

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

Никитина Елена Александровна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Е.Н. Чичерина

Киров 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома.....	13
1.2. Эпидемиология острого коронарного синдрома и сахарного диабета 2 типа.....	14
1.3. Сахарный диабет 2 типа при остром коронарном синдроме: распространенность, влияние на прогноз	15
1.4. Клинические особенности пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа в современных условиях	17
1.5. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным инструментальных исследований	18
1.6. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	20
1.7. Особенности кардиореабилитации пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших острый коронарный синдром	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1. Объем наблюдений и клиническая характеристика пациентов.....	30
2.2. Методы исследования	35
2.3. Статистическая обработка данных	39
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ.....	42
3.1. Клинико-anamнестические особенности.....	42
3.2. Особенности лабораторных параметров.....	44
3.3. Особенности результатов коронарной ангиографии	46
3.4. Особенности структурно-функциональной модели	47
3.5. Особенности суточного электрокардиографического мониторинга.....	48
3.6. Оценка сердечно-сосудистого риска.....	50
3.7. Сравнительный анализ реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе	51
3.8. Прогностические показатели	52
3.9. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом	54

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, НАПРАВЛЕННЫХ НА ТРЕХ- И ДВУХЭТАПНУЮ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЮ.....	64
4.1. Клинико-anamnestические особенности.....	64
4.2. Особенности лабораторных параметров.....	67
4.3. Особенности результатов коронарной ангиографии.	68
4.4. Особенности структурно-функциональной модели.	70
4.5. Особенности суточного электрокардиографического мониторинга.....	72
4.6. Оценка сердечно-сосудистого риска.....	73
4.7. Сравнительный анализ реваскуляризации на госпитальном этапе.....	73
4.8. Влияние сахарного диабета 2 типа на прогноз при прохождении трех- и двухэтапной кардиореабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом.....	74
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	82
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АКШ – аортокоронарное шунтирование
БПА – болезнь периферических артерий
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
ВИРЛЖ – время изоволюмического расслабления левого желудочка
ВНС – вегетативная нервная система
ВРС – вариабельность ритма сердца
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ГИ – гиперинсулинемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ – доверительный интервал
ДКМП – диабетическая кардиомиопатия
ДЛП – дислипидемия
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИР - инсулинорезистентность
КА – коронарные артерии
КАГ – коронарная ангиография
КАН – кардиоваскулярная форма автономной нейропатии
КДР – конечно-диастолический размер
КР – кардиореабилитация

КДО – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛФК – лечебная физкультура
МЖП – межжелудочковая перегородка
НС – нестабильная стенокардия
ОА – огибающая артерия
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОТС – относительная толщина стенок
ОХС – общий холестерин
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖВ – передняя межжелудочковая вервь
ПП – правое предсердие
ППТ – площадь поверхности тела
ПСМ – производные сульфаниламиды
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая смерть
ТГ - триглицериды
ФА – физическая активность
ФВ – фракция выброса
ФН – физическая нагрузка

ФТ – физические тренировки

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

МАССЕ – major adverse cardiovascular and cerebrovascular events

OR - odds ratio

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются первой причиной смерти в мире. Лидирующую позицию в структуре ССЗ продолжает занимать ишемическая болезнь сердца (ИБС) [113]. Являясь независимым фактором развития и прогрессирования атеросклероза венечных артерий, сахарный диабет 2 типа (СД2) значительно увеличивает вероятность наступления сердечно-сосудистой катастрофы [20,26]. Во всех странах численность больных сахарным диабетом (СД) имеет тенденцию к увеличению. По прогнозам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) к 2045 г. она составит 629 млн человек [46]. На окончание 2017 г. численность больных СД, находящихся на диспансерном наблюдении в России, составила по данным Федерального регистра около 4,5 млн человек, в том числе 4,15 млн с СД2 [10]. Известно, что СД2 – не редко встречающееся коморбидное заболевание при острых коронарных синдромах (ОКС). Согласно национальным и международным регистрам ОКС распространенность СД2 среди их популяции находится в широком диапазоне от 22 до 65% [80]. Традиционно СД2 рассматривается как состояние, увеличивающее риск неблагоприятного исхода при ОКС [31] посредством влияния на такие показатели, как сердечно-сосудистая смертность, развитие инфаркта миокарда (ИМ), увеличение частоты реваскуляризации миокарда [27]. Вместе с тем у пациентов с диабетом, несмотря на проведенные операции реваскуляризации миокарда, частота наступления больших сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный ИМ, реваскуляризация) остается высокой в сравнении с теми, у кого нет нарушений углеводного обмена [74]. Отсюда высокая значимость проведения мероприятий, направленных на предотвращение последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и СД2, в том числе после выполненных операций реваскуляризации миокарда. Совокупность таких мероприятий осуществляется при проведении кардиореабилитации (КР). Применение комплексных программ КР у пациентов с ОКС приводит к снижению суммарного сердечно-сосудистого риска, частоты последующих коронарных событий, количества госпитализаций и смертности в будущем [2]. В тоже время по данным зарубежной и отечественной литературы, прогноз при ОКС на фоне СД2, у пациентов, прошедших двух- (минуя ранний стационарный реабилитационный этап) или трехэтапную КР, является мало изученным. Поэтому влияние СД2 на прогноз у пациентов с ОКС, при двух- или трехэтапной КР, остается неясным. Таким образом, абсолютно очевидна необходимость более тщательного и подробного рассмотрения этой темы.

Степень разработанности темы исследования. У пациентов с ОКС на фоне сахарного диабета 2 типа наблюдается повышенная смертность в отличие от больных без нарушения углеводного обмена. Повышенный риск смерти в остром периоде, сохраняется в течение нескольких лет, несмотря на активное применение хирургических методов реваскуляризации миокарда и современных лекарственных средств. На сегодняшний день неоспорима эффективность реабилитационных программ при ОКС в улучшении краткосрочного и долгосрочного прогноза. Исследования показали, что применение комплексных программ кардиореабилитации снижает частоту последующих коронарных событий, количество госпитализаций и смертность в отдаленном периоде у пациентов после ОКС. Рекомендации по кардиореабилитации у пациентов после ОКС вошли в Российские клинические рекомендации. На сегодняшний день нет оценки прогностических показателей у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, прошедших комплексные программы кардиореабилитации. По данным The Cochrane Library и MEDLINE отсутствуют публикации, посвященные влиянию сахарного диабета 2 типа на прогноз у пациентов с ОКС, прошедших двух- или трехэтапную кардиореабилитацию.

Цель исследования - оценить влияние сахарного диабета 2 типа на клинико-функциональные характеристики, отдаленный прогноз пациентов с острым коронарным синдромом, подвергнутых трех- и двухэтапной кардиореабилитации.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную оценку влияния сахарного диабета 2 типа на клинико-функциональное состояние пациентов с ОКС, находящихся на стационарном этапе, подвергнутых в дальнейшем трех- и двухэтапной кардиореабилитации.
2. Провести сравнительный анализ прогностических показателей неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов с разными формами ОКС на фоне сахарного диабета 2 типа и без него.
3. Выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом, среди пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, находящихся на стационарном этапе кардиореабилитации.
4. Дать сравнительную оценку влияния трех- и двухэтапной кардиореабилитации на частоту сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда) и необходимость проведения хирургической реваскуляризации в отдаленном периоде после ОКС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него по результатам годового наблюдения.

Научная новизна. В проведенном исследовании выявлены клинические и функциональные особенности пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, находящихся на стационарном этапе, подвергнутых в дальнейшем трех- и двухэтапной кардиореабилитации. Показано, что среди данных групп пациентов отмечается высокая частота ожирения и других коморбидных состояний, гипертриглицеридемии, многососудистого поражения коронарных артерий, ремоделирования миокарда левого желудочка по типу концентрической гипертрофии и снижения вариабельности ритма сердца.

У пациентов с ОКС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на стационарном этапе кардиореабилитации, впервые доказана прогностическая ценность в оценке риска развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий таких независимых факторов, как наличие трех и более сегментов коронарных артерий со значимыми стенозами, гипертриглицеридемия, снижение вариабельности ритма сердца ($SDNN < 80$ мс) и отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. На основании изученных данных разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС.

Впервые проведенный сравнительный анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ОКС в зависимости от количества этапов реабилитации показал необходимость прохождения трехэтапной кардиореабилитации пациентами с сахарным диабетом 2 типа.

Теоретическая значимость. В условиях современной клинической практики среди пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа определены факторы неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий. На основании исследования данных факторов разработана математическая модель по оценке прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС. Продемонстрирована высокая чувствительность и диагностическая точность модели.

Практическая значимость. С целью повышения эффективности кардиореабилитации у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа выделены группы с наиболее высоким риском развития отдаленных сердечно-сосудистых событий: с наличием сегментов коронарных артерий со значимыми стенозами в количестве три и более, гипертриглицеридемией, сниженной вариабельностью ритма сердца ($SDNN < 80$ мс), отсутствием хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе.

Продемонстрирована польза трехэтапной кардиореабилитации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в виде снижения частоты достижения комбинированной конечной точки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после эпизода ОКС.

Полученные результаты могут использоваться в работе кардиологических отделений первичных и региональных сосудистых центрах, а также отделений реабилитации.

Положения, выносимые на защиту:

1. В исследуемой популяции клинико-функциональными особенностями пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, находящихся на стационарном этапе, подвергнутых в дальнейшем трех- или двухэтапной кардиореабилитации, являются ожирение и другие коморбидные состояния, гипертриглицеридемия, многососудистое поражение коронарных артерий, ремоделирование миокарда левого желудочка по типу концентрической гипертрофии и снижение вариабельности ритма сердца.
2. У пациентов с нестабильной стенокардией в отличие от пациентов с инфарктом миокарда наличие сахарного диабета 2 типа приводило к увеличению количества экстренных реваскуляризация миокарда в течение 12 месяцев наблюдения.
3. Разработанная математическая модель прогнозирования риска у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа на основании доступных клинических и лабораторно-инструментальных данных (наличие сегментов коронарных артерий со значимыми стенозами в количестве три и более, гипертриглицеридемия, снижение вариабельности ритма сердца, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе) позволяет определить вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев.
4. Внедрение трехэтапной кардиореабилитации позволило улучшить прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа за счет уменьшения потребности в экстренных реваскуляризациях миокарда в течение 12 месяцев.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены и используются в работе отделения неотложной кардиологии и второго кардиологического отделения КОГКБУЗ «Центр кардиологии и неврологии» и эндокринологического отделения №1 КОГКБУЗ «Кировская клиническая больница №7 им. В.И. Юрловой». Материалы диссертационной работы внедрены в рабочую программу дисциплины «Реабилитация больных после острого коронарного синдрома» и используются в обучении студентов 6 курса специальности «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Связь с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России,

номер государственной регистрации – АААА-А19-119041790077-8 (дата регистрации 17.04.2019).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на 7-ом Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016), 3-ем Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2017), на 17-ой, 18-ой и 19-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Киров, 2016; 2017; 2018), на 3-ей Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 2018), на 9-ом международном конгрессе по кардиологии (Тюмень, 2018), 4-ой Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с международным участием (Рязань, 2018); на 7-ом Национальном конгрессе эндокринологов (Москва, 2019); диплом I степени за лучший доклад среди молодых ученых на 17-ой, 18-ой и 19-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Киров, 2016; 2017; 2018), получен диплом I степени за доклад на 4-ой Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с международным участием (Рязань, 2018). Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол №3) и на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №2/1).

Публикации. Результаты исследования опубликованы в 17 печатных работах, в том числе 3 статьях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие научного доклада паспорту научной специальности. Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология.

Личный вклад автора в исследование. Создание электронной базы данных, статистическая обработка, анализ и обобщение результатов, подготовка публикаций, написание и оформление диссертации выполнены автором лично. Совместно с научным руководителем была разработана гипотеза о положительном влиянии трехэтапной кардиореабилитации на отдаленный прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после эпизода ОКС, что сделало возможным определение цели и задач исследования, разработку дизайна, выбор оптимальных методов для решения поставленных задач. Диссертант лично проводила включение пациентов в исследование согласно критериям отбора, осуществляла деление пациентов на группы и подгруппы, интерпретировала полученные результаты лабораторных и инструментальных исследований, регистрировала наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

Структура и объем научного доклада. Диссертация написана на русском языке. Объем работы составил 102 страницы. Структура диссертации стандартна: введение, первая глава - обзор литературы, вторая глава - описание материалов и методов, третья и четвертая главы - результаты собственных исследований, пятая глава – обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы представлен 126 источниками, из них 27 отечественных и 99 иностранных. В работу включены 39 таблиц и 16 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома

В основе макрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2) лежит прогрессирующее атеросклеротическое поражение артерий крупного и среднего калибра. Еще в 1988 году Reaven G.M. предположил наличие связи гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР) с развитием СД2, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемии (ДЛП). Традиционно факторы риска атеросклероза классифицируют на две группы: немодифицируемые (мужской пол, возраст, наследственность) и модифицируемые (курение, АГ, ГИ, ИР, ДЛП). Развитию атеросклеротического процесса при сахарном диабете (СД) способствует одновременное действие нескольких факторов: эндотелиальная дисфункция, ГИ, ИР, АГ, ДЛП, локальное воспаление в сосудистой стенке и нарушения свертывания крови [11]. Вследствие ИР и/или недостаточной секреции инсулина происходит нарушение постпрандиальной регуляции липидов, повышение высвобождения печенью свободных жирных кислот, увлечению уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [14,100]. Описанные изменения липидограммы отождествляются с диабетической дислипидемией, способствующей развитию и прогрессированию атеросклероза независимо от повышения уровня общего холестерина (ОХС) и общей фракции ЛПНП [20]. В недавно проведенном исследовании Valensi P. et al. (2016) наличие диабетической дислипидемии было ассоциировано с развитием безболевого ишемии миокарда [114].

При диабете, наряду с количественными изменениями, присущи и качественные изменения в липидном спектре. За счет неферментативного гликозилирования апобелков происходит накопление мелких частиц ЛПНП, утрата протективной функции ЛПВП [117]. В результате наблюдается более активное отложение липопротеидов в субинтимальном пространстве. Изменения структуры липопротеидов рассматриваются в качестве основной причины ускоренного развития атеросклеротического процесса при диабете [71].

В исследовании Yang S.H. et al. (2017) наличие повышенных уровней ТГ и ЛПНП увеличивало риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) среди пациентов с СД2 [124].

Среди пациентов с СД2 риск развития ИБС выше 2-4 раза, чем в отсутствие нарушений углеводного обмена [87]. Риск развития ИБС высок и среди пациентов с СД 1 типа [24].

По данным ряда исследований распространенность ИБС у пациентов с СД2 составляет около 21% [52]. Для пациентов с ИБС и СД2 характерно диффузное (многоsegmentарное), распространенное (многососудистое) и дистальное поражение коронарных артерий (КА). Поражение КА нередко сочетается с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, сосудов нижних конечностей и почечных артерий (мультифокальность поражения) [6].

Формирующиеся атеросклеротические бляшки, имеют большое липидное ядро, тонкую фиброзную капсулу, сниженное содержание гладкомышечных клеток. Такие бляшки часто нестабильны, способны к разрывам, надрывам и изъязвлению, значительно повышают, таким образом, риск тромбообразования среди пациентов с диабетом [4].

Наличие ГИ и ИР у пациентов с СД2 предрасполагает к развитию протромботического состояния (увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена-1, факторов свертывания VII и XII, фибриногена, снижение уровня тканевого активатора плазминогена) [95]. Большое значение в развитии протромботического состояния имеет и гиперреактивность тромбоцитов [62]. Таким образом, снижение фибринолитической активности, увеличение прокоагулянтной активности, гиперагрегация тромбоцитов приводят к атеротромбозу и развитию острого коронарного синдрома (ОКС) [22]. Термином «ОКС» обозначается обострение ИБС. ОКС включает в себя: нестабильную стенокардию (НС), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Таким образом, ИБС у пациентов СД принято рассматривать как макроангиопатию коронарных сосудов. Высокая распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) и большая подверженность формирующихся атеросклеротических бляшек к дестабилизации предрасполагают к высокому риску развития ОКС среди пациентов с СД2.

1.2. Эпидемиология острого коронарного синдрома и сахарного диабета 2 типа

На сегодняшний день СД – глобальная, медико-социальная угроза для всего общества в целом. Численность пациентов с СД на 2017 г. во всем мире составила 425 млн человек, из которых 80-90% приходилось на СД2. По неутешительным прогнозам, Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) к 2045 г. популяция пациентов с СД может достигнуть 629 млн человек [46]. Согласно базе данных Федерального регистра СД к концу 2017 г. в России зарегистрировано 4 498 955 пациентов с СД, из них число пациентов с СД2 составило 4,15 млн [10].

Первой причиной смерти в мире остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых лидирует ИБС. Каждый год от нее погибает около 1,8 млн человек (20% всех причин смертности) [113]. В связи с высокой социальной и экономической значимостью были созданы национальные и международные регистры пациентов с ОКС. Поданным регистра SWEDENHEART (The Swedish Web-system for Enhancement and Development to Evidence-based Care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) за 2015 г. заболеваемость ИМпСТ составила 58 на 100 тыс. населения в год. В других европейских странах этот показатель варьируется от 144 на 100 тыс. в год. В США у 23% пациентов с ИМпСТ встречается СД2 [97]. По данным Европейских регистров, при ИМпСТ госпитальная летальность составляет от 4 до 12%, годовая – около 10% [31,63]. Смертность при ИМпСТ зависит от различных факторов: пожилой возраст, класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, тактика ведения (выбор метода реперфузии миокарда, современная антитромботическая терапия, вторичная профилактика), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), СД, почечная недостаточность, количество пораженных сосудов, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [59]. При НС и ИМбпСТ госпитальная летальность несколько ниже, чем при ИМпСТ, однако к концу первого года смертность среди пациентов с этими нозологиями выравнивается [37].

Таким образом, в настоящее время ИБС и СД2 являются распространенными заболеваниями в большинстве стран мира. Этот факт определяет актуальность изучения проблем, связанных с сочетанием различных форм ИБС и СД2.

1.3. Сахарный диабет 2 типа при остром коронарном синдроме: распространенность, влияние на прогноз

Известно, что СД – частый спутник ОКС. По данным регистров ОКС встречаемость СД среди пациентов с ОКС составляет от 22 до 65% [80]. По данным Европейского общества кардиологов (2015) 20-30% пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) больны СД2 [29].

Независимая предикторная роль СД2 в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС подтверждается сведениями из международных регистров, результатами крупных исследований и метаанализов.

В рандомизированном клиническом исследовании GUSTO-I (The Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries in acute coronary syndromes) (1996) [121] с участием 40832 пациентов (включались пациенты с ИМпСТ, которым проводилась тромболитическая терапия

стрептокиназой), из них 310 с СД2 (12,8%), частота смерти в течение 30 дней у пациентов с СД2 была выше, чем у пациентов без диабета (10,5% против 6,2%, $p=0,001$).

В исследовании CUSTO-Пб (2000) [85] с включением 12142 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и ОКСбпST, в том числе 2175 пациентов с СД2 (18%), частота смерти в течение 30 дней у пациентов с СД оказалась выше, чем у пациентов без диабета (6,9% против 4,1%, $p=0,0001$).

Результаты международного регистра OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) (2000) [84], целью которого была оценка 2-летнего прогноза у пациентов после перенесенного ОКС, также подтверждают значимое негативное влияние СД2: частота сердечно-сосудистой смерти (ССС) составила 14% у пациентов с СД и 8% у пациентов без диабета ($p=0,001$), развитие ИМ в группе пациентов с диабетом 12% и 9% без него ($p=0,001$), необходимость повторной хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с диабетом 41% и 38% без него ($p=0,03$).

В международном регистре GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (2004) [57] с включением 16116 пациентов с ОКС, частота смерти в течение 30 дней у пациентов с СД составила 6,9% против 4,7% у пациентов без диабета ($p=0,0001$).

В 2007 году Timmer J.R. et al. [112] был опубликован метаанализ с участием 6315 пациентов с ОКСбпST, из них 877 пациентов с СД2 (14%). Частота смерти в течение 30 дней у пациентов с СД2 была выше, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена (9,4% против 5,9%, $p=0,0001$).

В 2007 году Donahoe S.M. et al. [50] был опубликован метаанализ, посвящённый влиянию СД2 на прогностические параметры при ОКС (НС, ИМбпST и ИМпST). В него было включено 11 исследований из группы TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) с 1997 по 2006 года с участием 62036 пациентов (46577 ИМпST и 15459 НС/ИМбпST), в том числе 10613 пациентов с СД2 (17,1%). Частота смерти в течение 30 дней у пациентов с СД оказалась существенно выше, чем у пациентов без СД, как при НС/ИМбпST (2,1% против 1,1%, $p<0,001$), так и при ИМпST (8,5% против 5,4%, $p<0,001$). Частота смерти в течение 1 года у пациентов с СД также оказалась выше, чем у пациентов без СД, как при НС/ИМбпST (7,2% против 3,1%, $p=0,0001$), так и при ИМпST (13,2% против 8,1%, $p=0,0001$).

В недавно проведенном крупном метаанализе (2017) включившем 10 регистров ОКС Европы с участием 126404 пациентов, в том числе 28899 пациентов с СД2, анализировалась частота смерти от всех причин и СССР среди пациентов с диабетом [80]. Частота смерти от всех причин у пациентов с СД в течение 30 дней варьировала от 2,76% (SPUM-ACS, Special Programme University Medicine Acute Coronary Syndrome) до 7,93% (CZECH-2, CZECH Registry),

в течение года – от 3,27% (MULTIPRAC, MULTI national non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with Primary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel) до 10,45% (SCAAR, Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) в зависимости от регистра. Анализ частоты ССС имел место только в трех регистрах (MULTIPRAC, SPUM-ACS, AMIS-Plus (National Registry of Acute Myocardial Infarction in Switzerland)). Она составила в течение 30 дней 2,51% (данные только от регистра SPUM-ACS), а в течение 12 месяцев – 1,82% (MULTIPRAC) и 5,60% (SPUM-ACS).

Таким образом, согласно национальным и международным регистрам ОКС распространенность СД2 среди их популяции находится в широком диапазоне от 22 до 65%. Вследствие повышенного риска развития сердечно-сосудистых катастроф, СД2 рассматривают как ССЗ. Наличие СД2 является независимым предиктором ухудшения прогноза при ОКС: увеличивает частоту госпитальной летальности и смертельного исхода в отделенном периоде. Связи с более худшим отдаленным прогнозом у пациентов с СД2 после эпизода ОКС, актуальным представляется поиск независимых факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, среди данной когорты больных.

1.4. Клинические особенности пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа в современных условиях

Отечественными и зарубежными авторами ведутся непрерывные работы, посвященные проспективному изучению клинической картины ОКС у пациентов с СД2. Согласно проведенным исследованиям пациенты с ОКС на фоне СД2 старше, среди них преобладают женщины [23,51].

В исследовании РЕКОРД (2012) [27] с участием 796 пациентов, поступивших с ОКС, жалобы на боль как основной симптом предъявляли 87,1% пациентов с диабетом и 89,6% пациентов без диабета ($p=0,8$).

Помимо типичных коронарогенных болей для пациентов с ОКС на фоне СД2 характерно развитие атипичных форм [28,115]. При атипичном варианте течения ОКС пациенты могут предъявлять жалобы на одышку, кашель, боль в эпигастрии, диспепсию, выраженное утомление [28,29,31]. Не редко ИБС не вызывает болей у пациентов с СД2 [49,62]. Безболевого и атипичного течения ОКС у пациентов с СД2 приводит к поздней диагностике заболеваний и высокой частоте постинфарктных осложнений как в остром, так и в отдаленном периодах [109].

Проведенными ранее исследованиями [15,18] установлена более высокая частота осложненного течения ОКС среди пациентов с СД2 в сравнении с больными без нарушения

углеводного обмена. Данный факт подтверждается метаанализом Donahoe S.M. et al. (2007), где частота развития ОСН 2-4 класса по Killip, была выше у пациентов с диабетом, чем у больных без него (13,6% против 9,6%, $p=0,001$). По мнению авторов развитию осложненного течения ОКС на фоне СД2 способствуют выраженная сопутствующая патология, многососудистое поражение коронарного русла, кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН), нарушение процессов ишемического прекондиционирования, низкая фибринолитическая активность крови, повышенная агрегация тромбоцитов [1,34].

Замечено, что у пациентов с ОКС на фоне СД2 чаще встречаются сопутствующие заболевания. Данное утверждение подтверждается результатами крупного метаанализа Koskinas K.S. et al. (2016) [74], по результатам которого частота встречаемости АГ (84% против 64%, $p=0,001$), ДЛП (72% против 61%, $p=0,01$), хронической болезни почек (ХБП) (23% против 12%, $p=0,01$), перенесенного ранее ИМ (28% против 24%, $p=0,02$) и инсульта (20% против 33%, $p=0,01$), реваскуляризации миокарда (35% против 26%, $p=0,01$) была выше в группе пациентов с диабетом в сравнении с больными без него.

Отмечено, что пациенты с диабетом реже курят, чем без диабета. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании FRISC II (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) (2004), с участием 2457 пациентов с НС/ИМбпСТ, в том числе 299 больных с СД2, курение в анамнезе зарегистрировано у 19% пациентов с диабетом и у 32% пациентов без него ($p<0,001$) [89].

Таким образом, пациентов с ОКС на фоне СД2 отличает высокая распространенность безболевого и атипичных форм, коморбидной патологии, большая частота встречаемости госпитальных осложнений таких как отек легких, кардиогенный шок, нарушения ритма и проводимости. Связи с многообразием вариантов течения ОКС у пациентов с СД2 в современной клинической практике, изучение данного вопроса представляет научный и практический интерес.

1.5. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным инструментальных исследований

Установлено, что факторами способствующими поражению миокарда при диабете являются ИБС, КАН и диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) [79]. В настоящее время наиболее активно, из всех перечисленных выше факторов, авторами изучается ДКМП – состояние, при котором диагностируют нарушение систолической и диастолической функции миокарда среди больных с диабетом при отсутствии ИБС, АГ и клапанной патологии [13].

Распространенность данного состояния среди пациентов с СД составляет более 14% [82]. Хорошо известно, что к развитию ДКМП приводят гипергликемия, ГИ, ИР, ДЛП и вегетативная дисфункция [64]. В литературе описаны два клинических варианта ДКМП: рестриктивная (сердечная недостаточность (СН) с сохраненной ФВ) и дилатационная (СН с низкой ФВ) [101].

Связи с тем, что не редко ДКМП не диагностируется, ведется поиск оптимальных методов выявления данного состояния [34]. По мнению авторов, в качестве раннего доклинического маркера ДКМП можно рассматривать диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) [92]. Распространенность ДДЛЖ среди пациентов с СД2 составляет около 48% [42,123]. Широко обсуждается связь ДДЛЖ с длительностью диабета [67,126], показателями углеводного обмена [48,88], микроальбуминурией (МАУ) [108] и гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [119]. Дополнительными факторами, ассоциированными с ухудшением ДДЛЖ являются пожилой возраст, повышение систолического артериального давления (САД), наличие ретинопатии. При этом повышение диастолического артериального давления (ДАД) не было связано с ухудшением ДДЛЖ [40].

Рядом исследований установлена взаимосвязь ДДЛЖ с КАН [66]. Согласно современным представлениям КАН – одно из наиболее частых проявлений диабетической автономной нейропатии, являющееся результатом поражения симпатических и парасимпатических нервных волокон, иннервирующих сердце в условиях хронической гипергликемии. Частота встречаемости КАН среди пациентов с СД составляет около 20%, а у пожилых и при длительном стаже увеличивается до 65% [105].

Основными клиническими проявлениями КАН являются: тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), безболевая ишемия, ИМ [33].

Наиболее распространенным методом диагностики КАН является суточное мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) с определением показателей ВРС. Под ВРС понимают изменчивость синусового ритма во времени [43]. Для количественной оценки ВРС предложены следующие методы: временной, спектральный, нелинейные и математический анализ [41]. Снижение ВРС рассматривают в качестве наиболее раннего признака кардиальной дисавтономии при СД [38,63]. Наличие КАН значительно увеличивает риск внезапной ССС, безболевой ишемии миокарда, фатальных аритмий, апное во сне [17].

Таким образом, развитию поражения миокарда при СД2 способствуют: ИБС, КАН и ДКМП. Среди пациентов с СД2 существует высокая распространенность ДДЛЖ и КАН. Необходимо продолжить дальнейшее изучение ДДЛЖ и КАН в качестве независимых факторов

неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 после эпизода ОКС.

1.6. Особенности лечения острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа

Современная консервативная терапия, применяющаяся при ОКС, в том числе у пациентов с СД, включает следующие группы препаратов: парентеральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, бета-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины, нитраты [29,31].

При ОКС, как на фоне диабета, так и без него, применяют антикоагулянты: нефракционированный и низкомолекулярные гепарины [102,125]. Поскольку применение низкомолекулярных гепаринов ограничено у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а у пациентов с СД часто встречается диабетическая нефропатия, при их применении необходим тщательный контроль функции почек.

Основное место в терапии ОКС отводится ангиагрегантам. Согласно существующим клиническим рекомендациям, их получают все пациенты как с ОКСпST, так и с ОКСбпST независимо от наличия у них диабета [39,103,106].

При отсутствии противопоказаний все пациенты с ОКС должны принимать бета-адреноблокаторы [29]. Однако следует помнить, что использование бета-адреноблокаторов у пациентов с ОКС на фоне СД2 может нивелировать нейровегетативные симптомы гипогликемии, связи с чем более предпочтительно назначать селективные бета-адреноблокаторы [116]. Имеются данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1-адреноблокирующей активностью карведилол особенно безопасен в плане влияния на нейровегетативные симптомы при гипогликемических состояниях [29,31].

В настоящее время ключевым моментом ведения пациентов с ОКСпST является выбор реперфузионной стратегии: тромболитическая терапия, фармакоинвазивная тактика и первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [32].

Проведенные исследования при ИМпST показали превосходство ЧКВ над тромболитической терапией у пациентов с СД и без него [58]. В метаанализе проведенным Timmer J.R. et al. [112] опубликованном в 2007 году, проводилось сравнение первичного ЧКВ и тромболитической терапии у пациентов с ИМпST на фоне СД2 (n=877) и без него (n=5438). В результате у пациентов с диабетом смертность была ниже после проведения первичного ЧКВ в сравнении с тромболитическим (6,6% против 12,4%, p=0,04).

Таким образом, хирургическая реваскуляризация с помощью первичной ЧКВ у пациентов с СД рассматривается как метод выбора при ИМпСТ [32].

Witzenbichler B. et al. (2011) [120] представил результаты аналогичного исследования HORIZONS-AMI (The Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial), включившего 3006 пациентов с ИМпСТ, в том числе 478 пациентов с диабетом, среди которых у 364 применялись стенты с лекарственным покрытием и у 114 – стенты без него. Независимо от наличия диабета, за период наблюдения 12 месяцев пациенты, получившие стенты с лекарственным покрытием, реже подвергались повторным ЧКВ (11,2% против 5,2% у пациентов с диабетом, $p=0,03\%$; 6,8% против 4,3% у пациентов без диабета, $p=0,02$), однако, частота смерти, повторного ИМ, инсульта и тромбоза стента в группах не отличалась.

В исследовании Lai Chi-Chenget et al. (2016) с участием 774 пациентов с ОКС на фоне диабета, которым было выполнено ЧКВ, проведен сравнительный анализ прогноза в течение 1 года при использовании стентов с лекарственным покрытием ($n=199$) и без него ($n=575$) [76]. В группе ЧКВ с использованием стентов без лекарственного покрытия за период госпитализации чаще развивались кардиогенный шок (4,9% против 1,5%, $p=0,037$) и острая почечная недостаточность (4,5% против 0,5%, $p=0,08$); за период наблюдения чаще регистрировались смерть от всех причин (8,9% против 5%, $p=0,048$) и большие негативные кардиальные и цереброваскулярные события (смерть, повторный инфаркт или повторная реваскуляризация) (18,6% против 11,1%, $p=0,006$).

Таким образом, при проведении ЧКВ у пациентов с диабетом предпочтительнее применять стенты с лекарственным покрытием.

Большее количество научных работ посвящено сравнению ЧКВ и аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с СД2 и ИБС [8,45,83]. Из них, наибольшее количество накопленного статистического материала свидетельствует о преимуществе АКШ перед ЧКВ в отношении снижения риска развития неблагоприятных событий в отдаленном периоде, поскольку для поражения КА при диабете характерна мультисосудистость и диффузность. Эти положения обоснованы результатами многочисленных крупных рандомизированных исследований, регистров и метаанализов, посвященных реваскуляризации миокарда у пациентов с различными формами ИБС на фоне СД (таблица 6.1).

Таблица 6.1

Систематические обзоры и метаанализы, посвященные реваскуляризации миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Автор, год публикации	Название и дизайн	Период наблюдения	Популяция исследования	Результаты
Banning A.P. ³⁶ et al., 2010	SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery) trail	1 год	ИБС (n=1800), из них СД (n=452) и без СД (n=1348)	В группе пациентов с диабетом частота комбинированной конечной точки (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, инсульт, реваскуляризация) была ниже в группе АКШ в сравнении с ЧКВ (14,2% vs 26%, p=0,003). По отдельности частота инфаркта, инсульта, смерти не зависела от метода реваскуляризации как у пациентов с диабетом, (10,3% АКШ vs 10,1% ЧКВ, p=0,96) так без диабета (6,8% АКШ vs 6,8% ЧКВ, p= 0,97).
Кapur A. ⁶⁹ et al., 2010	CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trail	1 год	ИБС на фоне СД (n=510), из них ЧКВ (n=256) и АКШ (n=254)	Первичная конечная точка (смерть от любых причин) была сопоставимой в обеих группах (АКШ 3,2% vs ЧКВ 3,2% p=0,98), комбинированная конечная точка (смерть от любых причин, ИМ, инсульт) также оказалась сопоставимой в группах (АКШ 10,5% vs ЧКВ 13,0%, p=0,39). Группы различались по частоте выполнения повторных реваскуляризаций (АКШ 2,0% vs ЧКВ 11,8%, p<0,001).
Farkouh M.E. ⁵⁵ et al., 2012	FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) trail	5 лет	ИБС на фоне СД (n=1900), из них ЧКВ (n=953) и АКШ (n=947)	Комбинированная первичная конечная точка (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, инсульт) в группе АКШ составила 18,7%, в группе ЧКВ 26,6% (p=0,005); уровень общей смертности составил 10,9% в группе АКШ и 16,3% в группе ЧКВ (p=0,049), частота ИМ 6% и 13,9% соответственно (p<0,001).
Kappetein A.P. ⁶⁸ et al., 2013	SYNTAX trail	5 лет	ИБС (n=1800), из них СД (n=452) и без СД (n=1348)	У пациентов с диабетом частота комбинированной конечной точки (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, инсульт, реваскуляризация) была ниже в группе АКШ, чем в группе ЧКВ (29,0% vs 46,5%, p=0,001). Независимо от наличия СД частота достижения первичной конечной точки была выше в группе ЧКВ (p=0,001).

Fanari Z. ⁵⁴ et al., 2014	метаанализ (SYNTAX trail, CARDia trail, FREEDOM trail)	5 лет	ИБС на фоне СД (n=2854), из них ЧКВ (n=1438) и АКШ (n=1416)	Смертность в группе ЧКВ составила 13%, в группе АКШ – 9,96% (p=0,003), ИМ развился у 10,3% в группе ЧКВ и у 4,6% в группе АКШ (p<0,0001). В группе ЧКВ сохранялся низкий риск инсульта по сравнению с группой АКШ – 2,3% vs 3,8% (p=0,005).
Bundhun P.K. ⁴⁴ et al., 2016	метаанализ	более 1 года	ИБС на фоне СД (n=1297), из них ЧКВ (n=658) и АКШ (n=639)	АКШ было связано с более низким уровнем смертности по сравнению с ЧКВ (p=0,004). Частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (p=0,03), а также повторной реваскуляризации была значительно ниже в группе АКШ (p<0,00001).
Koskinas K.C. ⁷⁴ et al., 2016	метаанализ	5 лет	СД (n=1310, из них 454 пациента с ОКСбпСТ и 172 пациента с ОКСпСТ), без СД (n=4771)	У пациентов с диабетом частота наступления больших сердечно-сосудистых событий была выше, чем у пациентов без диабета (14,5% vs 9,9%, p<0,001). Но диабет не повышал риски ССС OR (odds ratio) 1,41 (95% ДИ (доверительный интервал) 0,96-2,07, p=0,08) и ИМ OR 0,89 (95% ДИ 0,64-1,22, p=0,45).
Ramanathan K. ⁹⁶ et al., 2017	Рандомизированное исследование	30 дней 5 лет	ОКС на фоне СД2 с многососудистым поражением КА (n=3017, из них 1966 подвергнуты ЧКВ, 1051 – АКШ).	В течение 30 дней частота достижения МАССЕ (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events), включившей смерть от всех причин, нефатальный ИМ и инсульт, была выше в группе ЧКВ по сравнению с АКШ (8,2% против 4,3%, p=0,01). В течение 5 лет частота МАССЕ (33,4% против 20,8, p=0,01), смерти (22,3% против 12,4%, p=0,01) и развития ИМ (17,6% против 9,9%, p=0,01) была выше в группе ЧКВ в сравнении с АКШ.

Таким образом, консервативная терапия ОКСпСТ должна дополняться медикаментозной и хирургической реваскуляризацией миокарда. Хирургическая реваскуляризация миокарда у пациентов с ОКСпСТ на фоне СД2 обладает преимуществом перед консервативным лечением. У пациентов с ОКСпСТ и СД2 предпочтительнее проведение ЧВК (с использованием стентов с лекарственным покрытием), чем тромболитической терапии. У больных со стабильной ИБС и многососудистым поражением КА, АКШ обладает преимуществом перед ЧКВ. Однако, несмотря на активное применение хирургических методов реваскуляризации миокарда и современных лекарственных препаратов, у пациентов с ОКС и СД2 риск неблагоприятного исхода остается высоким. Продолжается поиск новых методов и средств, позволяющих снизить риск неблагоприятных отделенных сердечно-сосудистых событий у пациентов СД2 после ОКС. Перспективным направлением среди этих методов и средств является участие в комплексных программах кардиореабилитации (КР).

1.7. Особенности кардиореабилитации пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших острый коронарный синдром

В России для пациентов, перенесших ОКС, внедрена трехэтапная система КР: первый этап – стационарный, второй – ранний стационарный реабилитационный, третий – амбулаторно-поликлинический реабилитационный [5,19]. Проведение КР показано всем пациентам, перенесшим ОКС, различные виды хирургической реваскуляризации миокарда (АКШ, ЧКВ), пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), со стабильной ИБС, периферическим атеросклерозом и лицам с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе и пациентам с СД2 [21,35,77].

Перед включением в программу КР, пациентам с СД2 рекомендуется провести комплексное лабораторно-инструментальное обследование с целью исключения возможных осложнений (нефропатия, различные формы нейропатии, ретинопатия), а также оценить с помощью нагрузочных проб толерантность к физической нагрузке (ФН) [12].

Программа КР у пациентов с ОКС, как у пациентов с диабетом, так и без него включает: физические тренировки (ФТ), коррекцию факторов риска (диетотерапия, контроль веса, контроль уровня липидов, контроль уровня артериального давления (АД), отказ от курения), психосоциальное консультирование, обучение [70,94].

Позитивные эффекты регулярных дозированных ФН у пациентов с диабетом заключаются в поддержании нормального уровня гликемии, нормализации показателей

липидного спектра крови, стабилизации АД, улучшении качества жизни и уменьшении симптоматики тревожно-депрессивных расстройств [86,91,110].

Регулярные дозированные ФН у пациентов с диабетом также способствуют снижению риска развития ССЗ и общей смерти. В проспективном исследовании с сопутствующим метаанализом Sluif D. et al. (2012) [104] изучали связь между физической активностью (ФА) и смертностью у пациентов с СД. В исследование было включено 5859 пациентов с диабетом. В результате ФА была ассоциирована с низким риском смертности от ССЗ и общей смертности: наименьший риск смерти наблюдался у пациентов с умеренной ФА – OR 0,62 (95% ДИ, 0,49-0,78, $p=0,01$) для общей смертности и OR 0,51 (95% ДИ, 0,32-0,81, $p=0,04$) для смертности от ССЗ.

Пациенты с ОКС независимо от наличия СД2 включаются в программы физической реабилитации. Она состоит из комплексов лечебной физкультуры (ЛФК), которые выполняются по разработанным в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава [2]. На стационарном этапе КР назначаются комплексы ЛФК №1 индивидуально, №2 индивидуально, №3 в малой группе. На раннем стационарном реабилитационном этапе предусмотрено назначение групповых занятий ЛФК, ФТ на велотренажерах, прогулочной ходьбы до 2-3 км в день (темп ходьбы 80-100 шагов в минуту). На амбулаторно-поликлиническом этапе при отсутствии противопоказаний пациентам рекомендуют регулярные ФН как аэробные (занятия на эллиптическом тренажере, ходьба по беговой дорожке, упражнения на велотренажере, плавание), так и силовые (упражнения в тренажерном зале, функциональный тренинг, занятия с использованием специального оборудования и собственного веса) [111]. Однако силовые тренировки должны использоваться как дополнение к аэробным, поскольку тренировки в аэробном режиме более эффективны в отношении положительного влияния на сердечно-сосудистую систему и модификации факторов риска [61].

При назначении ФН пациентам с СД2, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина, в частности производные сульфонилмочевины (ПСМ), следует помнить о возможности развития гипогликемии. Пациенты с СД должны обязательно планировать длительные ФН. Временными противопоказаниями к ФА у пациентов с СД являются: уровень гликемии выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л без кетонурии, гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки, неконтролируемая АГ [9].

Наличие у пациентов с СД периферической нейропатии и/или болезни периферических артерий (БПА), предрасполагает к травмам, длительному заживлению ран, что может явиться

причиной ампутаций нижних конечностей. По данным исследований Kumar A.S. et al. (2019) [75] и Liao F. et al. (2019) [81] регулярное выполнение комплексов упражнений для стоп позволяет корректировать структуру и функцию стопы, снизить риск развития диабетических язв и ампутаций нижних конечностей.

Наряду с назначением программ ФТ, пациентам с ОКС и СД, требуется коррекция психологического статуса. По данным метаанализа проведенном Khaledi M. et al. (2019) [72] на частота депрессивных расстройств на фоне СД2 составила около 28%. Для скрининга депрессии и тревоги у пациентов с СД можно использовать шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), которая была разработана Zigmond A.S. et al. (1983) для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства среди пациентов с различной соматической патологией. Для лечения депрессий у пациентов с ОКС на фоне СД2 преимущественно используют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. При этом трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) противопоказаны, так как вызывают гипотонию и нарушения ритма сердца [2]. Помимо фармакотерапии для коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с СД используют различные методы психотерапии: аутогенные тренировки, терапию творчеством, когнитивно-поведенческую, рациональную, суггестивную и позитивную терапии [107].

Неотъемлемой частью программ КР у пациентов с ОКС и СД является диетотерапия, которая включает снижение общей калорийности пищи, повышение потребления фруктов и овощей, хлеба грубого помола, рыбы жирных сортов (лосось, скумбрия, палтус), постного мяса (кролик, индейка, куриная грудка) молочных продуктов с низким содержанием жира, ограничение кофеин содержащих напитков [93,98]. Важно также ограничивать потребление продуктов с высоким гликемическим индексом [28,90].

Особое место у пациентов с СД занимает средиземноморская диета, так как ее компоненты могут способствовать уменьшению постпрандиального уровня глюкозы [60]. Проведенные проспективные исследования выявили зависимость между соблюдением средиземноморской диеты и заболеваемостью диабетом [25]. Высокая приверженность к диете ассоциировалась со снижением заболеваемости СД на 20-23% по сравнению с низкой приверженностью [53].

Существуют исследования, доказывающие эффективность применения комплексных программ КР у пациентов, перенесших ОКС, в снижении сердечно-сосудистого риска, частоты последующих коронарных событий, количества госпитализаций и смертности [16,28]. По данным метаанализа, проведенного Xia T.L. et al. (2018) участие пациентов в программах КР приводило к снижению смертности от всех причин OR 0,76 (95% ДИ, 0,64-0,90, $p=0,002$) [122].

В исследовании PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology), с участием 130843 пациентов, в течение 6,9 лет наблюдалось постепенное снижение смертности от всех причин OR 0,80 (95% ДИ, 0,74-0,87, $p=0,0001$) и ССС OR 0,86 (95% ДИ, 0,78-0,93, $p=0,001$) среди пациентов с умеренной и интенсивной ФА [78].

В Российском многоцентровом рандомизированном исследовании изучали влияние умеренных ФТ на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации на прогноз у пациентов после ОКС. Установлено, что под влиянием тренировок число конечных точек (смерть от любых сердечных причин, ИМ, инсульт, тромбоэмболия) за 12 месяцев сократилось более чем в два раза ($3,2\pm 1,4\%$ – в основной и $8,6\pm 2,3\%$ – в контрольной группе, $p<0,01$) [3].

В настоящее время перспективным направлением является изучение влияния программ КР на сопутствующую патологию у пациентов с ССЗ. В Германии проводилось изучение национального проспективного регистра TROL (The Transparency Registry to Objectify Guideline-Oriented Risk Factor Management) [118], включившего 1429 пациентов после ОКС, из них 268 пациентов с СД2, которые были направлены в реабилитационные центры для прохождения комплексных программ КР. Оценивали прогностические показатели у пациентов с СД и без него за период наблюдения 12 месяцев после прохождения программ КР. В группах с СД2 и без диабета различий в прогностических показателях за 12 месяцев наблюдения выявлено не было: частота повторной реваскуляризации миокарда у пациентов с диабетом составила 16%, без диабета 15% ($p=0,600$), развитие повторного ИМ в группе пациентов с диабетом 2,9%, без него 2,4%, ($p=0,700$), частота смерти 1,2% у пациентов с диабетом и 1,5% без него ($p=0,900$).

В исследовании, проведенном Jimer-Navarro M.F. et al. (2017) [65], участвовали 3079 пациентов после ЧКВ, из них 700 пациентов с СД. После проведенного эндоваскулярного вмешательства, пациентов направляли нахождение комплексных программ КР. Установлено снижение смерти от всех причин (смерть, ИМ или повторная реваскуляризация миокарда) в группах пациентах с диабетом OR 0,56 (95% ДИ, 0,39-0,80, $p=0,002$), так и без диабета OR 0,67 (95% ДИ, 0,55-0,82, $p=0,001$).

Таким образом, в настоящее время прохождение программ КР рекомендовано всем пациентам с ИБС, после ОКС и операций реваскуляризации миокарда (ЧКВ, АКШ), а также страдающих ХСН. Являясь комплексной программой, КР включает: ФТ, рекомендации по коррекции факторов риска (диетотерапия, отказ от курения, контроль массы тела, уровня АД и липидов), обучение, психосоциальное консультирование. Исследованиями доказано, что КР может значительно улучшить госпитальный и отдаленный прогноз у пациентов с ССЗ, а также снижать затраты на их лечение. Актуальным является изучение влияния трех- и двухэтапной

КР на прогностические показатели неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий (ССС, ИМ) после ОКС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Резюме

Суммируя заключения по обзору литературы, актуальной проблемой в медицине и в современном обществе является пандемия неинфекционных заболеваний, среди которых наиболее распространены ССЗ и СД2. В настоящее время СД2 рассматривают как эквивалент ССЗ, связи с тем, что большинство пациентов с СД2 (75-80%) погибают от сердечно-сосудистых осложнений. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2-4 раза, ИМ в 6-10 раз и инсульта в 4-7 раз. ИБС при СД2 имеет ряд особенностей: развивается с одинаковой частотой среди женщин и мужчин независимо от возраста, характеризуется диффузным (многоsegmentарным) поражением коронарного русла и повышением риска смерти в 2-3 раза при развитии ОКС. Повышенному риску смерти у пациентов с СД2 при ОКС способствуют: высокая распространенность атипичных и безболевых форм, наличие выраженной коморбидной патологии, снижение ВРС, высокая частота госпитальных осложнений, таких как кардиогенный шок, отек легких, нарушения ритма и проводимости. Неблагоприятный прогноз таких пациентов, отмеченный в остром периоде, сохраняется в течение нескольких лет, несмотря на применение современных лекарственных средств и хирургической реваскуляризации миокарда. Таким образом, формируется четкое понимание, что использование только интервенционных вмешательств и фармакологической терапии, с целью снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в остром и отдаленном периодах у пациентов с ОКС и СД2, не достаточно. Исследования показали, что участие пациентов после ОКС в комплексных программах КР снижает частоту последующих смертельных исходов, коронарных событий и повторных госпитализаций. Нами не было найдено отечественных работ, посвященных оценке прогностических показателей у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, прошедших двух- (минуя ранний стационарный реабилитационный этап) или трехэтапную КР. Результаты существующих публикаций зарубежных авторов на эту тему переложить на российскую реальность проблематично (социально-экономический статус, менталитет, комплаенс пациентов). Поэтому изучение влияния трех- и двухэтапной КР на прогностические показатели неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ОКС у пациентов с СД2 весьма актуально.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем наблюдений и клиническая характеристика пациентов

Работа представляет собой проспективное клиническое исследование, продолжительностью 12 месяцев с участием 251 пациента. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

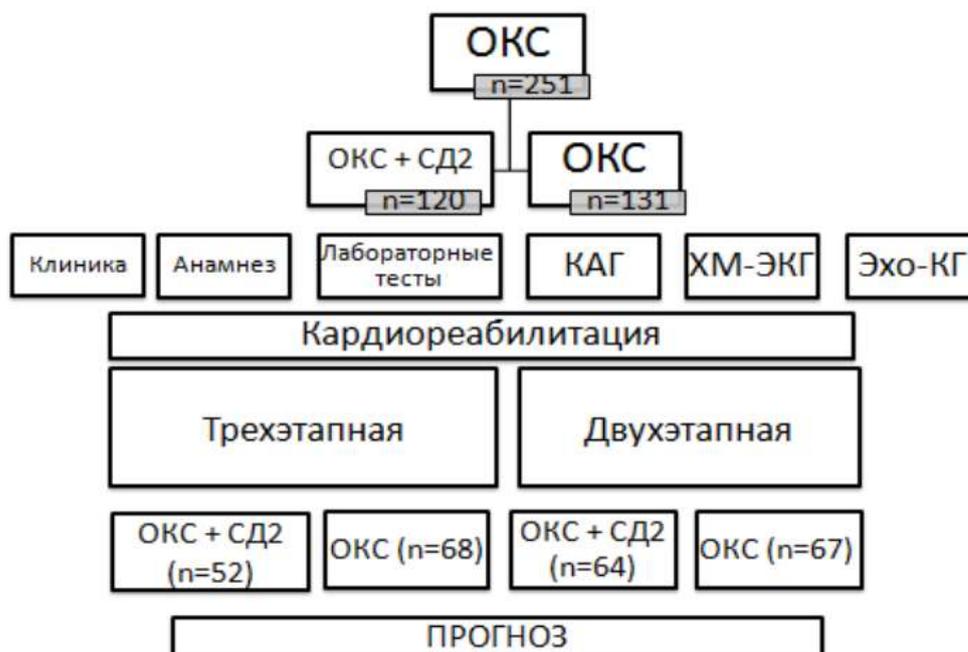


Рисунок 1. Дизайн исследования

В условиях Кировской области маршрутизация пациентов с ОКС осуществляется следующим образом. На этапе скорой медицинской помощи на основании жалоб, анамнеза и данных электрокардиограммы (ЭКГ) диагностируется ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. В подавляющем большинстве случаев пациенты с ОКСпST доставляются в ЧКВ-центр, которым является региональный сосудистый центр КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Пациенты с ОКСбпST госпитализируются в первичные сосудистые центры (неинвазивные), одним из которых является отделение неотложной кардиологии КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больницы №1». В его условиях уточняется диагноз и определяются показания к проведению коронарной ангиографии (КАГ) и реваскуляризации миокарда. В соответствии с общепринятыми критериями, в общепринятые сроки, а также при согласии на оперативное лечение эти пациенты переводятся в ЧКВ-центр (в течение 2 часов при очень высоком риске ишемии – рефрактерная стенокардия, СН, кардиогенный шок,

жизнеугрожающие аритмии, гемодинамическая нестабильность; в течение 24 часов при наличии хотя бы одного первичного критерия высокого риска – повышение тропонина, динамические изменения ST и T, GRACE более 140 баллов; в течение 72 часов при наличии хотя бы одного критерия высокого риска – СД, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, ФВ ЛЖ менее 40%, постинфарктная стенокардия, недавнее ЧКВ, АКШ в анамнезе, GRACE более 109 баллов, или при рецидиве симптомов). Из первичных и регионального сосудистых центров пациенты направляются в реабилитационные центры г. Кирова на ранний стационарный реабилитационный этап или, минуя его, выписываются и переходят на амбулаторно-поликлинический этап КР.

Работа выполнена на базе неинвазивных отделений неотложной кардиологии первичного сосудистого центра и второго кардиологического КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1». Работа прошла экспертизу в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №29 от 19.09.2018 г.). Получено информированное согласие на участие в исследовании от каждого пациента.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов в диапазоне от 40 до 75 лет, наличие диагностированных НС, ИМбпСТ или ИМпСТ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования служили:

- СД 1 тип;
- острые осложнения СД;
- фибрилляция предсердий;
- предсердно-желудочковые блокады высоких степеней;
- тяжелая сердечная недостаточность (стадии IIБ и III, функциональных классов III-IV);
- гемодинамически значимая клапанная болезнь сердца;
- тяжелая и среднетяжелая анемия;
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- онкологические и аутоиммунные заболевания;
- психические заболевания;
- деменция.

Обследован 251 пациент (мужчин – 119, женщин – 132; средний возраст 62 ± 8 лет), которые были госпитализированы с ОКС, за период январь 2016 г. – февраль 2017 г.

Критериями постановки догоспитального диагноза ОКС являлось наличие болевого синдрома в грудной клетке, типичных ЭКГ изменений (девиация сегмента ST, изменения T), положительного тропонинового теста. Госпитальный диагноз ИМпST устанавливался на основании клиники и анамнеза, изменений ЭКГ (устойчивая элевация сегмента ST более 1 мм в двух или более смежных отведениях, дальнейшей характерной динамики в виде появления Q, инверсии T), положительного тропонина, данных визуализирующих методик (нарушения локальной сократимости миокарда по эхокардиографии (Эхо-КГ)). Госпитальный диагноз ИМбпST устанавливался на основании клиники и анамнеза, изменений ЭКГ (депрессии ST, инверсии T, в отсутствие устойчивой элевации сегмента ST), положительного тропонина, данных визуализирующих методик (нарушения локальной сократимости миокарда по Эхо-КГ). НС диагностировалась на основании данных клиники, анамнеза, изменений ЭКГ (девиации ST, изменений T), в отсутствие признаков повреждения миокарда (отрицательный тропонин, отсутствие динамики тропонина). Пациенты с вероятным вторичным характером стенокардии в исследование не включались (анемия, умеренные/тяжелые клапанные пороки, тахикардии).

Диагноз СД2 устанавливался в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [9].

Таблица 2.1.1

Клиническая характеристика исследуемых групп

Параметры	Пациенты с СД (n=120)	Пациенты без СД (n=131)	p
Инфаркт миокарда без подъема ST, n (%)	48 (40)	54 (41,2)	0,911
Инфаркт миокарда с подъемом ST, n (%)	13 (10,8)	11 (8,4)	0,642
Нестабильная стенокардия, n (%)	59 (49,2)	66 (50,4)	0,924
Мужчины, n (%)	49 (40,8)	70 (53,4)	0,071
Возраст, лет (M \pm SD)	63,1 \pm 7,4	62,5 \pm 7,2	0,312
ИМТ, кг/м ² Me [Q ₁ ; Q ₃]	30,9 [27; 34]	27 [24; 30]	0,006

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$

В зависимости от наличия СД2 больные с ОКС разделены на 2 группы: 1 группа 120 пациентов с СД 2 типа (основная группа), 49 мужчин и 71 женщина; 2 группа 131 пациента без СД 2 типа, 70 мужчин и 61 женщина (группа сравнения). Группы пациентов оказались сопоставимы по возрастным и половым характеристикам (таблица 2.1.1).

Всем пациентам было выполнено клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, проведены лабораторные и инструментальные методы исследования (ЭКГ, Эхо-КГ, ХМ-ЭКГ).

С целью проведения коронарной ангиографии (КАГ) и возможной хирургической реваскуляризации миокарда пациенты маршрутизировались в региональный сосудистый центр КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».

Все пациенты, включенные в исследование, поэтапно проходили программы КР. Первый этап реабилитации осуществлялся на базе кардиологического отделения КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1». Вторым этапом реабилитации проходил на базе терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России и кардиологического отделения КОГБУЗ «Центр медицинской реабилитации». Третий этап реабилитации осуществляется в кардиологическом диспансере КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», а также в лечебно-профилактических учреждениях по месту прикрепления (месту жительства) пациента.

Программа КР на каждом этапе включала физическую и психологическую реабилитацию, обучение пациентов, мероприятия по вторичной профилактике (отказ от курения, диетотерапия, контроль уровня АД, коррекция нарушений углеводного и липидного обмена), медикаментозную терапию (двойная антиагрегантная терапия, бета-блокаторы, иАПФ, статины). Программа физической реабилитации различалась в зависимости от этапа КР. Занятия проводились под контролем медицинского персонала с оценкой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение занятия. Врач ЛФК индивидуально определял интенсивность нагрузок по пиковой ЧСС. Программа физической реабилитации на стационарном и раннем стационарном реабилитационном этапе состояла из разработанных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России проф. Д.М. Ароновым комплексов ЛФК №1, №2, №3, №4 и №5, которые применялись в зависимости от степени двигательной активности пациентов [2]. Программа физической реабилитации на амбулаторно-поликлиническом реабилитационном этапе включала дозированную ходьбу на улице по ровной местности в течение 30 минут 3 раза в неделю, темп ходьбы – 60-80 шагов в минуту [2].

В зависимости от направления на ранний стационарный реабилитационный этап, пациенты с ОКС и СД2 (основная группа) были разделены на две подгруппы: первая – 52 пациента, прошедшие трехэтапную КР; вторая – 68 пациентов, прошедшие двухэтапную КР. Пациенты с ОКС без сопутствующего СД2 (группа сравнения) также были разделены две

подгруппы: первая – 64 пациента, прошедшие трехэтапную КР; вторая – 67 пациентов, прошедших двухэтапную КР.

Проведен анализ частоты хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе у пациентов с СД2 типа и без него.

В течение 12 месяцев после ОКС оценена частота сердечно-сосудистых событий (ССС, ИМ) и необходимость проведения хирургической реваскуляризации миокарда (экстренной и плановой) у пациентов с СД2 и без него. Оценивали частоту наступления комбинированной конечной точки, включающей развитие ССС и/или ИМ и/или экстренной хирургической реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев после ОКС.

Исходы после перенесенного ОКС в течение 12 месяцев оценивали путем плановых визитов или телефонного интервьюирования пациентов.

Ведение ОКС осуществлялось согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов [29,31]. Отличий в консервативном лечении пациентов в группах выявлено не было. Данные представлены в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2

Медикаментозная терапия в исследуемых группах

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Бета-блокаторы, n (%)	109 (90,8)	127 (96,9)	0,070
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	9 (7,5)	4 (3)	0,101
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	117 (97,5)	119 (90,8)	0,061
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	12 (10)	16 (12,2)	0,733
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	55 (45,8)	60 (45,8)	0,902
Тиазидные диуретики, n (%)	36 (30)	47 (35,9)	0,356
Петлевые диуретики, n (%)	27 (22,5)	17 (13)	0,062
Нитраты пролонгированные, n (%)	36 (30)	42 (32,1)	0,880
Аспирин и клопидогрел/тикагрелор, n (%)	117 (97,5)	130 (99,2)	0,525
Статины, n (%)	114 (95)	123 (93,9)	0,988

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Пациенты с диабетом получали сахароснижающую терапию в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [9], терапия была сопоставима в группах трех- и двухэтапной КР и включала: ПСМ (57,7% против 58,8%, $p=0,950$), комбинацию ПСМ и базального инсулина (28,8% против 26,5%, $p=0,934$), интенсифицированную инсулинотерапию (13,5% против 14,7%, $p=0,944$).

2.2. Методы исследования

Анализировались клинико-anamnestические данные и оценивалось наличие немодифицируемых и модифицируемых факторов риска атеросклероза [28].

Общеклиническое обследование включало: сбор жалоб и анамнеза, полный физикальный осмотр, определение антропометрических показателей (измерение роста, масса тела). Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле: $ИМТ = \text{вес(кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Лабораторное обследование включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, определения показателей липидного обмена (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), показателей углеводного обмена (уровень глюкозы в сыворотке венозной крови, гликированный гемоглобин), функциональных тестов печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин), уровня креатинина, расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРІ, тропонина Т.

Оценка биохимических показателей проводилась с помощью автоматического анализатора «Cobas Integra 400 Plus» (Германия) в клинико-диагностической лаборатории КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1»; оценивали ОХС (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), АЛТ и АСТ (Ед/л), общий билирубин (мкмоль/л), креатинин (мкмоль/л), глюкозу натощак (ммоль/л), гликированный гемоглобин (%).

Определяли тип ДЛП по классификации Fredrickson (1967) (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1

Классификация дислипидемии (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson)

Фенотип		Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы
I	a	Хиломикроны	ТГ
	b		
	c		
II	a	ЛПНП	ОХС
	b	ЛПНП, липопротеиды очень низкой плотности	ОХС и ТГ
III		ЛПНП	ТГ и ОХС
IV		Липопротеиды очень низкой плотности	ТГ
V		Хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности	ТГ и ОХС

Расчет СКФ проводили по креатининзависимой формуле СКД-ЕРІ_{cre} (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): $СКФ = a * [\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л плазмы крови}} / b]^C * 0,993^{\text{возраст, годы}}$

Уровень Тропонина Т определяли с помощью тест-полосок TROPTSENSITIVE фирмы «Roche» (Швейцария) при поступлении и в динамике через 24 часа.

Степень тяжести ИМ определяли по классификации Аронова Д.М. (2014) (таблица 2.2.2).

Таблица 2.2.2

**Классификация степени тяжести пациентов с инфарктом миокарда
по Аронову Д.М (2014)**

Группы тяжести	Признаки
Первая (легкая)	Нет признаков СН. Нет симптомов ишемии миокарда и стенокардии. Нет сложных нарушений ритма и проводимости сердца. Адекватная реакция при расширении режима
Вторая (средней тяжести)	СН II класса по Killip. Стенокардия или признаки ишемии миокарда на ЭКГ при значительной физической нагрузке (I–II функционального класса). Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени при нижнем ИМ. Атриовентрикулярная блокада 1 степени при переднем ИМ или на фоне блокады пучка Гиса. Купированные пароксизмальные аритмии, исключая желудочковую тахикардию. Фибрилляция предсердий (постоянная форма). Миграция водителя ритма. Экстрасистолия >1 в мин, или III–IV классов по Лауну, длительная (весь период наблюдения) или частые эпизоды. Синдром Дресслера. Гипертензия, требующая дополнительного лечения.
Третья (тяжелая)	ОСН класс III–IV по Killip. ХСН, резистентная к лечению. Стенокардия или признаки ишемии миокарда на ЭКГ при малой ФА (III–IV функциональный класс). Замедленная эволюция ST или ее отсутствие, новые ишемические или очаговые изменения на ЭКГ. Сложные желудочковые аритмии в покое и при нагрузке. Атриовентрикулярная блокада >1 степени при переднем ИМ, полная Атриовентрикулярная блокада. Острая аневризма сердца. Тромб в сердце. Любые тяжелые осложнения и острые состояния, требующие специализированного лечения. Сочетание ≥ 3 осложнений второй группы.

Дополнительно оценивали количество сопутствующих заболеваний по индексу Чарлсона (таблица 2.2.3).

При поступлении всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях на аппарате «Schiller AT-2 plus» (Германия).

Таблица 2.2.3

Индекс коморбидности Чарлсона

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)	

Коронароангиографическое исследование проводилось по методу Judkins M. (1967) на аппаратах Philips Allura 2000 и GE Innova 3100 IQ (США) на базе регионального сосудистого центра КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». По результатам КАГ проведена оценка локализации стенозов по основным КА и их сегментов. Значимым атеросклероз КА считался при наличии стеноза более 50% хотя бы одной КА, многососудистым поражение КА считалось при наличии значимого атеросклероза двух и более КА. При интактных КА или наличии гемодинамически не значимых стенозов КА (менее 50%) констатировалось отсутствие значимого поражения КА.

Всем пациентам на 1-2 сутки госпитализации проводилось Эхо-КГ исследование с помощью ультразвукового аппарата «VIVID 3 PRO» (США) по стандартной методике и из стандартных доступов. Анализировали следующие показатели:

- передне-задний конечно-диастолический размер (КДР) левого предсердия (ЛП) (мм);
- объем левого предсердия (ОЛП) (мл), по формуле: $\pi/6 * \text{ЛПв/н} / 10 * (\text{ЛП п/з} / 10)^2$;
- индекс ОЛП ($\text{см}^3/\text{м}^2$), по формуле: $\text{ОЛП}/\text{ППТ}$, где ППТ – площадь поверхности тела (ППТ);

- толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (мм) в систолу и диастолу;
- КДР и конечно-систолический (КСР) размеры (мм), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы (см³);
- ФВ ЛЖ(%) по методу Simpson по формуле: $\text{ФВ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$;
- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (г) по формуле Devereux R.V. et al. (1986): $\text{ММЛЖ} = 1,04 * \{(\text{КДР МЖП} + \text{КДР ЗСЛЖ} + \text{КДР}) / 10^3\} - 13,6$;
- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (г/м²) по формуле: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$ (г/м²);
- индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС) (мм) по формуле: $(\text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП}) / \text{КРД ЛЖ}$.

По формуле Dubois D. (1975) определяли ППТ. ГЛЖ оценивалась по ИММЛЖ (г/м²). Нормальными значениями ИММЛЖ для мужчин считали <115 г/м², для женщин <95 г/м² согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013).

Определяли четыре варианта геометрической модели ЛЖ (Ganau A. et al., 1992): нормальную геометрию ЛЖ при нормальном значении ИММЛЖ и $\text{ОТС} \leq 0,42$; концентрическое ремоделирование ЛЖ при нормальном значении ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,42$; эксцентрическую гипертрофию ЛЖ при ИММЛЖ больше нормы и $\text{ОТС} \leq 0,42$; концентрическую ГЛЖ при ИММЛЖ больше нормы и $\text{ОТС} > 0,42$.

ДДЛЖ оценивали при проведении Эхо-КГ с помощью показателей трансмитрального диастолического потока: соотношение скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ, мс), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTE, мс). Признаками ДДЛЖ считались отношение Е/А менее 1,0, ВИРЛЖ более 100 мс, DTE более 220 мс (Paulus W. et al., 2007).

Систолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась по ФВ ЛЖ менее 50%.

Всем пациентам на 10-14 сутки госпитализации проведено ХМ-ЭКГ на аппарате «Миокард-Холтер» фирмы «Schiller» (Швейцария). Анализировались записи не менее 18 часов синусного ритма. Определяли минимальную, среднюю и максимальную ЧСС за сутки. С целью диагностики градаций желудочковых экстрасистол (ЖЭС) использовали классификацию по В. Lown В. и Wolf М. (1975). Проводили оценку временного анализа ВРС за сутки, с вычислением следующих показателей:

- SDNN – стандартное отклонение R-R интервалов;

- SDNNi – среднее значение стандартных отклонений всех R-R интервалов, вычисленных для 5-минутных промежутков записи за все время наблюдения;
- rMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних R-R интервалов;
- pNN50 – доля соседних R-R интервалов, которые различаются более чем на 50 мс.

Таблица 2.2.4

Нормальные значения временных показателей ВРС

Величина	Нормальные значения (M±SD)
SDNN, мс	141±39
SDNNi, мс	60±13
rMSSD, мс	27±12
pNN50, %	10±9

Нормальные значения временных показателей ВРС представлены в таблице 2.2.4 [17].

2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы «Statistica for Windows ver 10.0» («Stat Soft»). Нормальность распределения признаков уточнялась критерием Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднеарифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения, в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м процентелем (Q₁; Q₃) - при распределении отличного от нормального. Качественные данные выражались в виде частот (n) и долей (%). Сравнение количественных признаков между двумя группами осуществлялось при нормальном распределении с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального - непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий качественных признаков устанавливалась при помощи критерия χ^2 Пирсона. Отличия между двумя группами были достоверны при $p < 0,05$. В случае множественного сравнения использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони при сравнении четырех групп. При этом различия считались значимыми при $p < 0,0125$. При анализе выборки менее 30 наблюдений использовали поправку Ван дер Вардена.

Для выявления факторов, связанных развитием неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий, использовали однофакторный логистический регрессионный анализ. В однофакторный логистический регрессионный анализ включались факторы, оказывающие существенное влияние на развитие неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых

событий по критерию χ^2 Пирсона (статистическая значимость $p < 0,05$). Данные представлены в виде отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Для прогнозирования риска развития неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий применяли модель бинарной логистической регрессии [73], в виде:

$$p = \frac{e^Y}{1 + e^Y}$$

где p – вероятность того, что событие произойдет

e – основание натурального логарифма,

Y – уравнение регрессии:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_mx_m$$

b_0 – константа, b_1 – коэффициенты, вычисленные методом логистической регрессии, x_1 – значения независимых признаков-факторов.

Для оценки значимости модели использовали метод ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic), с помощью которых определяли точку разделения, а также диагностические чувствительность и специфичность. Дополнительно проводили расчет значения площади под ROC-кривой (AUC – Area under the ROC curve).

Чувствительность модели (sensitivity) определяли по формуле:

$$Se = \frac{TP}{(TP + FN)} * 100\%$$

где Se – чувствительность; TP – верно классифицированные положительные примеры; FN – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода).

Специфичность модели (specificity) определяли по формуле:

$$Sp = \frac{TN}{(TN + FP)} * 100\%$$

где Sp – специфичность; TN – верно классифицированные отрицательные примеры; FP – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода). Проверка значимости модели и ее параметров проводилась на уровне значимости $p < 0,05$.

Построение кривых выживаемости для отдаленных сердечно-сосудистых событий проводилось с использованием метода Каплана-Мейера (Kaplan-Meier method). Достоверность различий оценивали с помощью логарифмического рангового теста (long-rang test).

Определяли необходимое число наблюдений путем расчета размера выборки исследования по формуле (электронный калькулятор расчета выборки), с учетом того, что размер генеральной совокупности составляет 2500 человек, страдающих ИБС в г. Кирове.

$SS = Z^2 \cdot (p) \cdot (1-p) / C^2$, где:

Z = Z фактор (1,96 для 95% доверительного интервала)

P = процент интересующих респондентов или ответов в десятичной форме (0,5 по умолчанию)

C = доверительный интервал, в десятичной форме (0,0587 = ±4%)

При расчете необходимое число наблюдений с учетом доверительного интервала 5,87 и доверительной вероятности 95% составило 251 человек, что соответствует размеру исследованной выборки в нашей работе.

**ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, НАХОДЯЩИХСЯ СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ
КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ**

3.1. Клинико-anamнестические особенности

Пациенты с ОКС и СД были сопоставимы с пациентами с ОКС без СД по частоте НС, ИМбпСТ и ИМпСТ. Пациенты в исследуемых группах не различались по полу ($p=0,061$) и возрасту ($p=0,603$). В группе с СД2 отмечались более высокие значения ИМТ по сравнению с пациентами без диабета ($p=0,006$). В группах не выявлено различий по частоте предъявления жалоб на типичную ангинозную боль, в гемодинамических показателях и выраженности ОСН при поступлении. При поступлении ЧСС была выше в группе пациентов с СД ($p<0,001$) (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

**Клиническая характеристика пациентов с ОКС в зависимости от наличия
сахарного диабета 2**

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
НС, n (%)	59 (49,2)	66 (50,4)	0,947
ИМбпСТ, n (%)	48 (40)	54 (41,2)	0,946
ИМпСТ, n (%)	13 (10,8)	11 (8,4)	0,659
Мужчины, n (%)	49 (40,8)	70 (53,4)	0,061
Возраст, лет $M \pm SD$	63,1 \pm 7,4	62,5 \pm 7,2	0,603
Вес, кг Me [Q ₁ ; Q ₃]	84 [74; 94]	75 [69; 85]	<0,001
ИМТ, кг/м ² Me [Q ₁ ; Q ₃]	30,9 [27; 34]	27 [24; 30]	0,006
Типичная ангинозная боль при поступлении, n (%)	108 (90)	122 (93,1)	0,375
Одышка, n (%)	10 (8,3)	4 (3)	0,086
Сердцебиение, n (%)	1 (0,8)	4 (3)	0,421
Без жалоб на боль, n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	0,517
САД мм.рт.ст., n (%)	140 [130; 150]	140 [130; 150]	0,652
ДАД мм.рт.ст., n (%)	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,928
ЧСС уд/мин, Me [Q ₁ ; Q ₃]	75 [68; 88]	70 [61; 80]	<0,001
Класс ОСН по Killip, n (%)			
I	53 (86,9)	63 (96,9)	0,080
II	8 (13,1)	2 (3,1)	0,080
III-IV	-	-	-

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали U-критерий Манна-Уитни и χ^2 . Различия значимы при $p<0,05$.

Исследуемые группы не различались по семейному анамнезу ранних ССЗ ($p=0,305$) и распространенности АГ ($p=0,517$). Распространенность ожирения была выше среди пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без диабета ($p<0,001$). Пациенты без диабета в 2 раза чаще курили ($p=0,010$). У пациентов с СД2 чаще наблюдались в анамнезе перенесенный ИМ ($p=0,002$), инсульт ($p=0,005$), БПА ($p<0,001$), ХБП ($p=0,036$). (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Анамнестические данные у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	17 (14)	26 (19,8)	0,305
Ожирение, n (%)	70 (58,3)	41 (31,3)	<0,001
Курение, n (%)	22 (18,3)	42 (32)	0,010
АГ, n (%)	120 (100)	129 (98,5)	0,517
БПА, n (%)	31 (25,8)	10 (7,6)	<0,001
ХБП, n (%)	50 (41,7)	37 (28,2)	0,036
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	53 (44,2)	33 (25,2)	0,002
Инсульт, n (%)	13 (10,8)	2 (1,5)	0,005

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p<0,05$.

Индекс Чарлсона был значимо выше в группе пациентов с СД по сравнению с больными без диабета ($p<0,001$) (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Индекс Чарлсона у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сахарного диабета

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Индекс Чарлсона $M\pm SD$	6,8 \pm 1,9	4,1 \pm 1,6	<0,001

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали t-критерий. Различия значимы при $p<0,05$.

Таким образом, при одинаковом возрастном и половом составе исследуемых групп, пациенты с ОКС и СД имели больше коморбидных состояний: ожирение, БПА, ХБП, перенесенный ИМ, инсульт, что делает этих пациентов с ОКС изначально более тяжелыми. Несмотря на это, нами не установлено различий между исследуемыми группами в частоте предъявления жалоб на типичную ангинозную боль, классов ОСН по Killip при поступлении, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [27].

3.2. Особенности лабораторных параметров

При изучении общего анализа крови значения гемоглобина ($p=0,300$), гематокрита ($p=0,090$) и лейкоцитов ($p=0,100$) в исследуемых группах были сопоставимы. Функциональные пробы печени (общий билирубин, АЛТ, АСЛ) у пациентов в группах не выходили за пределы референсных значений и оказались сопоставимы. Уровень креатинина ($p=0,615$) и расчетной СКФ ($p=0,081$) в группах с СД и без СД были сопоставимы (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Биохимические показатели у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Гемоглобин, г/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	137 [130; 144]	136 [128; 146]	0,300
Гематокрит, % Me [Q ₁ ; Q ₃]	39 [35; 41]	37 [34; 41]	0,090
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,3 [5,8; 9,8]	6,9 [5,8; 8,7]	0,100
АСТ, Ед/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	21 [16; 28]	21 [16; 29]	0,300
АЛТ, Ед/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [16; 29]	19 [14; 29]	0,300
Общий билирубин, мкмоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	12 [11; 14]	13 [12; 16]	0,100
ДЛП, n (%)	111 (92)	123 (94)	0,851
ОХС, ммоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	5,4 [4,5; 6,5]	5,5 [4,7; 6,5]	0,238
ЛПНП, ммоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,98 [2,29; 3,57]	3,20 [2,65; 4,4]	0,088
ЛПВП, ммоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,9[0,98; 1,30]	1,3 [1,10; 1,60]	0,040
ТГ, ммоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,1 [1,2; 3,1]	1,2 [0,8; 1,8]	0,030
МАУ, n (%)	29 (24,2)	19 (14,5)	0,074
Креатинин, мкмоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	84 [68; 101]	84 [68; 97]	0,615
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² Me [Q ₁ ; Q ₃]	73 [56; 90]	78 [62; 94]	0,081

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали U-критерий Манна-Уитни и χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Нарушение липидного обмена выявлено у большинства пациентов в обеих группах (от 92 до 94%). У пациентов с СД2 выше оказались уровни ТГ ($p=0,030$) и ниже ЛПВП ($p=0,040$) по сравнению с пациентами без диабета (таблица 3.2.1).

При определении типов ДЛП по классификации Fredrickson (1967) преобладающим типом ДЛП среди пациентов с ОКС и СД2 типа был IV тип (44% против 18%, $p < 0,001$), тогда как у пациентов без диабета – Ia (26% против 8%, $p < 0,001$) (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2

Типы дислипидемии у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Тип дислипидемии	ОКС+СД (n=120)	ОКС (n=131)	p
I	-	-	-
Ia	9 (8)	34 (26)	<0,001
Ib	51 (42)	71 (54)	0,144
III	-	-	-
IV	53 (44)	24 (18)	<0,001
V	7 (6)	2 (2)	0,135

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Значения гликированного гемоглибина ($p=0,030$) и уровень глюкозы плазмы крови натощак ($p < 0,001$) при поступлении были значительно выше в группе пациентов с СД2, чем без диабета (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3

Показатели углеводного обмена в исследуемых группах

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Глюкоза, ммоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,2 [5,0; 9,8]	4,2 [3,8; 4,8]	<0,001
HbA _{1c} , % Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,5 [6,5; 8,5]	5,8 [5,7; 6,1]	0,030

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия значимы при $p < 0,05$.

Таким образом, анализ липидограммы показал более высокие уровни ТГ и более низкие значения ЛПВП у пациентов с СД. Среди пациентов с ОКС и СД2 преобладал IV тип ДЛП по классификации Fredrickson (1967). При поступлении уровень глюкозы плазмы крови был значительно выше в группе пациентов с СД. Сочетание ДЛП и гипегликемии приводит к ускорению и усилению процессов развития атеросклероза. Формирующиеся в таких условиях атеросклеротические бляшки склонны к разрывам, надрывам и изъязвлению фиброзной капсулы, что предрасполагает к высокому риску развития ОКС.

3.3. Особенности результатов коронарной ангиографии

Особенности результатов КАГ у пациентов с ОКС в зависимости от наличия СД2 представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1

Характеристика поражений коронарных артерий у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Локализация поражений коронарных артерий		ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p	
Правая коронарная артерия (ПКА)	проксимальный сегмент, n (%)	52 (43,3)	30 (23)	0,001	
	медиальный сегмент, n (%)	13 (10,8)	8 (6,1)	0,262	
	дистальный сегмент, n (%)	6 (5)	1 (0,8)	0,098	
ЛКА	Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ)	проксимальный сегмент, n (%)	61 (50,8)	57 (43,5)	0,301
		медиальный сегмент, n (%)	11 (9,2)	6 (4,6)	0,233
		дистальный сегмент, n (%)	3 (2,5)	1 (0,8)	0,553
	Огибающая артерия (ОА)	проксимальный сегмент, n (%)	31 (25,8)	30 (23)	0,694
		медиальный сегмент, n (%)	12 (10)	2 (1,5)	0,008
		дистальный сегмент, n (%)	3 (2,5)	-	0,215
	Диагональная артерия I, n (%)		5 (4,2)	8 (6,1)	0,683
	Диагональная артерия II, n (%)		4 (3,3)	-	0,109
	Ветвь тупого края I, n (%)		9 (7,5)	6 (4,6)	0,479
	Ветвь тупого края II, n (%)		5 (4,2)	-	0,056
Задняя межжелудочковая артерия, n (%)		5 (4,2)	3 (2,3)	0,619	
Количество сегментов КА с гемодинамически значимым стенозом, Me [Q ₁ ; Q ₃]		2 [1; 3]	1 [0; 2]	<0,001	
Значимый стеноз сегментов КА в количестве три и более, n (%)		36 (30)	15 (12)	<0,001	
Однососудистое поражение КА, n (%)		29 (24,2)	58 (44,3)	0,001	
Многососудистое поражение КА, n (%)		63 (52,5)	35 (26,7)	<0,001	

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

По результатам КАГ среди пациентов с СД2 чаще встречался значимый стеноз проксимального сегмента ПКА по сравнению с пациентами без диабета (43,3% против 23%, $p=0,001$). Распространенность значимого стеноза медиального сегмента ОА также была выше в группе пациентов с СД2, чем без диабета (10% против 1,5%, $p=0,008$). Среди пациентов с СД2 отмечалась большая частота встречаемости количества сегментов КА с гемодинамически значимым стенозом в сравнении с пациентами без диабета ($p < 0,001$). Многососудистое поражение КА чаще встречалось у пациентов с СД2, чем у пациентов без диабета (52,5% против 26,7%, $p < 0,001$). Среди пациентов без диабета чаще диагностировалось однососудистое

поражение КА по сравнению с пациентами с диабетом (44,3% против 24,2%, $p=0,001$) (таблица 3.3.1).

Таким образом, было установлено, что у пациентов с СД2 многососудистое поражение КА выявлялось в 1,8 раз чаще, чем без него. Частота встречаемости значимого стеноза проксимального сегмента ПКА и медиального сегмента ОА была выше в группе пациентов с СД2. Среди пациентов с СД2 чаще диагностировалось большее число сегментов КА с гемодинамически значимыми стенозами, что свидетельствует о распространенном (многосегментарном), диффузном характере поражения коронарного русла.

3.4. Особенности структурно-функциональной модели

Преобладающим типом ремоделирования миокарда ЛЖ среди пациентов с СД2 явилось концентрическая гипертрофия (54% против 34%, $p=0,020$) (рисунок 3.4).

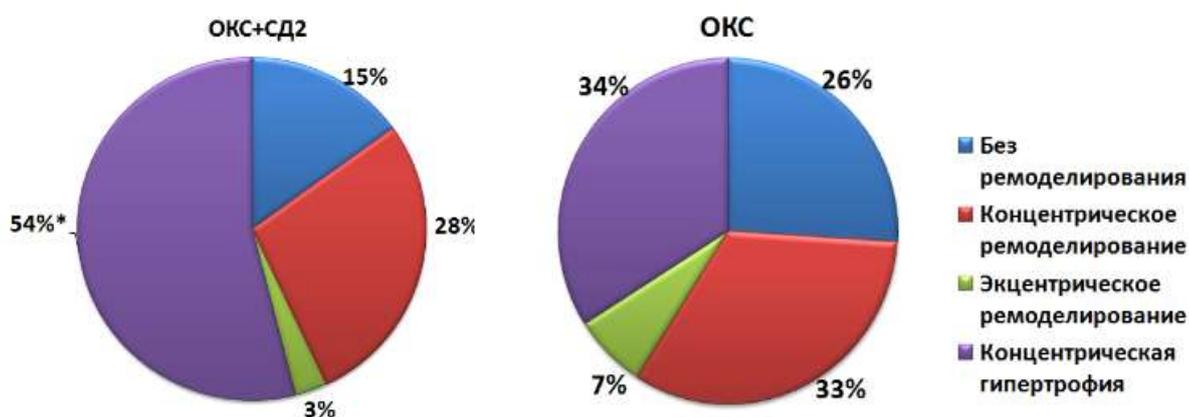


Рисунок 3.4. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ по группам обследуемых

У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД выявлены КДР МЖП ($p=0,005$) и ЗСЛЖ ($p=0,001$) по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена. ГЛЖ, определяемая как ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин, имела примерно у половины пациентов в исследуемых группах (с СД – 58%, без СД – 46%), но различий в ее встречаемости в группах получено не было ($p=0,070$).

Показатели пики Е/А ($p=0,020$) и ВИРЛЖ ($p=0,010$) оказались ниже среди пациентов с СД, чем без СД. ДДЛЖ наблюдалась у 103 (86%) пациентов с СД и у 100 (76%) пациентов без СД, без значимой разницы между группами ($p=0,109$).

Систолическая дисфункция, определяемая как ФВ ЛЖ<50%, наблюдалась у 21 (17,5%) пациентов с СД и 17 (13%) пациентов без СД, различий в ее встречаемости в исследуемых группах выявлено не было ($p=0,427$) (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1

Эхокардиографические показатели у пациентов с ОКС в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Диаметр ЛП, мм Ме [Q ₁ ; Q ₃]	40 [37; 43]	39 [36; 42]	0,051
ОЛП, мл Ме [Q ₁ ; Q ₃]	58 [45; 72]	57 [48; 69]	0,300
Индекс ОЛП, мл/м ² Ме [Q ₁ ; Q ₃]	31 [23; 37]	30 [25; 37]	0,200
КДРЛЖ, мм Ме [Q ₁ ; Q ₃]	45 [42; 50]	45 [43; 51]	0,400
МЖП, мм Ме [Q ₁ ; Q ₃]	12 [11; 13]	11 [10; 12]	0,005
ЗСЛЖ, мм Ме [Q ₁ ; Q ₃]	12 [10; 13]	11 [10; 12]	0,001
ОТС Ме [Q ₁ ; Q ₃]	0,50 [0,45; 0,60]	0,50 [0,44; 0,53]	0,400
ИММЛЖ (к ППТ), г/м ²	105 [89; 125]	98 [83; 117]	0,300
ГЛЖ, н (%)	70 (58,3)	60 (45,8)	0,070
КДОЛЖ, мл Ме [Q ₁ ; Q ₃]	86 [70; 105]	91 [70; 110]	0,100
КСОЛЖ, мл Ме [Q ₁ ; Q ₃]	34 [23; 45]	32 [24; 44]	0,300
ФВ (Simpson), % Ме [Q ₁ ; Q ₃]	59 [54; 66]	63 [56; 68]	0,070
Гипо- акинезы, н (%)	45 (37,5)	39 (29,8)	0,200
Е/А Ме [Q ₁ ; Q ₃]	0,7 [0,6; 0,8]	0,8 [0,6; 1,0]	0,020
ВИРЛЖ, мс Ме [Q ₁ ; Q ₃]	87 [72; 103]	84 [80; 110]	0,010
ДТЕ, мс Ме [Q ₁ ; Q ₃]	208 [178; 250]	216 [174; 242]	0,400
Диастолическая дисфункция, н (%)	103 (86)	100 (76)	0,109
Систолическая дисфункция, н (%)	21 (17,5)	17 (13)	0,427

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали U-критерий Манна-Уитни и χ^2 . Различия значимы при $p<0,05$.

Таким образом, ГЛЖ имела примерно у половины пациентов с ОКС, в равной степени с сопутствующим СД2 и без него, значимых различий в ее встречаемости выявлено не было. ДДОЛЖ наблюдалась у большинства пациентов обеих групп, значимых различий в ее распространенности между группами выявлено не зарегистрировано. Преобладающим типом геометрической модели миокарда у пациентов с СД2 явилось концентрическая гипертрофия ЛЖ - неоспоримый фактор риска заболеваемости и смертности от ССЗ.

3.5. Особенности суточного электрокардиографического мониторинга

В группах не выявлено различий по частоте встречаемости наджелудочковых ($p=0,487$) и ЖЭС ($p=0,398$). Распространенность суправентрикулярной тахикардии была выше среди

пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без диабета (26,7% против 15,3%, $p=0,038$) (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1

Сравнение показатели variability ритма сердца и частоты сердечных сокращений в исследуемых группах

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	51 (42,5)	49 (37,4)	0,487
ЖЭС, n (%)	54 (45)	51 (38,9)	0,398
ЖЭС Lown I, n (%)	24 (44,4)	31 (60,8)	0,139
ЖЭС Lown II, n (%)	20 (37)	15 (29,4)	0,427
ЖЭС Lown III, n (%)	10 (18,6)	5 (9,8)	0,986
Суправентрикулярная тахикардия, n (%)	32 (26,7)	20 (15,3)	0,038
SDNN мс, Me [Q ₁ ; Q ₃]	90 [81; 103]	102 [89; 110]	<0,001
SDNNi мс, Me [Q ₁ ; Q ₃]	40 [31; 48]	45 [40; 49]	0,001
rMSSD мс, Me [Q ₁ ; Q ₃]	15 [14; 19]	20 [16; 24]	0,003
pNN50 %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1; 3]	3 [2; 5]	0,030
Среднесуточная ЧСС, уд/минуту, Me [Q ₁ ; Q ₃]	75 [71; 80]	69 [61; 75]	<0,001

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали U-критерий Манна-Уитни и χ^2 . Различия значимы при $p<0,05$.

При оценке общей ВРС отмечено снижение показателей SDNN (с СД – 90 [81; 103] мс и 102 [89; 110] мс – без СД, $p<0,001$) и SDNNi (с СД – 40 [31; 48] мс и 45 [40; 49] мс – без СД, $p=0,001$) обеих группах, более значимое у пациентов с СД, чем без диабета.

При анализе парасимпатических влияний на синусовый узел, зарегистрировано снижение показателя rMSSD в группе пациентов с СД, в то время как в группе пациентов без диабета этот показатель был пределах нормальных значений (15 [14; 19] мс против 20 [16; 24] мс, $p=0,003$); показатель pNN50 в обеих группах был пределах нормальных значений, хотя более низкие значения этого показателя отмечались в группе пациентов с СД (2 [1; 3] мс против 3 [2; 5] мс – во второй, $p=0,030$).

Среднесуточная ЧСС в группе пациентов с СД составила 75 [71; 80] уд/мин и 69 [61; 75] уд/мин у пациентов без диабета ($p<0,001$) (таблица 3.5.1).

Таким образом, при ОКС у пациентов как с СД, так и без него наблюдается тенденция к снижению общей ВРС с одновременным повышением симпатической активности. В группе пациентов с СД в большей степени выражено повышение симпатической активности с

угнетением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), выше значения среднесуточной ЧСС (возможно за счет более частой встречаемости суправентрикулярной тахикардии среди пациентов с диабетом), что является независимыми факторами риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и не исключает развития КАН. Необходимо дальнейшее наблюдение пациентов с проведением ХМ-ЭКГ в динамике и разработка дополнительных методов коррекции нарушения ритма сердца при ОКС на фоне СД2.

3.6. Оценка сердечно-сосудистого риска

Проведен анализ суммы по шкале GRACE в зависимости от структуры ОКС. Установлено, что при как ИМбпСТ ($p < 0,001$), так и при ИМпСТ ($p = 0,032$) сумма баллов по шкале GRACE оказалась выше в группе пациентов с СД по сравнению с пациентами без диабета (таблица 3.6.2).

Таблица 3.6.2.

Сравнение результатов оценки риска по шкале GRACE в структуре ОКС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Нестабильная стенокардия			
Сумма баллов, Me [Q ₁ ;Q ₃]	108 [96; 122]	104 [90; 129]	0,250
Количество пациентов высокого и среднего риска, n (%)	29 (49,1)	26 (39,4)	0,359
Количество пациентов высокого риска, n (%)	6 (10,1)	7 (10,6)	0,773
Инфаркт миокарда без подъема ST			
Сумма баллов, Me [Q ₁ ;Q ₃]	133 [119; 145]	120 [105; 133]	<0,001
Количество пациентов высокого и среднего риска, n (%)	46 (95,8)	38 (70,4)	0,002
Количество пациентов высокого риска, n (%)	21 (43,7)	7 (13)	0,001
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST			
Сумма баллов, Me [Q ₁ ;Q ₃]	138 [131; 159]	122 [108; 129]	0,032
Количество пациентов высокого и среднего риска, n (%)	11 (84,6)	8 (72,7)	0,834
Количество пациентов высокого риска, n (%)	7 (53,8)	1 (9,1)	0,060

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали U-критерий Манна-Уитни и χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Таким образом, при НС, ИМбпST и ИМпST пациенты СД, так и без него относились по шкале GRACE к категории больных среднего риска развития негативных сердечно-сосудистых исходов за 30-дневный период. В группе пациентов с СД при ИМбпST чаще встречались пациенты высокого риска по сравнению с пациентами без диабета.

3.7. Сравнительный анализ реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе

При изучении частоты хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе по нозологиям в структуре ОКС пациентам с ИМбпST и СД2 чаще выполнялась АКШ (31,2% против 11,1%, $p=0,023$), в то время как пациентам ИМбпST без диабета – ЧКВ (50% против 27,1%, $p=0,031$) (таблица 3.7.2)

Таблица 3.7.2

Частота реваскуляризации миокарда в структуре ОКС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на госпитальном этапе

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Нестабильная стенокардия			
Хирургическая реваскуляризация, n (%)	23 (39)	34 (51,5)	0,221
ЧКВ, n (%)	12 (20,3)	25 (37,9)	0,051
АКШ, n (%)	11 (18,6)	9 (13,6)	0,601
Инфаркт миокарда без подъема ST			
Хирургическая реваскуляризация, n (%)	28 (58,3)	33 (61,1)	0,934
ЧКВ, n (%)	13 (27,1)	27 (50)	0,031
АКШ, n (%)	15 (31,2)	6 (11,1)	0,023
Инфаркт миокардасподъемом сегмента ST			
Тромболизис, n (%)	4 (30,8)	3 (27,3)	0,793
Хирургическая реваскуляризация, n (%)	5 (38,5)	5 (45,4)	0,945
ЧКВ, n (%)	4 (30,8)	4 (36,3)	0,885
АКШ, n (%)	1 (7,7)	2 (9,1)	0,537

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали χ^2 . Различия значимы при $p<0,05$.

Таким образом, частота выполнения хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с НС, ИМбпST, ИМпST и СД2 не различалась. На госпитальном этапе ЧКВ в почти 2 раза чаще проводилось пациентам с ИМбпST без СД по сравнению с пациентами с диабетом, в то время как АКШ почти в 3 раза чаще при ИМбпST и СД, чем без диабета ($p=0,04$).

3.8. Прогностические показатели

Для прогностических показателей (экстренная хирургическая реваскуляризация миокарда и развитие комбинированной конечной точки) было проведено изучение кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости оценивался с помощью log-rank теста. Пациентам с СД2 в течение 12 месяцев чаще проводилась экстренная хирургическая реваскуляризация миокарда по сравнению с пациентами без диабета (19,2% против 6,9%, $p=0,006$) (рисунок 3.8.1).

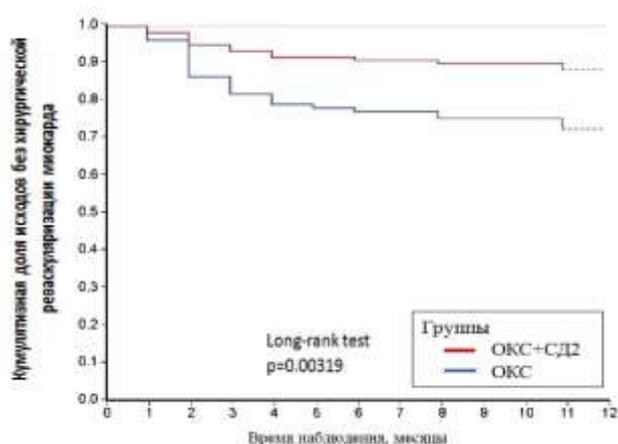


Рисунок 3.8.1. Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризация миокарда среди пациентов с СД2 после ОКС за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Частота комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев, включившей развитие ССС и/или ИМ и/или экстренной хирургической реваскуляризации миокарда, оказалась выше у пациентов с СД2, чем у больных без нарушения углеводного обмена (28,3% против 14,5%, $p=0,012$) (рисунок 3.8.2).

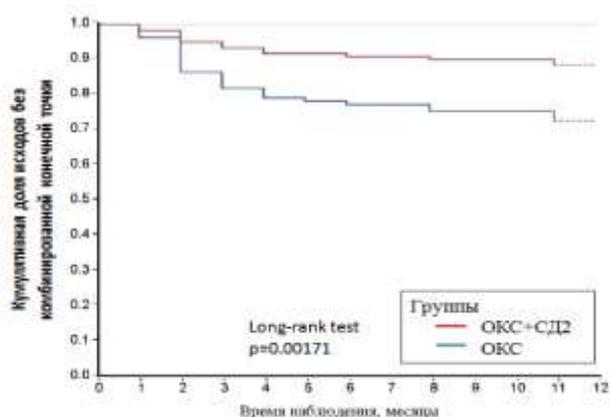


Рисунок 3.8.2. Пропорциональная кумулятивная частота достижения комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после ОКС за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Таблица 3.8.1.

Сравнительный анализ частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев

Параметр	ОКС+СД (n=120)	ОКС (n=131)	p
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	23 (19,2)	9 (6,9)	0,006
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	5 (4,2)	4 (3,1)	0,893
Инфаркт миокарда, n (%)	5 (4,2)	4 (3)	0,893
Ссердечно-сосудистая смерть, n (%)	3 (2,5)	3 (2,3)	0,760
Комбинированная конечная точка, n (%)	34 (28,3)	19 (14,5)	0,012

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Частота развития ИМ и ССС в течение 12 месяцев в группах пациентов как СД, так и без него оказалась сопоставима (таблица 3.8.1).

Таблица 3.8.2.

Сравнительный анализ частоты сердечно-сосудистых событий в структуре ОКС у пациентов сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)	ОКС (n=131)	p
Нестабильная стенокардия			
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	11 (18,6)	3 (4,5)	0,027
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	1 (1,7)	1 (1,5)	0,525
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (5,1)	1 (1,5)	0,533
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (1,7)	-	0,955
Комбинированная конечная точка, n (%)	15 (25,4)	5 (7,6)	0,037
Инфаркт миокарда без подъема ST			
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	9 (18,8)	5 (9,3)	0,270
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	4 (8,3)	2 (3,7)	0,568
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (4,2)	1 (1,8)	0,917
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (2,1)	2 (3,7)	0,917
Комбинированная конечная точка, n (%)	15 (31,2)	9 (16,7)	0,134
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST			
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	3 (23,1)	1 (9,1)	0,714
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	-	1 (9,1)	0,932
Инфаркт миокарда, n (%)	-	2 (18,2)	0,387
сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (7,7)	1 (9,1)	0,537
Комбинированная конечная точка, n (%)	4 (30,8)	4 (36,4)	0,885

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Среди нозологий в структуре ОКС только при НС получены различия по частоте реваскуляризации миокарда (18,6% против 4,5%, $p=0,027$) и развития комбинированной конечной точки (25,4% против 7,6%, $p=0,037$) в течение 12 месяцев среди пациентов с СД2 по сравнению с больными без диабета (таблица 3.8.2).

Таблица 3.8.3

Сравнительный анализ влияния индекса Чарлсона на сердечно-сосудистые события у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев

Вид события	ОКС+СД (n=120)		ОКС (n=131)		p
	Есть исход	Нет исхода	Есть исход	Нет исхода	
Экстренная хирургическая реваскуляризация, M±SD	6,9±1,5	6,9±2	3,8±1,2	4,1±1,6	$p_{1-2}=0,359$ $p_{3-4}=0,235$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$
Плановая хирургическая реваскуляризация, M±SD	6,9±1,6	6,9±1,9	3,9±1,1	4,1±1,5	$p_{1-2}=0,379$ $p_{3-4}=0,265$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$
Инфаркт миокарда, M±SD	7,4±2	6,8±1,9	4,6±1,5	4,1±1,5	$p_{1-2}=0,197$ $p_{3-4}=0,194$ $p_{1-3}=0,030$ $p_{2-4}<0,001$
Сердечно-сосудистая смерть, M±SD	8,8±2	6,8±1,9	4,3±2,3	4±1,6	$p_{1-2}=0,161$ $p_{3-4}=0,484$ $p_{1-3}=0,020$ $p_{2-4}<0,001$
Комбинированная конечная точка, M±SD	7,1±1,7	6,7±1,9	4±1,4	4,1±1,6	$p_{1-2}=0,127$ $p_{3-4}=0,468$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали t-критерий. Различия значимы при $p<0,05$.

Анализ коморбидности с помощью индекса Чарлсона показал, что пациенты с ОКС и СД2 имели большее его значение как при наступлении неблагоприятных исходов, так и при их отсутствии по сравнению с пациентами без диабета (таблица 3.8.3).

Таким образом, выявлено негативное влияние СД2 на частоту экстренной хирургической реваскуляризации миокарда и развития комбинированной конечной точки при НС в течение 12 месяцев.

3.9. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом

У пациентов группы ОКС и СД2 на основании критерия χ^2 были отобраны факторы, оказывающие существенное влияние (уровень значимости $p<0,05$) на развитие неблагоприятных исходов (достижением комбинированной конечной точки исследования). Исследовались анамнестические данные, сопутствующая патология, лабораторные показатели при госпитализации, Эхо-КГ и ХМ-ЭКГ показатели, КАГ исследование, локализация

поражений КА, вид хирургической реваскуляризации миокарда, проведенной в остром периоде (таблица 3.9.1.)

Таблица 3.9.1

Взаимосвязь оцениваемых показателей и неблагоприятных исходов

Анализируемый показатель	Комбинированная конечная точка (+), (n=34)	Комбинированная конечная точка (-), (n=86)	p	
Мужчины, n (%)	13 (38,2)	36 (41,9)	0,874	
Возраст ≥60 лет, n (%)	23 (67,6)	57 (66,3)	0,943	
Анамнестические данные				
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (100)	85 (98,8)	0,629	
Курение, n (%)	6 (17,6)	16 (18,6)	0,889	
Перенесенный ИМ, n (%)	16 (47,1)	37 (43)	0,844	
Инсульт, n (%)	3 (8,8)	10 (11,6)	0,905	
Избыточная масса тела/ожирение ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	31 (91,2)	77 (89,5)	0,946	
БПА, n (%)	7 (20,6)	24 (27,9)	0,553	
ХБП, n (%)	5 (14,7)	9 (10,5)	0,736	
Лабораторные показатели				
Гипертриглицеридемия Триглицериды ≥1,7 ммоль/л, n (%)	24 (70,6)	37 (43)	0,012	
Гиперхолестеринемия ЛПНП>1,8 ммоль/л, ОХС>4,5 ммоль/л, n (%)	31 (91,2)	74 (86)	0,646	
Эхо-КГ показатели				
Дилатация левого желудочка КДР ЛЖ>56 мм, n (%)	2 (5,9)	2 (2,3)	0,679	
Дилатация левого предсердия ЛП>41 мм, n (%)	24 (70,6)	43 (48,8)	0,051	
ГЛЖ, n (%)	ИММЛЖ>115 г/м ² (м)	10 (29,4)	29 (34,5)	0,812
	ИММЛЖ >95 г/м ² (ж)	16 (47,1)	39 (45,3)	0,973
Фракция выброса ≤50%	7 (20,6)	13 (15,1)	0,651	
Диастолическая дисфункция, n (%)	32 (94,1)	71 (82,5)	0,178	
ХМ-ЭКГ показатели				
SDNN<100 мс, n (%)	22 (64,7)	58 (67,4)	0,943	
<80 мс, n (%)	10 (29,4)	7 (8,1)	0,007	
Коронароангиографическое исследование				
Однососудистое поражение КА, n (%)	1 (2,9)	20 (23,3)	0,018	
Многососудистое поражение КА, n (%)	29 (85,3)	34 (39,5)	<0,001	
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥3, n (%)	16 (47,1)	17 (19,8)	0,005	
Окклюзия сегментов КА, n (%)	5 (14,7)	6 (7)	0,331	

Локализация поражений коронарных артерий			
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА, n (%)	24 (70,6)	28 (32,5)	<0,001
ПМЖВ, n (%)	34 (100)	40 (36,1)	<0,001
ОА, n (%)	19 (56)	24 (28)	0,008
Диагональная артерия 1, n (%)	2 (5,9)	3 (3,5)	0,933
Ветвь тупого края I, n (%)	3 (8,8)	6 (7)	0,969
Хирургическая реваскуляризация миокарда на госпитальном этапе			
ЧКВ, n (%)	5 (14,7)	24 (27,9)	0,199
АКШ, n (%)	4 (11,8)	23 (26,7)	0,126
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда, n (%)	25 (73,5)	39 (45,3)	0,010
Степень тяжести инфаркта миокарда по Аронову Д.М.			
Легкая степень ИМ, n (%)	14 (41,2)	20 (23,3)	0,082
Средняя степень ИМ, n (%)	15 (44,1)	19 (22,1)	0,029

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Из таблицы следует, что в группе пациентов с комбинированной конечной точкой отмечалась большая частота гипертриглицеридемии по сравнению с группой пациентов без комбинированной конечной точки (70,6% и 43%, $p=0,012$, соответственно). Частота встречаемости сниженной ВРС ($SDNN < 80$ мс) в группе пациентов с комбинированной конечной точкой была выше, чем в группе пациентов без комбинированной конечной точки (29,4% и 8,1%, $p=0,07$, соответственно). Многососудистое поражение коронарного русла чаще встречалось в группе пациентов с комбинированной конечной точкой по сравнению с группой пациентов без комбинированной конечной точки (85,3% и 39,5%, $p < 0,001$, соответственно). Напротив, однососудистое поражение КА чаще наблюдалось в группе пациентов без комбинированной конечной в сравнении с группой пациентов с комбинированной конечной точкой (23,3% и 2,9%, $p=0,018$, соответственно). В группе пациентов с комбинированной конечной точкой чаще отмечалось наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве более трех, чем в группе пациентов без комбинированной конечной точки (47,1% и 19,8%, $p=0,005$, соответственно). Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА чаще встречалось среди пациентов с комбинированной конечной точкой по сравнению с пациентами без комбинированной конечной точки (70,6% и 32,5%, $p < 0,001$, соответственно). В группе пациентов с комбинированной конечной точкой отмечалась большая частота значимого стенозирования ПМЖВ, чем в группе пациентов без комбинированной конечной точки (100% и 36,1%, $p < 0,001$, соответственно). Пациентам из группы комбинированной конечной точки реже проводилась хирургическая реваскуляризация миокарда, выполненная на госпитальном этапе

по сравнению с пациентами без комбинированной конечной точки (73,5% и 45,3%, $p=0,010$, соответственно). Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова (2014 г.) чаще встречалась среди пациентов из группы комбинированной конечной точки, чем в группе пациентов без комбинированной конечной точки (44,1% и 22,1%, $p=0,029$, соответственно).

Таблица 3.9.2

Факторы, ассоциированные с достижением комбинированной конечной точки по результатам однофакторного логистического регрессионного анализа

Показатель	B	Хи-квадрат Вальда	p	OR
Многососудистое поражение КА	1,96	15,4	<0,001	7,13 (2,64-19,2)
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥ 3	1,63	13,9	<0,001	5,14 (2,15-12,2)
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА	1,60	13,2	<0,001	4,97 (2,0-11,9)
Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова Д.М.	1,78	13	<0,001	5,98 (2,24-15,9)
Гипертриглицеридемия ТГ > 1,7 ммоль/л	1,63	11,6	<0,001	5,11 (1,98-13,1)
SDNN < 80 мс	1,54	8,06	0,004	4,70 (1,59-13,8)
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе	1,20	7,37	0,006	3,34 (1,38-8,1)

Факторы, связанные с возникновением комбинированной конечной точки (уровень значимости $p < 0,05$), были исследованы с помощью логистической регрессии (таблица 3.9.2).

Таким образом, с помощью логистической регрессии определены факторы, ассоциированные с достижением комбинированной конечной точки: многососудистое поражение КА, наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве три и более, значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА, более тяжелый класс ИМ по Аронову Д.М., гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN < 80 мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда, выполненной на госпитальном этапе.

С целью прогнозирования риска развития комбинированной конечной у пациентов с ОКС и сопутствующим СД2 целесообразно построить модель логистической регрессии (логит-модель). В качестве результативной выбрана бинарная переменная комбинированная конечная точка, включающая развитие смертельного исхода и/или ИМ и/или реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев после эпизода ОКС. В качестве независимых переменных выбраны факторы, ассоциированные с достижением комбинированной конечной точки, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Перед включением данных факторов в модель, производится оценка их значимости (таблица 3.9.3.).

Таблица 3.9.3.

Оценка значимости факторов, ассоциированных с достижением комбинированной конечной точки

Показатель	B	Хи-квадрат Вальда	p	OR
Гипертриглицеридемия ТГ>1,7 ммоль/л	1,82	8,88	0,002	6,21 (1,84-20,9)
SDNN<80 мс	1,87	5,97	0,014	6,52 (1,42-29,8)
Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова	2,18	8,08	0,004	8,92 (1,94-41,0)
Многососудистое поражение КА	0,53	0,69	0,405	1,71(0,47-6,18)
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥3	1,68	6,69	0,009	5,38 (1,48-19,5)
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда госпитальном этапе	1,56	7,81	0,005	4,80 (1,57-14,5)
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА	0,87	2,47	0,115	2,39 (0,79-7,16)

Таким образом, независимыми признаются факторы: гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN<80 мс), более тяжелый класс ИМ по классификации Аронова Д.М., наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве три и более, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. Факторы многососудистое поражение КА и значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА превышают уровень значимости, поэтому их целесообразно из модели удалить. Фактор средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова Д.М. в модель не включался в виду многокомпонентности, сложности и субъективности.

Построена модель вида:

$$p = \frac{e^Y}{1 + e^Y}$$

где p – коэффициент прогнозирования конечной комбинированной точки

e – экспонента от Y

Y – коэффициент множественной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$Y = -4,293 + 2,097x_1 + 2,069x_2 + 1,653x_3 + 2,171x_4$$

Для факторов: x_1 – гипертриглицеридемия (ТГ>1,7 ммоль/л)

x_2 – SDNN≤80 мс

x_3 – отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе

x_4 – наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве три и более

Если $p > 0,37$, то риск развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ОКС высокий, если $p < 0,37$, то низкий.

Модель отличала высокая статистическая значимость – критерий $\chi^2=49,038$ при $p < 0,001$.

Для характеристики модели проведен ROC-анализ.

На рисунке 3.9.1 представлена ROC-кривая, отражающая зависимость количества истинно положительных случаев от количества ложно отрицательных случаев, то есть отображала чувствительность и специфичность полученной модели.

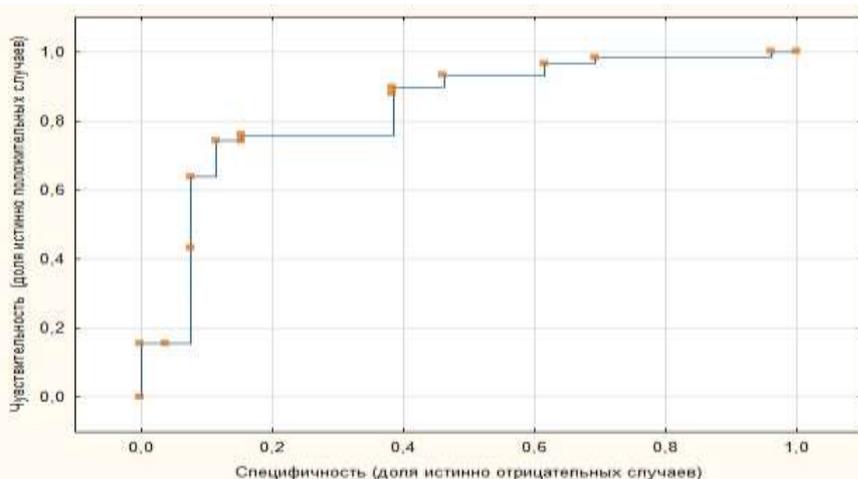


Рисунок 3.9.1. Характеристическая ROC-кривая чувствительности и специфичности модели

Площадь под ROC-кривой составила $0,857 \pm 0,027$ (95% ДИ 0,757-0,911, $p < 0,001$). Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной чувствительности и специфичности. При пороге отсечения p , равном 0,37, диагностическая чувствительность составила 88%, диагностическая специфичность 66%.

Пример 1. Пациент С. 61 год, доставлен скорой медицинской помощью в отделение неотложной кардиологии КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1» с жалобами на давящую боль за грудиной с иррадиацией в левую лопатку в течение 1 часа, связанную с эмоциональным переживанием. Из анамнеза известно, что больной страдает сахарным диабетом 2 типа в течение 3 лет, гипертонической болезнью в течение 10 лет, стенокардией напряжения в течение 2 лет. Курит в течение 14 лет, по 10 сигарет в день. До госпитализации постоянно принимал лозартан 50 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, метопролола сукцинат 50 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, метформин 1000 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. Артериальное давление при поступлении 150/80 мм.рт.ст., ЧСС 70 в минуту. На ЭКГ синусный ритм с ЧСС 75 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, сегмент ST на изолинии, вольтажные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Тропониновый тест отрицательный. Диагноз при поступлении: ИБС: нестабильная стенокардия. Гипертоническая болезнь III стадия, 1

степень повышения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень НВА_{1с} менее 7,0%.

Проведено лечение: гепарин 250000Ед/сут. в/в-п/к, изокет 0,1%-10,0 в/в кап., аспирин 100 мг/сут, зилт 75 мг/сут, карведилол 37,5 мг/сут, престариум 5 мг/сут, инс. актрапид 2-2-2 Ед/сут п/к, инс. протафан 4 Ед/сут п/к, омепразол 40 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут.

Общий анализ крови: гемоглобин 146 г/л, гематокрит 22,4%, эритроциты $4,77 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $9,2 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $273 \cdot 10^9/л$, СОЭ 12 мм/час.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 14 мкмоль/л, АСТ 28 Ед/л, АЛТ 10 Ед/л, креатинин 80 мкмоль/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, НВА_{1с} 6,4%.

Липидный спектр: ОХС 5,1 ммоль/л, ТГ 4,42 ммоль/л, ЛПВП 0,78 мкмоль/л, ЛПНП 2,36 ммоль/л.

Эхо-КГ: передне-задний размер ЛП 40 мм, ИЛП 18 мм/м², ОЛП 40 мл, индекс ОЛП 18 мл/м², КДРЛЖ 48 мм, МЖП 12 мм, ЗСЛЖ 13 мм, ИММЛЖ 105,33 г/м², ФВ по Симпсону 58%, нарушения локальной сократимости отсутствуют.

ХМ-ЭКГ (фон карведилол 50 мг/сут): ритм синусовый, ЧСС 51-63-95 (минимальная, средняя, максимальная), максимальный RR 1310 мс, фибрилляции предсердий, пауз, девиации сегмента ST нет, 1 ЖЭ, 9 НЖЭ, ВРС: SDNN 79 мс, SDNNi 35 мс, rMMSD 16 мс, pNN50 1.

Переведен в региональный сосудистый центр «Кировская областная клиническая больница» для проведения КАГ и определения показаний к реваскуляризации миокарда. По данным КАГ выявлен стеноз ОА в проксимальном сегменте 90%, правый тип коронарного кровотока. Проведена транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ОА (стент без лекарственного покрытия).

Проведен расчет риска развития неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий (достижения комбинированной конечной точки). Риск возникновения комбинированной конечной точки оценен как высокий – при расчете $p=0,821$ (рисунок 3.9.2). По истечении 8 месяцев наблюдения у пациента развился острый инфаркт миокарда без Q верхушечно-боковой области.

Во	Триглицериды >1,7 ммоль/л	SDNN<80 мс	Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе	Наличие сегментов КА со значимыми стенозами ≥ 3	у	р
-4,293	2,097	2,069	1,653	2,171		
	1	1	0	0	1,526	0,82142

Рисунок 3.9.2. Окно автоматического расчета коэффициента р для оценки риска возникновения комбинированной конечной точки

Пример 2. Пациент Д. 65 лет, доставлен скорой медицинской помощью в отделение неотложной кардиологии КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1» с жалобами на сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в шею в течение 2 часов. Появление болей связывает с физической нагрузкой (колол дрова). Из анамнеза известно, больной страдает сахарным диабетом в течение 5 лет, гипертонической болезнью в течение 15 лет, стенокардией напряжения в течение 5 лет. Вредные привычки отрицает. Артериальное давление при поступлении 150/80 мм.рт.ст., ЧСС 86 в минуту. На ЭКГ синусный ритм с ЧСС 78 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, сегмент ST на изолинии. Тропониновый тест положительный. Диагноз при поступлении: ИБС: острый инфаркт миокарда без Q нижней стенки левого желудочка. Гипертоническая болезнь III стадии, 1 степени повышения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA_{1c} менее 7,0%.

Проведено лечение: арикстра 2,5 мг п/к, изокет 0,1%-10,0 в/в кап., аспирин 100 мг/сут, зилт 75 мг/сут, метопролол 100 мг/сут, престариум 5 мг/сут, инс. актрапид 6-6-6 Ед/сут п/к, инс. протафан 18 Ед/сут п/к, омепразол 40 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут.

Общий анализ крови: гемоглобин 140 г/л, гематокрит 20,6%, эритроциты $4,8 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $3,2 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $220 \cdot 10^9/л$, СОЭ 20 мм/час.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 14 мкмоль/л, АСТ 19 Ед/л, АЛТ 11 Ед/л, креатинин 66 мкмоль/л, глюкоза 8,7 ммоль/л, HbA_{1c} 7,5%.

Липидный спектр: ОХС 8,4 ммоль/л, ТГ 1,25 ммоль/л, ЛПВП 2,25 мкмоль/л, ЛПНП 2,63 ммоль/л.

Эхо-КГ: передне-задний размер ЛП 35 мм, ИЛП 22 мм/м², ОЛП 34 мл, индекс ОЛП 21 мл/м², КДРЛЖ 35 мм, МЖП 18 мм, ЗСЛЖ 16 мм, ИММЛЖ 238,24 г/м², ФВ по Симпсону 58%, нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка

ХМ-ЭКГ (фон метопролол 100 мг/сут): ритм синусовый, ЧСС 50-63-88 (минимальная, средняя, максимальная), максимальный RR 1310 мс, фибрилляции предсердий, пауз, девиации сегмента ST нет, ЖЭ не зарегистрированы, 17 НЖЭ, ВРС: SDNN85 мс, SDNNi 26 мс, rMMSD 10 мс, pNN50 1.

Переведен в региональный сосудистый центр «Кировская областная клиническая больница» для проведения КАГ и определения показаний к реваскуляризации миокарда. По данным КАГ выявлен стеноз передней нисходящей артерии до 50%, стеноз диагональной артерии в проксимальном сегменте более 50%, окклюзия ОА в медиальном сегменте, ПКА стеноз более 90% в дистальном сегменте, тип кровотока преимущественно правый. Проведена

траслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПКА (стент без лекарственного покрытия).

Проведен расчет риска развития неблагоприятных отдаленных сердечно-сосудистых событий (достижения комбинированной конечной точки). Риск возникновения комбинированной конечной точки оценен как низкий – при расчете $p=0,106$ (рисунок 3.9.3). При наблюдении пациента в течение 1 года развития событий, отнесенных к неблагоприятному исходу, не отмечено.

Во	Триглицериды >1,7 ммоль/л	SDNN<80 мс	Отсутствие хирургической реvascularизации миокарда на госпитальном этапе	Наличие сегментов КА со значимыми стенозами ≥3	у	р
-4,293	2,097	2,069	1,653	2,171		
	0	0	0	1	-2,122	0,10698

Рисунок 3.9.3. Окно автоматического расчета коэффициента p для оценки риска возникновения комбинированной конечной точки

Таким образом, разработанная логистическая модель позволяет прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ОКС в течение 12 месяцев.

Резюме

Суммируя заключения по результатам исследования установлено, что у пациентов с СД2 течение ОКС сопровождаются микро- (диабетическая нефропатия) и макрососудистые осложнения (перенесенные ИМ, инсульт, БПА), а также ожирение. Наличие выраженной сопутствующей патологии на фоне СД2 не повлияло на различия в частоте предъявления жалоб на типичную ангинозную боль, классов ОЧН по Killip при поступлении между группами, что согласуется с проведенными ранее исследованиями. Выявлено характерное нарушение липидного обмена при СД2 в виде диабетической дислипидемии – важнейшего фактора риска развития коронарного атеросклероза. Наиболее распространенным типом ДЛП оказался IV по классификации Fredrickson (1967). Среди пациентов с СД2 отмечалась большая частота встречаемости количества сегментов КА с гемодинамически значимыми стенозами, что свидетельствует о распространенном (многосегментарном), диффузном характере поражения коронарного русла. Распространенность многососудистого поражения КА оказалась выше среди пациентов с ОКС и сопутствующим СД2, что приводило к более частому выполнению АКШ на госпитальном этапе. Среди структурных изменений миокарда у пациентов с ОКС и СД2 преобладала концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ – неоспоримый фактор риска заболеваемости и смертности от ССЗ. По данным ХМ-ЭКГ у пациентов с ОКС и СД2

диагностировано выраженное снижение показателей ВРС (в среднем SDNN90 мс, rMSSD15 мс), зарегистрирована более высокая частота встречаемости суправентрикулярной тахикардии, что может указывать на развитие КАН – маркер повышенной смертности и аритмических осложнений. Выявлено негативное влияние СД2 на частоту экстренной хирургической реваскуляризации миокарда и развития комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев наблюдения при НС. Независимыми факторами, ассоциированными с неблагоприятным отдаленным прогнозом, среди пациентов с ОКС и СД2 являются: наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве три и более, гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN<80 мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. На основании независимых факторов, построена логит-модель, позволяющая прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ОКС.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, НАПРАВЛЕННЫХ НА ТРЕХ- И ДВУХЭТАПНУЮ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЮ

4.1. Клинико-анамнестические особенности

Гендерных и возрастных различий между группами трех- и двухэтапной КР пациентов с СД2 и без него выявлено не было. Среди пациентов, направленных как на трех-, так и на двухэтапную КР, группы СД2 отмечались более высокие показатели веса и ИМТ. Типичная ангинозная боль при поступлении и признаки ОН наблюдались одинаково часто среди пациентов с СД и без СД независимо от направления на двух- или трехэтапную КР. Нозологическая принадлежность ОКС (НС, ИМбпST или ИМпST) не определяла направление пациентов с СД2 на трех- или двухэтапную КР. Это наблюдалось и в группе пациентов без диабета (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1

**Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ОКС и сахарным
диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации**

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2 КР (n=67)	
Мужчины, n (%)	20 (38,5)	29 (42,6)	32 (50)	38 (41,8)	p ₁₋₂ =0,783 p ₃₋₄ =0,552 p ₁₋₃ =0,291 p ₂₋₄ =0,144
Возраст, лет M±SD	62,3 ± 6,9	63,8 ± 7,7	62,8 ± 7,9	63,9 ± 7,4	p ₁₋₂ =0,249 p ₃₋₄ =0,081 p ₁₋₃ =0,534 p ₂₋₄ =0,986
Вес, кг Me [Q ₁ ; Q ₃]	85 [77; 91]	82 [72; 93]	75 [68; 88]	76 [70; 84]	p ₁₋₂ =0,301 p ₃₋₄ =0,485 p₁₋₃=0,011 p₂₋₄=0,010
ИМТ, кг/м ² Me [Q ₁ ; Q ₃]	31 [27; 34]	31 [27; 33]	27 [24; 30]	27 [25; 31]	p ₁₋₂ =0,770 p ₃₋₄ =0,190 p₁₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001
Типичная ангинозная боль, n (%)	47 (90,4)	61 (89,7)	62 (97)	60 (89,5)	p ₁₋₂ =0,854 p ₃₋₄ =0,190 p ₁₋₃ =0,286 p ₂₋₄ =0,800
Одышка, n (%)	5 (9,6)	5 (7,3)	2 (3,1)	2 (3)	p ₁₋₂ =0,912 p ₃₋₄ =0,644 p ₁₋₃ =0,286 p ₂₋₄ =0,450
Сердцебиение, n (%)	1 (1,9)	-	3 (4,7)	1 (1,5)	p ₁₋₂ =0,893 p ₃₋₄ =0,579 p ₁₋₃ =0,764 p ₂₋₄ =0,994
САД, мм.рт.ст. n (%)	140 [130; 150]	140 [130; 150]	140 [123; 151]	140 [130; 150]	p ₁₋₂ =0,175 p ₃₋₄ =0,803 p ₁₋₃ =0,811 p ₂₋₄ =0,419
ДАД, мм.рт.ст. n (%)	80 [80; 90]	80 [80; 90]	80 [80; 90]	80 [80; 90]	p ₁₋₂ =0,673 p ₃₋₄ =0,777 p ₁₋₃ =0,969 p ₂₋₄ =0,678

Класс ОЧН по Killip, n (%) I	27 (90)	26 (84)	33 (97)	30 (96,8)	$p_{1-2}=0,304$ $p_{3-4}=0,547$ $p_{1-3}=0,882$ $p_{2-4}=0,551$
II	3 (10)	5 (16)	1 (3)	2 (3,2)	$p_{1-2}=0,980$ $p_{3-4}=0,496$ $p_{1-3}=0,470$ $p_{2-4}=0,217$
III-IV	-	-	-	-	-
НС, n (%)	22 (42,3)	37 (54,4)	30 (46,9)	36 (53,7)	$p_{1-2}=0,258$ $p_{3-4}=0,542$ $p_{1-3}=0,761$ $p_{2-4}=0,926$
ИМбпST, n (%)	26 (50)	22 (32,4)	27 (42,2)	27 (40,3)	$p_{1-2}=0,077$ $p_{3-4}=0,966$ $p_{1-3}=0,514$ $p_{2-4}=0,435$
ИМпST, n (%)	4 (7,7)	9 (13,2)	7 (10,9)	4 (6)	$p_{1-2}=0,502$ $p_{3-4}=0,478$ $p_{1-3}=0,784$ $p_{2-4}=0,255$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий Краскела-Уоллиса и χ^2 . Различия значимы при $p < 0,0125$ (поправка Бонферрони).

Пациентов с СД2, направленных на трехэтапную КР, по сравнению с пациентами без диабета отличала высокая распространённость ожирения (55,8% против 34,3%, $p=0,034$), БПА (26,9% против 3,1%, $p=0,001$), перенесенных ИМ (48,1% против 26,6%, $p=0,028$) и инсульта (11,5% против 3,1%, $p=0,021$). В группе пациентов, направленных на трехэтапную КР, чаще курили больные без диабета, чем с диабетом (39,1% против 17,3%, $p=0,019$) (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Сравнительная анамнестическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа при трехэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=52)	ОКС (n=64)	p
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	8 (15,4)	11 (17,2)	0,993
Ожирение, n (%)	29 (55,8)	22 (34,3)	0,034
Курение, n (%)	9 (17,3)	25 (39,1)	0,019
АГ, n (%)	52 (100)	64 (100)	1,000
БПА, n (%)	14 (26,9)	2 (3,1)	0,001
ХБП, n (%)	21 (40,4)	20 (31,3)	0,408
Перенесенный ИМ, n (%)	25 (48,1)	17 (26,6)	0,028
Перенесенный инсульт, n (%)	6 (11,5)	2 (3,1)	0,021

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Распространённость ожирения ($p < 0,001$), БПА ($p=0,049$), перенесенных ИМ ($p=0,030$) и инсульта ($p=0,021$) была выше среди пациентов с СД2 при двухэтапной КР по сравнению с

больными без диабета. Частота встречаемости АГ и ХБП в группах была сопоставима (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3

Сравнительная анамнестическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа при двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=68)	ОКС (n=67)	p
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	9 (13,2)	15 (22,4)	0,244
Ожирение, n (%)	41 (60,3)	19 (28,3)	<0,001
Курение, n (%)	13 (19,1)	17 (25,4)	0,505
АГ, n (%)	68 (100)	65 (97)	0,496
БПА, n (%)	17 (25)	8 (12)	0,049
ХБП, n (%)	24 (35,3)	17 (25,4)	0,286
Перенесенный ИМ, n (%)	28 (41,2)	16 (23,8)	0,030
Перенесенный инсульт, n (%)	7 (10,3)	-	0,021

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

Пациенты с СД при трех- и при двухэтапной КР отличались большей отягощенностью сопутствующей патологией по сравнению с больными без диабета (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4

Сравнительный анализ индекса Чарлсона у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2КР (n=67)	
Индекс Чарлсона, M \pm SD	6,8 \pm 2	6,9 \pm 1,7	4,3 \pm 2,8	4,1 \pm 1,6	p ₁₋₂ =0,229 p ₃₋₄ =0,326 p₁₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий. Различия значимы при $p < 0,0125$ (поправка Бонферрони).

Как при трех-, так и при двухэтапной КР, пациентов с СД отличали более высокие значения ИМТ, большая частота встречаемости ожирения, перенесенных ИМ, инсульта и БПА по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена. Индекс Чарлсона в подгруппе пациентов трех- и двухэтапной КР с сопутствующим СД был выше, чем у таковых без диабета.

Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных, в том числе отягощенности коморбидными заболеваниями, пациентов с СД2 не выявил различий между группами трех- и двухэтапной КР.

4.2. Особенности лабораторных параметров

Показатели общего анализа крови, параметры функционального состояния печени и почек в группах трех- и двухэтапной КР пациентов с СД2 и без него не выходили за пределы референсных значений и оказались сопоставимы (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1

Сравнительная оценка биохимических показателей у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	ЗКР (n=52)	2КР (n=68)	ЗКР (n=64)	2КР (n=67)	
Гемоглобин, г/л [Q ₁ ; Q ₃]	137 [131; 143]	137 [130; 145]	139 [132; 149]	133 [125; 146]	p ₁₋₂ =0,781 p ₃₋₄ =0,054 p ₁₋₃ =0,226 p ₂₋₄ =0,305
Гематокрит, % [Q ₁ ; Q ₃]	39 [36; 41]	38 [34; 41]	38 [34; 42]	37 [34; 39]	p ₁₋₂ =0,365 p ₃₋₄ =0,211 p ₁₋₃ =0,388 p ₂₋₄ =0,148
АСТ, Ед/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	20 [16; 26]	22 [16; 31]	20 [16; 25]	21 [17; 31]	p ₁₋₂ =0,697 p ₃₋₄ =0,198 p ₁₋₃ =0,607 p ₂₋₄ =0,711
АЛТ, Ед/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	18 [14; 29]	21 [17; 29]	18 [13; 28]	21 [16; 29]	p ₁₋₂ =0,369 p ₃₋₄ =0,472 p ₁₋₃ =0,635 p ₂₋₄ =0,592
Общий билирубин, мкмоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	13 [10; 14]	12 [12; 14]	14 [12; 16]	14 [12; 16]	p ₁₋₂ =0,452 p ₃₋₄ =0,729 p ₁₋₃ =0,040 p ₂₋₄ =0,038
ДЛП, n (%)	49 (94,2)	62 (91,2)	61 (95,3)	62 (92,5)	p ₁₋₂ =0,780 p ₃₋₄ =0,766 p ₁₋₃ =0,873 p ₂₋₄ =0,980
ОХС, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5,3 [4,1; 6,5]	5 [4,3; 5,9]	5,2 [4,6; 6,7]	5,5 [4,9; 6,4]	p ₁₋₂ =0,433 p ₃₋₄ =0,457 p ₁₋₃ =0,621 p ₂₋₄ =0,028
ЛПНП, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,98 [2,1; 3,5]	3 [2,3; 3,6]	3,2 [2,6; 4,5]	3,5 [2,6; 4,2]	p ₁₋₂ =0,131 p ₃₋₄ =0,333 p ₁₋₃ =0,056 p ₂₋₄ =0,909
ЛПВП, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,1 [0,98; 1,30]	1,04 [0,91; 1,31]	1,3 [1,10; 1,58]	1,3 [1,1; 1,6]	p ₁₋₂ =0,537 p ₃₋₄ =0,446 p ₁₋₃ =0,072 p ₂₋₄ =0,021
ТГ, ммоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,1 [1,4; 3,6]	1,8 [1,2; 2,6]	1,1 [0,8; 1,8]	1,3 [0,9; 1,9]	p ₁₋₂ =0,300 p ₃₋₄ =0,173 p₁₋₃<0,001 p₂₋₄=0,011
МАУ, n (%)	13 (25)	16 (23,5)	11 (17,2)	8 (11,9)	p ₁₋₂ =0,977 p ₃₋₄ =0,546 p ₁₋₃ =0,422 p ₂₋₄ =0,125
Креатинин, мкмоль/л Ме [Q ₁ ; Q ₃]	83 [66; 97]	85 [73; 101]	84 [71; 100]	84 [68; 96]	p ₁₋₂ =0,305 p ₃₋₄ =0,395 p ₁₋₃ =0,521 p ₂₋₄ =0,212
СКФ мл/мин/1,73м ² Ме [Q ₁ ; Q ₃]	82 [56; 93]	70 [57; 87]	81 [62; 94]	76 [62; 88]	p ₁₋₂ =0,521 p ₃₋₄ =0,212 p ₁₋₃ =0,305 p ₂₋₄ =0,395

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий Краскела-Уоллиса и χ^2 . Различия значимы при p<0,0125 (поправка Бонферрони).

Нарушение липидного обмена имело место у большинства исследуемых как в подгруппе трех- (в 94% у пациентов с СД, в 95% без СД, $p=0,873$), так и в подгруппе двухэтапной КР (в 91% у пациентов с СД, в 92% без СД, $p=0,980$). В группе пациентов с СД как при трех- ($p<0,001$), так и при двухэтапной КР ($p=0,011$) оказались выше уровни ТГ (таблица 4.2.1).

Значения гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы крови при поступлении среди пациентов с СД, направленных на трех- и двухэтапную КР, оказались сопоставимы (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Сравнительный анализ показателей углеводного обмена у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=63)	3КР (n=64)	2КР (n=79)	
НВА _{1с} , % Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,3 [6,5; 8,7]	7,5 [6,5; 8,3]	5,5 [5,4; 5,7]	5,5 [5,3; 5,6]	$p_{1-2}=0,842$ $p_{3-4}=0,056$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$
Глюкоза, ммоль/л Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,6 [5,1; 10,1]	6,5 [5,1; 9,8]	4,4 [3,8; 4,9]	4,2 [3,8; 4,2]	$p_{1-2}=0,526$ $p_{3-4}=0,388$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия значимы при $p<0,0125$ (поправка Бонферрони).

Пациентов с СД2 подгрупп как трех-, так и двухэтапной КР отличали более высокие значения ТГ по сравнению с больными без диабета. Уровень гликированного гемоглобина больных СД не оказал влияния на направление на ранний стационарный реабилитационный этап.

Таким образом, анализ лабораторных показателей пациентов с СД2 не выявил различий между группами трех- и двухэтапной КР.

4.3. Особенности результатов коронарной ангиографии

По результатам КАГ у пациентов с СД2, направленных как на трех-, так и на двухэтапную КР, отмечалось большее количество сегментов КА с гемодинамически значимыми стенозами в сравнении с пациентами без диабета. Частота значимого поражения проксимального сегмента ПКА ($p=0,004$) и частота встречаемости количества сегментов КА с гемодинамически значимым стенозом ($p<0,005$) была выше среди пациентов без диабета, направленных на ранний стационарный реабилитационный этап, по сравнению с пациентами его миновавшими. Пациенты чаще направлялись на трехэтапную КР, как при СД ($p=0,014$), так

и без него ($p < 0,001$), при наличии значимого поражения КА. Среди пациентов, подвергнутых трехэтапной КР, однососудистое поражение КА чаще отмечалось в группе больных без СД, чем с СД (54,7%, против 28,9%, $p = 0,009$). Наличие многососудистого поражения КА чаще отмечалось у пациентов с СД, направленных как на трех- ($p = 0,007$), так и на двухэтапную КР ($p = 0,002$) по сравнению с больным без диабета.

Таблица 4.3.1

Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Локализация поражений коронарных артерий		ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
		3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2КР (n=67)	
ПКА	проксимальный сегмент, n (%)	27 (51,9)	25 (36,8)	22 (34,3)	8 (11,9)	$p_{1-2}=0,140$ $p_{3-4}=0,004$ $p_{1-3}=0,087$ $p_{2-4}=0,002$
	медиальный сегмент, n (%)	6 (11,5)	7 (10,3)	5 (7,8)	3 (4,5)	$p_{1-2}=0,937$ $p_{3-4}=0,667$ $p_{1-3}=0,717$ $p_{2-4}=0,336$
	дистальный сегмент, n (%)	4 (7,7)	2 (2,9)	1 (1,6)	-	$p_{1-2}=0,447$ $p_{3-4}=0,982$ $p_{1-3}=0,247$ $p_{2-4}=0,483$
ПМЖВ	проксимальный сегмент, n (%)	26 (50)	35 (51,5)	32 (50)	25 (37,3)	$p_{1-2}=0,980$ $p_{3-4}=0,198$ $p_{1-3}=0,852$ $p_{2-4}=0,138$
	медиальный сегмент, n (%)	5 (9,6)	6 (8,8)	3 (4,7)	3 (4,5)	$p_{1-2}=0,865$ $p_{3-4}=0,718$ $p_{1-3}=0,501$ $p_{2-4}=0,505$
	дистальный сегмент, n (%)	1 (1,9)	2 (2,9)	1 (1,6)	-	$p_{1-2}=0,813$ $p_{3-4}=0,982$ $p_{1-3}=0,570$ $p_{2-4}=0,483$
ОА	проксимальный сегмент, n (%)	12 (23,1)	19 (27,9)	18 (28,1)	12 (17,9)	$p_{1-2}=0,694$ $p_{3-4}=0,237$ $p_{1-3}=0,686$ $p_{2-4}=0,238$
	медиальный сегмент, n (%)	9 (17,8)	3 (4,4)	1 (1,6)	1 (1,5)	$p_{1-2}=0,043$ $p_{3-4}=0,496$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-4}=0,682$
	дистальный сегмент, n (%)	1 (1,9)	2 (2,9)	-	-	$p_{1-2}=0,813$ $p_{1-3}=0,917$ $p_{2-4}=0,483$
Количество сегментов КА с гемодинамически значимым стенозом, Me [Q ₁ ; Q ₃]		2 [1; 3]	2 [0; 3]	1 [1; 2]	1 [0; 1]	$p_{1-2}=0,140$ $p_{3-4}<0,005$ $p_{1-3}=0,011$ $p_{2-4}=0,004$
Значимое поражение КА, n (%)		46 (88,5)	46 (67,6)	56 (87,5)	37 (55,2)	$p_{1-2}=0,014$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{1-3}=0,896$ $p_{2-4}=0,191$
Однососудистое поражение КА, n (%)		15 (28,9)	14 (22,2)	35 (54,7)	23 (34,3)	$p_{1-2}=0,405$ $p_{3-4}=0,030$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-4}=0,110$
Многососудистое поражение КА, n (%)		31 (59,6)	32 (47,1)	21 (32,8)	14 (21)	$p_{1-2}=0,238$ $p_{3-4}=0,179$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-4}=0,002$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,0125$ (поправка Бонферрони).

Независимо от наличия СД у пациентов, направленных со стационарного сразу на амбулаторно-поликлинический этап, в 3 раза чаще отсутствовало значимое поражение КА. Среди пациентов без диабета при трехэтапной КР в 3 раза чаще встречалось однососудистое

поражение КА по сравнению с больными с СД. Многососудистое поражение КА почти в 2 раза чаще наблюдалось среди пациентов с СД, направленных как на трех-, так и двухэтапную КР, чем у пациентов без диабета.

Таким образом, анализ результатов КАГ пациентов с СД2 не выявил различий между группами трех- и двухэтапной КР.

4.4. Особенности структурно-функциональной модели

При анализе структурно-функциональной модели сердца в исследуемой популяции концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ чаще наблюдалась среди пациентов с СД2 как при трех- ($p=0,002$), так и при двухэтапной КР ($p=0,003$) по сравнению с пациентами без диабета (рисунок 4.4.1).



Рисунок 4.4.1. Распространённость концентрической гипертрофии миокарда в исследуемых подгруппах

У пациентов с СД, направленных на двухэтапную КР, отмечалось более выраженное утолщение МЖП ($p=0,004$) и ЗСЛЖ ($p<0,001$). ДДЛЖ выявлена у большинства пациентов в исследуемых группах как в подгруппе трех- (в 88,5 % у пациентов с СД, в 75% без СД, $p=0,109$), так и подгруппе двухэтапной КР (в 84% у пациентов с СД, в 78% без СД, $p=0,486$) (таблица 4.4.1.)

Таблица 4.4.1

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2КР (n=67)	
Диаметр ЛП, мм Me [Q ₁ ; Q ₃]	41 [37; 44]	39 [36; 43]	39 [35; 42]	39 [36; 42]	p ₁₋₂ =0,100 p ₃₋₄ =0,787 p ₁₋₃ =0,255 p ₂₋₄ =0,921
ОЛП, мл Me [Q ₁ ; Q ₃]	60 [44; 73]	55 [44; 69]	56 [48; 69]	58 [51; 70]	p ₁₋₂ =0,533 p ₃₋₄ =0,427 p ₁₋₃ =0,655 p ₂₋₄ =0,422
КДРЛЖ, мм Me [Q ₁ ; Q ₃]	47 [42; 50]	44 [42; 50]	46,5 [43; 51]	45 [42; 49]	p ₁₋₂ =0,245 p ₃₋₄ =0,178 p ₁₋₃ =0,693 p ₂₋₄ =0,528
МЖП, мм Me [Q ₁ ; Q ₃]	12 [10; 13]	12 [11; 13]	11 [10; 13]	11 [11; 12]	p ₁₋₂ =0,176 p ₃₋₄ =0,695 p ₁₋₃ =0,579 p ₂₋₄ = 0,010
ЗСЛЖ, мм Me [Q ₁ ; Q ₃]	11 [10; 12]	12 [10; 13]	11 [9,8; 12,0]	11 [10; 12]	p ₁₋₂ =0,023 p ₃₋₄ =0,879 p ₁₋₃ =0,180 p ₂₋₄ = <0,001
ОТС Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,48 [0,44; 0,56]	0,51 [0,46; 0,60]	0,50 [0,42; 0,52]	0,50 [0,45; 0,54]	p ₁₋₂ =0,361 p ₃₋₄ =0,342 p ₁₋₃ =0,465 p ₂₋₄ =0,287
ИММЛЖ (к ПШТ), г/м ² Me [Q ₁ ; Q ₃]	102 [89; 130]	105 [90; 125]	98 [83; 120]	100 [85; 122]	p ₁₋₂ =0,286 p ₃₋₄ =0,567 p ₁₋₃ =0,765 p ₂₋₄ =0,625
ГЛЖ, n (%)	30 (57,7)	40 (58,8)	31 (48,4)	29 (43,3)	p ₁₋₂ =0,934 p ₃₋₄ =0,677 p ₁₋₃ =0,420 p ₂₋₄ =0,262
КДОЛЖ, мл Me [Q ₁ ; Q ₃]	91 [71; 106]	82,5 [65; 95]	90,5 [65; 113]	91 [73; 109]	p ₁₋₂ =0,046 p ₃₋₄ =0,280 p ₁₋₃ =0,646 p ₂₋₄ =0,064
КСОЛЖ, мл Me [Q ₁ ; Q ₃]	36 [28; 47]	30 [23; 40]	32 [24; 45]	33 [24; 44]	p ₁₋₂ =0,025 p ₃₋₄ =0,609 p ₁₋₃ =0,335 p ₂₋₄ =0,285
ФВ (Simpson), %	59 [55; 66]	58 [53; 69]	59 [53; 67]	63 [57; 68]	p ₁₋₂ =0,363 p ₃₋₄ =0,105 p ₁₋₃ =0,657 p ₂₋₄ =0,018
Гипо- акинезы, n (%)	20 (38,5)	25 (36,8)	25 (39,1)	14 (21)	p ₁₋₂ =1,000 p ₃₋₄ =0,037 p ₁₋₃ =0,900 p ₂₋₄ =0,065
ЕА Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,6 [0,6; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	p ₁₋₂ =0,366 p ₃₋₄ =0,268 p ₁₋₃ =0,028 p ₂₋₄ =0,038
ВИРЛЖ, мс Me [Q ₁ ; Q ₃]	94 [80; 110]	93,5 [83; 106]	87 [72; 106]	87 [78; 103]	p ₁₋₂ =0,822 p ₃₋₄ =0,291 p ₁₋₃ =0,651 p ₂₋₄ =0,531
ДТЕ, мс Me [Q ₁ ; Q ₃]	208 [177; 234]	208 [174; 248]	208 [177; 261]	207 [178; 240]	p ₁₋₂ =0,726 p ₃₋₄ =0,194 p ₁₋₃ =0,116 p ₂₋₄ =0,557
Диастолическая дисфункция n (%)	46 (88,5)	57 (84)	48 (75)	52 (78)	p ₁₋₂ =0,647 p ₃₋₄ =0,884 p ₁₋₃ =0,109 p ₂₋₄ =0,486
Систолическая дисфункция n (%)	10 (19)	11 (16)	10(15)	7 (9)	p ₁₋₂ =0,846 p ₃₋₄ =0,534 p ₁₋₃ =0,792 p ₂₋₄ =0,447

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий Краскела-Уоллиса и χ^2 . Различия значимы при p<0,0125 (поправка Бонферрони).

Таким образом, отличительной особенностью пациентов с СД, направленных как на трех-, так и двухэтапную КР, являлась высокая распространенность концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами без диабета. Однако анализ параметров Эхо-КГ пациентов с СД2 не выявил различий между группами трех- и двухэтапной КР.

4.5. Особенности суточного электрокардиографического мониторингирования

В группе пациентов, направленных на трехэтапную КР, частота развития суправентрикулярной тахикардии была выше у больных с СД, чем без него (38,2% против 17,2%, $p=0,018$). Снижение показателя SDNN отмечалось у пациентов с СД при трех- и при двухэтапной КР по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена (таблица 3.5.1)

Таблица 3.5.1

Сравнительный анализ показателей variability ритма сердца и частоты сердечных сокращений у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2КР (n=67)	
Наджелудочковые экстрасистолы, n (%)	27 (52)	24 (35,3)	23 (36)	26 (38,8)	$p_{1-2}=0,101$ $p_{3-4}=0,874$ $p_{1-3}=0,123$ $p_{2-4}=0,807$
ЖЭС, n (%)	27 (52)	27 (39,7)	23 (36)	28 (41,8)	$p_{1-2}=0,251$ $p_{3-4}=0,612$ $p_{1-3}=0,123$ $p_{2-4}=0,943$
ЖЭС Lown I, n (%)	10 (19,2)	12 (17,6)	11 (17,2)	14 (21)	$p_{1-2}=0,987$ $p_{3-4}=0,628$ $p_{1-3}=0,846$ $p_{2-4}=0,795$
ЖЭС Lown II, n (%)	10 (19,2)	8 (11,8)	10 (15,6)	9 (13,4)	$p_{1-2}=0,380$ $p_{3-4}=0,914$ $p_{1-3}=0,792$ $p_{2-4}=0,974$
ЖЭС Lown III, n (%)	7 (13,5)	7 (10,2)	2 (3,1)	5 (7,5)	$p_{1-2}=0,804$ $p_{3-4}=0,475$ $p_{1-3}=0,085$ $p_{2-4}=0,783$
Суправентрикулярная тахикардия, n (%)	20 (38,5)	12 (17,6)	11 (17,2)	9 (13,4)	$p_{1-2}=0,066$ $p_{3-4}=0,723$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-4}=0,661$
SDNN, мс Me [Q ₁ ; Q ₃]	92 [81; 103]	90 [81; 106]	110 [99; 120]	108 [80; 120]	$p_{1-2}=0,401$ $p_{3-4}=0,158$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-4}=0,019$
rMSSD, мс Me [Q ₁ ; Q ₃]	22 [17; 29]	23 [18; 28]	25 [20; 38]	26 [20; 33]	$p_{1-2}=0,198$ $p_{3-4}=0,375$ $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-4}=0,041$
pNN50, % Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1; 5]	2 [1; 3]	3 [1; 6]	2 [1; 4]	$p_{1-2}=0,199$ $p_{3-4}=0,059$ $p_{1-3}=0,135$ $p_{2-4}=0,145$
Среднесуточная ЧСС, мин Me [Q ₁ ; Q ₃]	66 [62; 77]	70 [63; 73]	69 [63; 75]	70 [63; 76]	$p_{1-2}=0,069$ $p_{3-4}=0,485$ $p_{1-3}=0,159$ $p_{2-4}=0,439$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий Краскелла-Уоллиса и χ^2 . Различия значимы при $p<0,0125$ (поправка Бонферрони).

Таким образом, пациентов с СД, направленных на трехэтапную КР, отличало более частая встречаемость суправентрикулярной тахикардии по сравнению с больными без диабета. У пациентов с СД как при трех-, так и при двухэтапной КР, отмечено более выраженное снижение ВРС (SDNN в среднем составил 92 мс при трех- и 90 мс при двухэтапной КР), чем у больных без диабета. Однако анализ параметров ХМ-ЭКГ пациентов с СД2 не выявил различий между группами трех- и двухэтапной КР.

4.6. Оценка сердечно-сосудистого риска

Пациенты с СД, направленные как на трех- ($p=0,010$), так и на двухэтапную КР ($p=0,004$), имели более высокие значения суммы баллов по шкале GRACE по сравнению с таковыми без диабета. Количество пациентов высокого риска по шкале GRACE было выше в подгруппе пациентов с СД, направленных на трехэтапную КР, чем у таковых больных без диабета (30,8% против 9,5%, $p=0,007$) (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1.

Сравнительная оценка шкалы GRACE у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2КР (n=67)	
Сумма баллов Me [Q ₁ ;Q ₃]	124 [108; 140]	119 [105; 141]	112 [97; 130]	112 [98; 125]	$p_{1-2}=0,458$ $p_{3-4}=0,439$ $p_{1-3}=0,010$ $p_{2-4}=0,004$
Количество пациентов высокого риска, n (%)	16 (30,8)	20 (29)	6 (9,5)	9 (13,4)	$p_{1-2}=0,893$ $p_{3-4}=0,649$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-4}=0,042$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий Краскелла-Уолиса и χ^2 . Различия значимы при $p < 0,0125$ (поправка Бонферрони).

Таким образом, среди пациентов с СД, прошедших трехэтапную КР, в почти 3 раза чаще встречались пациенты высокого риска по сравнению с больными без диабета. Однако риск по шкале GRACE у пациентов с СД2 не отличался в группах трех- и двухэтапной КР.

4.7. Сравнительный анализ реваскуляризации на госпитальном этапе

Пациенты с СД2 после хирургической реваскуляризации миокарда ($p=0,001$) на госпитальном этапе в целом и после АКШ ($p=0,003$) в частности чаще подвергались

трехэтапной КР. В группе пациентов без СД2 таких различий не наблюдалось. Данные представлены в таблице 4.6.1.

Таблица 4.6.1

Частота хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа при трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=120)		ОКС (n=131)		p
	3КР (n=52)	2КР (n=68)	3КР (n=64)	2КР (n=67)	
Хирургическая реваскуляризация миокарда, n (%)	34 (65,4)	22 (32,3)	44 (68,8)	29 (42)	p₁₋₂=0,001 p ₃₋₄ =0,030 p ₁₋₃ =0,853 p ₂₋₄ =0,338
ЧКВ, n (%)	15 (28,8)	14 (20,6)	33(51,6)	23 (34,3)	p ₁₋₂ =0,405 p ₃₋₄ =0,090 p ₁₋₃ =0,023 p ₂₋₄ =0,110
АКШ, n (%)	19 (36,6)	8 (11,8)	11 (17,2)	5 (7,5)	p₁₋₂=0,003 p ₃₋₄ =0,152 p ₁₋₃ =0,031 p ₂₋₄ =0,579

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали χ^2 . Различия значимы при $p < 0,0125$ (поправка Бонферрони).

Таким образом, отличительной особенностью пациентов с ОКС и СД2, направленных на трехэтапную КР, явилась большая частота проведения хирургической реваскуляризации миокарда за счет большего количество выполненных операций АКШ на госпитальном этапе.

4.8. Влияние сахарного диабета 2 типа на прогноз при прохождении трех- и двухэтапной кардиореабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом

Для прогностических показателей (экстренная хирургическая реваскуляризация миокарда и развитие комбинированной конечной точки) было проведено изучение кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости оценивался с помощью log-rankтеста.

При прохождении трехэтапной КР после эпизода ОКС частота выполнения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда за период наблюдения в группах пациентов с СД2 и без него не различалась (21,2% против 9,4%, $p=0,129$). Ниже проведенный график наглядно демонстрирует отсутствие расхождения кривых выживаемости у пациентов с СД2 и без него при выполнении экстренной хирургической реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев наблюдения (рисунок 4.7.1).

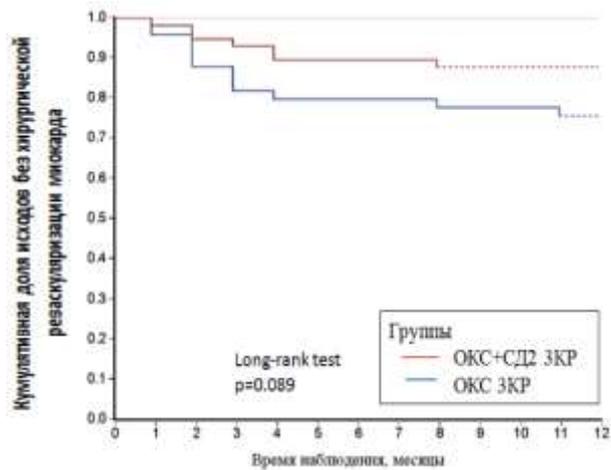


Рисунок 4.7.1. Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризация миокарда среди пациентов с СД2 после ОКС, подвергнутых трехэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Однако пациенты с СД2, миновавшие ранний стационарный реабилитационный этап, в дальнейшем чаще подвергались экстренной хирургической реваскуляризации миокарда, чем пациенты без диабета (17,6% против 4,5%, $p=0,031$). Приведенный ниже график наглядно демонстрирует расхождение кривых выживаемости у пациентов с СД2 типа и без него при выполнении экстренной хирургической реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев наблюдения (рисунок 4.7.2).

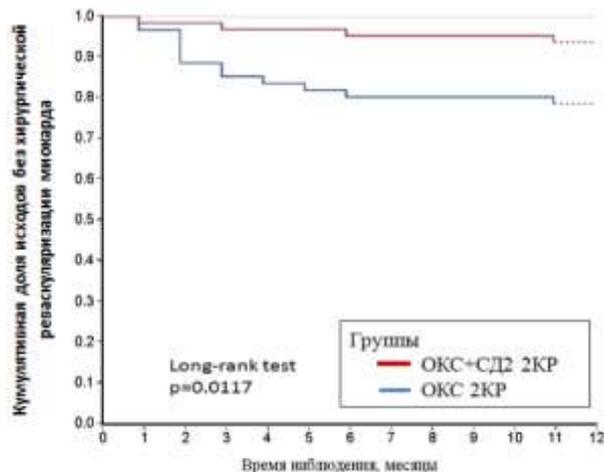


Рисунок 4.7.2. Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризация миокарда среди пациентов с СД2 после ОКС, подвергнутых двухэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Аналогичным образом обстояла ситуация с комбинированной конечной точкой, частота наступления которой выравнивалась в группах с СД2 и без него в случае прохождения трехэтапной КР (22,8% против 17,2%, $p=0,203$). Приведенный ниже график демонстрирует

отсутствие расхождения кривых выживаемости у пациентов с СД2 и без него при достижении комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев наблюдения (рисунок 4.7.3).

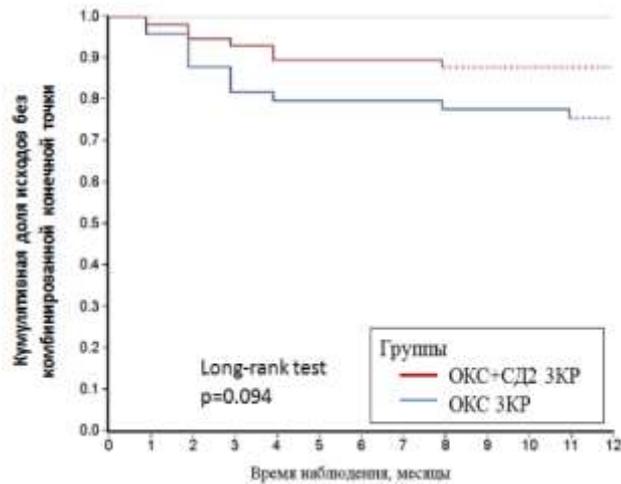


Рисунок 4.7.3. Пропорциональная кумулятивная частота развития комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после ОКС, подвергнутых трехэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Но среди пациентов с СД2, миновавших ранний стационарный реабилитационный этап, частота развития комбинированной конечной точки была выше, чем у пациентов без диабета (27,9% против 10,4%, $p=0,018$). Приведенный ниже график наглядно демонстрирует расхождение кривых выживаемости у пациентов с СД2 и без него при достижении комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев (рисунок 4.7.4).

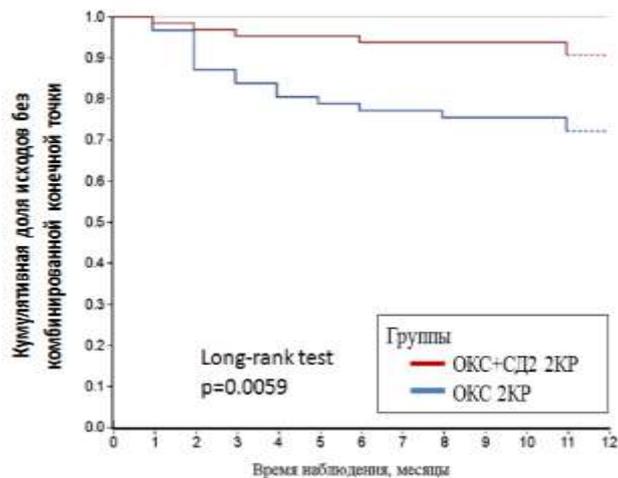


Рисунок 4.7.4. Пропорциональная кумулятивная частота развития комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после ОКС, подвергнутых двухэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Частота развития ИМ и ССС после ОКС в группах пациентов с СД2 типа и без диабета при прохождении трехэтапной КР не различалась (таблица 4.7.1).

Таблица 4.7.1

Сравнительный анализ прогностических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после ОКС при прохождении трехэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=52)	ОКС (n=64)	p
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	11 (21,2)	6 (9,4)	0,129
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	2 (3,8)	3 (4,7)	0,812
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,9)	3 (4,7)	0,764
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (1,9)	2 (3,1)	0,855
Комбинированная конечная точка, n (%)	15 (28,8)	11 (17,2)	0,203

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

При прохождении двухэтапной КР частота развития ИМ и ССС после ОКС в группах пациентов с СД2 типа и без диабета также не различалась (таблица 4.7.2).

Таблица 4.7.2

Сравнительный анализ прогностических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после ОКС и прохождения двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ОКС+СД2 (n=68)	ОКС (n=67)	p
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	12 (17,6)	3 (4,5)	0,031
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	3 (4,4)	1 (1,5)	0,622
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (5,9)	1 (1,5)	0,371
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	2 (2,9)	1 (1,5)	0,990
Комбинированная конечная точка, n (%)	19 (27,9)	7 (10,4)	0,018

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

В дальнейшем проанализированы прогностические показатели отдельно при НС и ИМ в группах пациентов с СД2 и без него, прошедших трех- или двухэтапную КР.

Анализ прогностических показателей продемонстрировал, что в группах пациентов после НС на фоне СД2 и без него при прохождении трехэтапной КР частота выполнения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда за период наблюдения не различалась (22,7% против 10%, $p=0,386$). Приведенный ниже график наглядно демонстрирует отсутствие расхождения кривых выживаемости после НС у пациентов с СД2 и без него при выполнении экстренной хирургической реваскуляризации в течение 12 месяцев (рисунок 4.7.5).

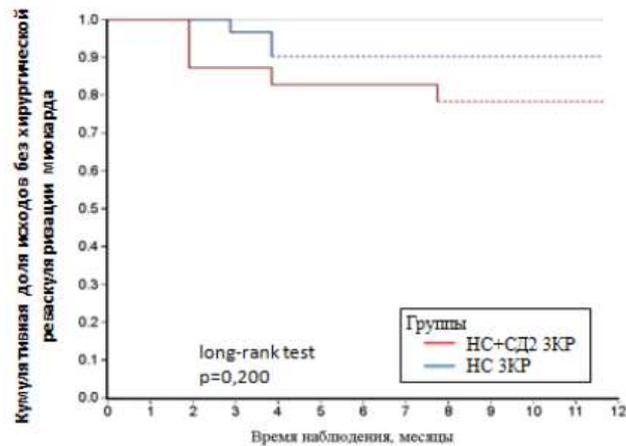


Рисунок 4.7.5 Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризации миокарда среди пациентов с СД2 после НС, подвергнутых трехэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Пациенты после НС с сопутствующим СД2, миновавшие ранний стационарный реабилитационный этап, в дальнейшем чаще нуждались в экстренной хирургической реваскуляризации миокарда по сравнению с таковыми пациентами без диабета. Так среди пациентов с диабетом реваскуляризация требовалась в 16,2% случаев, а у пациентов без диабета необходимости в реваскуляризации не было ($p=0,036$). Приведенный ниже график наглядно демонстрирует расхождение кривых выживаемости после НС у пациентов с СД2 и без него при выполнении экстренной хирургической реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев (рисунок 4.7.6).

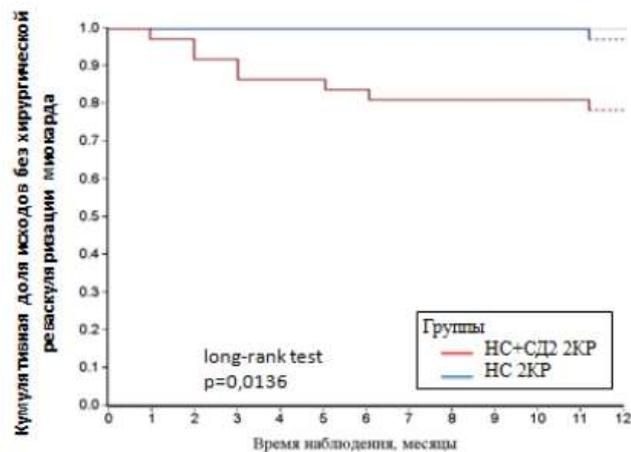


Рисунок 4.7.6. Пропорциональная кумулятивная частота реваскуляризации миокарда среди пациентов с СД2 после ОКС, подвергнутых двухэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Аналогичным образом обстояла ситуация с комбинированной конечной точкой, частота ее наступления не отличалась в группах с СД2 и без него при прохождении трехэтапной КР (22,7% против 10%, $p=0,386$) (рисунок 4.7.7), в то время как у пациентов, миновавших ранний стационарный реабилитационный этап, частота развития комбинированной конечной точки была выше при наличии СД2 по сравнению с больными без него (27% против 5,6%, $p=0,031$) (рисунок 4.7.8).

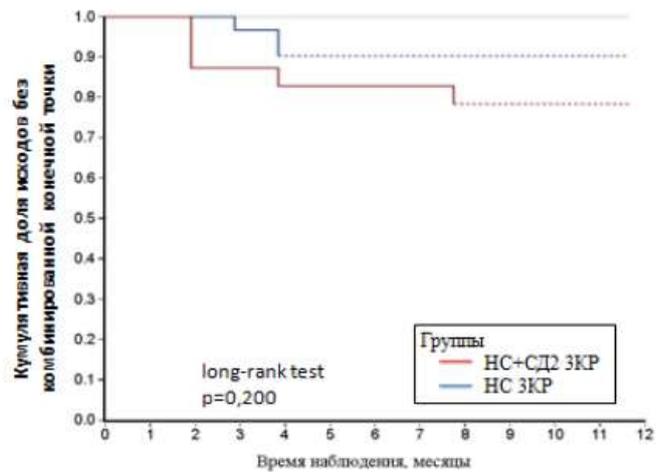


Рисунок 4.7.7. Пропорциональная кумулятивная частота развития комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после НС, подвергнутых трехэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

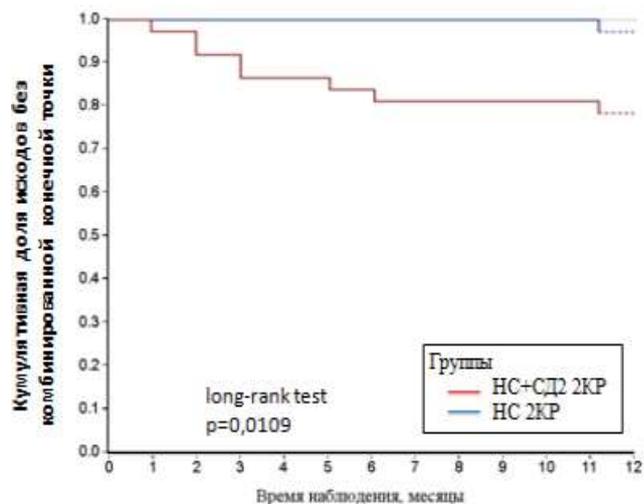


Рисунок 4.7.8. Пропорциональная кумулятивная частота развития комбинированной конечной точки среди пациентов с СД2 после НС, подвергнутых двухэтапной кардиореабилитации, за 12 месяцев наблюдения (метод Каплана-Майера)

Случаев развития сердечно-сосудистой смерти и ИМ после НС в группах пациентов с СД2 типа и без диабета при прохождении трехэтапной КР зарегистрировано не было. При прохождении двухэтапной КР частота развития сердечно-сосудистой смерти и ИМ после НС в группах пациентов с СД2 типа и без диабета не различалась (таблица 4.7.3).

Таблица 4.7.3

Сравнительный анализ прогностических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после НС при прохождении двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	НС+СД2 (n=37)	НС (n=36)	p
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	6 (16,2)	-	0,036
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	1 (2,7)	1 (2,8)	0,486
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (8,1)	1 (2,8)	0,627
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (2,7)	-	0,989
Комбинированная конечная точка, n (%)	10 (27)	2 (5,6)	0,031

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,05$.

При анализе прогностических показателей у пациентов после ИМ не было выявлено различий между группами трех- и двухэтапной КР на фоне СД2 и без него (таблица 4.7.4).

Таблица 4.7.4

Сравнительный анализ прогностических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после ИМ при прохождении трех- и двухэтапной кардиореабилитации

Параметр	ИМ+СД2 (n=61)		ИМ (n=62)		p
	3КР (n=30)	2КР (n=31)	3КР (n=34)	2КР (n=31)	
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	6 (20)	5 (16,1)	5 (14,7)	2 (6,5)	$p_{1-2}=0,952$ $p_{3-4}=0,819$ $p_{1-3}=0,502$ $p_{2-4}=0,422$
Плановая хирургическая реваскуляризация, n (%)	2 (6,7)	3 (9,7)	1 (2,9)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,969$ $p_{3-4}=0,912$ $p_{1-3}=0,514$ $p_{2-4}=0,605$
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,3)	1 (3,2)	3 (8,8)	-	$p_{1-2}=0,487$ $p_{3-4}=0,698$ $p_{1-3}=0,271$ $p_{2-4}=1,000$
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	1 (3,3)	1 (3,2)	2 (5,9)	1 (3,2)	$p_{1-2}=0,487$ $p_{3-4}=0,912$ $p_{1-3}=0,935$ $p_{2-4}=0,472$
Комбинированная конечная точка, n (%)	10 (33,3)	9 (29)	8 (23,5)	5 (16,1)	$p_{1-2}=0,931$ $p_{3-4}=0,664$ $p_{1-3}=0,554$ $p_{2-4}=0,362$

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовали критерий χ^2 . Различия значимы при $p < 0,0125$ (поправка Бонферрони)

Таким образом, показано негативное влияние СД2 после НС на количество экстренной хирургической реваскуляризации миокарда и частоту развития комбинированной конечной

точки за 12 месяцев наблюдения при прохождении двухэтапной КР. Напротив, среди пациентов с СД2 после НС, прошедших трехэтапную КР, как с диабетом, так и без него, не установлено существенных различий в прогностических показателях за 12 месяцев наблюдения.

Резюме

Суммируя заключение по результатам исследования, установлено, что пациентов с СД2, прошедших как трех-, так и двухэтапную КР отличали более высокие значения ИМТ, большая высокая частота распространенности ожирения, перенесенных ИМ, инсульта и БПА. Индекс Чарлсона был выше у пациентов с СД2, прошедших как трех-, так и двухэтапную КР по сравнению с больными без диабета. В подгруппе пациентов с СД, прошедших как трех-, так и двухэтапную КР, выявлена более выраженная гипертриглицеридемия по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена. По данным КАГ среди пациентов с СД2, прошедших как трех- КР, так и двухэтапную КР, в 2 раза чаще встречалось многососудистое поражение КА. При трехэтапной КР в группе СД2 пациентов с выполненной хирургической реваскуляризацией миокарда в целом и АКШ в частности было больше. Среди структурных изменений по данным Эхо-КГ у пациентов с СД, прошедших как трех-, так и двухэтапную КР, преобладала концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ по сравнению с таковыми без диабета. По результатам ХМ-ЭКГ диагностировано снижение показателя SDNN более выраженное среди пациентов с СД2, прошедших как трех-, так и двухэтапную КР. Распространенность суправентрикулярной тахикардии была выше среди пациентов с СД2, направленных на ранний стационарный реабилитационный этап по сравнению с пациентами его миновавшими. Среди пациентов с СД, направленных на как трех-, так и на двухэтапную КР, сумма баллов по шкале GRACE была выше по сравнению с пациентами без диабета.

Однако анализ клинико-anamnestических данных, лабораторных параметров, результатов КАГ, Эхо-КГ и ХМ-ЭКГ, а также оценки риска по шкале GRACE у пациентов с СД2 не выявил различий между группами трех- и двухэтапной КР, прогноз за 12 месяцев наблюдения которых отличался.

Таким образом, включение пациентов в трехэтапную КР нивелирует негативное влияние СД2 на частоту экстренной хирургической реваскуляризации миокарда и развитие комбинированной конечной точки в течение 12 месяцев наблюдения после эпизода НС. Данный факт указывает на важность прохождения именно трехэтапной КР пациентов с НС и сопутствующим СД2.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном нами исследовании у пациентов с ОКС и СД2 чаще имелись в анамнезе перенесенный ИМ (44,2% против 25,2%, $p=0,002$), инсульт (10,8% против 1,5%, $p=0,005$), ХБП (41,7% против 28,2%, $p=0,036$), БПА (25,8% против 7,6%, $p<0,001$). Частота ожирения была выше среди пациентов с диабетом, по сравнению с пациентами без диабета (58,3% против 31,3%, $p<0,001$). Курение было распространено в 2 раза реже среди пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без него (18,3% против 32%, $p=0,011$).

Полученные результаты соответствуют данным исследования FRISC II (Швеция, 2004), в котором приняли участие 2457 пациентов с ОКСбпСТ, в том числе 299 пациентов с СД2. В нем распространенность БПА и перенесенного инсульта оказалась выше у пациентов с диабетом по сравнению без него и составила 7,7% и 18% соответственно. Распространенность курения среди пациентов с диабетом оказалась ниже, чем у пациентов без него (19% против 32%, $p<0,01$) [89]. В нашем исследовании БПА имела место в 3,3% раза ($p<0,001$) чаще, однако частота перенесенного инсульта ($p=0,135$) и распространенность курения ($p=0,910$) оказалась сопоставима с исследованием FRISC II.

Данные, полученные в ходе исследования, не противоречат метаанализу (Швеция, 2007), включившего 22 рандомизированных клинических исследования, с участием 6315 пациентов с ИМпСТ, в том числе 877 пациентов с СД2, где распространенность перенесенного ИМ была выше у пациентов с диабетом по сравнению без него и составила 13% [112], что примерно в 3,5 раза меньше, чем в проведенном нами исследовании ($p<0,001$).

Результаты работы соответствуют данным исследования HORIZONT-AMI (США, Европа, 2011), в котором приняли участие 3006 пациентов, в том числе 478 пациентов с СД2. В нем распространенность ИМ, БПА и ХБП оказалась выше у пациентов с диабетом по сравнению без него и составила 15,5%, 9% и 6,7% соответственно [120]. Значение ИМТ в группе пациентов с диабетом составило 29,1 [25,8; 31,8] кг/м² и 26,9 [24,4; 29,7] кг/м² в группе пациентов без него. В нашем исследовании распространенность перенесенного ИМ ($p<0,001$) и БПА почти в 3 раза ($p<0,001$) была выше, а ХБП – почти 6 раз ($p<0,001$) в сравнении с исследованием HORIZONT-AMI. Значения ИМТ среди пациентов с ОКС и диабетом в нашем исследовании не различались в сравнении с HORIZONT-AMI.

Результаты исследования не противоречат данным метаанализа (Европа, 2016), включившего четыре рандомизированных исследования (SYNYAX, RESOLUTE, LEADERS, BIOSCIENCE), с участием 6081 пациента, в том числе 1310 пациентов с СД2, где распространенность перенесенного ИМ и ХБП оказалась выше у пациентов с диабетом по

сравнению без него и составила 28% и 23% соответственно [74]. Распространенность перенесенного ИМ в 1,5 раза ($p < 0,001$) и ХБП в 1,8 раз ($p < 0,001$) была выше в проведенном нами исследовании.

Особенностью клинического течения ОКС у больных СД2 по данным работы являлось одинаковая частота предъявления типичной ангинозной боли при поступлении среди пациентов с диабетом, так и без него (90% и 93,1% соответственно, $p = 0,375$), что соответствует результатам исследования РЕКОРД (Россия, 2012) [27] с участием 796 пациентов с ОКС, где жалобы на боль как основной симптом при поступлении в стационар предъявляли 87,1% пациентов с диабетом и 89,6% пациентов без диабета ($p = 0,800$).

По данным литературы, у пациентов с СД2 чаще наблюдается осложненное течение ОКС [1,15,18]. Согласно метаанализу (США, Европа) [50], включившего 11 исследований из группы TIMI с 1997 по 2006 гг. с участием 62036 пациентов, в том числе 10613 пациентов с СД2, частота развития острой СН II-IV класса по Killip, была выше в группе пациентов с диабетом (13,6% против 9,6%, $p = 0,001$). Однако в проведенной нами работе, исследуемые группы не отличались по частоте развития ОЧН I (86,9% пациентов с диабетом и 96,9% пациентов без него, $p = 0,080$) и II классов по Killip (13,1% пациентов с диабетом и 3,1% пациентов без него, $p = 0,080$).

По результатам КАГ исследуемых групп многососудистое поражение КА чаще встречалось у пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета (52,5% и 26,7%, соответственно, $p < 0,001$). Полученные данные соответствуют результатам рандомизированного клинического исследования GUSTO-1 (США, Европа, 1996) с участием 2431 пациента с ИМПСТ, в том числе 310 пациентов с СД2. В нем многососудистое поражение КА было выявлено у 54,3% пациентов с диабетом и 40,5% пациентов без диабета ($p = 0,001$) [121].

Результаты исследования согласуются с данными исследования GUSTO-III (США, Европа, 2000) с включением 12142 пациента с ОКСбпСТ и ОКСпСТ, в том числе 2172 пациента с СД2, многососудистое поражение КА встречалось у 65,7% пациентов с диабетом и 51,2% пациентов без него ($p < 0,001$) [85].

В проведенном исследовании, частота хирургической реваскуляризации миокарда в группе пациентов с СД2 и без диабета не отличалась (46,7% против 55%, соответственно, $p = 0,235$). На госпитальном этапе ЧКВ чаще проводилось пациентам без диабета (42,7% против 24,2%, $p = 0,003$), тогда как АКШ чаще пациентам с СД2 (22,5% против 12,2%, $p = 0,046$).

Результаты исследования отличаются от данных регистра OASIS (США, Канада, Бразилия, Австралия, Европа, 2000), включившего 8013 пациентов с ОКСбпСТ, в том числе

1718 пациентов с СД2. В нем частота выполнения ЧКВ в группах пациентов с диабетом и без него не отличалась (12% против 11%, $p=0,200$), напротив АКШ чаще выполнялось пациентам с диабетом (11% против 9%, $p=0,030$) [84]. При сопоставлении результатов нашего исследования и OASIS, установлено, что ЧКВ (42,7% против 12%, $p<0,001$) и АКШ (22,5% против 11%, $p<0,001$) чаще выполнялись в проведенном нами исследовании по сравнению с пациентами из исследования OASIS.

Результаты работы не существенно отличаются от данных международного регистра GRACE (США, Европа, 2004) включившего 16116 пациентов с ОКС, в том числе 3901 пациент с диабетом [57]. В нем хирургическая реваскуляризация миокарда была проведена у 69,7% пациентов с диабетом и у 70,2% пациентов без диабета ($p=0,600$). Процедуре ЧКВ подвергнуто 55,1% пациентов с диабетом и 58,6% пациентов без диабета ($p=0,007$). Процедура АКШ выполнена у 14,6% пациентов с диабетом и 11,7% пациентов без диабета ($p=0,001$). Результаты этого исследования соответствуют полученным нами данным. Частота проведенной хирургической реваскуляризации миокарда в группах пациентов, как с диабетом, так и без диабета не отличалась (46,7% и 55%, соответственно, $p=0,2$). Процедура АКШ чаще проводилась пациентам с диабетом (22,5% против 12,2%, $p=0,04$). Вместе с тем, структура хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с СД2 в исследованиях отличалась. Пациентам из регистра GRACE 2,2 раз чаще выполнялось ЧКВ, чем в проведенном нами исследовании (55,1% против 24,2%, $p=0,0001$). Напротив, в нашем исследовании в 1,5 раза чаще выполнялось АКШ, чем пациентам из регистра GRACE (22,5% против 14,6%, $p=0,010$).

По данным отечественного исследования РЕКОРД (Россия, 2012) с участием 796 пациентов, в том числе 124 пациента с СД2, частота хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с СД2 была выше и составила 36,8% против 26,6% без диабета ($p=0,020$). При этом на выбор стратегии реваскуляризации миокарда СД не оказал влияния: ЧКВ выполнено у 16,2% пациентов с диабетом и у 10,8% пациентов без диабета ($p=0,100$); АКШ проведено у 20,6% пациентов с диабетом и у 15,8% без него ($p=0,100$) [27]. В проведенном нами исследовании, напротив, частота хирургической реваскуляризации в группах с диабетом и без диабета не отличалась ($p=0,235$) и существовали различия в выборе инвазивной тактики: пациентам без диабета чаще проводилось ЧКВ ($p=0,003$), с диабетом – АКШ ($p=0,046$).

Дислипидемия – часто встречающийся классический фактор риска развития коронарного атеросклероза при СД [14]. По данным ряда авторов, распространенность ДЛП у пациентов с ОКС и сопутствующем СД2 колеблется от 60 до 72% [74,120]. В проведенном нами

исследовании частота встречаемости ДЛП среди пациентов с ОКС и СД2 была выше и составила 92%.

По данным литературы [17,38,63], снижение показателей ВРС является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. При анализе показателей ВРС по данным ХМ-ЭКГ, выявлено снижение показателей SDNN и SDNNi в группах пациентов так с диабетом, так и без него, характеризующих воздействие симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Показатель rMSSD, характеризующий влияние парасимпатического отдела ВНС, был ниже в группе пациентов с диабетом и составил 15 [14; 19] мс против 20 [16; 24] мс без диабета ($p=0,003$). Снижение показателей ВРС у пациентов с диабетом является ранним признаком развития КАН, ассоциированной с повышенной смертностью и развитием аритмических осложнений [63].

Распространенность ДДЛЖ по данным ряда исследований составляет около 48% среди пациентов с СД2 [42,123]. Установлено, что ДДЛЖ является ранним маркером ДКМП и при прогрессировании приводит к появлению клинических ХСН [13]. В проведенном исследовании частота распространенности ДДЛЖ составила в группе пациентов с диабетом 86% против 76% без диабета ($p=0,109$).

Связи с более худшим отдаленным прогнозом у пациентов с СД2 после эпизода ОКС [7,80], среди зарубежных и отечественных авторов ведется активный поиск независимых факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами.

В ходе проведенной работы выявлены независимые факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 в течение 12 месяцев после эпизода ОКС: наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве три и более, гипертриглицеридемия, снижение ВРС ($SDNN < 80$ мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. На основании полученных независимых факторов была построена математическая модель, позволяющая на госпитальном этапе оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после эпизода ОКС в течение последующих 12 месяцев.

Результаты не противоречат данным отечественного исследования проведенным Голиковым А.П. и соавт. (2017), с участием 415 пациентов с ОКСбпСТ, в том числе 80 пациентов с СД2 [7], в нем независимыми предикторами неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев являлись: наличие мультифокального атеросклероза (наличие стенозов более 50% трех сосудистых бассейнов), снижения ФВ ЛЖ менее 50%, повышенный уровень эндотелина-1 более 0,87 фмоль/л.

Полученные данные частично соответствуют результатам рандомизированного клинического исследования проведенным Savonitto S. et al. (2018), включившего 7226 пациентов с ОКС и СД2 [99]. Независимыми предикторами смертности от все причин в течение двухлетнего периода наблюдения являлись: повышенный уровень натрийуретического пептида и гликированного гемоглобина, пожилой возраст, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, перенесенный ИМ, предшествующее АКШ.

На сегодняшний день перспективным направлением в профилактической медицине является изучение эффективности применения комплексных программ КР на течение и прогноз у пациентов с ССЗ, в том числе с различными формами ИБС. Однако по данным отечественной литературы имеющиеся исследования посвящены изучению влияния реабилитационных мероприятий на течение и прогноз у пациентов с ИБС без учета сопутствующего СД2 [3].

При изучении клинических особенностей пациентов с ОКС и СД2, прошедших трех- и двухэтапную КР, не выявлено различий по ИМТ ($p=0,770$), распространенности ожирения ($p=0,756$), АГ ($p=1,000$), ХБП ($p=0,704$), БПА ($p=0,987$), перенесенных ИМ ($p=0,865$) и инсульта ($p=0,937$). Однако пациентов с СД как при трех, так и при двухэтапной КР отличали более высокие значения ИМТ, большая частота встречаемости ожирения, БПА, перенесенных ИМ и инсульта по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена.

Результаты работы отличаются от данных исследования Choe Y. et al. (2018), включившего 682 пациентов с перенесенным ИМ, в том числе 187 пациентов с СД2, прошедших трехэтапную КР. Исследуемые группы пациентов не различались по ИМТ (26 кг/м^2 с СД и 25 кг/м^2 без диабета, $p=0,933$), распространенности ДЛП ($34,1\%$ с СД и $39,3\%$ без диабета, $p=0,485$), курения ($54,5\%$ с СД и $42,9\%$ без диабета, $p=0,131$), однако встречаемость АГ была выше в группе пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без диабета ($64,3\%$ против $30,5\%$, $p<0,001$) [47].

При оценке неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов с диабетом и без диабета, перенесших ОКС, прошедших трехэтапную КР, частота развития ИМ ($1,9\%$ против $4,7\%$, $p=0,764$), ССС ($1,9\%$ против $3,1\%$, $p=0,855$), выполнения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда ($21,2\%$ против $9,4\%$, $p=0,129$) и достижения комбинированной конечной точки ($28,8\%$ против $17,2\%$, $p=0,203$) за период наблюдения не различалась.

Полученные результаты соответствуют данным национального регистра (Германия, 2009), с участием 1429 пациентов, в том числе 268 пациентов с диабетом, направленных в четыре реабилитационных центра Германии после ОКС [118]. В нем не выявлено различий в частоте развития ИМ ($2,9\%$ против $2,4\%$, $p=0,800$), ССС ($1,2\%$ против $1,5\%$, $p=0,900$) и

хирургической реваскуляризации миокарда (16% против 15%, $p=0,600$) в группах пациентов с диабетом и без диабета в течение 12 месяцев наблюдения. При сравнении прогностических показателей пациентов с СД2 в нашем исследовании и в регистре получены следующие данные: частота развития ИМ (1,9% против 2,9%, $p=0,900$), ССС (1,9% против 1,2%, $p=0,800$) и хирургической реваскуляризации миокарда (21,2% против 16%, $p=0,200$) оказались сопоставимы.

Также были проанализированы прогностические показатели отдельно при НС и ИМ в группах пациентов с СД2 и без него, прошедших трех- и двухэтапную КР. У пациентов после НС на фоне СД2 и без него при прохождении трехэтапной КР частота выполнения экстренной хирургической реваскуляризации миокарда за период наблюдения не различалась (22,7% против 10%, $p=0,386$), в то время как пациенты с сопутствующим СД2, миновавшие ранний стационарный реабилитационный этап, в дальнейшем чаще нуждались в экстренной хирургической реваскуляризации миокарда. Так среди пациентов с диабетом реваскуляризация требовалась в 16,2% случаев, а у пациентов без диабета необходимости в реваскуляризации не было ($p=0,036$). Частота достижения комбинированной конечной точки не отличалась в группах с СД2 и без него при прохождении трехэтапной КР (22,7% против 10%, $p=0,386$), однако, у пациентов, подвергнутых двухэтапной КР, частота развития комбинированной конечной точки была выше при наличии СД2 по сравнению с больными без него (27% против 5,6%, $p=0,031$). Случаев развития ССС и ИМ после НС в группах пациентов с СД2 типа и без диабета при прохождении трехэтапной КР зарегистрировано не было. При анализе прогностических показателей у пациентов после ИМ не было выявлено различий между группами трех- и двухэтапной КР на фоне СД2 и без него. Таким образом, прохождение трехэтапной КР у пациентов с НС и сопутствующим СД2 способствует улучшению долгосрочного прогноза за счет снижения потребности в экстренной хирургической реваскуляризации миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими и функциональными особенностями пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, находящихся на стационарном этапе, подвергнутых в дальнейшем трех- или двухэтапной кардиореабилитации, являются ожирение и другие коморбидные состояния, гипертриглицеридемия, многососудистое поражение коронарных артерий, ремоделирование миокарда левого желудочка по типу концентрической гипертрофии, снижение variability ритма сердца.
2. У пациентов с нестабильной стенокардией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС в 3 раза чаще, чем у больных без диабета, наступает комбинированная конечная точка за счет необходимости экстренной хирургической реваскуляризации миокарда, тогда как при инфаркте миокарда этого не наблюдается.
3. Факторами, ассоциированными с неблагоприятными отдаленными сердечно-сосудистыми событиями, у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа являются наличие трех и более сегментов коронарных артерий со значимыми стенозами, гипертриглицеридемия $>1,7$ ммоль/л, снижение variability ритма сердца $SDNN < 80$ мс, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. Предложенная математическая модель прогнозирования риска в течение 12 месяцев наблюдения обладает чувствительностью 88% и специфичностью 66%.
4. У пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа при двухэтапной кардиореабилитации в течение 12 месяцев в 4,4 раз чаще требуется экстренная хирургическая реваскуляризация миокарда и в 4,8 раз чаще наступает комбинированная конечная точка. Трехэтапная кардиореабилитация нивелирует негативное влияние сахарного диабета 2 типа на эти прогностические показатели.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ОКС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа необходимо персонализировать мероприятия, начиная с первого этапа кардиореабилитации при наличии значимого стенозирования сегментов коронарных артерий в количестве три и более, гипертриглицеридемии ($TG > 1,7$ ммоль/л), сниженной variability ритма сердца ($SDNN < 80$ мс), отсутствии хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, вследствие высокого у них риска развития последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. Для оценки прогноза развития последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в программы информационного обеспечения ввести расчет на госпитальном этапе полученной логит-модели, обладающей высокой чувствительностью (88%) и предсказующей точностью (84,17%). Если при расчете $p > 0,37$, то риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ОКС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа высокий, если $p < 0,37$, то низкий.
3. Для улучшения прогноза пациенты с ОКС и сахарным диабетом 2 типа должны быть подвергнуты трехэтапной кардиореабилитации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Важным направлением является разработка критериев эффективности проводимой кардиореабилитации с целью улучшения краткосрочного и долгосрочного прогноза у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа. Использование многофакторной модели прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа на госпитальном этапе может улучшить эффективность проводимой кардиореабилитации, что требует апробации на соответствующих пациентах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, М.А. Острый коронарный синдром при сахарном диабете / М.А. Алексеева, Э.У. Асымбекова // Клиническая физиология кровообращения. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 162-168.
2. Аронов, Д.М. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактики у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, В.Б. Красницкий // Кардиология. – 2015 – Т. 55, № 12. – С. 125-132.
3. Аронов, Д.М. Современное состояние и проблемы кардиореабилитации в России / Д.М. Аронов, Л.В. Козлова, М.Г. Бубнова // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 4-9.
4. 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.
5. Володина, К.А. История кардиореабилитации: от строгого 2-месячного постельного режима до скандинавской ходьбы / К.А. Володина, Р.М. Линчак, Е.Е. Ачкасов, Е.Н. Алаева, С.Д. Руненко, Е.В. Курбакова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 100-105.
6. Галстян, Г.Р. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии / Г.Р. Галстян, М.Ю. Гиляров // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 229-236.
7. Голиков, А.П. Факторы прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (по результатам регистра) / А. П. Голиков, С.А. Бернс, Р.И. Стрюк, Е.А. Шмид, А.А. Голикова, О.А. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – № 3. – С. 65-71.3
8. Голухова, Е. З. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий / Е.З. Голухова, Е.В. Кузнецова // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 406-413.
9. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1S. – С. 1-112.
10. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус

- 2017 год // И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144-159.
11. Демидова Т.Ю. Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2 типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога / Т.Ю. Демидова, О.В. Сусарева // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 24-28.
 12. Долецкий, А.А. Кардиореабилитация / А.А. Долецкий, А.В. Свет, Д.А. Андреев, Х. Санер // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. – 240 с.
 13. Друк, В.И. Сердечная недостаточность и СД 2 типа / В.И. Друк, Г.И. Нечаева // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 41.
 14. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 43-47.
 15. Жукова, Л.А. Особенности течения инфаркта миокарда и характер постинфарктных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Л.А. Жукова, Н.С. Андреева // «INNOVA». – 2016 – № 1. – С. 19-21.
 16. Космачева, Е.Д. Особенности кардиореабилитации пациентов с острым коронарным синдромом по данным их тотального регистра по Краснодарскому краю / Е.Д. Космачева, С.В. Кручинова, С.А. Рафф, В.А. Порханов // Доктор Ру. – 2017. – № 5. – С. 20-24.
 17. Макаров, Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолатова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 6-71.
 18. Марданов, Б.У. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам / Б.У. Марданов, В.Е. Пяк, М.Н. Корнеева, Э.Б. Ахмедова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 13-18.
 19. Мисюра, О.Ф. Организационные основы кардиореабилитации / О.Ф. Мисюра, В.Н. Шестаков, И.А. Зобенко, А.В. Карпухин, П.В. Александров, А.А. Горюнова // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 11-16.
 20. Петелина, Т.И. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / Т.И. Петелина, Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон, И.В. Еменева, Е.А. Горбатенко // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 194-200.

21. Погосова, Н.В. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (EuropeanCardiacRehabilitationDatabase – EuroCaReD) с участием 13 стран / Н.В. Погосова, О.Ю. Соколова, Ю.М. Юферева, И.В. Осипова, И.Н. Рямзина // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 2. – С. 49-55.
22. Руюткина, Л.А. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром коронарном синдроме / Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, А.К. Овсянникова // Медицинский совет. – 2016. – № 4. – С. 100-109.
23. Стронгин, Л.В. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома / Л.В. Стронгин, А.В. Бушуева, И.Г. Починка, С.Н. Ботова // Медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 174-177.
24. Удовиченко, О.В. Особенности цереброваскулярной болезни при сахарном диабете / О.В. Удовиченко, Д.О. Ладыгина, Е.Г. Чернова, А.В. Беляева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 184-193.
25. Цыганкова, Д.П. Механизмы кардиопротективных эффектов средиземноморской диеты / Д.П. Цыганкова, К.Е. Кривошапова // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 32-40.
26. Шляхто, Е. В. Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Шляхто, М.В. Шестакова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 9, № 149. – С. 99-103.
27. Эрлих, А.Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD) / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 27-37.
28. 2013 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / L. Ryden, P.J. Grant, S.D. Anker [et. al] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 3035-3087.
29. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet [et. al] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 267–315.
30. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Ponikowski, A. A. Voors, S.D. Anker [et. al] // Eur. Hear J. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.
31. 2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction

- in patients presenting with SR-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119-177.
32. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – P. 87-165.
33. Agashe, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus / S. Agashe, S. Petak // *Methodist Debaque Cardiovasc J.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 251-256.
34. Alonso, N. Pathogenesis, clinical features and treatment of diabetic cardiomyopathy / N. Alonso, P. Moliner P, D. Mauricio // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1067. – P. 197-217.71
35. Anderson, L. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease / L. Anderson, N. Oldridge, D.R. Thompson, A.D. Zwisler, K. Rees, N. Martin, R.S. Taylor R.S // *Am Coll Cardiol.* – 2016. – № 67. – C.1-12.
36. Banning, A.P. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents / A. P. Banning, S. Westaby, M. C. Morice, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1067-1075.
37. Basra, S.S. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction / S.S. Basra, S.S. Virani, D. Paniagua, B. Kar, H. Jneid // *Heart Fail Clin.* – 2016. – 12, № 1. – P. 31-38.
38. Benichou, T. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / T. Benichou, B. Pereira, M. Mermillod, I. Tauveron, D. Pfabigan, S. Maqdasy, F. Dutheil // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. 1-19.
39. Berger, J.S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of acute coronary syndrome / J.S. Berger // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 457-472.
40. Bergerot, C. Diastolic function deterioration in type 2 diabetes mellitus: predictive factors over a 3-year follow-up / C. Bergerot, E.S. Davidsen, C. Amaz, H. Thibault, M. Altman, A. Bellaton, P. Moulin, G. Derumeaux, L. Ernande // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 67-73.
41. Bissinger, A. Cardiac autonomic neuropathy: why should cardiologists care about that? / A. Bissinger // *J Diabetes Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-9.
42. Bouthoorn, S. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / S. Bouthoorn, G. B. Valstar, A. Gohar, H.M. den Ruijter, H.B. Reitsma, A.W. Hoes, F.H. Rutten // *Diab Vasc Dis Res.* – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 477-493.

43. Breder, I.S. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients / I.S. Breder, A.S. Sposito // *Rev Assoc Med Bras* (1992). – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 56-60.
44. 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 metaanalysis of 6 randomized controlled trials / P. K. Bundhun, Z. J. Wu, Meng Hua Chen Bundhun, et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 1-10.
45. Buntaine, A.J. Revascularization strategies in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome / A.J. Buntaine, B. Shah, J.D. Lorin, S.P. Sedlis // *Curr Cardiol Rep.* – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 79.
46. Cho, N.H. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N.H. Cho, J.E. Shaw, S. Karuranga, Y. Huang, J.D. da Rocha Fernandes, A.W. Ohlrogge, B. Malanda // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2018. – Vol. 138. – P. 271-281.
47. Choe, Y. Improvement of exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus during cardiac rehabilitation / Y. Choe, J.Y. Han, I.S. Choi, H.K. Park // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2018. – Vol. 54, № 6. – P. 981-983.
48. Clarke, G.D. Impaired left ventricular diastolic function in T2DM patients is closely related to glycemic control / G.D. Clarke, M. Molina-Wilkins, C. Solis-Herrera, V. Mendez, A. Monroy, E. Cersosimo, R.Y. Chilton, M. Abdul-Ghani, R.A. DeFronzo // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. e00014.
49. Deepti, S. Assessment of asymptomatic ischemic heart disease using stress myocardial perfusion imaging in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Deepti, A. Roy, C.D. Patel, N. Tandon, N. Naik, S. Singh, G. Sharma, V.K. Bahl // *Indian Heart J.* – 2018. – № 3. – P. 157-160.
50. Donahoe, S.M. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes / S.M. Donahoe, G.C. Stewart, C.H. McCabe, S. Mohanavelu, S.A. Murphy, C.P. Cannon, E.M. Antman // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, № 7. – P. 765-775.
51. Dong, X. Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a meta-analysis, including 10 856 279 individuals and 106 703 acute coronary syndrome events / X. Dong, R. Cai, J.Sun, K. Huang, P. Wang, H. Sun, S. Tian, S.Wang // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 1-10.
52. Einarson, T.R. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T.R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U.H. Panton // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 83.

53. Esposito, K. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits / K. Esposito, M.I. Maiorino, G. Bellastella, D.B. Panagiotakos, D. Giugliano // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 56, № 1. – P. 27-32.
54. Fanari, Z. Meta-analysis of three randomized controlled trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention using drug-eluting stenting in patients with diabetes / Z. Fanari, S.A. Weiss, W. Zhang // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P.1002-1007.
55. Farkouh, M.E. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes / M. E. Farkouh, M. Domanski, L.A. Sleeper [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367, № 25. – P. 2375-2384.
56. Fokkema, M.L. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) / M.L. Fokkema, S.K. James, P. Albertsson [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61, № 12. – P. 1222–1230.
57. Franklin, K. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events / K. Franklin, R.J. Goldberg, F. Spencer [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2004. – Vol. 164, № 13. – P. 1457-1463.
58. Giustino, G. Surgical revascularization versus percutaneous coronary intervention and optimal medical therapy in diabetic patients with multi-vessel coronary artery disease / G. Giustino, G.D. Dangas // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 306-315.
59. Grabowski, M. Risk factors for adverse outcomes of patients with acute coronary syndrome: single-centre experience with long-term follow-up of treated patients / M. Grabowski, K.J. Filipiak, G. Opolski, R. Glowczynska, M. Gawalko, P. Balsam, A. Cacko, Z. Huczek, G. Karpinski, R. Kowalik, F. Majstrak, J. Kochman // *Kardiologia Pol.* – 2018. – Vol. 76, № 5. – P. 881-888.
60. Guasch-Ferre, M. Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes: a narrative review of the evidence / M. Guasch-Ferre, J. Merino, Q. Sun, M. Fito, J. Salas-Salvado // *Oxid Med Cell Longev*. – Vol. 2017. – P. 1-16.
61. Hamasaki, H. Interval exercise therapy for type 2 diabetes / H. Hamasaki // *Curr Diabetes Rev*. – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 129-137.
62. Humaidi, G. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients / G. Humaidi, I. Sarikaya, A.H. Elgazzar, A. Owunwanne // *J Saudi Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 3-8.
63. Imam, M.H. Heart rate independent QT variability component can detect subclinical cardiac autonomic neuropathy in diabetes / M.N. Imam, C.K. Karmakar, A.H. Khandoker, H.F.

- Jelinek, M. Palaniswami // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 928-931.
64. Jia, G. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy / G. Jia, V. G. DeMarco, J.R. Sowers // *Nat Rev Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 144-153.
65. Jimenez-Navarro, M.F. Benefits of cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention / M.F. Jimenez-Navarro, F. Lopez-Jimenez, L.M. Perez-Belmonte // *Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1-8.
66. Jin, J. Cardiovascular autonomic neuropathy is an independent risk factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes / J. Jin, W. Wang, L. Zhu, T. Gu, Q. Niu, P. Li, Y. Bi, D. Zhu // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-6.
67. Jorgensen, P.G. Impact of type 2 diabetes and duration of type 2 diabetes on cardiac structure and function / P. G. Jorgensen, M. T. Jensen, R. Mogelvang, T. Fritz-Hansen, S. Galatius, T. Biering-Sorensen, H. Storgaard, T. Vilsboll, P. Rossing, J.S. Jensen // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 114-121.
68. Kappetein, A.P. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial / A.P. Kappetein, S. J. Head, M.C. Morice [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 1006-10013.
69. Kapur, A. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDiA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial / A. Kapur, R.J. Hall, I.S. Malik [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 432-440.
70. Katsiki, N. Cardiovascular disease prevention strategies for type 2 diabetes mellitus / N. Katsiki, F. Purrello, C. Tsioufis, D.P. Mikhailidis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1243-1260.
71. Katsiki, N. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart / N. Katsiki, N. Tentolouris, D. P. Mikhailidis // *Curr Opin Cardiol.* – 2017. – № 32. – P. 1-8.
72. Khaledi, M. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies / M. Khaledi, F. Haghighatdoost, A. Feizi, A. Aminorroaya // *Acta Diabetol.* – 2019. – Vol. 1. – P. 1-20.
73. Kirkwood, B.R. *Essential medical statistics* / B.R. Kirkwood, J. A. Sterne // Blackwell Science, 2003. – 501 p.

74. Koskinas, K.C. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity patient-level pooled analysis of 6081 patients / K.C. Koskinas, George C.M. Siontis, R. Piccolo // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 1-10.
75. Kumar, A.S. Structured exercise program on foot biomechanics and insulin resistance among people living with type 2 diabetes with and without peripheral neuropathy / A.S. Kumar, A.Hazari1, A.G. Maiya, B.A. Shastry, S.K. Nagiri // *Diabetes Mellitus.* – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. 53-61.
76. Lai, C.C. One-year cardiovascular outcomes of drug-eluting stent versus bare-metal stent implanted in diabetic patients with acute coronary syndrome / C.C. Lai, T.H. Lin, H.K. Yip, C.P. Liu, A.H. Li, K.G. Shyu, S.C. Chang, G.Y. Mar // *J Chin Med Assoc.* – 2016. – Vol. 79, № 5. – P. 239-247.
77. Lancellotti, P. Cardiac rehabilitation, state of the art 2017 / P. Lancellotti, A. Ancion, L. Pierard // *Rev Med Liege.* – 2017. – Vol. 72, № 11. – P. 481-487.
78. Lear, S.A. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study / S.A. Lear, W. Hu, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – P. 2643-2654.
79. Lee, W.S. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going / W.S. Lee, J. Kim // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 404-421.
80. Lettino, M. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes / M. Lettino, P. Andell, U. Zeymer [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. 198-213.
81. Liao, F. Effect of exercise on risk factors of diabetic foot ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Liao, R. An, F. Pu, S. Burns, S. Shen, Y.K. Jan // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2019. – Vol. 98, № 2. – P. 103-116.
82. Lorenzo-Almoros, A. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy / A. Lorenzo-Almoros, J. Tunon, M. Orejas, M. Cortes, J. Egido, O. Lorenzo // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 28.
83. Luthra, S. Systematic review of therapies for stable coronary artery disease in diabetic patients // S. Luthra, M.M. Leiva-Juarez, D.P. Taggart // *Ann Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. 2383-2397.
84. Malmberg, K. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction / K. Malmberg, S. Yusuf, H. C. Gerstein et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 1014-1019.

85. McGuire, D. K. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes Findings from the GUSTO-IIb Study / D. K. McGuire, H. Emanuelsson, C. B. Granger et al. // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol. 21, № 21. – P. 1750-1758.
86. Melmer, A. The role of physical exercise in obesity and diabetes / A. Melmer, P. Kempf, M. Laimer // *Praxis (Bern 1994)*. – 2018. – Vol. 107, № 17-18 – P. 971-976.
87. Naito, R. Coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus / R. Naito, K. Miyauchi // *Int Heart J*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 475-480.
88. Noh, M. Impact of diabetes duration on heart failure in Korean patients without clinical cardiovascular disease / M. Noh, H. Kwon, C.H. Jung, S.W. Lee, J.Y. Lee, M.J. Kim, Y. Han, T.W. Kwon, Y.P // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 9. – P. e14742.
89. Norhammar, A. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization / A. Norhammar, K. Malmberg, E. Diderholm [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 4. – P. 585-591.
90. Palacios, O.M. Diet and prevention of type 2 diabetes mellitus: beyond weight loss and exercise / O.M. Palacios, M. Kramer, K.C. Maki // *Expert Rev Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 1-12.
91. Pan, B. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis / B. Pan, L. Ge, Y.Q. Xun, Y.J. Chen, C.Y. Gao, X. Han, L.Q. Zuo, H.Q. Shan, K.H. Yang, G.W. Ding, J.H. Tian // *Int J Behav Nutr Phys Act*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 72.
92. Park, J. Subclinical left ventricular diastolic dysfunction and incident type 2 diabetes risk: the Korean Genome and Epidemiology Study / J. Park, J. Kim, S.H. Kim [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 36.
93. Paruchuri, V. Food as medicine for secondary prevention of cardiovascular events following an acute coronary syndrome / V. Paruchuri, J. Gaztanaga, V. Rambhujun, R. Smith, M.E. Farkouh // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. – 611-616.
94. Pesah, E. A review of cardiac rehabilitation delivery around the world / E. Pesah, M. Supervia, K. Turk-Adawi, S.L. Grace // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 267-280.
95. Picard, F. Diabetes Mellitus a prothrombotic disease / F. Picard, J. Adjedj, O. Varenne // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 385-392.
96. Ramanathan, K. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes / K. Ramanathan, J.G. Abel, J.E. Park, A. Fung, V.

- Mathew, C.M. Taylor, G.B. Mancini, M. Gao, L. Ding, S. Verma, K.H. Humphries, M.E. Farkouh / *Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 24. – P. 2995-3006.
97. Roe, M.T. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention / M.T. Roe, J. C. Messenger, W.S. Weintraub, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 254-263.
98. Sato, J.A. Randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control / J.A. Sato, A. Kanazawa, S. Makita [et al.] // *Clin Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 992-1000.
99. Savonitto, S. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes (randomized trial) / S. Savonitto, N. Morici, A. Nozza [et al.] // *Diabetes and Vascular Disease Research.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 14-23.
100. Scicali, R. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes / R. Scicali, A. Di Pino, V. Ferrara, F. Urbano, S. Piro, A.M. Rabuazzo, F. Purrello // *Acta Diabetol.* – 2018. – Vol. 55, № 3. – P. 209-218.
101. Seferovic, P.M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P.M. Seferovic, W.J. Paulus // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 27. – P.1-13.
102. Silvain, J. Biomarkers of thrombosis in ST-segment elevation myocardial infarction: a substudy of the ATOLL trial comparing enoxaparin versus unfractionated heparin / J. Silvain, S.A. O'Connor, Y. Yan [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 503-511.
103. Sinnaeve, P.R. One-year and longer dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a Belgian position paper / P.R. Sinnaeve, W. Desmet, O. Descamps, S. Gevaert, G. De Backer, P. Kolh, M. Vrolix, P. Van De Borne, A. De Meester, M. Claeys, C. Beauloye // *Acta Cardiol.* – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 19-27.
104. Sluik, D. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis / D. Sluik, B. Buijsse, R. Muckelbauer, et al. // *Arch Intern Med.* – 2012. – Vol. 172, № 17. – P. 1285-1295.
105. Spallone, V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet / V. Spallone // *Diabetes Metab J.* – Vol. – 43, № 1. – P. 3-30.
106. Spöndlin, J. Comparative effectiveness and safety of antiplatelet drugs in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome / J. Spöndlin, J.J. Gagne, J.J. Lewey, E. Paterno, S. Schneeweiss, R.J. Desai // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2018. – Vol. 27, № 12. – P. 1361-1370.

107. Sudhir, P.M. Advances in psychological interventions for lifestyle disorders: overview of interventions in cardiovascular disorder and type 2 diabetes mellitus / P.M. Sudhir // *Curr Opin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 346-351.
108. Swoboda, P.P. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure / P. P. Swoboda, A. K. McDiarmid, B. Erhayiem, D.P. Ripley, L.E. Dobson, P. Garg, T.A. Musa, K.K. Witte, M.T. Kearney, J.H. Barth, R. Ajjan, J.P. Greenwood, S. Plein // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 1-12.
109. Swoboda, P.P. Screening tool for the detection of silent myocardial infarction in patients with type 2 diabetes / P.P. Swoboda, A.K. McDiarmid, B. Erhayiem, P. Haaf, A. Kidambi, G.J. Fent, L.E. Dobson, T.A. Musa, P. Garg, G.R. Law, M.T. Kearney, J.H. Barth, R. Ajjan, J.P. Greenwood, S. Plein // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 101, № 9. – C. 3316-3323.
110. Teo, S. Exercise timing in type 2 diabetes mellitus: A systematic review / S. Teo, J.A. Kanaley, K.J. Guelfi, S.B. Cook, J.J. Hebert, M.R. Forrest, T.Y. Fairchild // *Med Sci Sports Exerc*. – 2018. – Vol. 50, №12. – P. 2387-2397.
111. Thompson, P.D. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition / P.D. Thompson, R. Arena, D. Riebe, L.S. Pescatello // *Curr Sports Med Rep*. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 215-217.
112. Timmer, J.R. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus. Results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis–2 trial / J. R. Timmer, J. P. Ottervanger , Menko-Jan de Boer [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2007. – Vol. 167, № 13. – P. 1353-1359.
113. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar // *EurHeart J*. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232-3245.
114. Valensi, P. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study / P. Valensi, A. Avignon, A. Saitan, B. Chanu, M.T. Nguyen, E. Cosson // *Cardiovasc Diabetol*. – 2016. - № 15. – P. 104.
115. Valensi, P. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: diagnostic challenge in type 2 diabetes / P. Valensi, C. Meune // *Herz*. – 2019. – № 2. – P. 1-8.

116. Verges, B. Management of hyperglycemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of an acute coronary syndrome / B. Verges // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 865-870.
117. Verges, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? / B. Verges // *Deabetologia.* – 2015. – Vol. 58, № 5. – P. 886-889.
118. Voller, H. Secondary prevention of diabetic patients with coronary artery disease in cardiac rehabilitation: risk factors, treatment and target level attainment / H. Voller, R. Reibis, D. Pittrowb, et al // *J Am Heart Assoc.* – 2009. – Vol. 25, № 4. – P. 879-890.
119. Wang, Y. Diagnosis of nonischemic stage B heart failure in type 2 diabetes mellitus: optimal parameters for prediction of heart failure / Y. Wang, H. Yang, Q. Huynh, M. Nolan, K. Negishi, T.H. Marwick // *ACC Cardiovasc Imaging.* – Vol. 11, № 10. – P. 1390-1400.
120. Witzenbichler, B. Paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial / B. Witzenbichler, J. Wohrle, G. Guagliumi [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 4, № 2 – P. 130-138.
121. Woodfield, S.L. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The GUSTO-I Experience / S.L. Woodfield, C.F. Lundergan, J.S. Reiner [et al.] // *JACC.* – 1996. – Vol. 28, № 7. – P. 1661-1669.
122. Xia, T.L. Efficacy of different types of exercise-based cardiac rehabilitation on coronary heart disease: a network meta-analysis / T.L. Xia, F.Y. Huang, Y. Peng, B.T. Huang, X.B. Pu, Y. Yang, H. Chai, M. Chen // *J Gen Intern Med.* – 2018. – Vol. 33, № 12. – P. – 2201-2209.
123. Yadava, S.K. Prevalence of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus / S.K. Yadava, N. Dolma, G. Lamichhane, N. Poudel, M. Barakoti, D.B. Karki // *Kathmandu Univ Med J.* – 2017. – Vol. 15, № 59. – P. 212-216.
124. Yang, S.H. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in diabetics with coronary artery disease / S.H. Yang, Y. Du, X.L. Li, Y. Zhang, S. Li, R.X. Xu, C.G. Zhu, Y.L. Guo, N.Q. Wu, P. Qing, Y. Gao, C.J. Cui, Q. Dong, J. Sun, J.J. Li // *Am J Med Sci.* – 2017. – Vol. 354, № 2. – P. 117-124.
125. Zeitouni, M. Anticoagulation in acute coronary syndrome-state of the art / M. Zeitouni, M. Kerneis, T. Nafee, J.P. Collet, J. Silvain, G. Montalescot // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2018. – Vol. 60, № 4-5. – P. 508-513.
126. Zoppini, G. Evidence of left atrial remodeling and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus with preserved systolic function / G. Zoppini, S. Bonapace, C.

Bergamini, A. Rossi, M. Trombetta, L. Lanzoni, L. Bertolini, L. Zenari, E. Bonora, G. Targher
// Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 1026-1032.