альбумин (одна из фракций фруктозамина), но он не получил широкого распространения в большинстве других стран [112]. Отсутствие доказательств, связывающих фруктозамин и гликированный альбумин с долгосрочными исходами, приводились в качестве основного аргумента к ограничению их использования и интерпретации, но в настоящее время есть данные по их связи с сердечно-сосудистым прогнозом [5, 112, 164, 201].

Помимо сроков, фруктозамин обладает еще одним преимуществом перед гликированным гемоглобином A1c при подготовке к операции. На его уровень не влияют анемии и гемоглобинопатии, хроническая болезнь почек, которые часто могут сопутствовать пациентам с многососудистой ИБС. В сравнении с разовыми замерами глюкозы, которые дают лишь моментальный срез, фруктозамин обеспечивает интегральную оценку углеводного обмена за предшествующие 1–3 недели – оптимальный период для предоперационной подготовки. Таким образом, фруктозамин может стать перспективным маркером, сочетающим преимущества долгосрочного (HbA1c) и краткосрочного (глюкоза крови) контроля, что особенно актуально в кардиохирургии [4].

В национальных стандартах по СД 2 Российской ассоциации эндокринологов (2025) приведен подробный список факторов, повышающий или понижающий уровень HbA1c (анемии, спленэктомия, беременность, переливание крови, гемоглобинопатия, терминальная почечная недостаточность, фетальный гемоглобин и другие) [1]. В этом случае, рекомендуют эксперты, возможно определение уровня фруктозамина, который оценивает уровень глюкозы плазмы за 3 недели, но его диагностические и целевые значения пока не разработаны [1].

Рекомендация Американской диабетической ассоциации такова: у пациентов с диабетом, у которых есть состояния, при которых интерпретация HbA1C может быть затруднена или, когда HbA1C невозможно измерить

(например, гомозиготные варианты гемоглобина) фруктозамин или гликированный альбумин могут быть полезными альтернативами для мониторинга гликемического статуса [48]. Несмотря на то, что такие рекомендации впервые начали появляться в стандартах около 5 лет назад, нормативные и целевые значения фруктозамина до сих пор не разработаны, есть лишь единичные исследования с попытками установить референс.

В ретроспективном исследовании Young W. (2025), проведенном с декабря 2007 по декабрь 2018 г.г., проанализированы данные 156 ветеранов старше 18 лет с одновременным определением HbA1c и фруктозамина в одном образце крови. Критерии исключения: гемоглобинопатии, эритроцитарные нарушения и патологии, влияющие на уровень сывороточных белков. Линейный регрессионный анализ выявил корреляцию между HbA1c и фруктозамином (коэффициент корреляции = 0,75, $p < 0,05$). Установлено уравнение регрессии: $\text{HbA1c (\%)} = 0,0154 \times \text{Фруктозамин (ммоль/л)} + 3,121$. Сравнение измеренного HbA1c и рассчитанного по уравнению с помощью парного t-теста не выявило значимых различий. Результаты подтверждают возможность прогнозирования HbA1c на основе уровня фруктозамина у данной группы пациентов [111].

Число исследований роли фруктозамина в хирургии в последние годы растет, на данный момент они сосредоточены на операциях по эндопротезированию суставов, но не на кардиохирургических вмешательствах [39, 190, 218].

В крупном проспективном многоцентровом исследовании (США, Израиль) оценивалась прогностическая ценность фруктозамина и HbA1c в отношении послеоперационных осложнений после тотального эндопротезирования коленного сустава [39]. В исследовании приняли участие 1119 пациентов (441 мужчина, 678 женщин) из четырёх академических центров. Уровни фруктозамина и HbA1c измерялись в течение 30 дней до операции, а осложнения (инфекция протеза, раневая инфекция, повторная госпитализация, реоперация, смерть) фиксировались в течение 12 недель после протезирования коленного сустава. С помощью индекса Юдена определен пороговый уровень фруктозамина (293

мкмоль/л), ассоциированный с повышенным риском осложнений: у пациентов с уровнем выше этого порога риск инфекции протеза был в 11,2 раза выше ($p = 0,001$), а частота повторных госпитализаций и операций – в 4,2 и 4,5 раза выше соответственно ($p = 0,005$ и $p = 0,019$). При этом ни один из анализируемых порогов HbA1c (7 %, 7,5 % и оптимальный по индексу Юдена) не показал значимой связи с осложнениями. Результаты подтвердили превосходство фруктозамина над HbA1c в прогнозировании ранних осложнений после протезирования сустава [39].

Двумя годами ранее исследование этой же группы авторов с меньшей выборкой показало, что у пациентов с уровнем фруктозамина ≥ 292 ммоль/л (схожий с предыдущим исследованием порог) достоверно выше риск инфекционных осложнений (ОШ 6,2, $p = 0,009$), повторной госпитализации (ОШ 3,0, $p = 0,03$) и повторной операции (ОШ 3,4, $p = 0,02$). В то же время не было прогностической ценности уровней HbA1c ≥ 7 % [218].

Tischler E.H. с соавторами (2024) оценил влияние режимов медикаментозного контроля гликемии на предоперационные уровни фруктозамина у 420 пациентов с диабетом, перенесших тотальное эндопротезирование суставов в Турции. Хотя 15,7 % пациентов имели диабет, лишь 22,7 % из них показали высокие уровни фруктозамина (>293 мкмоль/л) [222]. Анализ выявил, что инсулинотерапия ассоциировалась с повышением вероятности высоких значений фруктозамина (ОШ=1,71), тогда как метформин и другие антигипергликемические препараты (АГП) имели тенденцию к протективному эффекту (ОШ = 0,48 и 0,32 соответственно), хотя результаты не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) [222]. Полученные данные подчеркивают важность мониторинга краткосрочной вариабельности глюкозы (через фруктозамин) у хирургических пациентов с диабетом, особенно получающих инсулин, для оптимизации периоперационного риска. Исследование подтверждает ограниченную прогностическую ценность HbA1c и необходимость альтернативных маркеров гликемического контроля [222].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 304 пациента (156 из них с сахарным диабетом), перенесших первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в клинике Турции период с 2018 по 2021 год, проводилась сравнительная оценка прогностической ценности различных маркеров гликемического контроля [190]. При медиане наблюдения 32 месяца были получены следующие показатели углеводного обмена: медиана HbA1c составила 6,5 % (диапазон 4,8-13 %), фруктозамина – 244 мкмоль/л (98-566). Результаты анализа показали, что разные маркеры демонстрируют различную прогностическую способность в отношении послеоперационных осложнений. Так, уровень HbA1c ≥ 7 % достоверно ассоциировался с общими осложнениями (скорректированное ОШ 3,61, $p = 0.001$), в то время как фруктозамин ≥ 292 мкмоль/л показал особенно сильную связь именно с перипротезной инфекцией (скорректированное ОШ 13,68, $p = 0,025$). Примечательно, что скорректированный на альбумин показатель фруктозамина не продемонстрировал каких-либо дополнительных преимуществ по сравнению с обычным измерением фруктозамина. Среди пациентов с диабетом у 22,7 % отмечались патологические уровни фруктозамина [190]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к оценке гликемического контроля перед операцией, предполагающего использование как HbA1c для прогнозирования общих осложнений, так и фруктозамина – для оценки риска инфекционных осложнений.

Известно, что как высокий, так и низкий уровень глюкозы и HbA1c являются прогностически неблагоприятными в отношении прогноза [19, 38]. Предпринимались попытки выяснить, верна ли данная U-образная закономерность для уровня фруктозамина. В крупном шведском регистре AMORIS проведено подисследование, где выделены 215 011 лиц без установленного исходно диабета. Было проанализировано 41 388 смертей от всех причин за 25 лет наблюдения и отмечена связь низкого уровня фруктозамина с повышением смертности ОШ 1,20 (95 % ДИ 1,18-1,27, $p < 0,01$) с поправкой на пол, возраст и социальный класс. После поправки на курение и маркеры

хронического воспаления эта связь стала слабее, но сохранила статистическую значимость [19, 164].

Еще в одном исследовании с большой статистической мощностью (когорта известного эпидемиологического исследования ARIC, изучавшего риск атеросклероза и связанных с ним событий, $n = 11348$) при 20-летнем наблюдении изучали потенциальную прогностическую ценность фруктозамина и гликированного альбумина по сравнению с гликированным гемоглобином для выявления лиц с высоким риском развития диабета, ретинопатии, хронической болезни почек [201]. По сравнению с лицами с уровнем фруктозамина или гликированного альбумина ниже 75-го перцентиля, у лиц с их значениями выше 95-го перцентиля риски развития хронической болезни почек были в полтора раза выше – ОШ 1,50 (95 % ДИ 1,22-1,85) и 1,48 (1,20-1,83) для фруктозамина и гликированного альбумина, соответственно. Риски развития сахарного диабета были еще более значимыми – ОШ 4,96 (95 % ДИ 4,36-5,64) для фруктозамина > 95-го перцентиля и ОШ 6,17 (95 % ДИ 5,45-6,99) для гликированного альбумина > 95-го перцентиля. Фруктозамин и гликированный альбумин были тесно связаны с ретинопатией и эти ассоциации были очень похожи на те, что наблюдаются для HbA1c [19, 76].

На сегодняшний день только два небольших исследования изучали связь фруктозамина с периоперационными осложнениями в кардиохирургии. Польские авторы не обнаружили различий в уровнях HbA1c и фруктозамина между пациентами с осложнениями и без них [81], тогда как российские исследователи выявили ассоциацию повышенного фруктозамина с когнитивными нарушениями, но не с госпитальными осложнениями у мужчин с СД 2 типа [23]. Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации предоперационной подготовки пациентов, особенно страдающих сахарным диабетом, и поисках альтернативных маркеров, в дополнение к имеющимся.

Большое количество исследований, проведенных в последнее время, показывает, что снижение уровня постпрандиальной гликемии имеет такое же, а

возможно, и более важное значение для достижения целевых показателей HbA1c [40, 49]. Установлено, что постпрандиальная и постнагрузочная гипергликемия являются независимыми факторами риска развития макроангиопатий (уровень доказательности 1A) [40]. Среди альтернативных методов контроля гликемии рассматривается определение в крови природного полиола – 1,5-ангидроглюцитола (1,5-anhydroglucitol или 1,5-AG), предлагаемого в качестве маркера постпрандиальной гликемии [5, 149]. Диагностический набор для автоматического определения 1,5-ангидроглюцитола энзиматическим методом был разработан и используется в Японии с 1991 г [165]. Внутренняя версия этого метода («Glycomark TM») для клинической практики создана в США и в 2007 г. одобрена Международной Диабетической Федерацией в качестве способа краткосрочного мониторинга гликемии [17, 149].

Уровень 1,5-ангидроглюцитола находится в обратной зависимости от уровня глюкозы после еды, и чем ниже его значение, тем хуже компенсирован углеводный обмен. При этом данный маркер отражает гипергликемию после приема пищи более специфически, чем гликированный гемоглобин [175]. Установлено, что 1,5-ангидроглюцитол превосходит HbA1c для прогнозирования распространенности ИБС у больных без сахарного диабета (скорректированное ОШ с поправкой на пол, возраст и другие факторы риска ИБС 0,96, 95 % ДИ 0,93-0,99, $p = 0,0097$) [131]. В выборке пациентов, подвергшихся коронарографии, снижение в сыворотке крови 1,5-ангидроглюцитола было независимо связано с наличием впервые выявленной ИБС (0,93, 95 % ДИ 0,88-0,98, $p = 0,006$) [5, 165].

Оценка 1,5-ангидроглюцитола перед коронарными вмешательствами еще не изучена достаточно, в то же время есть данные, показывающие связь его уровня с отдаленными сердечно-сосудистыми событиями после ЧКВ: его уровень был независимым предиктором повторной коронарной реваскуляризации ($p = 0,04$) в отличие от уровня HbA1c [76, 165].

Но в то же время, в исследовании ADVANCE (6 826 пациентов с СД 2) низкий 1,5-ангидроглюцитол (ниже 6 мкг/мл) ассоциировался с повышенным риском микрососудистых осложнений (ОШ 1,28), независимо от HbA1c, но не

макрососудистых событий или смертности. Интенсивная глюкозоснижающая терапия увеличивала уровень 1,5-ангидроглюцитола на 1,01 мкг/мл (+8,26 %) за год. Неожиданно, гипотензивная терапия также повышала 1,5-AG, что означает снижение гликемии [209].

Другое японское исследование показало, что низкий уровень 1,5-AG может предсказывать долгосрочную сердечную смертность у пациентов с ОКС, даже если у них хорошо контролируемый диабет ($HbA1c < 7,0 \%$) [162]. В исследовании участвовали 388 пациентов с ОКС, госпитализированных в 2011–2013 г. г. Уровень 1,5-ангидроглюцитола измеряли перед экстренной коронарографией. Исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, $HbA1c \geq 7,0 \%$ или приемом ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). За средний период наблюдения (46,9 месяцев) низкий 1,5-AG ($12,3 \pm 5,3$ мкг/мл) ассоциировался с более высокой сердечной смертностью по сравнению с группой выживших ($19,2 \pm 7,7$ мкг/мл, $p < 0,01$). Анализ выживаемости подтвердил связь низкого 1,5-ангидроглюцитола с риском смерти ($p = 0,02$), а многопараметрическая регрессия показала, что 1,5-AG – ее независимый предиктор (ОШ 0,76; 95 % ДИ 0,41–0,98; $p = 0,03$). Таким образом, 1,5-ангидроглюцитол, отражающий постпрандиальную гипергликемию, может быть полезным маркером риска даже у пациентов с нормальным $HbA1c$ [162].

По результатам работы Shiga Y. et al. (2017) низкий уровень 1,5-ангидроглюцитола в сыворотке крови может служить фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА) у пациентов с хорошо контролируемым диабетом ($HbA1c < 7 \%$) [216]. В исследовании проанализированы данные 5 294 пациентов с ОНМК/ТИА, из которых у 1 246 с диабетом измеряли уровень 1,5-AG (группа S). В качестве контроля использовались 394 пациента с диабетом без инсульта (группа C). Результаты показали, что в подгруппе с хорошо контролируемым диабетом ($HbA1c < 7 \%$) средний уровень 1,5-AG был достоверно ниже у пациентов с инсультом (группа S-low) по сравнению с контрольной группой (C-low). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что низкий

уровень 1,5-AG (<14 мкг/мл) значимо ассоциируется с повышенным риском инсульта (ОШ 2,19–2,26) даже после поправки на возраст, пол и другие факторы риска [216].

Фруктозамин, гликированный альбумин, 1,5-ангидроглюцитол не заменят имеющиеся признанные маркеры компенсации углеводного обмена (глюкозу, гликированный гемоглобин), но они могут быть достаточно ценны в дополнение к ним, так как добавляют информацию о степени контроля диабета, и играют роль при определении сердечно-сосудистого прогноза [5].

1.9 Управление гликемией в периоперационном периоде коронарного шунтирования: целевые значения, вариабельность, опасность гипогликемии

Поддержание уровня гликемии, близкого к физиологическому – трудно достижимая цель сахароснижающей терапии при СД 2. Оптимальный контроль гликемии – одна из основных и в то же время одна из самых сложных в достижении целей при ведении пациентов с сахарным диабетом, подвергающихся реваскуляризации [4].

Доказано, что гипогликемия, которая чаще развивается при интенсивной инсулинотерапии, является фактором риска развития ИМ, инсульта и смерти от всех причин [4, 67]. Отчет исследования ORIGIN показал, что тяжелая гипогликемия была связана с повышенным риском комбинированного исхода – нефатального инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти – ОШ 1,58, 95 % ДИ 1,24–2,02 [94].

Рабочая группа Американской диабетической ассоциации и Эндокринологического общества по гипогликемии адаптировала трехуровневую классификацию ятрогенной гипогликемии при диабете, предложенную Международной группой по изучению гипогликемии: уровень 1 – глюкоза в интервале 54–70 мг/дл (3,0–3,9 ммоль/л), уровень 2 – глюкоза ниже 54 мг/дл (3,0

ммоль/л), достаточно низкий показатель, чтобы указать на серьезную клинически значимую гипогликемию, уровень 3 – тяжелое гипогликемическое событие, характеризующееся изменением умственного и/или физического функционирования, требующее помощи другого человека для восстановления [49]. Гипогликемия запускает мощную стимуляцию автономной нервной системы и высвобождение большего количества катехоламинов, которые вызывают вазоспазм, тахикардию, артериальную гипертензию, а также увеличивают вязкость и свертываемость крови [67]. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность или инсульт [90]. К сожалению, как и в случае с фатальными событиями, весьма трудно продемонстрировать связь между тяжелой гипогликемией и серьезными сосудистыми событиями, и клинические доказательства последствий гипогликемий, главным образом, имеют случайный характер [76, 94]. Смерть от гипогликемии может быть ошибочно принята за смерть от острого коронарного синдрома, поскольку, как правило, этому не предшествует измерение гликемии. Анатомические и морфологические посмертные признаки гипогликемии отсутствуют [49]. Высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию сопровождается также снижением уровня калия плазмы, что приводит к удлинению интервала QT, нарушению процессов реполяризации миокарда и может спровоцировать возникновение аритмий, в том числе фибрилляцию предсердий [4, 60, 67].

Высокая вариабельность гликемии у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциирована с риском неблагоприятных событий [3, 49, 93]. Параметры вариабельности гликемии, включая амплитуду колебаний и стандартное отклонение, были ассоциированы с дисфункцией β -клеток у пациентов с СД 2 [119]. Работа с участием 3918 пациентов выявила, что колебания глюкозы $\geq 4,4$ ммоль/л в первые 24 часа после КШ независимо ассоциированы с риском серьезных осложнений и макрососудистых событий [91]. В когорте из 1951 больного СД 2 после коронарного шунтирования установлена

связь повышенного среднесуточного уровня гликемии с развитием послеоперационного делирия [250].

Текущие национальные руководства многих стран, в том числе и России, имеют разделы, посвященные периоперационному ведению пациентов на основании позиций доказательной медицины [1, 50]. В Российских «Алгоритмах специализированной помощи пациентам с сахарным диабетом», которые регулярно обновляются и составляются с учетом мнения ведущих медицинских сообществ по изучению диабета, большой раздел посвящен предоперационной подготовке и управлению гликемией в послеоперационном периоде [1–4]. В то же время, процедура реваскуляризации миокарда у пациентов с СД не описана отдельно от других оперативных вмешательств ни в одном руководстве, и остается множество неосвещенных позиций в этом вопросе.

Удержание глюкозы в целевых рамках без гипогликемий влияние ее уровня на прогноз – весьма востребованная для исследования тема: изучаются как цели, так и средства по достижению этих целей [20, 21, 49, 127]. Несмотря на огромный прогресс в этой области за последние десятилетия, многие вопросы по сахароснижающей терапии при реваскуляризации миокарда так и остаются открытыми [4, 118].

Мировые сообщества по изучению диабета и в 2025 году остаются верны позиции, что для всех сахароснижающих препаратов, кроме инсулина, на настоящий момент отсутствует достаточная доказательная база по применению их в периоперационном периоде у пациентов с СД [1, 37, 50, 79]. В настоящее время рекомендована отмена всех сахароснижающих препаратов, не относящихся к инсулину, на время хирургического вмешательства.

Позиция «новых» антигипергликемических препаратов при оперативных вмешательствах такова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и НГЛТ-2 не должны использоваться при большой хирургической операции [1, 50]. Есть данные о том, что ингибиторы НГЛТ-2 что провоцируют кетоацидоз при критическом состоянии и должны быть отменены за 3-4 суток до операции [1, 50, 79, 248].

Нет убедительных доказательств периоперационного использования агонистов рецепторов ГПП-1 из-за задержки опорожнения желудка и последующего остаточного содержимого желудка в день процедуры и риск аспирации, несмотря на традиционное голодание, поэтому было востребовано и выпущено Межобщественное клиническое практическое руководство по безопасному использованию агонистов рецепторов ГПП-1 в периоперационном периоде, где американское общество анестезиологов вместе с тремя хирургическими ассоциациями проанализировали накопленные данные [176]. В руководстве отмечается недостаточность научных данных, при этом рекомендовано отменять за 1 неделю до операции агонисты рецепторов ГПП-1, которые вводятся 1 раз в неделю (семаглутид), и отмена за 24 часов до операции препараты с ежедневным введением (лираглутид и т.д.) [176]. Метформин рекомендовано отменить не менее чем за 2 суток до большой операции, остальные АГП (производные сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4, глиниды) допустимо отменить накануне или даже в день операции [1, 20, 21, 50]. Но это актуально, если показатели пациента, поступившего в стационар на плановую кардиохирургическую операцию стабильны в целевых диапазонах (7,8-10 ммоль/л). Если же при поступлении в стационар перед КШ гликемия выше 10 ммоль/л, то в большинстве случаев нужно интенсифицировать терапию, переводя пациента на инсулинотерапию, по возможности достигая целевых уровней гликемии до операции [1].

В отношении управления гликемией в отделениях интенсивной терапии мнения ведущих мировых сообществ по изучению диабета сходятся: непрерывная внутривенная инфузия инсулина признана наилучшим способом для достижения целей гликемического контроля [1, 50]. Для осуществления инфузии разработаны утвержденные протоколы, они имеются также в российских рекомендациях, и позволяют корректировать скорость инфузии инсулина на основе значений гликемии, с выбранными целевыми уровнями (РАЭ – 7,8-10,0 ммоль/л; ADA чуть более широкий референс – 6,1-10 ммоль/л) без развития гипогликемий [1, 4, 50, 53, 128].

Российские исследователи продемонстрировали, что НВИИ обеспечивает эффективный контроль, коррелирует со снижением частоты постперикардотомного синдрома [73]. Дополнительные преимущества метода подтверждены в работе Ogawa S. с соавторами (2016): у пациентов с СД после бимаммарного шунтирования непрерывная инфузия инсулина уменьшала вариабельность глюкозы и риск глубоких стерильных инфекций [74].

Вероятность развития гипогликемий неизбежно повышается вместе со стремлением достичь компенсации углеводного обмена, и множество исследований, пытавшихся доказать, что строгий периоперационный контроль глюкозы имеет преимущества, не подтвердили своей гипотезы [96, 136, 148, 203, 246].

Ужесточение гликемического контроля и интенсивная инсулинотерапия с достижением периоперационных целевых уровней глюкозы 5,5–7,7 ммоль/л после КШ не позволяет существенно снизить число послеоперационных осложнений по сравнению с целевым уровнем глюкозы 7,8–10,0 ммоль/л [4, 203]. Мета-анализ 6 исследований подтвердил, что умеренный контроль гликемии с удержанием ее в близких к описанным выше целевым диапазонах 8,3–11,0 ммоль/л связано с уменьшением послеоперационной летальности и частоты инсульта по сравнению с отсутствием компенсации (гликемия выше 11,1 ммоль/л), в то время как никаких существенных дополнительных преимуществ не было найдено с более строгим контролем гликемии (5,6–8,3 ммоль/л) [148]. Даже для отдаленной выживаемости не выявлено преимуществ строгого периоперационного контроля (5,0–6,6 ммоль/л) перед умеренным контролем [136, 188]. Кроме того, лояльная стратегия превосходит агрессивную в контроле по удержанию колебаний глюкозы в целевом диапазоне без гипогликемий [136].

В рандомизированном иорданском исследовании (n=144) при использовании НВИИ интенсивный контроль (6,1–8,3 ммоль/л) не продемонстрировал преимуществ в снижении хирургических инфекций по сравнению с умеренными целями (8,3–10,0 ммоль/л) [226]. Кроме того, анализ данных 3918 пациентов китайской когорты выявил парадоксальное увеличение

частоты госпитальных сердечно-сосудистых событий при жестком контроле ($< 7,8$ ммоль/л) [91].

Основанное на научном анализе согласованное мнение Американской диабетической ассоциации, Общества кардиологов и Ассоциации сердца следующее: тяжелая гипогликемия – наиболее вероятная причина увеличения сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля гликемии пациентов с СД [4, 249]. К сожалению, возникновение гипогликемии тем вероятнее, чем ближе уровень глюкозы к физиологическим значениям в связи со стремлением достичь строгих целевых цифр [188].

В настоящее время, позиция диабетологических сообществ по выбору целей контроля такова: у большинства пациентов следует стремиться к цели HbA_{1c} 7,0 %, но цели гликемического контроля должны быть индивидуальными и могут становиться менее (или более) строгими в зависимости от риска гипогликемии, возраста, длительности диабета, коморбидности, ресурсов пациента [1, 38, 49]. У пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или пожилых лиц индивидуальные цели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее строгие и составляют от 7,5 % до 8 % в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни, зависимости от посторонней помощи, риска гипогликемий, коморбидности [1, 38, 49]. Более жесткие целевые рамки (HbA_{1c} 6,5–7,0 %) могут быть применимы у пациентов с недавно выявленным СД, долгой ожидаемой продолжительностью жизни, если они могут быть достигнуты без гипогликемий.

Исследования DCCT и EDIC, одно из которых являлось продолжением другого, оценивали развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета и их взаимосвязь с сахароснижающей терапией [7, 38]. В исследовании DCCT частота сердечно-сосудистых событий не была значимо связана с интенсивностью инсулинотерапии [38]. После окончания исследования 93 % когорты продолжали наблюдаться ещё 11 лет в рамках исследования EDIC. Было доказано, что в течение общего 17-летнего наблюдения риск любого сердечно-сосудистого события все-таки был уменьшен в группе интенсивного лечения на 42 % ($p < 0,01$). Таким образом, DCCT (EDIC), и UKPDS показали, что при сахарном

диабете: 1) контроль гликемии важен для предотвращения долгосрочных микрососудистых осложнений; 2) для демонстрации такого эффекта нужен очень долгий период наблюдения; 3) важен как можно более ранний контроль глюкозы (первые 5 лет после выявления СД) ввиду эффекта "метаболической памяти" [7, 38].

Таким образом, выявленные нарушения углеводного обмена требуют наблюдения и лечения не только периоперационном периоде, но и при последующем наблюдении. И чем раньше такое лечение начато, тем более значим положительный эффект [38]. Выбор тактики лечения подробно регламентирован в текущих руководствах, но стоит обратить внимание, что модификация образа жизни и выбор препаратов с низким риском гипогликемий и высоким протективным сердечно-сосудистым эффектом в настоящее время является приоритетным для лечения пациентов с предиабетом и сахарным диабетом [1, 49].

Представленные в современной научной литературе данные подтверждают критическую значимость коморбидности ИБС и нарушений углеводного обмена (НУО) у пациентов, направляемых на КШ [15]. Несмотря на признание КШ методом выбора при многососудистом поражении у пациентов с СД (класс IA) и значительный прогресс в результатах хирургического лечения ИБС, остается нерешённым ряд проблем: недостаточная изученность распространенности и влияния впервые выявленных НУО (предиабета/впервые выявленного СД) на исходы КШ, противоречивость прогностической роли HbA1c для исходов КШ, обусловленная U-образной зависимостью исходов от гликемического контроля и ограничениями метода при анемии, ХБП; отсутствие данных о связи альтернативных маркеров гликемии (фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол) и инсулинорезистентности с исходами КШ, несмотря на их перспективность в прогнозировании сердечно-сосудистых событий; неоптимальность текущего периоперационного гликемического контроля, особенно у полиморбидных больных, где агрессивная тактика повышает риск гипогликемий.

Таким образом, целью настоящей работы является разработка и научное обоснование активного выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с

ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, оптимизации предоперационной подготовки через стратификацию риска на основе комплексной диагностики углеводного обмена (включая оценку альтернативных маркеров и индексов ИР), оптимизацию периоперационного управления гликемией, совершенствования прогнозирования госпитальных и отдалённых исходов КШ на основе интеграции метаболических, хирургических и лабораторных параметров. Это позволит сформировать доказательную базу для улучшения результатов реваскуляризации у высокорисковой когорты пациентов с кардиометаболическими нарушениями.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в одном центре на двух независимых выборках пациентов (всего $n=1729$) с ишемической болезнью сердца, которым выполнено коронарное шунтирование в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении (ФГБНУ) «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в разные годы: в 2011-2012 г. г. ($n=708$, 1-й этап исследования), в 2016–2018 г. г. ($n=1021$, 2-й этап исследования).

Критерии включения:

- проведение планового коронарного шунтирования;
- подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии исключения:

- экстренное коронарное шунтирование;
- отказ пациента от процедур исследования.

Исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации [10]. Протокол диссертационного исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения. До начала проведения исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

2.1 Дизайн 1-го этапа исследования: выборочный скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2011-2012 годах

С 22 марта 2011 по 22 марта 2012 г. г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» проводилось регистровое исследование – «Регистр коронарного шунтирования» (далее Регистр КШ). Всего в регистр были включены 732

последовательных пациента, которым планировалось КШ, у 9 из них в связи с тяжестью состояния или анатомией коронарного русла тактика пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, 15 отказано в реваскуляризации миокарда (рисунок 2.1). Таким образом, КШ проведено у 708 пациентов, вошедших в основное регистровое исследование [15].

При поступлении в стационар для подготовки к КШ всем пациентам определялась глюкоза натощак, и по ее результатам дополнительно исследовался гликемический статус. При отсутствии ранее установленного сахарного диабета и пограничной гипергликемии натощак ($\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л для венозной плазмы) всем пациентам при отсутствии противопоказаний проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). В случае, если результаты нескольких исследований тощаковой или постпрандиальной гликемии оказывались достаточными для установки диагноза сахарного диабета, ПГТТ не проводился [25].

Предоперационное обследование для всей выборки включало определение глюкозы, креатинина сыворотки крови, расчет СКФ по формуле СКD-EPI [154], липидный профиль, коагулограмму, коронарную ангиографию, эхокардиографию (расширенный протокол), цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Из всей основной выборки пациентов, подвергшихся КШ (n=708), у части пациентов произведен дополнительный забор и заморозка образцов крови в двух временных точках – перед и на 7-8 сутки после КШ (n=383). У них определены дополнительные маркеры сыворотки крови натощак: фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол, свободные жирные кислоты, глюкоза, инсулин, рассчитаны индексы инсулинорезистентности HOMA-IR, QUICKI, Revised-QUICKI, McAuley, Disse (до и после КШ на 7-8 сутки), оценена периоперационная динамика данных показателей [27].

Диагноз сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и других нарушений углеводного обмена (НУО) устанавливался эндокринологом в соответствии с текущими критериями классификации сахарного диабета и других нарушений гликемии [2, 24].

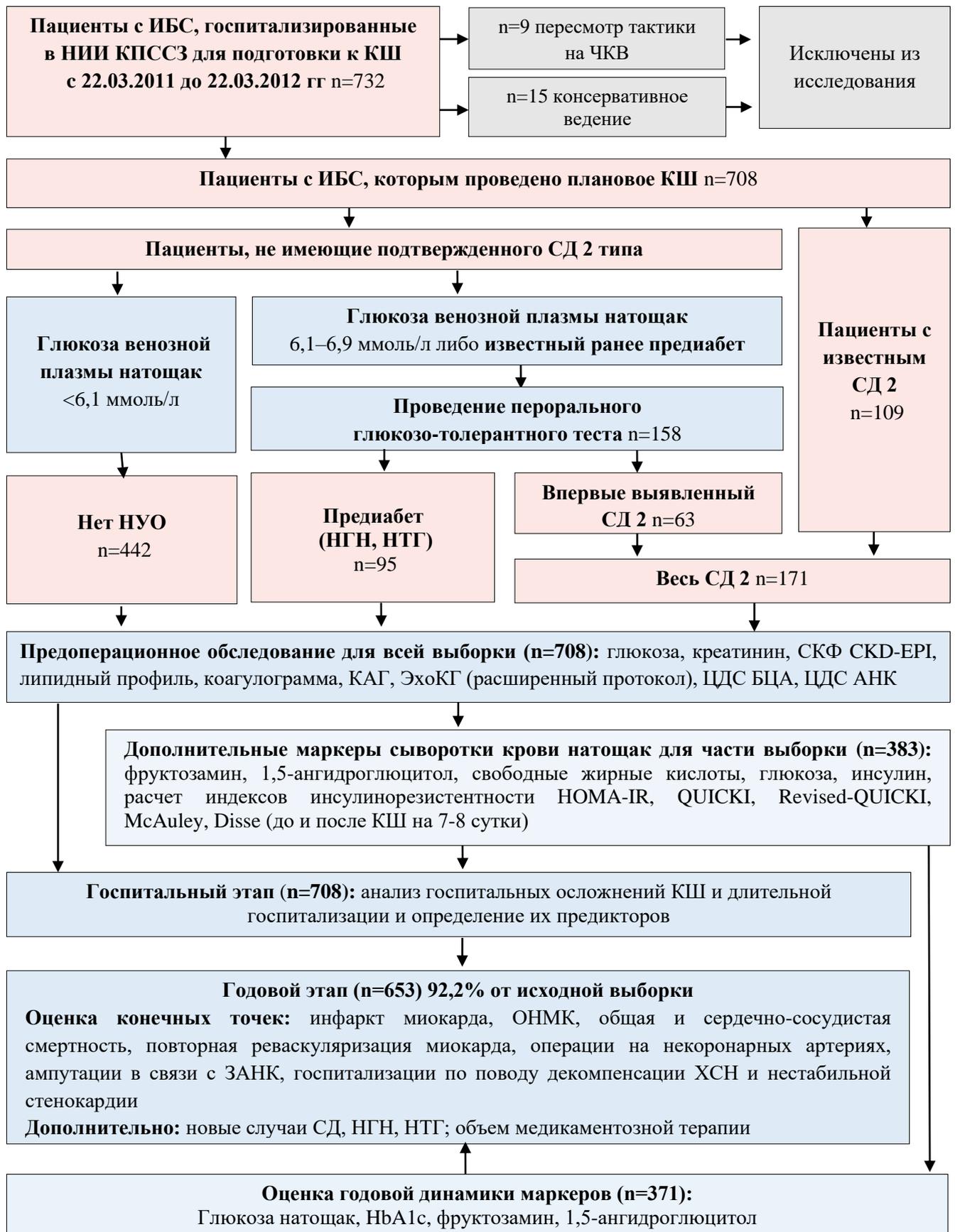


Рисунок 2.1 – Дизайн 1-го этапа исследования: выборочный скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2011–2012 годах

Проанализированы данные анамнеза, лабораторных обследований, эхокардиографии, коронарной ангиографии, ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов, частота послеоперационных осложнений. Подтверждение наличия и оценка распространенности атеросклеротического поражения проводились с помощью цветного дуплексного сканирования (ЦДС) экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК). Не ранее, чем за шесть месяцев до КШ, пациентам проводили коронарную ангиографию [15].

Годовой этап 1-го этапа исследования охватывал 92,2 % (n=653) от исходной выборки. Из них 505 посетили центр исследования лично (77,3 %), о 148 (22,6 %) пациентах была получена информация дистанционно (подробный дизайн годового этапа описан далее в главе 6). На годовом этапе производилась оценка конечных точек: инфаркт миокарда, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть, смерть от любых причин, повторная реваскуляризация миокарда, операции на некоронарных артериях, ампутации в связи с периферическим атеросклерозом, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и нестабильной стенокардии [24]. Дополнительно: новые случаи СД, НГН, НТГ; объем медикаментозной терапии. У тех пациентов, кто посетил центр исследования объем проводимых обследований через 1 год включал забор крови, исследование рутинных показателей биохимического анализа крови и дополнительных показателей углеводного обмена в динамике, проведение Эхо КГ, ЦДС сонных артерий [87]. Оценка годовой динамики маркеров (глюкоза, HbA1c, фруктозамин, 1,5-ангидроглицитол) проведена у 371 пациента, у которых были забраны биообразцы во всех трех точках.

2.2 Дизайн 2-го этапа исследования: сплошной скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2016–2018 годах

Пациентам, не имеющим установленного сахарного диабета и поступавшим в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» на плановое КШ с 01.05.2016 года до 01.05.2018 года включительно, проводилось сплошное обследование на наличие скрытых нарушений углеводного обмена – сахарного диабета и предиабета. Дизайн исследования и схема включения пациентов представлена на рисунке 2.2. Всего в регистр коронарного шунтирования с 01.05.2016 года до 01.05.2018 года внесено 1372 пациента, подвергшихся коронарному шунтированию. Исходно не подвергались скринингу 213 пациентов с установленным ранее СД 2 типа и 2 пациента с СД 1 типа, пациенты с СД 1 типа были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, 1157 пациентам, не имевшим исходно сахарного диабета, проведена активная диагностика нарушений углеводного обмена.

Всем описанным 1157 пациентам при поступлении в стационар для подготовки к КШ лечащим врачом назначалось определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и при отсутствии противопоказаний и установленного ранее диагноза сахарного диабета назначался ПГТТ. Полученные результаты лечащим врачом пациента вносились в поля электронной экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования» (далее «программа» при упоминании в главе 2), которая представляет собой алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена, и по совокупности данных выставляет диагноз: сахарный диабет, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе (или их сочетание), либо нормогликемия [44]. В рамках данной главы после описания дизайна 2-го этапа исследования будут рассмотрены ключевые особенности разработанной электронной программы (пункт 2.3).

На этапе предоперационного обследования были исключены пациенты, которым КШ не было проведено (n=51) из-за пересмотра и изменения тактики на консервативное ведение (n=33) или чрескожное коронарное вмешательство (n=18). Также из дальнейшего анализа были исключены 298 пациентов, данных которых было недостаточно для того, чтобы подтвердить или исключить диагноз НУО. Из них в ряде случаев были получены неполные или противоречивые данные (n=167), у части пациентов (n=131) не были проведены один или оба дополнительных теста в дополнение к рутинным по техническим или иным причинам, а исходных данных не было достаточно для определения гликемического статуса. Таким образом, удовлетворительно обследованных для подтверждения наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена оказались 808 пациентов без СД в анамнезе, подвергшихся КШ. Вместе с 213 пациентами с известным СД 2 типа они и составили выборку исследования – 1021 пациент с известным гликемическим статусом (рисунок 2.2).

Предоперационное обследование для всей выборки 2-го этапа исследования включало определение глюкозы, креатинина сыворотки крови, расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, липидный профиль, коагулограмму, коронарную ангиографию, эхокардиографию (расширенный протокол), цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Дополнительной особенностью 2-го этапа исследования стал анализ данных периоперационных колебаний гликемии пациентов. Проанализированы данные анамнеза, лабораторных обследований, эхокардиографии, коронарной ангиографии, ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов, частота послеоперационных осложнений [24]. Проводился анализ влияния НУО, выявленных при предоперационном скрининге, на частоту госпитальных осложнений.

Среднеотдаленный этап (n=693) наблюдения (медиана наблюдения 4,2 года) предусматривал поиск информации о исходах пациента в несколько этапов (телефонные звонки, поиск в корпоративном медицинском портале учреждения,

рассылка писем, детальное описание и последовательность методов приведено в главе 8). Производилась оценка следующих неблагоприятных исходов: инфаркт миокарда, ОНМК, смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация миокарда, операции на некоронарных артериях, ампутации в связи с периферическим атеросклерозом, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и нестабильной стенокардии. Анализировались предикторы среднеотдалённых неблагоприятных исходов и прогностическая роль выявленных при сплошном скрининге нарушений углеводного обмена.

На части выборки 2016–2018 г. г. было проведено подисследование по контролю гликемии в первые сутки после коронарного шунтирования. Основной его целью было изучить непрерывную внутривенную инфузию инсулина у больных сахарным диабетом как способ оптимального периоперационного контроля гликемии. Оно включало 214 пациентов сахарным диабетом (блок-схема включения пациентов и дизайн исследования подробно приведены в главе 9 настоящей диссертации). Для распределения применялся метод простой рандомизации. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина для поддержания гликемии в целевых значениях в 1-е сутки на этапе ОРИТ проводилась у 26 пациентов основной группы, болюсное введение инсулина – у 186 пациентов контрольной группы.

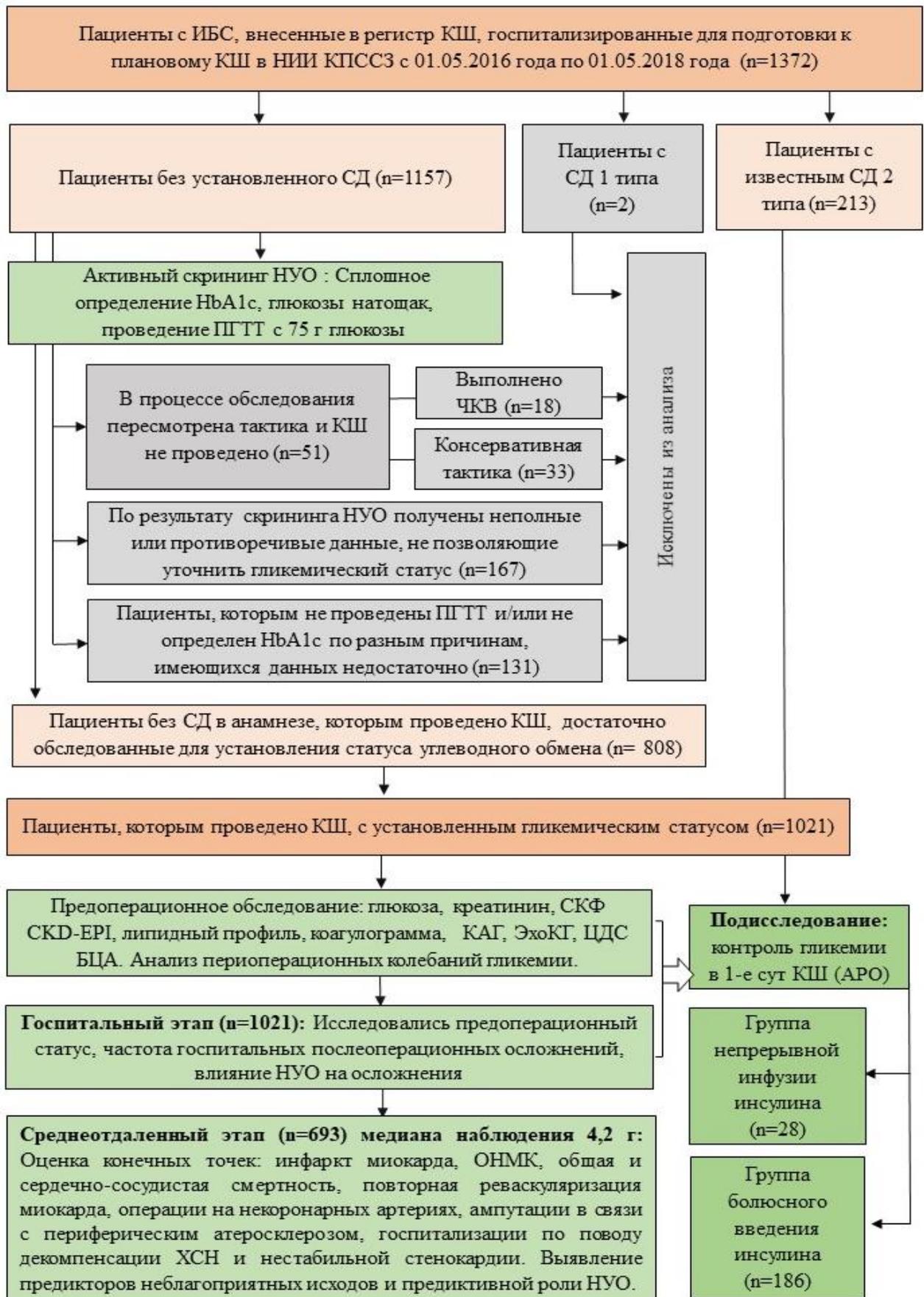


Рисунок 2.2 – Дизайн 2-го этапа исследования: сплошной скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2016–2018 годах

2.3 Описание электронной экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования»

Электронная экспертная программа разработана автором (объект интеллектуальной собственности «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования» авторы: Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Шамина О.А., Груздева О.В., Барбараш О.Л., свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2021613682, зарегистрированное в государственном реестре баз данных РФ от 11 марта 2021 года) и работает на базе Регистра коронарного шунтирования в рамках медицинского портала ФГБНУ «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» [28]. Концепция программы представлена на рисунке 2.3.

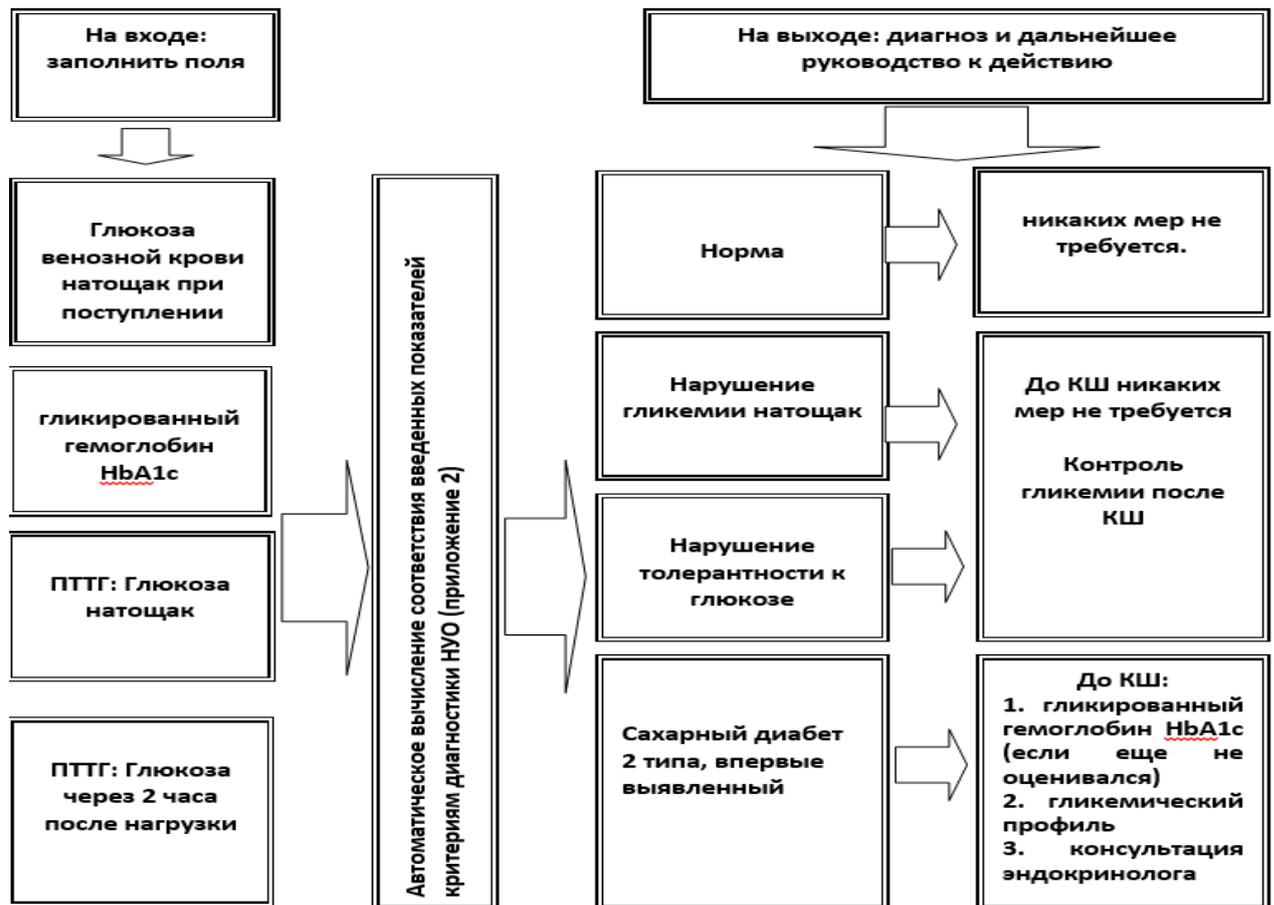


Рисунок 2.3 – Концепция экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования»

Программа имеет широкую вариативность работы для диагностики нарушений углеводного обмена – предусмотрена возможность внесения любых известных ранее или текущих результатов тощаковой или постпрандиальной глюкозы, гликированного гемоглобина, которые помогут установить диагноз даже при неоднозначных или недостаточных текущих данных [3, 28, 251]. При этом интерпретация результатов обследования запрограммирована в соответствии с утверждёнными текущими национальными рекомендациями по диагностике сахарного диабета и других нарушений гликемии (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии [1–3, 149, 251].

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натошак	$< 5,6$	$< 6,1$
Через 2 часа после ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Нарушенная гликемия натощак		
Натошак	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натошак	$< 6,1$	$< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8$ и $< 11,1$	$\geq 7,8$ и $< 11,1$
Сахарный диабет		
Натошак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

На всем диагностическом пути электронная программа даёт рекомендации по дальнейшим действиям перед операцией, при необходимости пациент направляется к профильному специалисту – эндокринологу. Данные обследований в рамках программы скрининга НУО автоматически попадают в регистр КШ, с возможностью выгрузки в таблицу данных вместе с остальными параметрами

пациента, что позволяет сформировать полноценную базу данных для исследований. При формировании базы данных проводилась ревизия регистра КШ и дополнительная работа по внесению параметров из первичной документации.

Интерфейс программы представлены на рисунке 2.4. На рисунке 2.5 показан пример клинического применения: случай пациента с сочетанием нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе. Диагноз подтверждается следующими лабораторными показателями: уровень глюкозы через 2 часа после ПГТТ – 10 ммоль/л (критерии НТГ), HbA1c – 6,1 % (также соответствует НТГ), глюкоза натощак – 6,2 ммоль/л (подтверждает НГН). Данная совокупность показателей подтверждает диагноз: НГН, НТГ.

Для диагностики сахарного диабета согласно рекомендациям [1, 3, 251] необходимо наличие двух показателей в диабетическом диапазоне. У пациента, представленного на рисунке 2.6, зафиксировано: глюкоза натощак – 7,3 ммоль/л, глюкоза после ПГТТ – 12 ммоль/л, что соответствует диагностическим критериям СД. На основании этих данных программа генерирует рекомендацию о диагнозе и действиях лечащего врача до КШ: определении гликемического профиля, гликированного гемоглобина (если еще не определен), консультации эндокринолога для определения дальнейшей тактики ведения и индивидуальных целей гликемического контроля. Далее эндокринолог по результатам всех обследований при необходимости назначал короткий инсулин для достижения целевых уровней гликемии перед операцией, или ограничивался рекомендациями по образу жизни и питанию.

Пациенты с впервые выявленным предиабетом (НГН, НТГ) перед КШ не требовали назначения медикаментозной терапии и каких-либо дополнительных мер по предоперационной подготовке и к эндокринологу не направлялись, что рационализировало маршрутизацию пациентов и врачебную нагрузку.

ФИО и личные данные пациента № в регистре: данные пациента

Паспортные
Госпитализация
Анамнез
Предоперационный
КШ
Этап АРО
Послеоперационный
Лечение
Годовой этап
Опросники
Коронарография
Биохим.маркеры
Амбулаторный этап
Обследования
Скрининг НУО

Информация о включении в регистр
 Дата включения в регистр: 11.08.2016. Регистратор: данные врача. Последнее изменение 11.08.2016. данные врача.

Поликлинические данные
[Перейти к поликлиническим данным](#)

Данные из истории болезни

Номер в регистре: данные пациента

Пол: мужской

Адрес проживания:

Контактные телефоны:

Страховой полис:

Социальный статус:

Инвалидность:

Личные данные пациента

Общая информация

Образование: ---

Характер труда: ---

Подземный стаж: [] лет

Химический стаж: [] лет

Национальность и место рождения пациента: []

Национальность и место рождения матери: []

Национальность и место рождения отца: []

Цвет волос: ---

Цвет глаз: ---

Рисунок 2.4 – Интерфейс экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования»

ФИО и личные данные пациента Закреть окно

Скрининг НУО Дата/время начала операции КШ: данные пациента
 Дата/время окончания операции КШ: данные пациента

Сахарный диабет или другое нарушение углеводного обмена до госпитализации:
 Дата начала работы со скринингом: 04.08.2016 10:04:04

Данные до госпитализации
 НУО, выявленное до госпитализации: Да Нет
 Глюкоза венозной крови натощак при поступлении: 5.6 ммоль/л

ПГТТ:
 Дата: 05.08.2016
 ПГТТ: венозная кровь
 Глюкоза натощак: 5.1 ммоль/л
 Глюкоза после нагрузки: 10.00 ммоль/л
 Редактировать ПГТТ

Гликированный гемоглобин HbA1c:
 Дата: 04.08.2016
 Гликированный гемоглобин HbA1c: 6.1 %
 Редактировать HbA1c

Дополнительные критерии для уточнения диагноза (если имеются):
 Глюкоза венозной крови натощак 2: ? ммоль/л
 Дополнительный результат глюкозы крови: ?
 венозная кровь
 ммоль/л

Гликемический профиль:
 Дата: 04.09.2016
 Гликемический профиль 7.00: 6.20 ммоль/л
 Гликемический профиль 11.00: 5.00 ммоль/л
 Гликемический профиль 16.00: 6.30 ммоль/л
 Гликемический профиль 20.00: 6.00 ммоль/л
 Редактировать Гликемический профиль

Результат скрининга
 НУО по результату скрининга: Да Нет
 Нарушенная гликемия натощак: Да Нет
 Нарушение толерантности к глюкозе: Да Нет
 Наличие СД: Да Нет
 Рассчитать!
 Проведены все доступные обследования в соответствии с рекомендованными программой: Да Нет
 Внесены все доступные результаты анализов, других данных не ожидается
 Выдать заключение!

Сохранить

Рисунок 2.5 – Пример использования программы при установке диагноза нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе

ФИО и личные данные пациента: № в регистре: №
 Скрининг НУО Дата/время начала операции КШ: Идентификационные данные пациента № мст.бол. №

Сахарный диабет или другое нарушение углеводного обмена до госпитализации:
 Дата начала работы со скринингом: 30.10.2016 11:20:59

Данные до госпитализации
 НУО, выявленное до госпитализации: Да Нет
 Глюкоза венозной крови натощак при поступлении: 5.4 ммоль/л

ПГТТ:
 Дата: 07.11.2016
 ПГТТ: венозная кровь
 Глюкоза натощак: 6.0 ммоль/л
 Глюкоза после нагрузки: 12.00 ммоль/л
 Редактировать ПГТТ

Гликированный гемоглобин HbA1c:
 Дата: 07.11.2016
 Гликированный гемоглобин HbA1c: 5.5 %
 Редактировать HbA1c

Дополнительные критерии для уточнения диагноза (если имеются):
 Глюкоза венозной крови натощак 2: ? ммоль/л
 Дополнительный результат глюкозы крови: ?
 венозная кровь
 ммоль/л

Гликемический профиль:
 Дата: 09.11.2016
 Гликемический профиль 7:00: 7.30 ммоль/л
 Гликемический профиль 11:00: 7.70 ммоль/л
 Гликемический профиль 16:00: 9.60 ммоль/л
 Гликемический профиль 20:00: 6.40 ммоль/л
 Редактировать Гликемический профиль

Результат скрининга
 НУО, по результату скрининга: Да Нет
 Нарушенная гликемия натощак: Да Нет
 Нарушение толерантности к глюкозе: Да Нет
 Наличие СД: Да Нет
 Тип СД: --
 До КШ:
 1. гликированный гемоглобин;
 2. гликемический профиль;
 3. консультация эндокринолога;
 Рассчитать

Проведены все доступные обследования в соответствии с рекомендованными программой: Да Нет
 Ожидаются еще результаты анализов
 Выдать промежуточное заключение, на основании имеющихся результатов
 Выдать промежуточное заключение!

Сохранить

Рисунок 2.6 – Пример использования программы при установке диагноза сахарного диабета

Всем пациентам с диагностированными предиабетом (нарушением гликемии натощак, нарушением толерантности к глюкозе) лечащим врачом сообщалось о наличии у них выявленного нарушения углеводного обмена, и давались стандартные рекомендации по изменению образа жизни, сбалансированного питания, физической активности в соответствии с текущими национальными рекомендациями [3]. Пациентам было рекомендовано обращение к эндокринологу через 1 месяц после коронарного шунтирования, когда можно будет рассмотреть назначение препаратов, одобренных для медикаментозного лечения предиабета. В случае установления диагноза нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, или их сочетания, лечащий врач получал следующую рекомендацию от электронной программы: до КШ никаких мер не требуется, контроль гликемии после КШ. Диагноз всех выявленных НУО вносился в выписной эпикриз пациента, наряду с другими описанными выше рекомендациями.

2.4 Основные предоперационные характеристики и их динамика в двух выборках, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы

Описание пациентов 1-го этапа исследования (КШ в 2011-2012 г. г.) и 2-го этапа исследования (КШ в 2016–2018 г. г.) объединены в данном разделе с анализом динамики их показателей за 5–7 лет. Пациенты, подвергшиеся КШ в 2016–2018 г. г. были старше в сравнении с 2011–2012 (медиана возраста 59 vs 63,5 лет, $p < 0,001$), динамики по полу не выявлено – в обеих выборках преобладали мужчины (79,7 % и 76,8 %, $p = 0,148$). Отмечалось снижение частоты ожирения с 34,6 % до 27,8 % ($p = 0,002$) и снижение медианы ИМТ (28,3 vs 27,7 кг/м², $p = 0,001$), что требует дополнительного изучения (таблица 2.2).

Кратное снижение частоты курения с 35 % до 14,9 % ($p < 0,001$) и снижение частоты хронической болезни почек с 17,1 % до 8,9 % является положительной

тенденцией и может отражать улучшение профилактики факторов риска (контроль диабета, гипертензии, мер борьбы с курением), в том числе с повышением частоты приема блокаторов РААС.

Наблюдаемый рост распространенности СД 2 типа (с 15,3 % до 20,9 %, $p = 0,003$) соответствует глобальным эпидемиологическим трендам [150]. Однако ключевым выводом является диссоциация в выявляемости предиабета и манифестного диабета при переходе на сплошной скрининг: значимый рост выявленного предиабета с 13,4 % до 31,7 % ($p < 0,001$) – прямое следствие расширения диагностических критериев и применения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у всех пациентов, а не только при пограничной гликемии. Это позволило выявить ранние нарушения углеводного обмена, которые ранее оставались недиагностированными.

В то же время манифестный СД 2 типа показал отсутствие значимого роста при сплошном скрининге (24,1 % и 27,8 %, $p = 0,081$), так как большинство случаев диабета вероятно уже были выявлены ранее благодаря мониторингу гликемии натощак (и реже HbA1c) у пациентов с ИБС, прошедшими путь до подготовки к КШ. Наши данные согласуются с международными исследованиями, где массовый скрининг увеличивает выявляемость предиабета в 2–3 раза, но лишь незначительно влияет на статистику диабета [197]. Например, в странах с всеобщим скринингом (ПГТТ) доля предиабета достигает 30–35 %, тогда как диабета – 8–12 % [38].

Таблица 2.2 – Динамика основных клинических характеристик при сравнении выборок, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
Мужчины, n (%)	564 (79,7)	785 (76,8)	0,148
Женщины, n (%)	144 (20,3)	236 (23,1)	0,148
ИМТ (кг/м ²), Me [LQ; UQ]	28,3 [25,2; 31,5]	27,7 [24,9; 30,3]	0,001
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n (%)	245 (34,6)	284 (27,8)	0,002
СД 2 типа до скрининга, n (%)	108 (15,3)	213 (20,9)	0,003
СД 2 типа после скрининга, n (%)	171 (24,1)	284 (27,8)	0,081
Предиабет до скрининга, n (%)	21 (3,0)	28 (2,7)	0,764
Предиабет после скрининга, n (%)	95 (13,4)	324 (31,7)	< 0,001
Курение, n (%)	248 (35,0)	152 (14,9)	< 0,001
Хроническая болезнь почек, n (%)	121 (17,1)	91 (8,9)	< 0,001

Снижение частоты артериальной гипертензии с 88,4 % до 57,9 % ($p < 0,001$) и нестабильной стенокардии с 14,5 % до 5,0 %, $p < 0,001$) требует дополнительного изучения.

Уменьшение частоты тяжелой сердечной недостаточности (ХСН III ФК с 10,9 % до 6,0 %, $p < 0,001$) могло произойти благодаря развитию кардиопротективной терапии, а также более ранней реваскуляризации при ИБС, притом что на данной выборке не могли проявиться эффекты ингибиторов НГЛТ-2, которые были включены в международные рекомендации по лечению ХСН, включая пациентов без сахарного диабета с 2021 года [98]. Снижение длительности ИБС (с 5,7 до 2,0 лет, $p < 0,001$) может указывать на более раннюю диагностику ишемии, активную тактику направления на реваскуляризацию.

Уменьшение частоты ИМ в анамнезе с 64,5 % до 40,5 % ($p < 0,001$) может быть связано с улучшением первичной профилактики, смещением тактики лечения в пользу ЧКВ. Уменьшение частоты вмешательств на каротидных

артериях в анамнезе с 2,5 % до 0,2 %, ($p < 0,001$) отражает, вероятно пересмотр показаний к каротидной эндалтерэктомии, при этом частота операций на артериях нижних конечностей и распространенность перемежающейся хромоты осталась прежней (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Динамика сердечно-сосудистых заболеваний при сравнении выборок, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы, n (%)

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
Артериальная гипертензия	626 (88,4)	591 (57,9)	< 0,001
Нестабильная стенокардия	103 (14,5)	51 (5,0)	< 0,001
III-IV ФК стенокардии	141 (20,2)	175 (17,1)	0,106
III ФК ХСН по NYHA	77 (10,9)	61 (6,0)	< 0,001
Все нарушения ритма	165 (23,3)	311 (30,4)	0,001
Инфаркт миокарда	457 (64,5)	414 (40,5)	< 0,001
ОНМК в анамнезе	52 (7,3)	45 (4,4)	0,009
ЧКВ в анамнезе	64 (9,0)	113 (11,1)	0,145
КШ в анамнезе	6 (0,8)	3 (0,3)	0,184
КЭЭ в анамнезе	18 (2,5)	2 (0,2)	< 0,001
Операции на АНК в анамнезе	5 (0,7)	8 (0,8)	1,000
Перемежающаяся хромота	79 (11,2)	121 (11,9)	0,682

Представлено сравнение хирургических характеристик КШ и сопутствующих процедур за два периода (2011–2012 и 2016–2018 гг.). Наблюдается статистически значимое увеличение доли изолированных коронарных шунтирований с 90,4 % до 93,4 % ($p = 0,013$) при одновременном снижении частоты сочетанных операций с 10,2 % до 6,6 % ($p = 0,003$). Из сочетанных вмешательств значимо уменьшилось количество радиочастотных абляций (с 2,8 % до 0,5 %, $p < 0,001$), каротидных эндалтерэктомий (с 1,8 % до

0,7 %, $p = 0,028$) и вмешательств на аортальном клапане (с 1,6 % до 0,4 %, $p = 0,006$). При этом частота вентрикулопластик (4,0 % vs 3,9 %, $p = 0,932$) и операций на митральном клапане (0,7 % vs 0,9 %, $p = 0,621$) осталась без существенных изменений (таблица 2.4). Доля операций с искусственным кровообращением не изменилась (87,3 % и 89,5 %, $p = 0,132$). Повышение технической эффективности проявилось в сокращении времени искусственного кровообращения (ИК) и общей длительности операций на 12,5 % ($p < 0,001$ для обоих показателей), при этом объем интраоперационной кровопотери остался стабильным ($p = 0,432$) (таблица 2.4).

Проведенный анализ выявил значимые изменения в структуре назначения лекарственных препаратов у кардиохирургических пациентов за семилетний период. Наиболее заметной тенденцией стало снижение частоты назначения β -адреноблокаторов с 95,5 % до 88,6 % ($p < 0,001$), что, вероятно, отражает пересмотр показаний к их применению.

Параллельно наблюдался рост назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) – с 4,8 % до 28,2 % ($p < 0,001$) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – $p = 0,012$. Эта динамика соответствует современным подходам к лечению сахарного диабета и сердечной недостаточности. Особенно показательным является увеличение охвата статинами с 74,7 % до 88,9 % ($p < 0,001$), что демонстрирует внедрение в практику принципов активной липидснижающей терапии для вторичной профилактики ишемической болезни сердца.

Особого внимания заслуживает почти трехкратный рост назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (с 17,4 % до 46,9 %, $p < 0,001$, возможно обусловленный внедрением в практику накопленных убедительных доказательств их эффективности при сердечной недостаточности (таблица 2.5).

Таблица 2.4 – Динамика хирургических параметров при сравнении выборок, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
КШ в условиях ИК, n (%)	618 (87,3)	914 (89,5)	0,132
Изолированное КШ, n (%)	640 (90,4)	954 (93,4)	0,013
Все сочетанные операции, n (%)	72 (10,2)	67 (6,6)	0,003
Каротидная эндалтерэктомия, n (%)	13 (1,8)	7 (0,7)	0,028
Вентрикулопластика, n (%)	28 (4,0)	40 (3,9)	0,932
Радиочастотная абляция, n (%)	20 (2,8)	5 (0,5)	< 0,001
Коррекция митрального клапана, n (%)	5 (0,7)	9 (0,9)	0,621
Коррекция аортального клапана, n (%)	11 (1,6)	4 (0,4)	0,006
Длительность ИК, минуты, Me [LQ; UQ]	96,0 [78,0; 112,0]	84,0 [70,0; 106,0]	< 0,001
Время пережатия аорты, минуты, Me [LQ; UQ]	61,0 [49,0; 74,0]	54,0 [44,0; 71,0]	< 0,001
Общая длительность операции, минуты, Me [LQ; UQ]	240 [200,0; 280,0]	210 [186,0; 260,0]	< 0,001
Интраоперационная кровопотеря, мл, Me [LQ; UQ]	500,0 [500,0; 600,0]	500,0 [500,0; 550,0]	0,432
Количество шунтов, Me [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,841
Количество дистальных анастомозов, Me [LQ; UQ]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,312

Также обращает на себя внимание значительное увеличение применения диуретиков: частота назначения тиазидных диуретиков выросла в 4,2 раза (с 10,7 % до 44,6 %), а петлевых – в 5,7 раз (с 7,8 % до 44,4 %). Этот тренд может объясняться несколькими факторами: оно может быть связано как с изменением характеристик пациентов (рост частоты ХСН и тяжелой гипертензии), так и с модификацией лечебных протоколов. При этом назначение блокаторов кальциевых каналов осталось практически неизменным (61,6 % vs 63,0 %, $p = 0,540$).

Таблица 2.5 – Изменения в медикаментозной терапии при сравнении выборок, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы, n (%)

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
β-адреноблокаторы	676 (95,5)	905 (88,6)	< 0,001
Ингибиторы АПФ	469 (66,2)	730 (71,5)	0,012
АРА II	34 (4,8)	288 (28,2)	< 0,001
Статины	529 (74,7)	908 (88,9)	< 0,001
Антагонисты кальция	436 (61,6)	643 (63,0)	0,540
Антагонисты альдостерона	123 (17,4)	479 (46,9)	< 0,001
Тиазидные диуретики	76 (10,7)	347 (34,0)	< 0,001
Петлевые диуретики	55 (7,8)	453 (44,4)	< 0,001

Далее представлена динамика медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в 2011–2012 (n=171) и 2016–2018 (n=284) годах (таблица 2.6). Наблюдается значительное увеличение применения пероральных сахароснижающих препаратов с 48,5 % до 76,1 % ($p < 0,001$), в частности метформина (с 26,9 % до 47,2 %, $p < 0,001$) и препаратов сульфонилмочевины (с 20,5 % до 48,2 %, $p < 0,001$). В 2016–2018 годах появилось

применение ингибиторов НГЛТ-2 (3,2 %, $p = 0,007$), тогда как в предыдущий период они не использовались. Отмечается снижение догоспитального применения инсулина с 22,8 % до 14,8 % ($p = 0,028$), в то время как госпитальное использование инсулина осталось на сопоставимом уровне (44,4 % vs 48,6 %, $p = 0,380$).

Таблица 2.6 – Динамика назначения препаратов для лечения сахарного диабета при сравнении выборок, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы, n (%)

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
Пероральные препараты для лечения сахарного диабета	83 (48,5)	216 (76,1)	< 0,001
Метформин	46 (26,9)	134 (47,2)	< 0,001
Препараты сульфонилмочевины	35 (20,5)	137 (48,2)	< 0,001
Ингибиторы ДПП-4	3 (1,8)	11 (3,9)	0,184
Ингибитора НГЛТ-2	0 (0)	9 (3,2)	0,007
Агонисты ГПП -1	2 (1,2)	3 (1,1)	0,999
Инсулин догоспитально	39 (22,8)	42 (14,8)	0,028
Инсулин госпитально	76 (44,4)	138 (48,6)	0,380

Применение ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1 оставалось редким и статистически не изменилось. Полученные данные демонстрируют существенную эволюцию в подходах к лечению СД 2 у кардиохирургических пациентов за 5–7 лет, характеризующуюся расширением использования пероральных препаратов и появлением новых классов сахароснижающих средств.

Отмечались значимые положительные изменения в липидном профиле пациентов: медианы общего холестерина, ХС ЛНП и триглицеридов значительно снизились за период с 2011–2012 по 2016–2018 годы ($p < 0,001$ для всех случаев), одновременно со значимым повышением уровня ЛВП (таблица 2.7). Такие изменения, наряду с ростом доли назначения статинов, могут отражают эффект внедрения в практику агрессивной липидснижающей терапии.

Таблица 2.7 – Изменения липидного обмена и функции почек в выборках, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы, Me [LQ; UQ]

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,9]	4,5 [3,7; 5,5]	< 0,001
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,06 [0,90; 1,30]	< 0,001
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,3; 3,8]	2,67 [2,10; 3,55]	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,4]	1,55 [1,15; 2,10]	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	84,0 [71,0; 100,0]	77,0 [65,0; 91,0]	< 0,001
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73м ²	81,8 [66,3; 101,0]	93,0 [77,0; 101,0]	< 0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6 [5,0; 7,0]	5,7 [5,1; 6,8]	0,112

Улучшения отмечены и в показателях функции почек: медиана СКФ увеличилась на 13,7 % ($p < 0,001$), что сопровождалось достоверным снижением уровня креатинина ($p < 0,001$) и согласуется с отмеченным выше снижением частоты ХБП. Эти изменения свидетельствуют о вероятном результате применяемых нефропротективных стратегий, включая широкое использование ингибиторов АПФ и АРА II в клинической практике (как и отмечалось в нашем случае). Медиана глюкозы натощак при поступлении в стационар была сравнимой – 5,6 [5,0; 7,0] в 2011–2012 и 5,7 [5,1; 6,8] в 2016–2018 гг. ($p = 0,112$) при увеличении доли выявленных НУО.

Достоверное повышение фракции выброса левого желудочка с 59 % до 62 % ($p < 0,001$), уменьшение конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ ($p = 0,032$) стало наиболее значимым улучшением при анализе динамики тенденций в состоянии сердечно-сосудистой системы пациентов (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Изменение в структурных параметрах сердца и сосудов при сравнении выборок, подвергшихся коронарному шунтированию в разные годы

Показатель	Годы проведения коронарного шунтирования и численность выборок		p
	2011-2012 годы (n=708)	2016–2018 годы (n=1021)	
КДО ЛЖ, мл, Me [LQ; UQ]	156,0 [133,5; 187,0]	154,0 [135,0; 187,0]	0,752
КДР ЛЖ, см, Me [LQ; UQ]	5,6 [5,2; 6,1]	5,6 [5,3; 6,1]	0,421
КСО ЛЖ, мл, Me [LQ; UQ]	63,0 [49,0; 93,0]	62,0 [50,0; 93,0]	0,685
КСР ЛЖ, см, Me [LQ; UQ]	3,8 [3,5; 4,6]	3,7 [3,4; 4,3]	0,032
Левое предсердие, см, Me [LQ; UQ]	4,2 [3,9; 4,5]	4,3 [3,9; 4,6]	0,178
Фракция выброса ЛЖ, %, Me [LQ; UQ]	59,0 [50,0; 64,0]	62,0 [53,0; 66,0]	< 0,001
Однососудистое поражение по КАГ, n (%)	157 (22,2)	167 (16,4)	0,002
Двухсосудистое поражение по КАГ, n (%)	190 (26,8)	382 (37,4)	< 0,001
Трёхсосудистое поражение по КАГ, n (%)	310 (43,8)	471 (46,1)	0,352
Стеноз ствола ЛКА > 50 %, n (%)	131 (18,5)	205 (20,1)	0,412
Стенозы БЦА \geq 50 %, n (%)	134 (18,9)	260 (25,5)	< 0,001
Стенозы АНК, n (%)	157 (22,2)	317 (31,0)	0,001

В коронарном русле отмечено снижение частоты однососудистых поражений ($p = 0,002$) при одновременном росте двухсосудистых поражений ($p <$

0,001), в то время как частота трехсосудистых поражений и стенозов ствола левой коронарной артерии оставалась стабильной. Параллельно наблюдалось уменьшение толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,001$) наряду с увеличением частоты выявляемых стенозов каротидных артерий ($p = 0,001$) и артерий нижних конечностей ($p < 0,001$).

2.5 Описание методов и процедур исследования

2.5.1 Эхокардиография

Эхокардиографию проводили на аппарате экспертного класса «Vivid-7 Dimension» (General Electric, США) методом двумерной эхокардиографии, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали функциональные, геометрические и структурно-геометрические характеристики желудочков. Клинико-функциональное состояние левого желудочка оценивали по данным ЭхоКГ в М-, В-, доплер-режимах. Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере с использованием парастернального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечениях с применением секторного датчика, работающего с частотой 3,5 МГц, с одновременной регистрацией электрокардиограммы [24]. При этом оценивали общую сократительную способность миокарда, состояние клапанного аппарата, измеряли размеры полостей и стенок левого желудочка, наличие и выраженность рубцовых изменений, аневризмы, в двумерном и одномерном режимах, а также в импульсном и постоянно-волновом доплеровских режимах. Исследование проводили в течение первых двух суток с момента поступления больного в стационар [24].

2.5.2 Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, брюшной аорты, артерий нижних конечностей

Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере «Vivid 7 Dimension» (производство General Electric, США) с применением линейных датчиков частотой 5–7 МГц для оценки экстракраниальных артерий и 3,5-5 МГц – для визуализации брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей. Толщина комплекса интима-медиа измерялась в области общей сонной артерии. Дистальная граница исследуемого сегмента задней стенки определялась путем проведения перпендикуляра от передней к задней стенке в зоне бифуркации общей сонной артерии во внутреннюю сонную [24, 33].

2.5.3 Коронарная ангиография, ангиография дуги аорты и ее ветвей, брюшной аорты и артерий нижних конечностей

Ангиографические исследования проводились на аппаратах Innova 3100 (General Electric, Германия) и Coroscor (Siemens, Германия). Селективная ангиография артерий дуги аорты, брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей выполнялась в случаях, когда при ультразвуковой доплерографии выявлялись гемодинамически значимые стенозы (50 % и более) в указанных сосудистых бассейнах. Процедура осуществлялась через чрескожный трансфеморальный (реже – трансрадиальный) доступ. После местной инфильтрационной анестезии выполнялась пункция артерии по методике Сельдингера с последующей установкой интродьюсера диаметром 6-7 Fr. Коронарная ангиография левой коронарной артерии проводилась минимум в шести проекциях, правой – не менее чем в трех. Гемодинамически значимыми

признавались стенозы магистральных коронарных артерий, приводящие к сужению просвета на 70 % и более, а для ствола левой коронарной артерии – на 50 % и более [24, 31].

2.5.4. Характеристика коронарного шунтирования

Коронарное шунтирование выполняли с применением искусственного кровообращения (ИК) в сочетании с кардиоopleгией, а также на работающем сердце как с параллельным использованием ИК, так и без него по технологии off-pump (OPCAB). В случаях применения параллельного ИК операция проводилась в условиях нормотермии с применением вакуумных стабилизаторов серии «Octopus», при этом во время искусственного кровообращения поддерживался гематокрит выше 20 %. Выбор метода хирургического вмешательства определялся консенсусом мультидисциплинарной бригады в соответствии с актуальными на тот период клиническими рекомендациями [15].

За пять суток до операции все больные прекращали прием антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель. Забор трансплантатов (внутренних грудных артерий и подкожных вен) выполнялся по стандартизированным хирургическим протоколам. Реваскуляризация передней нисходящей артерии во всех случаях осуществлялась с использованием левой внутренней грудной артерии, тогда как для других коронарных артерий применялись аутовенозные шунты. После наложения аортального зажима проводилась антеградная или ретроградная кардиоopleгия. Перевод пациентов на самостоятельное дыхание выполнялся в условиях реанимационного отделения после стабилизации основных гемодинамических параметров.

У больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство в течение 12 месяцев до операции, в предоперационной подготовке использовались низкомолекулярные гепарины с последующим переходом на непрерывное

внутривенное введение нефракционированного гепарина под мониторингом активированного частичного тромбопластинового времени за 12–18 часов до хирургического вмешательства [24].

2.5.5 Госпитальные осложнения после коронарного шунтирования

Учитывались следующие госпитальные осложнения после коронарного шунтирования: интра- и послеоперационный инфаркт миокарда, случаи, потребовавшие экстренного ЧКВ по поводу ОКС или ИМ, сердечная недостаточность, требующая инотропной или вазопрессорной поддержки, пароксизмы фибрилляции предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инсульт), транзиторная ишемическая атака; прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) с нарастанием азотемии или олигурии, острое повреждение почек (ОПП), требующее заместительной почечной терапии (гемодиализ, ультрафильтрация); пневмония (вентилятор-ассоциированная или госпитальная); дыхательная недостаточность (включая необходимость продленной ИВЛ или трахеостомии); гидроторакс или пневмоторакс, потребовавший пункции или дренирования плевральной полости; длительная экссудация из раны, серома, лимфоррея из раны; инфекционные осложнения раны: нагноение раны, некроз краев, поверхностные и глубокие раневые инфекции; расхождение швов с диастазом краев раны, заживление вторичным натяжением; диастаз грудины (включая нестабильность, требующую реостеосинтеза); медиастинит (гнойный, некротический), потребовавший ремедиастинотомии и санации; послеоперационное кровотечение, приведшее к ревизии или ремедиастинотомии; острая ишемия нижних конечностей (тромбоз, эмболия, диссекция), потребовавшая экстренного хирургического вмешательства; полиорганная недостаточность; необходимость экстракорпоральной поддержки (экстракорпоральная мембранная оксигенация,

плазмаферез, гемосорбция) [15, 24]. Госпитальные летальные исходы: учитывались все случаи смерти в послеоперационном периоде во время госпитализации, но не позднее 30 дней с момента коронарного шунтирования. Все описанные выше осложнения считались значимыми. Наступление хотя бы одного из перечисленных выше событий считалось достаточным для регистрации факта развития значимых осложнений.

Если далее в главах диссертации использовалась дополнительная группировка послеоперационных осложнений (значимые, серьезные осложнения, сердечно-сосудистые осложнения и другие), разъяснения к этому представлены непосредственно в каждой главе.

2.5.6 Неблагоприятные исходы при среднеотдалённом наблюдении

Большие сердечно-сосудистые события. В качестве годовых и среднеотдалённых больших сердечно-сосудистых событий в настоящем исследовании учитывались смерть от любых причин, инфаркт миокарда, ОНМК. В настоящее время имеется некоторое расхождение по критериям больших сердечно-сосудистых событий (БССС) или major adverse cardiovascular events (MACE). По результату исследования Bosco E. с соавторами при анализе 920 наблюдательных исследований лишь 8,6 % использовали СС смерть, ИМ и ОНМК в качестве составных исходов БССС (MACE) [167]. Наиболее распространенными компонентами MACE были: ИМ, ОНМК и смерть от всех причин, как и было принято в нашем исследовании [167]. Такое решение объясняется тем, что учет всех смертей при наблюдении предотвращает выпадение ценных для анализа конечных точек в случае неизвестной причины смерти или ошибок в кодировании причины смерти.

В качестве всех сердечно-сосудистых событий (ССС) учитывались смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, повторная

реваскуляризация миокарда, оперативные вмешательства на некоронарных артериях, экстренные госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием (госпитализации по поводу ОКС, декомпенсации ХСН и другим СС причинам), возврат стенокардии [24].

В качестве всех нежелательных событий учитывались, кроме описанных выше ССС, госпитализации по любой причине, любые хирургические операции, перенесённый за время наблюдения COVID-19 (только для выборки 2016–2018 гг.), в том числе с госпитализацией. Наступление хотя бы одного из перечисленных выше событий считалось достаточным для регистрации факта соответствующего исхода.

На 1-м этапе исследования при анализе годовых исходов учитывались все нелетальные инсульты, инфаркты миокарда, произошедшие за год наблюдения, в том числе послеоперационные. Пациенты, умершие в стационаре, исключались из анализа, так как одной из целей исследования было уточнение прогрессирования нарушений углеводного обмена за 1 год.

На 2-м этапе исследования учитывались все инфаркты миокарда, инсульты и смерти, произошедшие за 50 месяцев (4,2 года) наблюдения, в том числе послеоперационные.

2.5.7 Критерии диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии

При обследовании обеих выборок критерии соответствовали актуальным на тот момент времени национальным рекомендациям диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии [2, 3]. Следует отметить, что эти критерии не изменялись весь период включения пациентов – с 2011 года до конца 2018 года, а в ключевых позициях критерии неизменны и в настоящее время [1–3, 48, 51, 251]. Сахарный диабет диагностировался при следующих показателях: уровень гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, уровень гликемии через 2 часа (120 минут) после

проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л, а также при случайном определении уровня глюкозы в крови $\geq 11,1$ ммоль/л в сочетании с типичными симптомами гипергликемии (полидипсия, полиурия, слабость). При отсутствии симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз сахарного диабета устанавливался на основании двух измерений уровня глюкозы в крови в диабетическом диапазоне или однократного определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5$ % в сочетании с однократным определением уровня глюкозы в крови [1–3].

Для диагностики предиабета (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе) использовались критерии ВОЗ 1999–2013 годов, принятые в нашей стране, а не более строгие критерии Американской диабетической ассоциации [214, 251]. Согласно критериям ВОЗ, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) диагностировалось при уровне глюкозы в плазме натощак $< 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) и уровне глюкозы через 2 часа после ПГТТ в диапазоне 7,8–11,1 ммоль/л (140–200 мг/дл) [2, 214, 251]. Нарушение гликемии натощак (НГН) определялось при уровне глюкозы в плазме натощак в пределах 6,1–6,9 ммоль/л (110–125 мг/дл) и (при наличии данных) уровне глюкозы в плазме через 2 часа после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/дл).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до 6,0 % считался нормальным, а уровень в диапазоне 6,0–6,4 % соответствовал предиабету. Под предиабетом понимали наличие нарушения гликемии натощак (НГН), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или их сочетание.

В описанной выборке 2011–2012 г отсутствовали пациенты с СД 1-го типа, а в выборке 2016–2018 г. г. 2 пациента с СД 1 типа были исключены в самом начале отбора. В обеих выборках отсутствовали пациенты с другими типами сахарного диабета, не относящимися к 1-му и 2-му, поэтому далее в тексте диссертации при упоминании термина «сахарный диабет» подразумевается «сахарный диабет 2-го типа», если не указано иное. При упоминании термина «диабет» подразумевается «сахарный диабет». Под предиабетом понимали нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), либо их сочетание [9].

2.5.8 Периоперационное управление гликемией

Всем пациентам с установленным СД перед КШ определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Всем пациентам с СД проводился четырехточечный суточный контроль гликемии в динамике с последующим осмотром эндокринолога и подбором антигипергликемической терапии. Предоперационная подготовка пациентов с СД включала достижение целевых уровней показателей углеводного обмена под контролем эндокринолога, отмену пероральных антигипергликемических препаратов, назначение инсулина по показаниям (базис-болюсная схема либо инсулин короткого действия). Периоперационный целевой диапазон гликемии для всех пациентов определялся в соответствии с действующими на тот момент времени клиническими рекомендациями [2, 3, 15]. В первые сутки после КШ все пациенты с уровнем глюкозы выше целевых значений получали инсулинотерапию короткого действия при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, которая осуществлялась либо болюсно (внутривенно и подкожно), либо в виде непрерывной внутривенной инфузии. Болюсное введение инсулина короткого действия осуществлялось по показаниям в эквивалентных внутривенных и подкожных дозах (например, 6 ЕД в/в + 6 ЕД п/к в 18.00). Протокол НВИИ соответствовал национальным рекомендациям [2]. После перевода в кардиохирургическое отделение всем пациентам проводилась подкожная инсулинотерапия (комбинация инсулинов короткого и среднего действия) под контролем эндокринолога.

2.5.9 Лабораторные методы исследования

Рутинный биохимический анализ крови выполняли на автоматическом анализаторе «Konelab I 30». Исследование проводили стандартизированными методами с применением оригинальных реагентов компании «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия).

Оценка функции почек. Уровень креатинина в плазме крови определяли колориметрическим методом Яффе. Референсные значения для мужчин: 62–115 мкмоль/л; для женщин: 53–97 мкмоль/л. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли по формуле СКД-ЕРІ (модификация 2011 года) с приведением значений к стандартной площади поверхности тела (мл/мин/1,73 м²). Данная формула была рекомендована для клинического применения международными нефрологическими сообществами в 2009 году и уточнена в 2011 году [154].

Липидный профиль исследовался с использованием реагентов Thermo Fisher Scientific (Германия) на анализаторе Konelab 30i этого же производителя. ОХС, ХС ЛНП, ТГ определяли спектрофотометрическим методом. Далее уточнен метод и референс для каждого показателя: ОХС – холинэстеразный метод (норма 3,3-5,2 ммоль/л), ХС ЛНП – гомогенный ферментативный метод (целевой уровень <1,4 ммоль/л), ХС ЛВП – ферментативный колориметрический метод (норма: мужчины >1,0, женщины >1,2 ммоль/л), триглицериды – ферментативный метод (норма <1,7 ммоль/л).

Глюкоза плазмы крови. Концентрация глюкозы определялась ферментативным гексокиназным методом с использованием автоматического анализатора SAPHIRE 500. Референсные значения составляли 3,5–6,1 ммоль/л.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Протокол включал 1-й этап: определение глюкозы венозной крови натощак после 12-часового голодания. Если глюкоза натощак была равна или более 7,0 ммоль/л при определении в плазме венозной крови, то 2-й этап не проводился. 2-й этап ПГТТ включал оценку

постпрандиальной гликемии через 2 часа после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250 мл воды.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) определялся в цельной крови иммунотурбидиметрическим иммуноанализом на биохимическом анализаторе Konelab 30i. Нормальные показатели – менее 6,0 %.

Свободные жирные кислоты исследовались спектрофотометрическим методом с помощью реактивов Thermo Fisher Scientific (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i этого же производителя. Референсные значения концентрации СЖК у взрослых 0,1–0,6 ммоль/л.

Концентрация фруктозамина определялась кинетическим колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i, использовались реактивы Sentinel Diagnostics (Италия). Уровень референсного значения был принят равным или менее 285 мкмоль/л.

Концентрацию 1,5-ангидроглюцитола определяли ферментативным спектрофотометрическим методом, использовались реактивы Cloud-Clone Corp (США). Референсные значения 1,5-АГ для мужчин составляли 10,7–32,0 мкг/мл, для женщин – 6,8–29,3 мкг/мл.

Концентрация инсулина определялась иммуноферментным анализом тест-системой Accu-Bind ELISA Microwells фирмы Monobind Inc BCM Diagnostics (Германия) на микропланшетном спектрофотометре Thermo Fisher Scientific [15].

Расчётные индексы инсулинорезистентности определяли по следующим уравнениям:

1. Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле: $HOMA-IR = \text{глюкоза} \times \text{инсулин} / 22,5$. Глюкозу в этом уравнении измеряли в ммоль/л, инсулин – в мкЕд/мл. При увеличении инсулинорезистентности индекс HOMA-IR повышается.

2. Индекс QUICKI рассчитывали по формуле: $QUICKI = 1 / [\log(\text{глюкоза}) + \log(\text{инсулин})]$.

3. Индекс Revised-QUICKI рассчитывали по формуле: $Revised-QUICKI = 1 / (\log(\text{глюкоза}) + \log(\text{инсулин}) + \log(\text{СЖК}))$

Глюкозу в этих двух уравнениях измеряли в мг/дл, инсулин в мМЕ /мл, свободные жирные кислоты в ммоль/л.

4. Индекс McAuley рассчитывали по уравнению: $McAuley = \exp \{2,63 - 0,28 \ln [\text{инсулин}] - 0,31 \ln [\text{триглицериды}]\}$

Инсулин в этом уравнении измеряли в МЕ/мл, триглицериды в ммоль/л. Чем ниже значения индексов QUICKI, Revised-QUICKI и McAuley, тем выше степень инсулинорезистентности.

5. Индекс Disse рассчитывали по формуле: $Disse = 12 \times (2,5 \times \{[\text{ХС ЛВП}] / \text{общий ХС}\} - [\text{СЖК}]) - \text{инсулин}$

Инсулин в этом уравнении измеряли в МЕ/мл, свободные жирные кислоты в ммоль/л. Значение индекса Disse всегда меньше нуля, увеличение значения индекса соответствует снижению инсулинорезистентности [15]. Референсные значения данных расчетных показателей инсулинорезистентности не определены. Лабораторные показатели для расчета всех описанных показателей инсулинорезистентности определяли в сыворотке крови натощак, в образце, полученном за один и тот же забор крови.

Методика забора и подготовки биоматериала. Для лабораторных исследований производился утренний забор венозной крови после 12-часового периода голодания за 5–7 суток до планируемого хирургического вмешательства. Биологический материал отбирали из локтевой вены с использованием стерильных вакуумных систем VACUETTE, содержащих этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антикоагулянта. Полученные образцы подвергали центрифугированию в течение 15 минут при скорости вращения 2000-2500 об/мин. В течение 60 минут после взятия крови проводили разделение плазмы и форменных элементов с последующей немедленной криоконсервацией при -20°C для обеспечения стабильности биоматериала.

На 1-м этапе исследования определение глюкозы, липидного профиля, свободных жирных кислот, инсулина сыворотки проводили в день забора крови. Определение фруктозамина, 1,5-ангидроглицитола проводили по мере накопления замороженных биообразцов.

На 2-м этапе исследования определение глюкозы, гликированного гемоглобина у всех пациентов проводили в день забора крови. При проведении ПГТТ использовалась венозная кровь.

2.6 Статистические методы

Определение необходимого объема выборки рассчитано с помощью онлайн-калькулятора (<https://questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki>). Техническая обработка данных (включая сбор, корректировку, структурирование и графическое представление) проводилась в среде Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ осуществлялся с использованием профессионального программного обеспечения – STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.) и IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Все качественные признаки представлены в виде абсолютного числа и процента (n (%)). Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они описывались с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (Me [UQ; LQ]). Для сравнения независимых групп по всем категориальным показателям использован критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнения двух зависимых групп по количественным признакам применялся критерий Вилкоксона (периоперационная динамика показателей углеводного обмена), при сравнении двух независимых групп – критерий Манна-Уитни. При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса [24].

Анализ выживаемости и свободы от больших сердечно-сосудистых событий проводился по методу Каплана-Майера с построением актуарных кривых в изучаемых группах, различия при этом определялись тестом Гехана-Вилкоксона.

Для сравнения 3-х независимых групп по количественным признакам применялся критерий Краскелла-Уоллеса. Для решения проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. При значимом результате критерия Краскелла-Уоллеса ($p < 0,017$ после поправки Бонферрони) проводили попарные сравнения критерием Манна-Уитни с тем же уровнем значимости. Таким образом, с учетом количества степеней свободы, критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017, в остальных случаях – 0,05.

Для оценки связи исхода с одним или несколькими количественными, или качественными признаками в большинстве разделов применялся логистический регрессионный анализ (STATISTICA 10.0). Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций [24].

В главах 6, 9 оценка риска наступления определенного исхода осуществлялась с использованием метода бинарной логистической регрессии (SPSS Statistics), где отбор независимых переменных проводился методом пошаговой прямой селекции, где в качестве критерия исключения использовалась статистика Вальда. Статистическая значимость модели оценивалась с помощью критерия χ^2 . Для определения доли дисперсии, объясняемой логистической регрессией, применялся показатель Найджелкерка.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

3.1 Увеличение доли нарушений углеводного обмена в результате выборочного скрининга перед коронарным шунтированием

В настоящей главе исследованы особенности пациентов с сахарным диабетом 2 типа, впервые выявленным перед коронарным шунтированием, и связь наличия и длительности СД с госпитальными послеоперационными осложнениями. Подробное описание материалов и методов данного регистрового исследования, включая критерии диагностики сахарного диабета и других нарушений гликемии, а также предоперационное обследование и характеристики выборки представлены в главе 2 настоящей диссертации.

Проведение предоперационного скрининга НУО у 708 пациентов, подвергшимся плановому КШ в 2011-2012 гг., позволило дополнительно выявить сахарный диабет 2-го типа у 8,9 % (n = 63) обследованных пациентов, предиабет – у 10,4 % (n = 74). Это увеличило число пациентов с установленным сахарным диабетом с 15,3 % (n = 108) до 24,1 % (n = 171, p < 0,001), число лиц с предиабетом с 3,0 % (n = 21) до 13,4 % (n = 95, p < 0,001), общее число лиц с любыми установленными нарушениями углеводного обмена с 18,3 % (n = 129) до 37,5 % n = 266 (рисунок 3.1). Более трети всего сахарного диабета (36,8 %) и подавляющее большинство случаев предиабета (78,0 %) было выявлено при дополнительном предоперационном обследовании.

Далее для решения задачи исследования была сформирована следующая выборка: из 708 пациентов исключены пациенты с предиабетом (n=95), оставшиеся 613 пациентов разделены на 3 группы по гликемическому статусу:

Группа 1 – пациенты без нарушений углеводного обмена (n=442), Группа 2 – пациенты с впервые выявленным СД 2 (n=63), Группа 3 – пациенты с установленным ранее СД 2 (n=108) [25].

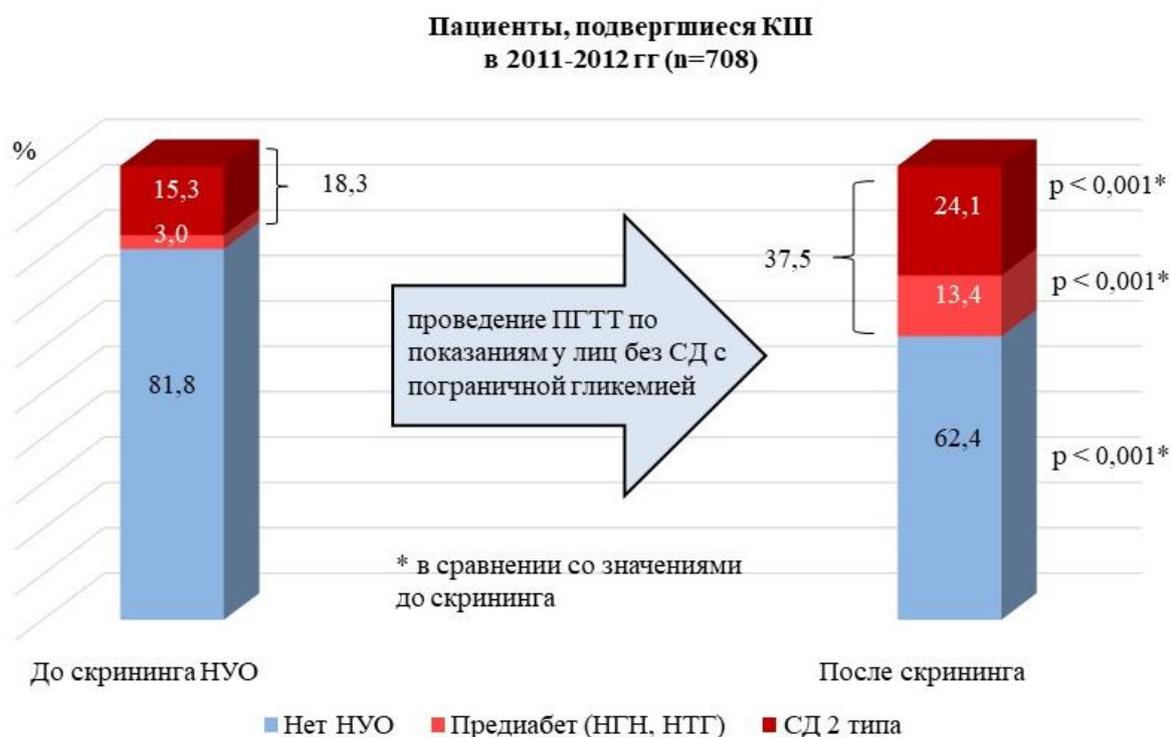


Рисунок 3.1 – Увеличение доли сахарного диабета 2 типа и предиабета после проведения скрининга нарушений углеводного обмена

3.2 Общая клиническая характеристика исследуемых пациентов перед коронарным шунтированием и хирургические аспекты вмешательства

Медиана возраста составила 58,0, 58,5 и 59,0 лет в группах 1, 2 и 3 соответственно, без значимых различий $p = 0,457$ (таблица 3.1). В группах впервые выявленного и установленного ранее СД 2 было значительно меньше мужчин и больше женщин, чем в группе без НУО ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, $p = 0,001$ для групп 1 и 2). В обеих группах диабета были выше медиана индекса массы тела и доля лиц с ожирением ($p < 0,001$ во всех случаях).

При этом лица с впервые выявленным (ВВ) и ранее диагностированным (РД) сахарным диабетом 2 типа по описанным показателям были сопоставимы. Распространенность курения среди пациентов с установленным ранее диабетом в сравнении с другими двумя группами была наименьшей ($p = 0,001$ при сравнении с группой без НУО, $p = 0,020$ при сравнении с группой впервые выявленного СД) [25].

Таблица 3.1 – Базовые клинические показатели, оценка операционного риска перед коронарным шунтированием в группах (n=613)

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	58,0 [54,0; 64,0]	58,5 [52,0; 64,0]	59,0 [55,0; 64,0]	0,457
Мужчины, n (%)	380 (86,0)	44 (69,8)	67 (62,0)	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{1/2} = 0,001$
Женщины, n (%)	62 (14,0)	19 (30,2)	41 (38,0)	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{1/2} = 0,001$
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	27,1 [24,3; 30,3]	29,5 [27,2; 33,5]	29,9 [27,2; 32,5]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	118 (26,8)	31 (49,2)	55 (50,9)	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Избыточная масса и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²), n (%)	307 (69,5)	55 (87,3)	98 (90,7)	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{1/2} 0,003$
Курение, n (%)	171 (38,7)	23 (36,5)	22 (20,4)	$p_{1/3} = 0,001$ $p_{2/3} = 0,020$
Хроническая болезнь почек, n (%)	75 (16,9)	9 (12,7)	17 (15,7)	0,580
EuroSCORE, %, Me [LQ;UQ]	1,7 [1,1; 2,7]	1,7 [1,0; 2,8]	2,1 [1,4; 3,3]	0,055

Группы были сравнимы по частоте хронической болезни почек. По результатам оценки операционного риска была тенденция к более высоким его значениям по шкале EuroSCORE среди пациентов с известным СД 2, не достигшая статистической значимости.

Группы не различались по основным ССЗ: частоте нарушений ритма, перемежающейся хромоты, тяжести ХСН и стенокардии (таблица 3.2). Имелась тенденция к более редкой встречаемости артериальной гипертензии среди пациентов без НУО, не достигшая значимости ($p = 0,055$). Пациенты групп не различались по частоте кардиоваскулярных событий и вмешательств на сосудах в анамнезе, имелась статистически незначимая тенденция к более редкому проведению КШ среди пациентов без НУО (таблица 3.3) [25].

Таблица 3.2 – Сердечно-сосудистый клинический статус в группах перед коронарным шунтированием, n (%)

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Артериальная гипертензия	381 (86,2)	58 (92,1)	101 (93,5)	0,055
Нестабильная стенокардия	65 (14,7)	6 (9,5)	15 (13,9)	0,715
III-IV ФК стенокардии	89 (20,1)	13 (20,6)	22 (20,3)	0,999
III ФК ХСН по NYHA	47 (10,6)	8 (12,6)	11 (10,1)	0,824
Желудочковые аритмии	57 (12,9)	11 (17,5)	19 (17,6)	0,524
Фибрилляция предсердий	43 (9,7)	5 (7,9)	13 (12,0)	0,524
Перемежающаяся хромота	58 (13,1)	5 (7,9)	16 (14,8)	0,415

Большинство КШ было изолированными и проводилось в условиях ИК без различий между группами (таблица 3.4). Соответственно, пациенты трех групп не различались по частоте применения off-pump и проведения сочетанных операций.

Таблица 3.3 – Сердечно-сосудистые события и вмешательства в анамнезе до индексного коронарного шунтирования, n (%)

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Инфаркт миокарда	287 (64,9)	44 (69,8)	71 (65,7)	0,744
ОНМК	36 (8,1)	3 (4,8)	8 (7,4)	0,636
ЧКВ	37 (8,4)	8 (12,7)	12 (11,1)	0,420
Коронарное шунтирование	2 (0,5)	2 (3,2)	2 (1,9)	0,073
Вмешательство на БЦА	8 (1,8)	3 (4,8)	5 (4,6)	0,135
Вмешательство на АНК	1 (0,2)	1 (1,6)	2 (1,9)	0,089

Таблица 3.4 – Условия проведения коронарного шунтирования, сочетанные вмешательства, n (%)

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
КШ в условиях ИК	377 (85,3)	58 (92,1)	99 (91,7)	0,060
КШ на работающем сердце	65 (14,7)	5 (7,9)	9 (8,3)	0,060
Полная реваскуляризация	392 (88,7)	58 (92,1)	98 (90,7)	0,633
Изолированное КШ	394 (89,1)	58 (92,1)	96 (88,9)	0,766
Все сочетанные операции	48 (10,9)	5 (7,9)	12 (11,1)	0,766
Каротидная эндартэктомия	6 (1,4)	0 (0)	4 (3,7)	0,126
Вентрикулопластика	23 (5,2)	3 (4,8)	7 (6,5)	0,847
Радиочастотная абляция	10 (2,3)	3 (4,8)	5 (4,6)	0,283
Коррекция митрального клапана	4 (0,9)	1 (1,6)	0 (0)	0,498
Коррекция аортального клапана	10 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0,139

По таким показателям как общая длительность операции и ИК, время пережатия аорты и интраоперационная кровопотеря имела место следующая закономерность: их медианы были больше в группе РД СД 2 в сравнении с лицами без НУО, и не отличались от лиц в ВВ СД 2 (для длительности ИК и операции p при сравнении с группой нормогликемии была пограничной с учетом поправки Бонферрони, для пережатия аорты и кровопотери – значимой, таблица 3.5). Такая же закономерность имела место для количества наложенных шунтов и дистальных анастомозов – их количество было большим в обеих группах СД в сравнении с группой нормогликемии, различия с группой без НУО были значимыми для обеих групп СД ($p = 0,001$ и $0,004$ соответственно) [25].

Таблица 3.5 – Интраоперационные показатели при коронарном шунтировании в группах, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Длительность ИК, мин	95 [77; 110]	101 [78; 116]	100 [83; 122]	0,025
Время пережатия аорты, мин	60 [48; 73]	62 [47; 75]	67 [54; 78]	$p_{1/3} = 0,007$
Длительность операции, мин	240 [198; 270]	252 [204; 270]	252 [210; 300]	0,023
Интраоперационная кровопотеря, мл	500 [500; 600]	500 [500; 550]	500 [500; 600]	$p_{1/3} = 0,003$
Количество шунтов	2 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	$p_{1/3} = 0,001$
Количество дистальных анастомозов	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	$p_{1/3} = 0,004$

3.3 Предоперационная медикаментозная терапия, лабораторные показатели в группах и достижение целевых показателей контроля углеводного обмена

Пациенты не различались по основной госпитальной медикаментозной терапии перед КШ, за исключением приёма антагонистов кальция, которые чаще назначались в группе установленного СД 2 ($p = 0,008$ при сравнении с группой 1) и тиазидных диуретиков, которые чаще назначались в группе впервые выявленного СД в сравнении с группой без НУО ($p < 0,001$, таблица 3.6). Блокаторы РААС и β -адреноблокаторы назначались с высокой частотой во всех группах. Была тенденция к более частому назначению какого-либо из блокаторов РААС в группе ВВ СД 2, не достигшая значимости с учетом поправки Бонферрони ($p = 0,032$). Статины на госпитальном этапе перед КШ получали примерно 75 % пациентов в каждой группе ($p = 0,989$) [24].

Таблица 3.6 – Предоперационная госпитальная медикаментозная терапия в группах, n (%)

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
β -адреноблокаторы	416 (94,1)	60 (95,2)	106 (98,2)	0,212
Ингибиторы АПФ	366 (82,8)	58 (92,1)	92 (85,2)	0,169
АРА II	19 (4,3)	3 (4,8)	8 (7,4)	0,642
Все блокаторы РААС	385 (87,1)	61 (96,8)	100 (92,6)	0,032
Статины	331 (74,9)	47 (74,6)	81 (75,0)	0,989
Антагонисты кальция	254 (57,4)	43 (68,3)	82 (75,9)	$p_{1/2} = 0,008$
Антагонисты альдостерона	74 (16,7)	11 (17,5)	22 (20,4)	0,556
Тиазидные диуретики	44 (10,0)	11 (17,5)	13 (12,0)	$p_{1/2} < 0,001$
Петлевые диуретики	38 (8,6)	6 (9,5)	5 (4,6)	0,757

В группе установленного СД 48,3 % пациентов принимали пероральные антигипергликемические препараты до госпитализации, 22,8 % получали инсулин (таблица 3.7). Расчет доли произведен от числа случаев всего СД (n=171). В группе ВВ СД 2 никто из пациентов антигипергликемических препаратов до индексной госпитализации не принимал [24].

Таблица 3.7 – Антигипергликемические препараты до госпитализации у пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом 2 типа, n (%)

Группа препаратов	n=171
Пероральные АГП	83 (48,5)
Препараты сульфонилмочевины	35 (20,5)
Метформин	46 (26,9)
Ингибиторы ДПП-4	3 (1,8)
Агонисты рецепторов ГПП-1	2 (1,2)
Инсулин	39 (22,8)

Но при этом во время госпитализации при подготовке к КШ инсулинотерапию получали 11,1 % пациентов с впервые выявленным СД, в группе с установленным ранее СД эта доля была закономерно больше – 66,3 % (p = 0,011). Медиана суточной дозы инсулина в группе ВВ СД была также значимо ниже (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Предоперационная инсулинотерапия в стационаре у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	ВВ СД 2 n=63	РД СД 2 n=108	p
Инсулин во время госпитализации, n (%)	7 (11,1)	69 (63,9)	0,011
Суточная доза инсулина перед КШ, ЕД/сутки, Me [LQ; UQ]	18,0 [12,0; 34,0]	26,0 [18,0; 36,0]	0,010

При анализе предоперационных лабораторных показателей поддерживалась обнаруженная ранее тенденция – впервые выявленный диабет не был более благоприятным, чем известный ранее. Значения общего холестерина и холестерина ЛНП оказались самыми высокими в группе впервые выявленного диабета в сравнении с другими двумя группами (таблица 3.9). Показатели ЛВП в группе ВВ СД 2 были ниже таковых группы нормогликемии ($p = 0,010$), но выше в сравнении с группой известного ранее СД ($p = 0,016$).

Таблица 3.9 – Предоперационные лабораторные показатели в группах с разным гликемическим статусом, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,8]	5,7 [4,7; 6,5]	4,9 [4,0; 6,0]	$p_{1/2} = 0,001$ $p_{2/3} = 0,015$
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	0,9 [0,7; 1,1]	0,8 [0,8; 1,1]	$p_{1/2} = 0,010$ $p_{2/3} = 0,016$
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,3; 3,7]	3,5 [2,8; 3,6]	2,9 [2,1; 3,6]	$p_{1/2} = 0,011$ $p_{2/3} = 0,014$
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,2]	2,1 [1,7; 2,7]	2,1 [1,5; 2,9]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [72,0; 103,0]	87,5 [71,0; 105,0]	80,0 [67,0; 93,0]	0,065
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	82,4 [66,3; 103,5]	78,5 [66,7; 97,6]	83,7 [68,6; 99,7]	0,525
Фибриноген, г/л	4,2 [3,5; 5,4]	4,9 [3,7; 6,0]	4,6 [3,8; 6,0]	$p_{1/2} = 0,015$ $p_{1/3} < 0,001$
НвА1с, %	–	7,6 [7,1; 8,1]	8,2 [7,6; 9,0]	$p_{2/3} < 0,001$
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,5]	7,7 [6,7; 8,4]	8,3 [6,4; 10,9]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$

Показатели триглицеридов и фибриногена были сравнимыми в группах диабета, при этом были выше по сравнению с группой нормогликемии ($p < 0,017$ во всех случаях). Показатель гликированного гемоглобина был значимо выше в группе известного ранее СД в сравнении с впервые установленным ($p < 0,001$). Показатели тощаковой глюкозы венозной крови при поступлении были значимо выше в обеих группах СД по сравнению с группой без НУО ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом не различались между группами диабета.

Продолжая тенденцию, усредненные показатели тощаковой и постпрандиальной гликемии по результату суточного контроля среди больных диабетом не различались между группами впервые выявленного и установленного ранее СД (таблица 3.10). После проведения коррекции терапии в обеих группах наблюдалось снижение медианы гликемии натощак и после еды со значимыми различиями медианы гликемии при сравнении двух точек в каждой группе.

Таблица 3.10 – Динамика гликемического профиля у пациентов с сахарным диабетом перед операцией, ммоль/л, капиллярная кровь, Me [LQ; UQ]

Показатель	ВВ СД 2 n=63	РД СД 2 n=108	p
Гликемия средняя натощак при поступлении (1 точка)	6,9 [5,6; 8,7]	7,6 [6,3; 9,4]	0,179
Гликемия средняя натощак после коррекции (2 точка)	6,6 [6,2; 8,4]	6,7 [5,7; 8,2]	0,568
p при сравнении двух точек	0,021	0,003	
Гликемия средняя постпрандиальная при поступлении (1 точка)	8,7 [7,4; 12,9]	10,0 [8,3; 12,1]	0,167
Гликемия средняя постпрандиальная после коррекции (2 точка)	8,0 [6,6; 9,6]	8,6 [7,4; 9,5]	0,245
p при сравнении двух точек	0,008	< 0,001	

При предоперационной подготовке пациентов с СД эндокринологи придерживались целевых уровней гликемии 6,1-10,0 ммоль/л, определенных текущими национальными рекомендациями [2]. По результату анализа гликемического профиля гипергликемия при поступлении значимо чаще наблюдалась у пациентов с длительным анамнезом СД (59,3 % против 42,9 % соответственно, $p = 0,034$). И наоборот – среди пациентов с впервые выявленным СД 2 целевые значения глюкозы при поступлении регистрировались достоверно чаще (57,1 % случаев), чем в группе с ранее установленным диагнозом, где этот показатель составил лишь 40,7 % (таблица 3.11).

После коррекции терапии доля пациентов с уровнем глюкозы вне целевого диапазона достоверно снизилась в обеих группах ($p < 0,001$), причем доли пациентов, не достигших целевых уровней, оказались практически идентичными в группах (19,0 % и 19,4 % соответственно, $p = 0,943$).

Таблица 3.11 – Соответствие предоперационного гликемического профиля целевому диапазону до и после коррекции терапии, n (%)

Показатель	ВВ СД 2 n=63	РД СД 2 n=108	p
Глюкоза выше целевого диапазона при поступлении	27 (42,9)	64 (59,3)	0,034
Глюкоза выше целевого диапазона после коррекции	12 (19,0)	21 (19,4)	0,943
p при сравнении двух точек	< 0,001	< 0,001	
Глюкоза в целевом диапазоне при поступлении	36 (57,1)	44 (40,7)	0,034
Глюкоза в целевом диапазоне после коррекции	51 (81,0)	87 (80,6)	0,943
p при сравнении двух точек	< 0,001	< 0,001	

После интенсификации терапии в обеих группах было достигнуто статистически значимое улучшение гликемического контроля: в группе впервые выявленного СД 2 доля пациентов с целевыми значениями глюкозы увеличилась с 57,1 % до 81,0 %, $p < 0,001$, а в группе с ранее известным СД 2 – с 40,7 % до 80,6 %, $p < 0,001$.

Индивидуальные целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) определялись в соответствии с актуальными на тот момент национальными рекомендациями [2]. Индивидуальные цели HbA1c $< 7,0$ % были установлены для 27,0 % и 3,7 % группы впервые выявленного и известного ранее диабета соответственно ($p < 0,001$), в группе РД СД 2 это были пациенты с небольшой длительностью заболевания, в обеих группах это были пациенты, потенциально способные достичь контроля без риска гипогликемий (таблица 3.12). У большинства пациентов обеих групп целевым являлся более лояльный уровень HbA1c – менее 7,5 %, таких пациентов в группе РД СД 2 было закономерно больше (69,8 % и 63,8 % соответственно, $p = 0,001$).

Таблица 3.12 – Индивидуальные целевые уровни гликированного гемоглобина и их достижение у пациентов с сахарным диабетом, n (%)

Показатель	ВВ СД 2 n=63	РД СД 2 n=108	p
Индивидуальный целевой уровень HbA1c $< 7,0$ %	17 (27,0)	4 (3,7)	$< 0,001$
Индивидуальный целевой уровень HbA1c $< 7,5$ %	44 (69,8)	69 (63,8)	0,400
Индивидуальный целевой уровень HbA1c $< 8,0$ %	2 (3,2)	35 (32,4)	$< 0,001$
Соответствие фактического HbA1c целевому	42 (66,7)	67 (62,0)	0,540
Несоответствие фактического HbA1c целевому	21 (33,3)	41 (38,0)	0,540

Еще менее строгий целевой уровень HbA1c ($< 8,0$ %) был установлен для 3,2 % пациентов группы впервые выявленного и для 32,4 % пациентов известного ранее СД, закономерно что в группе РД СД таких пациентов было десятикратно больше (3,2 % и 32,4 % соответственно, $p < 0,001$). Это были пожилые пациенты с

длительным течением диабета, с выраженной коморбидной патологией и/или функционально зависимые (т.е. нуждающиеся в посторонней помощи в ежедневной активности) [108].

Группы впервые выявленного и установленного ранее СД были сравнимы по соответствию фактических показателей HbA1c целевым. Фактический предоперационный HbA1c находился в индивидуальном целевом диапазоне у 66,7 % и 62,0 % пациентов групп впервые и ранее установленного СД 2 соответственно ($p = 0,540$) [25].

3.4 Результаты предоперационного инструментального обследования сердца, коронарных и некоронарных артерий в зависимости от наличия и длительности сахарного диабета

Сравнение результатов структурно-функциональные параметров сердца поддержали описанный для других характеристик тренд: впервые диагностированный СД 2 типа протекал не менее тяжело, чем длительно существующий (таблица 3.13). По данным предоперационной эхокардиографии медиана конечно-систолического объема ЛЖ в группе впервые выявленного СД была наибольшей по сравнению с другими двумя группами (пограничная значимость). В то же время фракция выброса левого желудочка была наименьшей в группе впервые выявленного СД в сравнении с двумя другими группами ($p = 0,012$ – различия значимы при сравнении с группой без НУО, и незначимы в сравнении с группой известного СД, $p = 0,047$) [25]. У пациентов с СД 2 (как впервые выявленным, так и ранее диагностированным) отмечалось значимое увеличение размеров левого предсердия (4,4 см и 4,3 см против 4,2 см в группе без НУО, $p = 0,002$ и $p = 0,011$ соответственно) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ 318,3 г и 314,0 г против 302,9 г, $p = 0,042$, незначимо с учетом поправки Бонферрони) [25].

Таблица 3.13 – Данные предоперационной эхокардиографии в трех группах, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
КДО ЛЖ, мл	154,0 [132,5; 185,0]	163,0 [141,0; 196,0]	158,0 [135,0; 192,0]	0,232
КДР ЛЖ, см	5,6 [5,2; 6,2]	5,6 [5,4 6,2]	5,6 [5,2; 6,1]	0,415
КСО ЛЖ, мл	62,0 [48,0; 91,0]	79,0 [54,0; 120,0]	62,5 [47,0; 101,0]	p _{1/2} = 0,020 p _{2/3} = 0,045
КСР ЛЖ, см	3,8 [3,5; 4,6]	4,1 [3,6; 5,1]	3,8 [3,4; 4,7]	0,090
Левое предсердие, см	4,2 [3,9; 4,5]	4,4 [4,1; 4,6]	4,3 [4,0; 4,6]	p _{1/3} = 0,011 p _{1/2} = 0,002
ФВ ЛЖ, %	60,0 [50,0; 64,0]	52,0 [46,0; 62,0]	59,0 [49,0; 64,0]	p _{1/2} = 0,012 p _{2/3} = 0,047
ММЛЖ, г	302,9 [242,1; 372,7]	318,3 [264,5; 390,2]	314,0 [267,2; 381,1]	p _{1/3} = 0,042
Индекс ММЛЖ	158,7 [128,2; 192,4]	162,6 [140,3; 201,5]	167,8 [142,0; 192,0]	0,235

Степень поражения коронарного русла не зависела от наличия и длительности СД 2 (таблица 3.14). Наиболее часто встречалось поражение трех магистральных коронарных артерий (42,8 % в группе 1, 44,4 % – в группе 2, 41,7 % – в группе 3, p = 0,939). Стеноз ствола левой коронарной артерии выявлялся у 15,7–19,1 % пациентов без значимых межгрупповых различий (p = 0,851).

Таблица 3.14 – Результаты предоперационной коронарной ангиографии в трех группах, n (%)

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Однососудистое поражение	101 (22,9)	15 (23,8)	23 (21,3)	0,918
Двухсосудистое поражение	121 (27,4)	14 (22,2)	33 (30,6)	0,499
Трехсосудистое поражение	189 (42,8)	28 (44,4)	45 (41,7)	0,939
Стеноз ствола ЛКА >50 %	77 (17,4)	12 (19,1)	17 (15,7)	0,851

Стеноз каротидных артерий $\geq 30\%$ выявлялся у 41,2 % – 49,3 % пациентов, при этом более выраженные стенозы БЦА ($\geq 50\%$) встречались у 21,0 % – 24,0 % обследованных, без межгрупповых различий ($p = 0,459$ и $p = 0,667$ соответственно). Поражение артерий нижних конечностей регистрировалось у 25,4 – 35,2 % больных без различий между группами (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Данные инструментальных обследований некоронарных артерий

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
Комплекс интима-медиа, мм, Me [LQ; UQ]	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,1; 1,2]	1,0 [1,2; 1,2]	0,522
Стенозы БЦА $\geq 30\%$, n (%)	218 (49,3)	26 (41,2)	50 (46,2)	0,459
Стенозы БЦА $\geq 50\%$, n (%)	93 (21,0)	15 (23,8)	26 (24,0)	0,667
Стенозы артерий нижних конечностей, n (%)	152 (34,4)	16 (25,4)	38 (35,2)	0,942

3.5 Анализ послеоперационных госпитальных осложнений после коронарного шунтирования в зависимости от наличия и длительности сахарного диабета

Пациенты без НУО демонстрировали наиболее короткий период восстановления после операции. Медиана продолжительности госпитализации группы 1 составила 12 суток, в сравнении с этой группой, больные с РД СД 2 имели достоверно более длительный срок пребывания в стационаре – 13 суток, $p = 0,003$ (таблица 3.16).

Показательным является анализ верхнего квартиля (UQ) данных: если у пациентов без НУО 75 % случаев выписывались в течение 15 суток, то в группе с длительным течением СД 2 аналогичный процент пациентов оставался в стационаре до 18 суток. Эти различия подчеркивают значимое влияние длительно существующего СД 2 на процессы послеоперационного восстановления. Группа с впервые выявленным СД 2 занимала промежуточное положение по этим показателям.

Анализ продолжительности госпитализации выявил четкую зависимость от наличия и длительности СД 2: среди пациентов с ранее диагностированным СД 2 86,1 % находились в стационаре более 10 суток против 70,5 % в группе без НУО ($p < 0,001$). Особенно выраженные различия наблюдались при анализе очень длительных госпитализаций (> 30 суток): 26,8 % в группе РД СД 2 против 14,9 % в группе без НУО ($p = 0,008$). Пациенты с впервые диагностированным СД 2 типа вновь продемонстрировали промежуточные значения по всем анализируемым параметрам, занимая положение между группой без нарушений углеводного обмена и пациентами с длительным анамнезом СД 2 типа (таблица 3.16)

Группы значимо не различались по числу госпитальных осложнений, но имела место тенденция к преобладанию их среди пациентов с впервые выявленным и установленным ранее СД 2 [25].

Таблица 3.16 – Длительность пребывания в стационаре после коронарного шунтирования в зависимости от наличия и длительности сахарного диабета

Показатель	Группа 1 Нет НУО n=442	Группа 2 ВВ СД 2 n=63	Группа 3 РД СД 2 n=108	p
В стационаре после КШ, сутки, Me [LQ; UQ]	12,0 [10,0; 15,0]	13,0 [11,0; 16,0]	13,0 [11,0; 18,0]	$p_{1/3} = 0,003$
Пребывание в стационаре после КШ > 10 суток, n (%)	311 (70,5)	51 (81,0)	93 (86,1)	$p_{1/3} < 0,001$
Пребывание в стационаре после КШ > 30 суток, n (%)	66 (14,9)	11 (17,5)	29 (26,8)	$p_{1/3} = 0,008$

Частота инфаркта миокарда и сердечной недостаточности в группах впервые и ранее выявленного диабета была схожей (рисунок 3.2). Периоперационный ИМ развился у 1,6 % и 1,9 % пациентов 1 и 2 групп соответственно, против 0,7 % в группе без НУО ($p = 0,472$). Сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки, развилась у 3,2 % и 3,7 % пациентов с впервые выявленным и установленным ранее СД соответственно, против 1,8 % в группе без НУО ($p = 0,439$). Более того, все развившиеся инсульты и летальные исходы среди пациентов с диабетом произошли именно в группе впервые выявленного СД, в группе известного ранее СД их не зарегистрировано. Инсульт развился у 3,2 % пациентов группы ВВ СД, 0 % группы РД СД 2, и 0,7 % пациентов без НУО ($p = 0,061$ при сравнении групп 1 и 2, $p = 0,063$ при сравнении групп 2 и 3). Умерли в стационаре 3 пациента с ВВ СД 2 (4,8 %), 0 (0 %) пациентов с РД СД 2 и 8 (1,8 %) пациентов без НУО, $p = 0,134$ [25].

Схожая тенденция имела место и для других госпитальных осложнений. Раневые осложнения, полиорганная недостаточность, ремедиастинотомия по поводу кровотечения, экстракорпоральная гемокоррекция имели сравнимую частоту среди пациентов с впервые выявленным диабетом и ранее установленным (рисунок 3.3).

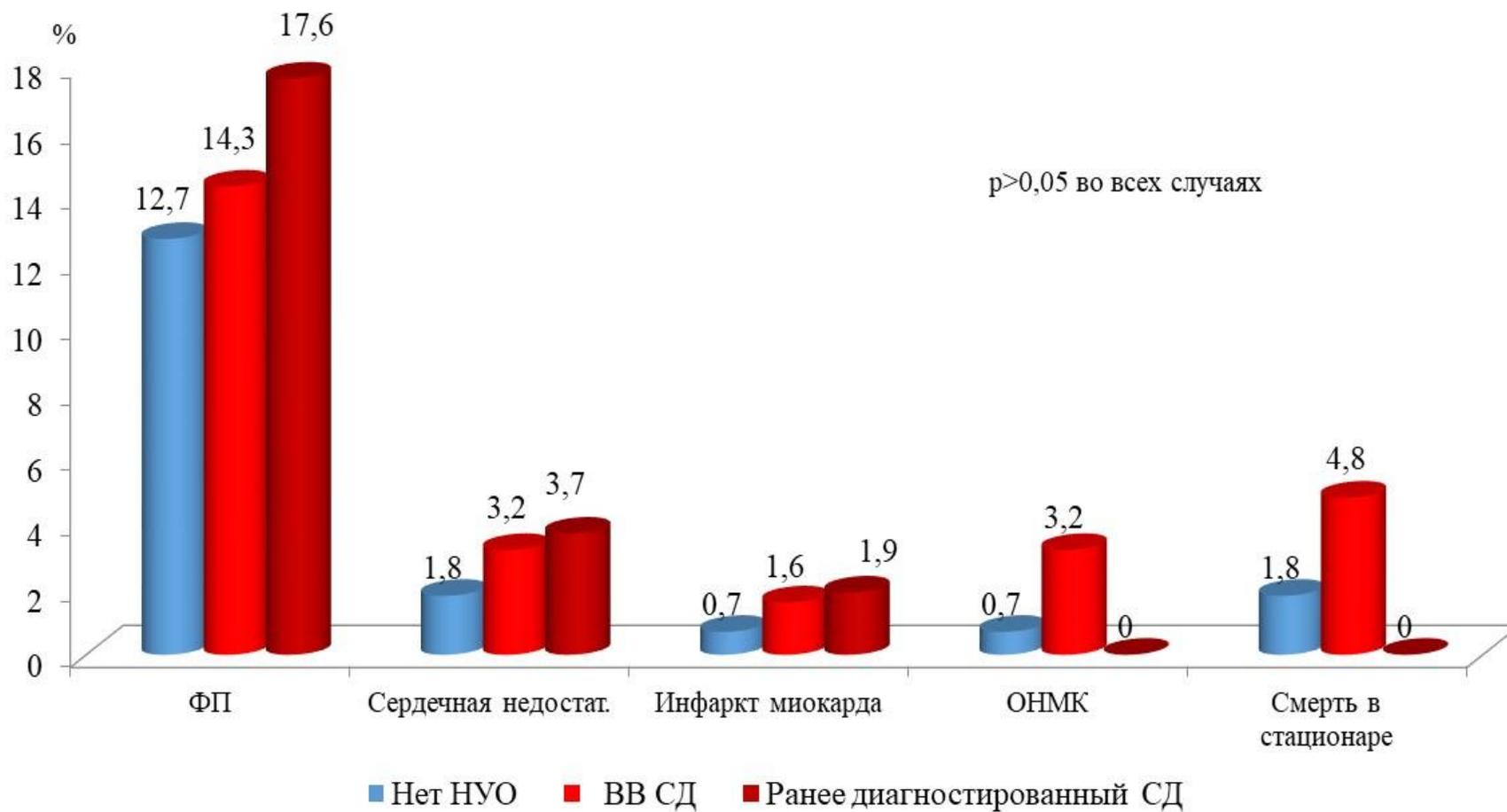


Рисунок 3.2 – Госпитальные сердечно-сосудистые осложнения и смерть в стационаре при впервые и ранее выявленном сахарном диабете

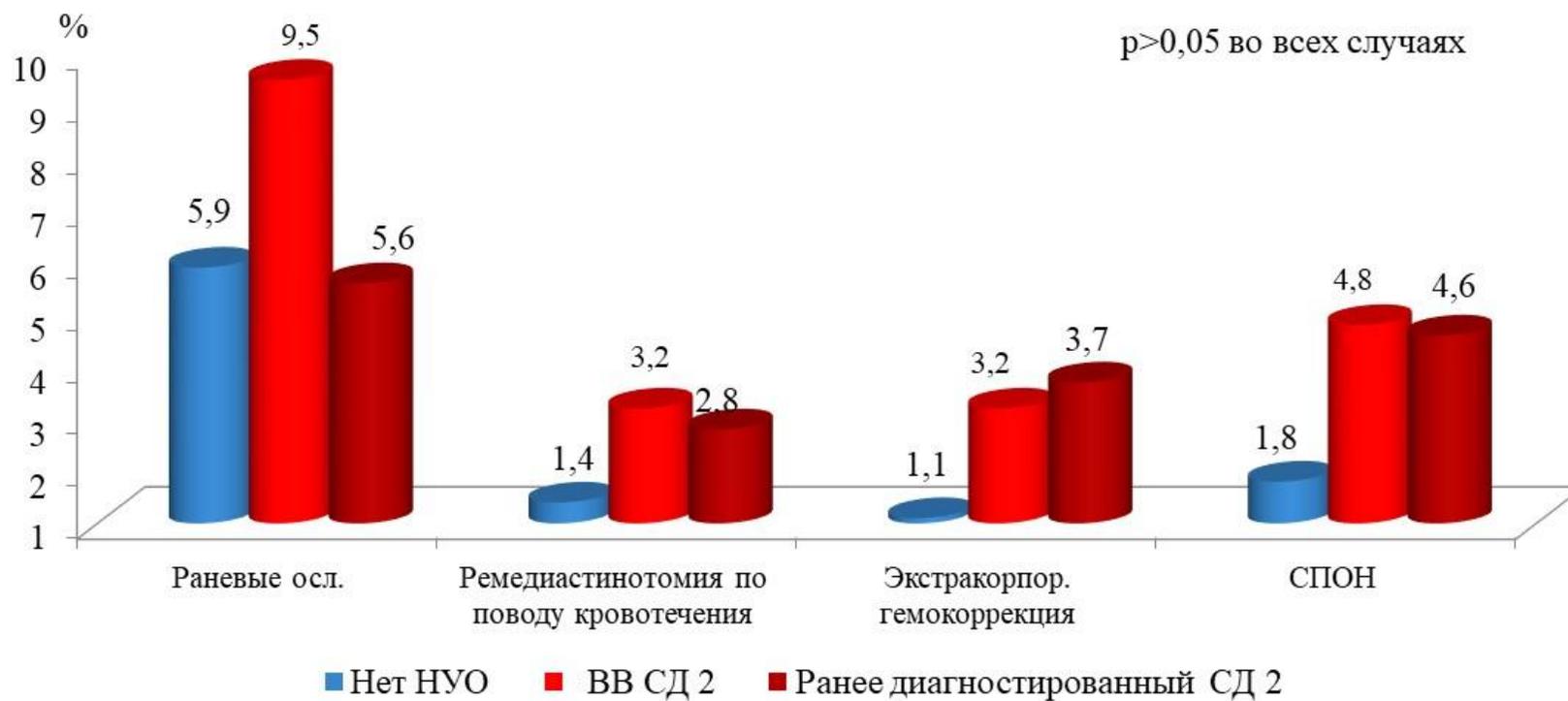


Рисунок 3.3 – Впервые выявленный и установленный ранее сахарный диабет: схожая частота госпитальных осложнений

И хотя различия не достигли статистической значимости ввиду небольшого числа анализируемых событий, имел место отчетливый тренд сопоставимости впервые выявленного и установленного ранее СД в отношении частоты госпитальных осложнений КШ.

При проведении регрессионного анализа известный ранее СД 2 показал повышение риска значимых осложнений на 35 % (ОШ 1,350, 95 % ДИ 1,057-1,723, $p = 0,020$) и длительного пребывания в стационаре в 1,6 раза (ОШ 1,609, 95 % ДИ 1,202-2,155, $p = 0,001$). На рисунке 3.4 представлен краткий итог регрессионного анализа, все данные указаны с поправкой на пол и возраст. При добавлении впервые выявленного СД 2 в качестве вероятного предиктора описанные выше ассоциации усилились: теперь весь учтенный СД на 73 % повышал риск значимых осложнений (ОШ 1,73, 95 % ДИ 1,13–2,63, $p = 0,012$) и в 2,2 раза – вероятность длительного пребывания в стационаре (ОШ 2,23, 95 % ДИ 1,41–3,52, $p < 0,001$). При этом были выявлены дополнительные ассоциации: наличие любого СД 2 в 2,9 раз повышало вероятность полиорганной недостаточности (ОШ 2,91, 95 % ДИ 1,07-7,90, $p = 0,039$), в 3,5 раза – необходимость экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 3,47, 95 % ДИ 1,04-11,56, $p = 0,044$), на 64 % – риск острой ишемии нижних конечностей и неотложной операции (ОШ 1,64, 95 % ДИ 1,01-15,21, $p = 0,020$) [25]. Следует отметить, что при учете только установленного ранее диабета связи с данными осложнениями выявлено не было.



Рисунок 3.4 – Влияние впервые выявленного и известного ранее сахарного диабета 2 типа на госпитальные осложнения коронарного шунтирования

3.6 Обсуждение результатов, связанных с клиническим значением впервые выявленного сахарного диабета для госпитальных исходов коронарного шунтирования

Активный скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием позволил увеличить долю известного сахарного диабета с 15,2 % до 24,1 %. Впервые перед КШ было выявлено 36,8 % всего сахарного диабета. По своим клиничко-лабораторным данным и частоте послеоперационных осложнений больные с впервые выявленным СД были не более благоприятными, чем пациенты с ранее установленным СД [25]. Пациенты с впервые выявленным СД 2 имели даже более выраженные структурно-функциональные изменения сердца и дислипидемию в сравнении с известным СД. В многофакторном анализе при добавлении впервые выявленного СД в качестве вероятного предиктора к известному ранее, диабет показал влияние на значимые осложнения, длительное госпитализацию, СПОН, необходимость неотложных операции на АНК и экстракорпоральной коррекции гомеостаза [25].

Исследований, посвященных прицельному выявлению нарушений углеводного обмена перед коронарными вмешательствами, особенно перед КШ, немного. В шведской работе, включающей 497 пациентов, где сплошной ПГТТ перед коронарным шунтированием провели всем пациентам без СД, результаты показали, что 34 % пациентов имели нормальную толерантность к глюкозе, 44 % – предиабет и 22 % – впервые выявленный диабет (27 % от общей выборки) [192].

В более раннем исследовании со схожим дизайном тоже на шведской выборке, где изучались пациенты при КШ, изначальная распространённость диабета составляла 29,5 % [195]. Благодаря сплошному проведению ПГТТ (а не только у пациентов с пограничными показателями) авторам удалось выявить ранее не диагностированный СД 2 типа ещё у 11,4 % человек, что увеличило общую долю диабета до 41 %. Ещё у 24 % по результатам теста был обнаружен предиабет. В итоге целенаправленный скрининг перед операцией выявил

нарушения углеводного обмена у 65 % пациентов с ИБС [4, 195]. Данные результаты привели к разработке и проведению исследования нашей группой авторов со сплошным скринингом НУО пациентов с ИБС, готовящихся к коронарному шунтированию в стационаре ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Результаты этого исследования представлены далее в главах 7 и 8 настоящей диссертации.

Большинство исследований при операциях анализируют показатели гликированного гемоглобина с разными подходами к его ранжированию, и изучают связи этих уровней с исходами.

Из регионального регистра последовательных случаев отобрано 6415 пациентов, перенесших изолированное КШ в разных клиниках региона США с 2008 по 2015 год с задокументированным предоперационным уровнем HbA1c [181]. Анализ выявил чрезвычайно высокую распространенность НУО у пациентов с многососудистой ИБС: у 42 % больных был диагностирован сахарный диабет, а у 32 % всей когорты – предиабет (52 % из тех, у кого не был диагностирован диабет). Примечательно, что несмотря на столь высокую частоту дисгликемии (суммарно 74 % пациентов с отклонениями углеводного обмена), исследование не выявило значимой связи между уровнем HbA1c и частотой госпитальных осложнений [5, 181].

Крупное ретроспективное исследование, опубликованное в официальном журнале Американской диабетической ассоциации, изучило 6 684 некардиальных и 6 393 кардиологических операций с данными по предоперационному HbA1c и послеоперационной гликемии [89]. Главным результатом исследователей было выявление разной связи гликемии со смертностью. При некардиальных вмешательствах отмечался линейный рост смертности от 1,0 % до 1,6 % по мере повышения гликемии от 100 до 200 мг/дл (от 5,6 до 11,1 ммоль/л) [89]. При кардиохирургических операциях выявлена U-образная зависимость: минимальная смертность 1,5 % при средних значениях гликемии 140 мг/дл (7,8 ммоль/л), которая повышалась до 4,5 % (при 5,6 ммоль/л) и 6,9 % (при 11,1 ммоль/л). После

поправки на глюкозу HbA1c не влиял на смертность, кроме случаев с очень низким HbA1c ($< 5,9$ %) для некардиальных операций [89].

В норвежском проспективном многоцентровом исследовании изучалась распространенность известного и недиагностированного сахарного диабета (СД) среди пациентов, перенесших плановую открытую или эндоваскулярную коррекцию аневризмы брюшной аорты, а также связь СД с периоперационными осложнениями [124]. В исследовании участвовали 877 пациентов, оперированных с ноября 2017 по декабрь 2020 года. Диагностика СД проводилась на основании уровня HbA1c $\geq 6,5$ % или ранее установленного диагноза. Общая распространенность СД составила 15 %, причем 25 % случаев (почти каждый четвертый) оказались недиагностированными до операции. В целом СД не показал статистически значимой связи с повышенным риском периоперационных осложнений, смертности или длительности госпитализации, но post-hoc анализ выявил важную закономерность: у пациентов с впервые выявленным СД риск органных осложнений был в 4,9 раза выше, чем у пациентов без диабета ($p = 0,005$). Общая 30-дневная смертность после операции на аневризме брюшной аорты была низкой и составила 0,6 %; двое из 32 пациентов (6 %) умерли в группе с впервые выявленным СД и трое из 748 (0,4 %) – в группе без диабета ($p = 0,03$). Ни одной смерти не было зарегистрировано среди пациентов, у которых СД был установлен давно, как и в нашем исследовании [124].

Исследование Mattina A. с соавт. (2024) впервые продемонстрировало, что выявление СД с помощью рутинной оценки уровня HbA1c при поступлении в стационар пациентов, планирующих на кардиохирургические вмешательства, с последующим контролем диабетологической бригады, связана со значимым снижением периоперационных инфекций любой локализации, включая глубокую инфекцию стерильной раны [140].

В индийской работе Balakrishnan R. и соавт. среди 740 пациентов, госпитализированных для выполнения ЧКВ, доля лиц с известным сахарным диабетом по данным анамнеза была уже высокой – 39 %. Сплошное определение HbA1c тем пациентам, кто не имел в анамнезе нарушений обмена глюкозы,

позволило дополнительно выявить диабет еще у 8,3 %, а предиабет – у 58,5 % обследованных [4, 198].

Возвращаясь к исследованию NATION, в России и из всех взрослых 20–79 лет страдающих СД 2 типа, более половины (54 %) впервые узнали о своем диагнозе при скрининге [11]. В то же время процент впервые выявленного СД в нашем исследовании, у которых среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией распространенность недиагностированного СД составила от 8 % до 14,0 % по данным различных методов диагностики совпадает с полученными ранее данными Шестаковой М.В. с соавт. (2016) [35].

Так, при анализе 8 исследований с включением 7895 больных диабетом, подвергшихся КШ, более высокий уровень HbA1c был ассоциирован с повышенным риском общей смертности (ОШ 1,56; 95 % ДИ 1,29-1,88), развитием инфаркта миокарда (ОШ 2,37; 95 % ДИ 1,21-4,64) и инсульта (ОШ 2,07; 95 % ДИ 1,29-3,32) после операции [86]. Также было показано, что значение HbA1c \geq 6,5 %, соответствующее диагностическим критериям СД, было независимым предиктором развития респираторных осложнений после КШ (ОШ 1,05; $p = 0,01$), инфекционных осложнений стерильной раны (ОШ 2,161; $p = 0,04$) [194], послеоперационных летальных исходов (ОШ 4,13) [25]. Механизмы неблагоприятного влияния хронической гипергликемии на прогноз у больных СД связаны с повреждением эндотелиальных клеток сосудов, развитием вазомоторной дисфункции, избыточным формированием внеклеточного матрикса и повышенной клеточной пролиферацией [24, 157].

В российском исследовании показано, что наличие сопутствующего СД 2 типа утяжеляет отдаленный прогноз у больных ИБС со сниженной фракцией выброса ЛЖ, подвергшихся стентированию коронарных артерий, а факторами риска развития неблагоприятных событий были уровень HbA1c > 7 %, $p = 0,018$ и наличие гипогликемических эпизодов $p = 0,04-0,004$ [25, 36].

Плохой контроль гликемии характерен для пациентов с тяжелой ИБС. В настоящем исследовании медиана HbA1c составила 7,6 % в группе впервые выявленного и 8,2 % в группе известного ранее СД. Индивидуальные целевые

уровни HbA1c определялись в соответствии с актуальными на тот момент национальными рекомендациями [2]. В нашей выборке большинство пациентов (69,8 % и 88,9 % в группах ВВ и известного СД 2 соответственно) имели индивидуальный целевой уровень HbA1c < 7,5 %. Пожилые пациенты с длительным течением диабета, выраженной коморбидной патологией и/или функционально зависимые (т.е. ежедневно нуждающиеся в посторонней помощи) имеют более лояльные целевые уровни HbA1c < 8 %, таких пациентов было немного (3,2 % и 7,4 %). При этом превышение целевого уровня HbA1c имело место у 33,3 % даже в группе впервые выявленного, при известном ранее СД 2 этот процент был 42,5 %. Схожие показатели контроля наблюдается в израильском исследовании, где у 579 пациентов с диабетом перед КШ средний уровень составил $8,0 \pm 1,7$ %, у 64,4 % из них уровень HbA1c был выше 7 % [123].

В проспективном индийском исследовании уровни определённого перед КШ HbA1c $\geq 7,5$ % ассоциировались с плохим периоперационным контролем гликемии, повышением уровня мочевины, с учащением эпизодов дисгликемии, но при этом не с госпитальной смертностью и осложнениями [234].

Значительное повышение предоперационного уровня HbA1c ($\geq 8,5$ %), говорящим о средней гликемии более 12 ммоль/л, было ассоциировано с повышением риска острого повреждения почек на 59 %, которое в свою очередь значительно увеличивало 30-дневную смертность (ОШ 15,83; 95 % ДИ 7,94–31,56) и продолжительность госпитализации (ОШ 3,46; 95 % ДИ 2,41–4,96) [101]. Для таких пациентов с очень плохим контролем представляется разумным рассмотреть возможность отсрочки операции для достижения оптимального гликемического контроля, но HbA1c изменяется медленно, и не подходит для предоперационной подготовки.

Контроль суточного гликемического профиля является основным инструментом коррекции гликемии перед операцией, когда срок ограничен. В настоящем исследовании в предоперационном периоде коррекция гликемии у пациентов с СД проводилась врачом-эндокринологом в соответствии с национальными рекомендациями [2]. Коррекция сахароснижающей терапии в

большинстве случаев включала в себя отмену всех пероральных АГП и в большинстве случаев назначение инсулина. Следует отметить, что инсулин был назначен 63,9 % пациентов с известным ранее СД и 11,1 % – с впервые выявленным. Такая терапия позволила достичь целевых показателей гликемического контроля у большинства пациентов, независимо от длительности течения сахарного диабета 2 типа – после коррекции глюкоза в целевом диапазоне наблюдалась у 81,0 % пациентов группы впервые выявленного СД 2 и 80,6 % группы известного ранее СД. Одной из дальнейших задач исследования явился поиск альтернативных маркеров углеводного обмена, которые могут быть полезны при предоперационной подготовке, результаты решения данной задачи представлены в главах 5 и 6.

Подводя итоги, следует отметить следующие ключевые аспекты: активный скрининг НУО перед коронарным шунтированием позволил выявить дополнительную группу пациентов с сахарным диабетом, увеличив долю диагностированных случаев с 15,2 % до 24,1 %. Клинический анализ показал, что впервые выявленный СД 2 ассоциировался с неблагоприятным профилем. Отмечена тенденция в более высокой частоте инсультов и летальных исходов именно в группе впервые выявленного диабета, по остальным госпитальным осложнениям КШ впервые выявленный СД был не более благоприятен, чем установленный ранее. При проведении регрессионного анализа известный ранее СД 2 показал связь с общим числом значимых осложнений и длительным пребыванием в стационаре [25]. Но при добавлении впервые выявленного СД в качестве вероятного предиктора была выявлена дополнительная связь с риском полиорганной недостаточности, неотложной операции на артериях нижних конечностей и экстракорпоральной коррекции гомеостаза. Следует обратить внимание, что если бы диагноз впервые выявленного СД у этих пациентов не был активно установлен, то при учете осложнений они остались бы в группе лиц без диабета, что создало бы видимость схожего госпитального прогноза [24].

ГЛАВА 4 СВЯЗЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ПЕРИОПЕРАЦИОННЫМ СТАТУСОМ И БЛИЖАЙШИМ ПРОГНОЗОМ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

В данной главе изучена связь маркеров инсулинорезистентности с предоперационным статусом и госпитальными осложнениями пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в 2011 – 2012 г. г. и внесенных в регистр КШ. Подробное описание исходной выборки и методов исследования приведено в главе 2 настоящей диссертации.

Из всей основной выборки пациентов, подвергшихся КШ (n=708), у части пациентов произведен дополнительный забор крови в двух временных точках – перед и на 7-8 сутки после КШ (n=437). Выделена и заморожена сыворотка и плазма крови для изучения дополнительных маркеров. Для дальнейшего анализа была сформирована следующая выборка: из этих 437 биообразцов отобраны все образцы пациентов с установленными нарушениями углеводного обмена (СД 2 и предиабетом) (n=192), они составили группу 1; для формирования группы сравнения отобраны последовательные образцы сыворотки крови пациентов без выявленных нарушений углеводного обмена (n=191), группа 2. Во всех указанных образцах (всего 383 пациента, по 2 образца сыворотки в каждом случае) определены свободные жирные кислоты (СЖК), инсулин, глюкоза, липидный профиль. У этих же пациентов были рассчитаны индексы инсулинорезистентности: НОМА-IR, (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Chek Index), Revised-QUICKI, McAuley, Disse [27].

4.1 Основные клинические характеристики и медикаментозная терапия перед коронарным шунтированием в зависимости от нарушений углеводного обмена

Группы не различались по возрасту (медиана 59 лет в обеих группах) и хирургическому риску (EuroSCORE), однако в группе с НУО было больше женщин ($p = 0,004$), у них была выше медиана ИМТ ($p < 0,001$) и чаще встречалось ожирение ($p < 0,001$). При этом пациенты без НУО достоверно чаще курили (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Демографические и базовые клинические данные пациентов

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
Мужчины, n (%)	130 (67,7)	154 (80,6)	0,004
Женщины, n (%)	62 (32,3)	37 (19,4)	0,004
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	59,0 [54,5; 63,0]	59,0 [54,0; 65,0]	0,493
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	29,5 [27,1; 32,5]	27,0 [24,2; 30,9]	< 0,001
Ожирение, n (%)	91 (47,4)	58 (30,4)	< 0,001
Курение, n (%)	49 (25,5)	79 (41,4)	< 0,001
EuroSCORE, %, Me [LQ; UQ]	1,89 [1,22; 2,89]	1,68 [1,23; 2,58]	0,166

В когорте из 192 пациентов с нарушениями углеводного обмена преобладал сахарный диабет 2 типа (таблица 4.2). Предиабет (НГН, НТГ или их сочетание) диагностирован у 34,9 % пациентов, при этом изолированное НГН встречалось в 13,0 % случаев, изолированное НТГ – в 12,0 %, а комбинация двух нарушений – в 9,9 % [27].

Таблица 4.2 – Структура нарушений углеводного обмена в группе 1

Показатель	n = 192
Сахарный диабет 2 типа	125 (65,1)
Предиабет (НГН, НТГ)	67 (34,9)
Изолированное нарушение гликемии натощак	25 (13,0)
Изолированное нарушение толерантности к глюкозе	23 (12,0)
Сочетание НГН и НТГ	19 (9,9)

У пациентов с НУО значимо чаще встречалась артериальная гипертензия в сравнении с группой без НУО (92,7 % и 86,4 % соответственно, $p = 0,044$). Тяжесть стенокардии и ХСН, частота сопутствующих аритмий и перемежающейся хромоты в группах была сравнимой (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Особенности сердечно-сосудистого статуса в зависимости от нарушений углеводного обмена, n (%)

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
Артериальная гипертензия	178 (92,7)	165 (86,4)	0,044
Стенокардия III–IV ФК	40 (20,8)	37 (19,4)	0,724
ХСН III ФК (НУНА)	21 (10,9)	19 (9,9)	0,744
Желудочковые аритмии	28 (14,6)	26 (13,6)	0,781
Фибрилляция предсердий	20 (10,4)	13 (6,8)	0,412
Перемежающаяся хромота	24 (12,5)	29 (15,8)	0,447

Группы пациентов не различались по частоте перенесённого инфаркта миокарда, инсульта, ЧКВ и КШ (таблица 4.4). Однако вмешательства на сонных артериях достоверно чаще выполнялись в группе с НУО (5,2 % и 0,5 % соответственно, $p = 0,006$) [27].

Таблица 4.4 – Сердечно-сосудистые события и вмешательства до индексного коронарного шунтирования, n (%)

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
ИМ в анамнезе	121 (63,0)	121 (63,3)	0,947
ОНМК в анамнезе	12 (6,2)	15 (7,8)	0,539
Предшествующее ЧКВ	21 (10,9)	16 (8,3)	0,396
Предшествующее КШ	2 (1,0)	2 (1,1)	0,996
Вмешательство на сонных артериях	10 (5,2)	1 (0,5)	0,006
Вмешательство на АНК/ампутация	2 (1,0)	1 (0,5)	0,565

Только пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали антигипергликемические препараты. Пероральные АГП были отменены до КШ, и по мере необходимости вводился инсулин (таблица 4.5). Антагонисты кальция назначались чаще в группе НУО, тогда как остальная часть основной медикаментозной терапии не имела различий между группами (таблица 4.6).

Таблица 4.5 – Медикаментозная терапия по поводу нарушений углеводного обмена, n (%)

Препарат	n=192
Только пероральные сахароснижающие препараты	41 (21,3)
Метформин	72 (37,6)
Препараты сульфонилмочевины	38 (19,7)
Ингибиторы ДПП-4/Агонисты рецепторов ГПП-1	5 (2,6)
Инсулинотерапия до госпитализации	19 (9,9)
Инсулинотерапия во время госпитализации	55 (28,6)

Таблица 4.6 – Предоперационная медикаментозная терапия в зависимости от нарушений углеводного обмена

Группа препаратов	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
β-адреноблокаторы	190 (98,9)	186 (97,3)	0,241
Ингибиторы АПФ	159 (82,8)	158 (82,7)	0,956
АРА II	11 (5,7)	5 (2,6)	0,300
Антагонисты альдостерона	34 (17,7)	32 (16,8)	0,765
Тиазидные диуретики	19 (9,8)	18 (9,4)	0,916
Петлевые диуретики	14 (7,2)	11 (5,8)	0,230
Антагонисты кальция	139 (72,4)	111 (58,2)	0,003
Статины	145 (75,5)	143 (74,9)	0,807

4.2 Результаты предоперационных обследований пациентов и хирургические характеристики вмешательства в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Результаты предоперационной эхокардиографии выявили значимые различия между группами (таблица 4.7). У пациентов с НУО обнаружено достоверное увеличение линейных и объёмных размеров ЛЖ ($p = 0,009$, $p = 0,042$ и $p = 0,006$ для КСО, КСР и КДО соответственно). Медиана размера левого предсердия и массы миокарда ЛЖ была выше у пациентов с НУО ($p = 0,009$ и $p = 0,029$ соответственно). Отмечалось более низкие значения фракции выброса ЛЖ ($p = 0,037$) и показателей диастолической функции (Е/А, $p = 0,020$) в группе НУО. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном ремоделировании сердца и ухудшении его функции у пациентов с НУО.

Таблица 4.7 – Данные предоперационной эхокардиографии в группах в зависимости от нарушений углеводного обмена, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
КСО ЛЖ, мл	66,0 [51,0; 101,0]	59,5 [44,0; 91,0]	0,009
КСР ЛЖ, см	3,9 [3,5; 4,7]	3,7 [3,3; 4,5]	0,006
КДО ЛЖ, мл	160,0 [136,0; 194,0]	154,0 [132,5; 185,0]	0,042
КДР ЛЖ, см	5,6 [5,3; 6,2]	5,5 [5,1; 6,0]	0,135
МЖП, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0-1,2]	0,808
Задняя стенка ЛЖ, см	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0-1,2]	0,451
Левое предсердие, см	4,3 [4,0; 4,5]	4,2 [3,8; 4,4]	0,009
Фракция выброса ЛЖ, %	59,0 [50,0; 64,0]	62,0 [52,0; 65,0]	0,037
Давление в легочной артерии среднее, мм рт. ст.	15,0 [12,0; 27,0]	18,0 [12,0; 28,0]	0,782
ММЛЖ, г	312,0 [258,5; 372,0]	292,5 [241,1; 370,0]	0,029
Индекс ММЛЖ, г/м ²	135,8 [160,5; 188,0]	155,0 [126,2; 188,1]	0,119
Ударный объем, мл	90,5 [81,0; 99,5]	89,0 [76,0; 103,0]	0,113
Е, см/с	53,5 [0,8; 68,0]	53,0 [0,8; 68,0]	0,779
А, см/с	59,5 [0,9; 78,0]	58,0 [0,85; 74,0]	0,078
Е/А	0,80 [0,65; 1,1]	0,84 [0,7; 1,2]	0,020
СРП, см/с	49,0 [42,0; 60,0]	48,5 [42,0; 61,0]	0,670
Е/СРП	0,0 [0,0; 0,1]	0 [0,0; 0,1]	0,554

По результатам коронарной ангиографии не было статистически значимых различий в поражении магистральных коронарных артерий, трехсосудистое поражение выявлено у 45,5 % и 42,8 % групп 1 и 2 соответственно ($p = 0,521$). Стенозы каротидных артерий ≥ 50 % и артерий нижних конечностей встречались одинаково часто в группах НУО и нормогликемии (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Данные инструментальных обследований коронарных и некоронарных артерий в зависимости от нарушений углеводного обмена, n (%)

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
Однососудистое поражение	56 (21,1)	101 (22,9)	0,585
Двухсосудистое поражение	69 (25,9)	121 (27,4)	0,495
Трехсосудистое поражение	121 (45,5)	189 (42,8)	0,521
Стеноз ствола ЛКА >50 %	54 (20,3)	77 (17,4)	0,282
Стенозы каротидных артерий ≥ 50 %	64 (24,1)	93 (21,0)	0,401
Стенозы АНК	80 (30,1)	152 (34,4)	0,249

Медиана холестерина ЛВП была ниже ($p = 0,004$), а медиана триглицеридов была значимо выше ($p < 0,001$) в группе НУО, чем в группе нормогликемии (таблица 4.9). Медиана скорости клубочковой фильтрации СКД-ЕПІ была сравнимой в группах (82,0 и 82,4 в группах 1 и 2 соответственно, $p=0,158$). Медиана растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) была выше в группе НУО ($p = 0,014$), по остальным показателям коагулограммы различий не было [27]. Медиана глюкозы натощак была закономерно выше в группе НУО ($p < 0,001$). Большинство операций в обеих группах выполнялось в условиях ИК, различий по частоте сочетанных операций не было (таблица 4.10).

Таблица 4.9 – Предоперационные лабораторные показатели в зависимости от нарушений углеводного обмена, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
Общий холестерин, ммоль /л	5,0 [4,0; 6,1]	5,0 [4,2; 6,0]	0,989
Холестерин ЛВП, ммоль /л	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	0,031
Холестерин ЛНП, ммоль /л	2,9 [2,2; 3,8]	2,9 [2,3; 3,7]	0,654
Триглицериды, ммоль /л	2,0 [1,4; 2,5]	1,6 [1,2; 2,2]	< 0,001
Креатинин, мкмоль /л	82,0 [69,0; 98,5]	83,0 [74,0; 106,0]	0,158
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [66,5; 99,7]	82,4 [66,3; 103,5]	0,190
Протромбиновый индекс	100,0 [89,0; 108,0]	100,0 [89,0; 107,0]	0,894
АЧТВ, сек	30,0 [26,3; 35,9]	30,0 [27,5; 36,0]	0,200
Фибриноген, г/л	4,4 [3,7; 6,0]	4,4 [3,5; 5,6]	0,286
РФМК, г/л	5,5 [4,0; 10,0]	5,0 [4,0; 8,0]	0,218
НвА1с, %	7,3 [6,9; 8,0]	-	-
Глюкоза, ммоль/л	6,7 [6,1; 8,2]	5,2 [4,9; 5,5]	< 0,001

Таблица 4.10 – Условия выполнения коронарного шунтирования и сочетанные операции, n (%)

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
КШ в условиях ИК	177 (92,2)	169 (88,5)	0,220
Изолированное КШ	174 (90,6)	178 (93,2)	0,343
Все сочетанные операции	18 (9,4)	13 (6,8)	0,181
Каротидная эндалтерэктомия	5 (2,6)	3 (1,6)	0,479
Вентрикулопластика	9 (4,7)	5 (2,6)	0,280
Радиочастотная абляция	4 (2,1)	9 (4,7)	0,161
Митральный клапан	0 (0)	1 (0,5)	0,315
Аортальный клапан	1 (0,5)	2 (1,1)	0,559

Группы были сопоставимы по продолжительности операции, длительности шунтирования и пережатия аорты, а также интраоперационной кровопотере и количеству наложенных шунтов (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Интраоперационные параметры в зависимости от нарушений углеводного обмена, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
Продолжительность ИК, мин	98 [79; 116]	95 [78; 109]	0,229
Время пережатия аорты, мин	61 [50; 75]	60 [49; 72]	0,331
Общее время операции, мин	246 [204; 298]	240 [198; 264]	0,152
Интраоперационная кровопотеря, мл	500 [500; 600]	500 [500; 550]	0,241
Количество шунтов	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,352

4.3 Корреляция маркеров инсулинорезистентности с предоперационным статусом пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию

Медиана уровня свободных жирных кислот в группе НУО была значимо выше ($p < 0,001$). При этом медианы уровней инсулина и расчетные индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR, QUICKI, Revised-QUICKI и McAuley) в группах не различались, p для всех показателей $> 0,05$ (рисунок 4.1). Полученные данные указывают на скрытую инсулинорезистентность у пациентов с тяжелой многососудистой ИБС, даже при отсутствии диагностированного НУО [27].

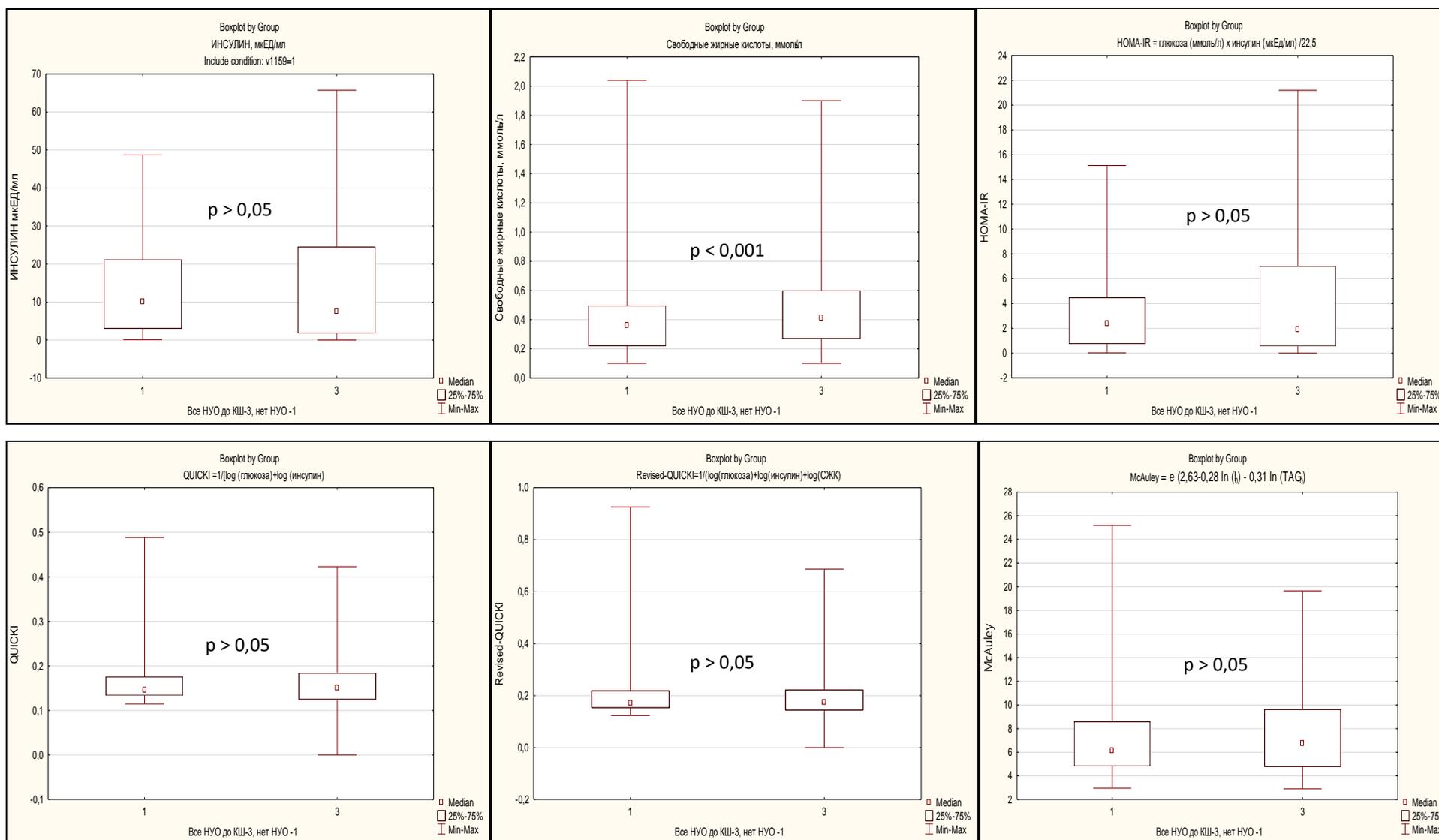


Рисунок 4.1 – Предоперационные показатели инсулинорезистентности в группах в зависимости от нарушений углеводного обмена (n=383)

Все исследуемые индексы инсулинорезистентности и свободные жирные кислоты показали корреляционные связи с рядом периоперационных характеристик пациентов [15]. Лабораторные показатели – глюкоза, триглицериды, уровень фибриногена, РФМК и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), – прямо коррелировали с уровнем СЖК (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Корреляция свободных жирных кислот с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, коррелирующие с уровнем свободных жирных кислот	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	p
Сахарный диабет 2 типа	0,149	0,005
Индекс массы тела	0,265	< 0,001
Избыточная масса тела или ожирение	0,186	< 0,001
ФК ХСН по NYHA	0,125	< 0,001
Глюкоза натощак	0,233	< 0,001
Триглицериды	0,177	0,002
Фибриноген	0,141	0,020
РФМК	0,156	0,004
(АЧТВ)	0,144	0,008
Частота сердечных сокращений	0,282	0,006
EuroSCORE	0,123	0,023
Длительность ИК	0,115	0,040
Время окклюзии аорты	0,118	0,034
Индекс ММЛЖ	0,141	0,013
Левое предсердие	0,120	0,024
Е/А	-0,174	0,020
СРП	-0,194	0,029
Дней в стационаре после КШ	0,167	0,002

Отмечена прямая корреляция СЖК с наличием СД 2, индексом массы тела, избытком массы тела и ожирением, функциональным классом ХСН, оценкой EuroSCORE, длительностью ИК и временем пережатия аорты, частотой сердечных сокращений (ЧСС), количеством дней пребывания в стационаре после КШ. По результатам Эхо-КГ отмечена прямая корреляция СЖК с индексом массы миокарда ЛЖ и размерами левого предсердия и обратная – с показателями диастолической функции: E/A (отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока) и СРП (скоростью распространения потока).

Индекс НОМА-IR показал прямую корреляцию с протромбиновым индексом (ПТИ), общим холестерином, давлением в легочной артерии (ДЛА), толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и интраоперационной кровопотерей (таблица 4.13). Индекс НОМА-IR обратно коррелировал с АЧТВ, уровнем фибриногена и РФМК [15].

Таблица 4.13 – Корреляция НОМА-IR с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, коррелирующие с НОМА-IR	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	p
ПТИ	0,145	0,030
АЧТВ	-0,334	< 0,001
Фибриноген	-0,249	< 0,001
РФМК	-0,139	0,036
Общий холестерин	0,151	0,023
ДЛА (сист.)	0,198	0,036
Е/СРП	-0,190	0,003
КИМ	0,184	0,007
Операция в условиях ИК	-0,186	0,006
Интраоперационная кровопотеря	0,131	0,046

Следует еще раз отметить, что повышение индекса НОМА-IR соответствует повышению инсулинорезистентности. Повышение индексов QUICKI, Revised-QUICKI и McAuley, напротив, соответствует снижению ИР. Увеличение значения индекса Disse соответствует снижению ИР (его значение всегда меньше нуля).

Индексы QUICKI и Revised-QUICKI прямо коррелировали с АЧТВ, фибриногеном, длительностью ИК, отношением пика раннего транзитного потока к скорости распространения раннедиастолического потока (Е/СРП). Обратная корреляция QUICKI и Revised-QUICKI отмечена с глюкозой, ПТИ, ДЛА, толщиной КИМ, длительностью ИК, кратностью кардиоплегии и интраоперационной кровопотерей (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Корреляция QUICKI с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, коррелирующие с QUICKI	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	p
Глюкоза	-0,300	< 0,001
ПТИ	-0,164	0,014
АЧТВ	0,324	< 0,001
фибриноген	0,259	< 0,001
РФМК	0,145	0,028
ДЛА (сист.)	-0,198	0,036
Е/СРП	0,167	0,010
КИМ	-0,195	0,004
Операция в условиях ИК	0,150	0,028
Длительность ИК	-0,149	0,035
Кратность кардиоплегии	-0,136	0,049
Интраоперационная кровопотеря	-0,158	0,016

Revised-QUICKI, в расчете которого, кроме глюкозы и инсулина, используется уровень свободных жирных кислот, имел связь с наибольшим количеством периоперационных показателей (таблица 4.15). Кроме описанных выше связей, Revised-QUICKI показал обратные корреляции с индексом массы тела, избыточным весом, общим холестерином, конечно-диастолическим размером левого желудочка, EuroSCORE, временем пережатия аорты, количеством дней в стационаре после КШ [15].

Таблица 4.15 – Корреляция Revised-QUICKI с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, коррелирующие с Revised-QUICKI	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	p
Индекс массы тела	-0,135	0,039
Избыточная масса тела или ожирение	-0,133	0,041
Глюкоза	-0,135	0,039
Общий холестерин	-0,180	0,006
ПТИ	-0,159	0,017
АЧТВ	0,226	< 0,001
Фибриноген	0,194	0,004
КДР ЛЖ	-0,143	0,028
ДЛА (сист.)	-0,194	0,040
Е/СРП	0,187	0,004
КИМ	-0,200	0,003
EuroSCORE	-0,172	0,009
Кратность кардиopleгии	-0,193	0,005
Длительность ИК	-0,206	0,003
Время окклюзии аорты	-0,151	0,029
Интраоперационная кровопотеря	-0,138	0,036
Дней в стационаре после КШ	-0,157	0,016

Индекс Disse, снижение которого означает повышение ИР, показал статистически значимую связь с большим количеством клинических характеристик: он обратно коррелировал с длительностью ИК, общей длительностью операции, кратностью кардиopleгии, интраоперационной кровопотерей, количеством дней пребывания в стационаре после КШ, значимыми госпитальными осложнениями КШ (таблица 4.16). Индекс Disse также обратно коррелировал с показателями эхокардиографии: конечным диастолическим размером и объемом ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, массой миокарда и индексом массы миокарда левого желудочка, а также показателями диастолы E/A, E/СРП [15].

Таблица 4.16 – Корреляция индекса Disse с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, коррелирующие с индексом Disse	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	P
КДР ЛЖ	-0,216	0,005
КСО ЛЖ	-0,158	0,045
МЖП	-0,193	0,012
ЗСЛЖ	-0,174	0,024
ММЛЖ по Devereaux и Reichek	-0,155	0,044
Индекс ММЛЖ	-0,166	0,032
E/СРП	0,188	0,014
E/A	0,189	0,044
Длительность ИК	-0,197	0,017
Общая длительность операции	-0,158	0,047
Кратность кардиopleгии	-0,187	0,023
Интраоперационная кровопотеря	-0,184	0,018
Дней в стационаре после КШ	-0,157	0,042
Значимые госпитальные осложнения	-0,183	0,018

Индекс McAuley обратно коррелировал с индексом массы тела, уровнем АЛТ, общего холестерина, триглицеридов, ПТИ и длительностью ИК. Прямая корреляция Индекса McAuley отмечена с АЧТВ, фибриногеном, РФМК, Е/СРП (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Корреляция индекса McAuley с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, коррелирующие с индексом McAuley	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	p
Индекс массы тела	-0,339	< 0,001
АЛТ	-0,156	0,024
Общий холестерин	-0,231	< 0,001
Триглицериды	-0,314	< 0,001
ПТИ	-0,192	0,006
АЧТВ	0,291	< 0,001
Фибриноген	0,253	< 0,001
РФМК	0,162	0,020
Е/СРП	0,189	0,006
Длительность ИК	-0,155	0,034

4.4 Периоперационная динамика маркеров инсулинорезистентности в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Проведенный анализ выявил значимые изменения показателей инсулинорезистентности в периоперационном периоде КШ. Уровень инсулина оставался стабильным и не демонстрировал статистически значимых различий до и после оперативного вмешательства ($p > 0,05$). При этом отмечалось повышение НОМА-IR на 7-8-е сутки после КШ ($p < 0,001$), что демонстрирует усиление ИР (рисунок 4.2).

Выраженные изменения наблюдались в динамике свободных жирных кислот, концентрация которых достоверно снижалась ($p < 0,001$) к 7-8-м суткам после КШ по сравнению с дооперационным уровнем (рисунок 4.2). Это явление может быть объяснено совокупностью физиологических и патофизиологических механизмов, возникающих после операции, и подробно обсуждается в разделе 4.5 данной главы.

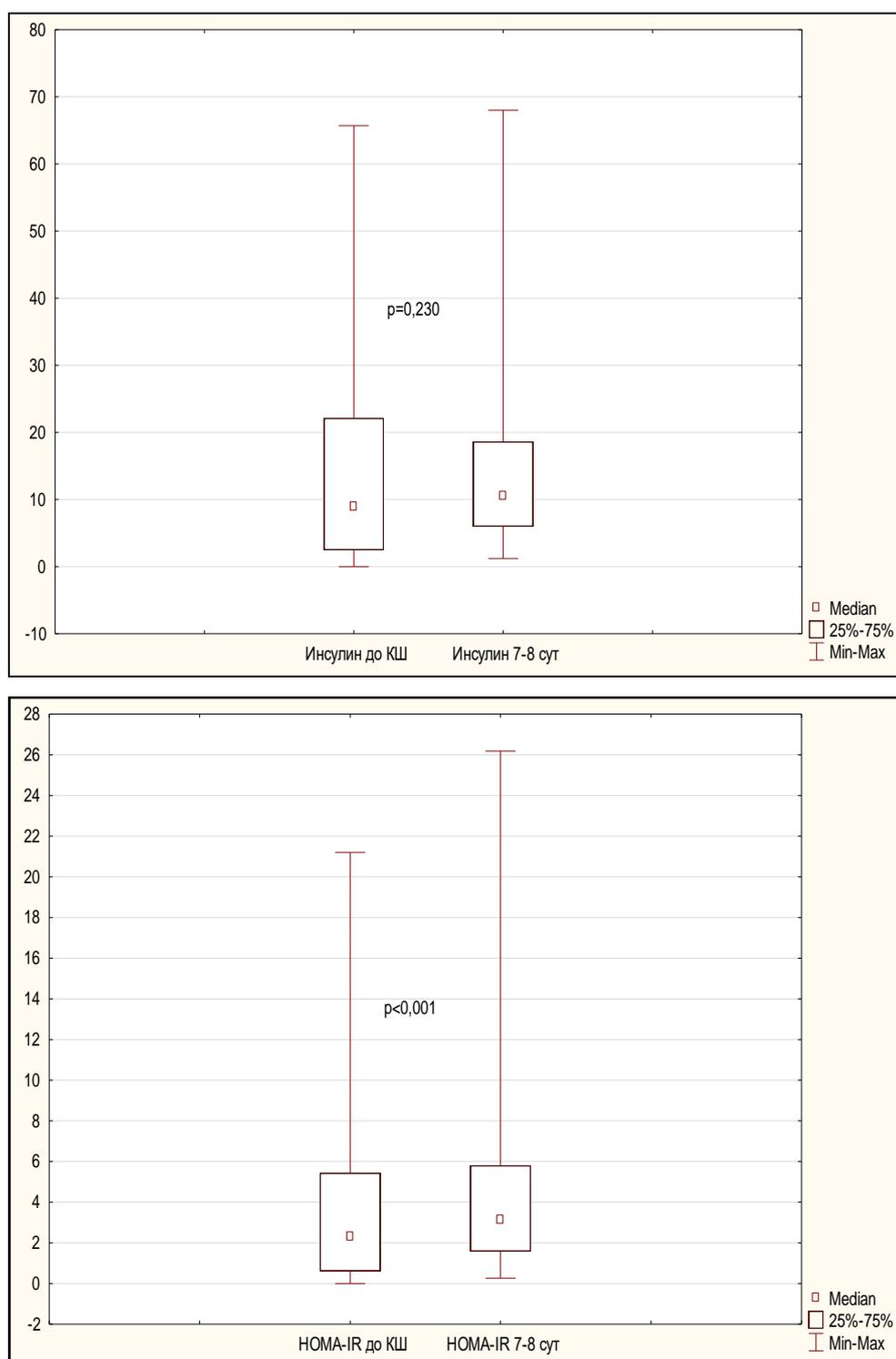


Рисунок 4.2 – Периоперационная динамика инсулина и НОМА-IR

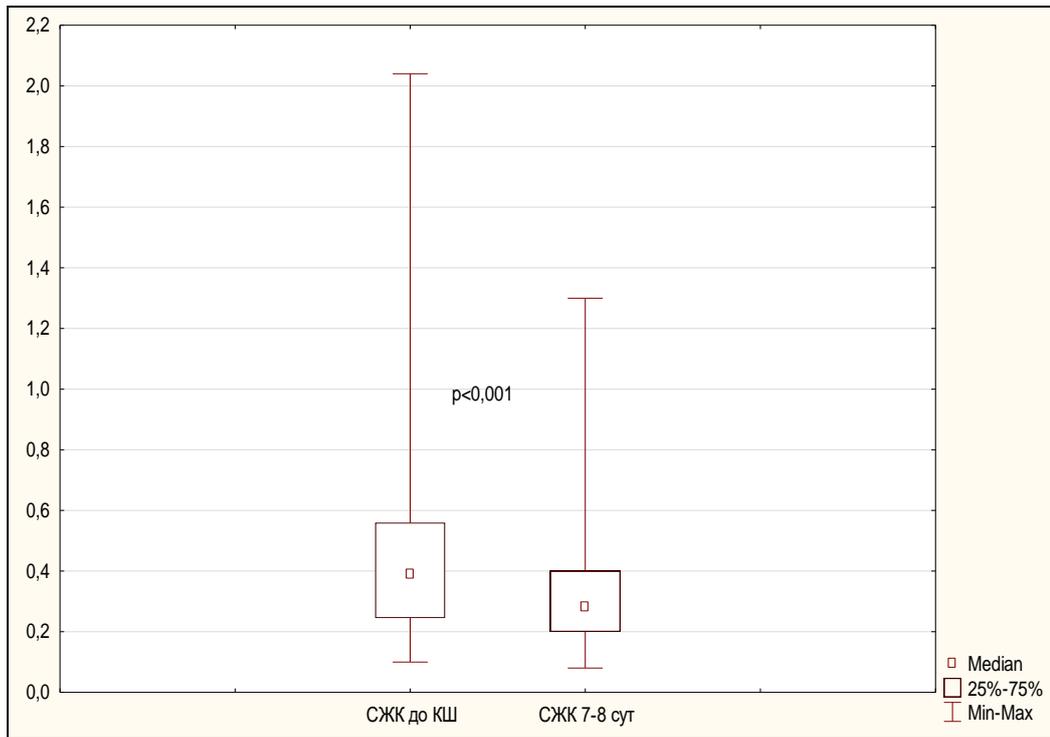


Рисунок 4.3 – Периоперационная динамика свободных жирных кислот

Кроме этого, отмечено снижение показателей QUICKI ($p < 0,001$) и индекса McAuley ($p < 0,001$) на 7-8 сутки после операции, что свидетельствует о нарастании инсулинорезистентности в раннем послеоперационном периоде (рисунок 4.4). При этом значения Revised-QUICKI и индекса Disse не демонстрировали статистически значимых изменений при сравнении дооперационных и послеоперационных показателей ($p > 0,05$). Диссоциация в динамике показателей ИР детально обсуждается в разделе 4.5 данной главы.

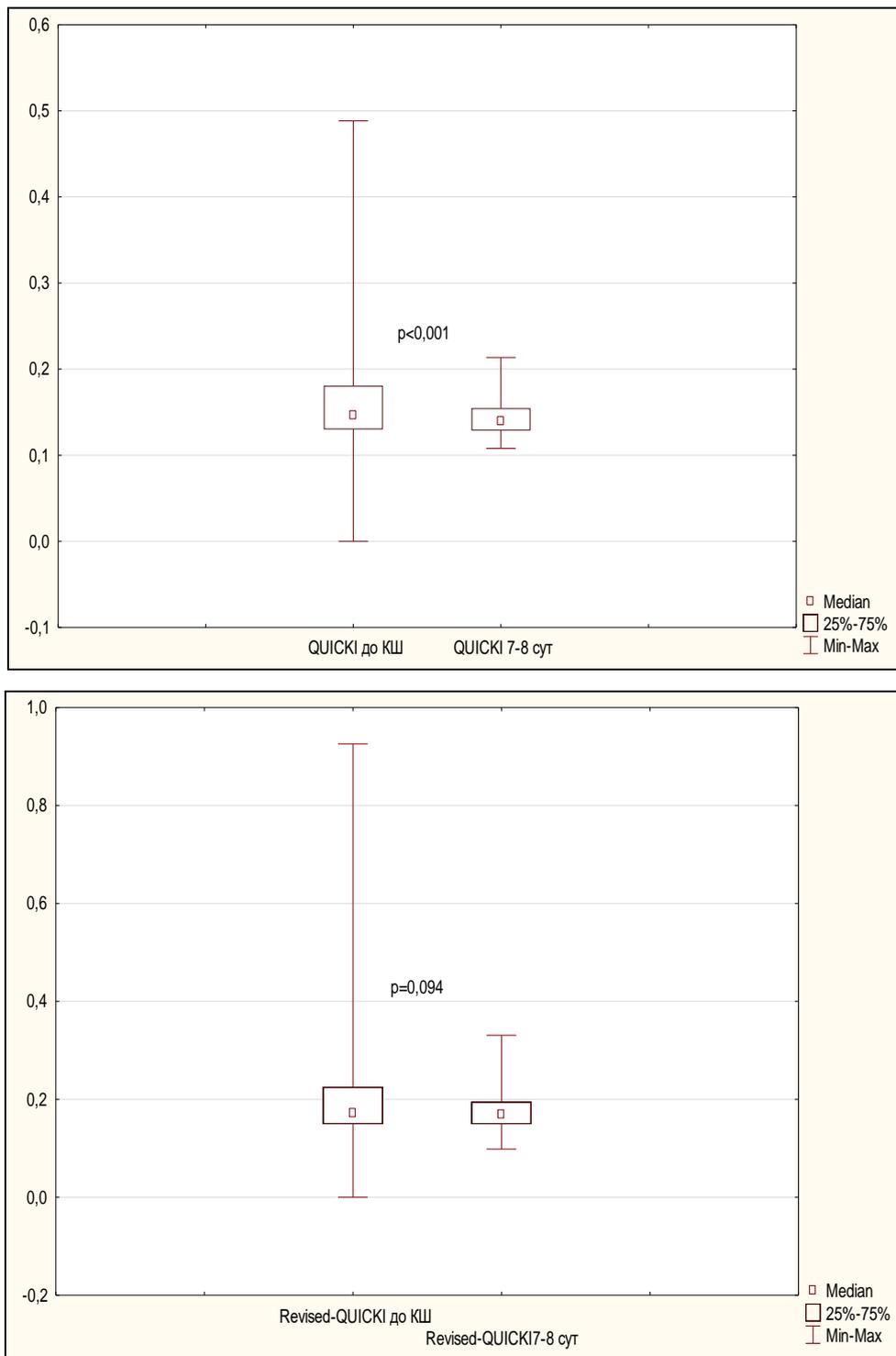


Рисунок 4.4 – Периоперационная динамика QUICKI и Revised-QUICKI

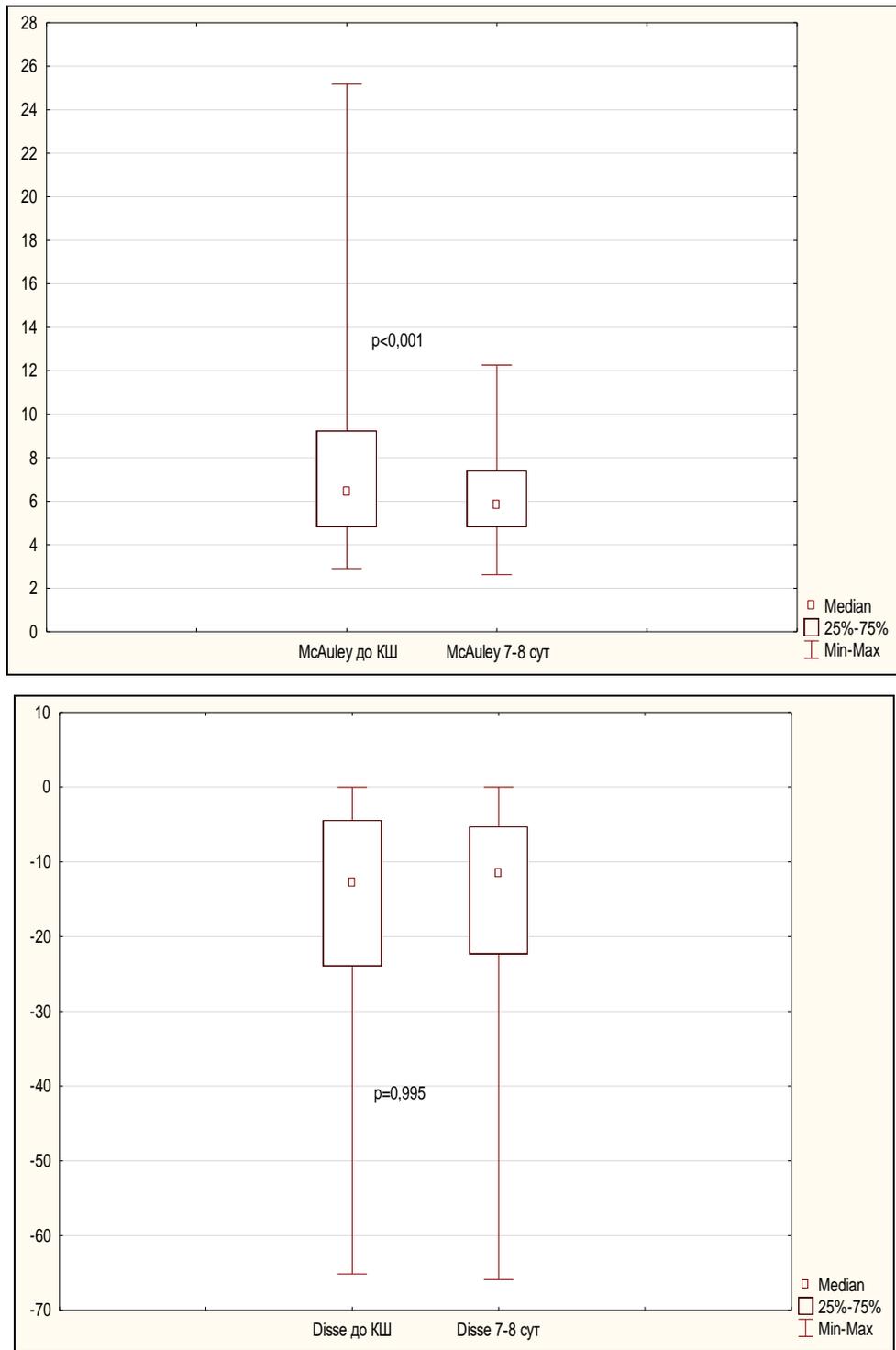


Рисунок 4.5 – Периоперационная динамика индексов McAuley и Disse

4.5 Ассоциация инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена с госпитальными исходами коронарного шунтирования

Пациенты с НУО дольше оставались в стационаре после КШ по сравнению с пациентами с нормогликемией: различия были значимыми как в медиане дней пребывания в стационаре ($p = 0,015$), так и в доле людей, остававшихся в стационаре более 10 дней ($p = 0,005$) и более 30 дней (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Длительность госпитализации после КШ в зависимости от нарушений углеводного обмена, n (%)

Показатель	Группа 1 Есть НУО n = 192	Группа 2 Нет НУО n = 191	p
Пребывание в стационаре после КШ, дни, Me [LQ; UQ]	13,0 [11,0; 16,0]	12,0 [10,0; 14,0]	0,003
Госпитализация > 10 дней, n (%)	151 (78,6)	126 (66,3)	0,007
Госпитализация > 30 дней, n (%)	45 (23,4)	26 (13,7)	0,024

К значимым осложнениям отнесены все госпитальные осложнения КШ, описанные в пункте 2.4.5 главы 2, они представлены на рисунке 4.6. В группе НУО наблюдалась более высокая частота послеоперационного инсульта – все инсульты произошли в этой группе, различия были значимыми ($p = 0,044$). Частота других госпитальных осложнений КШ в группах была сопоставимой.

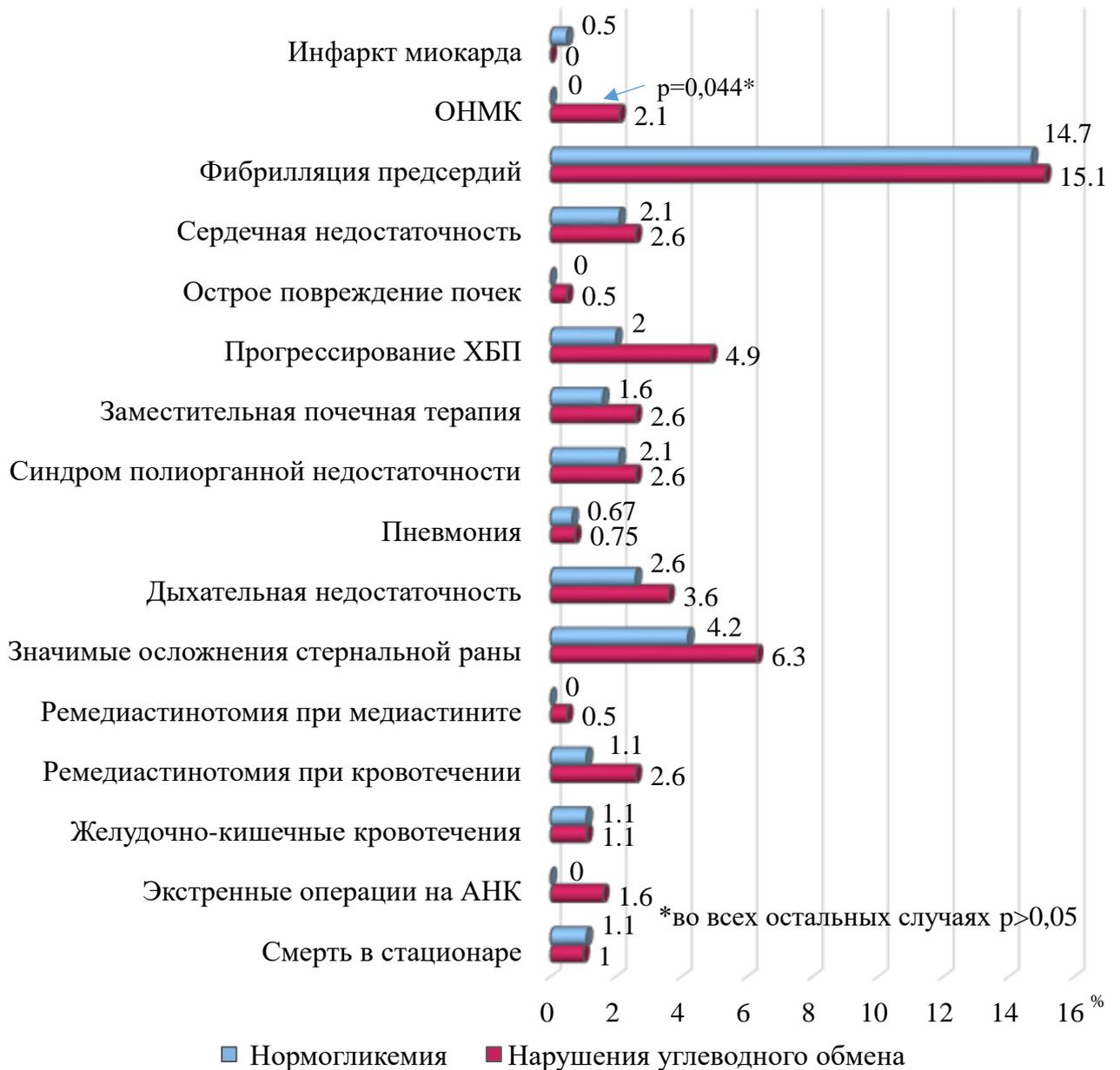


Рисунок 4.6 – Госпитальные осложнения коронарного шунтирования в группах с нормогликемией и нарушениями углеводного обмена (n=383)

Проведен регрессионный анализ с целью выявить факторы, ассоциированные с комбинированной конечной точкой (ККТ): «значимые госпитальные осложнения или пребывание в стационаре более 10 дней».

Следующие характеристики оказались предикторами комбинированной конечной точки по результату однофакторного анализа (таблица 4.19): возраст,

женский пол, сахарный диабет 2 типа, любое нарушение углеводного обмена (СД либо предиабет), уровень свободных жирных кислот, индекс НОМА-IR, Индекс Disse, избыточная масса тела или ожирение, индекс массы тела, размер левого предсердия, конечно-диастолический размер ЛЖ, общая длительность КШ, длительность ИК, ЧСС. Тощаковые уровни глюкозы, инсулина, липидов, индексы QUICKI, Revised-QUICKI, McAuley не показали своей связи с изучаемым исходом даже на этапе однофакторного анализа [27].

Таблица 4.19 – Предикторы госпитальной комбинированной конечной точки, однофакторный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Возраст (ОШ при увеличении на каждый год)	1,056 (1,033–1,080)	< 0,001
Женский пол	3,280 (1,891–5,688)	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	2,184 (1,389–3,433)	< 0,001
Любое НУО (СД либо предиабет)	1,283 (1,070–1,536)	0,007
ФК ХСН по NYHA (ОШ на каждый ФК)	1,286 (1,081–1,531)	0,004
Избыточная масса тела или ожирение	1,357 (1,256–1,636)	0,001
Индекс массы тела (ОШ на каждый кг/м ²)	1,066 (1,023–1,110)	0,002
ЧСС (ОШ на каждый удар в минуту)	1,020 (1,001–1,040)	0,031
Размер левого предсердия (ОШ при увеличении на 1 см)	2,104 (1,456–3,042)	< 0,001
КДР ЛЖ (ОШ при увеличении на 1 см)	1,276 (1,024–1,590)	0,030
Длительность ИК (ОШ на каждые 10 мин)	1,154 (1,077–1,238)	< 0,001
Общая длительность КШ (на каждые 10 мин)	1,064 (1,014–1,157)	0,032
СЖК (ОШ при повышении на 1 ммоль/л)	4,333 (1,505–12,473)	0,006
НОМА-IR (ОШ на 1 индексную единицу)	1,126 (1,022–1,239)	0,016
Индекс Disse (ОШ на 1 индексную единицу)	1,041 (1,006–1,077)	0,020

При проведении многофакторного анализа сохранили свою значимость в качестве предикторов длительного пребывания в стационаре или осложнений: женский пол, возраст, НОМА-IR, Индекс Disse, длительность ИК, конечно-диастолический размер ЛЖ, индекс массы тела, размеры левого предсердия, СД 2 типа, уровень свободных жирных кислот. Утратили свою значимость на этапе многофакторного анализа ЧСС, ФК ХСН.

Результаты многофакторного регрессионного анализа продемонстрировали, что повышенный уровень СЖК является независимым предиктором госпитальной ККТ (таблица 4.20). В модели 1, скорректированной с учетом пола, общей длительности операции, возраста, КДР ЛЖ и других факторов, СЖК ассоциировались с увеличением риска ККТ в 5,7 раз (ОШ = 5,707; $p = 0,029$). Аналогичная, хотя и менее выраженная, взаимосвязь наблюдалась в модели 2 с коррекцией на длительность КШ, возраст, пол, КДР ЛЖ, где СЖК повышали риск ККТ в 3,3 раза (ОШ = 3,335; $p = 0,036$).

Таблица 4.20 – Свободные жирные кислоты – предиктор госпитальной комбинированной конечной точки, многофакторный регрессионный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Модель 1, независимо от пола, общей длительности КШ, p для модели < 0,001		
Возраст	1,106 (1,047-1,169)	< 0,001
КДР ЛЖ	2,129 (1,281-3,543)	0,003
Свободные жирные кислоты	5,707 (1,183-27,537)	0,029
НОМА-IR	1,160 (1,024-1,313)	0,018
Модель 2; независимо от длительности ИК, p для модели < 0,001		
Женский пол	2,283 (1,542–4,566)	0,019
Возраст	1,075 (1,038–1,115)	< 0,001
КДР ЛЖ	1,806 (1,253–2,604)	0,001
Свободные жирные кислоты	3,335 (1,076–10,327)	0,036

Наряду с СЖК значимыми предикторами оказались возраст, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) и индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) [27].

Следует отметить, что НОМА-IR при добавлении разных факторов сохранил и усилил свою значимость в множестве разных моделей, в которых он остался предиктором комбинированной точки, независимо от возраста, пола, любого нарушения углеводного обмена, ЧСС, длительности ИК и КШ, ФК ХСН по NYHA, избыточной массы тела, размера левого предсердия [27].

Во всех моделях НОМА-IR достоверно ассоциировался с повышенным риском неблагоприятных исходов: в модели 1 (скорректированной на наличие НУО) каждое увеличение НОМА-IR на единицу повышало риск на 16,4 % (ОШ = 1,164, $p = 0,019$), а в модели 2 (независимо от ЧСС и длительности искусственного кровообращения) – на 16,2 % (ОШ = 1,162, $p = 0,031$). Аналогичная зависимость сохранялась в моделях 3–5 с поправкой на различные клинические факторы ($p < 0,05$). Для всех моделей $p < 0,001$ – высокая предсказательная сила, риск ложноположительного вывода низок (таблица 4.21).

Наличие НУО (сахарный диабет или предиабет) также независимо увеличивало риск ККТ в модели 3 (ОШ = 1,436; $p = 0,032$), а СД 2 в модели 5 ассоциировался с 2,2-кратным ростом риска (ОШ = 2,184; $p = 0,027$).

Другие значимые предикторы включали возраст, женский пол, увеличение левого предсердия, КДР ЛЖ и длительность искусственного кровообращения. Увеличение КДР ЛЖ на каждый см вызывало двукратное повышение риска ККТ (ОШ 2,050, $p = 0,004$), а размеров левого предсердия на каждый см повышало риск ККТ в 6 раз (5,916, $p < 0,001$).

Таблица 4.21 – НОМА-IR – предиктор госпитальной комбинированной конечной точки, многофакторный регрессионный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Модель 1, независимо от наличия НУО, p для модели < 0,001		
Женский пол	2,862(1,062-7,712)	0,036
Возраст	1,085 (1,027-1,147)	0,003
Длительность ИК	1,146 (1,008-1,301)	0,035
НОМА-IR	1,164 (1,025-1,322)	0,019
Модель 2, независимо от ЧСС, общей длительности КШ, p для модели < 0,001		
Женский пол	3,205 (1,109-9,259)	0,030
Возраст	1,086 (1,021-1,156)	0,009
Размер левого предсердия	5,916 (2,188-15,996)	< 0,001
НОМА-IR	1,162 (1,013-1,133)	0,031
Модель 3, независимо от пола, p для модели < 0,001		
Возраст	1,095 (1,039-1,154)	< 0,001
Любое НУО (СД либо предиабет)	1,436 (1,029-2,003)	0,032
Общая длительность КШ	1,056 (1,000-1,115)	0,048
НОМА-IR	1,149 (1,021-1,292)	0,020
Модель 4, независимо от пола, ФК ХСН по NYHA, p для модели < 0,001		
Возраст	1,113 (1,057-1,172)	< 0,001
Индекс массы тела	1,125 (1,035-1,222)	0,005
КДР ЛЖ	2,050 (1,259-3,337)	0,004
НОМА-IR	1,148 (1,023-1,286)	0,018
Модель 5, независимо от пола, p для модели < 0,001		
Возраст	1,105 (1,053-1,159)	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	2,184 (1,087-4,389)	0,027
НОМА-IR	1,153 (1,032-1,287)	0,011

Результаты многофакторного регрессионного анализа демонстрируют, что индекс Disse является независимым и статистически значимым предиктором неблагоприятных госпитальных исходов. Во всех исследованных моделях было выявлено устойчивое влияние этого показателя на риск развития осложнений (таблица 4.22). В базовой модели (модель 1), учитывающей возраст, избыточную массу тела/ожирение и функциональный класс ХСН, каждое увеличение индекса Disse ассоциировалось с ростом вероятности осложнений на 6,0 % (ОШ=1,060, $p = 0,006$) [214].

Таблица 4.22 – Индекс Disse – предиктор госпитальной комбинированной конечной точки, многофакторный регрессионный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Модель 1, независимо от пола, ФК ХСН по NYHA, p для модели < 0,001		
Возраст	1,116 (1,048–1,187)	< 0,001
Избыточная масса тела или ожирение	1,802 (1,127–2,881)	0,013
Индекс Disse	1,060 (1,016–1,105)	0,006
Модель 2, независимо от пола, p для модели < 0,001		
Возраст	1,120 (1,049–1,194)	< 0,001
Размер левого предсердия	6,547 (2,391–17,923)	< 0,001
Индекс Disse	1,052 (1,010–1,096)	0,013
Модель 3, независимо от пола, p для модели < 0,001		
Возраст	1,119 (1,054–1,189)	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	2,870 (1,183–6,964)	0,018
Индекс Disse	1,059 (1,017–1,105)	0,005
Модель 4, независимо от ФК ХСН по NYHA, p для модели < 0,001		
Женский пол	5,263 (1,481–18,868)	0,009
Возраст	1,102 (1,032–1,178)	0,003
Индекс Disse	1,047 (1,004–1,091)	0,030

При включении в анализ размера левого предсердия (модель 2) значимость индекса Disse сохранялась, хотя величина связи несколько уменьшилась до 5,2 % (ОШ = 1,052, $p = 0,013$). Особый интерес представляет модель 3, где дополнительно учитывалось наличие сахарного диабета 2 типа. В этой модели индекс Disse продемонстрировал сопоставимую прогностическую ценность (ОШ = 1,059, $p = 0,005$), что свидетельствует о его независимой роли от нарушений углеводного обмена. При этом наличие СД 2 типа повышало риск ККТ в 2,87 раза (ОШ = 2,870, $p = 0,018$).

В последней модели (модель 4), скорректированной по полу и возрасту, индекс Disse сохранил свое прогностическое значение (ОШ = 1,047, $p = 0,030$). Важно отметить, что женский пол в этой модели ассоциировался с особенно высоким риском осложнений (ОШ = 5,263, $p = 0,009$).

На основании прогностической модели, включающей индекс Disse, оформлен и получен патент на изобретение «Способ определения вероятности наступления госпитального неблагоприятного события после коронарного шунтирования»: авторы Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Барбараш О. Л., и др., № 2021123960; 22.04.2022 г. [29].

Полученные данные свидетельствуют, что индекс Disse представляет собой предиктор госпитальных осложнений, причем его прогностическая ценность сохраняется независимо от других значимых факторов, включая возраст, ожирение, структурные изменения сердца и нарушения углеводного обмена [214]. Сочетание изменения индекса Disse с наличием СД 2 типа может служить особенно тревожным прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность неблагоприятного исхода. Эти результаты подчеркивают важность включения оценки индекса Disse в комплексное обследование пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

4.6 Обсуждение результатов связи маркеров инсулинорезистентности с периоперационным статусом и ближайшим прогнозом пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию

СД 2 и предшествующие ему нарушения углеводного обмена (НУО) вызываются инсулинорезистентностью (ИР) в сочетании с нарушением секреции инсулина. Инсулинорезистентность не является клиническим диагнозом и не всегда сопровождается гипергликемией, но считается ранней стадией развития сахарного диабета [55, 206]. Степень нарушения чувствительности к инсулину ассоциирована с распространением коронарных стенозов и связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий как у лиц с нормогликемией, так и пациентов с НУО [27, 55, 206].

Прогностическая роль инсулинорезистентности при КШ изучена недостаточно полно. В большинстве работ по реваскуляризации миокарда оценивается влияние метаболического синдрома, одним из критериев которого является гипергликемия [82, 141, 210, 227]. При оценке госпитальных осложнений КШ в исследовании Kogan A. с соавторами (2018) частота фибрилляции предсердий, раневой инфекции, легочных осложнений, длительности ИВЛ, госпитализации и пребывания в отделении интенсивной терапии были статистически значимо выше у больных с метаболическим синдромом ($p < 0,01$) [141]. При регрессионном анализе метаболический синдром был в значительной степени связан с раневой инфекцией (ОШ 6,64; 95 % ДИ 1,72–25,75), легочными осложнениями (ОШ 6,44; 95 % ДИ 1,58–26,33), аритмией (ОШ 5,47; 95 % ДИ 1,50–19,97) и длительной ИВЛ (ОШ 1,17; 95 % ДИ 1,05–1,32), но не с летальными осложнениями [141]. В исследовании со схожим дизайном, но большей выборкой были получены иные результаты: метаболический синдром не был связан с послеоперационными осложнениями – не было различий по числу аритмий, мозговых инсультов, полиорганной недостаточности и заместительной почечной терапии, также не было обнаружено связи при регрессионном анализе [82].

В крупном метаанализе 18 когорт пациентов с ИБС ($n = 18\ 457$), подвергшихся успешной реваскуляризации миокарда, было установлено, что метаболический синдром ассоциировался с повышенным риском больших сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин, но не у пациентов, подвергавшихся КШ или ЧКВ с использованием покрытых стентов [15, 210].

В нашем исследовании пациенты, подвергающиеся КШ, были разделены на группы не по критериям метаболического синдрома, а по факту какого-либо установленного НУО (СД 2 или предиабет), и в группе НУО значимо чаще имел место ОНМК и очень длительная госпитализация (более 30 дней) [15]. Примечательно, что несмотря на более высокие уровни СЖК в группе НУО, медианные значения инсулина и расчетных индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, QUICKI, Revised-QUICKI и McAuley) между группами не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$ для всех показателей) [214]. Такая диссоциация в изменениях маркеров метаболического статуса позволяет предположить, что у пациентов с тяжелой многососудистой ИБС даже без диагностированных нарушений углеводного обмена может присутствовать инсулинорезистентность.

Отсутствие различий в показателях НОМА-IR и других индексах между группами может объясняться несколькими факторами. Во-первых, компенсаторная гиперинсулинемия у пациентов с сердечно-сосудистой патологией может маскировать наличие инсулинорезистентности при расчете этих показателей. Во-вторых, традиционные индексы могут быть недостаточно чувствительны для выявления ранних метаболических нарушений, особенно у пациентов без явных нарушений углеводного обмена. В этом контексте СЖК представляются более чувствительным маркером начинающихся метаболических сдвигов. Современные данные подтверждают, что повышенный уровень свободных жирных кислот может служить важным маркером инсулинорезистентности у пациентов с ИБС, даже при отсутствии значимых различий в классических индексах ИР.

По данным собственного анализа, повышение уровня СЖК на 1 ммоль/л было ассоциировано как минимум с 3-х кратным повышением риска госпитальной комбинированной точки (ОШ от 3,335 до 5,707 в разных моделях), ассоциация сохранялась при добавлении корректирующих факторов [15, 27]. Клиническое значение выявленных изменений подчеркивается тем, что повышенные уровни СЖК ассоциированы с рядом неблагоприятных эффектов даже при нормогликемии. Они способствуют развитию эндотелиальной дисфункции через снижение синтеза NO, активируют провоспалительные цитокины, ускоряя прогрессирование атеросклероза. Это позволяет рассматривать СЖК как ранний маркер "метаболически нездорового фенотипа" у пациентов с ИБС, что имеет важное значение для стратификации риска и выбора персонализированной терапевтической тактики.

При обследовании 302 пациентов с СД 2, имеющих загрудинные боли и подвергавшихся коронарной ангиографии и ультразвуковому исследованию каротидных артерий, установлено, что уровни СЖК независимо предсказывают атеросклероз коронарных и сонных артерий (ОШ 1,83, 95 % ДИ 1,27–2,65, $p = 0,001$; ОШ 1,62, 95 % ДИ 1,22–2,14, $p = 0,001$, соответственно) [59]. Кроме того, уровень СЖК был связан с тяжестью атеросклеротического поражения указанных артериальных бассейнов, оцененного по шкалам Gensini and Crouse [59]. У пациентов с ИМ многососудистая ИБС ассоциировалась с более выраженным повышением уровня СЖК по сравнению с контролем [177]. Авторами высказано предположение, что более высокие уровни СЖК при крупноочаговом большом ИМ отражают не только ишемию миокарда, но и глубину некроза сердечной мышцы [15].

В ходе нашего исследования была выявлена гетерогенность изменений различных маркеров инсулинорезистентности в периоперационном периоде коронарного шунтирования. Наблюдалось статистически значимое увеличение индекса НОМА-IR ($p < 0,001$) к 7-8-м суткам после операции при отсутствии достоверных изменений уровня инсулина ($p > 0,05$), что свидетельствует о развитии ИР, не связанной с нарушениями инсулинсекреторной функции.

Полученные данные подтверждаются синхронным снижением индексов QUICKI и McAuley ($p < 0,001$), свидетельствующем о нарастании резистентности к инсулину. В то же время, комплексные показатели Revised-QUICKI и индекс Disse не демонстрировали статистически значимой динамики ($p > 0,05$).

Такая дифференцированная реакция маркеров ИР может быть объяснена особенностями их расчета: традиционные показатели (НОМА-IR, QUICKI и индекс McAuley), основанные на соотношении глюкозы и инсулина, обладают большей чувствительностью к острым метаболическим сдвигам, тогда как Revised-QUICKI и индекс Disse, включающие дополнительные параметры (в частности, уровень свободных жирных кислот), демонстрируют меньшую восприимчивость к кратковременным изменениям. Вероятно, наблюдаемое снижение уровня свободных жирных кислот оказывало модулирующее влияние на комплексные индексы, нивелируя проявления ИР. Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного подхода к выбору диагностических маркеров при оценке инсулинорезистентности в раннем послеоперационном периоде.

Обращает на себя внимание обнаруженное нами выраженное послеоперационное снижение уровня СЖК ($p < 0,001$) на 7-8 сутки после КШ, что может отражать их усиленную утилизацию в условиях послеоперационного стресса. Во-первых, хирургический стресс приводит к активации симпатoadреналовой системы и выбросу катехоламинов, которые оказывают мощное липолитическое действие. Однако в послеоперационном периоде это компенсируется выраженной инсулинорезистентностью, развивающейся как компонент стресс-реакции. Инсулин, будучи основным антилиполитическим гормоном, в условиях инсулинорезистентности теряет свою способность эффективно подавлять липолиз, что теоретически должно было бы приводить к повышению уровня СЖК [208]. Однако наблюдаемое снижение их концентрации свидетельствует о включении альтернативных механизмов регуляции. Во-вторых, важную роль играет изменение энергетического метаболизма в послеоперационном периоде. Активация процессов репарации и воспалительного

ответа требует значительных энергетических затрат, что приводит к усиленной утилизации СЖК в качестве энергетического субстрата. Особенно это выражено в скелетных мышцах и миокарде, где свободные жирные кислоты являются предпочтительным источником энергии в условиях стресса [100].

В-третьих, нельзя исключать влияние медикаментозной терапии в послеоперационном периоде. Гепаринотерапия, часто применяемая после КШ, активирует липопротеинлипазу эндотелия, что усиливает клиренс циркулирующих липидов. Кроме того, инфузионная терапия и парентеральное питание могут модулировать активность липолиза и процессы β -окисления жирных кислот.

Клиническое значение выявленных изменений заключается в их потенциальном влиянии на процессы ремоделирования миокарда и восстановления сердечной функции после операции. С одной стороны, снижение уровня СЖК может уменьшать их липотоксическое действие на кардиомиоциты, с другой – может ограничивать энергетическое обеспечение сердца в критический период восстановления. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оптимизации метаболической поддержки пациентов в послеоперационном периоде.

Показательны результаты исследования, проведенного на крупной китайской когорте из 5443 пациентов со стабильной ИБС и различным статусом метаболизма глюкозы (6,7 года наблюдения, за которые произошло 608 больших сердечно-сосудистых событий) [135]. Двукратное повышение уровня СЖК было независимо прочно ассоциировано с большими сердечно-сосудистыми событиями после поправки на сопутствующие факторы (ОШ 1,242; 95 % ДИ 1,084–1,424; $p = 0,002$). Добавление СЖК в модель Кокса увеличило С-статистику на 0,015 (0,005–0,027) [135]. В другом исследовании при прямой реваскуляризации миокарда по поводу многососудистой ИБС послеоперационные концентрации СЖК в сыворотке, наряду с возрастом и индексом массы тела, были независимо связаны с ранней послеоперационной гипоксемией после КШ [15, 100].

В нашем исследовании СЖК и расчетные индексы ИР НОМА-IR, QUICKI,

Revised-QUICKI, McAuley коррелировали со множеством клинических характеристик: липидами, показателями коагулограммы, размерами левого предсердия, диастолической функцией миокарда, индексом массы тела [27]. Также обнаружены слабые, но значимые корреляции с длительностью операции и временем ИК, которые косвенно свидетельствуют о более тяжелом исходном статусе больного, требующего продолжительного вмешательства. При этом по разным маркерам ИР выявлена обратная закономерность с частотой применения ИК: чем больше выражена резистентность к инсулину, тем чаще вынуждены проводить операцию на работающем сердце, что обусловлено тяжелым коморбидным фоном, либо плохим дистальным руслом. При этом проведенный нами многофакторный анализ показал ассоциацию наличия НУО, СД 2, повышения свободных жирных кислот, индексов инсулинорезистентности (Disse и HOMA-IR) с госпитальными осложнениями в разных моделях [27, 214].

Расчетные индексы ИР при реваскуляризации миокарда, особенно прямой, изучены мало. Среди пациентов, перенесших ЧКВ, широко известный расчетный индекс ИР HOMA-IR и адипонектин оказались независимо связанными с ИБС *de novo* и общим числом новых ЧКВ [45]. Интересные данные получены в крупном регистре SWEDHEART, из которого были выделены пациенты с СД 2, подвергшиеся КШ (всего 3256 пациентов с СД 2, время среднего наблюдения 3,1 года) [105]. В данном исследовании использовали редко применяемый маркер ИР – расчетную скорость выведения глюкозы (*estimated glucose disposal rate (eGDR)*), в расчете которого применяется обхват талии, факт наличия артериальной гипертензии и уровень HbA1c – показатели, сочетание которых наиболее близко к критериям метаболического синдрома из всех расчетных индексов ИР. Было показано, что низкая расчетная скорость выведения глюкозы была связана с повышенным риском отдаленной смертности от всех причин, которые не зависели от других факторов [105].

Индекс Disse разработан командой французских исследователей под руководством Disse E., занимающихся изучением ИР [42, 106]. Он показал хорошую сопоставимость с золотым стандартом измерения чувствительности

тканей к инсулину – эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом [42]. Для его расчета используются рутинные показатели глюкозы натощак, липидного профиля, инсулин и СЖК. Он рассчитывается по уравнению: $Disse = 12 \times (2,5 \times \{[ХС ЛВП / \text{общий холестерин (ммоль/л)}] - [СЖК]\}) - \text{инсулин}$. Отсутствие глюкозы в формуле отличает этот индекс от многих других расчетных индексов ИР, но, по данным разработчиков, он актуален для оценки чувствительности к инсулину у пациентов с СД 2 [42]. Индекс Disse также способен оценить чувствительность к инсулину и ее улучшение после программы по снижению массы тела у женщин без диабета с избыточной массой тела и ожирением [106]. Но опубликованные исследования, изучающие связь индекса Disse с исходами КШ, кроме проведенного нашей группой авторов, отсутствуют. В настоящем исследовании впервые при многофакторном регрессионном анализе подтверждена предиктивная роль индекса Disse и СЖК для госпитальных осложнений КШ или длительной госпитализации [15]. После проведения многофакторного анализа индекс Disse сохранил и усилил свою значимость в нескольких моделях, независимо от возраста, пола, наличия сердечной недостаточности, избыточной массы тела, размера левого предсердия, СД (ОШ от 1,047 до 1,060 в разных моделях), что является основной новизной нашей работы [15].

В настоящем исследовании в многофакторном регрессионном анализе подтверждена предиктивная роль индекса Disse, НОМА-IR и свободных жирных кислот для госпитальных осложнений коронарного шунтирования, что является важным для улучшения прогнозирования операционного риска. При этом другие расчетные индексы инсулинорезистентности (QUICKI, Revised-QUICKI, McAuley) маркеры углеводного обмена (тощаковая и постпрандиальная глюкоза перед операцией, HbA1c) такой связи не показали даже на этапе однофакторного анализа.

Женский пол по нашим данным стал предиктором госпитальных осложнений КШ в множестве моделей. В крупном исследовании Gaudino M., 2023 г. оценивались тенденции в результатах КШ более чем у 1,2 млн. пациентов в

США в период с 2011 по 2020 год. У женщин отмечена более высокая послеоперационная летальность (2,8 % против 1,7 %, $p < 0,001$) и общая частота сочетания послеоперационной смертности и заболеваемости по сравнению с мужчинами (22,9 % против 16,7 %, $p < 0,001$) [185]. Относительный риск смерти от хирургического вмешательства для женщин варьировался от 1,28 в 2011 году до 1,41 в 2020 году, при этом существенных изменений за период исследования не наблюдалось (p для тенденции = 0,38). Ключевым стал вывод о том, что женщины по-прежнему подвержены значительно более высокому риску неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования, и за последнее десятилетие ситуация существенно не улучшилась. Авторы считают необходимым срочное изучение причин этого гендерного разрыва [185].

Согласно крупному анализу клиники Мэйо (Соединенные штаты Америки) за 2019 год, коронарное шунтирование оставалось самой частой (53,7 %) из более чем 3 млн. кардиохирургических операций в США, 25 % из которых было выполнено женщинам [104]. Женщины, как правило, направлялись на операцию в более старшем возрасте и с более высокой частотой диабета, гипертонии и острого коронарного синдрома. При этом, женский пол явился независимым фактором риска неблагоприятных исходов после КШ, даже с поправкой на все перечисленные сопутствующие факторы [104].

Полученные данные указывают на развитие метаболических изменений, характеризующихся усилением инсулинорезистентности в раннем послеоперационном периоде, что может иметь важное клиническое значение для ведения пациентов после кардиохирургических вмешательств. Особый интерес представляет диссоциация в динамике различных маркеров ИР, что требует дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе этих изменений. Результаты настоящего исследования демонстрируют важную роль ряда маркеров инсулинорезистентности в прогнозировании неблагоприятных госпитальных исходов, что может иметь значение для стратификации риска и разработки превентивных стратегий.

ГЛАВА 5 ОСНОВНЫЕ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МАРКЕРЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ГОСПИТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ, ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИНАМИКА

В данной главе изучена связь рутинных и альтернативных маркеров углеводного обмена с клиническими характеристиками пациентов и частотой госпитальных осложнений после КШ. Из всей основной выборки пациентов, подвергшихся КШ в 2011–2012 г. г. ($n=708$), у части пациентов произведен дополнительный забор и консервация венозной крови в двух точках – перед КШ и на 7-8 сутки после операции ($n = 437$). Подробное описание материалов и методов исходного регистрового исследования, включая критерии диагностики СД 2 и других нарушений гликемии, а также предоперационного обследования этой когорты, подробно описаны в главах 2, 3 и 4 настоящей диссертации.

Для дальнейшего анализа была сформирована следующая выборка. Из этих 437 человек отобраны все пациенты с установленными нарушениями углеводного обмена (СД 2 и предиабетом) ($n = 192$), для формирования группы сравнения отобраны последовательные образцы крови пациентов без выявленных нарушений углеводного обмена ($n = 191$) [19]. Во всех указанных образцах (всего 383 пациента, по 2 образца крови в каждом случае) определены фруктозамин, 1,5-ангидрогликоцитол. Оценивали динамику этих показателей в группах больных сахарным диабетом, предиабетом и нормогликемией, а также их связь с клиническими характеристиками пациентов. Дополнительно оценивали частоту послеоперационных осложнений и факторы, связанные с их развитием [58].

Сформированы 3 группы сравнения: группа 1 – пациенты с СД 2 ($n = 125$), группа 2, пациенты с предиабетом ($n = 67$), группа 3 – пациенты без выявленных нарушений углеводного обмена ($n = 191$).

5.1 Основные предоперационные характеристики пациентов с разным гликемическим статусом

Медиана возраста составила 59,0, 58,0 и 59,0 лет в группах 1, 2 и 3 соответственно, без значимых различий (таблица 5.1). Следует отметить, что при сравнении трех групп использовалась поправка Бонферрони, с учетом которой значимыми считались различия при p менее 0,017. В то же время при сравнении дооперационных и послеоперационных значений маркеров попарно в каждой группе уровень критической значимости p принимался равным 0,05.

В группе предиабета и СД 2 было значимо меньше мужчин, чем в группе нормогликемии, и меньше курильщиков (различия были значимыми для групп 1 и 3, $p < 0,001$ для пола и курения) [24]. Медиана индекса массы тела у пациентов с СД и предиабетом была значимо выше ИМТ группы с нормальным обменом глюкозы ($p < 0,001$ для групп 1 и 3, $p = 0,005$ для групп 2 и 3). Избыточный вес либо ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²) были очень распространены в данной когорте пациентов с многососудистой ИБС, встречаясь у 90,4 % пациентов с диабетом, 85,1 % у пациентов с предиабетом и 69,1 % в группе с нормогликемией ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, $p = 0,011$ при сравнении групп 2 и 3). В группах предиабета и диабета была большей доля лиц с ожирением в сравнении с лицами без НУО ($p < 0,001$ при сравнении групп 1/ 3). Примечательно, что медиана ИМТ и доля избыточной массы тела либо ожирения в группе предиабета были не более благоприятным, чем у больных СД, и менее благоприятными, чем в группе без НУО.

По результатам предоперационной оценки риска EuroSCORE среди лиц с предиабетом оценка риска была наименьшей в сравнении с другими двумя группами ($p = 0,008$ при сравнении групп 2 и 3, $p = 0,023$ при сравнении групп 1 и 3, пограничная значимость с учетом поправки Бонферрони).

Таблица 5.1 – Демографические и базовые клинические данные пациентов в группах с разным гликемическим статусом

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
Мужчины, n (%)	79 (63,2)	51 (76,1)	154 (80,6)	$p_{1/3} < 0,001$
Женщины, n (%)	46 (36,8)	16 (23,9)	37 (19,4)	$p_{1/3} < 0,001$
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	59,0 [54,5; 63,0]	58,0 [54,5; 63,0]	59,0 [54,0; 65,0]	0,493
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	29,8 [27,2; 32,6]	29,3 [26,8; 32,3]	27,0 [24,2; 30,9]	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,005$
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	113 (90,4)	57 (85,1)	132 (69,1)	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,011$
Ожирение, n (%)	62 (49,6)	29 (43,3)	58 (30,4)	$p_{1/3} < 0,001$
Курение, n (%)	29 (23,2)	20 (29,9)	79 (41,4)	$p_{1/3} < 0,001$
ХБП, n (%)	21 (16,8)	13 (19,4)	30 (15,7)	0,682
EuroSCORE, %, Me [LQ; UQ]	2,1 [1,3; 3,5]	1,5 [0,9; 2,3]	1,7 [1,2; 2,6]	$p_{2/3} = 0,008$ $p_{1/3} = 0,023$

Пациенты трех групп были сравнимы по тяжести стенокардии и сердечной недостаточности, распространенности артериальной гипертензии и перемежающейся хромоты (таблица 5.2). Отмечалась тенденция к большей частоте АГ в группах СД и предиабета, но не достигла значимости с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 5.2 – Особенности сердечно-сосудистого статуса в зависимости от нарушений углеводного обмена, n (%)

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
Артериальная гипертензия	117 (93,6)	61 (91,0)	165 (86,4)	0,046
Стенокардия III–IV ФК	26 (21,4)	14 (20,9)	37 (19,4)	0,812
ХСН III ФК (НУНА)	14 (11,2)	7 (10,4)	19 (9,9)	0,902
Желудочковые аритмии	19 (15,2)	9 (13,4)	26 (13,6)	0,751
Фибрилляция предсердий	14 (11,2)	6 (8,9)	13 (6,8)	0,100
Перемежающаяся хромота	17 (13,6)	7 (10,4)	27 (14,1)	0,445

Среди пациентов с диабетом в сравнении с лицами без НУО была большей частота операций на сонных артериях в анамнезе ($p = 0,002$), по частоте других сосудистых вмешательств и частоте кардиоваскулярных событий в анамнезе группы не различались (таблица 5.3) [24].

Структура нарушений углеводного обмена этой выборки и терапия антигипергликемическими препаратами описаны в главе 4 настоящей диссертации. Группы не различались по основной медикаментозной терапии до КШ (таблица 5.4).

Таблица 5.3 – Сердечно-сосудистые события и вмешательства до индексного коронарного шунтирования, n (%)

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
ИМ в анамнезе	79 (63,2)	42 (62,6)	121 (63,3)	0,665
ОНМК в анамнезе	9 (7,2)	3 (4,5)	15 (7,8)	0,647
Предшествующее ЧКВ	15 (12,0)	6 (9,0)	16 (8,3)	0,342
Предшествующее КШ	2 (1,6)	0 (0)	2 (1,1)	0,582
Вмешательство на БЦА	8 (6,4)	2 (3,0)	1 (0,5)	p _{1/3} = 0,002
Вмешательство на АНК / ампутация	2 (1,6)	0 (0)	1 (0,5)	0,413

Таблица 5.4 – Основная предоперационная медикаментозная терапия, n (%)

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
β-адреноблокаторы	124 (99,2)	66 (98,5)	186 (97,4)	0,621
Ингибиторы АПФ	103 (82,4)	56 (83,6)	158 (82,7)	0,731
АРА II	9 (7,2)	2 (3,0)	5 (2,6)	0,293
Антагонисты альдостерона	22 (17,6)	12 (17,9)	32 (16,8)	0,765
Тиазидные диуретики	14 (11,2)	5 (7,4)	18 (9,4)	0,182
Петлевые диуретики	10 (8,0)	4 (6,0)	11 (5,8)	0,306
Антагонисты кальция	97 (77,6)	42 (62,6)	111 (58,1)	0,043
Статины	96 (76,8)	49 (73,1)	143 (74,9)	0,923

Размеры левого предсердия (ЛП) по данным эхокардиографии были значимо больше в группе СД в сравнении с группой нормогликемии ($p = 0,014$), КСО ЛЖ имел схожую тенденцию, не достигшую статистической значимости с учетом поправки Бонферрони ($p = 0,034$), для остальных показателей значимых различий не было (таблица 5.5). Отмеченная ранее тенденция близких значений групп СД и предиабета, наблюдалась и для эхокардиографических показателей: линейных и объемных размеров ЛЖ, ЛП, массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ, фракции выброса, СРП и Е/СРП [24].

Таблица 5.5 – Данные предоперационной эхокардиографии в группах с разным гликемическим статусом, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
КДО ЛЖ, мл	160,0 [136,0; 194,5]	160,0 [140,0; 185,0]	154,0 [132,5; 185,0]	0,123
КДР ЛЖ, см	5,6 [5,3; 6,2]	5,7 [5,3; 6,0]	5,5 [5,1; 6,0]	0,324
КСО ЛЖ, мл	67,5 [51,0; 104,0]	66,0 [51,0; 88,0]	59,5 [44,0; 91,0]	0,034
КСР ЛЖ, см	4,0 [3,5; 4,9]	3,9 [3,5; 4,4]	3,7 [3,3; 4,5]	0,019
МЖП, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,808
ЗСЛЖ, см	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,451
ЛП, см	4,3 [4,0; 4,6]	4,3 [3,9; 4,5]	4,2 [3,8; 4,4]	$p_{1/3} = 0,014$
ФВ ЛЖ, %	58,0 [48,0; 64,0]	60,0 [52,0; 64,0]	62,0 [52,0; 65,0]	0,107
Ср. ДЛА, мм рт. ст.	15,0 [12,0; 27,0]	15,0 [12,0; 27,0]	18,0 [12,0; 28,0]	0,780
СРП	46,5 [40,0; 60,0]	46,0 [41,0; 60,0]	48,0 [45,0; 60,0]	0,187
Е/СРП	1,2 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,5]	1,3 [1,0; 1,6]	0,403
ММЛЖ, г	312,3 [258,5; 372,0]	292,5 [255,8; 353,9]	292,5 [241,1; 370,0]	0,029
ИММЛЖ, г/м ²	165,0 [140,0; 188,0]	153,4 [129,9; 188,0]	155,0 [126,2; 188,1]	0,119

Группы были сопоставимы по количеству пораженных магистральных коронарных сосудов (таблица 5.6). Наиболее выраженная, хотя и не достигшая статистической значимости ($p = 0,132$), тенденция к различиям наблюдалась в частоте стеноза ствола ЛКА, который наиболее часто регистрировался в группе пациентов с предиабетом (53,7 % случаев против 40,8 % при СД 2 типа и 41,4 % в группе без нарушений углеводного обмена). Группы были сравнимы также по частоте стенозов каротидных артерий и артерий нижних конечностей [24].

Таблица 5.6 – Данные инструментальных обследований коронарных и некоронарных артерий, n (%)

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
Однососудистое поражение по КАГ	30 (24,0)	9 (13,4)	41 (21,5)	0,220
Двухсосудистое поражение по КАГ	61 (32,0)	17 (25,4)	35 (28,0)	0,541
Трехсосудистое поражение по КАГ	26 (20,8)	19 (28,3)	40 (20,9)	0,247
Стеноз ствола ЛКА ≥ 50 %	51 (40,8)	36 (53,7)	79 (41,4)	0,556
Средняя толщина КИМ, мм	1,1 [1,0; 1,2]	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,907
Стенозы каротидных артерий ≥ 50 %	31 (24,8)	16 (23,8)	41 (21,5)	0,907
Стенозы АНК	18 (17,4)	12 (17,9)	32 (16,7)	0,748

Большинство КШ проводились в условиях ИК во всех трех группах. Все группы были сопоставимы по условиям выполнения операций (ИК или на работающем сердце), частоте и виду сочетанных операций (таблица 5.7). Интраоперационные показатели: длительность ИК, время пережатия аорты и другие основные характеристики операции были сравнимы в группах (таблица 5.8).

Таблица 5.7 – Характеристика кардиохирургических вмешательств в группах с разным гликемическим статусом, n (%)

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
КШ в условиях ИК	118 (94,4)	59 (88,1)	169 (88,5)	0,179
Off-pump	7 (5,6)	8 (11,9)	22 (11,5)	0,179
Изолированное КШ	111 (88,8)	63 (94,0)	178 (93,2)	0,128
Все сочетанные операции	14 (11,2)	4 (6,0)	11 (5,8)	0,128
Каротидная эндартерэктомия	2 (1,6)	3 (4,5)	3 (1,6)	0,322
Вмешательство на ЛЖ	8 (6,4)	1 (1,4)	5 (2,6)	0,024
Радиочастотная абляция	7 (5,6)	2 (3,0)	4 (2,1)	0,238
Митральный клапан	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0,604
Аортальный клапан	0 (0)	1 (1,5)	2 (1,1)	0,634
Полная реваскуляризация	117 (93,6)	61 (91,0)	172 (90,1)	0,534

Таблица 5.8 – Интраоперационные показатели в группах с разным гликемическим статусом, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
Продолжительность ИК, мин	99 [81; 118]	93 [75; 109]	95 [78; 109]	0,115
Время пережатия аорты, мин	66 [51; 78]	58 [49; 67]	60 [49; 72]	0,064
Общая длительность операции, мин	246 [204; 300]	240 [201; 270]	240 [198; 264]	0,114
Интраоперационная кровопотеря, мл	500 [500; 600]	500 [500; 500]	500 [500; 500]	0,117
Количество шунтов	3 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,089

При анализе рутинных предоперационных лабораторных показателей медиана триглицеридов была выше в группах СД и предиабета в сравнении с группой без НУО ($p < 0,001$ в обоих случаях). Показатели креатинина в группе СД были ниже в сравнении с группой предиабета ($p = 0,011$), при этом СКФ СКД-ЕРІ в группах не различалась. Остальные рутинные лабораторные показатели были сравнимыми (таблица 5.9) [24].

Таблица 5.9 – Предоперационные лабораторные показатели в группах с разным гликемическим статусом, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,2; 6,2]	4,6 [3,8; 5,8]	5,0 [4,2; 6,0]	0,079
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,8; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	0,095
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 4,1]	2,5 [6,3; 2,1]	2,9 [2,3; 3,7]	0,150
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,7]	1,9 [1,2; 2,2]	1,6 [1,2; 2,2]	$p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	81,0 [68,0; 95,0]	85,0 [71,0; 104,0]	83,0 [74,0; 106,0]	$p_{1/2} = 0,011$
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	82,5 [69,2; 99,7]	80,3 [62,3; 100,0]	82,4 [66,3; 103,5]	0,297
Фибриноген, г/л	4,8 [3,8; 6,0]	4,4 [3,5; 5,3]	4,4 [3,5; 5,6]	0,187

5.2 Показатели углеводного обмена и их периоперационная динамика в группах с разным гликемическим статусом

Уровень HbA1c до операции последовательно увеличивался от группы без нарушений углеводного обмена к группе с сахарным диабетом, причем различия между всеми тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$ при попарном сравнении групп 1 и 2, 2 и 3 и 1/3, рисунок 5.1).

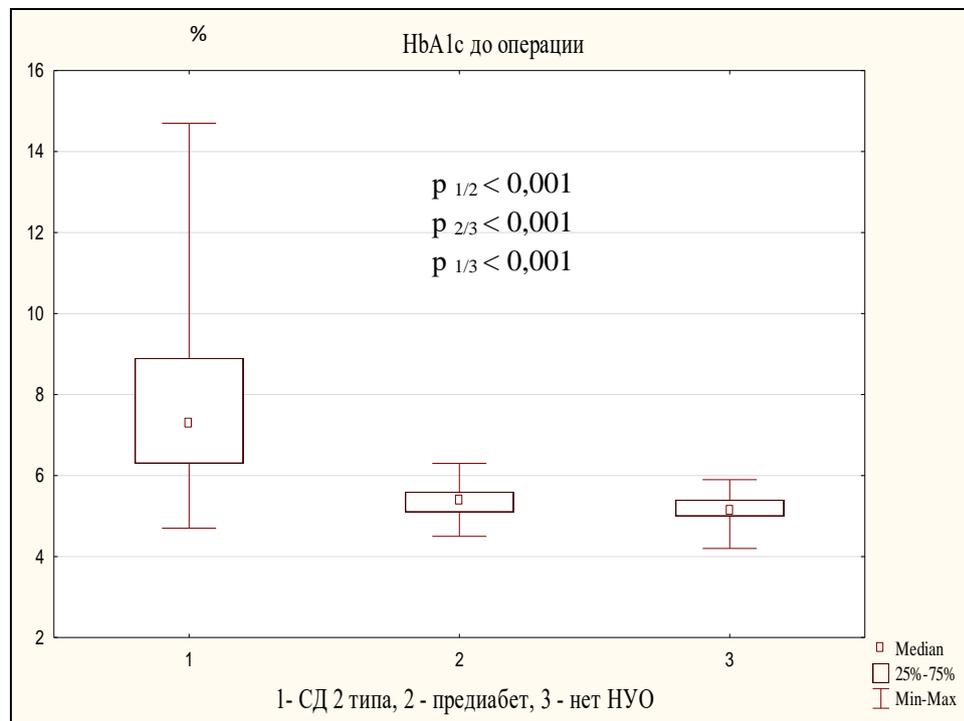


Рисунок 5.1 – Предоперационные показатели гликированного гемоглобина в группах с разным гликемическим статусом

Индивидуальные целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов с СД 2 определялись в соответствии с актуальными на тот момент национальными рекомендациями [2].

У большинства больных диабетом (67,2 %) целевым являлся уровень HbA1c $< 7,5$ %, тогда как целевой HbA1c $< 7,0$ % был установлен для 26,4 %, это были пациенты с впервые выявленным СД и потенциально способные достичь

контроля без риска гипогликемий (таблица 5.10). Более лояльный целевой уровень HbA1c < 8,0 % был установлен для 6,4 % пациентов, в основном это были больные с выраженной коморбидной патологией и/или функционально зависимые.

Таблица 5.10 – Индивидуальные целевые уровни гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, n (%)

Показатель	n = 125
Индивидуальный целевой уровень HbA1c < 7,0 %	33 (26,4)
Индивидуальный целевой уровень HbA1c < 7,5 %	84 (67,2)
Индивидуальный целевой уровень HbA1c < 8,0 %	8 (6,4)

Фактический предоперационный HbA1c соответствовал индивидуальным целевым значениям у 56,8 % пациентов, не соответствовал – у 43,2 % (таблица 5.11). При этом 46,4 % больных имели HbA1c < 7,0 %, а у 20,8 % уровень HbA1c был критически высоким ($\geq 9,0$ %), что свидетельствует о неудовлетворительном контроле гликемии в течение как минимум трех месяцев перед операцией.

Таблица 5.11 – Соответствие фактического предоперационного HbA1c пациентов с сахарным диабетом индивидуальному целевому уровню, n (%)

Показатель	n = 125
Соответствие фактического HbA1c целевому уровню	71 (56,8)
Несоответствие фактического HbA1c целевому уровню	54 (43,2)
Предоперационный HbA1c < 7,0 %	58 (46,4)
Предоперационный HbA1c $\geq 9,0$ %	26 (20,8)

На рисунке 5.2 представлены медианы и квартили показателей глюкозы, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола в двух точках – перед КШ и на 7-8 сутки после вмешательства, а также их периперационная динамика в группах с разным гликемическим статусом. Предоперационные показатели фруктозамина и

глюкозы закономерно повышались от группы без НУО к группе СД со статистической значимостью при сравнении каждой из трех групп между собой ($< 0,001$ при попарном сравнении групп для обоих показателей), в то время как на 7-8 сутки различия сохранялись значимыми только при сравнении обеих групп с группой СД ($p < 0,001$ для групп 1 и 2, 1 и 3 для обоих показателей) [58].

Стоит отметить, что исходные различия в уровнях глюкозы между группами предиабета и нормогликемии нивелировались на 7-8 сутки после КШ за счет повышения медианных значений глюкозы в группе нормогликемии, которые приблизились к таковым группы предиабета (p 1/2 точка = $0,003$ при сравнении дооперационных значений с послеоперационными в группе нормогликемии).

При этом уровень фруктозамина, наоборот, снизился в группе предиабета до значений группы нормогликемии. Во всех трех группах произошло снижение медианных значений фруктозамина при сравнении предоперационного и послеоперационного уровней (p 1/2 точка = $0,030$ в группе 1, p 1/2 точка = $0,011$ в группе 2, p 1/2 точка = $0,038$ в группе 3). Мы можем объяснить снижение фруктозамина, который является интегральным показателем глюкозы за 3 недели, периоперационным голоданием и значительно меньшим потреблением углеводов в первую неделю после КШ [58]

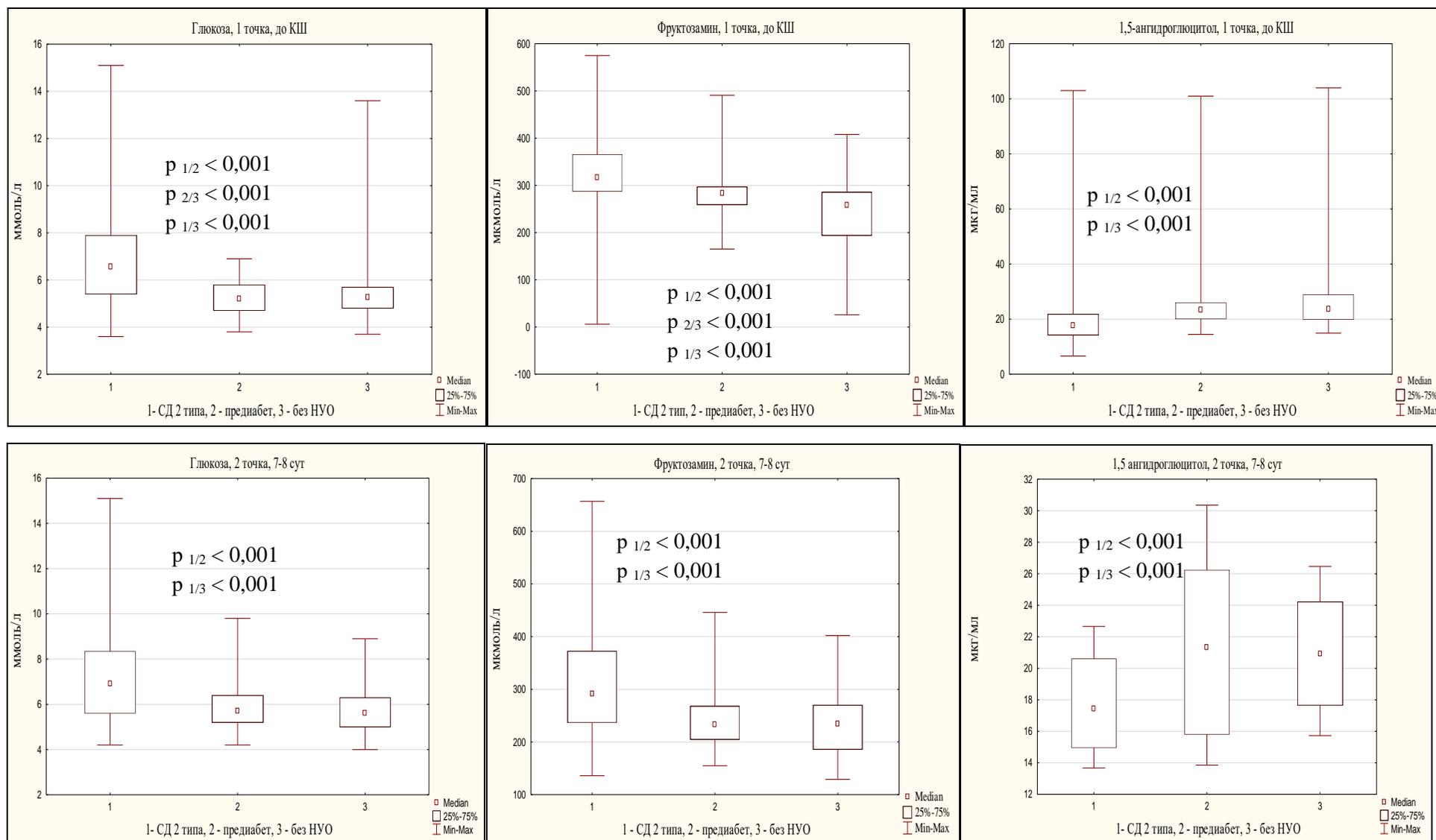


Рисунок 5.2 – Периоперационная динамика глюкозы, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола в группах (n = 383)

Что касается 1,5-ангидроглюцитола, то его дооперационные значения в группе СД 2 типа были значимо ниже обеих других групп ($p < 0,001$ для попарного сравнения групп 1 и 2, 1 и 3), такую же тенденцию показали и послеоперационные значения ($p = 0,001$ для групп 1 и 2 ; $p = 0,005$ для групп 1 и 3). Это означает, что средняя постпрандиальная гликемия была выше в группе СД в сравнении с другими 2-мя группами. Обращает на себя внимание то, что значения 1,5-ангидроглюцитола на 7-8 сутки после КШ во всех трех группах остались очень близкими к предоперационным, но квартильный размах значительно увеличился.

В целом для всех исследуемых в динамике маркеров углеводного обмена (глюкозы, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола) характерна была следующая особенность: небольшие квартильные размахи и их близость к медиане в группах предиабета и нормогликемии перед операцией и их значительное увеличение на 7-8 сутки после КШ, что наглядно показано на рисунке 5.2. Объяснить увеличение амплитуды колебаний гликемии можно тем, что при отсутствии СД и в состоянии покоя для человека характерна высокая стабильность углеводного обмена. Эту стабильность и продемонстрировали группы 1 и 2 (но не группа СД 2, которая уже перед операцией имела высокий размах всех маркеров). Хирургический стресс спровоцировал выраженные колебания углеводного обмена, включая эпизоды гипер- и гипогликемии, и на 7–8-е сутки во всех группах отмечался значительный межквартильный разброс показателей (25–75-й процентиля), что отражает вариабельность гликемического контроля в послеоперационном периоде.

5.3 Корреляция уровней фруктозамина и 1,5-ангидроглюцитола с клиническими характеристиками пациентов, параметрами операции

Далее проведена проверка корреляционной связи фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола, определяемыми натощак и на 7-8 сутки после КШ, с периоперационными характеристиками пациентов (все инструментальные показатели – предоперационные, все лабораторные показатели определены перед операцией натощак, если не указано иное). Следует еще раз отметить, что повышение фруктозамина соответствует повышению уровня глюкозы, а повышение 1,5-ангидроглюцитола соответствует снижению уровня гликемии.

Отмечена прямая корреляция предоперационного уровня фруктозамина с множеством клинических характеристик: оценкой риска по EuroSCORE, операциями на работающем сердце, кратностью кардиopleгии, длительностью искусственного кровообращения и пережатия аорты и общей продолжительностью операции, количеством наложенных шунтов и дистальных анастомозов, индексом массы тела, избытком массы тела и ожирением, наличием сахарного диабета 2-го типа, количеством дней госпитализации после КШ (таблица 5.12).

Рутинные лабораторные показатели также прямо коррелировали с уровнем дооперационного фруктозамина – глюкоза перед КШ и глюкоза на 7-8 сутки после операции, триглицериды, уровень фибриногена. По результату эхокардиографии отмечена прямая корреляция фруктозамина в 1 точке с размерами ЛП, и обратная – со скоростью распространения трансмитрального потока [19].

Таблица 5.12 – Корреляция дооперационного уровня фруктозамина с периоперационными клиническими характеристиками

Показатели, с которыми коррелировал уровень фруктозамина (1 точка)	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R)	p
Глюкоза до КШ	0,480	< 0,001
Глюкоза на 7-8-е сутки	0,249	< 0,001
Триглицериды	0,215	< 0,001
Фибриноген	0,155	0,002
Сахарный диабет 2 типа	0,505	< 0,001
EuroSCORE	0,152	0,002
Off-pump	0,113	0,033
Кратность кардиopleгии	0,197	< 0,001
Длительность ИК	0,204	< 0,001
Время окклюзии аорты	0,177	< 0,001
Количество анастомозов	0,129	0,016
Количество шунтов	0,124	0,012
Общая длительность операции	0,120	0,027
Индекс массы тела	0,176	< 0,001
Избыточная МТ или ожирение	0,175	< 0,001
Левое предсердие	0,117	0,028
Скорость распространения потока	-0,193	0,030
Дней в стационаре после КШ	0,206	< 0,001

Фруктозамин, определяемый на 7-8 сутки, коррелировал дооперационным уровнем триглицеридов, глюкозы при поступлении и на 7-8 сутки после КШ, с наличием СД 2, с индексом массы тела, избыточной массой тела или ожирением, интраоперационной кровопотерей, операцией на работающем сердце, толщиной задней стенки ЛЖ и массой миокарда ЛЖ, показателями диастолы: СРП и Е/СРП (таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Корреляция послеоперационного уровня фруктозамина с клиническими характеристиками пациентов

Показатели, с которыми коррелировал уровень фруктозамина (7-8 сутки)	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R)	P
Триглицериды	0,172	0,005
Глюкоза на 7-8 сутки	0,892	< 0,001
Глюкоза до КШ	0,324	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	0,351	< 0,001
Индекс массы тела	0,134	0,019
Избыточная МТ или ожирение	0,145	0,011
Интраоперационная кровопотеря	0,120	0,037
Off-pump	-0,128	0,032
ЗСЛЖ	0,135	0,018
ММЛЖ по Devereaux и Reichek	0,121	0,033
Скорость распространения потока	-0,184	0,049
Е/СРП	-0,116	0,040

Для дооперационного уровня 1,5-ангидроглюцитола выявлены обратные корреляции с глюкозой до КШ и на 7-8 сутки после КШ, наличием СД 2 типа, толщиной КИМ, положительная связь с КДО ЛЖ (таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Корреляция дооперационного уровня 1,5-ангидроглюцитола с клиническими характеристиками пациентов

Показатели, с которыми коррелировал уровень 1,5-ангидроглюцитола (1 точка)	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R)	P
Глюкоза до КШ	-0,527	< 0,001
Глюкоза 7-8 сутки	-0,309	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	-0,458	< 0,001
Толщина интима-медиа	-0,194	0,016
КДО ЛЖ	0,183	0,020

Послеоперационный уровень 1,5-ангидроглюцитола (7-8 сутки), имел обратные корреляционные связи с сочетанными операциями, наличием СД 2, операциями на работающем сердце, избыточной массой тела, предоперационной и послеоперационной глюкозой [58].

Наиболее сильные корреляционные связи фруктозамина и 1,5-ангидроглюцитола в точках 1 и 2 отмечены с наличием сахарного диабета 2 типа и уровнем глюкозы в соответствующих точках (таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Корреляция послеоперационного уровня 1,5-ангидроглюцитола с клиническими характеристиками пациентов

Показатели, с которыми коррелировал уровень 1,5-ангидроглюцитола (7-8 сут.)	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R)	p
Глюкоза до КШ	-0,433	0,001
Глюкоза 7-8 сутки	-0,328	0,020
Сахарный диабет 2 типа	-0,387	0,004
Избыточная масса тела	-0,277	0,047
Off-pump	-0,346	0,011
Сочетанные операции	-0,273	0,048

5.4 Послеоперационные осложнения, длительность госпитализации после коронарного шунтирования и их ключевые детерминанты

Медианы длительности госпитализации после коронарного шунтирования в группах СД и предиабета были схожими – 13,0 в группах 1 и 2, в группе нормогликемии – 12,0 дня ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3). Пребывание в стационаре более 10 дней после КШ чаще отмечалось у пациентов с СД 2 (83,2 %) по сравнению с группами предиабета (70,2 %) и без НУО (66,0 %) ($p = 0,001$ при сравнении групп 1 и 3). Сверхдлительная госпитализация (свыше 30 дней) также

преобладала в группе СД 2 и предиабета (24 % и 22,4 %) против 13,6 % в группе без НУО без статистически значимых различий (таблица 5.16).

Таблица 5.16 – Сроки госпитализации после коронарного шунтирования в группах

Показатель	Группа 1 СД 2 n = 125	Группа 2 Предиабет n = 67	Группа 3 Нет НУО n = 191	p
Длительность пребывания в стационаре после КШ, сут, Me [LQ; UQ]	13,0 [11,0; 17,0]	13,0 [9,0; 15,0]	12,0 [10,0; 14,0]	$p_{1/3} < 0,001$
Пребывание в стационаре после КШ > 10 дней, n, (%)	104 (83,2)	47 (70,2)	126 (66,0)	$p_{1/3} = 0,001$
Пребывание в стационаре после КШ > 30 дней, n, (%)	30 (24)	15 (22,4)	26 (13,6)	0,047

По большинству госпитальных осложнений сохранялась тенденция – группа предиабета была не более благоприятна по числу осложнений, чем СД, статистически значимых различий по числу осложнений не было (рисунок 5.3). Летальные осложнения развились у 3-х пациентов группы СД (2,4 %) и 3-х пациентов группы нормогликемии (1,2 %), в группе предиабета смертей в стационаре не было ($p = 0,872$). Наиболее частым осложнением во всех трех группах была фибрилляция предсердий (16 %, 14,9 % и 15,2 % в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p = 0,304$) [58].

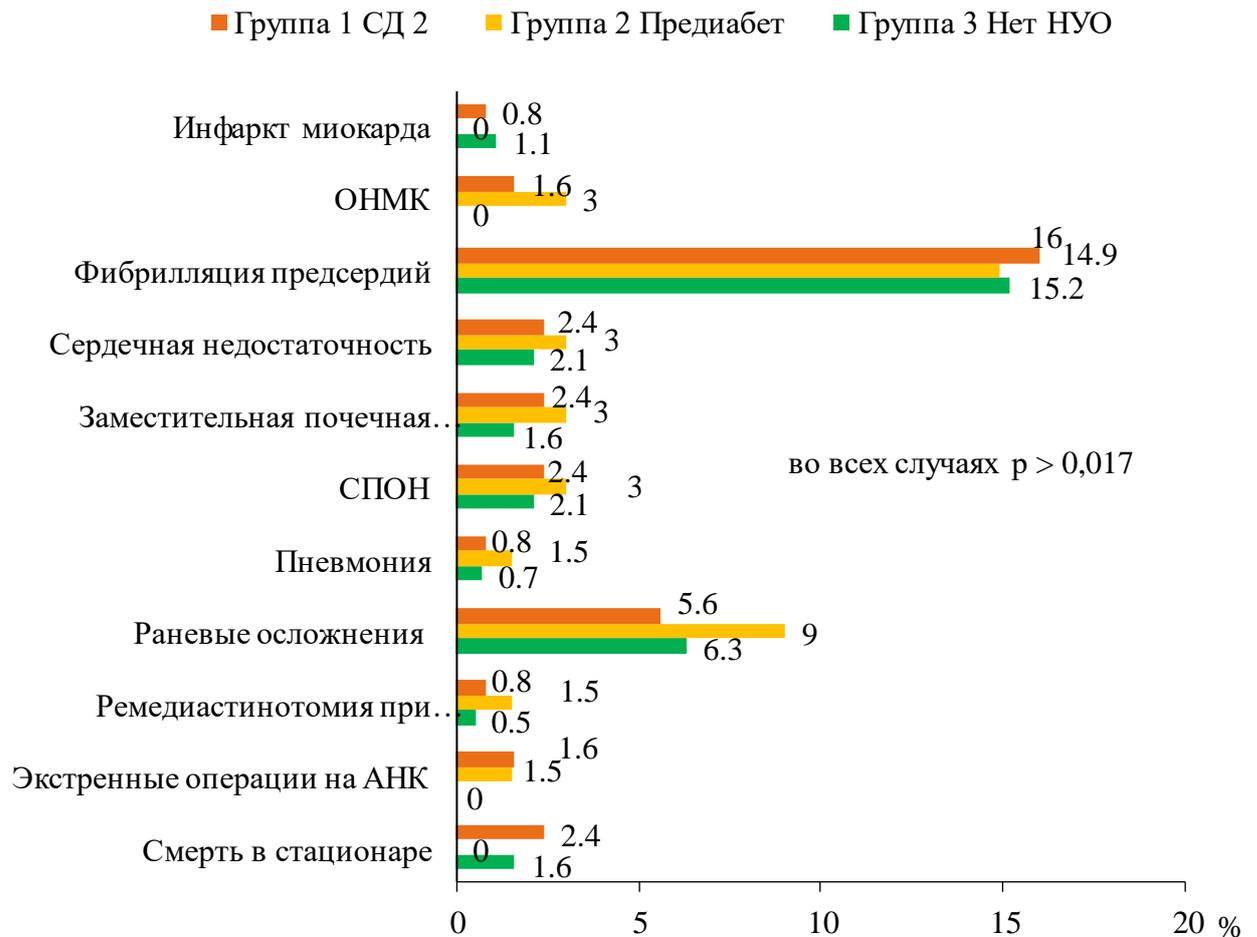


Рисунок 5.3 – Госпитальные осложнения коронарного шунтирования в группах с разным гликемическим статусом

Проведен регрессионный анализ для выявления факторов риска осложненного течения послеоперационного периода КШ. В качестве комбинированной конечной точки было избрано наличие значимых периоперационных осложнений и/или пребывания в стационаре после операции более 10 дней. Какие осложнения считались значимыми, подробно описано в главе 2 настоящей диссертации.

Однофакторный анализ выявил несколько значимых факторов риска ККТ. По результату однофакторного анализа возраст, женский пол, длительность операции, количество шунтов, EuroSCORE, увеличение размеров левого предсердия продемонстрировали статистически значимую связь с ККТ (таблица 5.17). Из метаболических факторов сахарный диабет 2 типа, избыточная

масса тела или ожирение, глюкоза натощак при поступлении, а также уровень фруктозамина по данным однофакторного анализа ассоциировались с повышенным риском осложнений или длительного пребывания в стационаре.

Таблица 5.17 – Предикторы значимых осложнений и/или длительной госпитализации после КШ, однофакторный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,071 (1,012-1,134)	0,016
Женский пол	2,775 (1,530-5,032)	< 0,001
Длительность операции (при увеличении на каждые 10 минут)	1,076 (1,039-1,114)	< 0,001
Количество шунтов	1,367 (1,109-1,683)	0,003
EuroSCORE (при повышении на 1 %)	1,331 (1,556-1,534)	< 0,001
Размеры ЛП (при повышении на 1 см)	2,207 (1,402-3,472)	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа	2,283 (1,409- 3,698)	< 0,001
Избыточная МТ или ожирение (ИМТ>25 кг м ²)	1,478 (1,213-1,802)	< 0,001
Глюкоза натощак при поступлении (при повышении на 1 ммоль/л)	1,296 (1,032-1,627)	0,024
Фруктозамин (при повышении на каждые 10 мкмоль/л)	1,093 (1,046-1,141)	< 0,001

В многофакторном анализе возраст сохранил предиктивную роль, увеличивая вероятность ККТ на 7-8 % на каждый год повышения во всех моделях (ОШ от 1,069 до 1,076, p для каждой модели < 0,001). Женский пол в 2,6 раза увеличивал риск ККТ (ОШ 2,631, p = 0,006, в модели 1 независимо от глюкозы, EuroSCORE, таблица 5.18). При выполнении многофакторного анализа утратили свою связь с исходом уровень глюкозы и уровень EuroSCORE. Примечательно, что размеры ЛП продемонстрировали особенно сильную связь с риском ККТ, увеличивая вероятность наступления события в 3,5 раза на каждый см повышения

(ОШ = 3,501 $p = 0,003$ и ОШ 3,571 и $p = 0,002$ в моделях 1 и 4, при поправке на пол, глюкозу, EuroSCORE, СКФ) [58].

Таблица 5.18 – Предикторы значимых осложнений и/или длительной госпитализации после КШ, многофакторный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Модель 1, независимо от глюкозы, EuroSCORE, $p < 0,001$ для модели		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,075 (1,035-1,116)	$< 0,001$
Женский пол	2,631 (1,309-5,285)	0,006
Размеры ЛП (при повышении на 1 см)	3,501 (1,490-8,001)	0,003
Модель 2, независимо от пола, EuroSCORE, кол-ва шунтов; $p < 0,001$ для модели		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,076 (1,003-1,154)	0,039
Длительность операции (при увеличении на каждые 10 минут)	1,098 (1,010-1,194)	0,026
Избыточная МТ или ожирение (ИМТ >25 кг м ²)	2,365 (1,504-3,718)	$< 0,001$
Модель 3, независимо от пола, кол-ва шунтов, $p < 0,001$ для модели		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,069 (1,003-1,140)	0,038
Сахарный диабет 2 типа	3,080 (1,300-7,301)	$< 0,001$
Модель 4, независимо от пола, СКФ, EuroSCORE, $p < 0,001$ для модели		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,075 (1,035-1,116)	$< 0,001$
Размеры ЛП (при повышении на 1 см)	3,571 (1,572-7,936)	0,002
Фруктозамин (при повышении на каждые 10 мкмоль/л)	1,090 (1,040-1,145)	$< 0,001$

Избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м²) также сохранила свое влияние в многофакторном анализе (ОШ 2,365; $p < 0,001$), более чем вдвое повышая риск осложнений в модели 2, независимо от пола, EuroSCORE, количества шунтов. Наличие СД 2 ассоциировалось с трехкратным увеличением риска (ОШ 3,080, $p < 0,001$, модель 3, скорректированная по полу и количеству шунтов, p для модели $< 0,001$). Фруктозамин, отражающий хроническую гипергликемию,

оставался значимым после учета ряда факторов, демонстрируя прирост риска ККТ в 9 % на каждые 10 мкмоль/л повышения (ОШ 1,090, $p < 0,001$, в модели 4, независимо от пола, СКФ, EuroSCORE, p для модели $< 0,001$).

При рассмотрении каждой группы осложнений отдельно в качестве неблагоприятных событий, а маркеров углеводного обмена (глюкозы, HbA1c, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола) в качестве их потенциальных предикторов выявлена связь уровня гликированного гемоглобина и фруктозамина только с частотой раневых осложнений [19].

По результату однофакторного анализа выявлены следующие предикторы раневых осложнений: возраст, длительность операции, уровень гликированного гемоглобина, уровень фруктозамина, СД 2 типа, корригируемый инсулином, курение (таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Предикторы осложнений со стороны операционной раны, однофакторный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,002 (1,002-1,004)	0,006
Длительность операции (при увеличении на каждые 10 минут)	1,085 (1,012-1,164)	0,021
Фруктозамин (при повышении на каждые 10 мкмоль/л)	1,112(1,011-1,215)	0,033
HbA1c (при повышении на 1 %)	1,292 (1,031-1,618)	0,034
СД 2, корригируемый инсулином	3,121 (1,564-7,897)	0,029
Курение	1,065 (1,003-1,216)	0,027

По результату многофакторного анализа в разных моделях сохранили свою прогностическую значимость в отношении раневых осложнений возраст, длительность операции, уровень гликированного гемоглобина и фруктозамина (таблица 5.20).

Таблица 5.20 – Предикторы осложнений со стороны операционной раны, многофакторный анализ

Предикторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Модель 1, независимо от пола, курения, СД 2-го типа, корригируемого инсулином; p = 0,021 для модели		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,089 (1,037-1,145)	0,031
Длительность операции (при увеличении на каждые 10 минут)	1,075 (1,037-1,114)	0,020
Модель 2, независимо от пола, длительности КШ, курения p = 0,030 для модели		
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,113 (1,021-1,321)	0,021
НbA1c (при повышении на 1 %)	1,183 (1,024-1,618)	0,033
Модель 3, независимо от пола, возраста, курения; p = 0,026 для модели		
Фруктозамин (при повышении на каждые 10 мкмоль/л)	1,116 (1,018-1,222)	0,031

Повышение НbA1c на 1 % было связано с увеличением риска раневых осложнений на 18,3 % (ОШ 1,183, p = 0,033, модель 2, независимо от пола, длительности КШ, курения, p = 0,030 для модели, таблица 5.20). Уровень фруктозамина при повышении на каждые 10 мкмоль/л ассоциировался с увеличением риска осложнений раны на 11,6 % (ОШ 1,116, p = 0,031, модель 3, независимо от пола, возраста, курения) [19]. Для глюкозы и 1,5-ангидроглюцитолоа логистическая регрессия не выявила связи с какой-либо группой госпитальных осложнений КШ даже на этапе однофакторного анализа [58].

5.5 Обсуждение периоперационной динамики показателей углеводного обмена и их клинического значения в прогнозировании госпитальных осложнений коронарного шунтирования

В настоящем исследовании маркер углеводного обмена фруктозамин был независимым предиктором осложнений со стороны послеоперационной раны и общего числа значимых осложнений либо длительной госпитализации. При этом традиционные маркеры контроля СД – глюкоза и гликированный гемоглобин не обладали такой же прогностической значимостью: HbA1c показал связь только с раневыми осложнениями, значения глюкозы не были связаны с какими-либо госпитальными осложнениями [19].

В многоцентровом протоколе, включавшем 2130 пациентов из 20 кардиохирургических центров Западной Европы, изучалась взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина и инфекционными осложнениями стеральной раны после КШ [115]. Как и в нашем исследовании, наличие сахарного диабета 2-го типа и исходные показатели глюкозы крови не ассоциировались с риском раневых осложнений. Однако была выявлена значимая корреляция между частотой осложнений и такими факторами, как уровень HbA1c, возраст пациента и продолжительность операции ($p < 0,0001$). У пациентов с послеоперационными раневыми осложнениями исходный уровень HbA1c оказался достоверно выше. При HbA1c $> 8,6$ % риск осложнений достигал 20,6 % по сравнению с 4,6 % в группе с более низкими значениями (ОШ = 5,01; 95 % ДИ: 2,47–10,15; $p < 0,001$). Даже при уровне HbA1c $> 7,0$ % вероятность осложнений оставалась статистически значимо повышенной (10,6 % против 3,9 %; ОШ = 2,09; 95 % ДИ: 1,24–3,52; $p = 0,004$) [19].

В исследовании Liu В. и соавт. (2024) было обнаружено, что повышенный уровень HbA1c до операции связан с увеличением длительности пребывания в ОРИТ и более высоким риском острого повреждения почек у пациентов с сахарным диабетом после коронарного шунтирования [145]. Однако, как показали

Robich M.P. с соавторами (2019), после корректировки на сопутствующие факторы риска значимой связи между HbA1c и внутрибольничной летальностью или другими показателями заболеваемости выявлено не было [181].

Недавний метаанализ 30 исследований, включающих 34 650 пациентов, убедительно показал, что низкий уровень гликированного гемоглобина (<5,5 %) перед операцией на сердце связан со значительным снижением периоперационных осложнений, таких как смерть, острая почечная недостаточность, неврологические и инфекционные осложнения [58, 138].

В настоящем исследовании независимым предиктором госпитальных осложнений КШ был уровень фруктозамина. Фруктозамин как маркер углеводного обмена имеет потенциальные преимущества перед гликированным гемоглобином при подготовке к коронарному шунтированию как с научной, так и с практической точки зрения [19]. Вследствие более высокой степени восприимчивости сывороточных белков к гликированию, а также меньшую продолжительность циркуляции в крови (1–3 недели), уровень фруктозамина отражает более широкий диапазон колебаний гликемии, чем гликированный гемоглобин, при этом позволяя быстрее выявить изменения уровня гликемии [46]. Кроме того, на уровень фруктозамина не влияют анемии и гемоглобинопатии, метод не требует специальной подготовки пациента к исследованию (может определяться после еды и физической нагрузки). Другой традиционный способ контроля углеводного обмена, суточный контроль гликемии, хотя и позволяет оценивать эффективность антигипергликемической терапии в ближайшие сроки, дает информацию о слишком коротком промежутке времени. Таким образом, выглядит обоснованным изучение маркера, отражающего степень компенсации углеводного обмена за меньшие сроки, чем гликированный гемоглобин, но при этом имеющим большую значимость, чем контроль гликемии в одной из точек в течение дня. Таким маркером может стать фруктозамин, который объединяет преимущества интегрального показателя углеводного обмена и отражает его состояние за предшествующие 1–3 недели – срок, удобный для подготовки к открытому хирургическому вмешательству [19].

Крупные эпидемиологические исследования подтвердили, что фруктозамин и гликированный альбумин обладают более высокой прогностической ценностью по сравнению с HbA1c в отношении развития сахарного диабета, ретинопатии и хронической болезни почек. В частности, анализ данных когорты ARIC ($n = 11348$) с 20-летним периодом наблюдения продемонстрировал значимое превосходство этих маркеров [19, 201].

Ещё более убедительные доказательства были получены в рамках шведского исследования AMORIS, в котором приняли участие свыше 338 000 человек. Результаты показали, что уровень фруктозамина выше 270 мкмоль/л ассоциирован с трёхкратным увеличением риска инфаркта миокарда (ОШ 2,88; $p < 0,001$) и двукратным ростом смертности от всех причин (ОШ 2,31; $p < 0,001$) в течение 19 лет наблюдения [112]. Важно отметить, что выявленные закономерности оставались статистически значимыми даже после поправки на уровень глюкозы, HbA1c, липидный профиль, артериальную гипертензию и курение. Это свидетельствует о том, что прогностическая значимость фруктозамина не ограничивается его связью с гликемией, а может отражать дополнительные патогенетические механизмы [19, 112].

При длительном наблюдении мужчин среднего возраста без установленной ИБС отношение рисков сердечно-сосудистой смерти было выше у тех пациентов, чей уровень фруктозамина находился в верхнем квартиле, и составило 1,33 с пограничной статистической значимостью (95 % ДИ: 0,97-1,82; $p = 0,078$) при корректировке с поправкой на традиционные факторы риска (возраст, систолическое артериальное давление, курение, уровень липидов) [217].

Согласно исследованию DECODE, посвящённому оценке эпидемиологических особенностей диабета в Европе, распространённость СД прогрессивно возрастает с увеличением возраста, причём эта тенденция не зависит от пола. Аналогичная динамика наблюдается в отношении уровня HbA1c, который повышается с возрастом у обоих полов без значимых гендерных различий [38]. Схожая закономерность выявлена и для фруктозамина в азиатской популяции. Анализ сыворотки крови здоровых жителей Пекина

продемонстрировал статистически значимое ($p < 0,01$) возраст-ассоциированное повышение уровня фруктозамина, также без различий между мужчинами и женщинами [229].

Таким образом, возраст является независимым фактором, влияющим на рост концентрации как HbA1c, так и фруктозамина, независимо от половой принадлежности как в европейской, так и в азиатской популяциях.

В нашем исследовании выявлена корреляция уровня фруктозамина с глюкозой, сахарным диабетом, но не с гликированным гемоглобином. В индийской выборке больных СД 2 типа и здоровых испытуемых установлено, что фруктозамин и гликированный альбумин хорошо коррелируют как с тощаковой, так и с постпрандиальной глюкозой среди пациентов с сахарным диабетом, но не среди здоровых [19, 153].

Известно, что как высокий, так и низкий уровень глюкозы и HbA1c являются прогностически неблагоприятными в отношении прогноза [38]. Предпринимались попытки выяснить, верна ли данная U-образная закономерность для уровня фруктозамина. В уже упоминавшемся выше регистре AMORIS проведено крупное подисследование, где выделены 215011 лиц без установленного исходно диабета [164]. Было проанализировано 41388 смертей от всех причин за 25 лет наблюдения и отмечена связь низкого уровня фруктозамина с повышением смертности (ОШ 1,20, 95 % ДИ 1,18-1,27, $p < 0,01$) с поправкой на пол, возраст и социальный класс. После поправки на курение и маркеры хронического воспаления эта связь стала слабее, но сохранила статистическую значимость [19, 164].

На сегодняшний день опубликованы лишь 2 научные работы с небольшими выборками, в которых изучали взаимосвязь фруктозамина с периоперационными осложнениями в кардиохирургии [23, 81]. Так, в небольшом польском исследовании не выявили различий в показателях гликированного гемоглобина и фруктозамина между пациентами с послеоперационными осложнениями и без них [81]. Российские ученые продемонстрировали, что у мужчин с СД 2 типа, перенесших коронарное шунтирование, повышенный уровень фруктозамина до

операции ассоциировался с исходными когнитивными нарушениями ($p = 0,017$), но не с госпитальными осложнениями [23]. Таким образом, имеющиеся данные остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения на более крупных выборках [19].

В отличие от этих двух исследований, мы обнаружили связь повышения уровня фруктозамина с вероятностью госпитальных осложнений.

Во всех группах больных (сахарный диабет, предиабет, нормогликемия) отмечалось достоверное снижение уровня фруктозамина на 7-е сутки после КШ по сравнению с исходным уровнем, при этом уровень 1,5-ангидроглюцитола значимо не менялся. В группах с нормогликемией и предиабетом до операции наблюдалась относительная стабильность показателей (глюкоза, фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол) – узкие квартильные размахи и близкие к медиане значения. Однако на 7-8 сутки после КШ отмечалось существенное увеличение вариабельности всех исследуемых параметров. Этот феномен объясняется физиологическими особенностями: у пациентов без сахарного диабета в обычных условиях поддерживается стабильный углеводный обмен, что и демонстрировали исходные данные. В отличие от них, группа с СД 2 типа изначально характеризовалась высокой вариабельностью показателей. Хирургическое вмешательство стало стрессовым фактором, вызвавшим значительные колебания гликемического профиля у всех пациентов, что проявилось расширением межквартильного диапазона в послеоперационном периоде. Такие изменения отражают нарушение гомеостаза глюкозы под влиянием операционной травмы.

Дооперационный уровень фруктозамина в нашем исследовании ассоциировался с риском операции по шкале EuroSCORE, количеством шунтов, индексом массы тела, уровнем триглицеридов и фибриногена, размерами левого предсердия при эхокардиографии. В других протоколах при хирургических вмешательствах периоперационная динамика данных маркеров и их связь с клиническими параметрами пациентов не исследовалась.

Важно отметить, что в последние годы интерес ученых к фруктозамину именно в аспекте хирургических вмешательств возрос, но опубликованные работы не относятся к кардиохирургии [39, 190].

Многоцентровое исследование включающем 1119 пациентов (самом крупном на данный момент по изучению фруктозамина в хирургии) исследовании, перенесших эндопротезирования коленного сустава в центрах США и Израиля, показало, что фруктозамин является более точным маркером риска послеоперационных осложнений, чем HbA1c. Пороговое значение фруктозамина 293 мкмоль/л достоверно ассоциировалось с повышенным риском инфекции протеза (ОШ = 11,2), повторных госпитализаций (ОШ = 4,2) и повторных операций (ОШ = 4,5). При этом ни один из исследуемых порогов HbA1c (7,0 %, 7,5 %) не демонстрировал значимой связи с осложнениями [39].

В проспективном когортном исследовании с участием 304 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в Турции период с 2018 по 2021 год (из них 156 с сахарным диабетом), уровень HbA1c ≥ 7 % ассоциировался с увеличением риска общих послеоперационных осложнений в 3,61 раза (95 % ДИ: 1,65-7,91; $p = 0,001$), Повышенный уровень фруктозамина ≥ 292 мкмоль/л был ассоциирован с развитием перипротезной инфекции (ОШ = 13,68; 95 % ДИ: 1,39-134,89; $p = 0,025$) [190]. Оба этих исследования выявили наиболее сильную предиктивную роль хронической гипергликемии, отраженной в высоком уровне фруктозамина, именно для инфекций протезированного сустава – в 14 и 11 раз соответственно [39, 190].

Еще один альтернативный маркер углеводного обмена, 1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) представляет собой неметаболизируемый моносахарид, поступающий в организм с пищей и экскретируемый почками в неизменном виде. Уровень этого соединения в сыворотке крови находится в обратной зависимости от концентрации глюкозы: при гипергликемии происходит конкурентное подавление реабсорбции 1,5-АГ в почечных канальцах, что приводит к его повышенному выведению с мочой [52]. Важным преимуществом

данного маркера является его независимость от процессов гликирования, 1,5-AG особенно ценен как индикатор краткосрочного (в течение 1 недели) гликемического контроля, с высокой чувствительностью отражающий постпрандиальные колебания глюкозы [58, 52]. Эта характеристика делает его перспективным инструментом для оценки углеводного обмена в предоперационном периоде, но в кардиохирургии 1,5-AG до сих пор не изучался. В нашем исследовании предоперационный уровень 1,5-ангидроглюцитола обратно коррелировал с уровнями глюкозы натощак и фруктозамина до операции, толщиной интимы-медиа и прямо – с конечно-диастолическим объемом ЛЖ, при этом связи с госпитальными исходами он не показал [58].

При наблюдении за пациентами в течение года после ЧКВ было отмечено, что низкий и повышенный уровень 1,5-ангидроглюцитола ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями [163]. Однако при анализе полученных авторами результатов оказалось, что по исходным значениям группы с наличием и отсутствием последующих осложнений ЧКВ не различались, эти различия проявлялись при оценке 1,5-ангидроглюцитола в динамике [163]. На наш взгляд, интерпретировать эти данные как доказанное прогностическое значение 1,5-ангидроглюцита у этих больных все же некорректно. Кроме того, у пациентов после ЧКВ под контролем оптической когерентной томографии низкие уровни 1,5-AG не были связаны с развитием сердечно-сосудистых событий, в отличие от наличия сахарного диабета, как и в нашем исследовании [224].

У пациентов с сахарным диабетом и острым коронарным синдромом при многофакторном анализе низкие уровни 1,5-AG были независимым предиктором разрыва уязвимой бляшки (отношение шансов 3,421; $p = 0,005$) [88]. Площадь под кривой для 1,5-AG (0,658, $p = 0,002$) в прогнозировании разрыва бляшки была выше, чем для HbA1c (0,587, $p = 0,087$) [88].

По данным российских исследователей в течение года после планового ЧКВ у пациентов с ИБС зарегистрированы сердечно-сосудистые события в 26,14 % случаев (39 пациентов), у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями выявлены достоверно более низкие уровни 1,5-AG ($p = 0,001$). Логистическая

регрессия подтвердила независимую прогностическую роль низкого уровня 1,5-AG в развитии сердечно-сосудистых событий [ОШ 0,25 (0,10-0,62)], независимо от наличия нарушений углеводного обмена [18].

Настоящее исследование показало связь уровня фруктозамина с госпитальными осложнениями коронарного шунтирования, что дает основания продолжить изучать этот маркер при реваскуляризации миокарда. Многофакторный анализ выявил устойчивые независимые предикторы госпитальных осложнений и длительной госпитализации КШ, среди которых наиболее значимыми оказались структурные параметры сердца (размеры ЛП), маркеры метаболических нарушений (фруктозамин, СД 2) и базовые клинические характеристики (возраст, пол, длительность операции) [19]. Эти данные подчеркивают необходимость комплексной предоперационной оценки, включающей как стандартные, так и специализированные показатели, включая маркер долгосрочной гипергликемии фруктозамин для стратификации риска у пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

ГЛАВА 6 ДИНАМИКА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА И МАРКЕРОВ, ОТРАЖАЮЩИХ ОБМЕН ГЛЮКОЗЫ, ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ГОДОВЫМ ПРОГНОЗОМ ПАЦИЕНТОВ

6.1 Методы годового наблюдения пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в 2011–2012 годах

В данной главе представлен годовой этап наблюдения 653-х пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию с 2011–2012 гг., и внесенные в регистр КШ. Принцип формирования исходной выборки ($n = 708$), подробно описан ранее в главах 2 и 3 настоящей диссертации. Умершие в стационаре во время индексной госпитализации после проведения КШ, были исключены из данного анализа ($n = 16$) [24]. Остальные пациенты по телефону были приглашены на визит в центр исследования через 1 год после проведения индексного коронарного шунтирования для сбора информации и обследования. Все пациенты, посетившие центр исследования, подписывали информированное согласие на обследование, обезличенную обработку и использование данных.

Объем проводимых обследований через 1 год включал забор крови, исследование рутинных показателей биохимического анализа крови и дополнительных показателей углеводного обмена в динамике, проведение Эхо КГ, ЦДС сонных артерий (рисунок 6.1). Также всем пациентам при повторном вызове определялась глюкоза крови и гликированный гемоглобин, и, если по результатам их было недостаточно для установки диагноза НУО, рекомендовался пероральный глюкозотолерантный тест амбулаторно. Проводился повторный осмотр эндокринолога и установка диагноза НУО после дообследования [87].

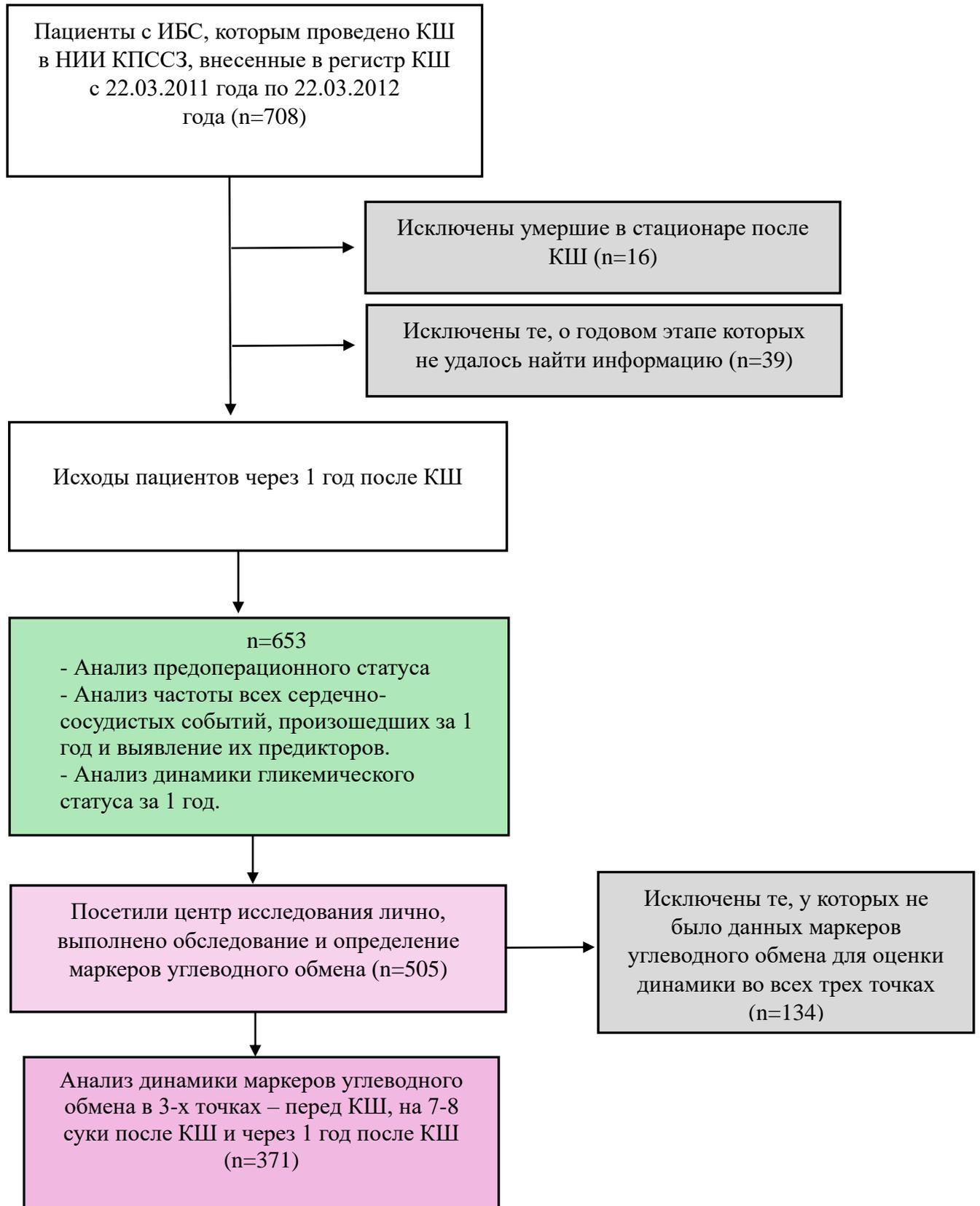


Рисунок 6.1 – Схема годового наблюдения после коронарного шунтирования, проведенного в 2011-2012 годах

Если пациент не имел возможности посетить центр исследования, собиралась вся возможная информация об отдаленных исходах по телефону (контакт с самим пациентом или его родственником). В случае отсутствия телефонной связи с пациентом команда врачей-исследователей действовала в несколько этапов. Первым этапом проводилась ревизия всех этих пациентов и собиралась информация с корпоративного медицинского портала обо всех обращениях в клинику и госпитализациях, смертях пациентов за время проведения исследования [87]. На данном этапе удалось получить информацию о существенной доле умерших пациентов. По всем оставшимся адресам были разосланы письма с контактными данными врача-исследователя и просьбой обратиться для обследования. В итоге, информация, удовлетворительная для обработки, была получена о 653 пациентах. Из них 505 посетили центр исследования лично (77,3 %), о 148 (22,6 %) пациентах была получена информация по телефону или описанным выше способом (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Очный или дистанционный контакт через 1 год после коронарного шунтирования, n (%)

Способ контакта	n = 653
Очный визит в центр исследования через 1 год	505 (77,3)
Телефонный контакт или другие способы связи	148 (22,7)

Наступлением конечной точки (ККТ) считалось наступление хотя бы одного из перечисленных выше исходов в течение 1 года после проведения коронарного шунтирования. В качестве всех сердечно-сосудистых событий (ССС) или ККТ через 1 год учитывались: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда, оперативные вмешательства на некоронарных артериях, ампутации в связи с периферическим атеросклерозом, экстренные госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием. В качестве больших сердечно-сосудистых событий (БССС) учитывались: смерть от

любых причин, инфаркт миокарда, инсульт. Учитывались все ОНМК и инфаркты миокарда, произошедшие за срок наблюдения, в том числе нелетальные послеоперационные [87]. В настоящей главе ККТ и ССС – тождественные события, если не указано иное.

Для дальнейшего анализа пациенты разделены на 2 группы: 1 группу составили 59 пациентов, у которых имело место хотя бы одно событие, относящееся к ККТ, вторую группу составили 594 пациента, не перенесшие таковых.

Глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол были определены у всех 505 пациентов, пришедших на личный визит. Динамика маркеров анализировалась только среди тех пациентов, у которых были данные по всем трем точкам указанных маркеров: до коронарного шунтирования, на 7-8 сутки после КШ и через 1 год, таких пациентов было 371. Глюкоза рутинно была определена у всех 505 пациентов во всех трех точках [87].

6.2 Динамика прогрессирования нарушений углеводного обмена за 1 год наблюдения после коронарного шунтирования

Основная динамика нарушений углеводного обмена представлены на рисунке 6.2. Через 1 год возросло количество пациентов с СД 2 на 1,7 % – с 23,9 до 25,6 % ($p > 0,05$) и предиабетом на 9,4 % – с 17,2 до 26,6 % ($p < 0,001$). Доля всех нарушений углеводного обмена увеличилась на 11,1 % – с 41,1 % до 52,2 % ($p < 0,001$).

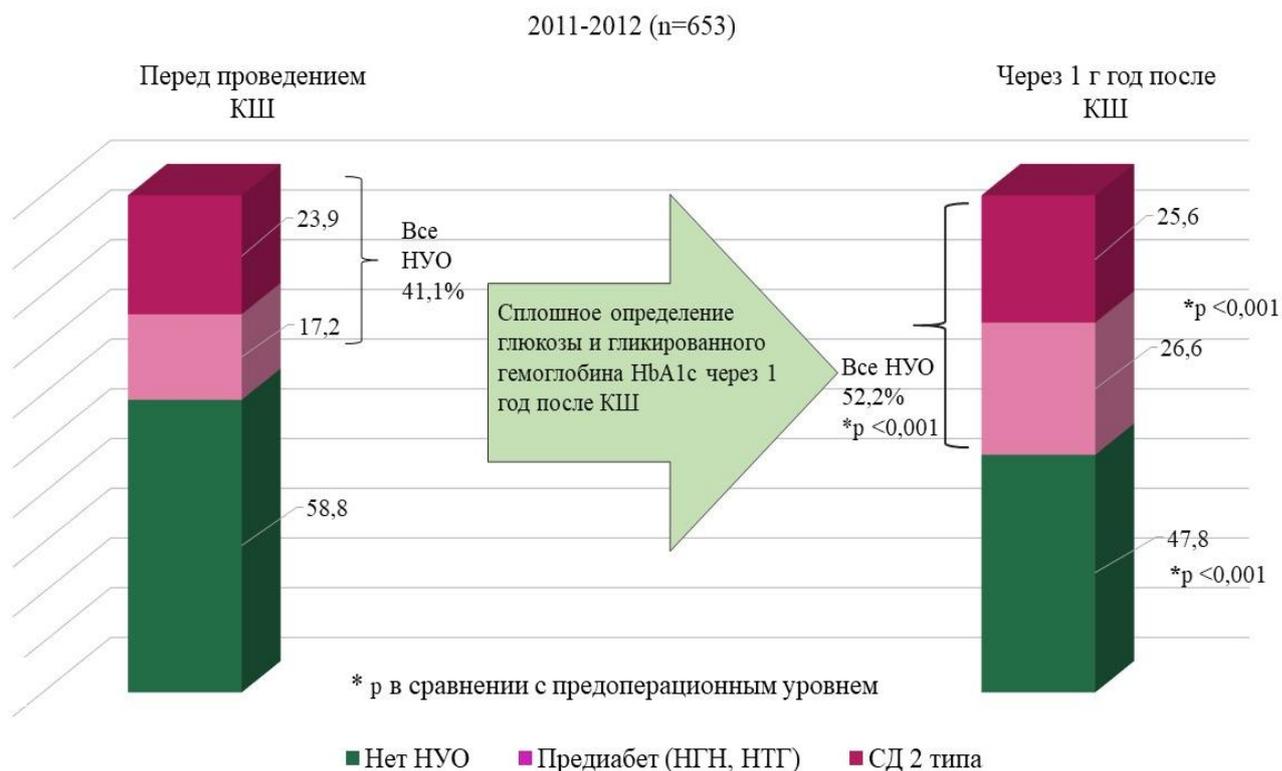


Рисунок 6.2 – Увеличение доли нарушений углеводного обмена за 1 год наблюдения после коронарного шунтирования

До КШ из этих 653 пациентов 156 (23,9 %) имели СД 2 типа, 113 (17,2 %) имели преиабет (НГН, НТГ или их сочетание), 384 (58,8 %) пациентов имели нормогликемию. На рисунке 6.3 представлена детализация изменений гликемического статуса пациентов за 1 год. Преиабет до КШ имели 113 пациентов – остались в этом же статусе 108, а 5 пациентов перешли в статус СД 2. Имели нормальный углеводный обмен до КШ 384 пациента – остались в этом же статусе 312 (81,3 %) пациентов. У 66 (17,2 %) пациентов из 384-х, ранее не имевших НУО, за период наблюдения были выявлен преиабет – НГН, НТГ или их сочетание, у 6 (1,6 % от 384 х) развился СД 2. Итого за 1 год в статус диабета из двух групп (преиабета и нормогликемии) перешли 11 пациентов [87].

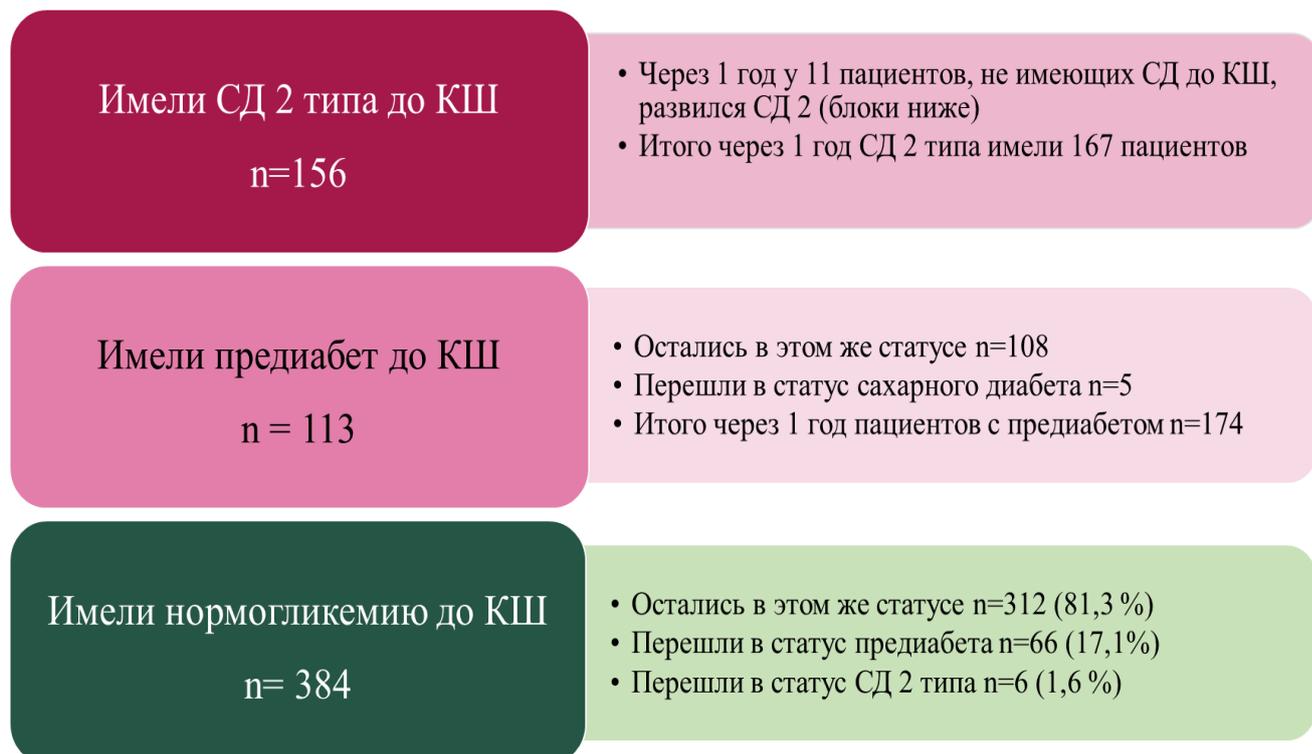


Рисунок 6.3 – Изменение гликемического статуса пациентов через 1 год после коронарного шунтирования

6.3 Общая клиническая характеристика исследуемых пациентов, хирургические параметры и медикаментозная терапия в зависимости от годового прогноза

Пациенты в группах с ККТ и без нее не различались по полу и возрасту, статусу курения. В то же время пациенты, перенесшие ССС события, реже занимались умственным трудом и чаще физическим ($p < 0,001$), реже имели высшее образование ($p = 0,027$) (таблица 6.2). Пациенты групп были сравнимы по наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета и предиабета, ФК ХСН и стенокардии (таблица 6.3).

Таблица 6.2 – Демографические и социальные показатели пациентов перед проведением коронарного шунтирования в зависимости от годового прогноза

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
Мужчины, n (%)	51 (86,4)	467 (78,6)	0,157
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	59,0 [54,0; 65,5]	58,0 [54,1; 64,0]	0,561
Умственный труд, n (%)	12 (20,3)	209 (35,1)	< 0,001
Физический труд, n (%)	47 (79,7)	385 (64,8)	< 0,001
Высшее образование, n (%)	6 (10,2)	134 (22,5)	0,027
Курение на момент КШ, n (%)	25 (42,4)	205 (34,5)	0,228

Таблица 6.3 – Основные предоперационные клинические характеристики пациентов в зависимости от годового прогноза

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	27,2 [24,2; 29,6]	28,0 [25,2; 31,19]	0,086
Ожирение, n (%)	14 (23,7)	208 (35,0)	0,044
Заболевания ЦЖ, n (%)	2 (3,4)	34 (5,7)	0,439
СД 2 типа до КШ, n (%)	10 (20,3)	146 (24,6)	0,524
Предиабет до КШ, n (%)	12 (18,6)	101 (17,0)	0,646
Любое НУО до КШ, n (%)	19 (32,2)	226 (38,1)	0,472
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (93,2)	521 (87,7)	0,210
III-IV ФК стенокардии, n (%)	24 (40,7)	238 (40,1)	0,927
III-IV ФК ХСН по NYHA, n (%)	16 (27,1)	173 (29,1)	0,746
Перебегающая хромота, n (%)	16 (27,1)	67 (11,3)	< 0,001
Дистанция безболевого ходьбы, м, Me [LQ; UQ]	150 [70; 300]	450 [200; 1000]	0,007
EuroSCORE, %, Me [LQ; UQ]	2,4 [1,7; 4,1]	1,7 [1,1; 2,5]	< 0,001

Также в группе ККТ реже выявлялось ожирение ($p = 0,044$), что, вероятно, обусловлено парадоксом ожирения. Пациенты, перенесшие ССС, чаще имели перемежающуюся хромоту до КШ ($p < 0,001$) и меньшую дистанцию безболевого ходьбы ($p = 0,007$), значимо больший риск по шкале EuroSCORE ($p < 0,001$).

Сердечно-сосудистые события и вмешательства на сосудах до КШ встречались с одинаковой частотой, за исключением операций на каротидных артериях, которые чаще переносили пациенты первой группы (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Сердечно-сосудистые события и операции в анамнезе, произошедшие до индексного коронарного шунтирования, n (%)

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
ИМ в анамнезе	38 (64,4)	383 (64,5)	0,936
ОНМК в анамнезе	8 (13,5)	40 (6,7)	0,061
ЧКВ в анамнезе	6 (10,2)	51 (8,6)	0,711
КШ в анамнезе	0 (0)	5 (0,8)	0,682
Вмешательство на БЦА	4 (6,8)	13 (2,2)	0,037
Вмешательство на АНК	1 (1,7)	3 (0,5)	0,271

Основные сердечно-сосудистые события за 1 год наблюдения после коронарного шунтирования описаны в таблице 6.5. Большой процент пациентов явились на визит лично (77 %). Хотя бы одно событие, относящееся к ККТ произошло за 1 год наблюдения у 59 (9,0 %) всех обследованных.

Большие сердечно-сосудистые события произошли у 29 пациентов (4,4 %), смерть по любой причине была зарегистрирована за год у 18 пациентов (2,6 %), у 4 пациентов (0,06 %) – инфаркт миокарда, у 7 пациентов (1,1 %) – ОНМК [87].

Таблица 6.5 – Основные сердечно-сосудистые события за 1 год, прошедший после коронарного шунтирования (n = 653)

Показатель	n = 653 n (%)
Все сердечно-сосудистые события (ККТ)	59 (9,0)
Большие сердечно-сосудистые события	29 (4,4)
Смерть от всех причин	18 (2,6)
Инфаркт миокарда	4 (0,06)
ОНМК	7 (1,1)
Возобновление стенокардии	6 (0,1)
Госпитализации по поводу ССЗ	18 (2,7)
Чрескожное коронарное вмешательство	6 (0,1)
Вмешательство на каротидных артериях	10 (1,5)
Вмешательство на АНК	12 (1,8)
Имплантация ЭКС	0 (0)
Операции на брюшной аорте	0 (0)
Рестернотомия по поводу длительного заживления стеральной раны	3 (0,05)

Интраоперационные характеристики коронарного шунтирования указаны в таблице 6.6. Имела место тенденция, к более редкому применению ИК и более частом проведении операции на работающем сердце, не достигшая значимости ($p = 0,053$). При этом у пациентов, у которых случилась ККТ в течение года, чаще параллельно с индексным КШ подвергались сочетанным операциям (17,1 и 8,1 % соответственно ($p = 0,022$), большей частью вмешательству на аортальном клапане ($p = 0,037$).

Пациенты группы были сопоставимы по длительности ИК, общей длительности операции и пережатия аорты, интраоперационной кровопотере (таблица 6.7).

Таблица 6.6 – Условия проведения индексного коронарного шунтирования и сочетанные операции, n (%)

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
Операция в условиях ИК	47 (79,6)	525 (88,4)	0,053
ИК ламинарный режим, n (%) от числа пациентов с ИК	37 (78,7)	431 (82,1)	0,600
ИК пульсирующий режим, n (%) от числа пациентов с ИК	10 (21,2)	94 (17,9)	0,600
Операция на работающем сердце	12 (20,3)	69 (11,6)	0,053
Изолированное КШ	49 (83,0)	546 (91,9)	0,022
Все сочетанные операции	10 (17,0)	48 (8,1)	0,022
Каротидная эндартэктомия	2 (3,4)	9 (1,5)	0,296
Вентрикулопластика	4 (6,7)	26 (4,4)	0,401
Радиочастотная абляция	1 (1,7)	16 (2,7)	0,633
Коррекция митрального клапана	1 (1,7)	2 (0,3)	0,146
Коррекция аортального клапана	2 (3,4)	4 (0,7)	0,037

Таблица 6.7 – Количественные интраоперационные характеристики, Me [LQ; UQ]

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
Длительность операции, мин	246 [192; 282]	246,0 [204; 300]	0,472
Длительность ИК, мин	98 [78; 125]	95 [78; 110]	0,207
Время пережатия аорты, мин	65 [52; 77]	60,0 [50; 73]	0,215

Пациенты группы ССС реже получали аспирин догоспитально, в остальном группы не различались по основной медикаментозной терапии до КШ (таблица 6.8). Пациенты не различались по медикаментозной терапии по поводу СД 2, в том числе инсулинотерапии и суточной предоперационной дозе инсулина (таблица 6.9).

Таблица 6.8 – Основная предоперационная медикаментозная терапия, n (%)

Показатель		Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
Ацетилсалициловая кислота	дооперационно	32 (54,2)	374 (63,0)	0,225
	догоспитально	28 (47,4)	394 (66,3)	0,007
β-адреноблокаторы	дооперационно	58 (98,3)	564 (94,9)	0,309
	догоспитально	32 (54,2)	374 (63,0)	0,225
Ингибиторы АПФ	дооперационно	51 (86,4)	506 (85,2)	0,928
	догоспитально	31 (52,5)	273 (45,9)	0,290
Антагонисты рецептора ангиотензина 2	дооперационно	1 (1,7)	28 (4,7)	0,283
	догоспитально	1 (1,7)	42 (7,0)	0,154
Статины	дооперационно	40 (67,8)	443 (74,6)	0,227
	догоспитально	27 (45,8)	279 (47,0)	0,835
Антагонисты кальция	дооперационно	30 (50,9)	368 (62,0)	0,095
	догоспитально	13 (22,0)	135 (22,7)	0,871
Антагонисты альдостерона	дооперационно	15 (25,4)	95 (16,0)	0,171
	догоспитально	5 (9,1)	51 (8,6)	0,839
Тиазидные диуретики	дооперационно	3 (5,1)	57 (9,5)	0,308
	догоспитально	6 (10,1)	32 (5,3)	0,434
Петлевые диуретики	дооперационно	4 (6,7)	39 (6,5)	0,831
	догоспитально	1 (1,7)	12 (2,0)	0,905

Таблица 6.9 – Основная предоперационная медикаментозная терапия по поводу СД 2, n (%)

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
Инсулин дооперационно	5 (8,5)	65 (10,9)	0,558
Инсулин догоспитально	3 (5,0)	24 (4,0)	0,870
Доза инсулина предоперационная, ЕД/сутки, Ме [LQ; UQ]	34 [24; 44]	34 [20; 38]	0,733
Догоспитальная терапия по поводу СД, n (%)			
Пероральные препараты для лечения СД	4 (5,1)	57 (9,6)	0,258
Препараты сульфонилмочевины	3 (5,1)	32 (5,4)	0,900
Метформин	1 (1,7)	25 (4,4)	0,260
Ингибиторы ДПП-4	1 (1,7)	4 (0,7)	0,657
Агонисты ГПП-1	1 (1,7)	2 (0,3)	0,789

6.4 Результаты предоперационного лабораторного и инструментального обследования пациентов в зависимости от годового прогноза

По данным предоперационной эхокардиографии различий по ФВ, линейным и объемным показателям левого желудочка, другим рутинным показателям не выявлено (таблица 6.10). В то же время пациенты различались по показателям диастолы (таблица 6.11):. имелись более низкие показатели E/A (соотношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока, $p = 0,039$) и DT ($p = 0,004$). По другим показателям ЭхоКГ группы были сопоставимы [87].

Пациенты 2-х групп не различались по тяжести поражения коронарного русла по данным предоперационной КАГ (таблица 6.12).

Таблица 6.10 – Рутинная предоперационная эхокардиография, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
КСО ЛЖ, мл	160,0 [133,0; 180,0]	155,0 [135,0; 188,0]	0,759
КСР ЛЖ, см	5,7 [5,3; 6,0]	5,6 [5,3; 6,1]	0,692
КДО ЛЖ, мл	66,0 [47,0; 104,0]	62 [50,0; 92]	0,816
КДР ЛЖ, см	3,9 [3,5; 4,7]	3,8 [3,5; 4,6]	0,667
Левое предсердие, см	4,15 [3,8; 4,5]	4,2 [3,9; 4,5]	0,144
МЖП, мм	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,854
ЗСЛЖ, мм	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,638
Правый желудочек, см	1,8 [1,75; 1,8]	1,8 [1,8; 1,9]	0,336
Правое предсердие, см	4,3 [4,0; 4,6]	4,2 [3,8; 4,6]	0,374
Аорта, см	3,4 [3,2; 3,7]	3,5 [3,3; 3,7]	0,334
Фракция выброса ЛЖ, %	58,0 [46,0; 65,0]	60 [50,0; 64,0]	0,798
ДЛА сист., мм рт. ст.	12,0 [10,0; 30,0]	18 [12,0; 28,0]	0,257
ММЛЖ по Devereaux и Reichek	314,0 [246,3; 375,2]	306,4 [250,4; 372,7]	0,395
ИММЛЖ	166,1 [129,3; 198,6]	161,7 [134,2; 190,5]	0,181

Таблица 6.11 – Эхокардиографические показатели диастолической функции, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
E, см/сек	53,0 [46,0; 73,0]	61,0 [50,0; 75,0]	0,140
A, см/сек	68,0 [56,0; 88,0]	65,0 [53,0; 78,0]	0,438
E/A	0,7 [0,6; 1,2]	0,8 [0,69; 1,2]	0,039
DT, сек	190,0 [140,0; 204,0]	200,0 [180,0; 235,0]	0,004
ВИР, сек	111,0 [93,0; 122,0]	100,0 [90,0; 114,0]	0,059
СРП, см/сек	59,0 [46,0; 61,0]	48,0 [42,0; 60,0]	0,254

Таблица 6.12 – Данные предоперационной коронарной ангиографии, n (%)

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
Однососудистое поражение	15 (25,4)	134 (22,6)	0,617
Двухсосудистое поражение	13 (22,6)	162 (27,3)	0,386
Трехсосудистое поражение	27 (45,8)	255 (42,9)	0,675
Стеноз ствола ЛКА > 50 %	10 (16,9)	117 (19,7)	0,611
Трехсосудистое поражение и ствол ЛКА	34 (6,7)	34 (5,7)	0,554
Трехсосудистое поражение или ствол ЛКА	33 (55,9)	320 (53,9)	0,762

Мультифокальный атеросклероз (поражение 2-х и более артериальных бассейнов) значительно чаще выявлялся до КШ у тех пациентов, которые впоследствии перенесли неблагоприятное событие (таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Совокупные результаты предоперационных инструментальных обследований некоронарных артериальных бассейнов, n (%)

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
МФА, поражение 3-х артериальных бассейнов	21 (35,6)	87 (14,7)	< 0,001
МФА, поражение 2-х и более артериальных бассейнов	32 (54,2)	157 (44,8)	< 0,001
МФА, поражение 2-х артериальных бассейнов	25 (42,3)	199 (33,5)	0,171
Отсутствие МФА	13 (22,0)	308 (51,9)	< 0,001
Стенозы каротидных артерий \geq 50 %	21 (16,2)	19 (12,1)	0,354
Стенозы АНК	37 (28,7)	46 (29,0)	0,355

При этом поражение 3-х сосудистых бассейнов имели 35,6 % пациентов 1 группы в сравнении с 14,7 % пациентов 2 группы ($p < 0,001$). Пациенты группы с ККТ имели большую толщину комплекса-интима медиа ($p = 0,043$) [33].

При анализе рутинных лабораторных данных обращает на себя внимание более высокие медианы предоперационных значений РФМК и фибриногена в группе перенесших ССС (таблица 6.14).

Таблица 6.14 – Предоперационные лабораторные данные, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть ККТ за 1 год (n = 59)	Нет ККТ за 1 год (n = 594)	p
АСТ, Ед/л	23,0 [20,0; 31,0]	24,0 [19,0; 31,0]	0,626
АЛТ, Ед/л	26,0 [17,0; 37,0]	25,0 [18,0; 36,9]	0,665
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,3; 6,0]	4,9 [4,2; 5,9]	0,691
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,3]	1,7 [1,3; 2,3]	0,393
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,97 [0,88; 1,15]	0,99 [0,83; 1,19]	0,937
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,02 [2,52; 4,11]	2,95 [2,3; 3,7]	0,290
Креатинин, мкмоль/л	77,5 [65,0; 94,0]	76,0 [64,0; 91,0]	0,082
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	76,4 [62,9; 90,3]	82,4 [66,7; 102,6]	0,106
РФМК, г/л	7,5 [4,8; 12,0]	5,0 [4,0; 8,0]	< 0,001
Фибриноген, г/л	5,3 [3,8; 6,2]	4,2 [3,5; 5,5]	0,004

6.5 Годовая динамика маркеров углеводного обмена в зависимости от годового прогноза пациентов

В обеих группах уровень глюкозы был значимо ниже через 1 год как в сравнении с дооперационным и послеоперационным уровнем (p во всех случаях $< 0,017$). Гликированный гемоглобин в группе без ССС был ниже, чем до КШ ($p = 0,016$), а в группе перенесших ССС уровни HbA1c не различались (рисунок 6.4) [87].

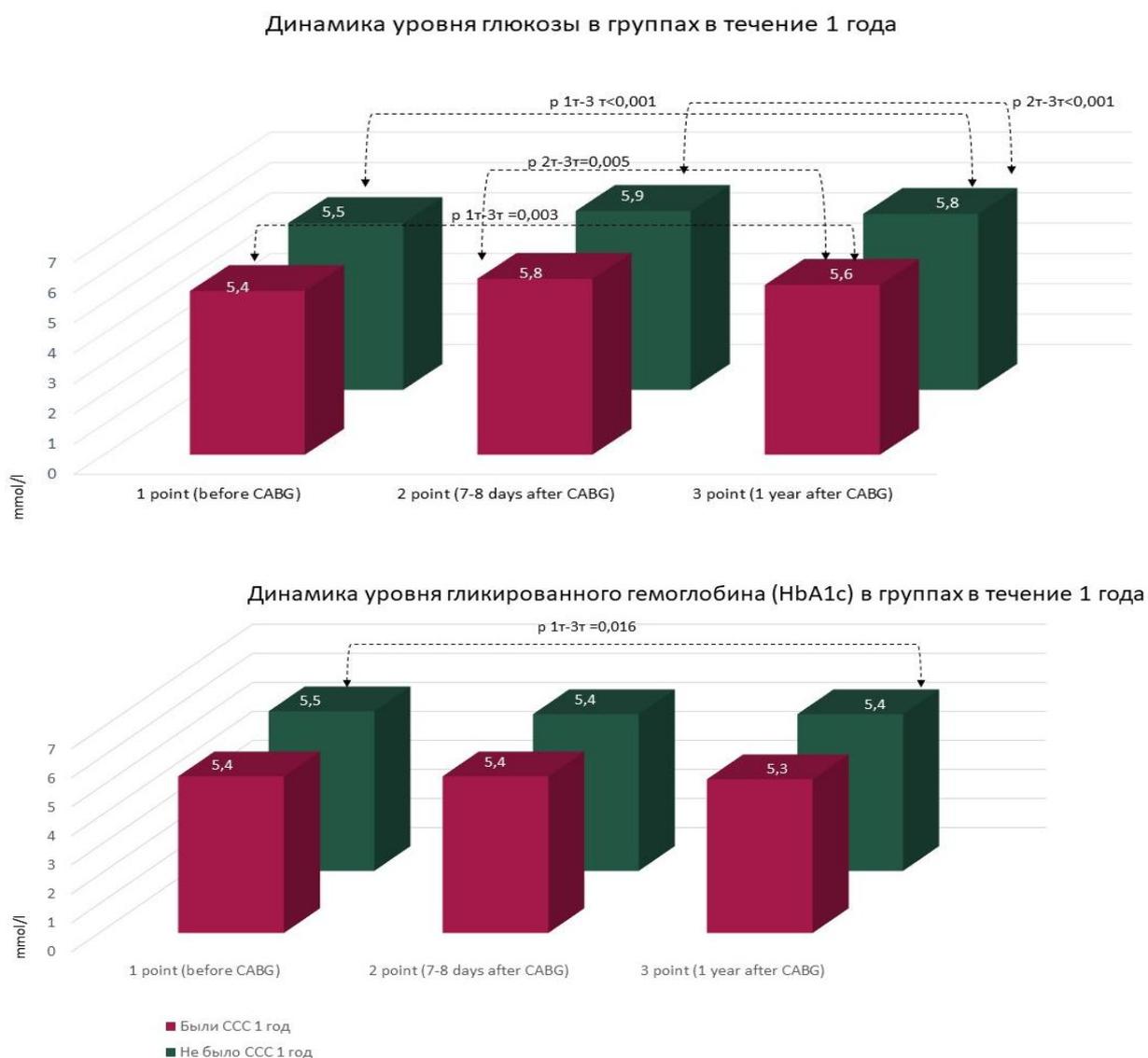


Рисунок 6.4 – Динамика глюкозы и гликированного гемоглобина в группах в течение 1 года ($n = 371$)

Фруктозамин в группе с ССС был значимо ниже через 1 год в сравнении с дооперационным уровнем ($p = 0,015$ при сравнении 1 и 2 точек). При межгрупповом сравнении всех описанных маркеров (глюкозы, фруктозамина, гликированного гемоглобина) и углеводного обмена во всех точках различий не было ($p > 0,05$) [87]. Уровень 1,5-ангидроглюцитола как при межгрупповом сравнении в каждой точке, так и при сравнении в годовой динамике не различался (рисунок 6.5).



Рисунок 6.5 – Динамика фруктозамина и 1,5-ангидроглюцитола в группах в течение 1 года ($n = 371$)

6.6 Выявление предикторов сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после коронарного шунтирования с помощью логистической регрессии

Результаты бинарной логистической регрессии, выполненной методом прямого включения переменных, продемонстрировали отсутствие статистически значимой связи между исследуемыми маркерами углеводного обмена (глюкоза, HbA1c, фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол) и риском развития как больших ССС, так и комбинированной конечной точки, включающей все сердечно-сосудистые события в течение первого года после КШ [87].

Однако анализ выявил четыре независимых предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Наличие мультифокального атеросклероза (МФА) ассоциировалось с увеличением риска БССС в 2,6 раза (ОШ = 2,58; 95 % ДИ: 1,10-6,08]; $p = 0,030$), что подчеркивает важность оценки атеросклероза некоронарных бассейнов перед реваскуляризацией миокарда. Повышенный уровень фибриногена также показал значимую связь с риском осложнений на 31,7 на 1 г/л (ОШ = 1,32; $p = 0,017$), отражая потенциальную роль воспалительного компонента в патогенезе послеоперационных событий (таблица 6.15). Шкала EuroSCORE продемонстрировала увеличение риска на 19 % с ростом балла на единицу (ОШ = 1,19; $p = 0,004$).

Следует отметить, что выполнение КШ на работающем сердце (off-pump) ассоциировалось со снижением риска БССС на 65 % (ОШ = 0,354; $p = 0,029$). Для этой модели статистическая значимость составила $\chi^2(2) = 20,048$, $p = 0,001$ (таблица 6.16).

Значение коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка составило 0,208, модель объясняет ~ 20,8 % вариации зависимой переменной. Снижение -2 Log likelihood на каждом шаге указывает на улучшение соответствия модели, рост R^2 подтверждает, что добавленные предикторы усиливают предсказательную силу (таблица 6.17).

Таблица 6.15 – Предикторы больших сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после коронарного шунтирования, результаты бинарной логистической регрессии

Предикторы		B	Lower	Upper	df	Sig.	Exp(B)	95 % CI.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Шаг 1	EuroSCORE	0,183	0,059	9,650	1	0,002	1,201	1,070	1,348
	Constant	-3,441	0,275	156,543	1	0,000	0,032		
Шаг 2	Фибриноген	0,243	0,113	4,590	1	0,032	1,275	1,021	1,591
	EuroSCORE	0,184	0,060	9,562	1	0,002	1,202	1,070	1,351
	Constant	-4,645	0,659	49,680	1	0,000	0,010		
Шаг 3	Фибриноген	0,263	0,115	5,246	1	0,022	1,300	1,039	1,628
	EuroSCORE	0,183	0,060	9,415	1	0,002	1,201	1,069	1,351
	КШ off-pump	-0,976	0,470	4,316	1	0,038	0,377	0,150	0,946
	Constant	-3,943	0,723	29,764	1	0,000	0,019		
Шаг 4	МФА	0,949	0,437	4,711	1	0,030	2,583	1,096	6,083
	Фибриноген	0,276	0,116	5,676	1	0,017	1,317	1,050	1,653
	EuroSCORE	0,173	0,061	8,090	1	0,004	1,189	1,055	1,340
	КШ off-pump	-1,038	0,476	4,764	1	0,029	0,354	0,139	0,900
	Constant	-5,102	0,930	30,088	1	0,000	0,006		

Таблица 6.16 – Ассоциация факторов с риском развития больших сердечно-сосудистых событий через год после коронарного шунтирования (omnibus-тесты коэффициентов модели)

Шаги с добавлением предикторов		Хи-квадрат	df	Значимость (Sig.)
1	Шаг	7,733	1	0,005
	Блок	7,733	1	0,005
	Модель	7,733	1	0,005
2	Шаг	4,291	1	0,038
	Блок	12,025	2	0,002
	Модель	12,025	2	0,002
3	Шаг	3,767	1	0,052
	Блок	15,791	3	0,001
	Модель	15,791	3	0,001
4	Шаг	4,257	1	0,039
	Блок	20,048	4	0,000
	Модель	20,048	4	0,000

Таблица 6.17 – Динамика улучшения модели

Шаг	Добавленный предиктор	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	EuroSCORE	214,089	0,014	0,065
2	+ Фибриноген	209,797 (-4,292)	0,021	0,085
3	+ КШ off-pump	206,031 (-3,766)	0,028	0,107
4	+ МФА	201,774 (-4,257)	0,035	0,208

6.7 Обсуждение результатов динамики гликемического статуса и маркеров углеводного обмена в течение 1 года после коронарного шунтирования и их связи с годовым прогнозом пациентов

Настоящее исследование выявило увеличение числа пациентов с нарушениями углеводного обмена через год после КШ, преимущественно за счёт роста случаев предиабета. Отмечено изменение уровня показателей углеводного обмена при сравнении дооперационных и годовых уровней после КШ: снижение глюкозы в обеих группах (с ССС и без них), снижение HbA1c – в группе без сердечно-сосудистых событий, снижение фруктозамина – в группе с ССС. Это может объясняться улучшением гликемического контроля после успешного хирургического лечения ИБС, а также повышением приверженности пациентов к терапии и изменению образа жизни. Межгрупповых различий в динамике маркеров углеводного обмена (глюкоза, фруктозамин, HbA1c) не выявлено. Уровень 1,5-ангидроглюцитолола не различался ни между группами, ни при оценке динамики, что, вероятно, связано с его низкой чувствительностью у лиц с умеренной гипергликемией, характерной для предиабета.

Маркер постпрандиальной гипергликемии 1,5-ангидроглюцитолол не изучался при коронарном шунтировании, но в исследованиях у пациентов с ЧКВ были получены некоторые результаты, показывающие его прогностическую ценность [18, 165]. Fujiwara T. с соавторами показали, что низкие исходные значения 1,5-ангидроглюцитолола были связаны с развитием нежелательных явлений при проспективном наблюдении за больными после ЧКВ. В многофакторном логистическом анализе низкие значения 1,5-ангидроглюцитолола были независимо ассоциированы с повторной реваскуляризацией коронарных артерий или реваскуляризацией целевого сосуда ($p = 0,04$ и $p = 0,044$ соответственно) [165]. В российском исследовании логистическая регрессия подтвердила независимую прогностическую роль низкого уровня 1,5-AG в развитии сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,25, 95 % ДИ 0,10–0,62), независимо от наличия нарушений углеводного обмена [18].

Наблюдение 270 пациентов после перенесенного ИМ в течение 44 месяцев показало, что низкий уровень 1,5-ангидроглюцитол ($\leq 8,8$ мкг/мл) является независимым предиктором БССС / МАСЕ (ОШ 2,00; $p = 0,036$), но не ассоциирован с общей смертностью [202].

У пациентов, перенесшими за время наблюдения какое-либо из БССС, уровень 1,5-ангидроглюцитол был значимо ниже ($p = 0,001$), что подтвердил анализ Каплана-Майера ($p < 0,001$ для БССС, $p = 0,001$ для смертности от сердечно-сосудистых причин). Таким образом, 1,5-ангидроглюцитол может служить маркером сердечно-сосудистого риска [202].

В нашем исследовании анализ факторов, связанных с годичным прогнозом, не выявил ассоциации маркеров углеводного обмена с ССС. Как и в ретроспективном одноцентровом регистре с участием 1273 пациентов с сахарным диабетом, перенесших КШ в период 2010–2018 гг., также не выявлено связи между уровнем HbA1c и 5-летней смертностью [187]. В то время как контроль артериального давления и назначение статинов в периоперационном периоде (но не уровни липидов) явились ключевыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с диабетом после КШ [187].

По результатам post-hoc анализа исследования, где изучалось влияние исходного HbA1c на проходимость венозных шунтов через год после КШ [144] у пациентов с HbA1c $< 6,5$ % проходимость шунтов была выше. Вероятно, в нашем исследовании негативное влияние плохого гликемического контроля на прогноз ещё не проявилось за год наблюдения, и для его оценки требуется более длительный срок.

В нашем исследовании изучена динамика ряда маркеров углеводного обмена через год после КШ у пациентов с разным гликемическим статусом – отмечено снижение фруктозамина, глюкозы, HbA1c, в то время как уровень 1,5-ангидроглюцитолола остался стабильным. Других работ, изучающих динамику пула различных показателей углеводного обмена в течение года после КШ в открытом доступе в настоящий момент не найдено.

Полученные нами результаты имеют важное клиническое значение, подчеркивая необходимость особого внимания к пациентам с атеросклерозом нескольких артериальных бассейнов и повышенным уровнем фибриногена в предоперационном периоде. Выявленные ассоциации также подтверждают целесообразность использования шкалы EuroSCORE для стратификации риска и ставят вопрос о потенциальных преимуществах методики КШ на работающем сердце у определенных категорий пациентов.

Современные исследования демонстрируют неоднозначные результаты при сравнении коронарного шунтирования на работающем сердце и с использованием ИК. Масштабный метаанализ Wang Y. et al. (2017), включивший 543 220 пациентов с диабетом, продемонстрировал сопоставимую общую смертность между КШ на работающем сердце и в условиях ИК (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,58–1,31; $p = 0,50$) [183]. При этом off-pump ассоциировался со значительным снижением риска цереброваскулярных осложнений (ОШ 0,45; $p < 0,0001$), кровотечений (ОШ 0,59; $p < 0,001$) и легочных осложнений. Однако статистически значимых различий в частоте инфаркта миокарда (ОШ 0,76; $p = 0,16$) и почечной недостаточности (ОШ 0,74; $p = 0,14$) выявлено не было [183].

Исследование, Ren Q. et al. (2024), включившее меньшее количество пациентов (13 085 пациентов), но использовавшее только исследования с анализом показателя склонности (propensity-score), не выявило значимых различий между группами по ранней смертности, среднесрочной выживаемости, частоте инфаркта миокарда, низкому сердечному выбросу и необходимости заместительной почечной терапии [182]. Однако было установлено, что КШ в условиях ИК ассоциируется с достоверно более низким риском цереброваскулярных катастроф (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,24–0,76; $p = 0,004$) и повторных операций по поводу кровотечения (OR 0,60; 95 % ДИ 0,41–0,88; $p = 0,009$) [87, 182].

В крупном метаанализе пациентов с ХБП, подвергшихся КШ, включавшем 234 585 пациентов из 25 исследований (23 наблюдательных и 2 РКИ), были получены иные результаты [184]. Анализ показал, что в группе off-pump

отмечался более низкий уровень смертности по сравнению с ИК (RR 0,73; 95 % ДИ 0,61-0,88; $p = 0,0006$), хотя при этом наблюдалась значительная гетерогенность данных ($I^2=60$ %). Эти противоречивые данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения преимуществ и недостатков каждой методики, особенно у пациентов с сопутствующей патологией.

Результаты данного раздела продемонстрировали важность комплексной оценки не только углеводного обмена, но и коморбидных нарушений у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению ИБС. В следующей главе настоящей диссертации будет рассмотрено использование сплошного скрининга нарушений углеводного обмена перед КШ и связь выявленных таким образом НУО с неблагоприятными исходами пациентов.

ГЛАВА 7 СПЛОШНОЙ СКРИНИНГ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПЕРЕД КРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ И ИХ СВЯЗЬ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

7.1 Увеличение доли установленных нарушений углеводного обмена после сплошного обследования перед коронарным шунтированием, проведенным в 2016–2018 годах

В данной главе проанализированы данные 1021 пациента с установленным гликемическим статусом, из 1372 пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в 2016–2018 годы в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Особенностью данной выборки было сплошное прицельное обследование на наличие нарушений углеводного обмена [44]. Подробный дизайн исследования, схема включения пациентов и формирование данной выборки детально описаны в главе 2. При подготовке к коронарному шунтированию всем госпитализированным пациентам проводилось обязательное исследование уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Для большинства больных без ранее диагностированного сахарного диабета, при отсутствии противопоказаний, дополнительно выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест. Все полученные лабораторные данные вносились лечащим врачом стационара в специально разработанную электронную экспертную программу под названием «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования». Данная программа представляет собой комплексный алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена, разработанный авторами, детальное описание которого представлено в главе 2 настоящей диссертации.

До скрининга НУО изолированное НГН имели 8 (0,8 %) пациентов, изолированное НТГ – 15 (1,5 %) пациентов, сочетание НГН и НТГ имели 5

пациентов (0,5 %), итого, предиабет до поступления в стационар и до скрининга имели 28 пациентов (2,7 %). Сахарный диабет 2 типа установленный до скрининга, имели 213 пациентов (20,9 %).

По результатам проведенного скрининга было зарегистрировано 284 случая сахарного диабета 2 типа (27,8 % от общей выборки), включая 72 случая впервые выявленного заболевания (7,1 % от общей выборки обследованных). Распределение нарушений углеводного обмена в исследуемой популяции характеризовалось следующими показателями: изолированная нарушенная гликемия натощак диагностирована у 63 пациентов (6,2 %), изолированная нарушенная толерантность к глюкозе – у 203 лиц (19,9 %), сочетанные нарушения (НГН+НТГ) выявлены в 58 случаях (5,7 %). Общая распространенность предиабета составила 324 случая (31,7 %). Сравнительный анализ продемонстрировал значимый рост доли выявленных нарушений углеводного обмена после проведения системного скрининга: частота диагностированного сахарного диабета 2 типа возросла на 6,9 % – с 20,9 % ($n = 213$) до 27,8 % ($n = 284$, $p < 0,001$), распространенность предиабета увеличилась на 29 % – с 2,7 % ($n = 28$) до 31,7 % ($n = 324$, $p < 0,001$), а общая доля лиц с различными формами нарушений углеводного обмена повысилась на 32,3 % – с 27,2 % ($n = 241$) до 59,5 % ($n = 608$, $p < 0,001$).

В результате проведенного активного скрининга нормальные показатели углеводного обмена сохранялись лишь у 40,5 % ($n = 413$) обследованных (рисунок 7.1). Особого внимания заслуживает тот факт, что дополнительное предоперационное обследование позволило выявить 25 % от общего числа случаев сахарного диабета и 91,4 % всех диагностированных случаев предиабета, и 60,4 % всех НУО были впервые выявленными.

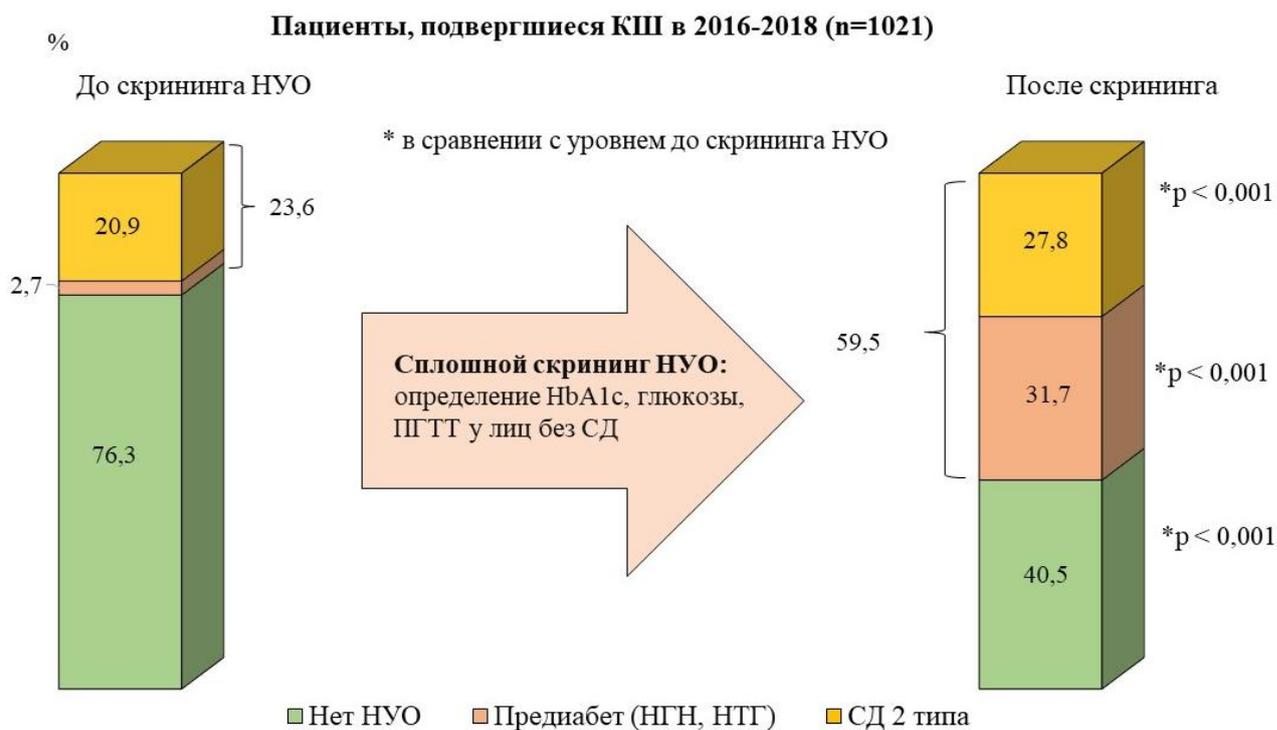


Рисунок 7.1 – Изменение доли нарушений углеводного обмена после прицельного сплошного обследования перед коронарным шунтированием (n = 1021)

Для дальнейшего анализа 1021 пациентов разделены на 3 группы по гликемическому статусу: Группа 1 – пациенты без нарушений углеводного обмена (n = 413), Группа 2 – пациенты с предиабетом (n = 324), Группа 3 – пациенты с СД 2 (n = 284). Проводили анализ предоперационного статуса пациентов в сравниваемых группах, частоты развития госпитальных послеоперационных осложнений и их прогностических факторов [44].

7.2 Общая клиническая характеристика и параметры операции в зависимости от нарушений углеводного обмена, выявленных перед коронарным шунтированием

В группах 1 (без НУО) и 2 (предиабет) мужчины составляли около 80 % (82,3 % и 81,5 % соответственно), тогда как в группе 3 (СД 2) их доля была достоверно ниже – 63,7 % ($p < 0,001$ для сравнений групп 1 и 3 и 2/3). Соответственно, процент женщин в группе с СД 2 (36,3 %) значительно превышал показатели других групп (таблица 7.1).

Пациенты с нормогликемией были значимо младше пациентов с предиабетом и СД ($p = 0,003$ при сравнении групп 1 и 2, $p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3). ИМТ был наименьшим в группе нормогликемии в сравнении с другими 2-мя группами ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, 2 и 3), также в этой группе значимо реже встречалось ожирение ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, $0,001$ при сравнении групп 1 и 2) и избыточная масса тела ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, 2 и 3).

Распространенность ХБП была наиболее высокой в группе предиабета, различия были значимыми в сравнении с группой нормогликемии ($p = 0,015$). Периоперационный риск, оцененный по шкале EuroSCORE II был значимо выше в группе СД 2 по сравнению с другими двумя группами ($p < 0,001$ в обоих случаях). И наоборот – распространенность курения в группе СД была наименьшей в сравнении с другими двумя группами ($p = 0,007$ при сравнении групп 1 и 3, $p = 0,001$ при сравнении групп 2 и 3) [44].

Таблица 7.1 – Основные предоперационные клинические характеристики и оценка операционного риска в зависимости от нарушений углеводного обмена

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Мужчины, n (%)	340 (82,3)	264 (81,5)	181 (63,7)	p _{1/3} < 0,001 p _{2/3} < 0,001
Женщины, n (%)	73 (17,7)	60 (18,5)	103 (36,3)	p _{1/3} < 0,001 p _{2/3} < 0,001
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	61,9 [56,6; 66,9]	64,1 [58,8; 68,1]	64,5 [59,9; 68,8]	p _{1/2} = 0,003 p _{1/3} < 0,001
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	26,8 [24,2; 29,1]	27,7 [25,0; 30,7]	28,8 [26,0; 31,6]	p _{1/2} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Ожирение, n (%)	82 (19,9)	98 (30,2)	104 (36,6)	p _{1/2} = 0,001 p _{1/3} < 0,001
Избыток массы тела или ожирение, n (%)	263 (63,7)	244 (75,3)	232 (81,7)	p _{1/2} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Хроническая болезнь почек, n (%)	27 (6,5)	36 (11,1)	28 (9,9)	p _{1/2} = 0,015
EuroSCORE II, %, Me [LQ; UQ]	1,30 [0,85; 1,85]	1,31 [0,87; 1,88]	1,85 [1,06; 2,59]	p _{1/3} < 0,001 p _{2/3} < 0,001
Статус табакокурения				
Курит на момент КШ	67 (16,2)	59 (18,2)	26 (9,1)	p _{1/3} = 0,007 p _{2/3} = 0,001
Никогда не курил(а)	297 (71,9)	219 (67,5)	221 (77,8)	p _{1/2} = 0,005
Бросил(а) курить	49 (11,9)	46 (14,1)	37 (13,0)	0,408

Не было различий по тяжести стенокардии и сердечной недостаточности, распространенности артериальной гипертензии, нестабильной стенокардии, сердечно-сосудистых событий в анамнезе (таблицы 7.2 и 7.3).

Таблица 7.2 – Предоперационный сердечно-сосудистый статус в зависимости от нарушений углеводного обмена, n (%)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Артериальная гипертензия	222 (53,8)	190 (58,6)	179 (63,0)	0,048
Нестабильная стенокардия	5 (1,2)	4 (1,2)	6 (2,1)	0,565
III-IV ФК стенокардии	69 (16,7)	49 (15,1)	57 (20,1)	0,119
III ФК ХСН по NYHA	20 (4,8)	22 (6,8)	19 (6,7)	0,363
Нарушения ритма	132 (32,0)	85 (26,2)	94 33,1	0,216
Перемежающаяся хромота	46 (11,1)	38 (11,7)	37 (13,0)	0,633

Таблица 7.3 – Сердечно-сосудистые события и вмешательства в анамнезе до индексного коронарного шунтирования, n (%)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Инфаркт миокарда	166 (39,7)	129 (39,8)	119 (41,9)	0,652
Инсульт	19 (4,6)	10 (3,1)	16 (5,6)	0,302
ЧКВ	46 (11,1)	36 (11,1)	31 (10,9)	0,942
Коронарное шунтирование	2 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)	0,509
Вмешательство на БЦА	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0,228
Вмешательство на АНК	4 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,4)	0,560
Имплантация ЭКС	0 (0)	2 (0,6)	3 (1,1)	0,133

Коронарное шунтирование проводилось в большинстве случаев в условиях ИК и у примерно у 93-94 % было изолированным без значимых различий между группами [44]. Группы были сопоставимы как по общему числу сочетанных операций, так и по конкретным вмешательствам (таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Операционные характеристики коронарного шунтирования, сочетанные операции, n (%)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
КШ в условиях ИК	363 (87,9)	294 (90,7)	257 (90,4)	0,259
Off pump	49 (11,9)	28 (8,6)	26 (9,2)	0,296
Конверсия Off-pump в on-pump	1 (0,2)	2 (0,6)	1 (0,3)	0,715
Изолированное КШ	385 (93,2)	304 (93,8)	265 (93,3)	0,966
Все сочетанные операции	28 (6,7)	20 (6,2)	19 (6,7)	0,966
Каротидная эндалтерэктомия	2 (0,5)	2 (0,6)	3 (1,1)	0,938
Вентрикулопластика	21 (5,1)	13 (4,0)	6 (2,1)	0,097
Радиочастотная абляция	2 (0,5)	0 (0)	3 (1,1)	0,227
Митральный клапан	2 (0,5)	3 (0,9)	4 (1,4)	0,987
Аортальный клапан	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,7)	0,218
Гибридное вмешательство	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,4)	0,654

Группы были сопоставимы по общей длительности операции, времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, количеству наложенных шунтов и дистальных анастомозов (таблица 7.5).

Таблица 7.5 – Количественные интраоперационные параметры коронарного шунтирования в группах, n (%)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Длительность ИК, минуты	84,5 [72,0; 105,0]	81,0 [67,0; 104,0]	85,5 [68,0; 109,0]	0,489
Время пережатия аорты, минуты	55,0 [45,0; 71,0]	54,0 [44,0; 70,0]	54,0 [43,0; 73,0]	0,857
Кратность кардиopleгии	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,340
Общая длительность операции, часы	3,4 [3,1; 4,2]	3,5 [3,1; 4,3]	3,5 [3,2; 4,3]	0,302
Количество шунтов	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,217
Количество дистальных анастомозов	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,364

7.3 Предоперационная медикаментозная терапия и лабораторные показатели в группах, достижение целевых показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом

Пациенты с нормогликемией реже получали аспирин перед КШ на госпитальном этапе в сравнении с группой предиабета ($p < 0,001$). Пациенты с предиабетом реже получали Антагонисты кальция, петлевые диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов в сравнении с группой СД 2 ($p = 0,018$, $p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно). В группе диабета 14,8 % пациентов получали инсулин догоспитально, и 48,6 % – в стационаре до КШ (таблица 7.6).

Таблица 7.6 – Основная предоперационная медикаментозная терапия в группах, n (%)

Препарат	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Ацетилсалициловая кислота	368 (89,1)	322 (99,4)	251 (88,4)	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$
Ингибиторы АПФ	286 (69,2)	229 (70,7)	215 (75,7)	0,075
АРА II	126 (30,8)	94 (29,0)	68 (23,9)	0,087
β -адреноблокаторы	362 (87,7)	286 (88,3)	257 (90,5)	0,134
Антагонисты кальция	262 (63,4)	189 (58,3)	192 (67,6)	$p_{2/3} = 0,018$
Петлевые диуретики	141 (34,1)	101 (31,2)	105 (37,0)	0,042
Тиазидные диуретики	182 (44,1)	132 (40,7)	141 (49,6)	0,146
Статины	378 (91,5)	276 (85,2)	254 (89,4)	0,172
Антагонисты альдостерона	191 (46,2)	133 (41,0)	155 (54,6)	$p_{2/3} = 0,001$

У пациентов с СД 2 (n = 284) в 76,1 % случаев догоспитально применялись пероральные сахароснижающие препараты, из них наиболее часто метформин – у 47,2 % и препараты сульфонилмочевины – у 48,2 %. Новые классы препаратов (ингибиторы ДПП-4, НГЛТ-2, агонисты рецепторов ГПП-1) использовались редко (1,1– 3,9 %). Догоспитальная инсулинотерапия отмечалась у 14,8 % пациентов, а инсулинотерапия во время госпитализации – 48,6 % (таблица 7.7).

Таблица 7.7 – Медикаментозная терапия сахарного диабета, n (%)

Лекарственный препарат	n = 284
Пероральные препараты для лечения сахарного диабета	216 (76,1)
Метформин	134 (47,2)
Препараты сульфонилмочевины	137 (48,2)
Ингибиторы ДПП-4	11 (3,9)
Ингибитора НГЛТ-2	9 (3,2)
Агонисты ГПП -1	3 (1,1)
Инсулин догоспитально	42 (14,8)
Инсулин госпитально	138 (48,6)

Холестерин ЛВП был значимо выше в группе нормогликемии в сравнении с группой СД 2 ($p = 0,006$). Триглицериды были значимо выше в обеих группах НУО в сравнении с группой нормогликемии ($p = 0,017$ при сравнении групп 1 и 2, $p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3) [44]. Медиана СКФ по СКD–EP1 была значимо выше в группе нормогликемии в сравнении с группой СД 2 (таблица 7.8).

Таблица 7.8 – Лабораторные показатели липидного обмена и функции почек, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,50 [3,70; 5,40]	4,60 [3,80; 5,40]	4,45 [3,60; 5,90]	0,740
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,10 [0,92; 1,34]	1,05 [0,89; 1,29]	1,02 [0,87; 1,20]	$p_{1/3} = 0,006$
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,67 [2,12; 3,41]	2,69 [2,15; 3,53]	2,66 [1,90; 3,76]	0,748
Триглицериды, ммоль/л	1,40 [1,07; 1,95]	1,55 [1,25; 2,11]	1,76 [1,33; 2,30]	$p_{1/2} = 0,017$ $p_{1/3} < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	76,0 [64,0; 88,0]	78,0 [68,0; 97,0]	80,0 [65,0; 92,0]	0,296
СКФ по СКD-EP1, мл/мин/1,73м ²	94,7 [82,2; 103,7]	92,9 [74,1; 101,1]	91,3 [76,0; 98,4]	$p_{1/3} = 0,008$

Показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), тощачковой глюкозы венозной крови перед КШ и на 7-8 сутки после КШ закономерно повышались от группы без НУО к группе СД 2 со статистической значимостью ($p < 0,001$) при сравнении каждой из трех групп между собой (таблица 7.9). Такая же тенденция имела место и для глюкозы крови при проведении перорального глюкозотолерантного теста ($p < 0,001$ во всех случаях).

Таблица 7.9 – Показатели углеводного обмена в группах, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
НbA1c, %	5,2 [4,9; 5,5]	5,8 [5,3; 6,1]	7 [6,3; 7,9]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Глюкоза венозной крови натощак перед КШ, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,5]	5,8 [5,2; 6,2]	7,3 [6,0; 8,8]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Глюкоза натощак по данным ПГТТ	4,6 [4,3; 5,2]	5,2 [4,6; 5,7]	6,2 [5,5; 6,8]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Глюкоза через 2 часа после нагрузки по данным ПГТТ	5,8 [4,9; 6,7]	7,6 [5,9; 8,7]	11,2 [8,6; 11,9]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001

Индивидуальные целевые показатели гликированного гемоглобина (НbA1c) устанавливались в соответствии с действующими на период исследования клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [2].

Только у 7,4 % больных (n = 21) был назначен строгий целевой показатель менее 7,0 %, это были пациенты с небольшой длительностью заболевания, а также потенциально способные достичь контроля без риска гипогликемий. Большинству пациентов (44,7 %, n = 127) устанавливался более умеренный целевой уровень менее 7,5 %, а почти половине (47,9 %, n = 136) – менее 8,0 % (таблица 7.10). Такое смягчение целевых показателей объясняется тяжелым коморбидным фоном: наличием распространенного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, высоким риском тяжелых гипогликемий, пожилым возрастом, что соответствует рекомендациям РАЭ [1, 2].

Таблица 7.10 – Достижение целевых уровней предоперационного гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, n (%)

Показатель	n = 284
Индивидуальный целевой уровень HbA1c < 7,0 %	21 (7,4)
Индивидуальный целевой уровень HbA1c < 7,5 %	127 (44,7)
Индивидуальный целевой уровень HbA1c < 8,0 %	136 (47,9)
Соответствие фактического HbA1c целевому	188 (66,2)
Несоответствие фактического HbA1c целевому	96 (33,8)
Фактический уровень HbA1c < 7,0 %	143 (50,4)
Фактический уровень HbA1c < 7,5 %	183 (64,4)
Фактический уровень HbA1c < 8,0 %	221 (77,8)

Несмотря на дифференцированный подход к установлению целей, 66,2 % пациентов (n = 188) достигли своих индивидуальных целевых показателей, в то время как у 33,8 % (n = 96) уровень гликемического контроля оставался выше установленных границ. Это подчеркивает сложность достижения оптимального гликемического контроля у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией.

7.4 Показатели предоперационной эхокардиографии и инструментального обследования коронарных и некоронарных артерий в зависимости от выявленных нарушений углеводного обмена

По данным ультразвукового исследования сердца перед КШ, размеры левого предсердия и масса миокарда ЛЖ были значимо больше в группе СД 2 в сравнении с группой нормогликемии (таблица 7.11).

Таблица 7.11 – Предоперационные эхокардиографические показатели в группах, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
КДО ЛЖ, мл	154,0 [135,0; 187,0]	154,0 [135,0; 194,0]	154,0 [92,0; 374,0]	0,640
КДР ЛЖ, см	5,6 [5,3; 6,1]	5,6 [5,3; 6,2]	5,6 [4,5; 8,3]	0,660
КСО ЛЖ, мл	61,0 [49,0; 93,0]	62,0 [52,0; 91,0]	67,0 [53,0; 104,0]	0,291
КСР ЛЖ, см	3,7 [3,4; 4,3]	3,7 [3,4; 4,4]	3,7 [2,8; 7,4]	0,541
ЛП, см	4,3 [3,9; 4,6]	4,3 [4,0; 4,7]	4,4 [3,5; 6,4]	p _{1/3} = 0,004
МЖП, мм	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [0,7; 1,6]	0,022
ЗСЛЖ, мм	1,0 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [0,7; 1,6]	0,068
ПЖ, мм	1,9 [1,8; 2,0]	1,9 [1,8; 2,0]	1,0 [1,0; 3,4]	0,135
Аорта, см	3,6 [3,4; 3,8]	3,6 [3,3; 3,8]	3,5 [3,3; 3,7]	0,348
ФВ ЛЖ, %	62,0 [52,0; 66,0]	62,0 [54,0; 65,0]	62,0 [51,0; 66,0]	0,623
ММЛЖ по Deveraux и Reichek, г	293,8 [250,4; 370,5]	310,7 [258,3; 376,0]	316,45 [267,2; 390,2]	p _{1/3} = 0,014

По толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка данные были идентичными, но не достигали значимости ($p = 0,022$ и $0,068$ для групп 1 и 3). Остальные показатели Эхо КГ в группах не различались.

По данным коронарографии в группе СД зафиксирована наименьшая частота однососудистого поражения по сравнению с группами без НУО и с предиабетом ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Пациенты с предиабетом характеризовались более высокой частотой трехсосудистого поражения, чем в группе нормогликемии ($p = 0,002$) и меньшей распространенностью двухсосудистого поражения по сравнению с другими группами ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Поражение ствола левой коронарной артерии чаще встречалось у пациентов с нормогликемией, чем в группе предиабета (таблица 7.12).

Таблица 7.12 – Результаты предоперационной коронарографии, n (%)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Однососудистое поражение	82 (19,9)	64 (19,8)	21 (7,4)	$p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Двухсосудистое поражение	175 (42,4)	85 (26,2)	122 (42,9)	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$
Трехсосудистое поражение	169 (40,9)	170 (52,5)	132 (46,5)	$p_{1/2} = 0,002$
Стеноз ствола ЛКА > 50 %	95 (23,0)	66 (20,4)	44 (15,5)	$p_{1/3} = 0,015$

Не было различий по количеству значимых стенозов брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, толщине комплекса интима-медиа, которая была увеличена во всех трех группах (таблица 7.13).

Таблица 7.13 – Данные предоперационного обследования некоронарных артерий

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Толщина КИМ, мм, Ме [LQ; UQ]	1,2 [0,11; 0,12]	1,2 [0,11; 0,12]	1,2 [0,12; 0,12]	0,877
Стенозы каротидных артерий ≥ 50 %, n (%)	158 (38,3)	123 (38,0)	90 (31,7)	0,089
Стенозы АНК, n (%)	132 (32,0)	91 (28,1)	94 (33,1)	0,109

7.5 Госпитальные осложнения коронарного шунтирования и их связь с нарушениями углеводного обмена, выявленными до операции

В качестве госпитальных больших сердечно-сосудистых событий рассматривали случаи госпитальной смерти, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. К категории серьезных сердечно-сосудистых осложнений КШ в данном случае относили, кроме перечисленных выше БССС, следующие состояния: сердечную недостаточность, потребовавшую инотропной поддержки, необходимость выполнения чрескожного коронарного вмешательства по поводу ОКС, развившегося в послеоперационном периоде, нарушения сердечного ритма, транзиторные ишемические атаки, а также экстренные оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей вследствие критической ишемии. Под смертью в стационаре подразумевались все случаи смерти от любых причин в послеоперационном периоде без выписки из стационара, но не позднее 30 дней со дня проведения КШ.

К числу значимых осложнений, помимо всех перечисленных выше, причисляли СПОН, необходимость применения методов экстракорпоральной гемокоррекции, желудочно-кишечные кровотечения, кишечную непроходимость, транзиторные ишемические атаки, пневмонии, прогрессирование почечной недостаточности при ХБП, дыхательную недостаточность, необходимость выполнения плевральной пункции при гидро- или пневмотораксе, а также осложнения со стороны послеоперационной раны. Последние включали: диастаз краёв раны, некротические изменения краёв раневого дефекта, гнойно-воспалительные процессы, потребовавшие повторной хирургической обработки с наложением вторичных швов, а также случаи рестернотомии по поводу медиастинита или послеоперационного кровотечения [44].

Пациенты в предиабетом и СД 2 значимо дольше находились в стационаре после операции, чем пациенты группы нормогликемии ($p = 0,003$ при сравнении групп 1 и 3, $p = 0,016$ при сравнении групп 1 и 2). При этом наибольший процент

пациентов в группе предиабета находился в стационаре после КШ более 10 дней ($p = 0,008$ при сравнении групп 1 и 2, $p = 0,006$ при сравнении групп 2 и 3) таблица 7.14.

Таблица 7.14 – Длительность госпитализации после операции в зависимости от нарушений углеводного обмена (n=1021)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Дней в стационаре после КШ, Me [LQ; UQ]	13,0 [11,0; 17,0]	14,0 [12,0; 21,0]	14,0 [12,0; 20,0]	$p_{1/2} = 0,016$ $p_{1/3} = 0,003$
В стационаре после КШ >10 дней, n (%)	317 (76,7)	274 (84,6)	215 (75,7)	$p_{1/2} = 0,008$ $p_{2/3} = 0,006$

В таблице 7.15 представлены госпитальные осложнения после коронарного шунтирования у пациентов без НУО (группа 1), с предиабетом (группа 2) и с СД 2 типа (группа 3).

Частота сердечной недостаточности прогрессивно увеличивалась от группы 1 к группе 3 (12,6 %, 16,4 % и 21,1 % в группах 1, 2 и 3 соответственно). СПОН встречался достоверно чаще у пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой без НУО (3,5 %, 2,5 % и 0,5 % в группах 3, 2 и 1 соответственно, $p = 0,010$). Аналогичная тенденция наблюдалась для экстракорпоральной гемокоррекции, частота которой была минимальной в группе 1 и максимальной в группе 3 (0,2 %, 1,8 % и 2,5 % в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p = 0,011$); во всех описанных случаях p указано для групп 1 и 3, т.е. различия были статистически значимыми между группами СД нормогликемии.

Таблица 7.15 – Госпитальные осложнения после коронарного шунтирования в группах, n (%)

Показатель	Группа 1 Без НУО n = 413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Госпитальные БССС	10 (2,4)	11 (3,4)	12 (4,2)	0,399
Госпитальные БССС + СН	62 (15,0)	60 (18,5)	61 (21,5)	0,078
Серьезные сердечно-сосудистые осложнения	111 (26,9)	107 (33,0)	98 (34,6)	0,059
Все сердечно-сосудистые осложнения	137 (33,2)	133 (41,1)	114 (40,1)	0,053
Экстренное ЧКВ по поводу ОКС	0 (0)	2 (0,1)	3 (0,1)	0,132
Нарушения ритма	65 (15,7)	75 (23,2)	59 (20,8)	0,031
Сердечная недостаточность	52 (12,6)	53 (16,4)	60 (21,1)	p _{1/3} = 0,010
Инфаркт миокарда	3 (0,7)	4 (1,2)	6 (2,1)	0,275
ОНМК	5 (1,2)	5 (1,5)	4 (1,4)	0,991
ТИА	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,7)	0,782
Неотложная операция на АНК	4 (1,0)	3 (0,9)	1 (0,4)	0,419
СПОН	2 (0,5)	8 (2,5)	10 (3,5)	p _{1/3} = 0,002
Экстракорпоральная гемокоррекция	1 (0,2)	6 (1,8)	7 (2,5)	p _{1/3} = 0,011
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,2)	1 (0,3)	2 (1,1)	0,269
Кишечная непроходимость	0 (0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0,300
Прогрессирование почечной недостаточности при ХБП	9 (2,2)	9 (2,8)	11 (3,9)	0,413
Диастаз грудины	1 (0,2)	5 (1,5)	5 (1,8)	0,099
Ремедиастинотомия по поводу медиастинита	2 (0,5)	3 (0,9)	2 (0,7)	0,770

Продолжение таблицы 7.15

Показатель	Группа 1 Без НУО n=413	Группа 2 Предиабет n = 324	Группа 3 СД 2 n = 284	p
Ремедиастинотомия по поводу кровотечения	9 (2,2)	4 (1,2)	6 (2,1)	0,502
Диастаз мягких тканей раны	15 (3,6)	19 (5,9)	25 (8,8)	$p_{1/3} = 0,004$
Пневмония	31 (7,5)	27 (8,4)	26 (9,2)	0,727
Дыхательная недостаточность	9 (2,2)	15 (4,4)	14 (5,0)	0,097
Все значимые осложнения	206 (49,9)	187 (57,7)	148 (52,1)	0,111
Смерть в стационаре	1 (0,2)	3 (0,9)	5 (1,8)	0,106

Остальные показатели, включая общие сердечно-сосудистые осложнения, нарушения ритма, диастаз мягких тканей раны и летальность, после коррекции на множественные сравнения не достигли статистической значимости ($p \geq 0,017$). Таким образом, наличие сахарного диабета 2 типа и предиабета ассоциировано с повышенным риском развития тяжелых послеоперационных осложнений, таких как сердечная недостаточность, полиорганная дисфункция и необходимость в экстракорпоральной детоксикации [44].

Всего в послеоперационном периоде КШ без выписки из стационара умерло 9 пациентов, что составило 0,9 % от общего числа (n=1021). В группе нормогликемии умер 1 пациент (0,2 %), в группе СД 2 – 5 пациентов (1,8 %) и группе предиабета – 3 (0,9 %). Причины госпитальных смертей представлены на рисунке 7.2 (n = 9).

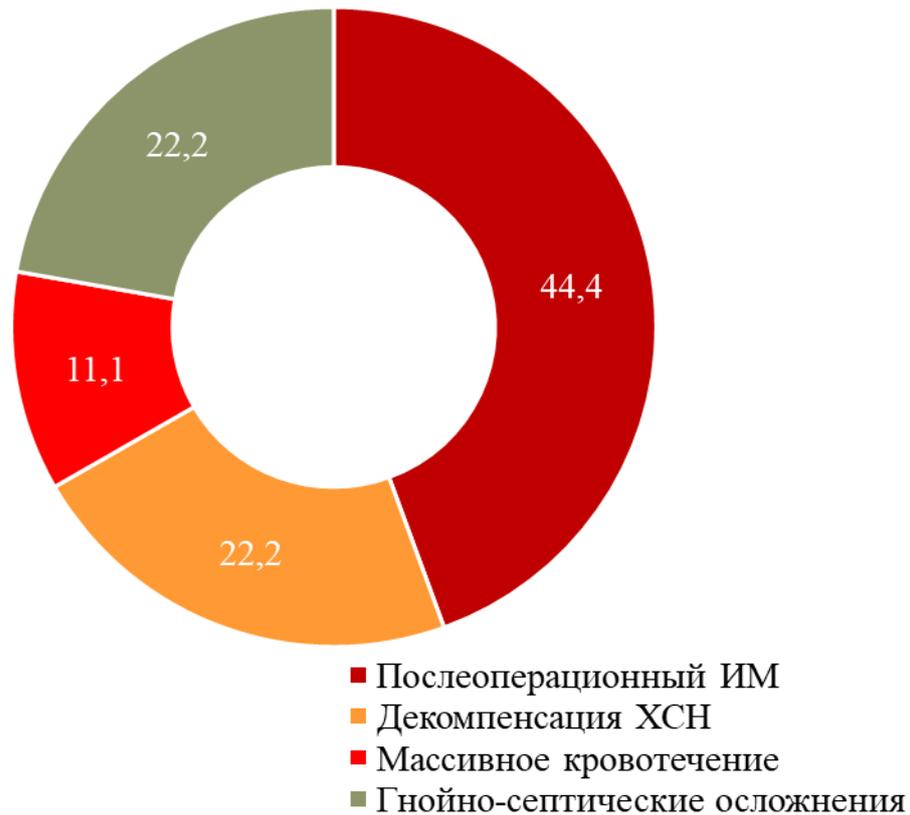


Рисунок 7.2 – Причины госпитальных смертей в общей выборке

Послеоперационный ИМ стал причиной 4 смертей (44,4 %), декомпенсация ХСН стала причиной 22,2 % смертей (2 случая), гнойно-септические осложнения в сочетании с СПОН стали причиной 22,2 % (2 случая). Все описанные выше случаи смерти развились в группе СД или предиабета. Причиной единственной смерти в группе нормогликемии стало массивное кровотечение из аорты с развившимся геморрагическим шоком (11,1 % от всех смертей).

Следует отметить, что 8 из 9 умерших пациентов имели то или иное нарушение углеводного обмена (88,9 %), из них 62,5 % пациентов имели СД и 37,5 % – предиабет (рисунок 7.3).



Рисунок 7.3 – Структура нарушений углеводного обмена среди умерших в стационаре

По данным логистической регрессии сахарный диабет 2 типа повышал частоту сердечной недостаточности (ОШ 1,168; $p = 0,003$), больших сердечно-сосудистых событий и/или сердечной недостаточности (ОШ 1,123; $p = 0,020$), серьёзных сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,095; $p = 0,028$). При наличии СД 2 на 65,6 % увеличивалась частота полиорганной недостаточности (ОШ 1,656; $p = 0,016$), на 82 % увеличивалась вероятность экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 1,821; $p = 0,027$), на 26,6 % – частота диастаза кожных краев раны (ОШ 1,266; $p = 0,005$). При этом при добавлении пола и возраста влияние сахарного диабета по всем осложнениям сохранялось (рисунок 7.4).



Рисунок 7.4 – Влияние сахарного диабета 2 типа на частоту госпитальных осложнений коронарного шунтирования (n = 1021)

Предиабет повышал частоту всех значимых осложнений (ОШ 1,164; $p = 0,044$), всех сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,176; $p = 0,035$), серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,189; $p = 0,025$). У пациентов с предиабетом в 2,3 раза повышалась частота синдрома полиорганной недостаточности (ОШ 2,281; $p = 0,038$), в 2,8 раза – экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 2,788; $p = 0,042$), в 2,5 раза повышался риск диастаза грудины (ОШ 2,541; $p = 0,045$) в сравнении с пациентами с нормогликемией (рисунок 7.5). Следует отметить, что при добавлении пола и возраста влияние предиабета уменьшалось и становилось пограничным, а основную предиктивную значимость в моделях приобретал возраст [44].



Рисунок 7.5 – Влияние преиабета на частоту госпитальных осложнений коронарного шунтирования (n = 1021)

При учете любого нарушения углеводного обмена в качестве одного бинарного признака (наличие СД 2 или преиабета) расширился спектр осложнений, на которые влиял данный предиктор (рисунок 7.6). Так, наличие НУО, повышало риск сердечной недостаточности (ОШ 1,259; $p = 0,011$), нарушений ритма (ОШ 1,236; $p = 0,010$), больших сердечно-сосудистых осложнений и/или сердечной недостаточности (ОШ 1,193; $p = 0,039$), всех сердечно-сосудистых осложнений ОШ (1,455; $p = 0,002$).



Рисунок 7.6 – Влияние любых нарушений углеводного обмена на частоту госпитальных осложнений коронарного шунтирования

При наличии любого НУО в 2,5 раза повышался риск полиорганной недостаточности (ОШ 2,51; $p = 0,014$), на 82 % экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 1,82; $p = 0,034$), на 26,6 % диастаз краев раны (ОШ 1,27; $p = 0,005$). Важно, что при добавлении пола и возраста влияние НУО на осложнения сохранялось на все описанные осложнения, за исключением диастаза краев раны, где основным предиктором становился женский пол.

7.6 Обсуждение результатов, связанных с осложнениями коронарного шунтирования и влиянием на госпитальный прогноз нарушений углеводного обмена, выявленных путем предоперационного скрининга

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что активный скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием позволил выявить дополнительно 6,9 % случаев впервые диагностированного сахарного диабета и 29 % случаев предиабета. Установлена значимая ассоциация между наличием НУО и увеличением частоты послеоперационных осложнений, в частности полиорганной недостаточности, экстракорпоральной гемокоррекции, сердечной недостаточности, нарушений ритма и нарушений заживления операционных ран [44].

В последние годы скрининг для выявления диабета и предиабета проводился в различных группах пациентов [54, 197]. Так, в рамках норвежского эпидемиологического исследования HUNT Study было установлено, что среди лиц старше 20 лет распространенность диабета составляет 6,0 %, при этом 11,1 % случаев были выявлены впервые в ходе исследования. Показатель распространенности предиабета в данной популяции достиг 6,4 % [247]. В клинической практике скрининг чаще всего проводится при госпитализации пациентов и обычно ограничивается определением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Например, исследования в хорватских больницах показали, что распространенность предиабета варьирует от 14,2 % до 20,5 %, а недиагностированного диабета – от 3,3 % до 7,3 % [122].

В исследовании ABANDIA, посвященном пациентам с аневризмой брюшной аорты, использование критерия HbA1c \geq 6,5 % позволило выявить дополнительно 25 % случаев диабета [124]. При скрининге HbA1c у пациентов старше 65 лет перед некардиальными операциями среди лиц без ранее установленного диагноза диабета распространенность недиагностированного СД 2 составила 3,7 % (95 % ДИ 2,5-5,4 %), а предиабета – 42,9 % (95 % ДИ 39,2-46,7)

[193]. Полученные в нашем исследовании данные согласуются с этими результатами, хотя наблюдаемые различия в цифрах объясняются особенностями изучаемой когорты (пациенты перед КШ) и применением дополнительных диагностических методов, включая ПГТТ.

По нашим данным, частота диагностированного СД 2 возросла с 20,9 % до 27,8 %, предиабета – с 2,7 % до 31,7 %, а общая доля лиц с различными формами НУО – с 27,2 % до 59,5 % [44].

Влияние пограничных нарушений углеводного обмена на частоту периоперационных осложнений после прямой реваскуляризации миокарда остается менее изученным и неоднозначным в сравнении с манифестным СД 2 [142, 143]. С одной стороны, выявление скрытых нарушений углеводного обмена в эпидемиологических исследованиях позволяет идентифицировать группу пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и менее благоприятным прогнозом [124]. Более того, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний выявление сахарного диабета и предиабета в ходе скрининга ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [179]. Эти данные свидетельствуют о клинической обоснованности проведения подобного скрининга у пациентов в предоперационном периоде. Тем не менее, сохраняются значительные противоречия в информации относительно связи уровня HbA1c с показателями смертности и заболеваемости после кардиохирургических вмешательств [114, 142–145].

Влияние впервые выявленных НУО на непосредственные результаты хирургического вмешательств остается противоречивым. В частности, было показано, что выявление диабета и предиабета при скрининге HbA1c в предоперационном периоде не связано с повышенным риском 30-дневной смертности при несердечных операциях [193]. При проведении кардиохирургических операций (КШ, коррекция клапанных пороков) результаты были получены в недавнем исследовании Alshair F. и соавторов, где не было выявлено влияния повышенного уровня HbA1c на непосредственные результаты коронарного шунтирования КШ [120]. При проведении предоперационной оценки

было выявлено, что неконтролируемые уровни HbA1c ($> 7\%$) наблюдаются в 54,7% случаев. Однако следует отметить, что в указанной работе отсутствуют данные о частоте впервые диагностированного сахарного диабета среди обследованных пациентов, а также исследование включало относительно небольшую выборку [44, 120]. В другом исследовании у пациентов без ранее диагностированного диабета уровень HbA1c $\geq 6\%$, соответствующий предиабету, являлся значимым независимым предиктором ранней послеоперационной почечной недостаточности [166]. Следует отметить, что эффект гликемического контроля в периоперационном периоде может различаться: при строгом контроле гликемии у пациентов с длительно текущим СД отмечается увеличение риска внутрибольничной смертности, тогда как у пациентов с впервые диагностированным диабетом, напротив, наблюдается снижение риска серьезных осложнений [117]. Этот парадокс объясняется различиями в адаптации организма к хронической гипергликемии: при длительном СД, в отличие от впервые выявленного, часто присутствуют необратимые сосудистые и органные повреждения, делающие пациентов более уязвимыми к резким колебаниям глюкозы, которые неизбежны при попытке установить жесткий контроль [44].

У пациентов с известным СД 2, подвергшихся КШ в 2021-2022 г. г. в одном центре, продемонстрировано, что предоперационный уровень HbA1c $\geq 7,5\%$ связан с повышенной частотой послеоперационной гипергликемии, но не госпитальных осложнений [234]. Настоящее исследование поддерживает концепцию, согласно которой выявление сахарного диабета и предиабета до коронарного шунтирования позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском развития послеоперационных осложнений.

Результаты метаанализа Wang J. свидетельствуют, что более высокие предоперационные уровни HbA1c могут потенциально увеличивать риск инфекций в области операционного вмешательства, почечной недостаточности и инфаркта миокарда у пациентов с диабетом после коронарного шунтирования, а также повышать риск смерти и почечной недостаточности у пациентов без диабета [97]. Однако авторы этого метаанализа отмечают наличие существенных

расхождений в определении пороговых значений HbA1c и подчеркивают необходимость проведения высококачественных рандомизированных клинических исследований [97]. До настоящего времени в этой области публиковались преимущественно ретроспективные исследования. В частности, в недавнем исследовании изучалась новая модель ведения пациентов в кардиохирургии, включавшая предоперационный скрининг HbA1c и мониторинг глюкозы у пациентов с HbA1c ≥ 6 % или с установленным диагнозом диабета. Ежедневный контроль гликемической терапии до выписки привел к снижению частоты периоперационных инфекционных осложнений, включая осложнения со стороны хирургической раны, в группе скрининга HbA1c [44, 140].

По данным настоящего исследования после проведения скрининга НУО перед КШ частота диагностированного СД 2 возросла с 20,9 % до 27,8 %, распространенность предиабета увеличилась с 2,7 % до 31,7 %. Как наличие сахарного диабета, так и наличие предиабета ассоциировались с увеличением частоты послеоперационных осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых осложнений, полиорганной недостаточности и осложнений со стороны операционной раны. В следующей главе будут рассмотрены результаты наблюдения этих пациентов в течение 50 месяцев после КШ.

ГЛАВА 8 СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И РОЛЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ ПРОГНОЗА

8.1 Методы среднеотдалённого наблюдения после коронарного шунтирования, проведённого в 2016–2018 годах

В настоящем разделе описаны среднеотдалённые результаты коронарного шунтирования и влияние нарушений углеводного обмена на частоту отдаленных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов. На данном этапе исследования представлены результаты отдаленного наблюдения 693 пациентов, подвергшихся КШ с 01.05.2016 по 01.05.2018 г. г. Эти пациенты составляют часть когорты (68 %), детально описанной ранее в главах 2 и 7 ($n = 1021$), особенностью данной выборки явился сплошной предоперационный скрининг на наличие нарушений углеводного обмена.

Первым этапом проводилась ревизия всей когорты (1021 пациент) и собиралась информация с корпоративного медицинского портала обо всех обращениях в клинику и госпитализациях, смертях пациентов за время проведения исследования. Затем производились официальные запросы в органы записи актов гражданского состояния, полученная информация внесена в регистр. На данном этапе удалось получить информацию о существенной доле умерших пациентов и причинах смерти. По всем оставшимся адресам были разосланы письма с контактными данными врача-исследователя и просьбой обратиться для контакта и опроса. Собирались и использовались для заполнения первичной документации и базы данных все доступные протоколы о проведенных вмешательствах, госпитализациях, обследованиях, причинах смерти. В итоге, информация, удовлетворительная для обработки и анализа, была получена о 693 пациентах (охват составил 68 % от исходной выборки). Медиана срока

наблюдения составила 50 месяцев (4,2 года) с дня проведения КШ [LQ 45,0; UQ 60,0]. Минимальный срок наблюдения составил 29 месяцев с дня проведения КШ, максимальный – 73 месяца.

В качестве больших сердечно-сосудистых событий учитывались: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, ОНМК. Учитывались все ОНМК, инфаркты миокарда и смерти, произошедшие за срок наблюдения, в том числе послеоперационные. В качестве всех сердечно-сосудистых событий (ССС) учитывались: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда, оперативные вмешательства на некоронарных артериях, экстренные госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием (госпитализации по поводу ОКС, декомпенсации ХСН и другим СС причинам), возврат стенокардии. В качестве всех нежелательных событий учитывались, кроме описанных выше ССС, госпитализации по любой причине, любые хирургические операции, перенесённый за время наблюдения COVID-19, в том числе с госпитализацией. Наступление хотя бы одного из перечисленных выше событий считалось достаточным для регистрации факта соответствующего исхода.

8.2 Общая клиническая характеристика исследуемых пациентов в зависимости от отдаленного прогноза

Для дальнейшего анализа пациенты разделены на 2 группы: 1 группу составили 169 пациентов, у которых имело место хотя бы одно событие, относящееся к БССС, вторую группу составили 524 пациента, не имевших таких событий. Пациенты обеих групп были сравнимы по медиане срока отдаленного наблюдения (таблица 8.1).

Исходный предоперационный статус пациентов описан далее. Медиана наблюдения составила 4,3 и 4,2 года в группах с БССС и без таковых, без

значимых различий. Мужчины составили большинство обеих групп (76,3 и 79,6 % групп 1 и 2 соответственно) без значимых различий (таблица 8.1). Пациенты, перенесшие БССС, были значимо старше ($p = 0,025$), имели больше баллов по EuroSCORE II ($p = 0,004$), и дольше находились в стационаре после КШ ($p = 0,026$) [44].

Таблица 8.1 – Медиана наблюдения после КШ, пол, возраст, предоперационная оценка риска

Показатель	Есть БСС (n = 169)	Нет БСС (n = 524)	p
Медиана наблюдения, месяцы, Me [LQ; UQ]	52,0 [46,0; 61,0]	50,0 [46,0; 60,0]	0,083
Медиана наблюдения, лет, Me [LQ; UQ]	4,3 [3,8; 5,1]	4,2 [3,8; 5,0]	0,104
Мужчины, n (%)	129 (76,3)	417 (79,6)	0,352
Женщины, n (%)	40 (23,7)	107 (20,4)	0,352
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	64,4 [59,8; 68,6]	63,0 [57,0; 67,7]	0,025
EuroSCORE II, %, Me [LQ; UQ]	1,8 [1,1; 2,5]	1,7 [1,0; 2,4]	0,004
Пребывание в стационаре после КШ, дни, Me [LQ; UQ]	15,0 [11,0; 23,0]	14,0 [12,0; 17,0]	0,026

Медиана индекса массы тела составила 27,7 в обеих группах, частота ожирения составила 26,0 и 26,9 % в группах с БССС и без них, без различий между группами (таблица 8.2). Частота сахарного диабета была значимо выше в группе с БССС (39,2 и 19,8 % соответственно, $p < 0,001$), а частота предиабета в группах была сравнимой – по 33 % в каждой группе (таблица 8.2). Имели какое-либо нарушение углеводного обмена 72 % пациентов с неблагоприятным исходом, и 53 % пациентов без событий ($p < 0,001$).

Таблица 8.2 – Метаболический предоперационный статус пациентов

Показатель	Есть БСС (n = 169)	Нет БСС (n = 524)	p
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	27,7 [24,5; 30,1]	27,7 [24,6; 30,4]	0,585
Ожирение, n (%)	44 (26,0)	141 (26,9)	0,847
Сахарный диабет 2 типа до КШ, n (%)	67 (39,2)	104 (19,8)	< 0,001
Предиабет до КШ, n (%)	56 (32,7)	173 (33,0)	0,646
Любое нарушение углеводного обмена до КШ, n (%)	123 (71,9)	277 (52,9)	< 0,001

Пациенты с БССС чаще имели III-IV ФК стенокардии ($p < 0,001$), но при этом реже имели III-IV ФК ХСН по NYHA ($p = 0,001$, таблица 8.3).

Таблица 8.3 – Предоперационный клинический статус и сердечно-сосудистые события в анамнезе, n (%)

Показатель	Есть БСС (n = 169)	Нет БСС (n = 524)	p
Артериальная гипертензия	270 (51,9)	91 (53,9)	0,631
III-IV ФК стенокардии	62 (36,7)	92 (17,6)	< 0,001
III-IV ФК ХСН по NYHA	24 (4,6)	33 (6,3)	0,001
Нестабильная стенокардия	6 (3,5)	6 (1,1)	0,037
Нарушения ритма	69 (40,8)	145 (27,7)	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	68 (40,2)	207 (39,5)	0,308
Инсульт в анамнезе	7 (4,1)	20 (3,8)	0,856
ЧКВ в анамнезе	13 (7,7)	51 (9,7)	0,425
КШ в анамнезе	0 (0)	2 (0,4)	0,420
Курение на момент КШ	37 (21,9)	68 (13,0)	0,007
Хроническая болезнь почек	21 (12,4)	39 (7,4)	0,036
Перемежающаяся хромота	9 (5,3)	14 (2,7)	< 0,001

Пациенты, перенесшие какое либо БССС, чаще имели нестабильную стенокардию перед КШ ($p = 0,037$), статус курильщика ($p = 0,007$), нарушения ритма, хроническую болезнь почек ($p = 0,036$) и перемежающуюся хромоту ($p < 0,001$). По частоте сердечно-сосудистых событий в анамнезе группы не различались.

8.3 Анализ среднесрочных неблагоприятных исходов и причин смерти после коронарного шунтирования в зависимости от исходного гликемического статуса

Основные сердечно-сосудистые события за 4,2 года, прошедшие после коронарного шунтирования, описаны в таблице 8.4. Большие сердечно-сосудистые события произошли у 169 пациентов (24,4 %), смерть по любой причине была зарегистрирована у 119 пациентов (17,2 %), у 254 пациентов (36,7 %) за период наблюдения было зарегистрировано какое-либо сердечно-сосудистое событие.

Проанализирована частота сердечно-сосудистых и иных неблагоприятных событий в зависимости от гликемического статуса, для этого пациенты разделены на 3 группы – группа нормогликемии ($n = 293$), предиабета ($n = 229$), СД 2 ($n = 171$). Отмечался следующий тренд: по большинству неблагоприятных событий наблюдалось нарастание их частоты от минимальной от группы нормогликемии, к большему числу в группе предиабета и максимальному в группе диабета. В группе СД значимо чаще произошли смертельные исходы в сравнении с другими двумя группами – у 29,2 % пациентов ($p < 0,001$ при сравнении с группой нормогликемии, $p = 0,001$ при сравнении с группой предиабета), в группе предиабета – у 15,7 %, в группе нормогликемии – у 11,2 %.

Таблица 8.4 – Основные неблагоприятные события за время наблюдения после коронарного шунтирования

Все неблагоприятные события за время наблюдения	n (%)
Смерть от всех причин	119 (17,2)
Сердечно-сосудистая причина смерти	68 (9,8)
Смерть по причине ЗНО	27 (3,8)
Смерть, ассоциированная с COVID-19	9 (1,3)
Другая известная причина смерти	7 (1,0)
Неизвестная причина смерти	8 (1,2)
Большие сердечно-сосудистые события	169 (24,4)
Все сердечно-сосудистые события	254 (36,7)
Инфаркт миокарда	51 (7,5)
ОНМК	32 (4,6)
Чрескожные коронарные вмешательства	32 (4,6)
Операции на артериях нижних конечностей	13 (1,9)
Операции на каротидных артериях	17 (2,4)
Операции на брюшной аорте	5 (0,7)
Имплантация ЭКС	7 (1,0)
Другие операции	43 (6,2)
Возврат стенокардии	110 (15,9)
Перенес COVID-19	86 (12,4)
Госпитализация по поводу COVID-19	51 (7,3)
Любые госпитализации	232 (33,5)
Госпитализации по поводу ССЗ (все причины)	177 (25,5)
Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН	49 (7,0)
Госпитализация по поводу ОКС	89 (12,8)
Госпитализация по поводу ССЗ (кроме СН, ОКС)	63 (9,0)
Все нежелательные явления	361 (52,1)

Большие сердечно-сосудистые события также чаще встречались у пациентов группы СД в сравнении с другими двумя группами: 39 % пациентов группы СД ($p < 0,001$ при сравнении с группой нормогликемии), у 24,6 % пациентов группы предиабета ($p = 0,002$ при с СД) и 15,8 % группы нормогликемии ($p = 0,012$ при сравнении с группой предиабета (рисунок 8.1).

Все сердечно-сосудистые события поддерживали вышеописанный тренд – наименее часто они происходили в группе нормогликемии, в сравнении с другими двумя группами: 27,1 % в группе нормогликемии ($p = 0,002$ при сравнении с группой предиабета, $< 0,001$ при сравнении с группой диабета), в группе предиабета – 39,9 % и в группе СД – 49,1 %. У 66,8 % пациентов с СД имело место какое-либо нежелательное событие, в группе предиабета – у 54,1 % в группе без НУО – у 41,9 % (различия были значимыми при сравнении всех групп между собой, $p < 0,017$).

Анализ причин смерти в зависимости от гликемического статуса представлен на рисунке 8.2. Сердечно-сосудистая причина смерти была наиболее частой во всех трех группах (51,5 %, 58,3 % и 60 % от всех смертей в группах нормогликемии, предиабета и диабета соответственно, $p > 0,017$ во всех случаях). Второй по частоте причиной смерти во всех группах были злокачественные новообразования (33,3 %, 19,4 % и 18 % от всех смертей в группах нормогликемии, предиабета и диабета соответственно), без значимых различий между группами. Ассоциированная с COVID-19 смерть имела место у 6 %, 8,3 % и 8 % пациентов, значимых различий между группами по причинам смерти выявлено не было.

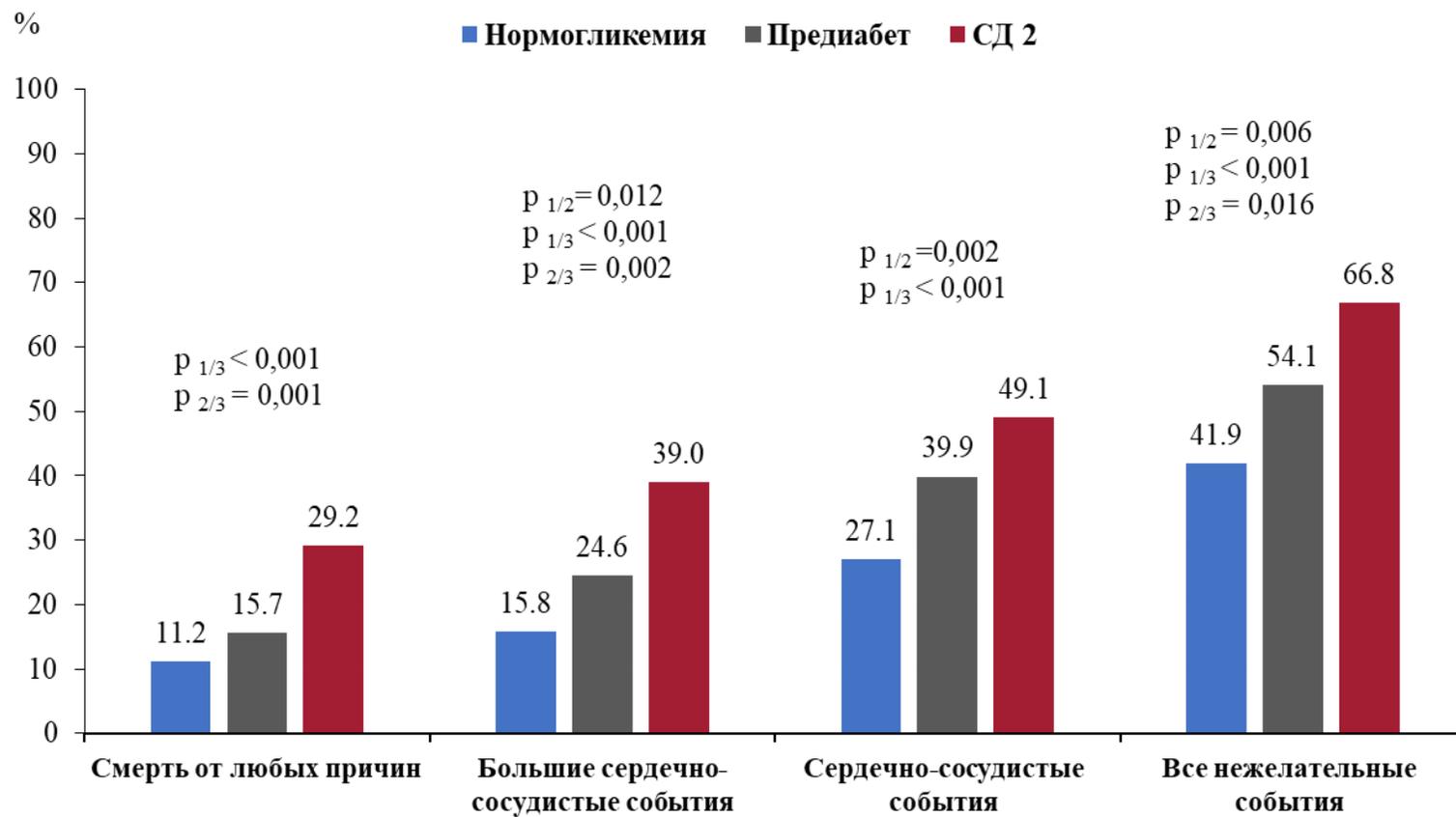


Рисунок 8.1 – Основные неблагоприятные исходы в группах за время наблюдения в зависимости от гликемического статуса

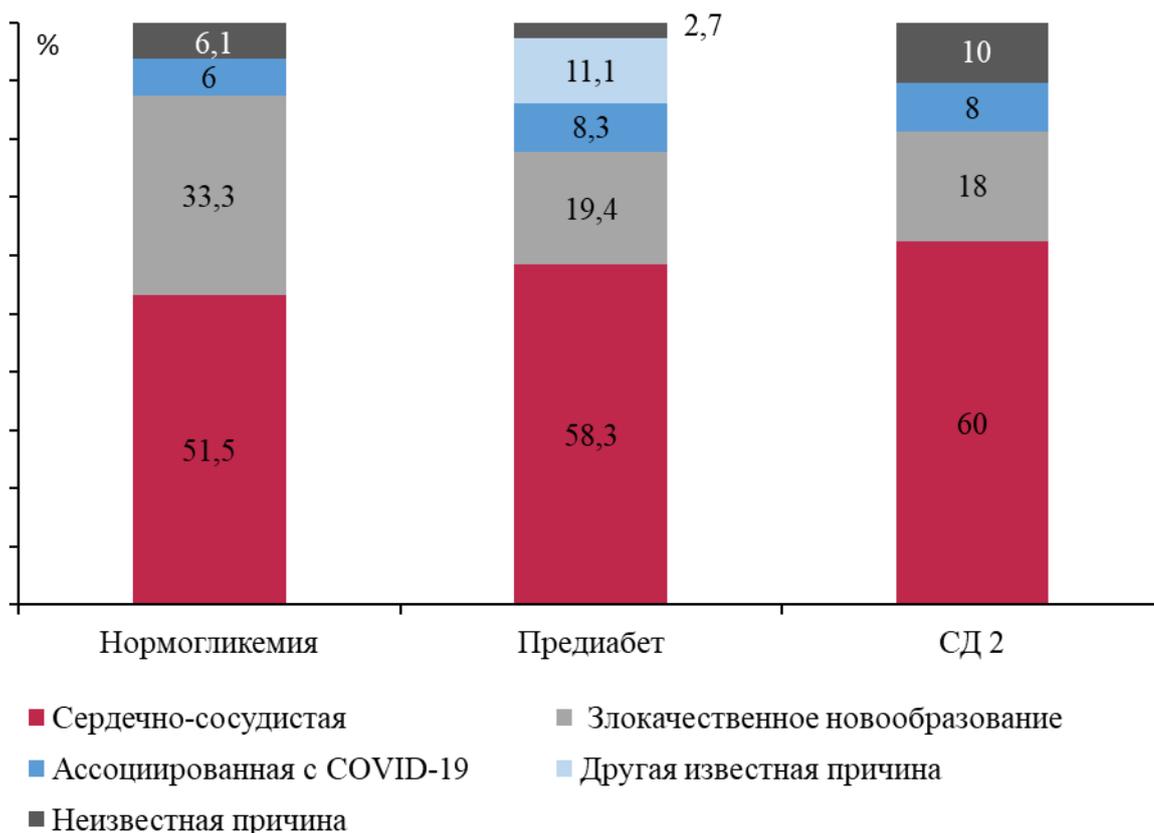


Рисунок 8.2 – Анализ причин смерти за время наблюдения в зависимости от исходного гликемического статуса

Наименьшее число госпитализаций по всем причинам наблюдалось в группе нормогликемии ($p = 0,008$ в сравнении с группой предиабета, $p = 0,013$ в сравнении с СД). Пациенты с СД и предиабетом имели тенденцию к более частой госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и ОКС, в сравнении с группой нормогликемии (рисунок 8.3).

Детализация всех неблагоприятных событий за время наблюдения представлена на рисунке 8.4. Инфаркт миокарда после КШ перенесли 12 % пациентов группы СД, 7 % в группе предиабета, и 4,4 % в группе нормогликемии ($p = 0,002$ при сравнении СД с группой нормогликемии). Частота инсультов поддерживали ту же тенденцию, но не имели статистически значимых различий. По операциям на БЦА и АНК, частоте установки ЭКС, возврату стенокардии и перенесённого COVID-19 пациенты с предиабетом имели тенденцию к наибольшей частоте среди 3 х групп, не являющуюся статистически значимой.

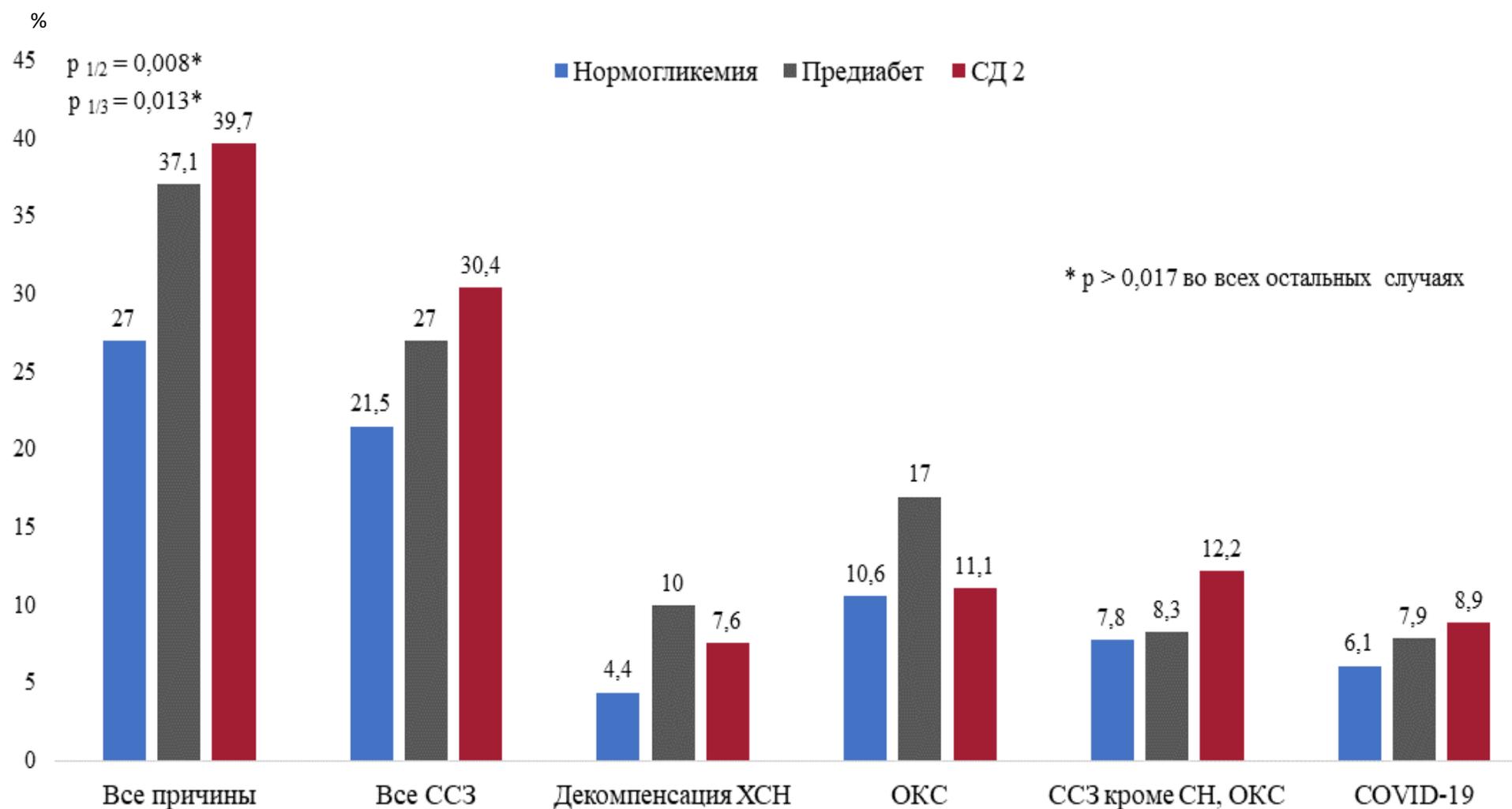


Рисунок 8.3 – Причины госпитализаций за время наблюдения в зависимости от исходного гликемического статуса

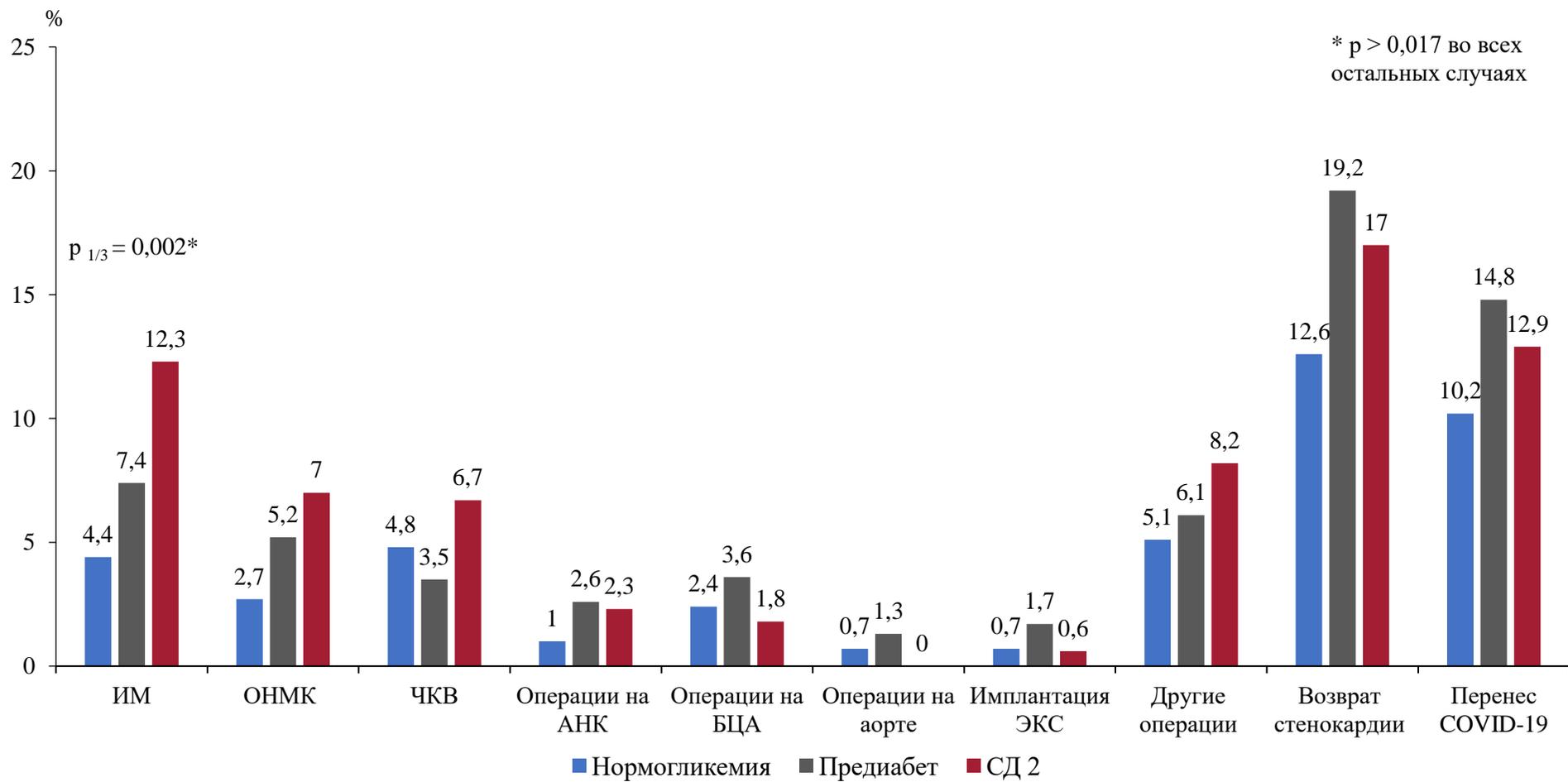


Рисунок 8.4 – Все неблагоприятные события за время наблюдения в зависимости от исходного гликемического статуса

8.4 Хирургические характеристики индексного коронарного шунтирования и медикаментозная терапия в зависимости от среднеотдаленного прогноза

Операционные характеристики коронарного шунтирования указаны в таблице 8.5. Имела место тенденция, к более редкому применению ИК и более частом проведении операции на работающем сердце, не достигшая значимости ($p = 0,053$). Пациенты с БССС и без таковых были сопоставимы по количеству сочетанных вмешательств.

Таблица 8.5 – Условия проведения коронарного шунтирования, сочетанные операции в группах с разным среднеотдаленным прогнозом, n (%)

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Операция в условиях ИК	131 (77,5)	443 (84,5)	0,053
Операция на работающем сердце	38 (22,5)	81 (15,5)	0,053
Изолированное КШ	153 (90,5)	485 (92,5)	0,398
Все сочетанные операции	16 (9,5)	39 (7,4)	0,398
Каротидная эндартерэктомия	2 (1,2)	3 (0,6)	0,576
Вентрикулопластика	4 (2,4)	16 (3,1)	0,096
Радиочастотная абляция	0 (0)	2 (0,4)	0,633
Митральный клапан	2 (1,2)	2 (0,4)	0,541
Аортальный клапан	2 (1,2)	1 (0,2)	0,530
Тромбэктомия	5 (2,9)	16 (3,0)	0,220

У пациентов группы с БССС была большей длительность ИК ($p < 0,001$), общая продолжительность операции ($p = 0,037$) и пережатия аорты ($p = 0,003$). У пациентов с БССС дольше длилась ИВЛ ($p = 0,007$), была тенденция к большему времени пребыванию в АРО (таблица 8.6).

Таблица 8.6 – Интраоперационные характеристики коронарного шунтирования, Me [LQ; UQ]

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Кратность кардиopleгии	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,906
Время окклюзии аорты, минут	59,0 [47,0; 81,0]	53,0 [43,0; 70,0]	0,003
Количество шунтов	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,128
Длительность операции, часы	3,8 [3,2; 4,4]	3,4 [3,15; 4,2]	0,037
Длительность ИК, мин	94,0 [73,0; 119,0]	81,0 [68,0; 102,0]	< 0,001
Длительность ИВЛ, часы	8,0 [5,6; 13,4]	6,9 [5,0; 9,0]	0,007
Пребывание в АРО, часы	22,0 [20,0; 46,0]	21,7 [20,0; 22,8]	0,063
Пребывание в АРО, сутки	0,9 [0,8; 1,9]	0,9 [0,8; 1,0]	0,086

Пациенты групп с БССС и без таковых не различались по основной медикаментозной терапии до КШ (таблица 8.7), за исключением сахароснижающих препаратов.

Таблица 8.7 – Основная предоперационная медикаментозная терапия, n (%)

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Ацетилсалициловая кислота	133 (78,7)	435 (83,0)	0,204
Ингибиторы АПФ	122 (72,2)	367 (70,0)	0,570
АРА II	46 (27,2)	152 (29,0)	0,640
β -адреноблокаторы	149 (88,2)	477 (91,0)	0,280
Антагонисты кальция	99 (58,5)	329 (62,7)	0,290
Петлевые диуретики	78 (46,2)	209 (39,8)	0,110
Тиазидные диуретики	59 (34,9)	184 (35,1)	0,760
Статины	152 (89,9)	472 (90,1)	0,940
Антагонисты альдостерона	77 (45,6)	252 (48,0)	0,570

Пациенты группы с БССС чаще получали пероральные ССП ($p < 0,001$), в том числе препараты сульфонилмочевины ($p < 0,001$) и метформин ($p < 0,001$), а также чаще имело место предоперационное назначение инсулина ($p < 0,001$). Пациенты с БССС имели более высокие медианы суточной дозы инсулина предоперационно в 1-е сутки после КШ (таблица 8.8).

Таблица 8.8 – Предоперационная медикаментозная терапия по поводу сахарного диабета

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Пероральные препараты для лечения сахарного диабета, n (%)	59 (34,9)	87 (16,6)	< 0,001
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	27 (16,0)	34 (6,5)	< 0,001
Метформин, n (%)	33 (19,5)	49 (9,4)	< 0,001
Ингибиторы ДПП-4, n (%)	2 (1,2)	5 (1,0)	0,710
Агонисты ГПП-1, n (%)	1 (0,6)	1 (0,2)	0,530
Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	2 (1,2)	3 (0,6)	0,640
Инсулин догоспитально, n (%)	11 (6,5)	28 (5,3)	0,540
Инсулин госпитально, n (%)	46 (27,2)	61 (11,6)	< 0,001
Суммарная суточная доза инсулина перед КШ, ЕД/сутки, Ме [LQ; UQ]	34,0 [24,0; 44,0]	26,0 [20,0; 36,0]	0,020
Суммарная доза инсулина в 1-е сутки после КШ, ЕД/сутки, Ме [LQ; UQ]	15,5 [4,0; 38,0]	12,0 [0,0; 26,5]	0,034

8.5 Данные предоперационных обследований пациентов в зависимости от среднеотдаленного прогноза

По данным предоперационного обследования поражение трех магистральных коронарных сосудов и значимые стенозы брахиоцефальных артерий чаще имели пациенты, перенесшие впоследствии какое-либо БССС ($p = 0,017$ и $p = 0,022$, таблица 8.9). Пациенты группы БССС имели большую толщину комплекса интима медиа БЦА ($p = 0,043$).

Таблица 8.9 – Предоперационное состояние коронарных и каротидных артерий

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Поражение 3-х сосудов по КАГ	91 (53,8)	227 (43,3)	0,017
Стеноз ствола левой коронарной артерии > 50 %	31 (18,3)	114 (21,8)	0,342
Стенозы каротидных артерий ≥ 50 % до КШ	61 (36,1)	141 (26,9)	0,022
Толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий, мм, Ме [LQ; UQ]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,043

Медианы всех объемных и линейных размеров левого желудочка были значимо больше в группе, перенесшей БССС ($p = 0,008$ для КДО ЛЖ, $p = 0,007$ для КДР ЛЖ, $p = 0,009$ для КСО, $p < 0,001$ для КСР ЛЖ, таблица 8.10). В группе с БССС значимо большим были размеры левого предсердия ($p < 0,001$), для правого предсердий отмечалась схожая тенденция, не достигшая значимости ($p = 0,070$) (таблица 8.10). В группе с неблагоприятными исходами была толще межжелудочковая перегородка ($p = 0,011$) и отмечалась тенденция к большей толщине задней стенки ЛЖ ($p = 0,082$). Фракция выброса была значимо ниже в

группе с БССС (57,0 против 63,0, $p < 0,001$). Масса миокарда ЛЖ и ударный объем были значимо больше в группе БССС $< 0,001$ и $p = 0,021$ соответственно, таблица 8.10.

Таблица 8.10 – Данные предоперационной эхокардиографии, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
КДО ЛЖ, мл	167,0 [141,0; 231,0]	154,0 [135,0; 194,0]	0,008
КДР ЛЖ, см	5,8 [5,4; 6,7]	5,6 [5,3; 6,2]	0,007
КСО ЛЖ, мл	65,0 [50,0; 102,0]	62,0 [49,0; 92,0]	0,009
КСР ЛЖ, см	3,9 [3,5; 4,9]	3,6 [3,4; 4,3]	$< 0,001$
Левое предсердие, см	4,5 [4,1; 4,9]	4,3 [4,0; 4,6]	$< 0,001$
МЖП, мм	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,011
Задняя стенка ЛЖ, мм	1,1 [1,0; 1,25]	1,0 [1,0; 1,2]	0,082
Правый желудочек, см	1,9 [1,8; 2,0]	1,9 [1,8; 2,0]	0,195
Правое предсердие, см	4,3 [3,9; 4,6]	4,2 [3,8; 4,5]	0,070
Аорта, см	3,6 [3,4; 3,8]	3,6 [3,3; 3,8]	0,505
Фракция выброса ЛЖ, %	57,0 [45,0; 65,0]	63,0 [54,0; 66,0]	$< 0,001$
ММЛЖ, грамм	332,0 [276,3; 418,8]	302,3 [250,4; 364,7]	$< 0,001$
Ударный объем, мл	160,0 [135,0; 224,0]	154,0 [130,0; 187,0]	0,021

При анализе рутинных лабораторных обследований показатели липидного профиля были сравнимыми в группах. Медианы креатинина и мочевины были значимо выше ($p = 0,020$ и $0,025$ соответственно), а СКФ СКД-ЕРІ – значимо ниже в группе, перенесшей БССС ($p = 0,005$). Уровень фибриногена был значимо выше в группе БССС ($p = 0,030$), РФМК имело лишь тенденцию к более высокому уровню ($p = 0,086$, таблица 8.11).

Таблица 8.11 – Предоперационные рутинные лабораторные данные за исключением углеводного обмена, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,6; 5,4]	4,6 [3,8; 5,6]	0,218
Триглицериды, ммоль/л	1,53 [1,16; 2,11]	1,51 [1,19; 2,08]	0,967
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,88; 1,29]	1,09 [0,88; 1,34]	0,401
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,7 [1,94; 3,42]	2,7 [2,1; 3,65]	0,347
Креатинин, мкмоль/л	83,0 [71,0; 95,0]	77,0 [65,0; 89,0]	0,020
Мочевина, ммоль/л	6,05 [5,1; 7,3]	5,5 [4,6; 6,6]	0,025
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73м ²	86,6 [71,9; 99,0]	94,1 [80,2; 101,4]	0,005
РФМК, г/л	5,0 [4; 8]	4,5 [3,5; 7,5]	0,086
Фибриноген, г/л	4,3 [3,7; 4,9]	3,9 [3,4; 4,5]	0,030

8.6 Анализ влияния нарушений углеводного обмена, выявленных предоперационно, на неблагоприятные события при среднеотдалённом наблюдении после коронарного шунтирования

Далее на рисунках представлены итоговые результаты регрессионного моделирования, изучающего ассоциации всех НУО со среднесрочными неблагоприятными исходами. На всех рисунках отношения шансов, 95 % ДИ и p представлены с поправкой на пол и возраст.

Регрессионный анализ продемонстрировал статистически значимое влияние сахарного диабета 2 типа (СД 2) на ряд исследуемых клинических исходов после выполнения КШ, при добавлении пола и возраста оно сохранялось значимым (рисунок 8.5). Наличие СД 2 ассоциировалось с достоверным увеличением риска общей смертности от всех причин на 34,4 % (ОШ с поправкой на пол и возраст 1,344; $p < 0,001$). У пациентов с СД 2 была выше вероятность развития больших сердечно-сосудистых событий на 34,5 % (ОШ 1,345, $p < 0,001$), всех сердечно-сосудистых событий на 25,8 % (ОШ 1,258, $p < 0,001$) и инфаркта миокарда на

30,9 % (ОШ 1,309, $p = 0,003$). Кроме кардиоваскулярных исходов, СД 2 на 12,3 % увеличивал риск любых госпитализаций в отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,034$). Анализ также показал значимый рост частоты всех нежелательных событий на 25,4 % у пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$).



Рисунок 8.5 – Влияние сахарного диабета 2-го типа на среднесрочные неблагоприятные события после коронарного шунтирования

Регрессия выявила связь между наличием предиабета перед КШ и частотой среднесрочных неблагоприятных исходов, сохранившуюся при поправке на пол и возраст (рисунок 8.6). У пациентов с предиабетом достоверно увеличивался риск БССС на 28,3 % (ОШ с поправкой на пол и возраст 1,283; $p = 0,026$), а также всех сердечно-сосудистых событий на 35 % (ОШ с поправкой на пол и возраст 1,350; $p = 0,003$). Кроме того, предиабет ассоциировался с повышением на 25 % любых госпитализаций и всех нежелательных событий (ОШ 1,250; $p = 0,024$ и ОШ 1,248; $p = 0,014$ соответственно).

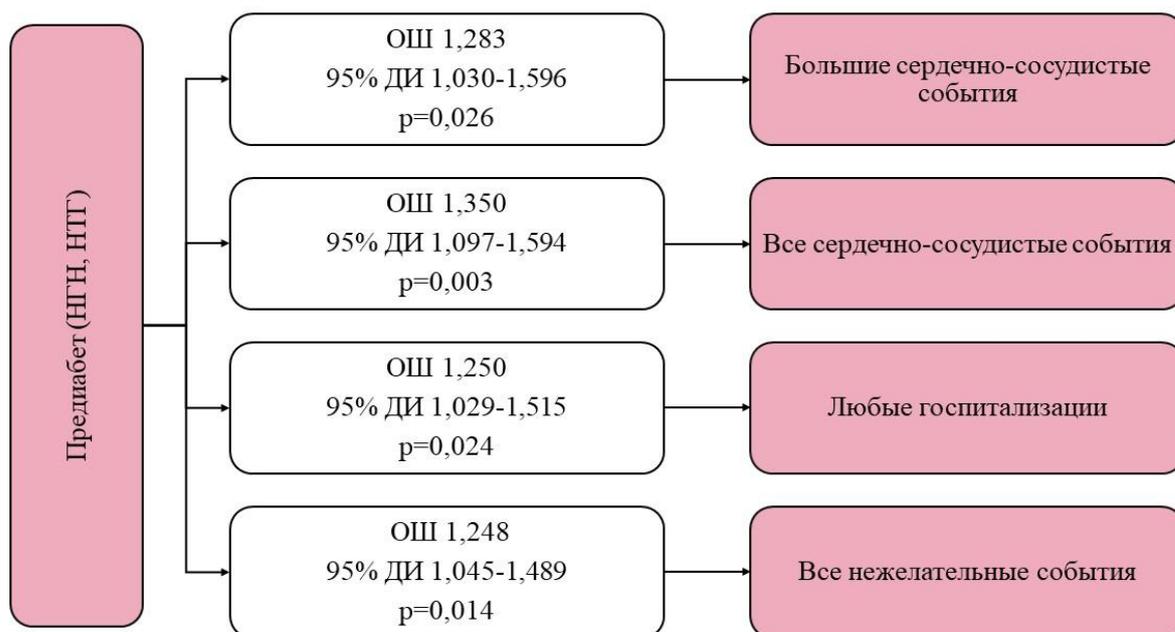


Рисунок 8.6 – Влияние предиабета на среднесрочные неблагоприятные события после коронарного шунтирования

У пациентов с любым НУО вероятность летального исхода от всех причин и больших сердечно-сосудистых событий была в 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормогликемией (рисунок 8.7). Наличие НУО ассоциировалось с ростом частоты всех сердечно-сосудистых событий на 43,1 % (ОШ 1,431, $p < 0,001$), инфаркта миокарда на 41,8 % (ОШ 1,431, $p = 0,028$), возобновления стенокардии на 24,1 % (ОШ 1,241, $p = 0,045$ с поправкой на пол и возраст). Помимо сердечно-сосудистых событий, наличие любого НУО ассоциировалось со значимым увеличением частоты любых госпитализаций на 26,6 % (ОШ 1,266, $p = 0,007$) и всех нежелательных событий на 37,5 % (ОШ 1,375, $p < 0,001$).

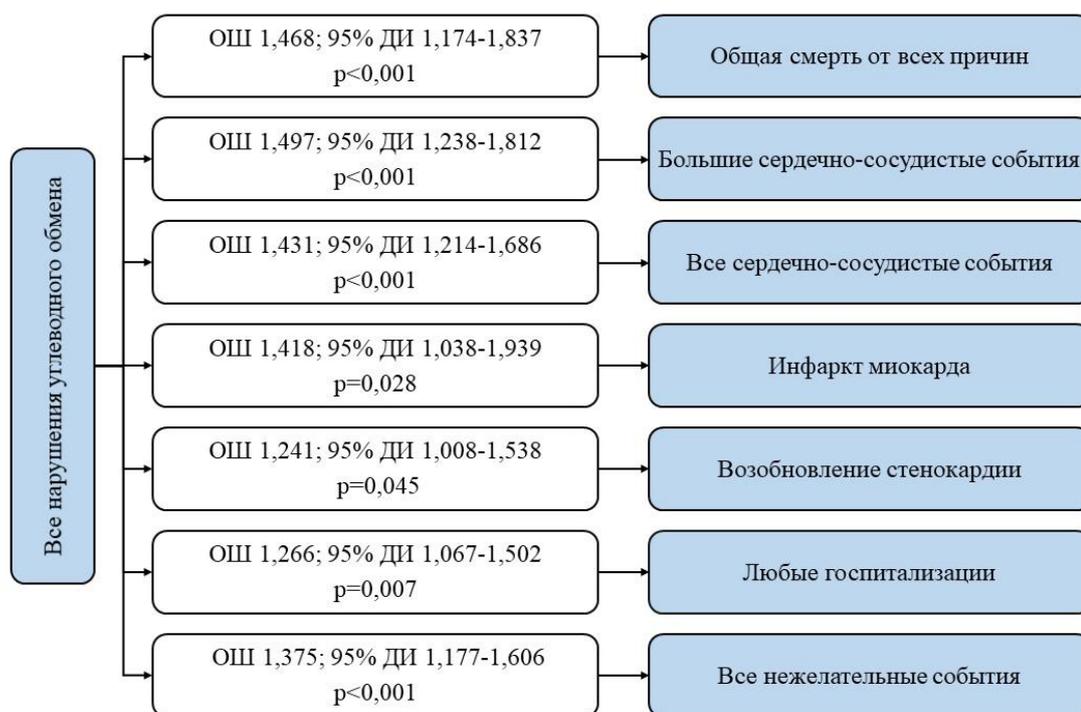


Рисунок 8.7 – Влияние всех нарушений углеводного обмена на среднесрочные неблагоприятные события после коронарного шунтирования (n = 693)

Анализ среднеотдалённых результатов дополнен методом Каплана-Майера – описание в методы статистики, который учитывает цензурированные данные и позволяет оценить кумулятивную вероятность выживаемости (или другого исхода) в зависимости от времени наблюдения, обеспечивая наглядное представление динамики исследуемого показателя. Построены актуарные кривые выживаемости в течение 52-х месяцев (4,2 лет) после операции.

Тест Гехана-Вилкоксона выявил лучшую кумулятивную выживаемость пациентов с нормогликемией в сравнении с сахарным диабетом (рисунок 8.8), но не с предиабетом (рисунок 8.9). Пациенты с любым НУО имели достоверно более низкую выживаемость по сравнению с группой нормогликемии, что визуально подтверждается расхождением актуарных кривых (рисунок 8.10).

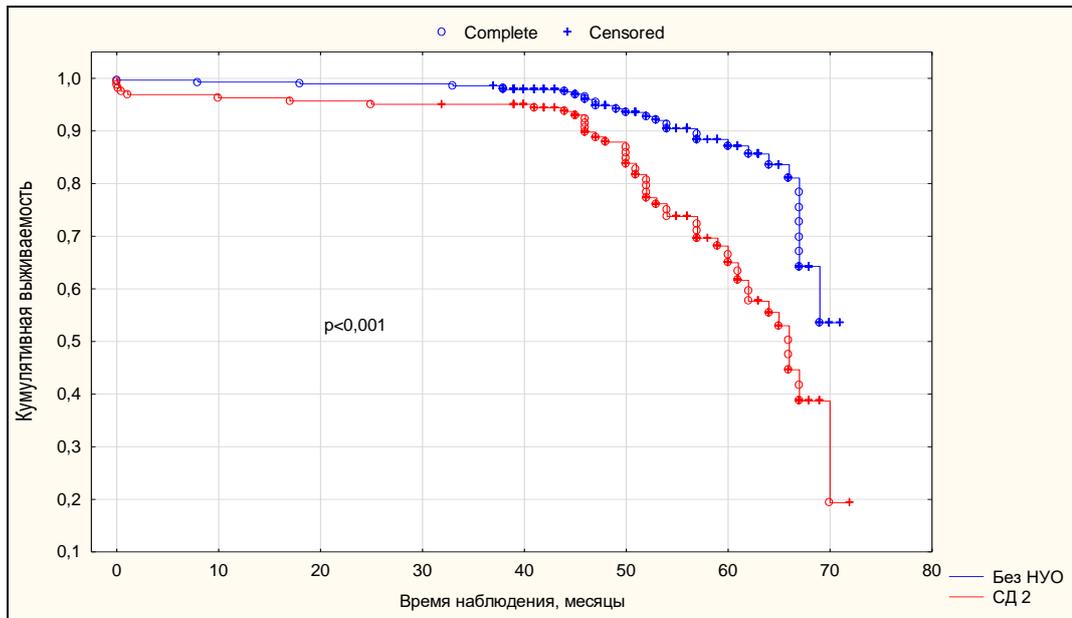


Рисунок 8.8 – Актуарные кривые выживаемости пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена

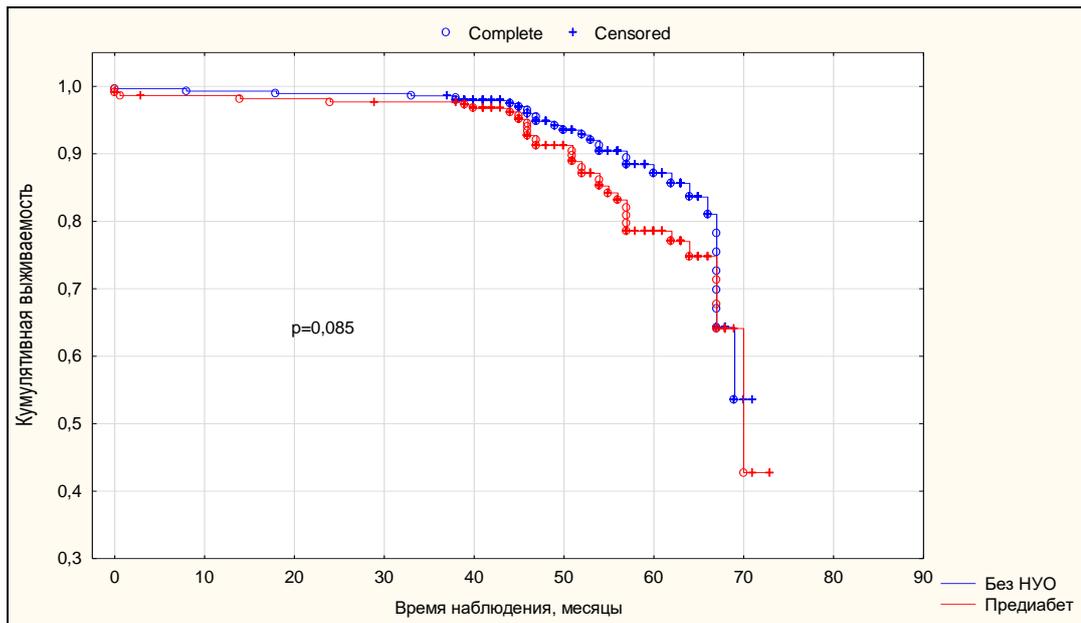


Рисунок 8.9 – Актуарные кривые выживаемости пациентов с предиабетом в сравнении с пациентами с нормогликемией

По методу Каплана-Майера построены кривые свободы от БССС в изучаемых группах, тестом Гехана-Вилкоксона выявлены различия. В группе нормогликемии степень свободы от БССС была значимо выше, чем в группах СД 2 (рисунок 8.11), предиабета (рисунок 8.12) или любого НУО (рисунок 8.13).

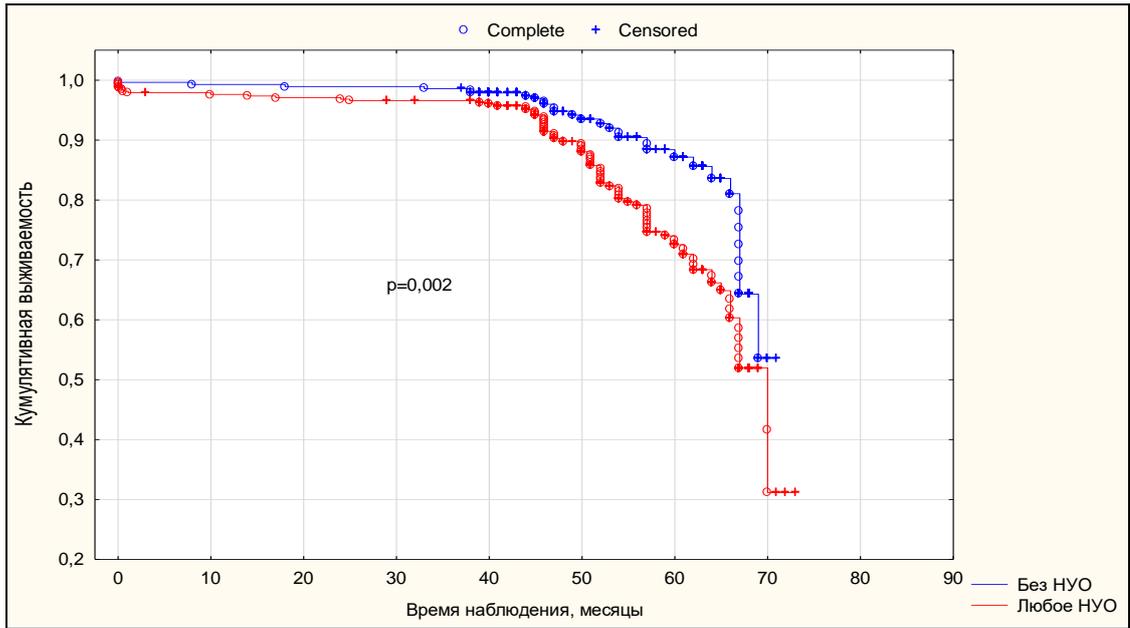


Рисунок 8.10 – Актуарные кривые выживаемости пациентов с нарушениями углеводного обмена в сравнении с пациентами без таковых

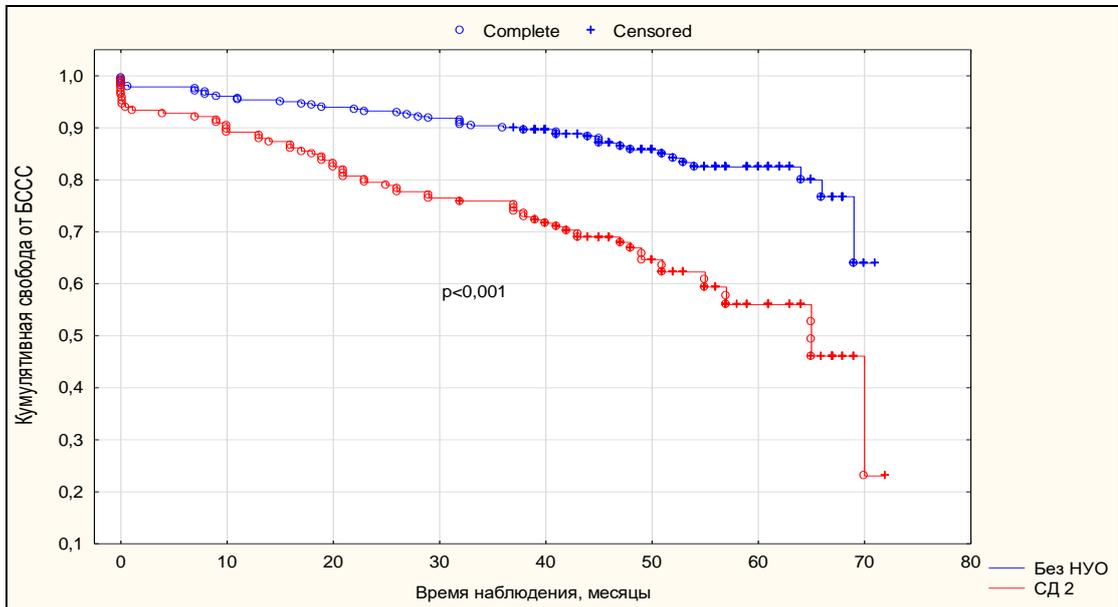


Рисунок 8.11 – Актуарные кривые свободы от больших сердечно-сосудистых событий группы сахарного диабета 2 типа в сравнении с группой нормогликемии

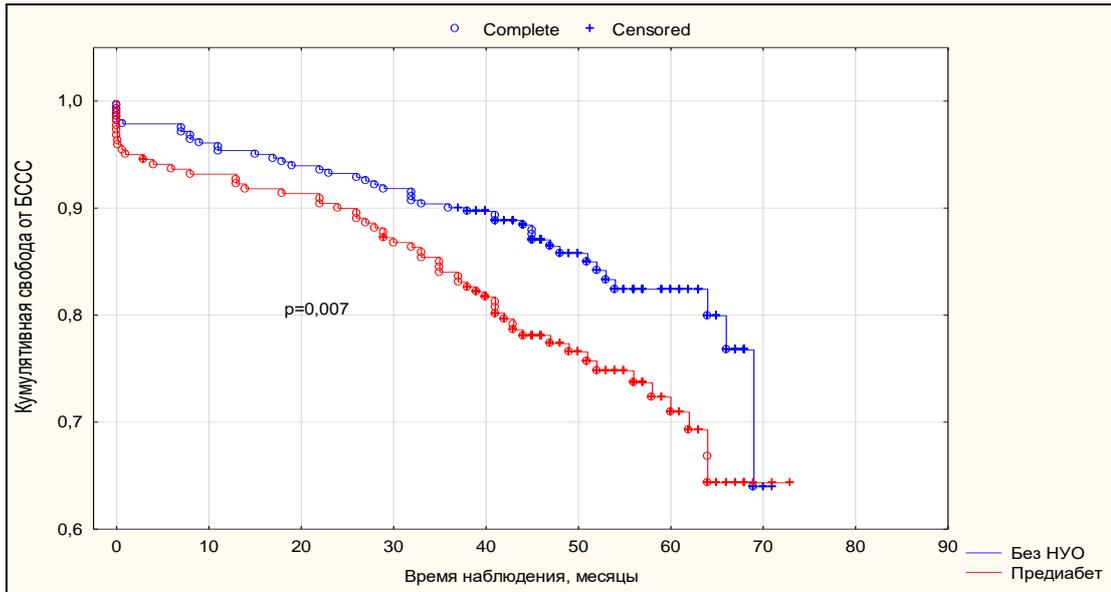


Рисунок 8.12 – Актуарные кривые свободы от больших сердечно-сосудистых событий группы предиабета в сравнении с группой нормогликемии

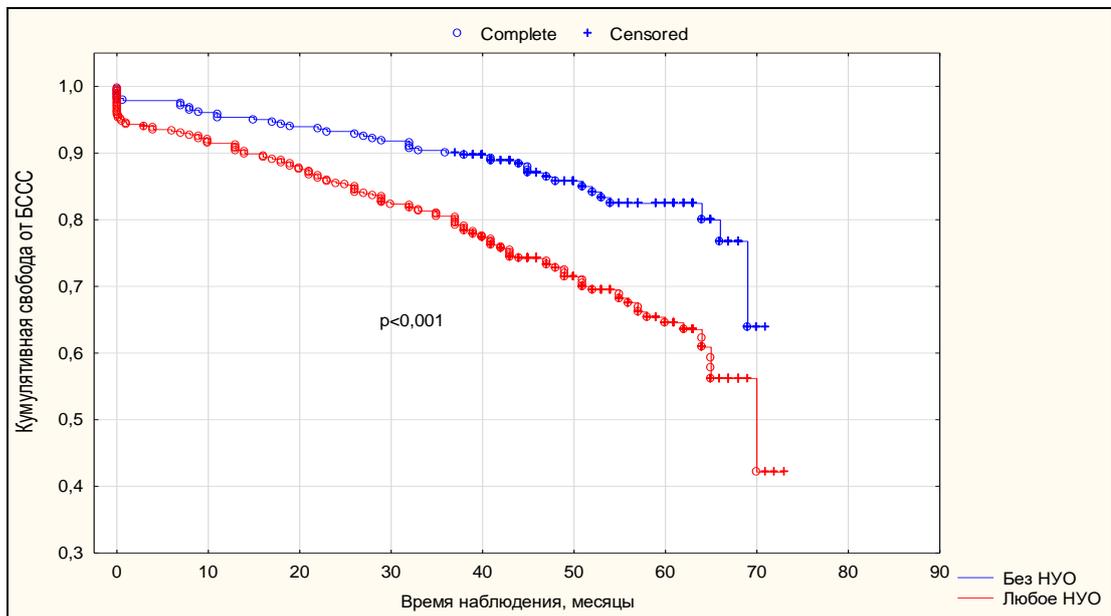


Рисунок 8.13 – Актуарные кривые свободы от больших сердечно-сосудистых событий группы любых нарушений углеводного обмена в сравнении с группой нормогликемии

8.7 Обсуждение результатов, связанных с влиянием сахарного диабета 2 типа и предиабета, выявленных при предоперационном скрининге, на среднеотдалённые результаты коронарного шунтирования

Результаты настоящего исследования подтверждают значимое влияние СД и предиабета на смертность и неблагоприятные события при наблюдении в течение 4,2 лет после КШ, в выборке с активным диагностическим подходом к выявлению НУО. Несмотря на высокий интерес ученых к изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД, исследований, рассматривающих влияние предиабета и СД, выявленных перед реваскуляризацией миокарда, на среднесрочные и отдаленные результаты операций, крайне немного.

Результаты общенационального исследования, основанного на данных Нидерландского кардиологического регистра, показали, что СД ассоциируется с повышенной смертностью после различных кардиохирургических вмешательств [41]. После коррекции на исходные характеристики при СД сохранялась более высокая смертность через 3 месяца (ОШ 1,35; $p < 0,001$) и 1 год после КШ (ОШ 1,43; $p < 0,001$) [41].

В исследовании DACAB [144] было показано, что исходный уровень HbA1c значимо влияет на проходимость венозных шунтов через 1 год после КШ. У пациентов с HbA1c $\geq 6,5$ % отмечалась более низкая проходимость по сравнению с группой, где HbA1c был $< 6,5$ % (ОШ 1,69; $p < 0,05$). При этом комбинированная антиагрегантная терапия (тикагрелор + аспирин) улучшала проходимость шунтов независимо от исходного уровня HbA1c, что подчеркивает важность оптимального подбора антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде.

Исследование пациентов после инфаркта миокарда и/или коронарной реваскуляризации на исходном уровне с периодом наблюдения 5 лет продемонстрировало, что как манифестный сахарный диабет, так и предиабет (нарушенная гликемия натощак) независимо ассоциировались с повышенной 5-летней общей смертностью по сравнению с нормогликемией (ОШ 1,63; $p = 0,043$

и ОШ 2,25; $p < 0,0001$ соответственно) [233]. При этом нарушение гликемии натощак оказалось сильным предиктором пятилетней сердечно-сосудистой смертности (ОШ 3,84; 95 % ДИ 2,19–6,73), в 3,8 раза увеличивая вероятность СС смерти, в то время как СД повышал риск таковой в 2 раза (ОШ 1,96; 95 % ДИ 1,06–3,63) [233].

При длительном наблюдении после перенесенного ИМ отмечен повышенный уровень смертности среди пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена: при значениях $HbA1c \geq 6,5$ % (соответствует СД) риск смерти возрастал в 1,6 раза (95 % ДИ 1,09-2,34), при патологическом глюкозо-толерантном тесте и нормальных значениях $HbA1c < 6,5$ % (соответствует предиабету) – в 1,56 раза (95 % ДИ 1,07-2,3) [25, 178].

Влияние предиабета на послеоперационные исходы коронарного шунтирования остается менее изученным в сравнении с сахарным диабетом [9, 30]. В ретроспективном когортном исследовании [174] было проанализировано 3741 пациентов, включая группы с СД, предиабетом и нормогликемией. Хотя общая годовая выживаемость не различалась между группами, тенденция к увеличению частоты МАСЕ у пациентов с СД (96,8 %) по сравнению с предиабетом (98,1 %) и нормогликемией (97,4 %) указывает на потенциальное негативное влияние гипергликемии при более длительном наблюдении.

В масштабном наблюдении почти 8 тысяч больных с острым инфарктом миокарда [134] было показано, что при впервые выявленном СД или предиабете смертность в течение 52 месяцев наблюдения была сопоставима с таковой у пациентов с известным СД (35 % и 26 % против 19 % в группе без диабета, $p < 0,001$). Более того, впервые диагностированный СД являлся независимым предиктором долгосрочной смертности (ОШ 1,72; $p = 0,001$). Эти данные подчеркивают необходимость активного скрининга нарушений углеводного обмена у кардиохирургических пациентов и своевременного начала сахароснижающей терапии.

В когорте, перенесших первичное КШ в Стокгольме (Швеция) в 2005–2013 годах, анализировалась связь между предоперационными нарушениями

метаболизма глюкозы и десятилетней выживаемостью у 497 пациентов [192]. Все пациенты без ранее диагностированного диабета прошли ПГТТ перед операцией, как и в нашем случае. Ключевым выводом исследования стало отсутствие статистически значимых различий в долгосрочной выживаемости между группами по данным многофакторного анализа. Кумулятивная десятилетняя выживаемость составила 77 % в группе нормогликемии, 83 % при предиабете и 71 % у пациентов с впервые выявленным диабетом, различия не достигали статистической значимости после корректировки на сопутствующие факторы [192]. Возможно, сама по себе прямая реваскуляризация миокарда и последующее наблюдение могут нивелировать потенциально негативное влияние нарушений углеводного обмена на долгосрочный прогноз [107].

Ряд исследований, по большей части, метааналитических, сравнивающих стратегии реваскуляризации у пациентов с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий, последовательно указывают на преимущества коронарного шунтирования (КШ) перед чрескожными коронарными вмешательствами [68, 146, 158, 160, 161]. ЧКВ ассоциировалось с повышенным риском БССС (ОШ 1,59; 95 % ДИ 1,38–1,85), сердечной смерти (ОШ 1,76; 95 % ДИ 1,11–2,80), инфаркта миокарда (ОШ 1,98; 95 % ДИ 1,53–2,57) и повторной реваскуляризации (ОШ 2,61; 95 % ДИ 2,08–3,29). При этом в долгосрочном периоде отмечалось значимое увеличение риска общей смертности после ЧКВ (ОШ 1,32; 95 % ДИ 1,04–1,67), тогда как КШ ассоциировалось с более высокой частотой инсультов в среднесрочном периоде (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,23–0,66) [68].

Наличие СД увеличивало вероятность смерти в течение 1 года после чрескожного вмешательства (ОШ 1,87; $p = 0,002$), а также ассоциировалось с повышенным риском развития MACE (ОШ 1,57; $p < 0,001$) и необходимостью повторной реваскуляризации миокарда (ОШ 1,51; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена при метаанализе данных почти 140 тысяч пациентов [146]. При долгосрочном наблюдении после ЧКВ СД 2 типа являлся независимым предиктором повышенной смертности (ОШ 1,64; $p < 0,001$).

Анализ показал, что СД достоверно ассоциировался с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ОШ 1,30; $p = 0,0004$) и инсульта (ОШ 1,86; $p = 0,02$). Сахарный диабет выступал значимым предиктором БССС/МАСЕ (ОШ 1,79; $p < 0,001$) и повторной реваскуляризации (ОШ 1,38; $p < 0,001$) [146]. Результаты этого метаанализа совпадают с нашими данными по срокам наблюдения и схожему влиянию СД на отдаленные неблагоприятные события, хотя и рассматривают чрескожные коронарные вмешательства.

Полученные результаты собственного исследования свидетельствуют о том, что выявленные нарушения углеводного обмена оказывают существенное негативное влияние на среднеотдаленные результаты коронарного шунтирования [9, 30]. Пациенты с любым НУО имели достоверно более низкую кумулятивную выживаемость и свободу от больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой нормогликемии. Сахарный диабет 2 типа и предиабет, выявленные перед коронарным шунтированием, являлись независимыми предикторами смерти от всех причин, сердечно-сосудистых событий при четырехлетнем наблюдении после операции.

ГЛАВА 9 ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ В АСПЕКТЕ СВЯЗИ С ПРОГНОЗОМ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ. НЕПРЕРЫВНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ ИНФУЗИЯ ИНСУЛИНА КАК СПОСОБ ОПТИМАЛЬНОГО ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

9.1 Вариабельность периоперационной гликемии в группах с разным гликемическим статусом и непосредственные результаты коронарного шунтирования

Проанализированы данные периоперационной гликемии пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в 2016–2018 годах. Анализ включал показатели колебаний (вариабельности) гликемии, за 7–14 дней до операции, в первые сутки и на 5–7-е сутки после операции. Выборка исследования составила 1021 пациента для анализа госпитального этапа, подробная схема формирования этой выборки и общая характеристика пациентов описана в главах 2 и 7. Для анализа среднеотдаленного этапа после КШ выборка составила 693 пациента, она подробно описана в главе 8 настоящей диссертации.

Четырехточечное измерение глюкозы в стационаре в капиллярной крови (гликемический профиль) как минимум 1 раз до КШ и 1 раз после КШ в отделении кардиохирургии проводилось у всех пациентов с СД, а также у части пациентов с нормогликемией и предиабетом для дополнительного контроля [76].

Показатели гликемического профиля перед КШ и на 5–7-е сутки после КШ показатели натощак и после еды закономерно повышались от группы нормогликемии к группе СД с значимыми различиями ($p < 0,001$) между всеми группами (таблицы 9.1, 9.2). По результату гликемического профиля медианы послеоперационных показателей гликемии пациентов укладывались в целевые значения (6,1–10,0 ммоль/л). Заслуживает внимания то, что на 5–7 сутки после

КШ сохранялась пограничная гипергликемия даже у пациентов без НУО – верхний квартиль глюкозы натощак по результату гликемического профиля в группе без НУО – 6,5 ммоль/л, в группе предиабета – 7,1 ммоль/л. Следует отметить, что для постановки диагноза НУО не могут использоваться показатели, полученные ранее чем через 4 недели после хирургической операции или иного серьезного стресса. Рекомендовано реклассифицировать НУО не ранее, чем через 4–12 недель после выздоровления и устранения вероятной причины гипергликемии [1].

Таблица 9.1 – Предоперационные показатели гликемического профиля, капиллярная кровь, ммоль/л, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Без НУО	Группа 2 Предиабет	Группа 3 СД 2	р
Гликемический профиль: глюкоза натощак (7:00)	5,1 [4,7; 5,4]	5,9 [5,1; 6,5]	6,8 [5,8; 8,1]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Гликемический профиль: через 2 ч после завтрака (11:00)	5,6 [5,0; 6,1]	7,8 [6,5; 9,3]	10,0 [8,4; 12,1]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Гликемический профиль: через 2 ч после обеда (16:00)	6,3 [5,1; 7,5]	7,4 [6,3; 8,8]	9,5 [7,4; 11,4]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Гликемический профиль: через 2 ч после ужина (20:00)	5,3 [5,2; 5,4]	6,9 [6,0; 7,8]	7,9 [6,4; 9,9]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Среднее значение постпрандиальной глюкозы до КШ	5,7 [5,3; 6,5]	8,6 [7,9; 8,6]	9,1 [7,9; 10,4]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$

Все медианные показатели глюкозы во всех точках гликемического профиля (в 7.00, 11.00, 16.00, 20.00) как до, так и после КШ также были значимо выше в группе СД в сравнении с группой предиабета и нормогликемии ($p < 0,001$ во всех случаях). Среднее значение постпрандиальной гликемии также различалось между двумя группами как до, так и после операции ($p < 0,001$ во всех случаях).

Таблица 9.2 – Показатели гликемического профиля на 5–7-е сутки после операции, ммоль/л, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Без НУО	Группа 2 Предиабет	Группа 3 СД 2	p
Гликемический профиль: глюкоза натощак (7:00)	5,8 [5,1; 6,5]	6,2 [5,4; 7,1]	7,2 [6,3; 8,9]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Гликемический профиль: через 2 ч после завтрака (11:00)	5,3 [4,9; 5,9]	7,4 [6,2; 8,3]	9,9 [8,0; 12,1]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Гликемический профиль: через 2 ч после обеда (16:00)	6,4 [5,7; 7,3]	7,5 [6,5; 8,4]	9,4 [7,7; 12,0]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Гликемический профиль: через 2 ч после ужина (20:00)	5,7 [5,1; 6,3]	6,9 [6,1; 8,2]	8,3 [6,8; 10,8]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$
Среднее значение постпрандиальной глюкозы 5–7-е сутки	5,9 [5,5; 6,3]	7,3 [6,5; 8,4]	9,2 [7,7; 11,5]	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$

Анализ гликемии в первые сутки (24 часа) после коронарного шунтирования выявил стойкую гипергликемию с медианными значениями глюкозы, превышающими 10 ммоль/л в большинстве временных точек как в

группе предиабета, так и при СД 2 типа (рисунок 9.1). Максимальные уровни гликемии наблюдались в интервале 8–12 часов после операции, достигая 11–12 ммоль/л при предиабете и 13–15 ммоль/л при СД 2 типа ($p < 0,001$ для межгрупповых сравнений). Показатели группы нормогликемии чаще находились в пределах 10 ммоль/л. Особое внимание обращает на себя схожесть гликемических профилей групп 2 и 3: показатели при предиабете часто приближались к диабетическим значениям, особенно в интервал от 8 до 12 часов после операции (различия с группой без НУО: $p = 0,005–0,012$). Данные демонстрируют значимую гипергликемию, связанную с хирургическим стрессом, даже у пациентов с начальными НУО.

В таблице 9.3 представлены показатели вариабельности гликемии в первые сутки после коронарного шунтирования. Средний уровень глюкозы, максимальные значения гликемии демонстрировали четкую зависимость от тяжести углеводных нарушений: минимальные значения отмечались в группе без НУО, промежуточные – при предиабете, и максимальные у пациентов с СД 2 типа, различия между всеми тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Показатели вариабельности гликемии, оцениваемые по стандартному отклонению и размаху колебаний уровня глюкозы, последовательно возрастали от группы с нормогликемией к группе предиабета и достигали максимальных значений в группе с СД 2 типа, все выявленные межгрупповые различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают прогрессирующее ухудшение гликемического контроля в раннем послеоперационном периоде по мере развития тяжести НУО.

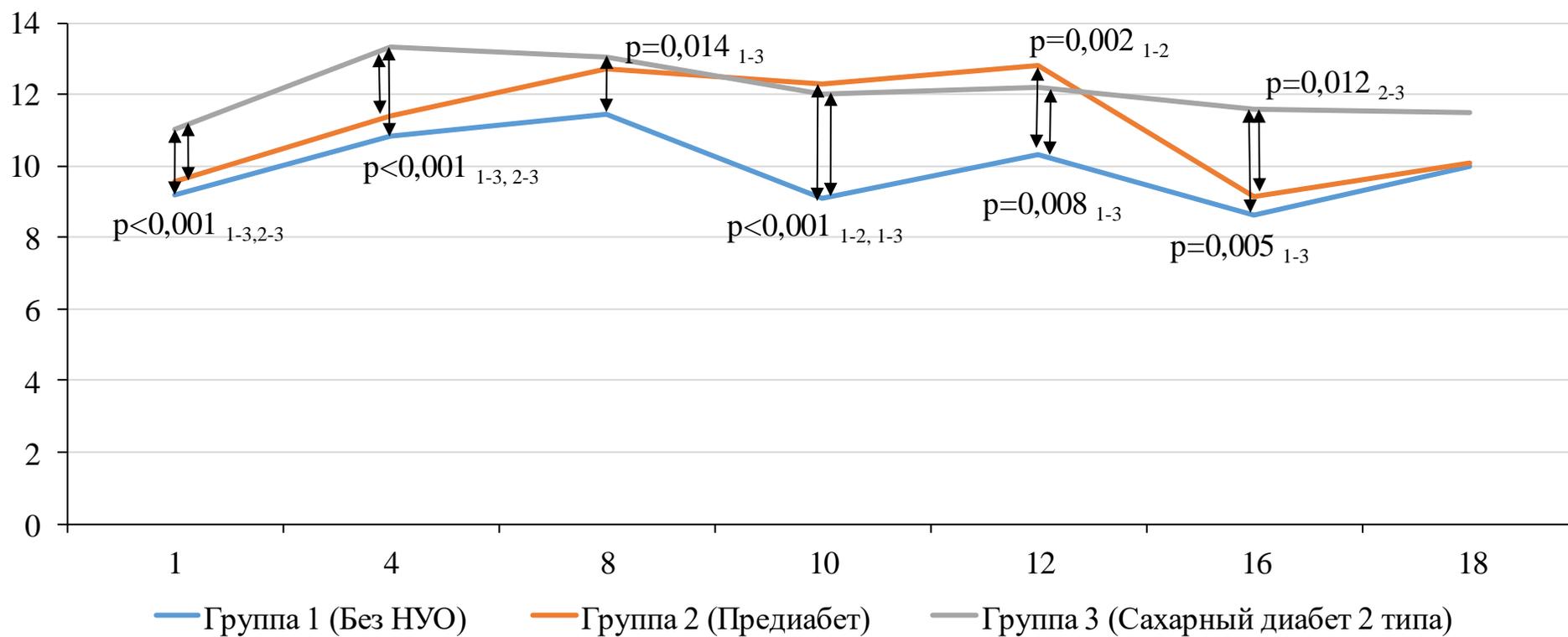


Рисунок 9.1 – Колебания гликемии в первые 24 часа после операции в трех группах

Таблица 9.3 – Показатели вариабельности гликемии в первые сутки после коронарного шунтирования, ммоль/л, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 Без НУО (n = 413)	Группа 2 Предиабет (n = 329)	Группа 3 СД 2 (n = 284)	p
Средняя гликемия в 1-е сутки в ОРИТ	10,0 [9,2; 10,8]	10,5 [9,4; 11,5]	12,2 [10,8; 13,8]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Стандартное отклонение глюкозы	1,4 [0,9; 2,0]	1,9 [1,5; 2,6]	2,4 [1,6; 3,3]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Максимальное значение глюкозы	11,3 [10,1; 12,8]	12,2 [11,4; 14,0]	15,2 [13,0; 17,6]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Минимальное значение глюкозы	7,4 [6,4; 9,3]	7,9 [6,9; 9,3]	9,3 [7,8; 10,7]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001
Размах колебаний гликемии	2,9 [1,9; 4,2]	4,4 [3,1; 5,9]	5,9 [3,5; 8,3]	p _{1/2} < 0,001 p _{2/3} < 0,001 p _{1/3} < 0,001

Средняя гликемия в первые сутки выше 10,0 ммоль/л наблюдалась у 53 % пациентов СД, 47,2 % пациентов с предиабетом и 30,0 % пациентов с нормогликемией. У 23 % пациентов СД и 8,3 % пациентов с предиабетом имела место выраженная гипергликемия – средние показатели превышали 13,9 ммоль/л (рисунок 9.2).

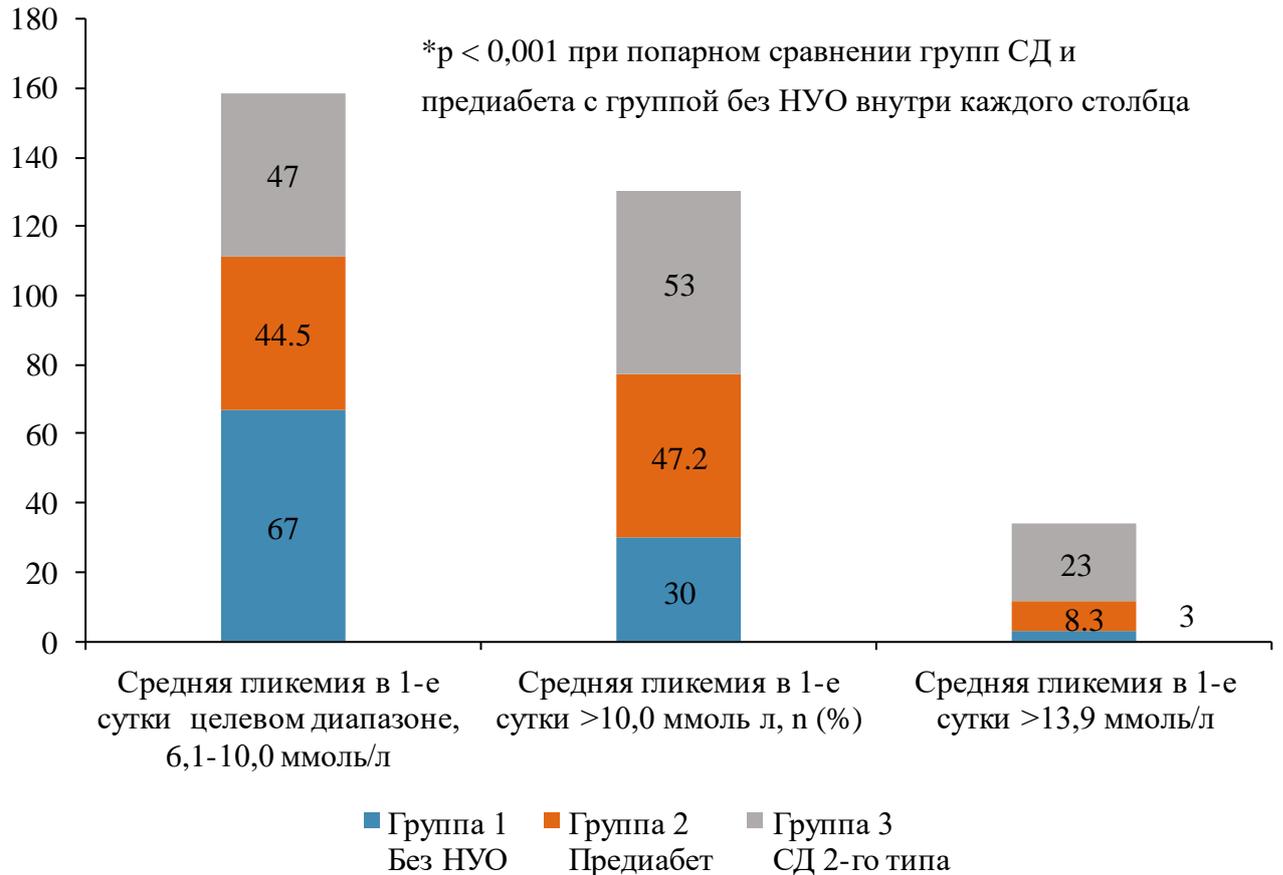


Рисунок 9.2 – Средняя фактическая гликемия в 1-е сутки после коронарного шунтирования

Полученные данные подчеркивают необходимость расширенного мониторинга гликемии не только у пациентов с СД, но и при предиабете в раннем послеоперационном периоде, поскольку даже начальные НУО могут приводить к выраженной и пролонгированной гипергликемии после хирургического стресса.

Результаты регрессионного анализа выявили значимые ассоциации между различными показателями гликемического контроля и послеоперационными осложнениями КШ. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали показатели, характеризующие острую гипергликемию в раннем послеоперационном периоде.

В таблицах 9.4 и 9.5 представлены краткие результаты многофакторного анализа, все значения приведены с поправкой на пол и возраст. Подробное описание госпитальных осложнений проведено в главе 7 (раздел 7.3).

Таблица 9.4 – Предикторы госпитальных БССС (инфаркт /инсульт/смерть), связанные с гликемией, результаты регрессионного анализа

Предикторы	Исход: Большие ССС		
	ОШ	95 % ДИ	p
НвА1с перед КШ	1,593	1,126; 2,254	0,008
Средняя гликемия в 1-е сутки	1,343	1,137; 1,586	< 0,001
Средняя гликемия в 1-е сутки >13,9 ммоль/л	4,409	1,535; 12,665	0,006
Стандартное отклонение глюкозы в 1-е сутки	1,516	1,178; 1,950	0,001
Наибольшее значение глюкозы в 1-е сутки	1,204	1,092; 1,329	< 0,001
Размах колебаний гликемии в 1-е сутки	1,174	1,068; 1,291	0,001
Глюкоза через 5 часов после КШ	1,561	1,090; 2,236	0,014
Глюкоза через 10 часов после КШ	1,262	1,068; 1,491	0,006
Глюкоза через 15 часов после КШ	1,426	1,012; 2,009	0,039

В отношении госпитальных больших сердечно-сосудистых событий (БССС), включающих ИМ, ОНМК или смерть, наиболее выраженные ассоциации наблюдались с показателями гликемии первых послеоперационных суток. Средний уровень глюкозы при повышении на 1 ммоль/л связан с увеличением риска БССС на 34,1 (ОШ = 1,343; $p < 0,001$). Глюкоза крови через 5, 10 и 15 часов после завершения операции также показала устойчивую прямую ассоциацию с риском госпитальных БССС (ОШ 1,561; 1,262 и 1,426 соответственно; $p = 0,014$, $p = 0,006$ и $p = 0,039$ соответственно). Выраженная пролонгированная гипергликемия в 1-е сутки (средний уровень глюкозы > 13,9 ммоль/л) демонстрировали наиболее сильную связь с неблагоприятными исходами – при ее наличии риск БССС повышался в 4,4 раза (ОШ = 4,409; $p = 0,006$). Важно отметить,

что вариабельность гликемии, оцениваемая по стандартному отклонению (ОШ = 1,516; $p = 0,001$) и размаху колебаний (ОШ = 1,174; $p = 0,001$), также показала статистически значимую ассоциацию с развитием БССС.

Уровень HbA1c перед операцией (ОШ = 1,593; $p = 0,008$) ассоциировался с повышенным риском БССС, тогда как другие показатели долгосрочного гликемического контроля не продемонстрировали значимой связи с исходами.

Таблица 9.5 – Предикторы серьезных госпитальных осложнений, результаты регрессионного анализа

Предикторы	Исход: серьезные ССО		
	ОШ	95 % ДИ	p
Средняя гликемия в 1-е сутки	1,157	1,047; 1,278	0,004
Средняя гликемия в 1-е сутки >13,9 ммоль/л	2,012	1,112; 3,642	0,020
Наибольшее значение глюкозы в 1-е сутки	1,075	1,015; 1,139	0,014
Глюкоза через 1 час после КШ	1,098	1,005; 1,199	0,036
Глюкоза через 10 часов после КШ	1,152	1,026; 1,294	0,015

При анализе серьезных госпитальных осложнений были выявлены сходные закономерности, но предикторов, связанных с гликемией, было меньше и связи были слабее. Средний уровень гликемии в первые сутки (ОШ = 1,157; 95 % ДИ: 1,047-1,278; $p = 0,004$) и эпизоды выраженной гипергликемии (ОШ = 2,012; 95 % ДИ: 1,112-3,642; $p = 0,020$) сохраняли статистически значимую ассоциацию с осложнениями при поправке на пол и возраст. Пиковые значения глюкозы (ОШ = 1,075; 95 % ДИ: 1,015-1,139; $p = 0,014$) и ранние послеоперационные измерения (через 1 и 10 часов после КШ; ОШ = 1,098 и 1,152 соответственно; $p < 0,05$) также демонстрировали значимые ассоциации.

Следует отметить, что глюкоза натощак при поступлении, данные перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и гликемический профиль вне острых состояний не показали значимой ассоциации с изучаемыми исходами.

9.2 Непрерывная внутривенная инфузия инсулина у больных сахарным диабетом как способ оптимального периоперационного контроля гликемии: одноцентровое открытое когортное исследование

Проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование. В исследование включены пациенты с установленным сахарным диабетом 2 типа ($n = 285$), перенесшие плановое КШ в хирургической клинике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 1 мая 2016 года по 1 мая 2018 года и зарегистрированные в регистре КШ. За указанный период выполнено 1372 операции, из которых отобрано 1023 случая с известным гликемическим статусом. После исключения двух пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 736 пациентов без СД сформирована финальная выборка из 285 пациентов с верифицированным диагнозом СД 2 (рисунок 9.3). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное добровольное согласие. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом НИИ (выписка из протокола № 7 от 27 апреля 2016 г.) [73].

В первые сутки после КШ все пациенты с уровнем глюкозы выше целевых значений получали инсулинотерапию короткого действия при поступлении в ОРИТ, которая осуществлялась либо болюсно (внутривенно и подкожно), либо в виде непрерывной внутривенной инфузии (НВИИ). Целевой диапазон гликемии (6,1-10 ммоль/л) поддерживался в соответствии с действующими на тот момент времени клиническими рекомендациями [3].

Пациенты были открыто рандомизированы в группу НВИИ (Группа 1) или группу стандартного гликемического контроля (Группа 2) в соотношении 1:4. Режим инсулинотерапии определялся лечащим реаниматологом методом случайного распределения в соответствии с этим соотношением.

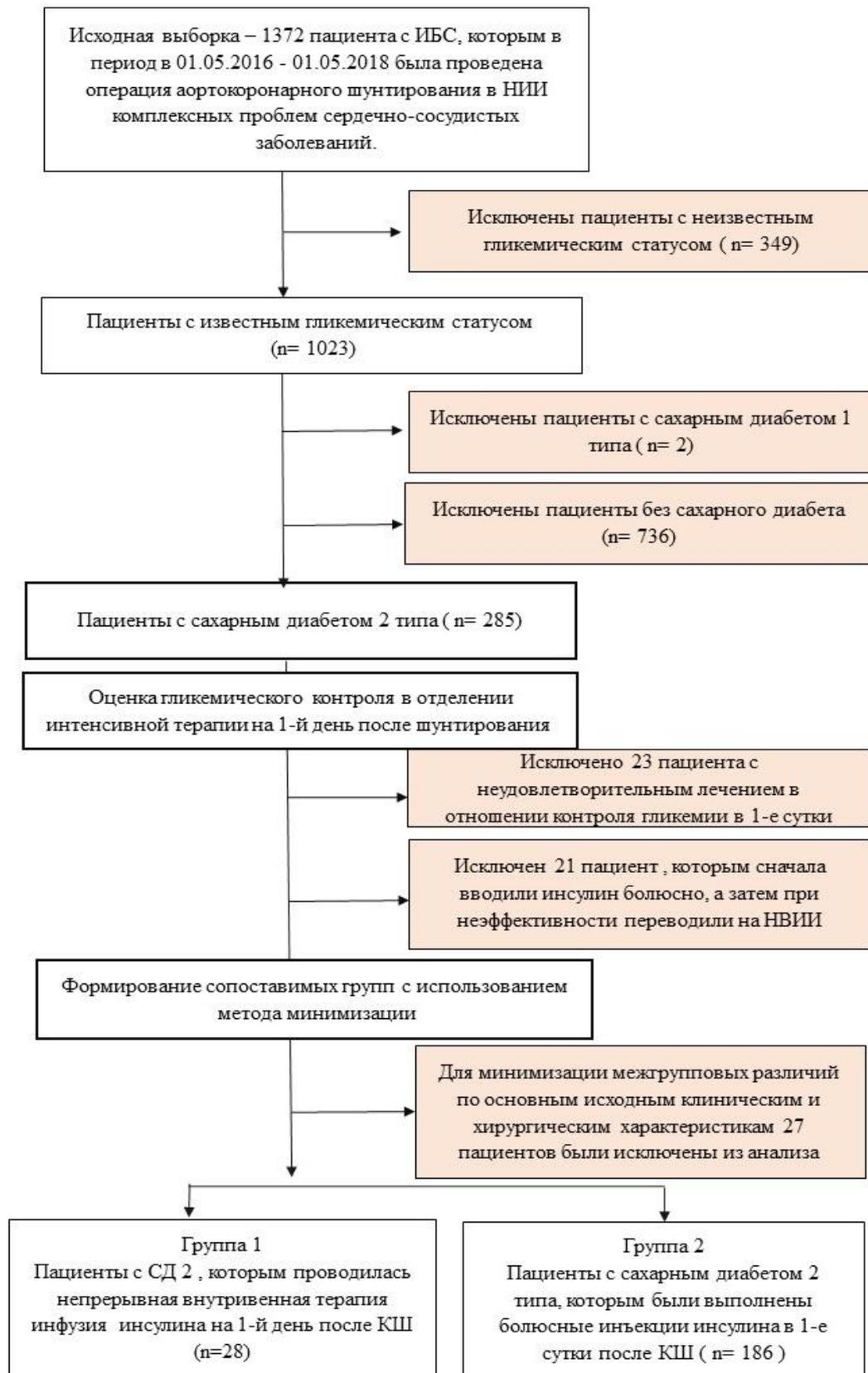


Рисунок 9.3 – Схема включения пациентов в подисследование по контролю гликемии в 1-е сутки после коронарного шунтирования

В группе стандартного контроля болюсное введение инсулина короткого действия осуществлялось по показаниям в эквивалентных внутривенных и подкожных дозах (например, 6 ЕД в/в + 6 ЕД п/к в 18.00). Протокол НВИИ соответствовал национальным рекомендациям [3]. После перевода в кардиохирургическое отделение все пациенты переводились на подкожную инсулинотерапию (инсулин короткого действия или комбинация инсулинов короткого и среднего действия) под контролем эндокринолога.

Последующее формирование групп сравнения проводилось в соответствии с критериями, описанными ниже. Из данного исследования были исключены пациенты, у которых в первые сутки в ОРИТ сначала выполнялись болюсные инъекции инсулина короткого действия, а в случае их неэффективности при выраженной гипергликемии (глюкоза $>13,9$ ммоль/л более двух раз подряд) была подключена НВИИ ($n = 34$). Также были исключены пациенты, у которых, несмотря на значительное превышение целевых уровней гликемии, не вводился инсулин или вводился в неадекватно малых дозах, они расценены как пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии ($n = 37$). Всего в окончательный анализ вошли 214 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 28 из которых получали НВИИ и 186 – болюсную инсулинотерапию в качестве управления гликемией.

Составление групп сравнения проводилось с использованием метода минимизации, который заключался в распределении участников исследования по группам, получающим разное вмешательство, таким образом, чтобы они имели минимальные различия по основным клиническим параметрам: пол, возраст, оценка операционного риска по EuroSCORE II, длительность операции КШ, сочетанные операции, функциональный класс ХСН и стенокардии до КШ, функция почек, исходные показатели гликемии [76].

Старт НВИИ начинался с уровня глюкозы ≥ 10 ммоль/л, прекращалась инфузия при уровне $< 3,9$ ммоль/л. Приготовление раствора, техника инфузии, коррекция скорости инфузии инсулина соответствовала текущим клиническим

рекомендациям [3], представлены в Приложении А. НВНН проводили через отдельный инфузомат с применением раствора инсулина короткого действия с концентрацией 1 ед/1 мл 0,9 % Na. Определяли гликемию, как рекомендовано, 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне (стабильная гликемия в пределах 6,1-10,0 ммоль/л минимум 4 часа); далее проводилось определение 1 раз в 2 часа при стабильных целевых показателях [76].

Рассчитывали индивидуальный средний уровень глюкозы (среднее арифметическое) и ее вариабельность (путем вычисления среднеквадратического отклонения) в течение первых суток (24 часов) после коронарного шунтирования, время считалось с момента перевода из операционной в ОРИТ. Определяли размах колебаний гликемии или амплитуду гликемической экскурсии, показатель колебаний уровня глюкозы в крови, соответствующий разнице между максимальным и минимальным уровнями глюкозы в крови за первые послеоперационные сутки. Оценивалась доля пациентов с гипогликемией (любой эпизод гликемии ниже 3,9 ммоль/л (70 мг/дл) и доля пациентов со средним уровнем глюкозы первых суток: 1) в диапазоне 6,1-10,0 ммоль/л (140-180 мг/дл), 2) выше 10 ммоль/л (180 мг/дл) 3) выше 13,9 ммоль/л (250 мг/дл) [76].

Исследовались частота госпитальных послеоперационных осложнений и их предикторы. К серьезным госпитальным осложнениям КШ отнесены любые случаи госпитальной смерти, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки, чрескожное коронарное вмешательство по поводу возникшего острого коронарного синдрома в течение госпитализации после КШ, нарушения ритма, инсульт, неотложные операции на артериях нижних конечностей в связи с декомпенсацией ишемии (1 случай), синдром полиорганной недостаточности, применение экстракорпоральной гемокоррекции, желудочно-кишечные кровотечения, осложнения послеоперационной раны (диастаз краев раны, некроз краев раны, гнойные раневые осложнения, потребовавшие вторичной хирургической обработки раны с наложением швов, рестернотомия по поводу стерномедиастинита или кровотечения). В качестве значимых осложнений

учитывались все вышеперечисленные серьезные осложнения, а также транзиторные ишемические атаки, пневмонии, дыхательная недостаточность, пневмония, пункция плевральной полости по поводу гидроторакса или пневмоторакса. Временные рамки для оценки результатов лечения с точки зрения целевых значений гликемии были ограничены первыми 24 часами после КШ, в течение которых применялась НВИИ. Временные рамки для оценки послеоперационных исходов – от момента проведения КШ до выписки из стационара, но не позднее, чем через 30 дней после операции.

Общая характеристика пациентов в группах НВИИ и стандартной терапии представлена в таблице 9.6. В обеих группах большинство составили мужчины, группы не различались по медиане возраста, частоте впервые выявленного сахарного диабета, статусу курения, индексу массы тела. Группы были сопоставимы по функциональному классу стенокардии и сердечной недостаточности, частоте СС событий и оперативных вмешательств в анамнезе (таблица 9.7), поражению коронарного русла по данным КАГ, частоте стенозов брахиоцефальных артерий (таблица 9.8).

Таблица 9.6 – Демографические и клинические характеристики групп исследования и оценка риска по EuroSCORE II

Показатель	Группа 1 (НВИИ) n = 28	Группа 2 (Контроль) n = 186	p
Мужчины, n (%)	16 (57,1)	114 (61,3)	0,448
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	64,8 [60,3; 67,0]	64,2 [59,9; 69,0]	0,941
Индекс массы тела, Me [LQ; UQ]	27,8 [24,7; 31,1]	28,7 [25,9; 31,7]	0,577
Впервые выявленный СД 2, n (%)	5 (17,8)	54 (29,0)	0,217
Хроническая болезнь почек	3 (10,7)	19 (9,7)	0,873
Курит на момент КШ, n (%)	0 (0)	6 (3,2)	0,717
EuroSCORE II (%), Me [LQ; UQ]	1,86 [1,04; 2,43]	1,69 [1,07; 2,17]	0,561

Таблица 9.7 – Сравнительная характеристика сердечно-сосудистого статуса пациентов в группах НВИИ и стандартной терапии, n (%)

Показатель	Группа 1 (НВИИ) n = 28	Группа 2 (Контроль) n = 186	p
Нестабильная стенокардия	0 (0)	2 (1,1)	0,994
Стенокардия ФК 2	18 (64,2)	91 (48,9)	0,345
Стенокардия ФК 3	6 (21,4)	36 (19,4)	0,786
ХСН ФК 2 NYHA	26 (92,9)	166 (89,2)	0,359
ХСН ФК 3 NYHA	2 (7,1)	15 (8,2)	0,313
ОНМК в анамнезе	2 (7,14)	10 (5,1)	0,653
ЧКВ в анамнезе	3 (10,7)	19 (10,2)	0,922
КШ в анамнезе	0 (0)	1 (0,5)	0,690

Таблица 9.8 – Основные данные предоперационных инструментальных и лабораторных обследований

Показатель	Группа 1 (НВИИ) n = 28	Группа 2 (Контроль) n = 186	p
Трехсосудистое поражение по данным КАГ, n (%)	16 (57,1)	94 (50,5)	0,514
Поражение ствола ЛКА, n (%)	4 (14,3)	25 (13,4)	0,861
Стенозы БЦА, n (%)	7 (25,0)	46 (25,3)	0,838
Фракция выброса ЛЖ, Me [LQ; UQ]	64,0 [50,0; 67,0]	62,0 [52,0; 66,0]	0,304
СКФ по СКД-ЕРІ, Me [LQ; UQ]	75,8 [71,6; 92,5]	91,9 [76,7; 99,0]	0,087
HbA1c перед КШ, Me [LQ; UQ]	7,4 [6,2; 8,8]	6,9 [6,0; 7,7]	0,224
Уровень глюкозы в крови натощак перед КШ, Me [LQ; UQ]	6,7 [5,3; 7,3]	7,3 [6,1; 8,7]	0,331

Две группы продемонстрировали сопоставимые исходные характеристики в отношении предоперационной терапии, включая схемы антигипергликемического лечения. Обе группы показали схожую частоту использования пероральных противодиабетических препаратов (метформин, сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты ГПП-1) и сопоставимые схемы введения инсулина как до, так и во время госпитализации, без статистически значимых различий (таблица 9.9). В соответствии с протоколом лечения общая 24-часовая потребность в инсулине была значимо выше в группе внутривенной инфузии, чем в группе болюсной терапии ($p < 0,001$) [73].

Таблица 9.9 – Предоперационная медикаментозная терапия в группах с разным контролем послеоперационной гликемии, n (%)

Показатель	Группа 1 (НВИИ) n = 28	Группа 2 (Контроль) n = 186	p
Блокаторы РАС	28 (100,0)	185 (99,5)	0,938
β-блокаторы	25 (89,3)	168 (90,3)	0,765
Антагонисты кальция	19 (67,8)	124 (66,7)	0,806
Статины	25 (89,3)	167 (89,8)	0,801
АМКР	15 (53,6)	102 (54,8)	0,435
Пероральные препараты для лечения СД 2	22 (78,6)	133 (71,5)	0,296
Метформин	14 (50,0)	92 (49,5)	0,765
Препараты сульфонилмочевины	13 (46,4)	84 (45,1)	0,533
Ингибиторы ДПП-4	2 (7,1)	13 (7,0)	0,939
Ингибиторы НГЛТ-2	1 (3,6)	4 (2,7)	0,836
Агонисты ГПП-1	1 (3,6)	3 (1,6)	0,972
Инсулин догоспитально	4 (14,2)	26 (14,5)	0,804
Инсулин госпитально	14 (50,0)	91 (48,9)	0,704
Суммарная доза инсулина в 1-е сутки после КШ, ЕД, Ме [LQ; UQ]	38 [26,0; 61,0]	12,2 [0,0; 28,0]	< 0,001

Большинство операций выполнялось в условиях искусственного кровообращения (96,4 % vs 93,0 %, $p = 0,689$). Обе группы были сопоставимы по частоте операций с ИК, изолированному КШ (64,3 % vs 72,0 %, $p = 0,263$) и комбинированным вмешательствам (таблица 9.10).

Таблица 9.10 – Основные характеристики операции в группах с разным контролем послеоперационной гликемии

Показатель	Группа 1 (НВИИ) n = 28	Группа 2 (Контроль) n = 186	p
КШ в условиях ИК, n (%)	27 (96,4)	173 (93,0)	0,689
КШ на работающем сердце, n (%)	1 (3,6)	13 (6,9)	0,263
Изолированное КШ, n (%)	18 (64,3)	134 (72,0)	0,263
Сочетанные операции, n (%)	10 (35,7)	52 (27,9)	0,383
Время пережатия аорты, Ме [LQ; UQ]	58,0 [42,0; 78,0]	55,0 [44,0; 70,0]	0,847
Общая длительность операции, часов, Ме [LQ; UQ]	3,5 [3,2; 4,5]	3,4 [3,2; 4,2]	0,250
Длительность ИК, мин, Ме [LQ; UQ]	80,0 [68,0; 117,0]	87,5 [70,5; 107,0]	0,618
Длительность ИВЛ, часы, Ме [LQ; UQ]	7,0 [5,0; 9,0]	6,9 [5,0; 10,0]	0,932
Длительность пребывания в ОРИТ, часы, Ме [LQ; UQ]	22,0 [21,0; 43,0]	21,6 [19,6; 33,0]	0,121
Длительность пребывания в ОРИТ, дни, Ме [LQ; UQ]	0,90 [0,87; 1,80]	0,90 [0,76; 1,70]	0,190

Временные параметры (окклюзия аорты, длительность ИК, операции, ИВЛ и пребывание в ОРИТ) также не имели значимых различий ($p > 0,05$). Таким образом, группы были однородны по хирургическим характеристикам, что позволяет сравнивать их исходы. Линейная диаграмма демонстрирует колебания гликемии в течение 24 часов после коронарного шунтирования в 2 группах (рисунок 9.4). Медиана глюкозы без гипогликемии была значительно ниже в группе НВИИ ($p = 0,013$, $p = 0,023$, $p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,044$ и $p = 0,043$ через 8, 9, 10, 12, 13 часов и 21 час после завершения КШ соответственно).

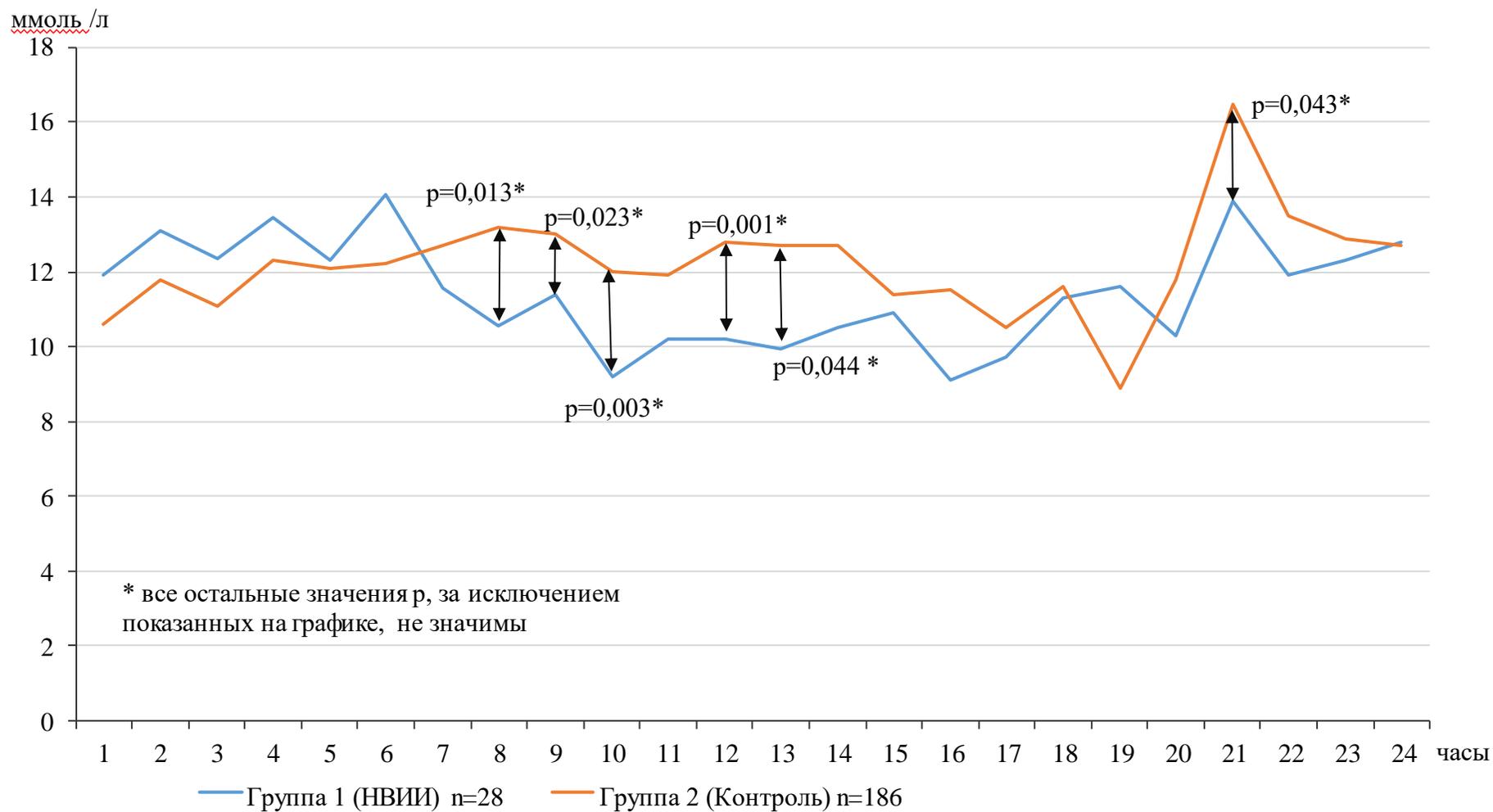


Рисунок 9.4 – Почасовые показатели глюкозы венозной крови в 1-е сутки после коронарного шунтирования

Показатели вариабельности гликемии представлены на рисунке 9.5. Наблюдалось более низкое среднее значение гликемии в первые сутки ($p = 0,043$). Максимальные значения уровня глюкозы в первые сутки между группами не различались, но минимальные значения были ниже в группе НВИИ ($p < 0,001$).

Средняя гликемия 1-х суток в целевом диапазоне 6,1–10,0 ммоль была у 39,3 % пациентов, получавших НВИИ, по сравнению с 28,0 % в контрольной группе, что предполагает тенденцию к лучшему контролю гликемии, которая не достигает значимости (рисунок 9.6). Однако значительная часть пациентов в обеих группах имела средний уровень глюкозы выше 10 ммоль /л (60,7 % и 72 % в группах 1 и 2 соответственно) [73].

Группа НВИИ продемонстрировала тенденцию к более низкой доле пациентов с выраженной гипергликемией ($>13,9$ ммоль /л) по сравнению с группой болюсного инсулина (7,1 % против 19,9 % соответственно; $p = 0,078$). Гипогликемии ($<3,9$ ммоль /л) были редкими и произошли исключительно в группе 2 (1,6 % случаев).

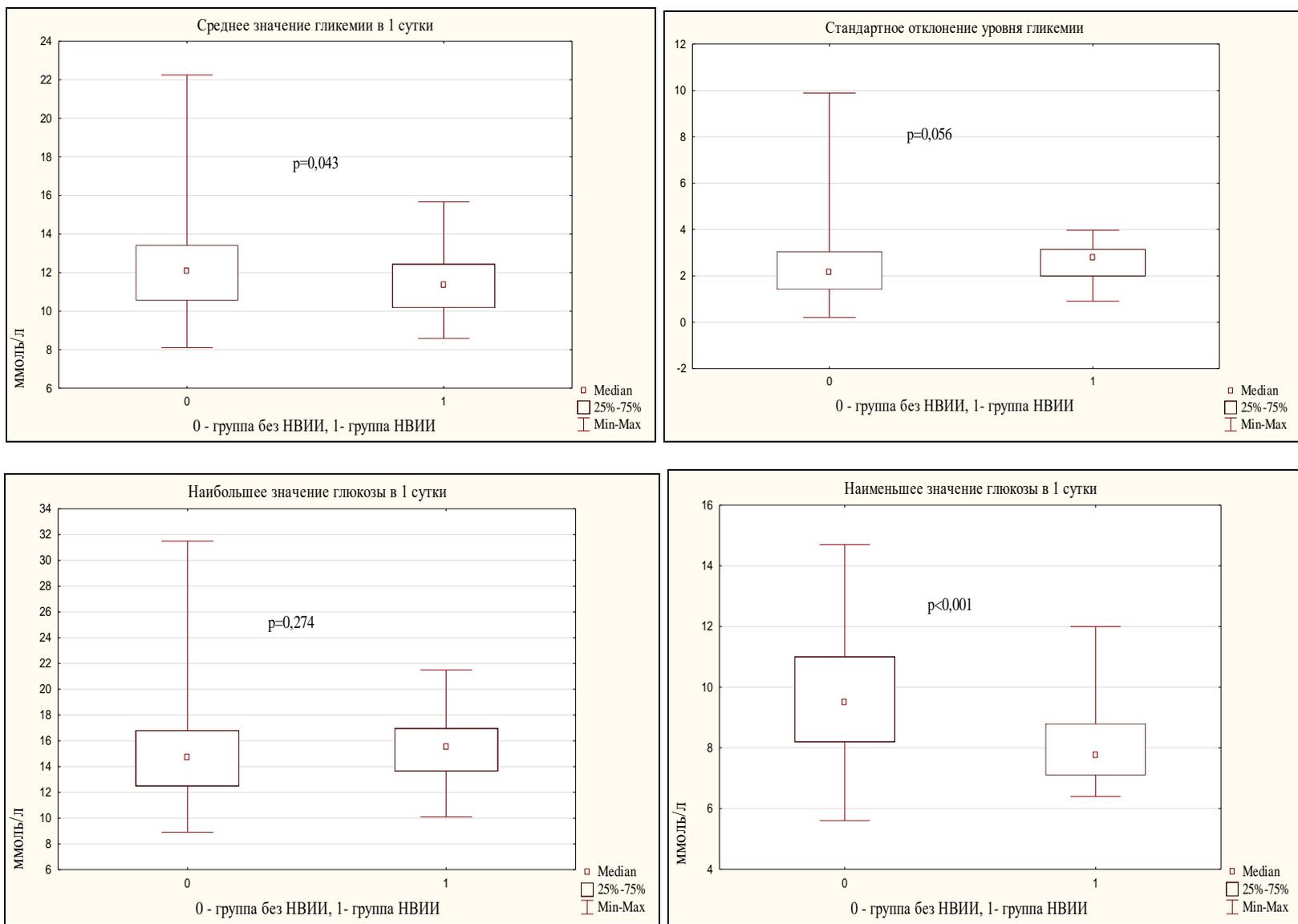


Рисунок 9.5 – Показатели вариабельности гликемии в группах в 1-е сутки после коронарного шунтирования

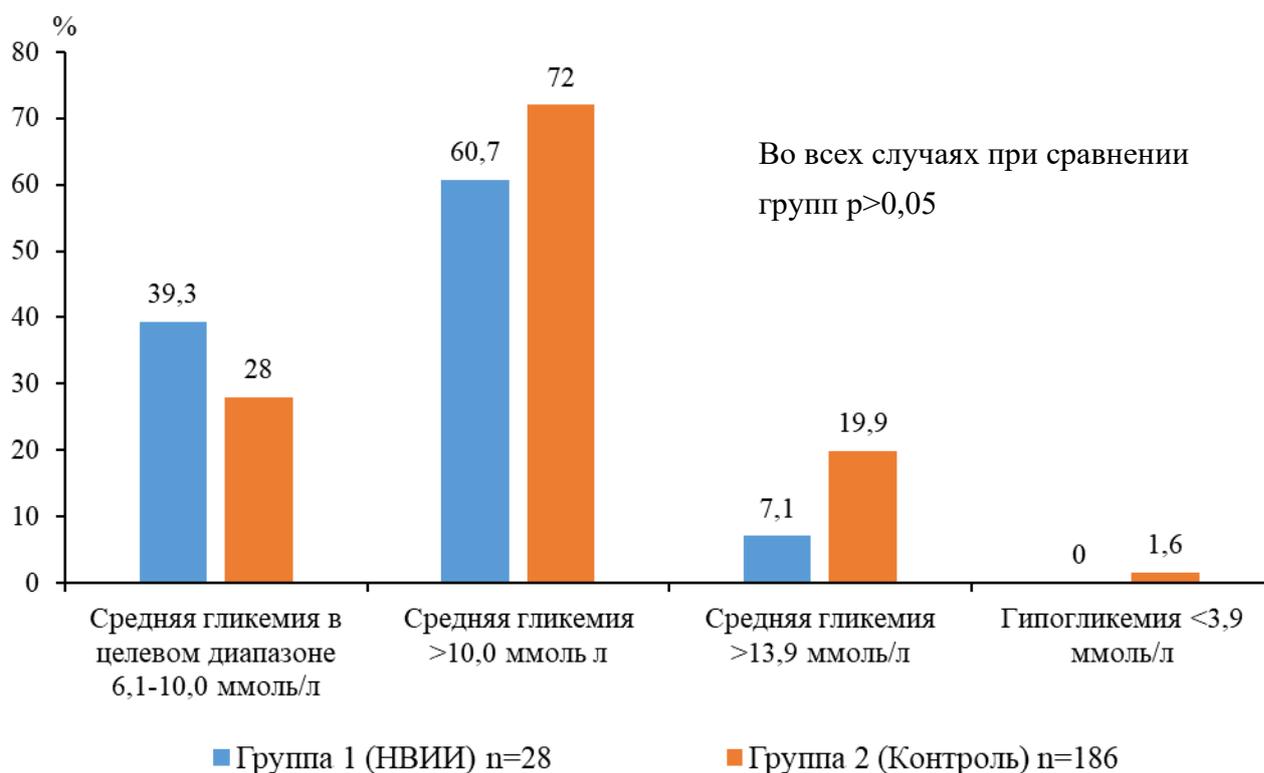


Рисунок 9.6 – Достижение и недостижение целевых значений гликемии в 1-е сутки после коронарного шунтирования

Подробный анализ госпитальных послеоперационных осложнений представлен на рисунках далее. Хотя статистически значимых различий в частоте осложнений между группами не наблюдалось, обе группы пациентов с диабетом продемонстрировали высокую частоту существенных и серьезных осложнений (примерно 50 % случаев; рисунок 9.7).

Обращает на себя внимание следующее: в группе НВИИ не регистрировалось таких осложнений, как смерть в стационаре, послеоперационный инсульт, инфаркт миокарда, синдром полиорганной недостаточности, необходимость применения экстракорпоральной гемокоррекции (рисунок 9.8).

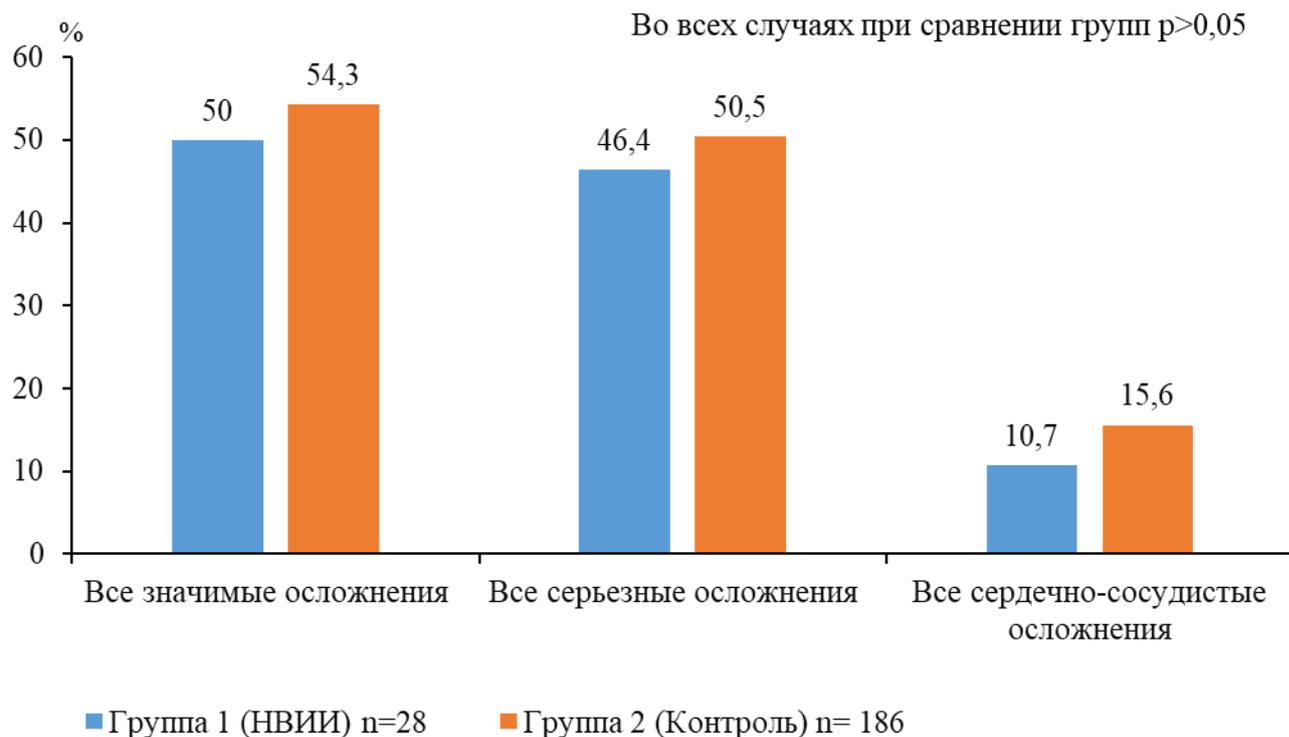


Рисунок 9.7 – Тенденция госпитальных осложнений в группах с непрерывной внутривенной инфузией и болюсным введением инсулина

Что касается раневых осложнений, в группе НВИИ не было случаев медиастинита, расхождения грудины, гнойных осложнений раны и некроза краев раны (рисунок 9.9). С точки зрения локализации осложнений, в этой группе также не было выявлено осложнений ран голени после забора аутовены, в то время как осложнения ран грудины наблюдались у 16,7 % пациентов группы 2 против 7,1 % пациентов группы 1 ($p > 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о тенденции к более благоприятным послеоперационным результатам у пациентов, получавших НВИИ в течение первых 24 часов. Однако эти межгрупповые различия не достигли статистической значимости, вероятно, из-за ограниченного количества проанализированных событий.

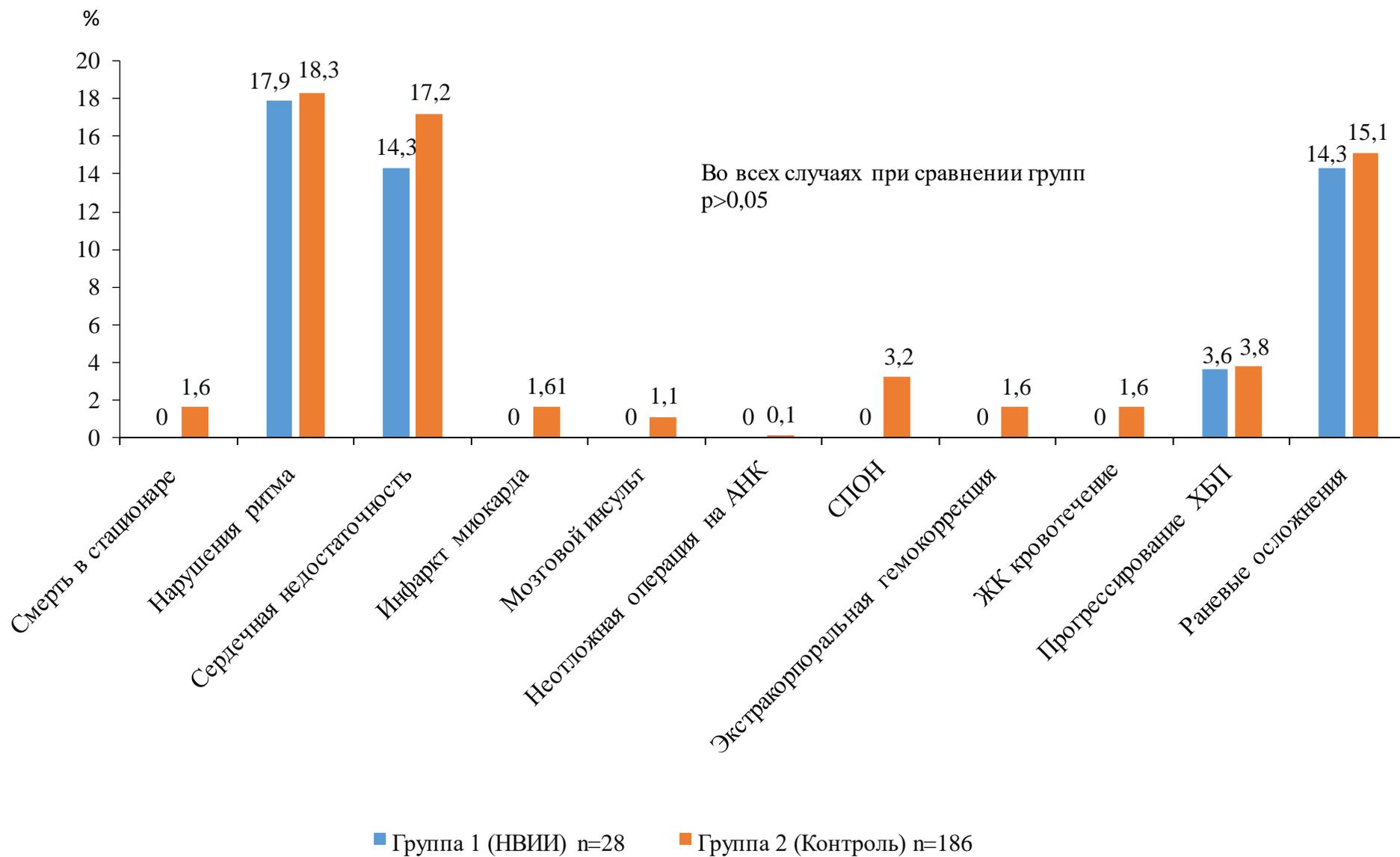


Рисунок 9.8 – Все послеоперационные госпитальные осложнения в двух группах



Рисунок 9.9 – Осложнения со стороны послеоперационной раны в двух группах

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием госпитальных осложнений, мы использовали бинарную логистическую регрессию. В модель были включены изучаемые гликемические показатели, полученные при мониторинге гликемического контроля в течение суток, а также способ инсулинотерапии в первые сутки после операции.

Только один из изучаемых показателей был связан с развитием как значимых осложнений, так и серьезных осложнений в моделях – средняя гликемия в 1-е сутки ($B = 0,185$, $p = 0,004$ и $B = 0,144$, $p = 0,019$ соответственно) (таблицы 9.11 и 9.12). Для этих моделей статистическая значимость составила $\chi^2(1) = 9,207$, $p = 0,002$ и $\chi^2(1) = 5,762$, $p = 0,016$ соответственно [73].

Таблица 9.11 – Результаты бинарной логистической регрессии: средняя гликемия в 1-е сутки – предиктор значимых госпитальных осложнений

Показатель	B	S.E.	Wald	df	Sig.	95 % C.I. for EXP(B)		
						Exp(B)	Lower	Upper
Средняя гликемия в 1-е сутки	0,185	0,064	8,430	1	0,004	1,204	1,062	1,364
Constant	-2,778	0,811	11,718	1	0,001	0,062		

Таблица 9.12 – Результаты бинарной логистической регрессии (метод прямого LR): средняя гликемия в 1-е сутки – предиктор серьезных госпитальных осложнений

Показатель	B	S.E.	Wald	df	Sig.	95 % C.I. for EXP(B)		
						Exp(B)	Lower	Upper
Средняя гликемия в 1-е сутки	0,144	0,062	5,471	1	0,019	1,155	1,024	1,304
Constant	-2,285	0,785	8,477	1	0,004	0,102		

9.3 Вариабельность гликемии как прогностический фактор при среднеотдаленном наблюдении после коронарного шунтирования

В данном разделе представлены результаты наблюдения за 693 пациентами (медиана срока наблюдения составила 4,2 года после КШ [LQ 3,75; UQ 5,0]) и анализ периоперационных показателей гликемии в аспекте их связи со среднесрочным прогнозом. Подробное описание формирования выборки и критерии БССС рассматриваются в главах 2 и 8. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия большого сердечно-сосудистого события.

У всех пациентов с СД определялся гликемический профиль до и после КШ. Кроме того, гликемический профиль был выполнен части пациентов без установленного СД в рамках скрининга НУО, когда других данных было недостаточно для установления диагноза или контроля углеводного обмена.

Глюкоза натощак по данным гликемического профиля была сопоставима между группами (таблица 9.13). Медианы постпрандиальных показателей в трёх точках гликемического профиля (11.00, 16.00 и 20.00) перед КШ не различались, как и усреднённое значение постпрандиальной глюкозы. При этом медианы глюкозы венозной крови натощак и HbA1c перед КШ были достоверно выше в группе с БССС ($p = 0,001$ и $p = 0,026$ соответственно, таблица 9.13). Показатели ПГТТ натощак и после нагрузки глюкозой статистически значимых различий между группами не выявили.

Таблица 9.13 – Предоперационные показатели обмена глюкозы в зависимости от среднеотдаленного прогноза, ммоль/л, Me [LQ; UQ]

Показатель	Есть БССС	Нет БССС	p
Глюкоза венозной крови натощак перед КШ	5,8 [5,2; 7,1]	5,6 [5,1; 6,1]	0,001
Гликемический профиль: глюкоза натощак (7:00)	6,9 [5,5; 8,1]	6,5 [5,7; 7,9]	0,439
Гликемический профиль: через 2 ч после завтрака (11:00)	10,1 [7,6; 12,2]	9,3 [7,6; 10,95]	0,400
Гликемический профиль: через 2 ч после обеда (16:00)	9,0 [7,3; 11,3]	9,5 [7,1; 11,3]	0,675
Гликемический профиль: через 2 ч после ужина (20:00)	8,0 [6,6; 9,8]	7,8 [6,4; 9,7]	0,524
Среднее значение постпрандиальной глюкозы	9,0 [7,2; 11,1]	8,7 [7,6; 10,2]	0,791
ПГТТ перед КШ: глюкоза натощак	5,0 [4,6; 5,6]	5,0 [4,5; 5,6]	0,826
ПГТТ перед КШ: через 2 ч после нагрузки	6,6 [5,8; 8,2]	6,7 [5,4; 8,2]	0,427
HbA1c, %	5,9 [5,3; 6,6]	5,6 [5,2; 6,2]	0,026

В таблице 9.14 представлены показатели вариабельности гликемии в первые сутки после КШ у пациентов с наличием и отсутствием БССС. Средний уровень гликемии в первые сутки после операции был достоверно выше у пациентов с БССС ($p = 0,035$). Вариабельность глюкозы, оцениваемая по стандартному отклонению, также оказалась значимо выше у пациентов с неблагоприятным

исходом по сравнению с группой без БССС ($p = 0,001$). Максимальные значения глюкозы и размах колебаний глюкозы был достоверно больше у пациентов с БССС по сравнению с группой без БССС ($p = 0,007$ и $p = 0,002$ соответственно) [73].

Таблица 9.14 – Показатели вариабельности гликемии в первые сутки после коронарного шунтирования в зависимости от среднеотдаленного прогноза, ммоль/л, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть БССС (n = 169)	Нет БССС (n = 524)	p
Средняя гликемия в первые сутки	11,8 [10,3; 13,3]	11,1 [10,0; 12,4]	0,035
Стандартное отклонение колебаний глюкозы	2,4 [1,8; 3,5]	1,8 [1,2; 2,9]	0,001
Максимальное значение глюкозы	14,7 [12,0; 17,6]	13,4 [11,3; 15,6]	0,007
Минимальное значение глюкозы	9,1 [7,6; 10,3]	8,9 [7,6; 10,0]	0,563
Размах колебаний глюкозы	5,6 [3,8; 8,2]	4,3 [2,6; 6,7]	0,002

Показатели глюкозы крови на 5–7-е сутки после КШ представлены в таблице 9.15. Медиана послеоперационной глюкозы натощак по данным гликемического профиля в четырех точках также была значимо выше у пациентов с БССС ($p = 0,010$). Постпрандиальная глюкоза через 2 часа после завтрака и ужина также была значимо выше в группе БССС ($p = 0,009$ и $p = 0,003$).

Среднее значение постпрандиальной глюкозы было более высоким в группе неблагоприятного прогноза ($p = 0,003$). Глюкоза венозной крови после КШ не различалась.

Таким образом, у пациентов с неблагоприятным исходом наблюдалась более выраженная периоперационная гипергликемия и повышенная вариабельность гликемии в первые сутки после КШ.

Таблица 9.15 – Показатели глюкозы крови на 5–7-е сутки коронарного шунтирования в зависимости от среднеотдаленного прогноза, ммоль/л, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Есть БССС	Нет БССС	p
Глюкоза венозной крови натощак (5–7-е сутки)	6,0 [5,6; 6,6]	5,8 [5,4; 6,45]	0,207
Гликемический профиль: глюкоза натощак (7:00)	7,2 [6,3; 9,2]	6,7 [5,8; 7,7]	0,010
Гликемический профиль: через 2 ч после завтрака (11:00)	9,7 [7,7; 12,8]	8,3 [6,4; 10,7]	0,002
Гликемический профиль: через 2 ч после обеда (16:00)	8,9 [7,4; 13,3]	8,4 [7,1; 10,6]	0,083
Гликемический профиль: через 2 ч после ужина (20:00)	8,7 [6,9; 11,4]	7,4 [6,6; 9,6]	0,009
Среднее значение постпрандиальной глюкозы	9,3 [7,8; 11,7]	8,2 [6,9; 10,1]	0,003

Логистический регрессионный анализ выявил значимые ассоциации между показателями гликемического контроля и неблагоприятным прогнозом при среднеотдалённом наблюдении. В таблицах 9.16–9.19 приведен краткий итог многофакторного анализа, все значения ОШ, 95 % ДИ, p для каждого предиктора представлены с учетом пола и возраста. Увеличение уровня HbA1c на 1 % сопровождалось достоверным повышением риска отдаленных больших сердечно-сосудистых событий на 26,3 % (ОШ 1,263; p = 0,039), увеличением вероятности инфаркта миокарда на 56,1 % (ОШ 1,561; p = 0,005).

Таблица 9.16 – Связанные с гликемией предикторы смерти от всех причин при среднеотдалённом наблюдении после коронарного шунтирования

Предикторы	Исход: смерть от всех причин		
	ОШ	95 % ДИ	p
Глюкоза венозная кровь при поступлении перед КШ	1,270	1,142–1,412	< 0,001
Средняя гликемия в 1-е сутки > 13,9 ммоль/л	2,756	1,288–5,895	0,009
Стандартное отклонение колебаний гликемии в 1-е сутки	1,373	1,112–1,695	0,003
Наибольшее значение глюкозы 1-х суток	1,121	1,043–1,204	0,002
Глюкоза через 10 часов после КШ	1,248	1,068–1,460	0,005
Суммарная доза инсулина в 1-е сутки	1,018	1,006–1,030	0,003
Размах колебаний гликемии в 1-е сутки	1,151	1,063–1,247	< 0,001
Среднее значение гликемии в 1-е сутки	1,199	1,066–1,348	0,002
Глюкоза на 5–7 день после КШ	1,255	1,053–1,497	0,011

Прирост предоперационного уровня глюкозы на 1 ммоль/л ассоциировался с повышением риска смерти на 27,0 % (ОШ 1,270; $p < 0,001$) и увеличением вероятности среднесрочных БССС на 24,5 % (ОШ 1,245; $p < 0,001$).

Гипергликемия в 1-е сутки также демонстрировали выраженные ассоциации с 4-х летним прогнозом. При средней гликемии >13,9 ммоль/л в 1-е сутки в 2,8 раза повышалась вероятность смерти от всех причин (ОШ 2,756; $p = 0,009$) и в 2,4 раза – вероятность БССС (ОШ 2,377; $p = 0,028$). Глюкоза через 10 часов после КШ при повышении на 1 ммоль/л ассоциировалась с увеличением риска смерти на 24,8 % (ОШ 1,248, $p = 0,005$), риска БССС на 33,0 % (ОШ 1,330; $p = 0,002$), риска ОНМК на 32,8 % (ОШ 1,328; $p = 0,016$). Все выявленные ассоциации представлены с поправкой на пол и возраст.

Таблица 9.17 – Предикторы больших сердечно-сосудистых событий при среднеотдалённом наблюдении после коронарного шунтирования

Предикторы	Исход: большие ССС		
	ОШ	95 % ДИ	p
Глюкоза при поступлении перед КШ	1,245	1,124-1,378	< 0,001
НbA1c перед КШ	1,263	1,011 – 1,579	0,039
Средняя гликемия в 1-е сутки	1,167	1,036 – 1,314	0,010
Средняя гликемия в 1-е сутки > 13,9 ммоль/л	2,377	1,095 – 5,161	0,028
Стандартное отклонение колебаний гликемии в 1-е сутки	1,401	1,125 – 1,744	0,002
Наибольшее значение глюкозы в 1-е сутки	1,111	1,033 – 1,196	0,005
Размах колебаний гликемии в 1-е сутки	1,161	1,060 – 1,271	0,001
Глюкоза через 10 часов после КШ	1,330	1,104 – 1,603	0,002
Суммарная доза инсулина в 1-е сутки	1,015	1,004 – 1,027	0,010

Таблица 9.18 – Предикторы инфаркта миокарда при среднеотдалённом наблюдении после коронарного шунтирования

Предикторы	Исход: Инфаркт миокарда		
	ОШ	95 % ДИ	p
НbA1c перед КШ	1,561	1,146 – 2,127	0,005
Размах колебаний гликемии в 1-е сутки	1,123	1,005 – 1,255	0,039
Суммарная доза инсулина в 1-е сутки	1,017	1,003 – 1,031	0,020

Показатели вариабельности гликемии в 1-е сутки продемонстрировали устойчивые ассоциации со среднесрочным неблагоприятным прогнозом. Так, увеличение стандартного отклонения гликемии на 1 ммоль/л сопровождалось ростом риска смерти на 37,3 % (ОШ 1,373; p = 0,003) и увеличением вероятности БССС на 40,1 % (ОШ 1,401; p = 0,002). Размах колебаний гликемии в первые сутки оказался значимым предиктором всех изучаемых исходов: увеличение этого

показателя на 1 ммоль/л ассоциировалось с повышением риска смерти на 15,1 % (ОШ 1,151; $p < 0,001$), БССС на 16,1 % (ОШ 1,161; $p = 0,001$), инфаркта миокарда на 12,3 % (ОШ 1,123; $p = 0,039$) и ОНМК на 18,2 % (ОШ 1,182; $p = 0,016$). Максимальное значение гликемии в 1-е сутки также показало значимую связь с риском смерти от всех причин (ОШ 1,121; $p = 0,002$) и БССС (ОШ 1,111; $p = 0,005$).

Таблица 9.19 – Предикторы инсульта при среднеотдалённом наблюдении

Предикторы	Исход: ОНМК		
	ОШ	95 % ДИ	p
Размах колебаний гликемии в 1-е сутки	1,182	1,031 – 1,356	0,016
Глюкоза через 10 часов после КШ	1,328	1,049 – 1,681	0,016

Суммарная доза инсулина в первые сутки ассоциировалась с ростом риска смерти при 4-х летнем наблюдении (ОШ 1,018 на 1 ЕД; $p = 0,003$), БССС (ОШ 1,015; $p = 0,010$) и инфаркта миокарда (ОШ 1,017; $p = 0,020$). Все выявленные ассоциации оставались статистически значимыми после поправки на пол и возраст, что подтверждает независимый вклад параметров гликемического контроля в прогноз пациентов с ИБС после кардиохирургического вмешательства.

9.4 Обсуждение связи периоперационной вариабельности гликемии и непрерывной инфузии инсулина с госпитальным и отдаленным прогнозом пациентов после коронарного шунтирования

В настоящем исследовании мы показали, что вариабельность гликемии, особенно в первые послеоперационные сутки, является значимым предиктором как госпитальных, так и отдаленных неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования. Размах колебаний гликемии прямо ассоциировался с повышением

риска госпитальных и отдаленных больших ССС (ИМ + ОНМК + смерть), отдаленной смерти от всех причин, инфаркта миокарда, ОНМК.

У пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно пожилого возраста, современные клинические рекомендации предусматривают смягчение целевых значений гликемии, что позволяет минимизировать риск развития гипогликемических состояний и сохранить приемлемое качество жизни пациентов [1]. Особую актуальность этот подход приобретает в периоперационном периоде, где чрезмерно строгий контроль гликемии ассоциируется с увеличением частоты гипогликемических эпизодов, представляющих серьезную угрозу для данной категории больных.

Вопрос определения оптимальных целей периоперационного гликемического контроля продолжает оставаться предметом активных дискуссий в профессиональном сообществе. Несмотря на регулярный пересмотр соответствующих рекомендаций (включая положения ADA и ESC), исследователям и клиницистам до сих пор не удалось выработать единых стандартов [1, 2, 3, 49]. Современные терапевтические стратегии вынуждены балансировать между двумя равно важными задачами: профилактикой гипергликемии (способной увеличивать риск инфекционных осложнений и нарушать процессы репарации) и предотвращением гипогликемий (ассоциированных с риском кардиоваскулярных событий и когнитивных нарушений) [1, 49, 127]. Особые сложности возникают при ведении пациентов с полиморбидной патологией, где излишне агрессивный контроль гликемии может принести больше потенциального вреда, чем пользы. Для большинства больных, включая пациентов с сахарным диабетом и стрессовой гипергликемией, оптимальным считается поддержание уровня глюкозы плазмы в пределах 7,8–10,0 ммоль/л, что способствует улучшению клинических результатов операции [1]. На момент проведения исследования рекомендации целей для периоперационного периода и большинства критических больных были чуть шире 6,1–10,0 ммоль/л [3]. По рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2025) целевой уровень глюкозы в крови в периоперационный период должен составлять 100–180 мг/дл (5,6–10,0 ммоль/л) в течение 4 ч после операции; при этом до сих пор в них

обсуждается недостаточность доказательств по целям для периоперационного контроля гликемии [50]. И в 2015, и в 2025 годах в Российских рекомендациях присутствует оговорка – в отдельных случаях, при условии отсутствия риска гипогликемических эпизодов, может быть рассмотрен более строгий целевой диапазон – 6,1–7,8 ммоль/л [1, 3, 4].

В настоящем исследовании выявлена прямая прогностическая связь исходного гликированного гемоглобина у пациентов с разным гликемическим статусом с общей частотой больших сердечно-сосудистых событий (ИМ + ОНМК + смерть), как госпитальных, так и отдалённых; дополнительно обнаружена связь HbA1c с частотой инфаркта миокарда при среднеотдалённом наблюдении после КШ.

Несмотря на кажущуюся изученность темы, связь предоперационного уровня HbA1c с отдалёнными результатами КШ до сих пор не определена четко. Достаточно неоднозначно выглядят результаты крупного исследования на основе регистра SWEDHEART, в котором анализировалась связь предоперационного уровня гликированного гемоглобина с отдалёнными исходами КШ [207]. Повышение HbA1c было значимым предиктором смерти и больших сердечно-сосудистых событий, но только у пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, для пациентов с СД 2 типа, корригируемого инсулином, никакой связи между уровнями HbA1c и смертностью не выявлено [19, 207].

При этом ряд исследований показывают схожий с нашим результат, демонстрируя предиктивную роль гликированного гемоглобина в отношении среднеотдалённых исходов после КШ [123, 186].

Исследование Abu Tailakh M. с соавторами оценило связь между предоперационным уровнем гликированного гемоглобина и отдаленной смертностью от всех причин у пациентов с диабетом после КШ. За период наблюдения (медиана 5,9 лет) смертность составила 20,4 % в группе с HbA1c ≤ 7 % против 28,7 % при HbA1c > 7 % (p = 0,01). После поправки на сопутствующие факторы риск смерти у пациентов с HbA1c > 7 % оказался в 2,67 раза выше (p = 0,001) [123].

Вторичный анализ известного исследования VARI2D с участием 549 пациентов с диабетом 2 типа и ИБС, перенесших КШ, показал, что уровень гликированного гемоглобина после операции значительно влияет на риск больших сердечно-сосудистых событий [58]. Срок наблюдения был близок к нашему исследованию и составил 3,5 года. Значения HbA1c > 8,0 % ассоциировались с повышением риска БССС на 77 % (ОШ 1,77) и пятикратным ростом риска нестабильной стенокардии (ОШ 5,21). При этом жесткий контроль (HbA1c ≤ 6,0 %) тоже увеличивал риск смерти (ОШ 2,41). Оптимальным для профилактики осложнений признан промежуточный уровень гликогемоглобина 6,1–7,0 % [186].

В настоящем исследовании было показано, что непрерывная инфузия инсулина в течение первых суток по сравнению с болюсным введением инсулина у пациентов с СД 2 после КШ способствует лучшему послеоперационному гликемическому контролю, в частности за счет сокращения диапазона между максимальными и минимальными значениями глюкозы и снижения минимального значения глюкозы в течение первых суток [73]. Нам не удалось выявить существенного снижения количества госпитальных осложнений в группе НВИИ, однако средний уровень глюкозы в течение первых суток был связан с развитием как существенных, так и серьезных осложнений.

Современные исследования подтверждают клиническую значимость показателей гликемической вариабельности в послеоперационном периоде. На крупной выборке из 3918 пациентов с СД, перенесших КШ в Китайском национальном центре сердечно-сосудистых заболеваний (Fuwai Hospital), была продемонстрирована прямая связь между колебаниями гликемии с размахом $\geq 4,4$ ммоль/л в первые сутки после вмешательства и повышенным риском серьезных послеоперационных осложнений [91]. Как и в нашем исследовании, авторы продемонстрировали связь высокой гликемической вариабельности с увеличением частоты больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, смерть).

Ранее было показано, что размах гликемической экскурсии, наряду со стандартным отклонением колебаний глюкозы может быть использован для

эффективной характеристики гликемической variability, связанной с функцией бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [119]. Наши данные убедительно показали, что метод непрерывной инфузии инсулина позволяет эффективно снижать размах колебаний гликемии.

Заслуживает внимания исследование 1951 пациентов с СД 2, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда, где выявлена ассоциация между повышенными показателями среднесуточной гликемии и риском послеоперационного делирия [250]. Полученные результаты согласуются с нашими данными, которые показали независимую связь среднего уровня гликемии в первые послеоперационные сутки с развитием серьезных осложнений, включая большие сердечно-сосудистые события.

Метод непрерывной инфузии инсулина представляется оптимальным способом управления гликемией в послеоперационном периоде [1, 50, 51, 74]. В работе российских авторов показано, что данный метод не только улучшает контроль, но и потенциально снижает риск развития постперикардотомного синдрома, который является частым осложнением КШ [Голухова Е.З. с соавт., 2021]. В другом исследовании НВИИ снижала variability глюкозы и возникновение глубокой стеральной раневой инфекции при бимаммарном КШ у пациентов с сахарным диабетом [74].

В рандомизированном исследовании в Иордании пациенты были распределены в группу жесткого (6,1–8,3 ммоль/л; n=72) или обычного гликемического контроля (8,3–10,0 ммоль/л; n=72). Обе группы использовали НВИИ, при этом не выявлено влияния более строгого управления гликемией на частоту хирургических инфекций [226]. Эти данные показывают, что строгий гликемический контроль после операции не всегда сопровождается снижением количества осложнений. В исследовании You H. с соавт. более низкий целевой порог гликемии (менее 7,8 ммоль/л) ассоциировался даже с повышением частоты госпитальных БССС [91].

Клиническую значимость данного исследования мы видим в подтверждении эффективности управления колебаниями глюкозы в послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом в российских условиях, прежде всего в

существенном снижении вариабельности глюкозы. Эти данные вполне могут помочь преодолеть терапевтическую инертность у практикующих врачей. Перспективным направлением представляется комбинация инсулинотерапии с агонистами рецепторов ГПП-1, что продемонстрировано на примере лираглутида в многоцентровых исследованиях [71, 113]. Такая комбинация способна снижать как периоперационный уровень глюкозы в крови, так и вариабельность гликемии в послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом, перенесших кардиохирургические вмешательства [71, 113]. Это показано как при болюсном введении инсулина [113], так и при его непрерывной внутривенной инфузии [71]. Другой возможный путь улучшения гликемического контроля у больных сахарным диабетом представлен в публикациях Shi F.H. с соавторами (2021, 2023) [151, 230]. У пациентов с сахарным диабетом и острым инфарктом миокарда вмешательство клинического фармаколога способствовало улучшению результатов, в частности, снижению колебаний уровня глюкозы в крови и потенциального риска гипогликемии [73, 151, 230]. Кроме того, в настоящее время продолжают исследования по изучению механизмов развития вариабельности уровня глюкозы в периоперационном периоде. Хотя в одном из таких исследований не удалось показать связь послеоперационной вариабельности гликемии с маркерами эндотелиальной дисфункции [132].

В 2020 было запланировано и проводится исследование, в котором будет изучена связь вариабельности гликемии с периоперационными изменениями активности вегетативной нервной системы у пациентов с диабетом и без диабета, перенесших кардиохирургические вмешательства, а также взаимосвязь послеоперационной вариабельности глюкозы с уровнями воспалительных маркеров в крови и моче, а также с биомаркерами эндотелиальной дисфункции [113].

При интерпретации результатов необходимо учитывать ограничения исследования с НВИИ: одноцентровый дизайн; отсутствие слепой рандомизации при выборе метода инсулинотерапии (хотя сравнение исходных характеристик групп не выявило значимых различий); относительно небольшой размер группы инфузии инсулина, что могло повлиять на статистическую значимость некоторых

показателей. Тем не менее, даже полученные результаты предоставляют аргументы в пользу данного метода контроля гликемии именно у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом при кардиохирургической операции [73].

Полученные результаты имеют важное клиническое значение. Они указывают на необходимость тщательного мониторинга гликемии в первые 24 часа после кардиохирургического вмешательства, с особым вниманием к предотвращению выраженной гипергликемии и резких колебаний уровня глюкозы, которые ассоциированы не только с ближайшими и отдаленными неблагоприятными исходами. Также наши результаты обосновывают рациональность мониторинга гликемии не только у пациентов с СД, но и при предиабете в раннем послеоперационном периоде, поскольку даже начальные НУО могут приводить к выраженной и пролонгированной гипергликемии после хирургического стресса. В свою очередь послеоперационные колебания гликемии по данным настоящего исследования являются предиктором неблагоприятных отдаленных исходов, независимо от степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) и предиабет чрезвычайно распространены во всем мире, и их распространённость растет быстрыми темпами [38, 150, 38]. Как СД 2, так и предиабет связаны с повышенным риском неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных сердечно-сосудистых событий [38]. Несмотря на значительные успехи в лечении нарушений углеводного обмена, более 50 % смертей среди пациентов с СД вызваны сердечно-сосудистыми причинами [47, 213]. Особенно большую распространённость СД 2 и предиабет имеют среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), нуждающихся в восстановлении коронарного кровотока [14, 27, 68, 239].

Пациенты с СД 2 составляют от 25 % до 40 % направляющихся на открытую коронарную хирургию, и эта доля постоянно растет, наличие диабета повышает число послеоперационных осложнений, стоимость госпитализации и ухудшает отдаленный прогноз [1, 102, 103]. В то же время положение о преимуществе КШ в сравнении с ЧКВ у больных диабетом с многососудистым поражением коронарного русла подтверждено множеством исследований и закреплено в международных рекомендациях с классом доказательности IA. Эта позиция остается актуальной и на настоящий момент [4].

Тщательный контроль гликемии у пациентов не только с СД, но и с предиабетом, являющийся результатом комплексного скрининга, снижает инфекционные эпизоды и общую смертность у пациентов, направляемых на кардиохирургию. Оптимальные целевые уровни периоперационной глюкозы остаются предметом дискуссий, несмотря на регулярные обновления рекомендаций [1, 2, 3, 38, 50]. Современные подходы балансируют между профилактикой гипергликемии (риск инфекций и нарушений репарации) и предотвращением гипогликемий (риск сердечно-сосудистых и когнитивных осложнений) [1, 49, 127]. Для большинства пациентов, включая случаи стрессовой гипергликемии, оптимальным считается диапазон 7,8–10,0 ммоль/л [1]. Согласно

ADA (2025), в первые 4 послеоперационных часа целевой уровень глюкозы составляет 5,6–10,0 ммоль/л (100–180 мг/дл) [43, 169]. Особую сложность представляет ведение полиморбидных пациентов, где избыточная агрессивность контроля может принести больше вреда, чем пользы [43, 169].

Согласно рекомендациям РАЭ (2025), ADA (2025), всем пациентам с сахарным диабетом следует определять уровень гликированного гемоглобина за 3 месяца до плановых хирургических вмешательств, включая операции на коронарных сосудах [4]. Ряд исследований подтверждают, что значительно повышенный уровень HbA1c ($> 8,0$ – $8,5$ %), отражающий выраженную длительную гипергликемию (более 11,0–12,0 ммоль/л) при диабете ассоциирован с увеличением частоты осложнений как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после коронарного шунтирования [43, 97, 186]. Однако данные о прогностической значимости умеренных значений HbA1c остаются противоречивыми [123, 207]. При наличии анемии, кровотечений или тяжелой хронической болезни почек интерпретация показателей HbA1c может быть затруднена. В этих случаях может быть целесообразно использовать альтернативные маркеры – фруктозамин и 1,5-ангидроглюцитолом [1, 48, 155], но при коронарных вмешательствах они мало изучены.

Важное значение имеет исследование еще одного фактора – инсулинорезистентности, как самостоятельного фактора, который может влиять на течение ишемической болезни сердца, независимо от наличия манифестных нарушений углеводного обмена [168, 172, 205].

Целью настоящего исследования стала разработка и научное обоснование методов раннего выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, оптимизация стратегий предоперационной подготовки, периоперационного управления гликемией и прогнозирования госпитальных и отдалённых исходов.

Проведение предоперационного выборочного скрининга НУО у 708 у пациентов с пограничной гипергликемией, подвергшимся плановому КШ в 2011–2012 гг., позволило дополнительно выявить СД 2 у 8,9 % обследованных

пациентов, предиабет – у 10,4 %. Это увеличило долю пациентов с установленным сахарным диабетом с 15,3 % до 24,1 % ($p < 0,001$), число лиц с предиабетом с 3,0 % до 13,4 % ($p < 0,001$), общее число лиц с любыми установленными нарушениями углеводного обмена с 18,3 % до 37,5 %. Более трети всего сахарного диабета (36,8 %) и подавляющее большинство случаев предиабета (78,0 %) было выявлено при дополнительном предоперационном обследовании [25].

Имел место отчетливый тренд сопоставимости впервые выявленного и установленного ранее СД 2 в отношении частоты госпитальных осложнений КШ, тяжести поражения коронарного русла, длительности КШ, количеству шунтов, массе тела, показателям углеводного обмена, длительности пребывания в стационаре после КШ. По показателям липидного профиля и эхокардиографии именно показатели группы впервые выявленного СД 2 были наиболее неблагоприятными в сравнении с группами с известным СД 2 и нормогликемией ($p < 0,017$). Это подтверждает негативное влияние даже недавно развившегося сахарного диабета [25].

При проведении регрессионного анализа известный ранее СД 2 показал повышение риска значимых осложнений на 35 % (ОШ 1,350, 95 % ДИ 1,057-1,723, $p = 0,020$) и длительного пребывания в стационаре в 1,6 раза (ОШ 1,609, 95 % ДИ 1,202-2,155, $p = 0,001$). Но при добавлении впервые выявленного СД 2 в качестве вероятного предиктора описанные выше ассоциации усилились: теперь весь учтенный СД 2 на 73 % повышал риск значимых осложнений (ОШ=1,731, 95 % ДИ 1,131-2,626, $p = 0,012$) и в 2,2 раза – вероятность длительного пребывания в стационаре после КШ (ОШ 2,229, 95 % ДИ 1,412-3,519, $p < 0,001$). При этом были выявлены дополнительные ассоциации: наличие любого СД 2 в 2,9 раз повышало вероятность полиорганной недостаточности (ОШ 2,911, 95 % ДИ 1,072-7,901, $p = 0,039$), в 3,5 раза – необходимость экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 3,472, 95 % ДИ 1,042-11,556, $p = 0,044$), на 64 % – риск острой ишемии нижних конечностей неотложной операции (ОШ 1,638, 95 % ДИ 1,009-15,213, $p = 0,020$) [25].

Одной из задач исследования явилось исследование периоперационной инсулинорезистентности. Для этого у 383 пациентов дополнительно к рутинным показателям были определены инсулин, свободные жирные кислоты сыворотки крови натощак и рассчитаны индексы ИР НОМА-IR, QUICKI, Revised-QUICKI, McAuley, Disse.

Все исследуемые индексы инсулинорезистентности и свободные жирные кислоты показали корреляционные связи с рядом периоперационных характеристик пациентов. Следует еще раз отметить, что повышение индекса НОМА-IR соответствует повышению инсулинорезистентности. Повышение индексов QUICKI, Revised-QUICKI и McAuley, напротив, соответствует снижению инсулинорезистентности. Значение индекса Disse всегда меньше нуля, увеличение значения индекса соответствует снижению ИР.

Отмечена прямая корреляция СЖК с наличием СД 2, индексом массы тела, избытком массы тела и ожирением, функциональным классом ХСН, EuroSCORE, длительностью ИК и пережатия аорты, ЧСС, количеством дней госпитализации после КШ, уровнями глюкозы, триглицеридов, фибриногена, РФМК и АЧТВ. Из эхокардиографических параметров отмечена прямая корреляция СЖК с ИММ ЛЖ и размерами ЛП и обратная – с показателями диастолы: E/A и СРП [27].

Индекс НОМА-IR показал прямую корреляцию с ПТИ, общим холестерином, давлением в легочной артерии, толщиной КИМ и интраоперационной кровопотерей. Индекс НОМА-IR обратно коррелировал с АЧТВ, уровнем фибриногена и РФМК.

Индексы QUICKI и Revised-QUICKI прямо коррелировали с АЧТВ, фибриногеном, длительностью ИК, E/СРП. Обратная корреляция QUICKI и Revised-QUICKI отмечена с глюкозой, ПТИ, ДЛА, толщиной КИМ, длительностью ИК, кратностью кардиopleгии и интраоперационной кровопотерей.

Revised-QUICKI, в расчете которого, кроме глюкозы и инсулина, используется уровень свободных жирных кислот, имел связь с наибольшим количеством периоперационных показателей. Кроме описанных выше связей,

Revised-QUICKI показал обратные корреляции с ИМТ, избыточным весом, общим холестерином, КДР ЛЖ, EuroSCORE II, временем пережатия аорты, количеством дней в стационаре после КШ [214].

Индекс Disse обратно коррелировал с длительностью ИК, общей длительностью операции, кратностью кардиopleгии, интраоперационной кровопотерей, количеством дней пребывания в стационаре после КШ, значимыми госпитальными осложнениями КШ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, массой миокарда ЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ, диастолическими параметрами (Е/А и Е/СРП) [15].

Проведенный анализ выявил значимые изменения показателей инсулинорезистентности в периоперационном периоде КШ. Уровень инсулина оставался стабильным и не демонстрировал статистически значимых различий до и после оперативного вмешательства ($p > 0,05$). На 7-8-е сутки после КШ отмечено повышение НОМА-IR на ($p < 0,001$), и снижение показателей QUICKI ($p < 0,001$) и индекса McAuley ($p < 0,001$), что свидетельствует о нарастании инсулинорезистентности в раннем послеоперационном периоде. При этом значения Revised-QUICKI и индекса Disse не демонстрировали значимых изменений при сравнении дооперационных и послеоперационных показателей.

Пациенты с НУО дольше оставались в стационаре после КШ по сравнению с пациентами с нормогликемией: различия были значимыми как в медиане дней пребывания в стационаре ($p = 0,015$), так и в доле людей, остававшихся в стационаре более 10 дней ($p = 0,005$) и более 30 дней ($p = 0,024$). В группе НУО наблюдалась более высокая частота послеоперационного инсульта – все инсульты произошли в этой группе, различия были значимыми ($p = 0,044$). Частота других госпитальных осложнений КШ в группах была сопоставимой.

Результаты многофакторного регрессионного анализа продемонстрировали, что повышенный уровень свободных жирных кислот является независимым предиктором госпитальной ККТ: в модели 1, скорректированной с учетом пола, общей длительности операции, возраста, КДР ЛЖ и других факторов, СЖК

ассоциировались с увеличением риска ККТ в 5,7 раз (ОШ = 5,707; $p = 0,029$). Аналогичная, хотя и менее выраженная, ассоциация наблюдалась в модели 2 с коррекцией на длительность КШ, возраст, пол, КДР ЛЖ, где СЖК повышали риск ККТ в 3,3 раза (ОШ = 3,335; $p = 0,036$). Наряду с СЖК значимыми предикторами оказались возраст, КДР ЛЖ и НОМА-IR [27].

Следует отметить, что НОМА-IR при добавлении разных факторов сохранил и усилил свою значимость в множестве разных моделей, в которых он остался предиктором комбинированной точки, независимо от возраста, пола, любого нарушения углеводного обмена, ЧСС, длительности ИК и КШ, ФК ХСН по NYHA, избыточной массы тела, размера левого предсердия [27].

Во всех моделях НОМА-IR достоверно ассоциировался с повышенным риском неблагоприятных исходов: в модели 1 (скорректированной на наличие НУО) увеличение НОМА-IR на каждую индексную единицу повышало риск ККТ на 16,4 % (ОШ = 1,164, $p = 0,019$), а в модели 2 (независимо от ЧСС и длительности искусственного кровообращения) – на 16,2 % (ОШ = 1,162, $p = 0,031$). Аналогичная ассоциация сохранялась в других моделях (3–5) с поправкой на различные клинические факторы ($p < 0,05$). Для всех описанных моделей $p < 0,001$ – высокая предсказательная сила, риск ложноположительного вывода минимален [27].

Наличие НУО (сахарный диабет или предиабет) также независимо увеличивало риск в модели 3 (ОШ = 1,436; $p = 0,032$), а СД 2 в модели 5 ассоциировался с 2,2-кратным ростом риска (ОШ = 2,184; $p = 0,027$).

Другие значимые предикторы включали возраст, женский пол, увеличение левого предсердия, КДР ЛЖ и длительность искусственного кровообращения. Увеличение КДР ЛЖ на 1 см вызывало двукратное повышение риска ККТ (ОШ 2,050, $p = 0,004$), а размеров левого предсердия на 1 см повышало риск ККТ в 6 раз (ОШ 5,916, $p < 0,001$).

Результаты многофакторного регрессионного анализа демонстрируют, что индекс Disse является независимым и статистически значимым предиктором неблагоприятных госпитальных исходов. Во всех исследованных моделях было

выявлено устойчивое влияние этого показателя на риск развития осложнений. В базовой модели, учитывающей возраст, избыточную массу тела/ожирение и функциональный класс ХСН, каждое увеличение индекса Disse ассоциировалось с ростом вероятности осложнений на 6,0 % (ОШ=1,060, $p = 0,006$) [214].

При включении в анализ размера левого предсердия значимость индекса Disse сохранялась, хотя величина эффекта несколько уменьшилась до 5,2 % (ОШ=1,052, $p = 0,013$). Особый интерес представляет модель прогноза, где дополнительно учитывалось наличие СД 2. В этой модели индекс Disse продемонстрировал сопоставимую прогностическую ценность (ОШ=1,059, $p = 0,005$), что свидетельствует о его независимой роли от нарушений углеводного обмена. При этом наличие СД 2 повышало риск ККТ в 2,87 раза (ОШ = 2,870, $p = 0,018$) [29, 214]. В последней модели, скорректированной по полу и возрасту, индекс Disse сохранил свое прогностическое значение (ОШ = 1,047, $p = 0,030$). Важно отметить, что женский пол в этой модели ассоциировался с особенно высоким риском осложнений (ОШ = 5,263, $p = 0,009$). Снова для всех описанных моделей $p < 0,001$ – высокая предсказательная сила, риск ложноположительного вывода минимален.

Следующей задачей исследования было изучение состояния периоперационного контроля углеводного обмена посредством анализа стандартных (глюкоза натощак, HbA1c, суточный контроль гликемии) и альтернативных маркеров (фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол).

У 383 пациентов, описанных ранее, определены фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол до КШ и на 7-8 сутки после операции. Оценивали динамику этих показателей в группах больных сахарным диабетом, предиабетом и нормогликемией, а также их связь с клиническими характеристиками пациентов. Дополнительно оценивали частоту послеоперационных осложнений и факторы, связанные с их развитием. Для решения задачи сформированы 3 группы сравнения: группа 1 – пациенты с СД 2 ($n=125$), группа 2, пациенты с предиабетом ($n=67$), группа 3 – пациенты без выявленных нарушений углеводного обмена ($n=191$) [19].

Индивидуальные целевые уровни HbA1c у пациентов с СД 2 определялись в соответствии с актуальными на тот момент национальными рекомендациями [2]. У большинства пациентов (67,2 %) целевым являлся уровень HbA1c < 7,5 %, тогда как целевой HbA1c < 7,0 % был установлен для 26,4 % больных СД 2, это были пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом и потенциально способные достичь контроля без риска гипогликемии. Более лояльный целевой уровень HbA1c < 8,0 % был установлен для 6,4 %, в основном это были пациенты с выраженной коморбидной патологией и/или функционально зависимые. Фактический предоперационный HbA1c соответствовал индивидуальным целевым значениям у 56,8 % пациентов, не соответствовал – у 43,2 %. При этом 46,4 % больных имели HbA1c < 7,0 %, что соответствует целевым уровням большинства пациентов. А у 20,8 % уровень HbA1c был критически высоким ($\geq 9,0$ %), что свидетельствует о плохом контроле гликемии в течение как минимум 3 месяцев до измерения.

Уровень HbA1c до операции последовательно увеличивался от группы без нарушений углеводного обмена к группе с сахарным диабетом, причем различия между всеми тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$ при попарном сравнении групп 1 и 2, 2 и 3 и 1 и 3). Предоперационные показатели фруктозамина и глюкозы закономерно повышались от группы без НУО к группе СД 2 со статистической значимостью при сравнении каждой из трех групп между собой ($< 0,001$ при попарном сравнении каждой из групп для обоих показателей), в то время как на 7-8 сутки различия сохранялись значимыми только при сравнении обеих групп с группой СД 2 ($p < 0,001$ для групп 1 и 2, 1 и 3 для обоих показателей).

Стоит отметить, что исходные различия в уровнях глюкозы между группами предиабета и нормогликемии нивелировались на 7-8 сутки после КШ за счет повышения медианных значений глюкозы в группе нормогликемии, которые приблизились к таковым группы предиабета (p 1/2 точка = 0,003 при сравнении дооперационных значений с послеоперационными в группе нормогликемии). При этом уровень фруктозамина, наоборот, снизился в группе предиабета до значений

группы нормогликемии. Во всех трех группах произошло снижение медианных значений фруктозамина при сравнении предоперационного и послеоперационного уровней (p 1/2 точка = 0,030 в группе 1, p 1/2 точка = 0,011 в группе 2, p 1/2 точка = 0,038 в группе 3). Мы можем объяснить снижение фруктозамина, который является интегральным показателем глюкозы за 3 недели, периоперационным голоданием и значительно меньшим потреблением углеводов в первую неделю после КШ.

Что касается 1,5-ангидроглюцитола, то его дооперационные значения в группе СД 2 были значимо ниже обеих других групп ($p < 0,001$ для попарного сравнения групп 1 и 2, 1 и 3), такую же тенденцию показали и послеоперационные значения ($p = 0,001$ для групп 1 и 2 и $p = 0,005$ для групп 1 и 3). Это означает, что средняя постпрандиальная гликемия была выше в группе СД 2 в сравнении с другими 2-мя группами. Обращает на себя внимание то, что значения 1,5-ангидроглюцитола на 7-8 –е сутки во всех трех группах остались очень близкими к предоперационным, но вот квартильный размах значительно увеличился.

В целом для всех исследуемых в динамике маркеров углеводного обмена (глюкозы, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола) характерна была следующая особенность: небольшие квартильные размахи и их близость к медиане в группах предиабета и нормогликемии перед операцией и их значительное увеличение на 7-8 сутки после КШ. Объяснить увеличение амплитуды колебаний гликемии можно тем, что при отсутствии СД 2 и в состоянии покоя для человека характерна высокая стабильность углеводного обмена. Эту стабильность и продемонстрировали группы 1 и 2 (но не группа СД 2, которая уже перед операцией имела высокий размах колебаний всех маркеров) [58]. Хирургический стресс спровоцировал выраженные колебания углеводного обмена, включая эпизоды гипер- и гипогликемии, и на 7–8-е сутки во всех группах отмечался значительный межквартильный разброс показателей (25–75-й процентиля), что отражает вариабельность гликемического контроля в послеоперационном периоде.

Отмечена прямая корреляция предоперационного уровня фруктозамина с множеством клинических характеристик: оценкой риска по EuroSCORE, операциями на работающем сердце, кратностью кардиopleгии, длительностью искусственного кровообращения и пережатия аорты и общей продолжительностью операции, количеством наложенных шунтов и дистальных анастомозов, индексом массы тела, избытком массы тела и ожирением, наличием СД 2, количеством дней госпитализации после КШ. Рутинные лабораторные показатели также прямо коррелировали с уровнем дооперационного фруктозамина – глюкоза перед КШ и глюкоза на 7-8 сутки после операции, триглицериды, уровень фибриногена. По результату эхокардиографии отмечена прямая корреляция фруктозамина в 1 точке с размерами левого предсердия, и обратная – со скоростью распространения трансмитрального потока [58].

Фруктозамин, определяемый на 7-8 сутки, коррелировал с дооперационным уровнем триглицеридов, пред- и послеоперационной глюкозы, с наличием СД 2, с индексом массы тела, избыточной массой тела или ожирением, интраоперационной кровопотерей, операцией на работающем сердце, толщиной задней стенки ЛЖ и массой миокарда ЛЖ, показателями диастолы: СРП и E/СРП [19].

Для дооперационного уровня 1,5-ангидроглюцитолола выявлены отрицательные корреляции с уровнем пред- и послеоперационной глюкозы, наличием СД 2, толщиной КИМ, положительная связь с КДО ЛЖ. Послеоперационный уровень 1,5-ангидроглюцитолола (7-8 сутки), имел обратные корреляции с сочетанными операциями, наличием СД 2, операциями на работающем сердце, избыточной массой тела, предоперационной и послеоперационной глюкозой. Наиболее сильные ассоциации фруктозамина и 1,5-ангидроглюцитолола в пред- и послеоперационных точках отмечены с наличием СД 2 и уровнем глюкозы в соответствующих точках.

Проведен регрессионный анализ для выявления факторов риска не госпитальных осложнений КШ. В качестве комбинированной конечной точки

(ККТ) было избрано наличие значимых периоперационных осложнений и/или пребывания в стационаре после операции более 10 дней.

В многофакторном анализе фруктозамин, отражающий хроническую гипергликемию, был значимым предиктором ККТ после учета ряда факторов, демонстрируя прирост риска в 9 % на каждые 10 мкмоль/л повышения (ОШ 1,090, $p < 0,001$, независимо от пола, СКФ, EuroSCORE, p для модели $< 0,001$) [19].

Возраст увеличивал вероятность ККТ на 7-8 % на каждый год повышения во многих моделях (ОШ от 1,069 до 1,076, p для каждой модели $< 0,001$). Женский пол в 2,6 раза увеличивал риск ККТ (ОШ 2,631, $p = 0,006$, в модели 1 независимо от глюкозы, EuroSCORE). Примечательно, что размеры ЛП продемонстрировали особенно сильную связь с риском ККТ, увеличивая вероятность ККТ в 3,5 раза на каждый сантиметр увеличения (ОШ = 3,501 $p = 0,003$ и ОШ 3,571 и $p = 0,002$ в моделях 1 и 4, при поправке на пол, глюкозу, EuroSCORE, СКФ). Избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг м²) также показала свое влияние в многофакторном анализе (ОШ 2,365; $p < 0,001$), более чем вдвое повышая риск осложнений в модели 2, независимо от пола, EuroSCORE, количества шунтов. Наличие СД 2 ассоциировалось с трехкратным увеличением риска (ОШ 3,080, $p < 0,001$, модель 3, скорректированная по полу и количеству шунтов, p для модели $< 0,001$).

Повышение HbA1c на 1 % было связано с увеличением риска раневых осложнений на 18,3 % (ОШ 1,183, $p = 0,033$, модель 2, независимо от пола, длительности КШ, курения, $p = 0,030$ для модели). Уровень фруктозамина при повышении на каждые 10 мкмоль/л ассоциировался с увеличением риска осложнений раны на 11,6 % (ОШ 1,116, $p = 0,031$, модель 3, независимо от пола, возраста, курения). Для глюкозы и 1,5-ангидроглюцитолола логистическая регрессия не выявила связи с какой-либо группой госпитальных осложнений КШ даже на этапе однофакторного анализа.

Для решения следующей задачи проанализирован годовой этап наблюдения подвергшихся КШ с 2011–2012 г. г. и внесенных в регистр пациентов, он охватывал 92,2 % ($n=653$) от исходной выборки ($n=708$). Из них 505 пациентов посетили центр исследования лично (77,3 %), о 148 (22,6 %) пациентах была

получена информация дистанционно. На годовом этапе производилась оценка сердечно-сосудистых событий: инфаркт миокарда, ОНМК, сердечно-сосудистая смерть, смерть от любых причин, повторная реваскуляризация миокарда, операции на некоронарных артериях, ампутации в связи с периферическим атеросклерозом, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и нестабильной стенокардии [87]. Дополнительно оценивались новые случаи СД 2, НГН, НТГ; объем медикаментозной терапии. Оценка годовой динамики маркеров (глюкоза, HbA1c, фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол) проведена у 371 пациента, у которых были забраны биообразцы во всех трех точках. Для дальнейшего анализа пациенты разделены на 2 группы: 1 группу составили 59 пациентов, у которых имело место хотя бы одно событие, относящееся к ССС, вторую группу составили 594 пациента, не имевших за 1 год событий, относящихся к ССС.

Через 1 год возросло количество пациентов с СД 2 на 1,7 % – с 23,9 % до 25,6 % ($p > 0,05$) и предиабетом на 9,4 % – с 17,2 до 26,6 % ($p < 0,001$). Доля всех нарушений углеводного обмена увеличилась на 11,1 % – с 41,1 % до 52,2 % ($p < 0,001$).

Особенности и годовая динамика маркеров углеводного обмена: в обеих группах уровень глюкозы был значимо ниже через 1 год как в сравнении с дооперационным, так и с послеоперационным уровнем (p во всех случаях $< 0,017$). Гликированный гемоглобин в группе без ССС был ниже, чем до КШ ($p = 0,016$), а в группе с перенесёнными ССС уровни гликированного гемоглобина не различались.

Фруктозамин в группе с ССС был значимо ниже через 1 год в сравнении с дооперационным уровнем (1 точка, $p = 0,015$). При межгрупповом сравнении всех описанных маркеров (глюкозы, фруктозамина, гликированного гемоглобина) и углеводного обмена во всех точках различий не было ($p > 0,05$). Уровень 1,5-ангидроглюцитола как при межгрупповом сравнении в каждой точке, так и при сравнении в годовой динамике не различался [87].

Результаты бинарной логистической регрессии, выполненной методом прямого включения переменных, продемонстрировали отсутствие статистически

значимой связи между исследуемыми маркерами углеводного обмена (глюкоза, HbA1c, фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол) и риском развития как больших сердечно-сосудистых событий, так и всех ССС. Анализ выявил четыре независимых предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Наличие мультифокального атеросклероза (МФА) ассоциировалось с увеличением риска БССС в 2,6 раза (ОШ = 2,583; 95 % ДИ: 1,096-6,083; $p = 0,030$), что подчеркивает важность оценки атеросклероза некоронарных бассейнов перед реваскуляризацией миокарда [58]. Повышенный уровень фибриногена также показал значимую связь с риском БССС – повышение на 31,7 % на 1 г/л (ОШ = 1,317; $p = 0,017$), отражая потенциальную роль воспалительного компонента в патогенезе послеоперационных событий. Шкала EuroSCORE продемонстрировала увеличение риска на 18,9 % с ростом балла на единицу (ОШ = 1,189; $p = 0,004$). Следует отметить, что выполнение КШ на работающем сердце (off-pump) ассоциировалось со снижением риска БССС на 65 % (ОШ = 0,354; $p = 0,029$). Для этой модели статистическая значимость составила $\chi^2(2) = 20,048$, $p = 0,001$. Значение R^2 Найджелкерка составило 0,208, модель объясняет ~ 20,8 % вариации зависимой переменной.

Следующей важной задачей было определение частоты сахарного диабета и предиабета НУО у пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию, при сплошном прицельном скрининге на наличие нарушений углеводного обмена и влиянию выявленных НУО на госпитальные послеоперационные осложнения. Для решения данной задачи при подготовке к коронарному шунтированию всем госпитализированным в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний пациентам с 01.05.2016 года до 01.05.2018 года проводилось обязательное исследование уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Для большинства больных без ранее диагностированного сахарного диабета, при отсутствии противопоказаний, дополнительно выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест. Все полученные лабораторные данные вносились лечащим врачом стационара в специально разработанную электронную

экспертную программу под названием "Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования". Данная программа представляет собой комплексный алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена, разработанный авторами, и по совокупности данных выставляет диагноз: сахарный диабет, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе (или их сочетание), либо нормогликемия [28]. На всем диагностическом пути электронная программа даёт рекомендации по дальнейшим действиям перед операцией. В результате скрининга удовлетворительно обследованных для подтверждения наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена оказались 808 пациентов без СД 2 в анамнезе, подвергшихся КШ. Вместе с 213 пациентами с известным СД 2 они и составили выборку исследования – 1021 пациент с известным гликемическим статусом.

После проведения сплошного скрининга на выборке подвергшихся КШ в 2016–2018 г. г. продемонстрирован значимый рост доли выявленных НУО: частота диагностированного сахарного диабета возросла с 20,9 % до 27,8 %, распространенность предиабета увеличилась с 2,7 % до 31,7 %, а общая доля лиц с различными формами нарушений углеводного обмена повысилась с 27,2 % до 59,5 %. В результате проведенного активного скрининга нормальные показатели углеводного обмена сохранялись лишь у 40,5 % обследованных. Особого внимания заслуживает тот факт, что дополнительное предоперационное обследование позволило выявить 25 % от общего числа случаев сахарного диабета и 91,4 % всех диагностированных случаев предиабета.

Для дальнейшего анализа 1021 пациент разделены на 3 группы по гликемическому статусу: Группа 1 – пациенты без нарушений углеводного обмена (n=413), Группа 2 – пациенты с предиабетом (n=324), Группа 3 – пациенты с СД 2 (n=284). Проводили анализ предоперационного статуса пациентов в сравниваемых группах, частоты развития госпитальных послеоперационных осложнений и их прогностических факторов [44].

Пациенты с нормогликемией были значимо младше пациентов с предиабетом и СД ($p = 0,003$ при сравнении групп 1 и 2, $p < 0,001$ при сравнении

групп 1 и 3). Индекс массы тела был наименьшим в группе нормогликемии в сравнении с другими 2-мя группами ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, 2 и 3), также в этой группе значимо реже встречалось ожирение ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, $0,001$ при сравнении групп 1 и 2) и избыточная масса тела ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3, 2 и 3).

Распространенность ХБП была наиболее высокой в группе предиабета, различия были значимыми в сравнении с группой нормогликемии ($p = 0,015$). Периоперационный риск, оцененный по шкале EuroSCORE II был значимо выше в группе СД 2 по сравнению с другими двумя группами ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Пациенты в предиабетом и СД 2 значимо дольше находились в стационаре после операции, чем пациенты группы нормогликемии ($p = 0,003$ при сравнении групп 1 и 3, $p = 0,016$ при сравнении групп 1 и 2). При этом наибольший процент пациентов в группе предиабета находился в стационаре после КШ более 10 дней ($p = 0,008$ при сравнении групп 1 и 2, $p = 0,006$ при сравнении групп 2 и 3).

Частота сердечной недостаточности прогрессивно увеличивалась от группы 1 к группе 3 (12,6 %, 16,4 % и 21,1 % в группах 1, 2 и 3 соответственно). Полиорганный недостаточность встречалась достоверно чаще у пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой без НУО (3,5 %, 2,5 % и 0,5 % в группах 3, 2 и 1 соответственно, $p = 0,010$). Аналогичная тенденция наблюдалась для экстракорпоральной гемокоррекции, частота которой была минимальной в группе 1 и максимальной в группе 3 (0,2 %, 1,8 % и 2,5 % в группах 1, 2 и 3 соответственно, $p = 0,011$); во всех описанных случаях p указано для групп 1 и 3, т.е. различия были статистически значимыми между группами СД нормогликемии [44].

Следует отметить, что 8 из 9 умерших пациентов имели то или иное нарушение углеводного обмена (88,9 %), 62,5 % из которых являлись СД 2 и 37,5 % – предиабетом.

По данным логистической регрессии СД 2 повышал частоту послеоперационной сердечной недостаточности (ОШ 1,168; $p = 0,003$),

госпитальных больших сердечно-сосудистых событий и/или сердечной недостаточности (ОШ 1,123; $p = 0,020$), серьёзных сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,095; $p = 0,028$). При наличии СД 2 на 65,6 % увеличивалась частота полиорганной недостаточности (ОШ 1,656; $p = 0,016$), на 82 % увеличивалась вероятность экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 1,821; $p = 0,027$), на 26,6 % – частота диастаза кожных краев раны (ОШ 1,266; $p = 0,005$). При этом при добавлении пола и возраста влияние сахарного диабета по всем осложнениям сохранялось.

Предиабет повышал частоту всех значимых госпитальных осложнений (ОШ 1,164; $p = 0,044$), всех сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,176; $p = 0,035$), серьёзных госпитальных сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,189; $p = 0,025$). У пациентов с предиабетом в 2,3 раза повышалась частота синдрома полиорганной недостаточности (ОШ 2,281; $p = 0,038$), в 2,8 раза – экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 2,788; $p = 0,042$), в 2,5 раза повышал риск диастаза грудины (ОШ 2,541; $p = 0,045$) в сравнении с пациентами с нормогликемией.

При учете любого нарушения углеводного обмена в качестве одного бинарного признака расширялся спектр госпитальных осложнений, на которые влиял данный предиктор. Так, наличие НУО, повышало риск сердечной недостаточности на 26 % (ОШ 1,259; $p = 0,011$), нарушений ритма на 24 % (ОШ 1,236; $p = 0,010$), больших сердечно-сосудистых осложнений и/или сердечной недостаточности на 19 % (ОШ 1,193; $p = 0,039$), всех сердечно-сосудистых осложнений ОШ на 45,5 % (1,455; $p = 0,002$). При наличии любого НУО в 2,5 раза повышался риск полиорганной недостаточности (ОШ 2,506; $p = 0,014$), на 82 % – необходимости экстракорпоральной коррекции гомеостаза (ОШ 1,821; $p = 0,034$), на 27 % – диастаза краев раны (ОШ 1,266; $p = 0,005$). Важно, что при добавлении пола и возраста влияние НУО сохранялось на все описанные госпитальные осложнения, за исключением диастаза краев раны, где основным предиктором становился женский пол.

Далее проведено среднеотдаленное наблюдение 693 пациентов, подвергшихся КШ с 01.05.2016 по 01.05.2018 г. г. Медиана срока наблюдения составила 50 месяцев (4,2 года) с дня проведения КШ [LQ 45,0; UQ 60,0]. В группе СД 2 значительно чаще произошли смертельные исходы в сравнении с другими двумя группами – у 29,2 % пациентов ($p < 0,001$ при сравнении с группой нормогликемии, $p = 0,001$ при сравнении с группой предиабета), в группе предиабета – у 15,7 %, в группе нормогликемии – у 11,2 %. Большие сердечно-сосудистые события также чаще встречались у пациентов группы СД в сравнении с другими двумя группами: 39 % пациентов группы СД 2 ($< 0,001$ при сравнении с группой нормогликемии), у 24,6 % пациентов группы предиабета ($p = 0,002$ при СД) и 15,8 % группы нормогликемии ($p = 0,012$ при сравнении с группой предиабета). Все сердечно-сосудистые события поддерживали вышеописанный тренд – наименее часто они происходили в группе нормогликемии, в сравнении с другими двумя группами: 27,1 % в группе нормогликемии ($p = 0,002$ при сравнении с группой предиабета, $p < 0,001$ при сравнении с группой диабета), в группе предиабета – 39,9 % и в группе СД 2 – 49,1 %. У 66,8 % пациентов с СД 2 имело место какое-либо нежелательное событие, в группе предиабета – у 54,1 % в группе без НУО – у 41,9 % (различия были значимыми при сравнении всех групп между собой, $p < 0,017$). Сердечно-сосудистая причина смерти была наиболее частой во всех трех группах (51,5 %, 58,3 % и 60 % от всех смертей в группах нормогликемии, предиабета и диабета соответственно, $p > 0,017$ во всех случаях). Второй по частоте причиной смерти во всех трех группах были злокачественные новообразования (33,3 %, 19,4 % и 18 % от всех причин смерти в группах нормогликемии, предиабета и диабета соответственно, $p > 0,017$). Ассоциированная с COVID-19 смерть имела место у 6 %, 8,3 % и 8 % пациентов ($p > 0,017$). Инфаркт миокарда в течение 4,2 года после КШ перенесли 12 % пациентов группы СД, 7 % в группе предиабета, и 4,4 % в группе нормогликемии ($p = 0,002$ при сравнении СД 2 с группой нормогликемии).

Регрессия выявила связь между наличием СД 2 и предиабета перед КШ и частотой среднесрочных неблагоприятных исходов, сохранившуюся при поправке

на пол и возраст. Наличие СД 2 ассоциировалось с достоверным увеличением риска общей смертности от всех причин на 34,4 % (ОШ с поправкой на пол и возраст 1,344; $p < 0,001$). У пациентов с СД 2 была выше вероятность развития больших сердечно-сосудистых событий на 34,5 % (ОШ 1,345, $p < 0,001$), всех сердечно-сосудистых событий на 25,8 % (ОШ 1,258, $p < 0,001$) и инфаркта миокарда на 30,9 % (ОШ 1,309, $p = 0,003$). СД 2 на 12,3 % увеличивал риск любых госпитализаций в отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,034$), частоты всех нежелательных событий на 25,4 % у пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$) [44].

У пациентов с предиабетом риск больших сердечно-сосудистых событий был выше на 28,3 % в сравнении с лицами без НУО (ОШ с поправкой на пол и возраст 1,283; $p = 0,026$), а также на 35 % выше риск всех сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,350; $p = 0,003$). Кроме того, предиабет ассоциировался с повышением на 25 % любых госпитализаций и всех нежелательных событий (ОШ 1,250; $p = 0,024$ и ОШ 1,248; $p = 0,014$ соответственно).

У пациентов с любым НУО вероятность летального исхода от всех причин и больших сердечно-сосудистых событий была в 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормогликемией (ОШ 1,468 и ОШ 1,497 соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях). Наличие НУО ассоциировалось с ростом частоты всех сердечно-сосудистых событий на 43,1 % (ОШ 1,431, $p < 0,001$), инфаркта миокарда на 41,8 % (ОШ 1,431, $p = 0,028$), возобновления стенокардии на 24,1 % (ОШ 1,241, $p = 0,045$ с поправкой на пол и возраст). Помимо сердечно-сосудистых событий, наличие любого НУО ассоциировалось со значимым увеличением частоты любых госпитализаций на 26,6 % (ОШ 1,266, $p = 0,007$) и всех нежелательных событий на 37,5 % (ОШ 1,375, $p < 0,001$).

По методу Каплана-Майера построены кривые выживаемости и свободы от БССС. Тест Гехана-Вилкоксона выявил лучшую кумулятивную выживаемость пациентов с нормогликемией в сравнении с сахарным диабетом ($p = 0,002$), но не с предиабетом ($p = 0,085$). В группе нормогликемии степень свободы от БССС была значимо выше, чем в группе с СД 2 ($p < 0,001$), предиабета ($p = 0,007$) или

любого НУО ($p < 0,001$). Результаты настоящего исследования подтверждают значимое влияние СД 2 и предиабета на смертность и неблагоприятные события при наблюдении в течение 4,2 лет после КШ в выборке с активным диагностическим подходом к выявлению НУО.

Анализ гликемии в первые сутки (24 часа) после коронарного шунтирования выявил стойкую гипергликемию с медианными значениями глюкозы, превышающими 10 ммоль/л в большинстве временных точек как в группе предиабета, так и при СД 2. Максимальные уровни гликемии наблюдались в интервале 8–12 часов после операции, достигая 11–12 ммоль/л при предиабете и 13–15 ммоль/л при СД 2 ($p < 0,001$ для межгрупповых сравнений).

Средний уровень глюкозы, максимальные значения гликемии демонстрировали четкую зависимость от тяжести углеводных нарушений: минимальные значения отмечались в группе без НУО, промежуточные – при предиабете, и максимальные у пациентов с СД 2, различия между всеми тремя группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Показатели вариабельности гликемии, оцениваемые по стандартному отклонению и размаху колебаний уровня глюкозы, последовательно возрастали от группы с нормогликемией к группе предиабета и достигали максимальных значений в группе с СД 2, все выявленные межгрупповые различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Средняя гликемия в первые сутки выше 10,0 ммоль/л наблюдалась у 73 % пациентов СД 2, 47,2 % пациентов с предиабетом и 30,0 % пациентов с нормогликемией (рисунок). У 23 % пациентов СД 2 и 8,3 % пациентов с предиабетом имела место выраженная гипергликемия – средние показатели превышали 13,9 ммоль/л

Результаты регрессионного анализа выявили значимые ассоциации между различными показателями гликемического контроля и послеоперационными осложнениями КШ. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали показатели, характеризующие гипергликемию в раннем послеоперационном периоде.

В отношении госпитальных больших сердечно-сосудистых событий (БССС), включающих ИМ, ОНМК или смерть, наиболее выраженные ассоциации наблюдались с показателями гликемии первых послеоперационных суток. Средний уровень глюкозы при повышении на 1 ммоль/л связан с увеличением риска БССС на 34,1 (ОШ = 1,343; $p < 0,001$). Глюкоза крови через 5, 10 и 15 часов после завершения операции также показала устойчивую прямую ассоциацию с риском госпитальных БССС (ОШ 1,561; 1,262, 1,426 соответственно, $p = 0,014$, $p = 0,006$ и $p = 0,039$ соответственно). Выраженная пролонгированная гипергликемия в 1-е сутки (средний уровень глюкозы $> 13,9$ ммоль/л) демонстрировали наиболее сильную связь с неблагоприятными исходами – при ее наличии риск БССС повышался в 4,4 раза (ОШ = 4,409; $p = 0,006$). Важно отметить, что вариабельность гликемии, оцениваемая по стандартному отклонению (ОШ = 1,516; $p = 0,001$) и размаху колебаний (ОШ = 1,174; $p = 0,001$), также показала статистически значимую ассоциацию с развитием БССС. Уровень HbA1c перед операцией (ОШ = 1,593; $p = 0,008$) ассоциировался с повышенным риском госпитальных БССС.

При анализе серьезных госпитальных осложнений были выявлены сходные закономерности, но предикторов, связанных с гликемией, было меньше и связи были слабее. Средний уровень гликемии в первые сутки (ОШ = 1,157; 95 % ДИ: 1,047-1,278; $p = 0,004$) и эпизоды выраженной гипергликемии (ОШ = 2,012; 95 % ДИ: 1,112-3,642; $p = 0,020$) сохраняли статистически значимую ассоциацию с осложнениями при поправке на пол и возраст. Пиковые значения глюкозы (ОШ = 1,075; 95 % ДИ: 1,015-1,139; $p = 0,014$) и ранние послеоперационные измерения (через 1 и 10 часов после КШ; ОШ 1,098 и 1,152 соответственно; $p < 0,05$) также демонстрировали значимые ассоциации.

Полученные данные подчеркивают необходимость расширенного мониторинга гликемии не только у пациентов с СД 2, но и при предиабете в раннем послеоперационном периоде, поскольку даже начальные НУО могут приводить к выраженной и пролонгированной гипергликемии после хирургического стресса.

Проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование по сравнению непрерывная внутривенная инфузия инсулина у больных сахарным диабетом с болюсным введением инсулина в 1-е сутки после коронарного шунтирования. Пациенты были открыто рандомизированы в группу НВИИ (Группа 1) или группу стандартного гликемического контроля (Группа 2) в соотношении 1:4. Группы были сравнимы по клиническим и хирургическим характеристикам. В группе стандартного контроля болюсное введение инсулина короткого действия осуществлялось по показаниям в эквивалентных внутривенных и подкожных дозах (например, 6 ЕД в/в + 6 ЕД п/к в 18.00). Протокол НВИИ соответствовал национальным рекомендациям [3, 73].

Медиана глюкозы без гипогликемии была значимо ниже в группе НВИИ ($p = 0,013$, $p = 0,023$, $p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,044$ и $p = 0,043$ через 8, 9, 10, 12, 13 часов и 21 час после завершения КШ соответственно). Наблюдалось более низкое среднее значение гликемии в первые сутки ($p = 0,043$). Максимальные значения уровня глюкозы в первые сутки между группами не различались, но минимальные значения были ниже в группе НВИИ ($p < 0,001$). Группа 1 продемонстрировала тенденцию к более низкой доле пациентов с тяжелой гипергликемией ($>13,9$ ммоль /л) по сравнению с группой болюсного инсулина (7,1 % против 19,9 % соответственно; $p = 0,078$). Для выявления факторов, ассоциированных с развитием госпитальных осложнений, мы использовали бинарную логистическую регрессию. Только один из изучаемых в моделях показателей был связан с развитием как значимых осложнений, так и серьезных осложнений – средняя гликемия в 1-е сутки ($B = 0,185$, $p = 0,004$ и $B = 0,144$, $p = 0,019$ соответственно). Для этих моделей статистическая значимость составила $\chi^2(1) = 9,207$, $p = 0,002$ и $\chi^2(1) = 5,762$, $p = 0,016$ соответственно.

В данном исследовании мы показали, что непрерывная инфузия инсулина, по сравнению с болюсным введением у пациентов с сахарным диабетом после КШ, способствует лучшему контролю послеоперационной гликемии. Хотя в данном исследовании не удалось выявить существенного снижения количества госпитальных осложнений в группе непрерывной инфузии инсулина, показатель,

характеризующий гликемический контроль (средний уровень глюкозы в течение первых суток), был связан с развитием госпитальных осложнений [73].

Далее изучены периоперационные показатели гликемии в аспекте их связи со среднесрочным прогнозом по результатам наблюдения за 693 пациентами, подробно описанными выше (медиана срока наблюдения 4,2 года после КШ [LQ 3,75; UQ 5,0]. Регрессионный анализ выявил значимые ассоциации между показателями гликемического контроля и неблагоприятным прогнозом при среднеотдалённом наблюдении. Увеличение уровня HbA1c на 1 % сопровождалось достоверным повышением риска больших сердечно-сосудистых событий на 26,3 % (ОШ 1,263; $p = 0,039$), увеличением вероятности инфаркта миокарда на 56,1 % (ОШ 1,561; $p = 0,005$). Прирост предоперационного уровня глюкозы на 1 ммоль/л ассоциировался с повышением риска смерти при отдаленном наблюдении на 27,0 % (ОШ 1,270; $p < 0,001$) и увеличением вероятности БССС на 24,5 % (ОШ 1,245; $p < 0,001$).

Гипергликемия в 1-е сутки также демонстрировали выраженные ассоциации с среднесрочным прогнозом. При средней гликемии $>13,9$ ммоль/л в 1-е сутки в 2,8 раза повышалась вероятность смерти от всех причин (ОШ 2,756; $p = 0,009$) и в 2,4 раза – вероятность БССС (ОШ 2,377; $p = 0,028$). Глюкоза через 10 часов после КШ при повышении на 1 ммоль/л ассоциировалась с увеличением риска смерти на 24,8 % (ОШ 1,248, $p = 0,005$), риска БССС на 33,0 % (ОШ 1,330; $p = 0,002$), риска ОНМК на 32,8 % (ОШ 1,328; $p = 0,016$). Все выявленные ассоциации представлены с поправкой на пол и возраст. Суммарная доза инсулина в 1-е сутки была связана с ростом риска смерти при 4-летнем наблюдении (ОШ 1,018 на 1 ЕД; $p = 0,003$), БССС (ОШ 1,015; $p = 0,010$) и инфаркта миокарда (ОШ 1,017; $p = 0,020$).

Показатели вариабельности гликемии в 1-е сутки продемонстрировали устойчивые ассоциации с неблагоприятным прогнозом при наблюдении после КШ в течение 4-х лет. Так, увеличение стандартного отклонения гликемии на 1 ммоль/л сопровождалось ростом риска смерти на 37,3 % (ОШ 1,373; $p = 0,003$), увеличением вероятности БССС на 40,1 % (ОШ 1,401; $p = 0,002$). Размах

колебаний гликемии в первые сутки оказался значимым предиктором всех изучаемых исходов: увеличение этого показателя на 1 ммоль/л ассоциировалось с повышением риска смерти на 15,1 % (ОШ 1,151; $p < 0,001$), БССС на 16,1 % (ОШ 1,161; $p = 0,001$), инфаркта миокарда на 12,3 % (ОШ 1,123; $p = 0,039$) и ОНМК на 18,2 % (ОШ 1,182; $p = 0,016$). Максимальное значение гликемии в 1-е сутки также показало прямую связь с риском смерти от всех причин (ОШ 1,121; $p = 0,002$) и БССС (ОШ 1,111; $p = 0,005$).

Таким образом, регрессионный анализ выявили значимые ассоциации между различными показателями гликемического контроля и исходами после КШ. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали показатели, характеризующие острые колебания глюкозы и гипергликемию в раннем послеоперационном периоде.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение. Они указывают на необходимость мониторинга гликемии в первые 24 часа после кардиохирургического вмешательства, с особым вниманием к предотвращению выраженной гипергликемии и резких колебаний уровня глюкозы не только у больных сахарным диабетом, но и у пациентов с предиабетом и даже без нарушений углеводного обмена. Даже минимальные нарушения углеводного обмена на фоне хирургического стресса способны вызывать значительное и длительное повышение уровня глюкозы крови.

Особое значение приобретает достаточно частый контроль гликемии в первые 24 часа после операции, поскольку выявленная в нашем исследовании связь между выраженными колебаниями уровня глюкозы и неблагоприятными отдаленными исходами сохраняет свою прогностическую значимость независимо от исходного состояния углеводного обмена. Данные нашего исследования подчеркивают важность купирования резких колебаний глюкозы у всех категорий кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ограничения исследования с НВИИ при коронарном шунтировании: одноцентровый дизайн; отсутствие слепой рандомизации при выборе метода инсулинотерапии

(проводилась простая рандомизация в соотношении 1:4); неравномерное количество пациентов в сравниваемых группах и относительно небольшой размер группы инфузии инсулина [73]. Тем не менее, полученные результаты предоставляют аргументы в пользу НВИИ у пациентов при кардиохирургических вмешательствах.

Полученные нами данные подчеркивают важность активного скрининга нарушений углеводного обмена (НУО) у пациентов перед коронарным шунтированием, так как даже предиабет ассоциирован с повышенным риском смерти и сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном, так и среднеотдалённом периоде после хирургического лечения ИБС [44]. Результаты обосновывают необходимость индивидуализированного контроля гликемии в до- и послеоперационном периоде для улучшения прогноза у этой категории больных. Выявление НУО до операции может помочь в стратификации риска и разработке превентивных стратегий, включая раннюю коррекцию метаболических нарушений. Результаты исследования подчеркивают необходимость комплексной предоперационной оценки, включающей как стандартные, так и специализированные показатели, включая маркер долгосрочной гипергликемии фруктозамин для стратификации риска у пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

Данные нашего исследования зафиксировали значимое усиление инсулинорезистентности в раннем послеоперационном периоде, что требует особого внимания при ведении кардиохирургических пациентов. Наблюдаемая неоднородность динамики маркеров ИР указывает на сложные патогенетические механизмы, нуждающиеся в дальнейшем изучении. Важно, что выявленные маркеры инсулинорезистентности демонстрируют прогностическую ценность в отношении госпитальных осложнений, что может быть использовано для оптимизации стратификации риска и разработки профилактических подходов в кардиохирургической практике.

ВЫВОДЫ

1. После проведения сплошного скрининга нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием частота диагностированного сахарного диабета 2 типа (СД 2) возросла с 20,9 % до 27,8 % ($p < 0,001$), распространенность предиабета – с 2,7 % до 31,7 % ($p < 0,001$). Впервые выявленный СД 2 составил 25 % от общего числа случаев диабета, предиабет – 91,4 % всех случаев предиабета. Применение разработанной электронной экспертной программы показало эффективность при скрининге нарушений углеводного обмена. Впервые выявленный СД 2 по своим клиническим характеристикам и влиянию на послеоперационные исходы коронарного шунтирования был сопоставим с ранее диагностированным диабетом, демонстрируя аналогичные показатели частоты осложнений, тяжести поражения коронарного русла и длительности госпитализации.

2. По данным логистической регрессии наличие установленного перед коронарным шунтированием сахарного диабета 2 типа повышало частоту послеоперационной сердечной недостаточности на 16,8 % ($p = 0,003$), частоту полиорганной недостаточности – на 65,6 % ($p = 0,016$), вероятность экстракорпоральной коррекции гомеостаза – на 82,1 % ($p = 0,027$), частоту диастаза кожных краев раны – на 26,6 % ($p = 0,005$) в сравнении с пациентами с нормогликемией. Пациенты с предиабетом имели схожие с группой СД 2 типа предоперационные параметры и сопоставимый риск госпитальных осложнений. Предиабет, диагностированный до коронарного шунтирования, повышал частоту всех значимых госпитальных осложнений на 16,4 % ($p = 0,044$), всех сердечно-сосудистых осложнений на 17,6 % ($p = 0,035$), полиорганной недостаточности – в 2,218 раза ($p = 0,038$), экстракорпоральной коррекции гомеостаза – в 2,788 раза ($p = 0,042$), диастаза грудины – в 2,541 раза ($p = 0,044$). Среди умерших в стационаре после коронарного шунтирования 89 % имели СД 2 типа или предиабет.

3. За 12 месяцев, прошедшие после коронарного шунтирования, доля всех нарушений углеводного обмена увеличилась на 11,1 % – с 41,1 % до 52,2 % ($p < 0,001$), за счет лиц с предиабетом (на 9,4 %) – с 17,2 % до 26,6 % ($p < 0,001$), доля лиц с СД 2 не изменилась (23,9 % и 25,6 % соответственно). Через 1 год после коронарного шунтирования отмечено снижение уровней фруктозамина, глюкозы, HbA1c в сравнении с предоперационными, в то время как 1,5-ангидроглюцитол остался стабильным; связи маркеров углеводного обмена с годовыми неблагоприятными исходами не выявлено.

4. По результатам среднеотдалённого наблюдения после коронарного шунтирования (медиана 4,2 года) в группе сахарного диабета 2 типа умерли 29,2 % пациентов, в группе предиабета – у 15,7 %, в группе нормогликемии – 11,2 % ($p < 0,002$). Большие сердечно-сосудистые события за 4 года чаще перенесли пациенты группы СД 2 в сравнении с другими двумя группами: 39 % в группе СД 2 ($p < 0,001$), 24,6 % в группе предиабета ($p = 0,002$) и 15,8 % в группе нормогликемии ($p = 0,012$). Выявлена лучшая четырёхлетняя кумулятивная выживаемость после коронарного шунтирования пациентов с нормогликемией в сравнении с сахарным диабетом 2 типа ($p = 0,002$), но не с предиабетом. В группе нормогликемии степень свободы от больших сердечно-сосудистых событий за 4 года наблюдения была значимо выше, чем в группе с СД 2 ($p < 0,001$), предиабета ($p = 0,007$) или любого нарушения углеводного обмена ($p < 0,001$).

5. Наличие установленного предоперационно сахарного диабета 2 типа ассоциировалось с увеличением на 34,4 % риска смерти от всех причин в течение 4-х лет наблюдения после коронарного шунтирования ($p < 0,001$), больших сердечно-сосудистых событий – на 34,5 % ($p < 0,001$), всех сердечно-сосудистых событий – на 25,8 % ($p < 0,001$), инфаркта миокарда – на 30,9 % ($p = 0,003$) в сравнении с лицами с нормогликемией. У пациентов с предиабетом риск больших сердечно-сосудистых событий в течение 4-х лет после коронарного шунтирования был на 28,3 % выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p = 0,026$), риск всех сердечно-сосудистых событий – на 35 % выше ($p = 0,003$).

6. Индексы инсулинорезистентности (НОМА–IR, QUICKI, Revised–QUICKI, Disse, McAuley) и уровень свободных жирных кислот коррелировали с длительностью искусственного кровообращения, кровопотерей, гликемией, липидами, избытком массы тела, показателями коагуляции, структурными изменениями сердца. Периоперационная динамика маркеров инсулинорезистентности была гетерогенной: к 7–8 суткам отмечалось значимое нарастание инсулинорезистентности, отмеченное повышением НОМА–IR и снижением индексов QUICKI и McAuley ($p < 0,001$), при снижении свободных жирных кислот и стабильных показателях Revised–QUICKI, Disse и инсулина. Повышение свободных жирных кислот на 1 ммоль/л связано с повышением частоты госпитальных осложнений в 5,7 раз ($p = 0,029$), значимые ассоциации с госпитальными осложнениями показали НОМА–IR (ОШ = 1,162, $p < 0,05$) и индекс Disse (ОШ = 1,060, $p = 0,006$).

7. Периоперационная динамика маркеров углеводного обмена была различной: уровни фруктозамина и глюкозы снизились во всех группах к 7–8-м суткам после коронарного шунтирования, уровень 1,5–ангидроглюцитол не изменился. Хирургический стресс увеличил межквартильный размах всех гликемических маркеров на 7–8-е сутки, кроме группы диабета, в которой их вариабельность была исходно высокой. Предоперационный уровень фруктозамина положительно коррелировал с EuroSCORE II, длительностью искусственного кровообращения, количеством шунтов, ожирением, диабетом, глюкозой, липидами, размерами левого предсердия, что может отражать его роль как интегрального маркера метаболического стресса и кардиохирургического риска. В многофакторном анализе предоперационный фруктозамин (но не глюкоза и 1,5–ангидроглюцитол) был значимым предиктором значимых госпитальных осложнений (отношение шансов (ОШ) 1,090, $p < 0,001$), осложнений раны (ОШ = 1,116, $p = 0,031$). Повышение HbA1c на 1 % было связано с увеличением риска раневых осложнений на 18,3 % (ОШ 1,183, $p = 0,033$), госпитальных больших сердечно–сосудистых событий – на 59,3 % (ОШ = 1,593; $p = 0,008$).

8. Анализ гликемии в первые 24 часа после коронарного шунтирования выявил стойкую гипергликемию с медианными значениями глюкозы, превышающими 10 ммоль/л, в большинстве временных точек как в группе сахарного диабета, так и предиабета. Средний уровень глюкозы в 1-е сутки после коронарного шунтирования при повышении на 1 ммоль/л был связан с увеличением риска госпитальных больших сердечно-сосудистых событий на 34,1 % ($p < 0,001$). Выраженная гипергликемия в 1-е сутки (медиана $>13,9$ ммоль/л) демонстрировала наиболее сильную связь с госпитальными большими сердечно-сосудистыми событиями – при ее наличии этот риск повышался в 4,4 раза ($p = 0,006$). Значимую ассоциацию с развитием госпитальных больших сердечно-сосудистых событий показала вариабельность гликемии 1-х суток, оцениваемая по стандартному отклонению (ОШ = 1,516; $p = 0,001$) и размаху колебаний глюкозы (ОШ = 1,174; $p = 0,001$).

9. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина в 1-е сутки после коронарного шунтирования способствует лучшему контролю гликемии по сравнению с болюсным введением у пациентов с СД. Медиана глюкозы была значимо ниже в группе НВИИ ($p = 0,013$, $p = 0,023$, $p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,044$ и $p = 0,043$ через 8, 9, 10, 12, 13 часов и 21 час соответственно), более низкое среднее значение ($p = 0,043$) и минимальные значения глюкозы в 1-е сутки ($p < 0,001$) без гипогликемий.

10. Гипергликемия в 1-е послеоперационные сутки демонстрировала выраженные ассоциации со среднесрочным прогнозом коронарного шунтирования. При средней гликемии $>13,9$ ммоль/л в 1-е сутки в 2,8 раза повышалась вероятность смерти от всех причин ($p = 0,009$) и в 2,4 раза – вероятность больших сердечно-сосудистых событий ($p = 0,028$) за 4 года наблюдения. Глюкоза через 10 часов после операции при повышении на 1 ммоль/л ассоциировалась с увеличением риска смерти на 24,8 % ($p = 0,005$), риска больших сердечно-сосудистых событий на 33,0 % ($p = 0,002$), риска инсульта на 32,8 % ($p = 0,016$) за 4 года после коронарного шунтирования. Суммарная доза инсулина в 1-е сутки ассоциировалась с ростом риска смерти при четырехлетнем

наблюдении (ОШ 1,018 на 1 ЕД; $p = 0,003$), больших сердечно–сосудистых событий (ОШ 1,015; $p = 0,010$) и инфаркта миокарда (ОШ 1,017; $p = 0,020$). Гликированный гемоглобин (HbA1c), определяемый всем пациентам с разным гликемическим статусом перед коронарным шунтированием был независимым предиктором неблагоприятных исходов: при его повышении на каждый 1 % риск больших сердечно–сосудистых событий возрастал на 26,3 % (ОШ 1,263; $p = 0,039$), инфаркта миокарда – на 56,1 % (ОШ 1,561; $p = 0,005$) в течение 4–х лет после коронарного шунтирования.

11. Показатели вариабельности гликемии в 1–е сутки были предикторами неблагоприятного прогноза при наблюдении после коронарного шунтирования в течение 4–х лет: увеличение стандартного отклонения гликемии на 1 ммоль/л сопровождалось повышением риска смерти на 37,3 % ($p = 0,003$), больших сердечно–сосудистых событий на 40,1 % ($p = 0,002$). Размах колебаний гликемии 1-х суток оказался значимым предиктором среднесрочных неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования: смерти от любых причин (ОШ 1,151; $p < 0,001$), больших сердечно–сосудистых событий (ОШ 1,161; $p = 0,001$), инфаркта миокарда (ОШ 1,123; $p = 0,039$), инсульта (ОШ 1,182; $p = 0,016$) в течение 4-х лет наблюдения. Максимальное значение гликемии в 1–е сутки показало прямую связь с риском смерти от всех причин (ОШ 1,121; $p = 0,002$) и большими сердечно–сосудистыми событиями (ОШ 1,111; $p = 0,005$) в течение 4-х лет после коронарного шунтирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед коронарным шунтированием целесообразно сплошное определение гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы натощак всем пациентам, независимо от исходного гликемического статуса, и проведение перорального глюкозотолерантного теста у пациентов без сахарного диабета в анамнезе, если показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы недостаточны для установления диагноза.

2. Установленные нарушения углеводного обмена требуют периоперационного мониторинга и коррекции с момента выявления. Рекомендовано удерживать гликемию в целевых значениях, которые у большинства пациентов при хирургических операциях составляют 7,8–10,0 ммоль/л. В отделениях стационара для больных в некритическом состоянии (в отделении кардиохирургии при предоперационной подготовке и после операции) старт инсулинотерапии рекомендован с уровня глюкозы ≥ 10 ммоль/л, предпочтительно подкожные инъекции инсулина короткого действия, соотносённые с приемами пищи, или базальный инсулин изофан 2 раза в день.

3. При коронарном шунтировании в первые послеоперационные сутки всем пациентам с сахарным диабетом и любой неуточненной гипергликемией для достижения целей гликемического контроля в отделениях интенсивной терапии рекомендовано проводить непрерывную внутривенную инфузию инсулина. Старт НВИИ рекомендован с уровня глюкозы ≥ 10 ммоль/л, прекращение инфузии – при уровне $< 3,9$ ммоль/л. Приготовление раствора, техника инфузии, алгоритм коррекции скорости инфузии инсулина представлены в Приложении. НВИИ проводить через отдельный инфузомат с применением раствора инсулина короткого действия с концентрацией 1 ед/1 мл 0,9 % хлорида натрия. Определять гликемию рекомендовано 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне, далее возможно определение 1 раз в 2 часа при стабильных целевых показателях.

4. Рекомендован тщательный мониторинг гликемии в первые 24 часа после кардиохирургического вмешательства, с особым вниманием к предотвращению гипергликемии и резких колебаний уровня глюкозы (вариабельности), связанных с неблагоприятными исходами. В первые сутки постоянный контроль глюкозы необходим не только у пациентов с СД, но и при предиабете, так как даже начальные нарушения углеводного обмена могут вызвать пролонгированную гипергликемию после хирургического стресса.

5. Целесообразно включение в предоперационное обследование перед коронарным шунтированием оценки фруктозамина, свободных жирных кислот, инсулина сыворотки крови и расчет на их основе индексов инсулинорезистентности (НОМА–IR, Disse) для выявления пациентов высокого риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГП – антигипергликемические препараты
- АНК – артерии нижних конечностей
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
- БССС – большие сердечно-сосудистые события
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВИР – время изоволюмического расслабления
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГПП-1 – глюкагоноподобный пептида-1
- ДИ – доверительный интервал
- ДЛА ср. – среднее давление в легочной артерии
- ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коронарная артерия
- КАГ – коронарная ангиография
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечно-диастолический размер
- КИМ – комплекс интима-медиа
- ККТ – комбинированная конечная точка
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер

КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортёр 2 типа
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НУО – нарушения углеводного обмена
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – острое повреждение почек
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов возникновения события
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПТИ – протромбиновый индекс
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СО – стандартное отклонение
СРП – скорость распространения потока
СС – сердечно-сосудистый
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССС – сердечно-сосудистое событие
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФГБНУ – федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДС – цветное дуплексное сканирование

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭхоКГ – эхокардиография

1,5-AG – 1,5-anhydroglucitol – 1,5-ангидроглюцитол

A – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка

ADA – American Diabetes Association – Американская диабетическая ассоциация

ASA – American Society of Anesthesiologists – Американское общество анестезиологов

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DT – время замедления раннего диастолического наполнения транстрикуспидального кровотока

EASD – European Association for the Study of Diabetes – Европейская ассоциация по изучению диабета

ESC – European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов

E/Vf – пик отношение раннего трансмитрального потока к скорости распространения раннего диастолического потока

E/A – соотношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока

EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – Европейская система оценки кардиохирургического операционного риска

HbA1c – гликированный гемоглобин, фракция C

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IDF – International Diabetes Federation

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Me [LQ; UQ] – медиана с верхним и нижним квартилем

NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация сердца

QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Chek

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации: 12-й выпуск / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, О. Ю. Сухаревой. – М., 2025. – 244 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации: 5 выпуск / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. А. Александрова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14, (3s). – С. 2–72.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации: 7-й выпуск / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян [и др.]; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, (1S). – С. 1–112.
4. Безденежных, Н. А. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1 / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш // Рос. кардиолог. журн. – 2017. – № 4. – С. 105–113.
5. 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 // Рос. кардиолог. журн. – 2017. – № 5. – С. 146–152.
6. Безденежных, Н. А. Реваскуляризация миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2 типа / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 471–478.
7. Бородашкина, С. Ю. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на “работающем сердце” в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / С. Ю.

- Бородашкина, В. А. Подкаменный, К. В. Протасов // Рос. кардиолог. журн. – 2016. – № 2. – С. 19–24.
8. Взаимосвязь висцерального ожирения и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с нарушениями углеводного обмена по данным исследования ЭССЕ-РФ в регионе Западной Сибири / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, Н. В. Федорова [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – № 2. – С. 137–146.
 9. Влияние предиабета на частоту отдаленных больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 5. – С. 654–663.
 10. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст) Дата введения 1 апреля 2006 г. [Электронный ресурс] – URL: <https://cmrvsm.ru/wp-content/uploads/2022/06/GOST-R-52379-2005.-Natsionalnyj-standart-Rossijskoj-Federatsi.pdf> (дата обращения 20.01.2025)
 11. 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.
 12. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого и лодыжечно-плечевого индексов у пациентов с нарушениями углеводного обмена (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, Н. В. Федорова [и др.] // Терапевтический арх. – 2016. – № 12. – С. 11–20.
 13. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов с нарушениями углеводного обмена по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, Н. В. Федорова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 3 (24). – С. 55–67.
 14. Иванов, С. В. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда / С. В. Иванов, А. Н. Сумин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 25–35.

15. Индекс Disse и свободные жирные кислоты как маркеры инсулинорезистентности и их связь с госпитальными исходами коронарного шунтирования у пациентов с разным гликемическим статусом / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 13–29.
16. Интегральные маркеры углеводного обмена гликированный гемоглобин и фруктозамин в прогнозировании исходов коронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом: методические рекомендации для врачей кардиологов, эндокринологов, терапевтов, сердечно-сосудистых хирургов / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных, А. А. Кузьмина. – Кемерово, 2019. – 26 с.
17. Климонтов, В. В. 1,5-ангидроглюцитол при сахарном диабете: роль в диагностике, скрининге, оценке гликемического статуса и прогнозе осложнений / В. В. Климонтов, М. В. Дашкин // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 250–259.
18. Маркер неблагоприятного прогноза 1,5-ангидроглюцитол у пациентов с ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после плановой реваскуляризации миокарда / Ю. С. Игнатова, В. Н. Каретникова, А. А. Хорлампенко [и др.] // Терапевтический арх. – 2019. – № 4. – С. 48–52.
19. Маркер углеводного обмена фруктозамин и его связь с госпитальными осложнениями коронарного шунтирования / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных [и др.] // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 31–44.
20. Нарушения углеводного обмена у пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию: предоперационная подготовка, периоперационное ведение и реабилитация: методические рекомендации для врачей кардиологов, эндокринологов, терапевтов, сердечно-сосудистых хирургов / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных, О. Л. Барбараш. – Кемерово, 2018. – 39 с.

21. Особенности ведения коморбидного пациента до и после коронарного шунтирования: глава 6 / А. Н. Сумин, Ю. А. Аргунова, О. Л. Барбараш [и др.] // Особенности предоперационной подготовки и реабилитации пациентов с нарушениями углеводного обмена: монография / под ред. О. Л. Барбараш. – Кемерово: НИИ КПССЗ, 2019. – С. 129–154.
22. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений / О. Л. Барбараш, М. И. Воевода, Г. Р. Галстян [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2019. – № 4. – С. 83–91.
23. Предикторы стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование / О. А. Трубникова, А. С. Мамонтова, О. В. Малева [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2016. – № 2. – С. 12–18.
24. 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.] // Рос. кардиолог. журн. – 2018. – № 5. – С. 40–48.
25. 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.
26. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123.
27. Связь индексов инсулинорезистентности с периоперационным статусом и ближайшим прогнозом у пациентов с нарушениями углеводного обмена и нормогликемией, подвергающихся коронарному шунтированию / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – № 11 (4S). – С. 6–24.

28. Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования: программа для ЭВМ № 2021612467 Рос. Федерация / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных [и др.]; правообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 2021613682; заявл. 25.02.2021; зарегистр. в Реестре программ для ЭВМ 11.03.2021.
29. Способ определения вероятности наступления госпитального неблагоприятного события после коронарного шунтирования: пат. 2770819 Рос. Федерация: МПК А61В 5/00 (2022.02); А61В 8/12 (2022.02); G01N 33/49 (2022.02) / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш [и др.] ; патентообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 2021123960; заявл. 10.08.2021; опубл. 22.04.2022. – 9 с.
30. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // Рос. кардиолог. журнал. – 2015. – 6. – С. 30–37.
31. Факторы, ассоциированные с непосредственными результатами коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // Кардиология. – 2016. – № 10. – С. 13–21.
32. Факторы, ассоциированные с патологическим сердечно-лодыжечным сосудистым индексом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, Н. В. Федорова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 132–140.
33. Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования / А. В. Безденежных, А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2019. – № 3. – С. 39–47.

34. Цыганкова О.В. Гипертриглицеридемия – новое и важное настоящее / О. В. Цыганкова, Н. Е. Апарцева, А. С. Аметов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 99–111.
35. Шестакова, М. В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 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.
36. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, А. В. Сваровская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 1. – С. 79–91.
37. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery / M. Sousa-Uva, S. J. Head, M. Milojevic [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2018. – Vol. 53 (1). – P. 5–33.
38. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. Grant, V. Aboyans ; ESC Scientific Document Group [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41 (2). – P.255–323.
39. 2019 John Insall Award: Fructosamine is a better glycaemic marker compared with glycated haemoglobin (HbA1C) in predicting adverse outcomes following total knee arthroplasty: a prospective multicentre study / N. Shohat, M. Tarabichi, T. L. Tan, K. Goswami [et al.] // Bone Joint J. – 2019. – Vol. 101-B (7_Supple_C). – P. 3–9.
40. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // Eur. Heart J. – 2023. –

- Vol. 44 (48): 5060. [published correction appears in Eur Heart J. – 2024. – Vol. 45 (7): 518.
41. A high-volume study on the impact of diabetes mellitus on clinical outcomes after surgical and percutaneous cardiac interventions / S. R. Slingerland, D. N. Schulz, van G. J. Steenbergen [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 260.
 42. A lipidparameter-based index for estimating insulin sensitivity and identifying insulin resistance in a healthy population / E. Disse, J. P. Bastard, F. Bonnet [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34 (5). – P. 457–463.
 43. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Management of Hyperglycemia in Adults Hospitalized for Noncritical Illness or Undergoing Elective Surgical Procedures / M. O. Seisa, S. Saadi, T. Nayfeh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2022. – Vol. 107 (8). – P. 2139–2147.
 44. Active detection of glucose metabolism disorders prior to coronary artery bypass grafting: associations with in-hospital postoperative complications / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, E. V. Belik [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2025. – Vol. 14 (9). – Art. 3123.
 45. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: the prospective AIRE Study / F. C. Sasso, P. C. Pafundi, R. Marfella [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 24.
 46. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes / E. Danese, M. Montagnana, A. Nouvenne, G. Lippi // *J. Diabetes Science and Technology.* – 2015. – Vol. 9 (2). – P. 169–176.
 47. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks / N. Sattar, A. Rawshani, S. Franzen [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139. – P. 2228–2237.

48. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025 // *Diabetes Care*. – 2025. – Vol. 48, No. 1 (Suppl. 1). – P. S27–S49.
49. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes–2025 // *Diabetes Care*. – 2025. – Vol. 48 (Suppl. 1): S128–S145.
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes–2025 // *Diabetes Care*. – 2025. – Vol. 48 (Suppl. 1): S321–S334.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care in the Hospital // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1): S99–S104.
52. An Update on Measures of Preoperative Glycemic Control / L. M. Ngaage, E. N. Osadebey, S. T. E. Tullie [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. – 2019. – Vol. 7 (5): e2240.
53. Anis, T. R. Comparing the efficacy of a nurse-driven and a physician-driven diabetic ketoacidosis (DKA) treatment protocol / T. R. Anis, M. Boudreau, T. Thornton // *Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 197–202.
54. Assessment of glycaemic status in adult hospital patients for the detection of undiagnosed diabetes mellitus: A systematic review / T. D. Thornton-Swan, L. C. Armitage, A. M. Curtis, A. J. Farmer // *Diabet. Med.* – 2022. – Vol. 39 (4): e14777.
55. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17. – P. 122.
56. Association between stress hyperglycaemia and in-hospital cardiac events after coronary artery bypass grafting in patients without diabetes: A retrospective observational study of 5450 patients / X. Li, X. Hou, H. Zhang [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2023. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. 34–42.

57. Association between triglyceride glucose-waist to height ratio and coronary heart disease: a population-based study / Y. Zhuang, Y. Wang, P. Sun [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 162.
58. Association of alternative markers of carbohydrate metabolism (fructosamine and 1,5-anhydroglucitol) with perioperative characteristics and in-hospital complications of coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycemia / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, A. V. Bezdenezhnykh [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13 (5). – P. 969.
59. Association of plasma free fatty acids levels with the presence and severity of coronary and carotid atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes mellitus / M. H. Zhang, Y. X. Cao, L. G. Wu [et al.] // *BMC. Endocr. Disord.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 156.
60. Association of the triglyceride glucose-body mass index with the extent of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes / X. Yang, K. Li, J. Wen [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 24.
61. Bruce, D. G. Type 2 diabetes and cognitive function: many questions, few answers / D. G. Bruce // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14 (3). – P. 241–242.
62. Bundhun, P. K. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials [Electronic resource] / P. K. Bundhun, Z. J. Wu, M-H. Chen // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15. – Art. No. 2. – DOI: 10.1186/s12933-015-0323-z.
63. Byrne, R. A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 / R. A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3320–3331.
64. Cardio-Ankle Vascular Index in the Persons with Pre-Diabetes and Diabetes Mellitus in the Population Sample of the Russian Federation / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, A. V. Bezdenezhnykh, G. V. Artamonova // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11. – P. 474.

65. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome definition and its role in the prevention, risk staging, and treatment. An opportunity for the Nephrology / A. Cases, J. J. Broseta, M. Marqués [et al.] // *Nefrologia (Engl. Ed)*. – 2024. – Vol. 44 (6). – P. 771–783.
66. Chen, L. Association between different insulin resistance indices and heart failure in US adults with diabetes mellitus / L. Chen, L. Qian, Y. Liu // *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. – 2024. – Vol. 29 (6): e70035.
67. Choi, S. Y. Severe hypoglycemia as a preventable risk factor for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Y. Choi, S. H. Ko // *Korean J. Intern. Med*. – 2021. – Vol. 36 (2). – P. 263–270.
68. Clinical outcome comparison of percutaneous coronary intervention and bypass surgery in diabetic patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies / C. Zhai, H. Cong, K. Hou [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr*. – 2019. – Vol. 11. – P. 110.
69. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations / C. L. Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 2459–2502.
70. Comorbidity burden and revascularization benefit in elderly patients with acute coronary syndrome / J. Sanchis, J. M. García Acuña, S. Raposeiras [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 74 (9). – P. 765–772.
71. Comparison of glucose control by added liraglutide to only insulin infusion in diabetic patient undergoing cardiac surgery: A preliminary randomized-controlled trial / W. Sindhvananda, W. Poopuangpairroj, T. Jaiprasat, P. Ongcharit // *Ann. Card. Anaesth*. – 2023. – Vol. 26 (1). – P. 63–71.
72. Comparison of three non-insulin-based insulin resistance indexes in predicting the presence and severity of coronary artery disease / Z. Wu, H. Cui, W. Li [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2022. – Vol. 9: 918359.
73. Continuous intravenous insulin infusion in patients with diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting: impact on glycemic control parameters and

- postoperative complications / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, D. L. Shukevich, A. V. Bezdenezhnykh, O. L. Barbarash // *J. Clin. Medicine.* – 2025. – Vol. 14 (9). – Art. 3230.
74. Continuous postoperative insulin infusion reduces deep sternal wound infection in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting using bilateral internal mammary artery grafts: a propensity-matched analysis / S. Ogawa, Y. Okawa, K. Sawada [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 49 (2). – P.420–426.
75. Coronary artery bypass grafting in diabetics: A growing health care cost crisis / S. Raza, J. F. Sabik, PAinkaran, E. H. Blackstone // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 150 (2). – P. 304–2.e2.
76. Coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus: a cardiologist's view / N. A. Bezdenezhnykh, A. N. Sumin, A. V. Bezdenezhnykh, O. L. Barbarash; W. S. Aronow editors. // *Coronary Artery Bypass Graft Surgery.* – RiJeca: InTech, 2017. – P. 69–89.
77. Coronary Artery Bypass Surgery Among Medicare Beneficiaries in Health Professional Shortage Areas / J. W. Stewart, N. Kunnath, J. B. Dimick [et al.] // *Ann. Surg.* – 2023. – Vol. 278 (2): e405-e410.
78. Correlation of the triglyceride-glucose index with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus patients with acute myocardial infarction combined with HFpEF / X. Zhang, N. Niu, S. Yu [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2025. – Vol. 16: 1585067.
79. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review / K. Crowley, P. O'Scanaill, J. Hermanides, D. J. Buggy // *Br. J. Anaesth.* – 2023 (epub): S0007-0912(23)00128-9.
80. Decreasing trend of blood lipid profile in type 2 diabetes: not a promising change in HDL-C, a serial cross-sectional study / A. Yadegar, F. Mohammadi, S. Rabizadeh [et al.] // *PLoS ONE.* – 2023. – Vol. 18 (10): e0293410.
81. Determination of the value of glycated hemoglobin HbA1c and fructosamine in assessing the risk of perioperative complications after cardiac surgery in patients

- with type 2 diabetes / A. M. Kowalczyk-Wieteska, M. Wróbel, D. Rokicka [et al.] // *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 305–308.
82. Detrimental predictive effect of metabolic syndrome on postoperative complications in patients who undergoing coronary artery bypass grafting / M. Gharipour, M. M. Sadeghi, M. Sadeghi [et al.] // *Acta Biomed.* – 2015. – Vol. 86 (1). – P. 86–91.
83. Development of a risk score to identify patients with type 2 diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease who can defer bypass surgery / A. Perry, M. J. Chung, E. Novak [et al.] [Electronic resource] // *Diagn. Progn. Res.* – 2019. – Vol. 3. – Art. No. 3. – doi: 10.1186/s41512-019-0048-7.
84. Diabetes mellitus and inflammation / E. Lontchi-Yimagou, E. Sobngwi, T. E. Matsha [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2013. – Vol. 13. – P. 435–444.
85. Diabetic ketoacidosis / K. K. Dhatariya, N. S. Glaser, E. Codner, G. E. Umpierrez // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6. – P. 40.
86. Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Zheng, J. Cheng, T. Wang [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2017; 2017: 1537213.
87. Dynamics of glycemic status and glucose metabolism markers 12 months after coronary artery bypass grafting and their relationship with the annual prognosis of patients / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, E. V. Belik [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2025. – Vol. 14 (2). – P. 351.
88. Effect of 1,5-anhydroglucitol levels on culprit plaque rupture in diabetic patients with acute coronary syndrome / G. Su, M. X. Gao, G. L. Shi [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 71.
89. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries / van den W. Boom, R. A. Schroeder, M. W. Manning [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41 (4). – P. 782–788.
90. Effect of early hypoglycaemia on hospitalization outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting / X. Li, X. Hou, H. Zhang [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2022. – Vol. 186: 109830.

91. Effect of glycemic control and glucose fluctuation on in-hospital adverse outcomes after on-pump coronary artery bypass grafting in patients with diabetes: a retrospective study / H. You, X. Hou, H. Zhang [et al.] [Electronic resource] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2023. – Vol. 15 (1). – Art. No. 20. - doi: 10.1186/s13098-023-00984-4.
92. Effectiveness of the triglyceride-glucose index and triglyceride-glucose-related indices in predicting cardiovascular disease in middle-aged and older adults: a prospective cohort study / H.-M. Park, T. Han, S.-J. Heo [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2024. – Vol. 18 (1): e70–9.
93. Effects of Glucose Variability on Short-Term Outcomes in Non-Diabetic Patients After Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Observational Study / X. Li, X. Zhou, J. Wei [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2019. – Vol. 28 (10). – P. 1580–1586.
94. Effects of Hypoglycemia on Cardiovascular Function in Patients with Diabetes / M. A. Christou, P. A. Christou, C. Kyriakopoulos [et al.] // *Int. J. Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24 (11): 9357.
95. Effects of Isolated Impaired Fasting Glucose on Brain Injury During Cardiac Surgery Under Cardiopulmonary Bypass / T. Zhou, S. Li, D. Xiang [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2020. – Vol. 33 (4). – P. 350–358.
96. Effects of Moderate Glycemic Control in Type II Diabetes With Insulin on Arterial Blood Gas Parameters Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery / G. Masoumi, R. Frasatkish, A. Jalali [et al.] // *Res. Cardiovasc. Med.* – 2014. – Vol. 3 (2): e17857.
97. 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. – Vol. 28: 3547491.
98. Effects of SGLT2 inhibitors on health-related quality of life and functional capacity in patients with heart failure with and without diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials / de M. M. Souza, M. L. R. Defante, de B. A. Athayde

- de Hollanda Morais [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2025. – Vol. 47 (3). – P. 654–665.
99. Efficacy and safety of drug-eluting stenting compared with bypass grafting in diabetic patients with multivessel and/or left main coronary artery disease / X. Xin, X. Wang, X. Dong [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9: 7268.
100. Elevated free fatty acid level is a risk factor for early postoperative hypoxemia after on-pump coronary artery bypass grafting: Association with endothelial activation / S. Shi, Y. Gao, L. Wang [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 10. – P. 122.
101. Elevated glycosylated hemoglobin levels are associated with severe acute kidney injury following coronary artery bypass surgery / J. H. Rodriguez-Quintero, J. P. Skendelas, D. K. Phan [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2024. – Vol. 62. – P. 50–57.
102. ESC Scientific Document Group. 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.
103. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K. C. Koskinas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2024. – Vol. 45 (36). – P. 3415–3537.
104. Esmaeilzadeh, S. Outcomes in Women Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of New Data and Operative Trends / S. Esmaeilzadeh, N. Vinzant, H. Ramakrishna // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2025. – Vol. 39 (2). – P. 532–537.
105. Estimated glucose disposal rate and long-term survival in type 2 diabetes after coronary artery bypass grafting / T. Nyström, M. J. Holzmann, B. Eliasson [et al.] // *Heart Vessels.* – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 269–278.
106. Evaluation of insulin sensitivity with a new lipid-based index in non-diabetic postmenopausal overweight and obese women before and after a weight loss intervention / B. Antuna-Puente, E. Disse, M. Faraj [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161 (1). – P. 51–56.

107. Examining coronary revascularization practice patterns for diabetics: perceived barriers, facilitators, and implications for knowledge translation / K. J. Miller, J. E. Park, K. Ramanathan [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 36 (8). – P. 1236–1243.
108. Factors determining the functional state of cardiac surgery patients with complicated postoperative period / A. N. Sumin, P. A. Oleinik, A. V. Bezdenezhnykh [et al.] // *Int. J. Environmen. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19 (7): 4329.
109. Free fatty acids and cardiovascular outcome: A Chinese cohort study on stable coronary artery disease / H. W. Zhang, X. Zhao, Y. L. Guo [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2017. – Vol. 14. – P. 41.
110. Free fatty acids' level and nutrition in critically ill patients and association with outcomes: a prospective sub-study of permit trial / Y. M. Arabi, W. Tamimi, G. Jones [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (2). – P. 384.
111. Fructosamine as an indicator for glycemic control in the veteran community / W. Young, C. Nunez, A. Fleischman, C. Commodore // *Mil. Med.* – 2025. – Vol. 190 (3-4): e724-e727.
112. Fructosamine is a risk factor for myocardial infarction and all-cause mortality - Longitudinal experience from the AMORIS cohort / H. Malmström, G. Walldius, V. Grill [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 25 (10). – P. 943–950.
113. GLOBE Study Group. Liraglutide for perioperative management of hyperglycaemia in cardiac surgery patients: a multicentre randomized superiority trial / A. H. Hulst, M. J. Visscher, M. B. Godfried [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2020. – Vol. 22 (4). – P. 557–565.
114. Glycated haemoglobin levels and its effect on outcomes in cardiac surgery / D. M. Ansari, T. Harahwa, E. Abuelgasim, A. Harky // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2022. – Vol. 37 (5). – P. 744–753.

115. Glycated hemoglobin and risk of sternal wound infection after isolated coronary surgery / G. Gatti, A. Perrotti, D. Reichart [et al.] // *Circ J.* – 2016. – Vol. 81 (1). – P. 36–43.
116. Glycemic control and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and coronary artery disease according to triglyceride-glucose index: a large-scale cohort study [Electronic resource] / Z. Lin, J. He, S. Yuan [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – Art. No 11. – doi: 10.1186/s12933-023-02112-y.
117. Glycemic control and risk factors for in-hospital mortality and vascular complications after coronary artery bypass grafting in patients with and without preexisting diabetes / Y. Chen, H. Zhang, X. Hou [et al.] // *J. Diabetes.* – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 232–242.
118. Glycemic control in coronary revascularization / F. Ujueta, E. N. Weiss, S. P. Sedlis [et al.] // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* – 2016. – Vol. 18 (2). – Art. No 12. – doi: 10.1007/s11936-015-0434-6.
119. Glycemic variability indices determined by self-monitoring of blood glucose are associated with β -cell function in Chinese patients with type 2 diabetes / Y. Zhang, J. Dai, X. Han [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 164: 108152.
120. Glycosylated Hemoglobin (HbA1C) as a Predictor of Early Postoperative Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting: A Single-Center Observational Study / F. M. Alshair, A. H. Baghaffar, M. A. Fatani [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16 (7): e65567.
121. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus / D. B. Sacks, M. Arnold, G. L. Bakris [et al.] // *Diabetes Care.* – 2023. – Vol. 46 (10): e151–e199.
122. Haemoglobin A1c-based screening for prediabetes and diabetes mellitus: a multi-center study in Croatian adult population / I. Lapić, D. Rogić, N. Nikolac Gabaj [et al.] // *Biochem. Med. (Zagreb).* – 2022. – Vol. 32 (1): 010903.
123. Hemoglobin A1c in Patients with Diabetes Predict Long-Term Mortality Following Coronary Artery Surgery / A. M. Tailakh, S. Y. Ishay, J. Awesat [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10 (12): 2739.

124. High proportion of undiagnosed diabetes in patients surgically treated for infrarenal abdominal aortic aneurysm: findings from the multicentre Norwegian Aortic Aneurysm and Diabetes (ABANDIA) Study / J. Wesche, T. Bakken, M. Vetrhus [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 333.
125. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study / M. Mossmann, M. V. Wainstein, S. C. Gonçalves [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2015. – Vol. 7. – P. 100.
126. Hou, L. C-reactive protein-triglyceride glucose index in predicting three-vessel coronary artery disease risk: a retrospective study using machine learning approaches / L. Hou, Y. Li, Q. Liu // *Ann. Med.* – 2025. – Vol. 57 (1): 2584308.
127. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report / G. E. Umpierrez, G. M. Davis, N. A. ElSayed [et al.] // *Diabetologia.* – 2024. – Vol. 67 (8). – P. 1455–1479.
128. Hypoglycemia prevention by algorithm design during intravenous insulin infusion / S. S. Braithwaite, L. P. Clark, T. Idrees [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – Vol. 18. – P. 26.
129. Hypothesis of long-term outcome after coronary revascularization in Japanese patients compared to multiethnic groups in the US / T. Inohara, S. Kohsaka, M. Goto [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (5): e0128252.
130. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 157: 107843.
131. Ikeda, N. Ability of 1,5-anhydro-d-glucitol values to predict coronary artery disease in a non-diabetic population / N. Ikeda, H. Hara, Y. Hiroi // *Int. Heart J.* – 2015. – Vol. 56 (6). – P. 587–591.
132. Impact of early postoperative blood glucose variability on serum endocan level in cardiac surgery patients: a sub study of the ENDOLUNG observational study / E.

- Chazal, L. Morin, S. Chocron [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2023. – Vol. 22 (1). – P. 221.
133. Impact of elevated glycosylated hemoglobin on hospital outcome and 1 year survival of primary isolated coronary artery bypass grafting patients / M. Ramadan, A. Abdelgawad, A. Elshemy [et al.] // *Egypt. Heart J.* – 2018. – Vol. 70 (2). – P. 113–118.
134. Impact of elevated HbA1c on long-term mortality in patients presenting with acute myocardial infarction in daily clinical practice: insights from a ‘real world’ prospective registry of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group / R. S. Hermanides, M. W. Kennedy, E. Kedhi [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 616–625.
135. Impact of free fatty acids on prognosis in coronary artery disease patients under different glucose metabolism status / J. L. Jin, Y. X. Cao, H. H. Liu [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 134.
136. Impact of Perioperative Glycemic Control Strategy on Patient Survival After Coronary Bypass Surgery / T. Pezzella, S. D. Holmes, G. Pritchard [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 98. – P. 1281–1285.
137. Impact of prediabetes and diabetes on 3-year outcome of patients treated with new-generation drug-eluting stents in two large-scale randomized clinical trials / E. H. Ploumen, T. H. Pinxterhuis, P. Zocca [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 217.
138. Impact of preoperative glycometabolic status on outcomes in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis / C. Corazzari, M. Matteucci, M. Kołodziejczak [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2022. – Vol. 164 (6). – P. 1950-1960. – e10.
139. Impact of surrogates for insulin resistance on mortality and life expectancy in primary care: a nationwide cross-sectional study with registry linkage (LIPIDOGRAM2015) / Y. Chen, Z. Zhong, Y. Gue [et al.] // *Lancet Reg. Health. Europe.* – 2025. – Vol. 49:101182.

140. Impact of systematic diabetes screening on peri-operative infections in patients undergoing cardiac surgery / A. Mattina, G. M. Raffa, M. A. Giusti [et al.] // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1): 14182.
141. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery / A. Kogan, E. Ram, S. Levin [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 151.
142. Impact of unknown diabetes and prediabetes on clinical outcomes in "nondiabetic" Chinese patients after a primary coronary intervention / H. Wang, Y. Song, X. Tang [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 644–651.
143. Individualizing Revascularization Strategy for Diabetic Patients With Multivessel Coronary Disease / M. Qintar, K. H. Humphries, J. E. Park [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74 (16). – P. 2074–2084.
144. Influence of Baseline HbA1c and Antiplatelet Therapy on 1-Year Vein Graft Outcome / Y. Zhu, J. Hu, M. Zhang [et al.] // *JACC Asia.* – 2022. – Vol. 2 (2). – P. 197–206.
145. Influence of preoperative HbA1c levels on the occurrence of postoperative complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting / B. Liu, Z. Li, X. Chen [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2024. – Vol. 19 (1). – P. 593.
146. In-hospital, short-term and long-term adverse clinical outcomes observed in patients with type 2 diabetes mellitus vs non-diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: A meta-analysis including 139,774 patients / X. Zhuo, C. Zhang, J. Feng [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98 (8): e14669.
147. Insulin resistance predicts severity of coronary atherosclerotic disease in non-diabetic patients / T. Strisciuglio, R. Izzo, E. Barbato [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9: 2144.
148. Intensity of perioperative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis / B. Sathya, R. Davis, T. Taveira [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 102 (1). – P. 8–15.

149. International Diabetes Federation. Global Guideline For Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012 [Electronic resource]. – URL: <http://www.idf.org>
150. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edn. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025.
151. Intervention by clinical pharmacists can improve blood glucose fluctuation in patients with diabetes and acute myocardial infarction: A propensity score-matched analysis / F. H. Shi, L. Shen, J. Yue [et al.] // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2021. – Vol. 9 (2): e00725.
152. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting/ S. Schulz-Schüpke, R. A. Byrne, ten J. M. Berg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1252–1263.
153. Kalaria, T. R. Serum fructosamine, serum glycated albumin and serum glycated β -lipoprotein in type 2 diabetes mellitus patients with and without microvascular complications / T. R. Kalaria, H. B. Sirajwala, M. G. Gohel // *J. Diabet. Metab. Dis.* – 2016. – Vol. 15. – P. 53.
154. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International.* – 2024. – Vol. 105 (4, Suppl.). – P. S117–S314.
155. Lee, J. E. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol / J. E. Lee // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 20 (2). – P. 74–78.
156. Liu, C. The association between the triglyceride–glucose index and the risk of cardiovascular disease in US population aged ≤ 65 years with prediabetes or diabetes: a population-based study / C. Liu, D. Liang // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 168.
157. Longitudinal trajectories of blood glucose and 30-day mortality in patients with diabetes mellitus combined with acute myocardial infarction: A retrospective

- cohort analysis of the MIMIC database / B. Deng, Q. Liu, L. Qiao, S. Lv // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19 (9): e0307905.
158. Long-term outcomes of percutaneous versus surgical revascularization in patients with diabetes and left main coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials / P. E. P. Carvalho, T. M. A. Veiga, F. S. L. Machado [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2022. – Vol. 37 (12). – P. 4646-4653.
159. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting / M. J. Holzmann, B. Rathsman, B. Eliasson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65 (16). – P. 1644–1652.
160. Long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with diabetes and multivessel coronary disease / D. Y. Tam, C. Dharma, R. Rocha [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (10). – P. 1153–1164.
161. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes: The FREEDOM Follow-on Study / M. E. Farkouh, M. Domanski, G. D. Dangas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 629–638.
162. Low 1,5-anhydroglucitol levels are associated with long-term cardiac mortality in acute coronary syndrome patients with hemoglobin A1c levels less than 7.0. / S. Ouchi, K. Shimada, T. Miyazaki [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 151.
163. Low and exacerbated levels of 1,5-anhydroglucitol are associated with cardiovascular events in patients after first-time elective percutaneous coronary intervention / S. Takahashi, K. Shimada, K. Miyauchi [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 145.
164. Low fructosamine and mortality - A long term follow-up of 215,011 non-diabetic subjects in the Swedish AMORIS study / H. Malmström, P. E. Wändell, M. J. Holzmann [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 26 (12). – P. 1120–1128.
165. Lower 1,5-anhydroglucitol is associated with adverse clinical events after percutaneous coronary intervention / T. Fujiwara, M. Yoshida, N. Akashi [et al.] // *Heart Vessels.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 855–862.

166. Madhu, M. Use of pre-operative hemoglobin a1c to predict early post-operative renal failure and infection risks in patients who are not diabetics and undergoing elective off pump coronary artery bypass graft surgery / M. Madhu, A. Patni // *Ann. Card. Anaesth.* – 2023. – Vol. 26 (2). – P. 160–165.
167. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review / E. Bosco, L. Hsueh, K. W. McConeghy [et al.] // *BMC. Med. Res. Methodol.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 241.
168. Mallick, R. Modulation of endothelium function by fatty acids / R. Mallick, A. K. Duttaroy // *Mol. Cell. Biochem.* – 2021. – Sep 16. Epub ahead of print. PMID: 34529222.
169. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an endocrine society clinical practice guideline / M. T. Korytkowski, R. Muniyappa, K. Antinori-Lent [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2022. – Vol. 107 (8). – P. 2101–2128.
170. McNeely, C. Trends in patient characteristics and outcomes of coronary artery nypass grafting in the 2000 to 2012 Medicare population / C. McNeely, S. Markwell, C. Vassileva // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102 (1). – P. 132–138.
171. Mediterranean diet reduces inflammation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Keshani, S. Rafiee, H. Heidari [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2025. – Nov 10: nuaf213.
172. Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy / X. Zhang, F. Liu, W. Li [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1283–1295.
173. Mets-IR as a predictor of cardiovascular events in the middle-aged and elderly population and mediator role of blood lipids / T. Qian, X. Sheng, P. Shen [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2023. – Vol.14: 1224967.
174. Mid-term outcome and prognosis of prediabetic patients after coronary artery bypass graft surgery, regardless of the first month after surgery / K. Hosseini, A. Jalali, A. Karimi [et al.] // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2019. – Vol. 18 (2). – P. 108–111.

175. Migala, M. 1,5-anhydroglucitol as a marker of acute hyperglycemia in cardiovascular events / M. Migala, J. Chałubińska-Fendler, M. Zielińska // *Rev. Diabet. Stud.* – 2022. – Vol. 18 (2). – P. 68–75.
176. Multi-society clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period / T. L. Kindel, A. Y. Wang, A. Wadhwa [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2025. – Vol. 39 (1). – P. 180–183.
177. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids, oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2014. – Vol. 13. – P. 111.
178. Newly detected abnormal glucose regulation and long-term prognosis after acute myocardial infarction: Comparison of an oral glucose tolerance test and glycosylated haemoglobin A1c. / G. Pararajasingam, D. E. Hofsten, B. B. Logstrup [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 310–315.
179. Newly diagnosed diabetes based on an oral glucose tolerance test predicts cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: An observational study / W. L. Chen, W. H. Sheu, Y. H. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101 (28): e29557.
180. Non-insulin-based insulin resistance indexes in predicting severity for coronary artery disease / Y. Zhang, R. Wang, X. Fu, H. Song // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2022. – Vol. 14 (1). – P. 191.
181. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Intensity of glycemic control affects long-term survival after coronary artery bypass graft surgery / M. P. Robich, A. Iribarne, B. J. Leavitt [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 107 (2). – P. 477–484.
182. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a meta-analysis of observational studies with a propensity-score analysis / Q. Ren, G. Li, T. Chu [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2024. – Jul 11. Epub ahead of print.

183. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with diabetes: a meta-analysis / Y. Wang, X. Shi, R. Du [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2017. – Vol. 54 (3). – P. 283–292.
184. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass grafting in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis / M. Ahmed, K. Majeed, H. Ali [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2025. – Vol. 57 (2). – P. 463–477.
185. Operative outcomes of women undergoing coronary artery bypass surgery in the US, 2011 to 2020 / M. Gaudino, D. Chadow, M. Rahouma [et al.] // *JAMA Surg.* – 2023. – Vol. 158 (5). – P. 494–502.
186. Pearson association between hemoglobin a1c and major adverse coronary events in patients with diabetes following coronary artery bypass surgery / R. D. Turgeon, S. L. Koshman, E. Youngson [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2020. – Vol. 40 (2). – P. 116–124.
187. Perioperative cardiometabolic targets and coronary artery bypass surgery mortality in patients with diabetes / J. P. Skendelas, D. K. Phan, P. Friedmann [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11 (9): e023558.
188. Perioperative glycemic control and its outcome in patients following open heart surgery / K. M. Siddiqui, M. A. Asghar, M. F. Khan, F. H. Khan // *Ann. Card. Anaesth.* – 2019. – Vol. 22 (3). – P. 260–264.
189. Postoperative insulin dose for cardiac artery bypass graft and other cardiac surgeries in patients with type 2 diabetes: a retrospective study / Y. Fukuda, E. Ushigome, M. Yamazaki, M. Fukui // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2024. – Vol. 20. – P. 59–68.
190. Predictive value of different glycemic control markers in total hip or knee arthroplasty: A prospective study / R. M. Cetik, I. Azboy, M. Birinci [et al.] // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* – 2023. – Vol. 57 (5). – P. 289–293.
191. Prehabilitation in cardiovascular surgery: the effect of neuromuscular electrical stimulation (randomized clinical trial) / A. N. Sumin, P. A. Oleinik, A. V. Bezdenezhnykh, N. A. Bezdenezhnykh // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2023. – Vol. 20 (3). – Art. 2678.

192. Preoperative disturbances of glucose metabolism and mortality after coronary artery bypass grafting / C. Djupsjo, U. Sartipy, T. Ivert [et al.] // *Open Heart*. – 2020. – Vol. 7 (1): e001217.
193. Preoperative glycosylated haemoglobin screening to identify older adult patients with undiagnosed diabetes mellitus – a retrospective cohort study / van R. Wilpe, van M. L. Zuylen, J. Hermanides [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2024. – Vol. 14 (2). – P. 219.
194. Preoperative glycosylated hemoglobin: a risk factor for patients undergoing coronary artery bypass / P. Narayan, S. N. Kshirsagar, C. K. Mandal [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017. – Vol. 104 (2). – P. 606–612.
195. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting / P. Petursson, J. Herlitz, J. Lindqvist [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2013. – Vol. 24 (7). – P. 577–582.
196. Prevalence of different patterns of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes in an Iranian population / A. Yadegar, F. Mohammadi, S. Rabizadeh [et al.] // *Translational Med. Commun.* – 2022. – Vol. 7 (1). – P. 23.
197. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in a large urban middle-aged population: the CARVAR 92 cohort / M. Hauguel-Moreau, H. Hergault, L. Cazabat [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2023. – Vol. 22 (1). – P. 31.
198. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention / R. Balakrishnan, J. S. Berger, L. Tully [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2015. – Vol. 31 (6). – P. 603–609.
199. Prognosis and complications of diabetic patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery / K. A. Santos, B. Berto, A. G. Sousa, F. A. Costa // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 31. – P. 7–14.
200. Prognostic relation between severity of diabetes mellitus (on or off insulin)± chronic kidney disease with cardiovascular risk after percutaneous coronary intervention / S. Chamaria, S. Bhatheja, Y. Vengrenyuk [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 121. – P. 168–176.

201. Prognostic utility of fructosamine and glycated albumin for incident diabetes and microvascular complications / E. Selvin, A. M. Rawlings, M. Grams [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (4). – P. 279–288.
202. Prognostic value of serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with acute myocardial infarction / Y. Wang, R. Yang, Y. Zhang [et al.] // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 23 (12). – P. 394.
203. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG / G. Umpierrez, S. Cardona, F. Pasquel [et al.] // *Trial. Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38 (9). – P. 1665–1672.
204. Reassessing coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus: a brief updated analytical report (2015–2017) / X. Dai, Z. C. Luo, L. Zhai [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2163–2171.
205. Relationship between a novel non–insulin-based metabolic score for insulin resistance (METS-IR) and coronary artery calcification / Z. Wang, X. Hui, X. Huang [et al.] // *BMC. Endocr. Disorders.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 274.
206. Relationship between insulin resistance, coronary plaque, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the PROSPECT study / S. Farhan, B. Redfors, A. Maehara [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 10.
207. Relationship between preoperative hemoglobin A1c levels and long-term mortality after coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Kuhl, U. Sartipy, B. Eliasson [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 202. – P. 291–296.
208. Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage / T. V. Fiorentino, M. A. Marini, E. Succurro [et al.] // *BMJ. Open Diabetes Res Care.* – 2019. – Vol. 7 (1): e000911.

209. Response of 1,5-anhydroglucitol level to intensive glucose- and blood-pressure lowering interventions, and its associations with clinical outcomes in the ADVANCE trial / E. Selvin, D. Wang, J. W. McEvoy [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2019. – Vol. 21 (8). – P. 2017–2023.
210. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome after revascularization: A meta-analysis of eighteen cohorts with 18,457 patients / H. T. Tie, R. Shi, Z. H. Li [et al.] // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64 (10). – P. 1224–1234.
211. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction / A. Ghosh, L. Gao, A. Thakur [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 50.
212. Role of Phosphorylated AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) in Myocardial Insulin Resistance After Myocardial Ischemia-Reperfusion During Cardiopulmonary Bypass Surgery in Dogs / D. S. Zhang, G. Y. Liang, D. X. Liu [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 4149–4158.
213. Saraste, A. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes / A. Saraste, J. Knuuti, J. Bax // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2023. – Vol. 25 (12). – P. 1865–1871.
214. Screening for glucose metabolism disorders, assessment the Disse insulin resistance index and hospital prognosis of coronary artery bypass surgery / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, A. V. Bezdenezhnykh [et al.] // *J. Personalized Medicine.* – 2021. – Vol. 11 (8). – P. 802.
215. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance / A. Borai, C. Livingstone, I. Kaddam, G. Ferns // *BMC. Med. Res Methodol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 158.
216. Serum 1,5-Anhydroglucitol: Risk Factor of Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Well-Controlled Diabetes / Y. Shiga, M. Kuriyama, Y. Kanaya [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2017. – Vol. 44 (5-6). – P. 325–329.
217. Serum fructosamine and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a 24-year prospective population-based study / F. Zaccardi, S. Kurl, D. Pitocco [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 236–241.

218. Serum Fructosamine: A Simple and Inexpensive Test for Assessing Preoperative Glycemic Control / N. Shohat, M. Tarabichi, E. H. Tischler [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2017. – Vol. 99 (22). – P. 1900–1907.
219. Surrogate markers of insulin resistance and coronary artery disease in type 2 diabetes: U-shaped TyG association and insights from machine learning integration / A. Yadegar, F. Mohammadi, K. Seifouri [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2025. – Vol. 24 (1). – P. 96.
220. TGC-Fast Collaborators. Tight Blood-Glucose Control without Early Parenteral Nutrition in the ICU / J. Gunst, Y. Debaveye, F. Güiza [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 389(13). – P. 1180–1190.
221. The association between triglyceride glucose-body mass index and all-cause and cardiovascular mortality in diabetes patients: a retrospective study from NHANES database / S. Xiao, Q. Zhang, H.-Y. Yang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1): 13884.
222. The association of glycemic control medication regimens and preoperative fructosamine among total joint arthroplasty patients / E. H. Tischler, J. D. Lizcano, N. Shohat [et al.] // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2024. – Oct 17. Epub ahead of print.
223. The association of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with high-risk coronary plaque characteristics determined by CT angiography and its risk of coronary heart disease / Y. Koide, T. Miyoshi, T. Nishihara [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Disease.* – 2022. – Vol. 9 (10). – P. 329.
224. The clinical impact of serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels on coronary artery calcification and adverse outcomes assessed by coronary optical coherence tomography in diabetic patients / H. I. Teng, H. Y. Chen, C. T. Tsai [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9: 997649.
225. The clinical potential of 1,5-anhydroglucitol as biomarker in diabetes mellitus [Electronic resource] / H. Xu, R. Chen, X. Hou [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – Art. No. 1471577. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1471577.

226. The effect of intraoperative glycemic control on surgical site infections among diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery / I. M. Hweidi, A. M. Zytoon, A. A. Hayajneh [et al.] // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7 (12): e08529.
227. The effects of the metabolic syndrome on coronary artery bypass grafting surgery / S. Özkan, F. Özdemir, O. Uğur [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2017. – Vol. 28 (1). – P. 48–53.
228. The epidemiology of coronary artery bypass surgery in a community hospital: a comparison between 2 periods / T. Ziv-Baran, R. Mohr, F. Yazdchi, D. Loberman // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98 (13): e15059.
229. The Establishment of Adult Reference Intervals on Fructosamine in Beijing / X. Chen, J. Wu, R. Li [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2016. – Vol. 30 (6). – P. 1051–1055.
230. The Importance of Clinical Pharmacists in Improving Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Diabetes and Myocardial Infarction / F. H. Shi, B. B. Yu, L. Shen [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2023. – Vol. 16. – P. 2733–2744.
231. The metabolic score for insulin resistance (METS-IR) as a predictor of incident ischemic heart disease: a longitudinal study among Korean without diabetes / J. Yoon, D. Jung, Y. Lee, B. Park // *J. Personalized. Med.* – 2021. – Vol. 11 (8). – P. 742.
232. The prognostic effect of prediabetes defined by different criteria in patients with stable coronary artery disease: a prospective cohort study in Asia / K. Cui, D. Yin, W. Song [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2023. – Vol. 30 (14) – P. 1418–1426.
233. The prognostic importance of impaired fasting glycemia in chronic coronary heart disease patients / D. Slezák, O. Mayer, J. Bruthans [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2021. – Vol. 129 (1). – P. 29–35.
234. The relation of preoperative hba1c level with intraoperative and postoperative complications in type-2 diabetic patients: an observational study / B. R. D. Shivganesh, H. M. R. Karim, N. Agrawal, M. Kumar // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16 (7): e64487.

235. The role and mechanism of irisin/NLRP3 signal in aerobic exercise ameliorating blood glucose homeostasis in pre-diabetic mice / S. Hu, Z. Wu, X. Liu [et al.] // *PLoS One*. – 2025. – Vol. 20 (11): e0336395.
236. The role of insulin resistance in the development of complications after coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, A. V. Bezdenezhnykh [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11 (11): 2977.
237. The society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2016 update on outcomes and quality / R. S. D'Agostino, J. P. Jacobs, V. Badhwar [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 101 (1). – P. 24–32.
238. The triglyceride-glucose index is a predictor for cardiovascular and all-cause mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes: evidence from NHANES 2001–2018 / Q. Zhang, S. Xiao, X. Jiao, Y. Shen // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2023. – Vol. 22 (1). – P. 279.
239. Three-year clinical outcome in all-comers with "silent" diabetes, prediabetes, or normoglycemia, treated with contemporary coronary drug-eluting stents: From the BIO-RESORT Silent Diabetes study / E. H. Ploumen, R. A. Buiten, M. M. Kok [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2020. – Vol. 96 (2): E110-E118.
240. Trends in guideline-driven revascularization in diabetic patients with multivessel coronary heart disease / U. Rumana, R. Kones, M. O. Taheer [et al.] // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2019. – Vol. 6 (4). – P. 41.
241. Triglyceride glucose index as a predictor of mortality in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes in the US / M. Zhao, M. Xiao, Q. Tan, F. Lu // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13 (1): 16478.
242. Triglyceride glucose index–body mass index as a predictor of coronary artery disease severity in patients with H-type hypertension across different glucose metabolic states / L. Wang, Z. Li, R. Qiu [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2025. – Vol. 17 (1). – P. 15.

243. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis / S. Liang, C. Wang, J. Zhang [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2023. – Vol. 22 (1). – P.170.
244. Tsujimoto, T. Optimal cardiac strategy based on the history of myocardial infarction in type 2 diabetic patients with coronary artery disease / T. Tsujimoto, H. Kajio // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9 (1): 3502.
245. Twenty years of cardiovascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes: a nationwide Swedish cohort study / N. Sattar, J. McMurray, J. Borén, [et al.] // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147. – P. 1872–1886.
246. Umpierrez, G. E. Glucose Control in the ICU / G. E. Umpierrez // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 389 (13). – P. 1234–1237.
247. Undiagnosed diabetes: Prevalence and cardiovascular risk profile in a population-based study of 52,856 individuals. The HUNT Study, Norway / V. V. Bjarko, E. B. Haug, E. P. Sorgjerd [et al.] // *Diabet. Med.* – 2022. – Vol. 39 (6): e14829.
248. Update on Measuring Ketones. J. Huang, A. M. Yeung, R. M. Bergenstal [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology.* – 2024. – Vol. 18, No. 3. – P. 714–726.
249. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association / C. S. Fox, S. H. Golden, C. Anderson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38 (9). – P. 1777–1803.
250. Wang, F. Association of blood glucose change with postoperative delirium after coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus: a study of the MIMIC-IV database / F. Wang, X. Mei // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2024. – Vol. 15: 1400207.
251. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF. Consultation / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2006. – P. 1–50.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Алгоритм непрерывной внутривенной инфузии инсулина

- При исходно нецелевых уровнях гликемического контроля для периоперационного управления гликемией желателно применять непрерывную внутривенную инфузию инсулина, которая признана наилучшим способом для достижения целей гликемического контроля в отделениях интенсивной терапии [Российская Ассоциация Эндокринологов, 2025, American Diabetes Association, 2025].
- Целевые уровни гликемии для большинства пациентов **7,8-10,0 ммоль/л** [Российская Ассоциация Эндокринологов, 2025].
- **Старт НВИИ** рекомендован с уровня глюкозы плазмы ≥ 10 ммоль/л, прекращение НВИИ при уровне $<3,9$ ммоль/л.
- НВИИ проводится через отдельный инфузомат с применением раствора инсулина короткого действия с концентрацией 1 ед/1 мл 0,9 % Na.

Таблица Алгоритм коррекции скорости инфузии инсулина (для НВИИ) [РАЭ, 2025]

Алгоритм 1 ⇨ (начальный)		Алгоритм 2 ⇨		Алгоритм 3 ⇨		Алгоритм 4	
Глюкоза плазмы, ммоль/л	Скорость введения инсулина, Ед/час	Глюкоза плазмы, ммоль/л	Скорость введения инсулина, Ед/час	Глюкоза плазмы, ммоль/л	Скорость введения инсулина, Ед/час	Глюкоза плазмы, ммоль/л	Скорость введения инсулина, Ед/час
<3,9	Не вводить	<3,9	Не вводить	<3,9	Не вводить	<3,9	Не вводить
3,9-6,1	0,2	3,9-6,1	0,5	3,9-6,1	1	3,9-6,1	1,5
6,2-6,6	0,5	6,2-6,6	1	6,2-6,6	2	6,2-6,6	3
6,7-8,3	1	6,7-8,3	1,5	6,7-8,3	3	6,7-8,3	5
8,4-9,9	1,5	8,4-9,9	2	8,4-9,9	4	8,4-9,9	7
10-11,6	2	10-11,6	3	10-11,6	5	10-11,6	9
11,7-13,3	2	11,7-13,3	4	11,7-13,3	6	11,7-13,3	12
13,4-14,9	3	13,4-14,9	5	13,4-14,9	8	13,4-14,9	16
15-16,6	3	15-16,6	6	15-16,6	10	15-16,6	20
16,7-18,3	4	16,7-18,3	7	16,7-18,3	12	16,7-18,3	24
18,4-19,9	4	18,4-19,9	8	18,4-19,9	14	18,4-19,9	28
>20	6	>20	10	>20	16	>20	32

- Определять гликемию **1 раз в час** до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне (стабильна в пределах 7,8-10,0 ммоль/л минимум 4 часа); далее возможно определение 1 раз в 2 часа при стабильных целевых показателях.
- **Приготовление инфузионной смеси:** 50 ед инсулина короткого действия + 2 мл 20 % альбумина или 1 мл крови пациента (для предотвращения сорбции инсулина в системе, которая составляет 10–50 % дозы); объем доводят до 50 мл 0,9 % NaCl.
- **Алгоритм 1:** начальный для большинства больных.
- **Алгоритм 2:** если на алгоритме 1 не достигнут контроль; начальный алгоритм при аортокоронарном шунтировании, трансплантациях, на фоне терапии глюкокортикоидами и у больных, ранее получавших более 80 ЕД инсулина в сутки.
- **Алгоритм 3:** если на алгоритме 2 не достигнут контроль.
- **Алгоритм 4:** если на алгоритме 3 не достигнут контроль.
- На более высокий алгоритм переходят, если уровень глюкозы плазмы не попадает в целевой диапазон или при исходной гипергликемии не снижается на 3,3 ммоль/л в час; на более низкий алгоритм переходят при уровне глюкозы плазмы < 3,9 ммоль/л два раза подряд.
- При уровне глюкозы плазмы < 3,9 ммоль/л: остановить НВИИ, в/в ввести 30–60 мл 40 % раствора глюкозы, при необходимости повторять каждые 20 минут. После двукратного подтверждения уровня глюкозы плазмы $\geq 3,9$ ммоль/л – возобновить НВИИ с меньшей скоростью.
- В послеоперационном периоде НВИИ продолжают до начала самостоятельного приёма пищи и перевода на п/к инсулинотерапию. НВИИ прекращают утром, через 1–2 ч после первой п/к инъекции инсулина короткого действия или через 2-3 часа после первой инъекции инсулина продленного действия.
- Принципы управления гликемией при лапароскопических и открытых операциях одинаковые.
- Обязательно определение уровня K^+ до и после операции. При нормальной функции почек и нормальном уровне K^+ – по 18–20 мл 4 % раствора KCl на каждый литр 5 % раствора глюкозы (при гипокалиемии – больше) [РАЭ, 2025].