

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Кемерово – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Сумин Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей

Шварц Владимир Александрович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии

Джигоева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ведущий научный сотрудник, директор института профессионального образования и аккредитации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте: <http://kemcardio.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) и предиабет широко распространены среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС [International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 2025], в том числе среди нуждающихся в реваскуляризации (22–48 % случаев) по данным европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) [ESC/EACTS, 2019]. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) подчеркивают необходимость скрининга нарушений углеводного обмена у всех пациентов с ИБС [ESC/EASD, 2019]. Исследования показывают, что впервые выявленный СД и предиабет ассоциированы с повышенной смертностью после инфаркта миокарда [Hermanides R. S. et al., 2019], сосудистых и клапанных вмешательств [Wesche J. et al., 2024; Slingerland S. R. et al., 2024], 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 появление новых стентов и технологий [Zhai C. et al., 2019, ESC/EACTS, 2019]. Однако пациенты с СД 2 имеют худший прогноз после любой коронарной реваскуляризации из-за множества факторов риска и специфических метаболических нарушений [ESC/EACTS 2019].

Оптимальный гликемический контроль в периоперационном периоде остается предметом дискуссий, несмотря на регулярный пересмотр руководств и исследований. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) признана оптимальным методом периоперационного контроля у пациентов в отделениях интенсивной терапии, однако в российской практике ее применение остается ограниченным [Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) 2025, American Diabetes Association (ADA), 2025, Korytkowski M. T. et al., 2022]. Особую сложность представляет ведение полиморбидных пациентов, где агрессивный гликемический контроль может принести больше вреда, чем пользы [Seisa M. O. et al., 2022].

Всем пациентам с СД 2 рекомендовано определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не ранее чем за 3 месяца перед любыми оперативными

вмешательствами, в том числе на коронарных сосудах [ADA, 2025, Минздрав РФ/РАЭ, 2022, РАЭ 2025]. Высокий HbA1c при плохом контроле диабета связан с повышением частоты неблагоприятных событий как в госпитальном, так и в отдаленном периоде после КШ [Turgeon R. D. et al., 2020, Wang J. et al., 2020], но при этом ряд исследований показывают противоречивую прогностическую ценность HbA1c в отношении исходов после прямой реваскуляризации миокарда [Robich M. P. et al. 2019, Zhu Y. et al., 2022, Abu Tailakh M. et al., 2021].

Такие факторы, как анемии, кровотечения, тяжелая хроническая болезнь почек могут влиять на результат измерения HbA1c, в связи с этими ограничениями могут быть полезны альтернативные маркеры: фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол [РАЭ, 2025, ADA, 2025]. Фруктозамин, как интегральный маркер более краткосрочного (1-3 недели) гликемического контроля, чем HbA1c, изучался в крупных эпидемиологических исследованиях, показавших его связь с риском сердечно-сосудистых событий [Selvin E., 2014, Malmström H., 2015]. Отражающий постпрандиальную гипергликемию 1,5-ангидроглюцитол продемонстрировал превосходство над HbA1c в прогнозировании ИБС [Ikeda N., 2015] и исходов после ЧКВ [Fujiwara T., 2016]. Однако данные об их связи с исходами коронарного шунтирования отсутствуют.

Роль инсулинорезистентности в распространении коронарных стенозов и повышении риска сердечно-сосудистых событий как у лиц с нормогликемией, так и пациентов с НУО, подтверждена работами Zhang H. et al. (2017), Ormazabal V. et al. (2018) и Farhan S. et al. (2021). При этом хирургический стресс усугубляет резистентность к инсулину на срок до 24 часов [Zhou T. et al., 2020]. Отдельные исследования отмечают связь некоторых расчетных индексов (например, НОМА-IR) и свободных жирных кислот (СЖК) как маркера инсулинорезистентности с послеоперационными осложнениями КШ [Shi S. et al., 2015; Nyström T. et al., 2017], 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 требует изучения.

Степень разработанности исследования

Скрининг НУО для выявления диабета и предиабета при ИБС нашел широкое применение – в различных группах пациентов его проводили Thornton-Swan T. D. et al., 2022; Hauguel-Moreau M. et al., 2023, Balakrishnan R. et al., 2015, но не среди пациентов, подвергающихся прямой реваскуляризации миокарда.

Груздева О. В. с соавт. (2014), Jin J., et al., (2019), Zhang M. et al. (2020) изучали свободные жирные кислоты как маркер инсулинорезистентности и их ассоциацию с сердечно-сосудистым прогнозом среди пациентов с коронарным и некоронарным атеросклерозом. Farhan S. et al., 2021 исследовал известный расчётный HOMA-IR при остром коронарном синдроме, а Sasso F., et al., 2019 – при чрескожных коронарных вмешательствах. Расчетные индексы QUICKI и Revised QUICKI разработаны Katz A. с коллегами (2000). Индекс Disse разработан в 2008 г командой французских исследователей, и не включает глюкозу [Disse E., et al., 2008], как и индекс McAuley [Borai A. et al., 2011]. При реваскуляризации миокарда, особенно прямой, ни один из описанных индексов не изучен.

Исследователи прогностической роли гликированного гемоглобина при КШ демонстрируют противоречивые результаты – от отсутствия прогностического эффекта до умеренного повышения риска осложнений и смертности после КШ [Turgeon R. D. et al., 2020, Wang J. et al., 2020; Shivganesh V. R. et al., 2024, Wesche J. et al., 2024].

Интегральный маркер гликемии фруктозамин в аспекте сердечно-сосудистых рисков изучали Zaccardi F. с коллегами, 2015 (прогностическая ценность для СС-смертности), Malmström H., 2015 (связь с инфарктом миокарда и общей смертностью), Selvin E., 2014 (в прогнозе диабета и его осложнений). В течение последних нескольких лет появился интерес к фруктозамину при хирургических операциях, но не кардиальных [Shohat N. et al., 2017, Shohat N. et al., 2019, Cetik R. M. et al., 2023]. На сегодня известно лишь 2 исследования по связи фруктозамина с осложнениями кардиохирургических операций, причем их выводы противоречивы [Kowalczyk-Wieteska A. et al., 2016, Трубникова О. А., 2016]. Маркер постпрандиальной гипергликемии 1,5-ангидроглюцитол 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). Непрерывную внутривенную инфузии инсулина при коронарном шунтировании исследовали Ogawa S. et al. (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 недостаточно данных по целевым уровням периоперационного гликемического контроля [ADA, 2015, 2021, 2025, РАЭ, 2015, 2021, 2025].

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-ангидроглюцитолола, 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-ангидроглюцитоло) и маркеров резистентности к инсулину (свободных жирных кислот, инсулина, рассчитанных на их основе индексов НОМА-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 клиничко-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 (НОМА-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, НОМА-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 НОМА-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 «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 «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 источник, 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. Синицкой; 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-ру мед. наук, академику РАН О. Л. Барбараш за консультативную и организационную поддержку исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) в разные годы: в 2011-2012 гг. ($n=708$, 1-й этап исследования) и в 2016–2018 гг. ($n=1021$, 2-й этап исследования).

Критерии включения: проведение планового коронарного шунтирования; подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии исключения: экстренное хирургическое вмешательство; отказ пациента от процедур исследования.

Исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики [Национальный стандарт РФ Надлежащая клиническая практика «Good Clinical Practice» (GCP), 2006] и принципами Хельсинской Декларации. До момента проведения исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Дизайн 1-го этапа исследования: выборочный скрининг НУО, коронарное шунтирование проведено в 2011-2012 гг. С 22 марта 2011 г. по 22 марта 2012 г. в НИИ КПССЗ проводилось регистровое исследование – Регистр коронарного шунтирования (далее Регистр КШ). Всего в регистр были включены 732 последовательных пациента, КШ проведено у 708 пациентов, вошедших в основное регистровое исследование, медиана возраста 59,0 лет, 79,7 % мужчин.

При поступлении в стационар для подготовки 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). Диагноз сахарного диабета 2 типа (СД 2) и других нарушений углеводного обмена (НУО) устанавливался эндокринологом в соответствии с текущими критериями классификации сахарного диабета и других нарушений гликемии [РАЭ, 2011].

Предоперационное обследование для всей выборки включало определение глюкозы, креатинина сыворотки крови, расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, липидный профиль, коагулограмму, коронарную ангиографию, эхокардиографию, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (рисунок 1).

Из всей основной выборки пациентов, подвергшихся КШ (n=708), у части пациентов произведен определены дополнительные маркеры сыворотки крови натошак: фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол, свободные жирные кислоты, глюкоза, инсулин, рассчитаны индексы инсулинорезистентности НОМА-ІR, QUIСKІ, Revised-QUIСKІ, McAuley, Disse (до и после КШ на 7-8 сутки), оценена периоперационная динамика данных показателей.

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. На годовом этапе производилась оценка конечных точек: инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (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 хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нестабильной стенокардии. Дополнительно оценивались новые случаи СД, нарушения гликемии натошак (НГН), нарушения толерантности к глюкозе (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. Оценка годовой динамики маркеров (глюкоза, HbA1c, фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол) проведена у 371 пациента, у которых были забраны биообразцы во всех трех точках.

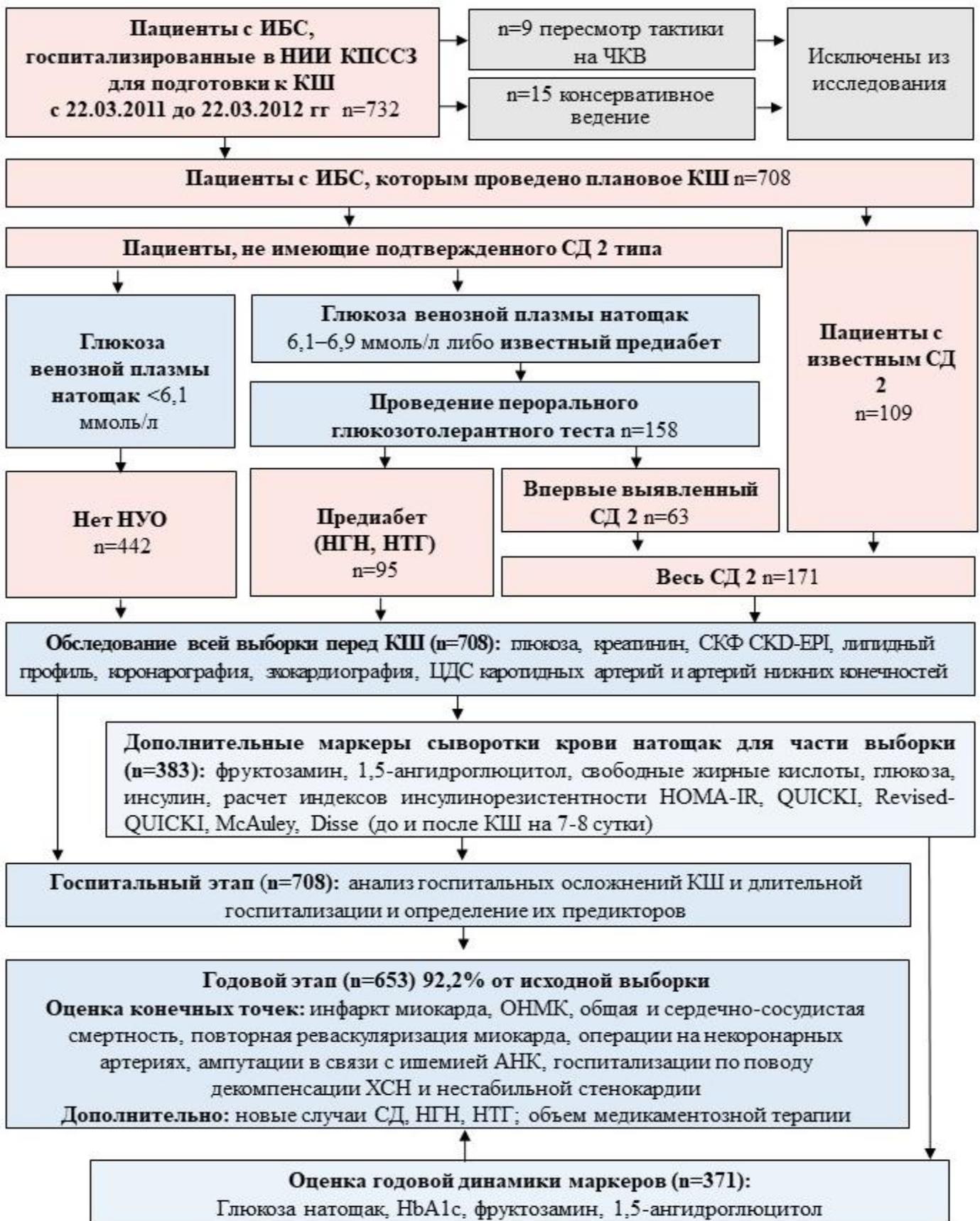


Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования: выборочный скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2011–2012 годах.

Дизайн 2-го этапа исследования, сплошной скрининг НУО коронарное шунтирование проведено в 2016–2018 гг. Пациентам, не имеющим установленного сахарного диабета (СД) и поступавшим в клинику НИИ КПССЗ на плановое КШ с 01.05.2016 года до 01.05.2018 года, проводилось сплошное обследование на наличие скрытых нарушений углеводного обмена – сахарного диабета и предиабета. Всего в регистр коронарного шунтирования с 01.05.2016 года до 01.05.2018 года внесено 1372 пациента, медиана возраста 63,5 лет, 76,8 % мужчин. Дизайн исследования и схема включения пациентов представлена на рисунке 2.

Исходно не подвергались скринингу 213 пациентов с СД 2 типа, установленным ранее, и 2 пациента с СД 1 типа. 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 проводился ПГТТ.

Полученные результаты лечащим врачом пациента вносились в поля электронной экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования», 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. Предоперационное обследование перед КШ было аналогично выборке 2011-2012 гг. Среднеотдалённый этап наблюдения после КШ, проведенного в 2016-2018 гг. охватил 67,8 % пациентов исходной выборки (n=693, медиана наблюдения 4,2 года). Производилась оценка тех же неблагоприятных исходов и их предикторов, как и при анализе годового этапа выборки 2011-2012 гг, описанном выше.

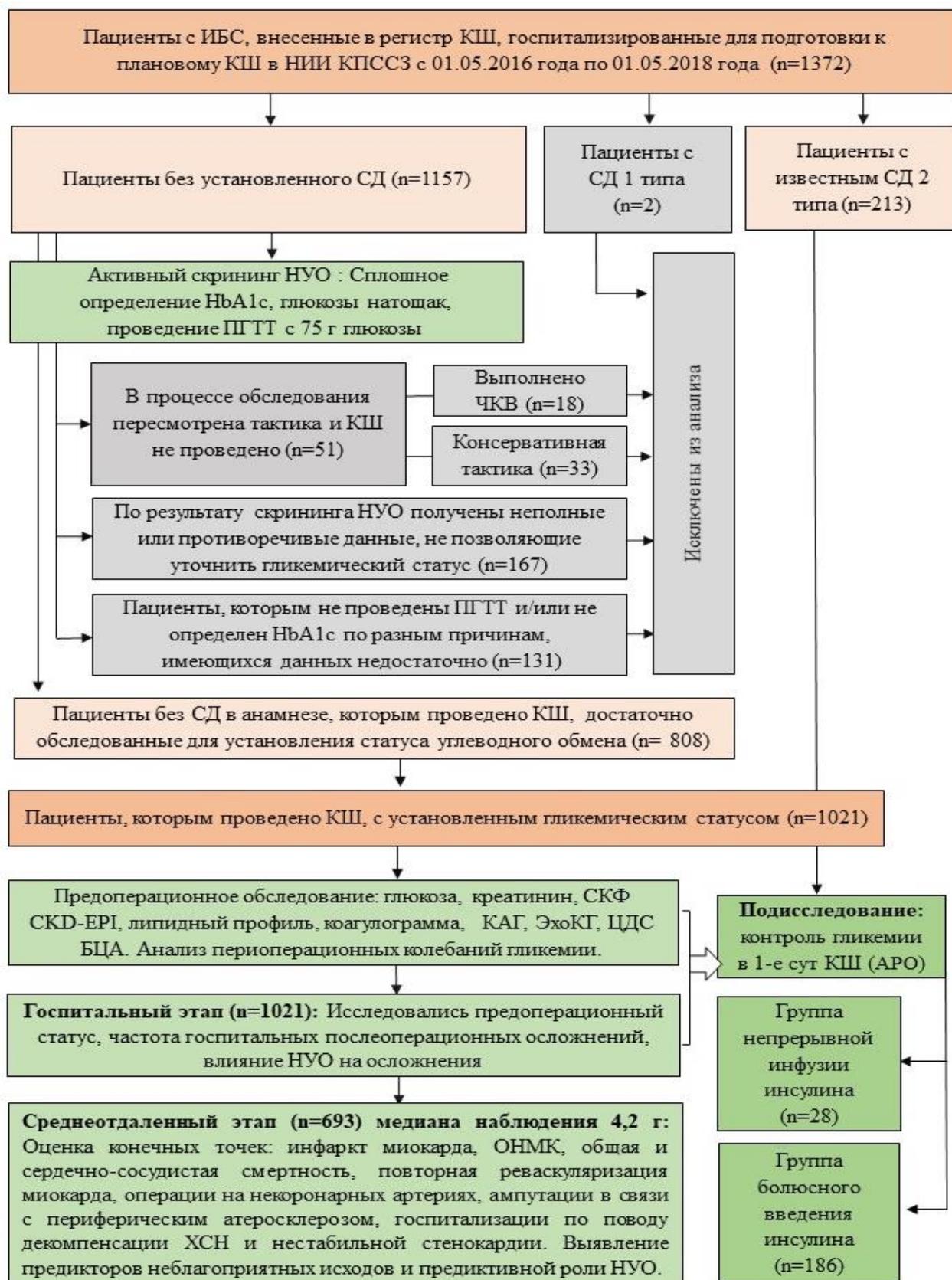


Рисунок 2 – Дизайн 2-го этапа исследования: сплошной скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием в 2016–2018

На части выборки 2016–2018 гг. было проведено подисследование по контролю гликемии в первые сутки после коронарного шунтирования. Основной его целью было изучить непрерывную внутривенную инфузию инсулина (НВИИ) у больных сахарным диабетом как способ оптимального периоперационного контроля гликемии. Оно включало 214 пациентов сахарным диабетом, для распределения применялся метод открытой простой рандомизации в соотношении 1:4. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина для поддержания гликемии в целевых значениях в 1–е сутки на этапе отделения анестезиологии и реанимации (АРО) проводилась у 26 пациентов основной группы, болюсное введение инсулина – у 186 пациентов контрольной группы.

Описание электронной экспертной программы «Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования». Электронная экспертная программа разработана автором (свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2021613682 в государственном реестре баз данных РФ от 11 марта 2021 года) и работает на базе Регистра коронарного шунтирования в рамках медицинского портала НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Программа имеет широкую вариативность внесения показателей для диагностики нарушений углеводного обмена. При этом интерпретация результатов обследования запрограммирована в соответствии с утверждёнными текущими национальными рекомендациями по диагностике сахарного диабета и других нарушений гликемии, основанными на критериях всемирной организации здравоохранения 1999-2013 гг [РАЭ, 2015].

На всем диагностическом пути электронная программа даёт рекомендации по дальнейшим действиям перед операцией. При выявлении сахарного диабета пациент получал консультацию эндокринолога в стационаре, который назначал периоперационную терапию. В случае установления диагноза НГН, НТГ, 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. Всем пациентам с диагностированными предиабетом (НГН,

НТГ) лечащий врач сообщал о наличии у них выявленного нарушения углеводного обмена, и давал стандартные рекомендации по изменению образа жизни, сбалансированного питания, физической активности в соответствии с текущими национальными рекомендациями [РАЭ, 2015].

Периоперационное управление гликемией. Всем пациентам с установленным СД перед КШ в стационаре 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) в соответствии с действующими на тот момент времени клиническими рекомендациями [РАЭ, 2011, 2015]. В первые сутки после КШ все пациенты с уровнем глюкозы выше целевых значений получали инсулин короткого действия при поступлении в АРО, который вводился либо болюсно (внутривенно и подкожно), либо в виде непрерывной внутривенной инфузии (НВИИ). Болюсное введение инсулина короткого действия осуществлялось по показаниям в эквивалентных внутривенных и подкожных дозах. Протокол НВИИ соответствовал национальным рекомендациям [РАЭ, 2011, 2015]. После перевода в кардиохирургическое отделение по показаниям проводилась подкожное введение инсулинов короткого и среднего действия под контролем эндокринолога.

Статистические методы. Статистический анализ осуществлялся с использованием профессионального программного обеспечения – STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.) и IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Для сравнения независимых групп по всем категориальным показателям использован критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнения двух зависимых групп по количественным признакам применялся критерий Вилкоксона, при сравнении двух независимых групп – критерий Манна-Уитни. При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для сравнения 3-х независимых групп по количественным признакам применялся

критерий Краскелла-Уоллеса. Для решения проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Таким образом, с учетом количества степеней свободы, критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017, в остальных случаях – 0,05. Оценка риска наступления определенного исхода и выявление его предикторов осуществлялась с использованием метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сплошной скрининг нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием и их связь с госпитальными осложнениями

Важной задачей исследования было определение частоты сахарного диабета и предиабета у пациентов с ИБС, подвергающихся КШ, при сплошном прицельном скрининге. Всем госпитализированным в НИИ КПССЗ пациентам с 01.05.2016 года до 01.05.2018 года проводилось обязательное исследование уровня глюкозы крови натощак и HbA1c. Для большинства больных без ранее диагностированного СД, при отсутствии противопоказаний, дополнительно выполнялся ПГТТ.

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 гг. продемонстрирован значимый рост доли выявленных НУО: частота диагностированного СД 2 возросла с 20,9 % до 27,8 %, распространенность предиабета увеличилась с 2,7 % до 31,7 %, а общая доля лиц с различными формами НУО повысилась с 27,2 % до 59,5 % (рисунок 3).

Дополнительное обследование позволило выявить 25 % от общего числа случаев 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 ($n=284$).

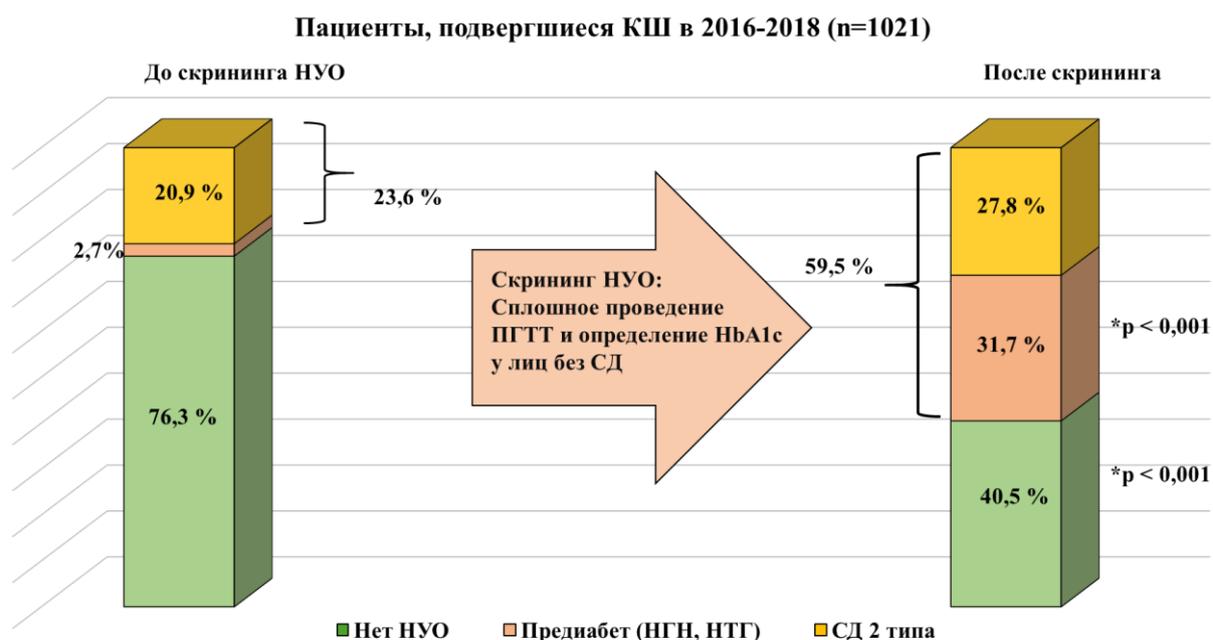


Рисунок 3 – Рост нарушений углеводного обмена после прицельного сплошного обследования перед коронарным шунтированием (n=1021)

Пациенты в предиабетом и СД 2 значительно дольше находились в стационаре после операции, чем пациенты группы нормогликемии ($p < 0,017$). Пациенты группы СД и предиабета имели тенденцию к большей частоте всех госпитальных осложнений в сравнении с группой без НУО, но с учетом поправки Бонферрони различия были значимыми только для трех показателей: сердечной недостаточности ($p = 0,010$), экстракорпоральной коррекции гомеостаза ($p = 0,011$) и полиорганной недостаточности ($p = 0,002$, во всех случаях при сравнении групп СД и нормогликемии).

Всего в послеоперационном периоде КШ без выписки из стационара умерло 9 пациентов (0,9 %), смертность в группах составила 0,2 %, 0,9 %, и 1,8 % в группах нормогликемии, предиабета и диабета соответственно, $p = 0,106$. 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.

По данным логистической регрессии СД 2 повышал частоту сердечной недостаточности (ОШ 1,168 с поправкой на пол и возраст; $p = 0,003$), 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 % – экстракорпоральной гемокоррекции (ОШ 1,821; $p=0,027$), на 26,6 % – частота диастаза краев раны (ОШ 1,266; $p=0,005$) (рисунок 4).



Рисунок 4 – Влияние сахарного диабета 2 типа на частоту госпитальных осложнений коронарного шунтирования (n=1021)

Предиабет повышал частоту значимых осложнений (ОШ 1,164; $p=0,044$), 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 повышал риск диастаза грудины (ОШ 2,541; $p=0,045$) в сравнении с пациентами с нормогликемией (рисунок 5).

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, показателям липидного профиля и эхокардиографии, длительности пребывания в стационаре после КШ.



Рисунок 5 – Влияние предиабета на частоту госпитальных осложнений коронарного шунтирования (n=1021)

Все развившиеся госпитально инсульты и летальные исходы среди пациентов с диабетом произошли именно в группе впервые выявленного СД, в группе известного ранее СД их не зарегистрировано ($p > 0,017$). При проведении регрессионного анализа известный ранее СД 2 повышал риск осложнений на 35 % и длительной госпитализации в 1,6 раза. Однако после добавления в модель впервые выявленного диабета эти ассоциации усилились: весь СД 2 типа стал повышать риск осложнений на 73 % (ОШ = 1,731, $p = 0,012$) и вероятность длительного пребывания в стационаре в 2,2 раза (ОШ = 2,229, $p < 0,001$). Кроме того, при добавлении впервые выявленного СД 2, выявились новые значимые связи: наличие СД 2 типа повышало риск полиорганной недостаточности в 2,9 раза (ОШ 2,911, $p = 0,039$), необходимость экстракорпоральной коррекции гомеостаза в 3,5 раза (ОШ 3,472, $p = 0,044$), а риск неотложной операции по поводу острой ишемии нижних конечностей – на 64 % (ОШ 3,472, $p = 0,044$).

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). Предиабет 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 предиабет – 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 (предиабета и нормогликемии) перешли 11 пациентов.

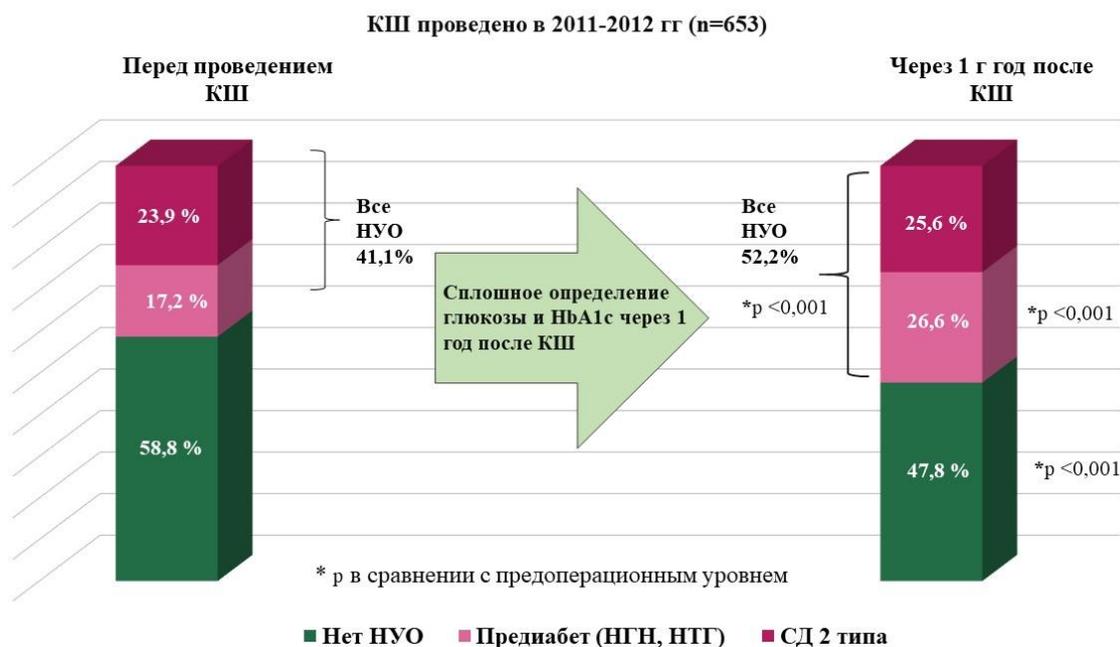


Рисунок 6 – Рост доли нарушений углеводного обмена за 1 год после коронарного шунтирования

Особенности и годовая динамика маркеров углеводного обмена. 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. В обеих группах уровень глюкозы был значимо ниже через 1 год как в сравнении с дооперационным и послеоперационным уровнем (p во всех случаях $<0,017$). НbA1с 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.

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. Значимые стенозы хотя бы в одном артериальном бассейне, кроме коронарного, ассоциировалось с увеличением риска БССС в течение 1 года после КШ в 2,6 раза (ОШ = 2,583; 95 % ДИ: 1,096–6,083; $p = 0,030$), уровень фибриногена – с повышением риска БССС на 31,7 % на 1 г/л (ОШ = 1,317; $p = 0,017$), шкала EuroSCORE – на 18,9 % (ОШ = 1,189; $p = 0,004$). 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 коэффициента детерминации R² Найджелкерка составило 0,208, модель объясняет ~20,8 % вариации зависимой переменной.

Анализ среднесрочных неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования в зависимости от исходного гликемического статуса

Проведено отдаленное наблюдение 693 пациентов, подвергшихся КШ с 01.05.2016 по 01.05.2018. Медиана срока наблюдения составила 50 месяцев (4,2 года) с дня проведения КШ [LQ 45,0; UQ 60,0]. В группе СД 2 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 % (рисунок 7).

Большие сердечно-сосудистые события (или МАСЕ) 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 с 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, $<0,001$ при сравнении с группой диабета), в группе предиабета – 39,9 % и в группе СД 2 – 49,1 %.

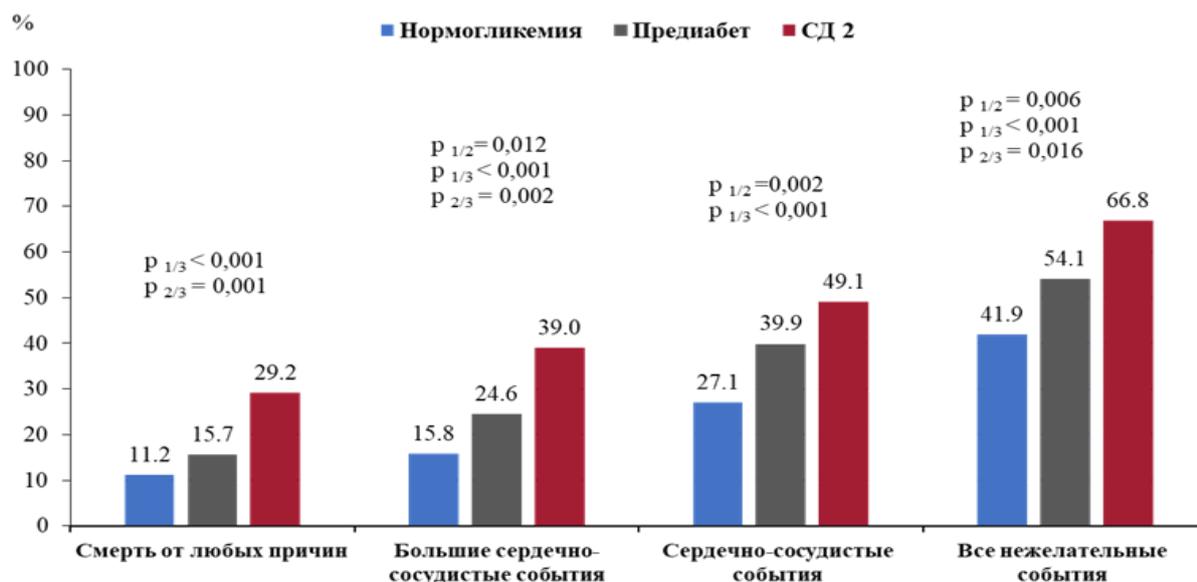


Рисунок 7 – Основные неблагоприятные исходы в группах за время наблюдения в зависимости от гликемического статуса

Сердечно-сосудистая причина смерти была наиболее частой во всех трех группах; второй по частоте причиной смерти во всех группах были злокачественные новообразования без (рисунок 8). 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 2 с группой нормогликемии). Значимых межгрупповых различий по всем причинам смерти не было.

Регрессия выявила связь между наличием СД 2 и предиабета перед КШ и частотой среднесрочных неблагоприятных исходов, сохранившуюся при поправке на пол и возраст (рисунок 9). 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; $p < 0,001$).

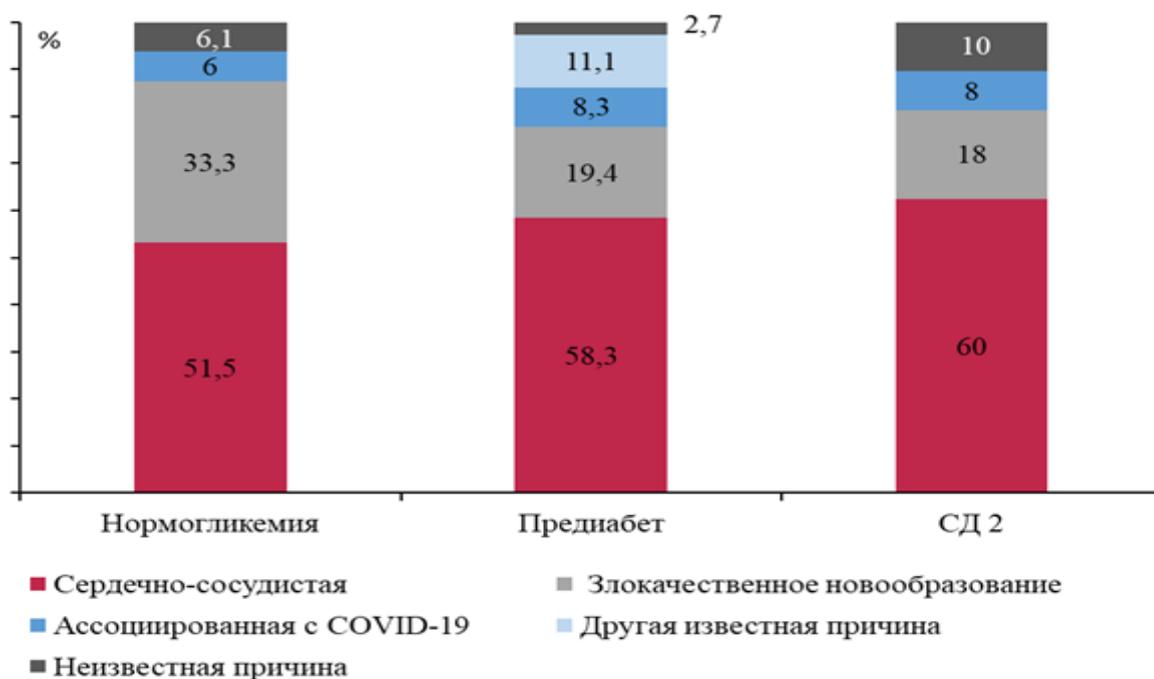


Рисунок 8 – Анализ причин смерти за время наблюдения в зависимости от исходного гликемического статуса

У пациентов с СД 2 была выше вероятность развития БССС 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 ($p = 0,034$), частоты всех нежелательных событий на 25,4 % по сравнению с пациентами без НУО ($p < 0,001$).

По данным регрессионного анализа предиабет, установленный до КШ, повышал риск больших сердечно-сосудистых событий за 4,2 года 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).

Метод Каплана–Майера и тест Гехана–Вилкоксона выявили 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 ($p = 0,007$).



Рисунок 9 – Влияние сахарного диабета 2 типа на среднесрочные неблагоприятные события после коронарного шунтирования

Маркеры инсулинорезистентности: связь с клиническим статусом и ближайшим прогнозом пациентов после коронарного шунтирования, периоперационная динамика

Все исследуемые расчётные индексы инсулинорезистентности (НОМА–IR, QUICKI, Revised–QUICKI, McAuley, Disse) и свободные жирные кислоты показали корреляционные связи с множеством периоперационных характеристик: длительностью искусственного кровообращения и кровопотерей, показателями коагулограммы, массой миокарда и размерами левого желудочка, левого предсердия, показателями диастолической функции. СЖК, Disse и Revised–QUICKI коррелировали с наибольшим количеством показателей: кроме описанных выше, с индексом массы тела, количеством дней в стационаре после КШ, EuroSCORE.

Анализ выявил гетерогенную периоперационную динамику маркеров инсулинорезистентности: на 7-8 сутки после КШ НОМА–IR повысился ($p<0,001$), а QUICKI и индекс McAuley снизились ($p<0,001$), произошло выраженное снижение уровня СЖК ($p<0,001$) на 7-8 сутки после КШ, при стабильных уровнях инсулина, Revised–QUICKI и индекса Disse.

В качестве комбинированной конечной точки (ККТ) принимались значимые госпитальные осложнения или пребывание в стационаре более 10 дней. Многофакторный анализ показал, что при увеличении СЖК на 1 ммоль/л риск ККТ повышается в 5,7 раз (ОШ = 5,707 в одной из моделей, независимо от ряда клинических факторов, $p = 0,029$ для модели). НОМА-IR и индекс Disse также были независимыми предикторами госпитальной ККТ в ряде прогностических моделей (ОШ = от 1,149 до 1,164 в пяти разных моделях для НОМА-IR, ОШ = от 1,047 до 1,06 в пяти разных моделях для индекса Disse, $p < 0,001$ для всех моделей).

Основные и альтернативные маркеры углеводного обмена: связь с клиническими параметрами и госпитальными осложнениями коронарного шунтирования, периоперационная динамика

Следующей задачей исследования было изучение состояния периоперационного углеводного обмена посредством анализа стандартных (глюкоза натощак, HbA1c, суточный контроль гликемии) и альтернативных маркеров (фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол), сформированы 3 группы сравнения: группа 1 – пациенты с СД 2 ($n=125$), группа 2, пациенты с предиабетом ($n=67$), группа 3 – пациенты без НУО ($n=191$).

Уровень HbA1c до операции возрастал от группы без НУО к группе с СД, с статистически значимыми различиями между всеми группами ($p < 0,001$ для групп 1-2, 2-3 и 1-3). Индивидуальные целевые уровни HbA1c у пациентов с СД 2 определялись в соответствии с актуальными на тот момент национальными рекомендациями [РАЭ, 2011]. При этом 46,4 % больных имели HbA1c $< 7,0$ %, что означает соответствие 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.

Предоперационные показатели фруктозамина и глюкозы закономерно нарастали (а 1,5-ангидроглюцитола – снижались) от группы без НУО к группе СД 2 со статистической значимостью при сравнении каждой из трех групп между собой ($<0,001$ при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3 для обоих показателей) в то время как на 7-8 сутки различия в сохранялись значимыми только при сравнении обеих групп с группой СД 2 ($p < 0,001$ для групп 1-2, 1-3

для трех показателей), а исходные различия между группами нормогликемии и предиабета нивелировались к 7-8 суткам. 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).

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 после хирургического вмешательства. 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, что отражает вариабельность гликемического контроля в послеоперационном периоде.

Отмечена прямая корреляция предоперационного уровня фруктозамина с EuroSCORE, кратностью кардиоплегии, длительностью искусственного кровообращения, пережатия аорты и операции, количеством шунтов, избытком массы тела и ожирением, наличием СД 2, количеством дней госпитализации после КШ, глюкозой перед КШ и на 7-8-е сутки после КШ, триглицеридами, фибриногеном, размерами левого предсердия. Для дооперационного уровня 1,5-ангидроглюцитола выявлены обратные корреляции с уровнем до- и послеоперационной глюкозы, наличием СД 2, толщиной комплекса интима-медиа, конечным диастолическим объемом левого желудочка.

В многофакторном анализе фруктозамин (но не 1,5-ангидроглюцитол) был значимым предиктором госпитальной 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 $< 0,001$). Повышение HbA1c на 1 % было связано с увеличением риска раневых осложнений на 18,3 % (ОШ 1,183, $p=0,033$, 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, $p=0,031$, независимо от пола, возраста, курения).

Вариабельность гликемии в аспекте связи с госпитальным прогнозом коронарного шунтирования

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).

Показатели variability 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. У 23 % пациентов СД 2 и 8,3 % пациентов с предиабетом имела место выраженная гипергликемия – средние показатели превышали 13,9 ммоль/л.

В отношении госпитальных больших сердечно–сосудистых событий после КШ, включающих инфаркт миокарда, ОНМК или смерть в стационаре, 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 34,3 % (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 (таблица 1). При выраженной гипергликемии в 1–е сутки (средний уровень глюкозы $>13,9$ ммоль/л) риск госпитальных БССС повышался в 4,4 раза (ОШ = 4,409; $p = 0,006$). Variability гликемии, оцениваемая по стандартному отклонению (ОШ = 1,516; $p = 0,001$) и размаху колебаний (ОШ = 1,174; $p = 0,001$), также показала значимую ассоциацию с развитием госпитальных БССС после КШ. Уровень HbA1c перед операцией (ОШ = 1,593; $p = 0,008$) ассоциировался с повышенным риском БССС, тогда как другие предоперационные показатели гликемии не продемонстрировали значимой связи с исходами.

Таблица 1 – Связанные с гликемией предикторы госпитальных больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт/инсульт/смерть) результаты регрессионного анализа

Предикторы	Исход: Госпитальные БССС		
	ОШ	95 % ДИ	p
HbA1c 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

Непрерывная внутривенная инфузия инсулина у больных сахарным диабетом как способ периоперационного контроля гликемии

Пациенты были открыто рандомизированы в группу непрерывной внутривенной инфузии инсулина (НВИИ, Группа 1) или группу стандартного болюсного введения инсулина в 1-е сутки (Группа 2) в соотношении 1:4. Группы были сравнимы по клиническим и хирургическим характеристикам. Протокол НВИИ соответствовал национальным рекомендациям [РАЭ, 2015].

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 в группе НВИИ ($p=0,043$). Медиана минимального значения глюкозы 1–х суток была ниже в группе НВИИ в сравнении в болюсным введением (7,7 против 9,5 ммоль/л, $p<0,001$). Группа 1 продемонстрировала тенденцию к более низкой доле пациентов с выраженной гипергликемией (7,1 % против 19,9 % соответственно; $p=0,078$). Различий по госпитальным осложнениям между группами не было. По данным бинарной регрессии средняя гликемия в 1–е сутки была связана с развитием как значимых госпитальных осложнений, так и серьезных осложнений ($B = 0,185$, $p = 0,004$ и $B = 0,144$, $p = 0,019$ соответственно).

Вариабельность гликемии как прогностический фактор при среднеотдаленном наблюдении после коронарного шунтирования

Далее изучены периоперационные показатели гликемии в аспекте их связи со среднесрочным прогнозом по результатам наблюдения за 693 пациентами подвергшихся КШ в 2016-2018 годах, подробно описанными ранее (Ме срока после КШ 4,2 года [LQ 3,75; UQ 5,0]. Результаты регрессионного анализа представлены в таблицах 2 и 3.

По данным регрессии 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).

Таблица 2 – Предикторы больших сердечно-сосудистых событий при среднеотдалённом наблюдении после коронарного шунтирования, связанные с колебаниями гликемии

Предикторы	Исход: отдаленные БССС		
	ОШ	95 % ДИ	p
Глюкоза при поступлении перед КШ	1,245	1,124-1,378	<0,001
HbA1c 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 глюкозы 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

Показатели variability гликемии в 1-е сутки продемонстрировали ассоциации с 4-х летним неблагоприятным прогнозом: увеличение стандартного отклонения гликемии на 1 ммоль/л сопровождалось ростом риска смерти на 37,3 % (ОШ 1,373; p=0,003), вероятности БССС (MACE) – на 40,1 % (ОШ 1,401; p=0,002). Размах колебаний гликемии в 1-е сутки оказался значимым предиктором всех учитываемых 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). Наибольшее значение глюкозы 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). Суммарная доза инсулина в 1-е сутки ассоциировалось 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).

Таблица 3 – Предикторы смерти от всех причин при среднеотдаленном наблюдении после коронарного шунтирования, связанные с колебаниями гликемии

Предикторы	Исход: смерть от всех причин		
	ОШ	95 % ДИ	p
Глюкоза 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 глюкозы 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

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-ангидроглюцитола 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, 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, соотнесённые 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК

1. 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, С. В. Иванов, О. Л. Барбараш // **Российский кардиологический журнал.** – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 30–37.

2. 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.

3. 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, С. В. Иванов, О. Л. Барбараш // **Кардиология.** – 2016. – Т. 56, № 10. – С. 13–21.

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 // **Российский кардиологический журнал.** – 2017. – Т. 22, № 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 // **Российский кардиологический журнал.** – 2017. – Т. 22, № 5. – С. 146–152.

6. Маркер углеводного обмена фруктозамин и его связь с госпитальными осложнениями коронарного шунтирования / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных, А. В. Осокина, А. А. Кузьмина, О. В. Груздева, О. Л. Барбараш // **Креативная кардиология.** – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 31–44.

7. Роль впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных, А. В. Осокина, О. В. Груздева, Е. В. Белик, О. Л. Барбараш // **Сахарный диабет.** – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 344–355.

8. Влияние предиабета на частоту отдаленных больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных, С. В. Иванов, О. Л. Барбараш // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 654–663.

9. 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, А. В. Осокина, А. А. Кузьмина, О. В. Груздева, О. Л. Барбараш // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 40–48.

10. 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, Я. В. Казачек, О. Л. Барбараш // **Российский кардиологический журнал**. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 39–47.

11. 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, A. V. Osokina, A. A. Kuz'mina, A. A. Tsepokina, O. L. Barbarash // **Journal of Personalized Medicine**. – 2021. – Vol. 11, № 8. – Art. 802. – DOI: 10.3390/jpm11080802.

12. 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, А. В. Сеницкая, А. А. Кузьмина, В. А. Кошелев, Я. И. Брюханов, Ф. А. Фокин, О. Л. Барбараш // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2022. – Т. 11, № 4S. – С. 6–24. 3.1.20.

13. Factors determining the functional state of cardiac surgery patients with complicated postoperative period / A. N. Sumin, P. A. Oleinik, A. V. Bezdenezhnykh, N. A. Bezdenezhnykh // **International Journal of Environmental Research and Public Health**. – 2022. – Vol. 19, № 7. – Art. 4329. – DOI: 10.3390/ijerph19074329.

14. 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, А. А. Кузьмина, А. А. Цепочкина, А. С. Первушкина, С. Т. Петросян, О. Л. Барбараш // **Сахарный диабет**. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 13–29.

15. 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, A. V. Osokina, A. A. Kuzmina, A. A. Sinitskaya, O. L. Barbarash // **Biomedicines**. – 2023. – Vol. 11, № 11. – Art. 2977. – DOI: 10.3390/biomedicines11112977.

16. 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, A. A. Kuzmina, Y. A. Dyleva, O. L. Barbarash // **Diagnostics**. – 2023. – Vol. 13, № 5. – Art. 969. – DOI: 10.3390/diagnostics13050969.

17. Dynamics of glycemc 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, Y. A. Dyleva, A. V. Bezdenezhnykh, O. V. Gruzdeva, O. L. Barbarash // **Journal of Clinical Medicine**. – 2025. – Vol. 14, № 2. – Art. 351. – DOI: 10.3390/jcm14020351.

18. Continuous intravenous insulin infusion in patients with diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting: impact on glycemc control parameters and postoperative complications / A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, D. L. Shukevich, A. V. Bezdenezhnykh, O. L. Barbarash // **Journal of Clinical Medicine**. – 2025. – Vol. 14, № 9. – Art. 3230. – DOI: 10.3390/jcm14093230.

19. 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, A. V. Bezdenezhnykh, O. V. Gruzdeva, O. L. Barbarash // **Journal of Clinical Medicine**. – 2025. – Vol. 14, № 9. – Art. 3123. – DOI: 10.3390/jcm14093123.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

20. Скрининг нарушений углеводного обмена перед операцией коронарного шунтирования: программа для ЭВМ № 2021613682 Рос. Федерация / Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных, О. В. Груздева, А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш, О. А. Шамина; правообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 2021612467; заявл. 25.02.2021; опубли. 11.03.2021, Бюл. № 3.

Патент на изобретение

21. 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, А. В. Безденежных, А. А. Кузьмина, А. А. Цепкина; патентообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – № 202112396; заявл. 10.08.2021; опубли. 22.04.2022, Бюл. № 12.

Монографии

22. Bezdenezhnykh N. A. Coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus: a cardiologist's view: Chapter 4 / N. A. Bezdenezhnykh, A. N. Sumin, A. V. Bezdenezhnykh, O. L. Barbarash; ed. by W. S. Aronow // Coronary artery bypass graft surgery. – London: IntechOpen, 2017. – P. 69–89. – DOI: 10.5772/intechopen.70416.

23. Особенности предоперационной подготовки и реабилитации пациентов с нарушениями углеводного обмена: Глава 6 / Н. А. Безденежных // Особенности ведения коморбидного пациента до и после коронарного

шунтирования: монография / под ред. О. Л. Барбараш. – Кемерово: НИИ КПССЗ, 2019. – С. 129–154.

Методические рекомендации

24. 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.

25. 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.

Материалы конференций

26. Type 2 diabetes mellitus first diagnosed before surgery affects the immediate prognosis for coronary artery bypass grafting / A. N. Bezdenezhnykh, A. N. Sumin, A. V. Bezdenezhnykh, A. V. Osokina, O. V. Gruzdeva, E. V. Belik, O. L. Barbarash // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № S1. – P. 294.

27. Индекс инсулинорезистентности Disse и его связь с предоперационным статусом и госпитальными осложнениями коронарного шунтирования у лиц с нарушениями углеводного обмена и нормогликемией / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. В. Безденежных, А. А. Кузьмина, В. А. Кошелев, Я. И. Брюханов, О. Л. Барбараш // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием. – Москва, 2022. – С. 34.

28. Ассоциация альтернативных маркеров углеводного обмена (фруктозамин и 1,5-ангидроглюцитол) с периоперационными характеристиками и госпитальными осложнениями аортокоронарного шунтирования / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, Ю. А. Дылева, В. А. Кошелев, Я. И. Брюханов, Ф. А. Фокин, О. Л. Барбараш // *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов III конференции по лечению и диагностике сахарного диабета*. – Москва, 2023. – С. 14.

29. Диагностика нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием с помощью электронной экспертной программы / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. А. Кузьмина, Е. В. Белик, М. А. Носков, О. Л. Барбараш // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 8S. Доп. вып. Российский национальный конгресс кардиологов 2024. – С. 58.

30. Проведение активного скрининга нарушений углеводного обмена перед коронарным шунтированием с помощью экспертной программы / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, А. А. Кузьмина, Е. А. Белик, М. А. Носков, О. Л. Барбараш // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – Москва, 2024. – С. 146.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БССС – большие сердечно-сосудистые события
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ККТ – комбинированная конечная точка
КШ – коронарное шунтирование
НВИИ – непрерывная внутривенная инфузия инсулина
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НУО – нарушения углеводного обмена
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов возникновения события
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССС – сердечно-сосудистое событие
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦДС – цветное дуплексное сканирование
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
1,5-AG – 1,5-anhydroglucitol – 1,5-ангидроглюцитол
ADA – American Diabetes Association
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EASD – European Association for the Study of Diabetes
ESC – European Society of Cardiology
HbA1c – гликированный гемоглобин, фракция C
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
MACE – major adverse cardiovascular events
Me [LQ; UQ] – медиана с верхним и нижним квартилем
QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Chek