

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМ. А.Н. БАКУЛЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НАЗАРОВ АФАНАСИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЯМОЙ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС В
СОЧЕТАНИИ С ИНСУЛИНОЗАВИСИМОЙ ФОРМОЙ СД 2 ТИПА**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.15 - СЕРДЕЧНАЯ-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

СИГАЕВ ИГОРЬ ЮРЬЕВИЧ

Москва 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<u>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</u>	<u>4 - 6</u>
<u>ВВЕДЕНИЕ</u>	<u>7 - 15</u>
<u>ГЛАВА 1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)</u>	<u>16 - 54</u>
<u>1.1 Эпидемиология и прогноз сахарного диабета</u>	<u>16 - 19</u>
<u>1.2 Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа</u>	<u>19 - 27</u>
<u>1.3 Особенности проведения инсулинотерапии при СД 2 типа</u>	<u>27 - 38</u>
<u>1.4 Реваскуляризация миокарда у больных ИБС и СД 2 типа</u>	<u>39 - 54</u>
<u>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</u>	<u>55 - 81</u>
<u>2.1 Характеристика клинического материала</u>	<u>57- 60</u>
<u>2.2 Методы обследования пациентов</u>	<u>60 - 67</u>
<u>2.2.1 Диагностика сахарного диабета</u>	<u>60 - 62</u>
<u>2.2.2 Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы</u>	<u>62 – 63</u>
<u>2.2.3 Методы исследования</u>	<u>63 - 67</u>
<u>2.3 Методы выполнения открытых кардиохирургических вмешательств</u>	<u>67 - 74</u>
<u>2.3.1 Критерии отбора на операцию ОРСАВ</u>	<u>68</u>
<u>2.3.2 Проведение аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением</u>	<u>69 – 71</u>
<u>2.3.3 Особенности анестезиологического пособия для пациентов с Д 2 типа и коррекция гипергликемии при проведении кардиохирургических вмешательств</u>	<u>78 –74</u>
<u>2.4 Послеоперационный период</u>	<u>75 - 79</u>
<u>2.5 Методические особенности сравнительного анализа результатов операций</u>	<u>79 - 80</u>
<u>2.6 Статистическая обработка данных</u>	<u>81</u>

<u>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</u>	<u>82 - 115</u>
<u>3.1 Клинико-демографические характеристики и анамнестические данные больных</u>	<u>82- 87</u>
<u>3.2 Анализ анатомических характеристик поражения коронарного русла у пациентов по данным коронарной ангиографии</u>	<u>88 -90</u>
<u>3.3 Анализ тактики хирургического лечения больных и особенностей оперативного вмешательства</u>	<u>90 -96</u>
<u>3.4 Динамика средних значений гликемии в исследуемых группах в целом и в зависимости от варианта хирургического лечения</u>	<u>96 -103</u>
<u>3.5 Анализ частоты развития послеоперационных осложнений и факторов их прогноза</u>	<u>104– 109</u>
<u>3.6 Анализ предикторов исхода и инфекционно-воспалительных осложнений у больных с сахарным диабетом</u>	<u>109 – 112</u>
<u>3.7 Сравнение результатов хирургического лечения у больных ИБС в сочетании с инсулинозависимой формой СД 2 типа, перенесших АКШ на остановленном сердце (АКШ-ИК) и АКШ в условиях вспомогательного кровообращения (АКШ-ВИК)</u>	<u>113 – 115</u>
<u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u>	<u>116– 128</u>
<u>ВЫВОДЫ</u>	<u>129 - 130</u>
<u>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</u>	<u>131 - 132</u>
<u>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</u>	<u>133 - 159</u>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АСТ - аспаратаминотрансфераза

БПВ - большая подкожная вена

ДИ - доверительный интервал

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЗСД - инсулинозависимый сахарный диабет

ИК - искусственное кровообращение

ИКД - инсулин короткого действия

ИМ - инфаркт миокарда

ИНСД - инсулиннезависимый сахарный диабет

ИР - инсулинорезистентность

ИТ - инсулинотерапия

КАГ - коронароангиография

КФК - креатинфосфокиназа

КШ - коронарное шунтирование

ЛВГА - левая внутренняя грудная артерия

ЛЖ - левый желудочек

ЛКА - левая коронарная артерия

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛС - лекарственные средства

МИ - мозговой инсульт

МС - метаболический синдром

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОКС - острый коронарный синдром

ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения

ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХС - общий холестерин

ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь

ППГ - постпрандиальная гликемия

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты

СД - сахарный диабет

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

ФК - функциональный класс

ФХКП - фармакохолодовая кардиоплегия

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ХС - холестерин

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦВД - центральное венозное давление

ЧКВ - чрескожное вмешательство

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

АСС- Американский кардиологический колледж

АДА - Американская диабетическая ассоциация

АНА - Американская ассоциация сердца

BVS - биоабсорбируемые стенты

ОРСАВ - аортокоронарное шунтирование без использования аппарата
искусственного кровообращения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Увеличение распространенности сахарного диабета (СД) наряду с высоким уровнем заболеваемости болезнями системы кровообращения сопровождается в настоящее время закономерным возрастанием количества пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС) с коморбидным СД [Бородашкина С.Ю. и др., 2017; Подолинский С.Г. и др., 2008; Дедов И.И., Терехин С.А., 2010; Badour S.A. et al., 2017; Ferreiro J.L., Angiolillo D.J., 2011]. Среди больных, нуждающихся в прямой реваскуляризации миокарда, доля пациентов с СД достигает до 30–40% [Керен М.А. и др., 2015; ESC Guidelines., 2013]. При многососудистом поражении коронарного русла оптимальной тактикой хирургического лечения остается коронарное шунтирование (КШ), что подтверждается результатами ряда рандомизированных клинических исследований, например, данными исследования FREEDOM, итогами опубликованных мета-анализов [Fanari Z. et al., 2014; Nakeem A. et al., 2013; Huang F. et al., 2014; Kuhl J. et al., 2016]. Однако отдаленные результаты хирургического лечения ИБС у пациентов с СД хуже по сравнению с таковыми при отсутствии у больных признаков нарушений углеводного обмена [Gaudino M. et al., 2017; Li Z. et al., 2015]. Это способствует активному проведению исследований, направленных на выявление патогенетических механизмов и факторов прогноза эффективности лечения больных СД, которым требуется реваскуляризация миокарда.

При сочетании ИБС и СД наблюдается более выраженное, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, прогрессирование некоронарного атеросклероза. В свою очередь периферический атеросклероз повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений после

вмешательства [Байчурин Р.К. и др., 2016; Сумин А.Н. и др., 2015; Lopez-de-Andres A. et al., 2014]. Отмечают худшие отдаленные результаты КШ больных с СД, например, в исследовании Zhang H. et al (2014) при анализе результатов КШ у 9240 больных СД значения всех параметров у этих больных были хуже соответствующих показателей у пациентов без признаков нарушения углеводного обмена, при этом наличие СД было ассоциировано со статистически достоверно более высоким уровнем летальных исходов, больших сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных событий. Установленные к настоящему времени закономерности разные авторы связывают с такими факторами, как наличие тромбоцитарной дисфункции [Ferreiro J.L., Angiolillo D.J., 2011], инфекционные осложнения в области периперационной раны [Сумин А.Н. et al., 2012], более высокая частота развития дисфункции почек [Koochemeshki V. et al., 2013] и окклюзии шунтов [Ярбеков Р.Р. и др., 2015; Sun Y. et al., 2014]. В ряде исследований показано, что одной из таких причин может быть более быстрое прогрессирование некоронарного атеросклероза у больных с СД [Байракова Ю.В. и др., 2013; Karpstein A.P. et al., 2013]. При этом в качестве дополнительного триггерного фактора может выступать системная воспалительная реакция организма на вмешательство, в данном случае - на коронарное шунтирование. Такого рода реакция у больных с СД может быть более выраженной при выполнении коронарного шунтирования [Сумин А.Н. et al., 2012; Ferreiro J.L., Angiolillo D.J., 2011].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время продолжается активный поиск путей улучшения результатов реваскуляризации миокарда у больных СД. Общеизвестно, что у данной категории пациентов при выполнении КШ необходимой является своевременная диагностика нарушений углеводного обмена и максимальная их компенсация до выполнения вмешательства, а также контроль гликемии в периперационном периоде [Munnee K. et al., 2016; Nystrom T. et al., 2017]. Установлено значительное влияние на развитие сердечно-сосудистых

осложнений не только при наличии СД, но также при нарушенной толерантности к глюкозе по сравнению с больными с нормогликемией [Karakoyun S. et al., 2016; Petursson P. et al., 2013]. Повышение уровня гликированного гемоглобина рассматривается в качестве потенциального предиктора риска летального исхода и осложнений при выполнении КШ независимо от предыдущего диабетического статуса. Так, было показано, что риск неблагоприятного исхода операции увеличивается в 4 раза при значении HbA1c 8,6% и выше [Tennyson C. et al., 2013]. Повышение уровня этого показателя до 10% и более выступает в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений после хирургического лечения ишемической болезни сердца [Pevni D. et al., 2017; Subramaniam B. et al., 2014; Taggart D.P., 2016].

Определенные надежды специалисты продолжают связывать с выполнением стентирования коронарных артерий у данного контингента больных при наличии многососудистого поражения, при этом широко применяются новые поколения стентов с лекарственным покрытием. В качестве другой возможности улучшения исходов реваскуляризации у больных с СД рассматривается гибридная реваскуляризация миокарда. [Petursson P. et al., 2013; Romaguera R. et al., 2016]. В целом большинство авторов на сегодняшний день сходятся в том, что для улучшения результатов КШ у больных с СД требуется не только его максимальная компенсация до операции и тщательный контроль гликемии в периоперационном периоде [Kowalczuk-Wieteska A.M. et al., 2016; Lipton J.A. et al., 2013; Santos J.M. et al., 2015], но и мероприятия по профилактике прогрессирования атеросклероза. Поиск таких подходов остается предметом углубленных междисциплинарных исследований последних лет. В то же время остается нерешенным ряд вопросов, в частности четко не определены подходы к выбору метода реваскуляризации миокарда у больных с инсулинозависимой формой СД 2 типа, не регламентирован алгоритм предоперационного обследования, до конца не выяснена значимость ряда характеристик у данной

категории пациентов как факторов риска исхода хирургического лечения ИБС и развития ранних послеоперационных осложнений.

Вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности дальнейшего комплексного изучения проблемы оптимизации хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы: оценить эффективность и оптимизировать результаты операции прямой реваскуляризации миокарда у больных с инсулинозависимой формой сахарного диабета 2 типа.

Задачи исследования:

1. Определить основные осложнения, возникающие у пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа в раннем послеоперационном периоде.
2. Оценить ближайшие результаты АКШ у больных с инсулинозависимой формой СД 2 типа и выявить основные факторы риска развития осложнений госпитального периода у данной группы пациентов.
3. Сопоставить ближайшие результаты реваскуляризации миокарда, выполненных у двух групп пациентов с СД 2 типа, контроль гликемии которых осуществлялся в первой группе инсулинотерапией, во второй группе - таблетированными сахаропонижающими препаратами.
4. Определить наиболее оптимальный метод выполнения АКШ у пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа.

Научная новизна

Впервые показано, что у значительного количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа инсулинопотребным течением заболевания на догоспитальном этапе не достигаются удовлетворительные показатели гликемии, что в свою очередь является причиной увеличения риска оперативного вмешательства по EuroSCORE.

Продемонстрировано, что больные с инсулинозависимым СД 2 типа имеет место более тяжелое поражение коронарного русла, проявляющееся

многососудистым и многоуровневым поражением коронарных артерий, более частым выявлением окклюзии, гемодинамически значимых поражений ствола ЛКА, выраженного кальциноза артерий, а также поражением дистального русла.

Впервые охарактеризована тенденция к более высокой частоте осложнений послеоперационного течения у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом после выполнения операции аортокоронарного шунтирования. При этом показано, что увеличение уровня гликемии свыше 10 ммоль/л в послеоперационном периоде ассоциировано с повышением риска развития различных осложнений.

Охарактеризованы предикторы развития инфекционно-воспалительных осложнений: ожирение, декомпенсация сахарного диабета на момент поступления в стационар, женский пол, возраст старше 70 лет, а также наличие инсулинозависимого сахарного диабета.

В ходе анализа исходов операций АКШ в зависимости от методики проведения оперативного вмешательства было выявлено, что наиболее оптимальным методом выполнения операции АКШ у пациентов с ИЗСД является в условиях работающего сердца с поддержкой вспомогательного искусственного кровообращения.

Впервые обосновано, что основным тактическим принципом выполнения аортокоронарного шунтирования у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом должна быть минимизация травматизации тканей с целью снижения данного риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты и проведенный их анализ позволяет оптимизировать тактику лечения больных ИБС и определить предсказующую ценность инсулинозависимого течения СД 2 типа в отношении развития послеоперационных осложнений.

Обоснована необходимость мультидисциплинарного подхода к предоперационному обследованию пациентов с сахарным диабетом 2 типа с

обязательной консультацией врачом-эндокринологом, необходимой коррекцией терапии и лечением сопутствующей патологии в соответствии с рекомендациями специалистов.

Показано, что у больных с ИЗСД по возможности целесообразной является отсрочка выполнения вмешательства до достижения оптимальных значений HbA1c.

Разработаны рекомендации по профилактике послеоперационных осложнений, в частности, обосновано, что у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом в раннем послеоперационном периоде следует поддерживать уровень послеоперационной гликемии в диапазоне 120-200 мг/дл (7-11 ммоль/л).

Учитывая диффузный характер поражения коронарных артерий свойственный для пациентов с ИЗСД в данном случае предпочтительнее выполнение операции АКШ в условиях работающего сердца с поддержкой вспомогательного искусственного кровообращения.

Внедрение в практику

Результаты диссертации внедрены в практику в отделении хирургического лечения сочетанных поражений коронарных и магистральных артерий, отделении хирургического лечения ИБС и малоинвазивной хирургии, отделении хирургического лечения ишемической болезни сердца НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Группа больных с инсулинопотребным течением заболевания характеризуется неблагоприятным предоперационным статусом обусловленное хронической гипергликемией на фоне неудовлетворительного контроля гликемии на догоспитальном этапе с неизбежным развитием диабет ассоциированных осложнений. Полученные данные показывают, что у значительного количества больных на догоспитальном этапе не были достигнуты удовлетворительные показатели гликемии, т.е. они не получали адекватного лечения СД и, по-видимому, достаточно долго находились в

декомпенсированном состоянии, что обуславливает в свою очередь развитие ряда неблагоприятных факторов и является причиной увеличения риска оперативного вмешательства по EuroSCORE.

2. При сравнительном анализе коронароангиографий было показано, что группа больных с инсулинозависимым СД 2 типа имеет более тяжелое поражение коронарного русла, а именно, многососудистое и многоуровневое поражение коронарных артерий, более частое выявление окклюзии, гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА, а также, выраженный кальциноз артерий, поражение дистального русла.

3. ИЗСД не является фактором риска развития таких ближайших послеоперационных осложнений, как летальный исход, ИМ, ОНМК, легочные осложнения.

4. Наличие инсулинопотребного течения заболевания приводит к выраженной декомпенсации углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде что является причиной тенденции к более осложненному течению по сравнению с общей популяцией больных СД, а также является установленным предиктором развития инфекционных осложнений и становится причиной расширения сроков госпитализации больных после операции.

5. Определена четкая связь в развитии осложнений и повышением уровня гликемии более 14 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде. Помимо инсулинозависимого течения установлены следующие предикторы инфекционно-воспалительных осложнений у больных диабетом — это ожирение, женский пол, декомпенсированное течение СД 2 типа на момент поступления в стационар, периферический атеросклероз.

6. АКШ на работающем сердце в условиях вспомогательного искусственного кровообращения - методика хирургической реваскуляризации миокарда, результаты которой превосходят результаты АКШ на остановленном сердце в условиях ИК, ФХКП и гипотермии у пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа.

7. Выбор оптимального условия проведения АКШ зависит прежде всего от предоперационного статуса пациента с инсулинозависимой формой СД 2 типа и сократительной способности миокарда.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов, ежегодных сессиях НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2014-2016 г.г.).

Работа апробирована 13.03.2019 г. на объединенной научной конференции отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий, отделения хирургического лечения ИБС и малоинвазивной хирургии, отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, отделения реконструктивной хирургии приобретенных пороков сердца, отделения рентгенохирургических, электрофизиологических методов исследования и лечения и пробации новейших технологий, отделения хирургии артериальной патологии ФГБУ «НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева» Минздрава РФ (протокол № 26 от 13 марта 2019 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и хирургическом лечении 198 больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование. Автор освоил методы, использованные в работе, осуществил статистическую обработку и анализ полученных данных, им были

сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту научных исследований

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия».

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 203 библиографических источника, в том числе 60 отечественных и 143 иностранных публикации.

ГЛАВА 1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология и прогноз сахарного диабета

Сахарный диабет представляет собой широко распространенное заболевание, заболеваемость которым в мире неуклонно возрастает. На сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) приходится 85-95% всех случаев диабета в экономически развитых странах, при этом в развивающихся государствах и странах с низким уровнем жизни данный показатель может быть выше [Колуэлл Дж. А., 2007; Alberti K. et al., 1997].

Еще 20 лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн. человек, тогда как к 2014 г. число таких больных достигло 387 млн. и составило 8,3% взрослого населения, 80% из которых проживают в бедных и развивающихся странах [IDF Diabetes Atlas., 2014].

Последние эпидемиологические данные по СД в Российской Федерации, полученные при выполнении Федеральной целевой программы ГРСД «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007 - 2012 годы», свидетельствуют, что на 01.01.2013 г. в России было зарегистрировано 3,549 млн. больных СД (таблица 1.1).

Число больных СД в России по данным Государственного регистра на 01.01.2013 г.

СД 1 типа		СД 2 типа	
Дети	18384	Дети	388
Подростки	8934	Подростки	293
Взрослые	289285	Взрослые	3231919
Всего	316603	Всего	3232600
Всего больных СД: 3549203			

Согласно данным ГРСД в 2014 г. было отмечено увеличение количества больных СД до 3964889 человек, 91,4% из которых составляют пациенты с СД 2 типа [Шестакова М.В., 2014]. Анализ динамики распространенности СД 2 среди населения РФ в период с 2007 по 2012 г.г. показывает, что общее количество взрослых больных за этот период увеличилось на 817 314 человек, ежегодный прирост заболеваемости составил 6,84% [Мамедов М.Н. и др., 2015].

В последние десятилетия благодаря совершенствованию методов лечения и профилактики СД удалось добиться снижения смертности вследствие этого заболевания, однако в целом прогноз при СД остается неблагоприятным, что обусловлено высокой частотой осложнений. Основной причиной смерти больных с СД являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2003; Подолинский С.Г. и др., 2008; Покровский А.В., 2012]. Согласно данным IDF, в 2013 г. по причине СД и его осложнений умерло приблизительно 5,1 млн. человек в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8,4% всех случаев смерти лиц данного возрастного диапазона. Около половины этих случаев пришлось на долю пациентов моложе 60 лет. В динамике по итогам 2013 г. отмечен прирост показателя смертности на 11% относительно уровня 2011 г. Значимых гендерных различий по уровню смертности больных СД на сегодняшний день не выявлено [Roglic G., Unwin N., 2010; IDF Diabetes..., 2011].

Взаимосвязь пола и этнической принадлежности с прогнозом СД была оценена в рамках масштабного популяционного исследования с включением 555 206 больных. Были проанализированы данные за 10-летний период, в частности: частоты инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, госпитализаций по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и летальных исходов. Результаты продемонстрировали низкий уровень заболеваемости СД среди китайцев по сравнению с популяциями европейцев и представителей Южно-Азиатского региона. Смертность среди азиатских популяций была достоверно ниже, чем у пациентов европеоидной расы (ОР 0,69 [0,63-0,74], $p < 0,001$), при меньшем риске развития таких осложнений как ИМ, ОНМК и ХСН [Khan N. et al., 2011].

По данным ФГБНУ «Эндокринологический научный центр», в РФ смертность больных СД 2 к 2013 г. составила 3,27 на 100 тыс. взрослого населения без значимого разброса показателя по регионам. В этот период наблюдалось снижение данного показателя на 31% за 5 лет [Результаты реализации..., 2013].

Известно, что прогноз у больных СД 2 коррелирует со степенью контроля заболевания, а также зависит от пола, возраста и наличия осложнений. Наиболее частой причиной смерти пациентов является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности - ИМ, который выступает в качестве причины смерти почти у 50% больных с СД 2 [Haffner S. et al., 1998]. Согласно другим данным, 65-80% пациентов, страдающих СД 2, умирают вследствие сердечно-сосудистых катастроф. Смертность от ИБС в данной группе в 3-4 раза выше, чем в популяции без СД [Дедов И.И., Александров А.А., 2004; Коваленко В.Л., Подобед О.В., 2012].

Характерной особенностью течения ИМ при СД является частое развитие атипичных форм: безболевого и синкопальной, что затрудняет его своевременную диагностику и значительно ухудшает прогноз. Атипичность патологического процесса в данном случае обусловлена диабетической

нейропатией, которая в свою очередь возникает вследствие поражения сосудов, питающих нервные волокна. Течение острого ИМ может осложнить также кетоацидоз. Прогноз ИМ у данной категории больных ухудшается и в результате предшествующих нарушений перфузии миокарда вследствие диабетической микроангиопатии [Мычка В.Б. и др., 2003].

Таким образом, постоянный рост заболеваемости СД и омоложение контингента больных при высоком риске развития осложнений, в том числе фатальных, свидетельствует о высокой значимости проблемы своевременной диагностики и лечения ССЗ у этой категории пациентов.

1.2 Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет, являясь весьма распространенным заболеванием, выступает также в качестве фактора риска развития ССЗ, а также значительно отягощает их течение [Мамедов М.Н., 2012]. Эта роль СД была впервые доказана результатами Фремингемского исследования, в рамках которого было выявлено, что ежегодная заболеваемость ССЗ, составляющая 76 и 65 случаев на 1000 пациентов с СД соответственно у мужчин и женщин, в несколько раз превышает аналогичные показатели у лиц без диабета - в 2,2 раза у мужчин и в 3,7 раза - у женщин [Caroline S.F. et al., 2007].

СД 2 типа, как правило, является составной частью метаболического синдрома (МС). В настоящее время полагают, что у пациентов с МС сочетание АГ, гипертриглицеридемии, низкого уровня в крови холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и нарушения толерантности к глюкозе (в том числе и СД 2 типа) носит не случайный, а закономерный

характер [Солодухин А.В. и др., 2017; Сумин А.Н., 2012; 2014; Ярбеков Р.Р. и др., 2015; Risstad H. et al., 2015; Wolk R. et al., 2016]. Известно, что в основе патогенеза наблюдаемых при этом метаболических нарушений лежит инсулинорезистентность (ИР). Результаты многочисленных исследований подтвердили тесную связь абдоминального ожирения с наличием ИР, а также других гормональных и метаболических нарушений, которые в свою очередь являются факторами риска развития СД 2 типа и ССЗ. Эти метаболические нарушения значительно ускоряют развитие и прогрессирование тяжести МС, приводя к значительному ухудшению качества жизни пациентов и высокой смертности [De Schutter A. et al., 2014; Pop-Busui R. et al., 2013; Salamin G. et al., 2013]. Более 75% больных СД 2 типа и МС умирают от сердечно-сосудистых катастроф - инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, гангрены нижних конечностей. Частота развития ИБС в 3-4 раза выше у мужчин среднего возраста с МС, при этом смертность от ИБС у данной группы мужчин в 3 раза выше смертность, чем в контрольной группе лиц того же пола и возраста [Lakka H.M. et al., 2002; Nystrom T. et al., 2015].

Известно что СД 2 типа может протекать длительно бессимптомно, тем не менее уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе гипергликемия приводит к снижению секреции инсулина, способствует развитию нарушений в сердечно-сосудистой и нервной системах, изменениям микроциркуляции, ускоренному развитию атеросклероза. Таким образом, неспецифические жалобы, отсутствие тощаковой гипергликемии у 50-70% больных приводит к тому, что СД 2 типа выявляется уже на фоне необратимых изменений, постановка диагноза «опаздывает» на 7-12 лет по отношению к дебюту заболевания [Аметов А.С. и др., 2010].

Многочисленные исследования показали, что гипергликемия является непосредственной причиной развития различных осложнений при СД 2 типа. Выявлено что при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) > 7% риск развития ИМ повышается в 4-5 раз, а риск летального исхода вследствие ССЗ

возрастает в 2 раза и более, независимо от уровня гликемии натощак [Abbaszadeh S. et al., 2017]. Длительная декомпенсация СД соответственно приводит к прогрессированию тяжести осложнений, при этом снижается качество жизни больных и сокращается ее продолжительность [Ефремушкина А.А. и др., 2011].

По данным UKPDS, благодаря адекватному гликемическому контролю и снижению уровня HbA_{1c} на 0,9% снижается частота развития всех осложнений связанных с СД 2 типа на 12%, ИМ - на 16%, ретинопатии - на 21%, нефропатии - на 33% [UK prospective Diabetes Study Group., 1998]. Исследование Diabetes Control and Complications Trial также показало значительное снижение риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений на фоне поддержания адекватной гликемии [The Diabetes Control., 1993]. Важность длительной компенсации течения СД 2 типа для снижения частоты развития ССЗ и смертности подтверждена данными ряда других исследований [Duncan A.E. et al., 2010; Finfer S. et al., 2009; Kosiborod M. et al., 2009; Krikorian, F. et al., 2010].

В ходе многочисленных дискуссий был установлен нормальный уровень HbA_{1c} < 6,2%. Однако результаты трех крупных исследований (VADT, ADVANCE, ACCORD) не выявили существенного преимущества более жесткого снижения HbA_{1c} < 7% в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со снижением HbA_{1c} до уровня 7% [The Expert Committee., 2003; The International Expert Committee., 2009]. Более того, по данным исследования ACCORD, интенсивный гликемический контроль способствовал увеличению уровня сердечно-сосудистой смертности [Riddle M.C. et al., 2010]. В то же время полученные выводы противоречат результатам многолетнего проспективного исследования Diabetes Control and Complications Trial, по результатам которого было установлено, что жесткий контроль гликемии ассоциирован со снижением частота сердечно-сосудистых осложнений [Standards of Medical Care in Diabetes., 2005].

Долгое время оставался открытым вопрос о предпочтительном «режиме» гликемического контроля. Согласно совместному решению Американской диабетической Ассоциации (ADA), Американской Ассоциации сердца (AHA) и Американского колледжа кардиологов (ACC), интенсивный контроль гликемии предотвращает развитие микроваскулярных и неврологических осложнений, таким образом, уровень HbA1c < 7% при диабете 1-го и 2-го типов остается рекомендацией класса I для этих целей. В то же время снижение HbA1c < 7% с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф отнесено к классу рекомендаций IIb до получения дополнительной информации [Guidelines on diabetes..., 2007; Tsuruta R. et al., 2011].

Убедительные данные о значении гипергликемии как независимого фактора риска были получены в исследовании San Antonio Heart Study, где была показана прямая взаимосвязь между гликемией и сердечно-сосудистой смертностью: у больных с гипергликемией натошак риск летального исхода вследствие ССЗ был в 4,7 раза выше, чем у пациентов с достигнутыми целевыми значениями гликемии [Wei M. et al., 1998]. Влияние СД на смертность больных ИБС было продемонстрировано по результатам мета-анализа данных 37 проспективных когортных исследований (n=447064 больных), при этом был выявлен более высокий уровень смертности при наличии СД, чем без него (5,4% и 1,6% соответственно) [Huxley R. et al., 2006].

Selvin E. et al. (2014) изучали влияние СД на развитие сердечной недостаточности, обусловленное повреждением миокарда. Авторы определяли титр тропонина - Т высокочувствительным методом. Были проанализированы данные 9331 пациента без СД, с пре - и диабетом, критерием отбора послужило отсутствие клинических признаков ИБС. Авторы показали, что у 11% больных СД, получавших инсулинотерапию в последующие 6 лет наблюдения отмечался постепенный прирост концентрации кардиоспецифического фермента. Для больных с СД была

характерна увеличенная частота развития ИБС (ОР = 3,84) и смертность (ОР= 4,36), было доказано наличие влияния СД на развитие ХСН [Selvin E. et al., 2005].

Следует отметить наличие ряда дискуссионных моментов в характеристике патогенеза инфаркта миокарда и прогнозах его исхода у больных с СД. В последнее время выполнено ряд исследований по изучению особенностей появлений острого коронарного синдрома (ОКС) у больных СД. Еще на ранних этапах этих работ стала очевидной тесная взаимосвязь между уровнем гипергликемии и течением, а также исходом ОКС [Dronavalli M. et al., 2016; Prakash D. et al., 2008].

Масштабное исследование VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) подтвердило влияние уровня гипергликемии на исходы ИМ. Были проанализированы данные 14703 пациентов с ОИМ, отдельно была изучена группа с впервые выявленным СД, при этом диагноз был установлен в среднем за 4 дня после развития ОИМ. У пациентов с ИМ и впервые выявленным СД исходы заболевания оказались достоверно хуже, чем у пациентов без диабета. По мнению авторов, полученные результаты вероятно обусловлены повреждающим действием острой гипергликемии в отношении миокарда [Davis T.E. et al., 2013]. В другом исследовании было продемонстрировано, негативное влияние на прогноз ИМ инсулинозависимого СД 2 типа. Berger A.K. et al. (2001) оценивали 30-дневную и 1-годичную летальность больных с ОИМ на основании данных проспективного когортного исследования. Были проанализированы данные более 118 тыс. больных. Как и ожидалось, было выявлено достоверное превалирование частоты достижения обеих конечных точек исследования у больных, страдающих СД, по сравнению с пациентами без диабета. Авторами также было выявлено, что показатель летальности от ИМ больных СД, находившихся на инсулинотерапии, оказался достоверно выше, чем у больных СД, контролировавших гликемию путем приема пероральных сахароснижающих препаратов [Berger A.K. et al., 2001].

Остается актуальным вопрос тактики лечения больных СД 2 и ОИМ. Опубликованы результаты крупного исследования, в рамках которого авторы показали, что непрерывная внутривенная инфузия раствора инсулина оказывает положительный эффект в группе больных ИМ с подъемом ST и не установленным ранее СД, при этом уровень гликемии при поступлении у пациентов данной группы составил более 11 ммоль/л. У больных с ИМ и ранее установленным СД данная тактика контроля гликемии не имела достоверного преимущества по сравнению с другими методами коррекции. Авторами был сделан вывод о том, что использование непрерывной внутривенной инфузии раствора инсулина у больных ИМ без подъема ST достоверно увеличивало риск летального исхода, независимо от наличия или отсутствия СД [Birkhead J. et al., 2014].

В ходе исследования Cooperative Cardiovascular Project (США) авторами было выявлено, что летальность в течение 30 дней среди больных СД с уровнем гликемии более 13 ммоль/л составила 24%, при этом у пациентов с таким же уровнем гликемии при поступлении, но без установленного ранее СД, летальность была на уровне 39% ($p < 0,001$). Детальный анализ показал, что уровень летальности у больных последней группы повышался практически при всех градациях гликемии, а у больных с установленным СД - только при значении гликемии более 13 ммоль/л [Lipton J.A. et al., 2013].

Однако существует ряд исследований, результаты которых свидетельствуют о негативном прогностическом влиянии гипогликемических состояний при остром повреждении миокарда. При этом был сделан вывод о том, что гипогликемические состояния у больных СД во время ОИМ способствуют развитию фатальных аритмических осложнений. Было показано, что негативно сказывается на сократительной способности миокарда выраженная ятрогенная гипогликемия, вызванная интенсивной инсулинотерапией без соответствующего адекватного контроля гликемии [Mellbin L.G. et al., 2009].

В соответствии с результатами ряда исследований последних лет гипогликемические состояния могут выступать в качестве причины дезадаптивного поведения больных, развития у них когнитивных расстройств, а также увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., 2013; Трубникова О.А. и др., 2015; Шкляева С.Н., 2012; Ellis S.G., 2013; Feng J. et al., 2013]. Эти осложнения опосредованы нарушениями регуляции электрической активности миокарда, снижением его перфузии и нарушениями гемостаза [Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., 2015]. Немаловажную роль в этих процессах играет, по-видимому, и негативное влияние экзогенного инсулина на кардиомиоциты [Мамедов М.Н. и др., 2015; Gumus F. et al., 2013]. Так, показано, что фибрилляция и трепетание предсердий достоверно чаще наблюдается у больных ИБС и СД с уровнем HbA1c менее 7%, а также с более частыми эпизодами гипогликемических состояний. С другой стороны, повышение уровня HbA1c более 8,5% сопровождалось увеличением эпизодов желудочковых аритмий, пациентам с уровнем HbA1c от 7 до 8,5% было свойственно более частое развитие прогностически и гемодинамически благоприятных наджелудочковых аритмий [Строгин Л.Г. и др., 2005].

Было также продемонстрировано, что при гликемии менее 4 ммоль/л чаще регистрируются ишемические эпизоды по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, отмечается также увеличение длительности интервала QT и связанных с этим нарушений ритма сердца у больных СД [Yakubovich N., Gerstein H.C., 2011; Gill G.V. et al., 2009; Rana O. et al., 2011].

Таким образом, влияние инсулинотерапии у больных СД типа 2 на течение ССЗ остается до конца не изученным. По результатам экспериментальных исследований был сделан вывод о том, что инсулин обладает негативным атерогенным влиянием, способствуя пролиферации гладкомышечных клеток стенок сосудов, фибробластов, депонированию ЛПНП в атеросклеротической бляшке, активации свертывающей системы

крови. Гиперинсулинемия была объявлена независимым фактором риска развития ССЗ [Шамхалова М.Ш. и др., 2003]. Однако эти данные не могут быть напрямую перенесены на больных СД типа 2, получающих инсулин с целью контроля гликемии.

Очевидно, что декомпенсированный диабет с наличием таких нарушений метаболизма, как гипергликемия, дислипидемия, нарушения реологических свойств крови, сопровождается повышением частоты развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [Valdivielso P. et al., 2014]. В дополнение к вышеперечисленному хроническая гипергликемия (как следствие недостатка инсулина) значительно ускоряет атерогенез путем гликирования белков сосудистой стенки, коллагена, активации перекисного окисления липидов, гемореологических сдвигов и т.д. [Керен М.А., Ярбеков Р.Р., 2015]. Эти механизмы были подтверждены результатами ряда крупных исследований (ARIC, WHO Multinational Study) [Selvin E. et al., 2005; Morrish S.-L. et al., 2001]. На фоне развития вышеизложенных патогенетических механизмов усиливается тканевая гипоксия сосудистой стенки и пролиферация гладкомышечных клеток с избыточным проникновением в них липидов. Однако, необходимо отметить, что для атеросклероза при СД не характерны какие-либо специфические морфологические, в том числе гистохимические признаки [Сигаев И.Ю. и др., 2004].

Сравнительный анализ результатов коронарографий у больных СД и без СД показал, что при наличии диабета чаще диагностируются поражения ствола ЛКА, окклюзии и субокклюзии коронарных артерий, многососудистое и многоуровневое поражение с преимущественным вовлечением дистального русла [Мкрутумян А.Ф., 2002; Бузиашвили Ю.И. и др., 2003; Lorusso R. et al., 2003]. Также было выявлено, что больные СД имеют низкую выраженность, а чаще всего полное отсутствие ангиографически определяемого адекватного

коллатерального кровотока в миокарде, что объясняют развитием специфической диабетической ангиопатии [Ефимов А.С. и др., 1998]. Полагают, что для СД характерно ингибирующее влияние на развитие коллатерального кровотока. На основании данных коронарографий было показано, что у этих больных чаще всего встречается диффузное поражение коронарных артерий, что значительно осложняет проведение эндоваскулярных и хирургических процедур [Золкин В.Н., 2007; Чвоков А.В., 2012].

В целом следует отметить, что данные эпидемиологических, клинических и патологоанатомических исследований демонстрируют очевидную взаимосвязь между риском развития ИБС и ее осложнений с нарушениями углеводного обмена. В настоящее время созданы специальные протоколы поддержания оптимального метаболического контроля, которые открыли новые перспективы профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Однако анализ данных литературы свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении, что обосновано, в частности, отсутствием единых представлений о течении ССЗ у больных с СД 2 типа, находящихся на инсулинотерапии. С одной стороны, существует мнение о негативном влиянии экзогенного инсулина на миокард, с чем связывают более тяжелое течение ИБС у данной группы пациентов. С другой стороны, длительное декомпенсированное течение СД 2 типа с хронической гипергликемией приводит к разрушительным последствиям вплоть до летального исхода вследствие развития ряда осложнений.

1.3 Особенности проведения инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

Несмотря на успехи последних десятилетий, достигнутые в разработке лекарственных средств (ЛС), действие которых направлено на снижение уровня гликемии, ряд вопросов достижения целевого метаболического контроля остается нерешенным. В России, как и в других странах, 2/3 пациентов с СД 2 не достигают рекомендованных целей терапии [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007; Koro C.E. et al., 2004; Duckworth W. et al., 2009]. Очевидно, что эффективная терапия гипергликемии крайне важна с учетом повсеместного увеличения данной категории больных, их преждевременной инвалидизации и высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений, уровень которых можно существенно снизить с помощью достижения целевых значений гликемии [Duckworth W. et al., 2009]. Лечение гипергликемии необходимо проводить с начала заболевания и в течение всей жизни пациента. К моменту постановки диагноза СД 2 примерно у половины больных уже выявляются два и более осложнений болезни [Ruigomez A., Rodrigues L.A., 1998].

Необходимость подбора адекватной терапии обоснована в первую очередь современными представлениями о патогенезе СД 2 - непрерывно прогрессирующего заболевания с постепенным ухудшением показателей гликемии. Известно, что в основе развития заболевания - два механизма: прогрессирующее нарушение функции β -клеток и развитие инсулинорезистентности (ИР). При манифестации СД секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину - на 70% [Shim W.S. et al., 2006]. В дальнейшем происходит постепенное снижение активности β -клеток примерно на 4-6% в год, однако периферическая чувствительность к инсулину остается относительно сохранной, что

определяет необходимость выбора оптимальной терапии на каждом этапе развития заболевания. Эффективность любого варианта терапии СД 2 зависит от остаточной функции β -клеток.

В общепризнанной является значимость гликемического контроля в эффективном лечении СД2 и профилактике его осложнений, что подтверждено, в частности, результатами ключевых клинических исследований (UKPDS, STENO-2, ACCORD, VADT и ADVANCE), которые расширили представления о природе, естественном течении и последствиях СД2, внесли важный вклад в понимание и решение проблемы ведения данного контингента больных.

Так, в исследовании UKPDS принимали участие пациенты с впервые выявленным СД2, у которых не было признаков тяжелых осложнений заболевания. Было доказано преимущество жесткого непрерывного контроля гликемии с обеспечением близких к нормальным показателей гликемии как надежного метода профилактики диабетических осложнений [The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS).., 1998; Stratton I.M. et al., 2000]. Отмечено, что риск сердечно-сосудистых осложнений был ниже именно у тех пациентов, которые более тщательно контролировали уровень гликемии и тем самым имели низкий показатель HbA1. При долговременном наблюдении (20 лет) в рамках данного исследования было продемонстрировано, что для больных, изначально получавших интенсивную сахароснижающую терапию, были характерны более низкие показатели смертности вследствие ССЗ по сравнению с больными, у которых применялась стандартная методика терапии.

Как было указано выше, основным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений диабета является хроническая гипергликемия, соответственно улучшение показателей углеводного обмена должно являться приоритетным направлением в лечении СД. В исследовании UKPDS показано, что через 6-7 лет после начала СД 2 типа более 50% больных страдают хронической гипергликемией, несмотря на проводимую терапию

пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), и нуждаются в инсулинотерапии (ИТ) [Holman R.R. et al., 2008]. Таким образом, у пациентов с СД2 отдаленные положительные эффекты интенсивной терапии явно перевешивают риск ее неблагоприятных последствий и могут обеспечить достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни.

Не менее важными представляются результаты других исследований, поскольку, в отличие от Британского проспективного исследования диабета, в них участвовали пациенты со средней продолжительностью заболевания (8-10 лет) и с наличием факторов риска развития ССЗ - именно такие пациенты чаще всего встречаются в повседневной практике [Duckworth W. et al., 2009; Dluhy R.G., McMahon G.T., 2008; Gerstein H.C. et al., 2008; Kassaian S. et al., 2015; Kowalczyk-Wieteska A.M. et al., 2016].

Результаты исследований приведены в таблице 1.2. Как показано в исследовании VADT, достижение целевых значений гликемии должно осуществляться менее агрессивно [Duckworth W. et al., 2009]. Исследование ACCORD также продемонстрировало, что интенсивное лечение, направленное на достижение уровня $HbA1c \leq 6\%$, может оказаться опасным, особенно у лиц старшего возраста с ССР [Gerstein H.C. et al., 2008].

Результаты исследования ADVANCE продемонстрировали преимущество постепенного снижения уровня $HbA1c$ - не более чем на 0,6% в год [Patel A. et al., 2008].

Большой интерес представляют результаты крупного мета-анализа, в котором были обобщены данные, полученные в пяти крупнейших постоянно цитируемых исследованиях [Ray K.K. et al., 2009]. Согласно данным анализа средний уровень $HbA1c$ оказался на 0,9% ниже у больных с интенсивным контролем гликемии по сравнению с теми, кто находился на стандартной терапии. Важно отметить, что авторами было выявлено снижение частоты нефатального ИМ и случаев ИБС у пациентов, находящихся на интенсивной терапии. Кроме того, интенсивный контроль гликемии не влиял на частоту инсультов и смертность от всех причин.

Сравнительная характеристика исследований UCPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE

Параметр	<i>UCPDS</i>	<i>VADT</i>	<i>ACCORD</i>	<i>ADVANCE</i>
Число пациентов	4209	1791	10251	11140
Средний возраст на момент включения, годы	53	60	62	66
Средняя длительность СД на момент включения, годы	0	11,5	10	8,5
Средняя длительность исследования, годы	10	5,6	3,4	5
HbA1c на момент включения, %	7,1	9,4	8,1	7,5
HbA1c при завершении исследования (интенсивная терапия против стандартной), %	6,9/7,0	6,9/8,4	6,4/7,5	6,5/7,3
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	0	45	35	32

На основе результатов исследований последних лет было предложено ввести такое понятие, как метаболическая память, позволившее объяснить столь противоречивые результаты проведенных ключевых исследований диабета. В качестве метаболической памяти рассматриваются необратимые прогностически неблагоприятные для жизни больного метаболические нарушения, вызванные длительно существующей выраженной некомпенсированной инсулиновой недостаточностью. Именно метаболической памятью объясняют сохраняющуюся повышенную сердечно-сосудистую смертность у лиц с длительной декомпенсацией диабета, когда им, наконец, назначается эффективная, практически нормализующая гликемию, сахароснижающая терапия. Очевидно, что «хорошая» метаболическая память крайне необходима с целью профилактики хронических осложнений диабета, поэтому так важно назначать эффективную терапию пациентам с СД2 уже в начале лечения [Patel A. et al., 2008; Gerstein H.C. et al., 2008].

В то же время, у лиц с длительно существующим диабетом и ССЗ в анамнезе чрезмерно агрессивный гликемический контроль может оказаться опасным, возможно из-за связанного с ним увеличения частоты развития гипогликемических состояний [Sheikh-Ali M., Chehade J.M., 2009]. Современный подход к лечению СД2 должен быть основан на плавном достижении целевых значений гликемии с учетом состояния здоровья каждого конкретного больного и возможным риском развития гипогликемии [Duckworth W. et al., 2009]. Следует отметить, что нормализация уровня гликемии может не сопровождаться полной нормализацией других видов обмена веществ. Эта ситуация приведет, вероятно, к режимам поэтапной нормализации каждого из видов обмена веществ, для чего должны быть разработаны особые методы диагностики и лечения.

Согласно рекомендациям ADA/EASD (2009) и стандартам специализированной медицинской помощи больным с СД Российской ассоциации эндокринологов, для снижения риска микро - и макрососудистых осложнений целевой уровень HbA1c для взрослых составляет $< 7\%$ [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007]. Согласно более жесткому консенсусу Международной федерации диабета (IDF) этот показатель не должен быть более 6,5%.

С учетом результатов вышеприведенных исследований очевидно, что целевой уровень HbA1c не применим абсолютно ко всем пациентам СД, для разных групп пациентов должны использоваться различные целевые показатели HbA1c. Таким образом, должны быть сопоставлены польза и риск проводимой терапии, в первую очередь гипогликемии. При отсутствии адекватного гликемического контроля, безусловно, необходимо принимать более активные меры при проведении терапии СД у каждого пациента.

В настоящее время перед интенсификацией лечебного процесса целесообразно учитывать возраст больного, длительность СД, риск развития гипогликемических эпизодов, сопутствующую патологию (прежде всего ИБС), вероятную продолжительность жизни. Все более количество

специалистов придерживаются мнения о необходимости более мягкого гликемического контроля, то есть возможен менее строгий (чем значение $< 7\%$) целевой уровень HbA1c у больных с длительным течением СД с эпизодами тяжелых гипогликемических состояний в анамнезе, с выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями или тяжелыми органическими поражениями и соответственно сниженной предполагаемой продолжительностью жизни. Также в эту группу больных входят лица пожилого возраста, у которых риск развития гипогликемических состояний и их неблагоприятных последствий превышает ожидаемую пользу от достижения нормогликемии. У данного контингента больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет и выраженными когнитивными нарушениями основными целями лечения являются: стабилизация состояния и предупреждение развития тяжелой гипогликемии при этом допускаются более высокие показатели гликемии и соответственно HbA1c [Mancini G.V. et al., 2016].

Известно, что с течением времени у больных СД 2 постепенно происходит прогрессирование дефицита инсулина, тем самым сложнее становится осуществлять гликемический контроль. Соответственно для достижения и поддержания должного уровня гликемии возникает потребность в инсулине, так как рано или поздно терапия пероральными сахароснижающими ЛС становится неэффективной при ослаблении остаточной функции β -клеток [Robertson C., 2006].

Инсулинотерапия является ключевым методом лечения СД 2, результаты UKPDS продемонстрировали, что у 30-40% пациентов только благодаря инсулинотерапии возможно достижение адекватного контроля гликемии [Stratton I.M. et al., 2000]. Инсулин является эффективным ЛС с выраженным гипогликемическим эффектом, при его применении достигается снижение HbA1c - до 2,5-3,5% [Robertson C., 2006]. Однако реальная практика свидетельствует о том, что у больных СД2 инсулинотерапия

назначается слишком поздно, так как инсулин рассматривается в качестве препарата последнего выбора, таким образом, у многих пациентов уже развиваются осложнения [Robertson С., 2006]. По данным Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития РФ, в 2009 г. в нашей стране 25% наблюдаемых пациентов смогли достигнуть целевых уровней HbA1c. Одновременно с этим ИТ получили только 20% больных СД2, в то время как в странах Европы и США - 40% [Черникова Н.А., Прудникова М.А., 2012].

В настоящее время вопрос о начале терапии инсулином является предметом серьезных дискуссий с пересмотром традиционных представлений о фармакотерапии СД2. Важно отметить, что в качестве показания к инсулинотерапии рассматривается не длительность заболевания, а невозможность достижения должного целевого уровня гликемии с помощью применения других терапевтических подходов. Важно отметить, что существенную роль играет и доступность препаратов, скорость развития эффекта и длительность действия, которые позволяют более точно имитировать физиологическую секрецию инсулина и добиваться лучшего метаболического контроля с меньшим риском развития гипогликемии [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007; Robertson С., 2006]. В современных алгоритмах лечения СД2 ИТ отводится первостепенная роль. Так, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) начинать ИТ следует сразу же при высоком уровне HbA1c или через 2-3 месяца при неэффективности ПССТ.

В национальных алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД приводятся следующие показания к ИТ:

- впервые выявленный СД2 с высоким уровнем HbA1c ($>9\%$) при наличии клинического симптомокомплекса выраженной декомпенсации;
- отсутствие достижения должного уровня целевых значений гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами сахароснижающих препаратов;
- противопоказания или непереносимость ПССП;
- кетоацидоз;
- планируемое оперативное вмешательство, обострение сопутствующих заболеваний с декомпенсацией течения СД2 (возможен временный перевод на ИТ) [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007].

Поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, для пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем при приеме максимальных доз ПССП в соответствующих режимах и комбинациях выработан определенный алгоритм перехода на инсулинотерапию. Принято начинать лечение с назначения базального инсулина в дополнение к ПССП, начиная с одной инъекции в сутки; далее возможно применение комбинации двух инъекций инсулина средней продолжительности действия и ПССП [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007; Hirsch Irl B. et al., 2005].

В ряде исследований было показано, что базальный инсулин представляет собой эффективное ЛС при СД2, однако в настоящий момент он недостаточно широко используется. В то время как специалисты рекомендуют переходить на базальный инсулин уже в тот момент, когда уровень HbA1 $> 8.5\%$, на практике инсулином начинают пользоваться только при уровне HbA1c $> 9\%$, то есть на том этапе, когда больные уже начинают страдать от различных осложнений диабета [Hirsch Irl B. et al., 2005]. Кроме того, у большинства больных СД2 в ночные часы резко возрастает гликемия, связанная с избыточной печеночной продукцией глюкозы, таким образом,

вечернее назначение базального инсулина имеет четкое патофизиологическое обоснование. Соответственно базальный инсулин значительно снижает ночную гипергликемию, улучшает контроль гликемии натощак и снижает глюкозотоксичность. Терапия инсулином направлена также на устранение инсулинорезистентности. Было показано, что с помощью инсулина можно существенно повысить чувствительность организма к инсулину [Robertson С., 2006].

Со временем многим пациентам требуется дополнительно назначение инсулина короткого действия (ИКД). К сожалению, следует признать, что в повседневной практике назначение инъекций инсулина, особенно ИКД, вызывает у больных страх, связанный с многократными инъекциями и необходимостью изменения привычного уклада жизни и режима питания.

На основании рекомендаций IDF (2005) и стандартов специализированной медицинской помощи больным с СД Российской ассоциации эндокринологов для стартовой инсулинотерапии могут использоваться не только базальные, но и двухфазные инсулины [Sheikh-Ali M., Chehade J.M., 2009; Robertson С., 2006]. К двухфазным инсулинам относят смесь с фиксированным соотношением инсулинов короткого и продленного действия. Использование готовых смесей инсулина в различных странах сильно варьирует от более 60% всех используемых инсулинов в Германии и до 20-30% в Канаде и США [Hirsch Irl В. et al., 2005]. В большинстве стран отмечается устойчивая тенденция к увеличению использования смешанных инсулинов, при этом применение готовых смесей позволяют максимально индивидуализировать лечение. Так, стартовое назначение базального инсулина предпочтительнее при уровне HbA1c >7,5%, но менее 8,5%. При уровне HbA1c >8,5% предпочтительнее назначение двухфазного инсулина.

Спектр инсулиновых препаратов становится все шире и включает как традиционные инсулины, так и их синтетические аналоги [Turner H.E., Matthews D.R., 2000; White J.R. et al., 1997]. Результаты ряда исследований

свидетельствуют об улучшении контроля гликемии на фоне применения именно аналогов инсулина, что объясняется скоростью всасывания инсулина в кровь после инъекции [Robertson С., 2006]. При подкожной инъекции ИКД их всасывание в кровь начинается с задержкой, обусловленной метаболическими изменениями, при этом происходит диссоциация гексамерной формы на мономеры инсулина [Turner Н.Е., Matthews D.R., 2000].

Доказано, что при адекватном контроле постпрандиальной гликемии (ППГ) происходит снижение частоты развития сосудистых осложнений у больных СД2. Однако поздняя и малая длительность действия ИКД ограничивают их эффективность в отношении контроля ППГ [Черникова Н.А., Прудникова М.А., 2012; Robertson С., 2006].

В последние десятилетия удалось создать ультракороткие аналоги инсулина путем снижения стабильности гексамеров инсулина, тем самым была решена проблема задержки всасывания инсулина в кровь [White J.R. et al., 1997].

Таким образом, в настоящее время предпочтительнее назначать пациентам смеси аналогов инсулина, чем смеси человеческих инсулинов [Hirsch Irl В. et al., 2005; Turner Н.Е., Matthews D.R., 2000]. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства таких ЛС наиболее точно воспроизводят эндогенную секрецию инсулина во время приема пищи, что обеспечивает оптимальный метаболизм глюкозы печенью и периферическими тканями [Черникова Н.А., Прудникова М.А., 2012]. Терапия готовыми аналоговыми смесями дает возможность улучшать общий контроль гликемии и осуществлять контроль ППГ [Rizvi А.А., Ligthelm R.J., 2007]. Преимуществом такого подхода к лечению является также снижение частоты развития гипогликемии. Как правило, смешанные инсулины назначаются два раза в день в дозе 10-12 ЕД перед завтраком и ужином, так как для большинства больных СД2 характерна гипергликемия натощак, а также высокая ППГ в течение суток [Garber А.J. et al., 2007]. Алгоритм

титрации дозы готовой смеси инсулина в таблице 1.3 [Черникова Н.А., Прудникова М.А., 2012]. Очевидно, что важно не только своевременно начинать терапию препаратами инсулина, но и интенсифицировать ее в нужный момент, что со временем потребует практически всем пациентам.

Таблица 1.3

Алгоритм титрации дозы готовой смеси инсулина
[Черникова Н.А., Прудникова М.А., 2012]

Показатель гликемии перед едой, ммоль/л	Изменение дозы инсулина, ЕД *
< 4,4	-2
4,4-6,5	0
6,6-7,7	+2
7,8-11,1	+4
> 11,1	+6

* Доза инсулина перед ужином титруется на основании показателей гликемии натощак, доза перед завтраком - гликемии перед ужином.

Постепенное прогрессирование снижения выработки эндогенного инсулина при неэффективности других, ранее использованных режимов инсулинотерапии, в любом случае потребует интенсификации режима терапии, то есть использования базис-болюсного режима. Последний, как правило, представляет собой инъекции ультракороткого аналога инсулина перед основными приемами пищи в комбинации с инсулином средней продолжительности действия 1-2 раза в сутки [Robertson С., 2006]. Таким образом, при СД2 возможно несколько режимов инсулинотерапии, но, безусловно, лечение всегда должно базироваться на взвешенном подходе со стороны лечащего врача. Инсулинотерапию и выбор режима осуществляют только после оценки соматического состояния больного и особенностей течения заболевания (длительность СД, показатели гликемии в течение суток, наличие эпизодов гипогликемий, осложнений, сопутствующих заболеваний).

1.4 Реваскуляризация миокарда у больных ИБС и СД 2 типа

Несмотря на успехи в лечении ССЗ, ИБС по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран. Целью лечения ИБС является устранение ишемии миокарда и предотвращение такого грозного осложнения, как инфаркт миокарда [Маликов В.Е. и др., 2015]. На данный момент врачебный арсенал характеризуется широким спектром современных антиангинальных средств, благодаря использованию которых удалось добиться определенных успехов в консервативной терапии ИБС. Однако у большинства пациентов с течением временем наблюдается учащение и утяжеление ангинозных приступов. В связи с широким распространением получило применение методов аортокоронарного шунтирования и чрескожных вмешательств в качестве эффективных направления лечения ИБС [Дониров Б.А. и др., 2010; Мустафаева А.З. и др., 2014; Сигаев И.Ю. и др., 2016].

Одним из важнейших вопросов является выбор тактики лечения больных ИБС – консервативной терапии лечением или выполнения АКШ и ЧКВ. При наличии сопутствующего СД типа такое решение является более сложным, поскольку у таких больных отмечается сочетание атерогенных дислипидемий, нарушений свертывающей системы крови и артериальной гипертензии, что приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза [Байчурин Р.К. и др., 2016; Козлов С.Г. и др., 2001; Furat S. et al., 2016; Kamalesh M. et al., 2013]. Широкое использование антиангинальных средств позволяет добиться временного снижения выраженности клинических проявлений заболевания. Однако со временем у пациентов снижается толерантность к физическим нагрузкам, наблюдается учащение и утяжеление ангинозных приступов, несмотря на постоянный прием

антиангинальных средств, эти больные становятся кандидатами на выполнение АКШ или ЧКВ [Дьякова О.Н. и др., 2016].

Мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований результатов АКШ и ЧКВ (более 7000 пациентов) показал выраженный клинический эффект АКШ у больных с СД 2 типа, выражающийся в улучшении прогноза жизни и повышении выживаемости. При сравнении результатов обоих методов реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа было обнаружено более частое выполнение процедур реваскуляризации миокарда именно после ЧКВ. Пятилетняя смертность после выполнения ЧКВ в данной когорте больных составила 20%, после выполнения АКШ - 12% (OR=0,7; 95% ДИ 0,6-0,9). В то же время при отсутствии СД 2 типа не было отмечено различий уровней смертности в группах пациентов в зависимости от типов выполняемой реваскуляризации [Hlatky M.A. et al., 2009]. Следовательно, наличие СД достоверно влияет на отдаленные результаты реваскуляризации, выполняемой больным ИБС [Кривошапова К.Е. и др., 2016; Логвинова В.И. и др., 2015; Gaudino M. et al., 2017].

В рамках рандомизированного исследования CARDia было осуществлено сравнение эффективности и безопасности ЧКВ и АКШ у пациентов с СД 2 типа и многососудистыми поражениями. В группе ЧКВ использовались как голометаллические, так и покрытые стенты (соответственно 31% и 69% пациентов), такое смешанное применение стентов было обусловлено появлением покрытых стентов, совпавшее по времени с набором пациентов в исследование. В исследование было включено 510 больных. Результаты наблюдения в течение года показали, что в двух группах не было выявлено значимых различий по частоте летальных исходов, ИМ или инсультов. Однако в группе ЧКВ была значимо более высокая частота проведения повторных реваскуляризаций (2 против 12%, $p < 0,001$). При сравнении показателей больных, которым выполнялись АКШ либо ЧКВ с использованием покрытых стентов, количество смертельных исходов, инфарктов миокарда и инсультов было сопоставимо: 12,4 % в

группе АКШ и 11,6% - в группе ЧКВ. (OR=0,93; 95% ДИ: 0,51–1,71; p=0,82). Исследователи считают, что результаты исследования показали, что ЧКВ с применением современных техник может быть приемлемой альтернативой АКШ даже у пациентов с СД и многососудистыми поражениями [Бокерия Л.А. и др., 2014; Бородашкина С.Ю. и др., 2017; Сумин А.Н. и др., 2014; Karur A. et al., 2010; Shah V. et al., 2013].

Одним из крупных исследований, в котором выполнялось сравнение результатов АКШ и ЧКВ, является SYNTAX (The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [Farooq V. et al., 2013; Karakoyun S. et al., 2016]. В рамках этого исследования было установлено, что частота больших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение 1 года наблюдения в группе пациентов, которым выполнялось ЧКВ, была достоверно выше, чем в группе больных, которым была произведена АКШ. Анализ состояния пациентов с СД 2 типа, включенных в данное исследование, показал, что через 5 лет у данного контингента значения этих показателей были значимо выше в группе больных, которым выполнялось ЧКВ (46,5% vs 29%, p<0,001), повторная реваскуляризация также чаще применялась в данной группе (35,5% vs 14,6%, p<0,001). Таким образом, у больных СД результаты ЧКВ оказались менее оптимистичными по сравнению с АКШ, этот эффект был более выраженным при наличии инсулинозависимого СД 2 типа. В результате авторы рассматривают АКШ в качестве метода выбора при многососудистом поражении, особенно у больных с СД [Kappetein A.P. et al., 2013]. Это заключение было подтверждено результатами другого крупного исследования – BARI, в рамках которого были проанализированы результаты АКШ и ЧКВ у 353 пациентов с СД 2 типа [Althouse A.D. et al., 2013; 2014; Veohar N. et al., 2013; Chung M.J. et al., 2017; Dagenais G.R. et al., 2013; Ikeno F. et al., 2017]. Среди них было больше пациентов с мультифокальным атеросклерозом, ожирением и застойной сердечной недостаточностью. Данная группа больных характеризовалась более выраженным поражением

коронарного русла с преимущественным вовлечением дистальных отделов артерий, а также более высокой частотой многососудистых поражений. Наблюдение пациентов продолжалось в течение 10 лет и закончилось в 2002 г., полный отчет был опубликован в 2007 г. У больных СД 10-летняя выживаемость оказалась достоверно ниже в группе ЧКВ: 45,5% против 57,8% соответственно ($p=0,025$); также как и частота свободы от смерти вследствие сердечно-сосудистых причин: 64,4% против 79,0% ($p=0,008$). Авторы заключили, что устойчивый рост частоты сердечных событий в течение 10 лет подтверждает тот факт, что выполнение реваскуляризации миокарда не влияет на патогенез заболевания. Тем не менее, у больных СД выполнение АКШ оказалось более эффективным, чем ЧКВ [Bach R.G. et al., 2013; Schwartz L. et al., 2012; The BARI Investigators..., 2007; Zonszein J. et al., 2015].

Напротив, в рандомизированном исследовании AWESOME, в рамках которого был произведен анализ результатов реваскуляризации у больных с СД 2 типа и высоким риском выполнения АКШ (раннее проведенное АКШ, подострая стадия ИМ, ФВ ЛЖ < 30%, применение внутриаортального баллонного контрпульсатора), показало отсутствие значимых различий 3-летней выживаемости в группах пациентов, которым выполнялись АКШ и ЧКВ [Sedlis S.P. et al., 2002]. Тем не менее, данные, представленные в регистрах, указывают на преимущества выполнения АКШ у пациентов с СД 2 типа. При этом обращают на себя внимание результаты исследования, в рамках которого был выполнен анализ данных более 80 тыс. пациентов старше 65 лет, подвергшихся АКШ, и более 103 тыс. пациентов, которым были имплантированы стенты в период с 2004 по 2008 гг. Четырехлетнее наблюдение показало более высокую выживаемость пациентов после выполнения АКШ, эти различия были особенно выражены в группе больных с инсулинозависимым СД 2 типа [Weintraub W.S. et al., 2012].

С развитием ангиохирургических методов лечения ИБС и появлением стентов нового поколения появилась необходимость дальнейших исследований по оценке результатов применения разных подходов к

реvascularизации миокарда у больных СД [Hee L. et al., 2012; Jung C.H. et al., 2017; Munnee K. et al., 2016]. Эта задача решалась, в частности, в рамках исследования FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of multivessel disease). Было рандомизировано 1900 пациентов преимущественно в основном с трехсосудистым поражением коронарных артерий, которым выполнялись ЧКВ с применением современных стентов с лекарственным покрытием и АКШ. После 5 лет наблюдения были отмечены значимо лучшие показатели в группе больных, которым выполнялось АКШ. В этой группе значение показателя, который был использован в качестве конечной точки (летальный исход, нефатальный ИМ, инсульт), составило 18,7%, тогда как в группе ЧКВ - 26,6% ($p=0,005$). Значимые различия были выявлены и по уровню общей смертности: 10,9% в группе АКШ и 16,3% в группе ЧКВ ($p=0,049$), частота ИМ в этих группах составила 6% и 13,9% соответственно ($p < 0,001$). В то же время частота периоперационных инсультов была выше в группе АКШ, чем в группе ЧКВ - 5,2% и 2,4% соответственно. Однако это различие наблюдалось только в течение первых 30 дней после операции.

Важно отметить, что 12,6% пациентов после выполнения ЧКВ повторно нуждались в реvascularизации миокарда, тогда как в группе АКШ доля таких больных составила 4,8% к окончанию первого года наблюдения ($p < 0,001$). Также в данном исследовании проводилась оценка качества жизни после выполнения обоих типов реvascularизации, при этом было установлено, что в течение первого месяца после ЧКВ больные отмечали значительное улучшение самочувствия и качества жизни, в группе АКШ аналогичные изменения пациенты отметили через 5-6 месяцев после операции. Однако после 2 лет наблюдения эти различия нивелировались [Magnuson E.A. et al., 2012].

Результаты исследования FREEDOM подтвердили данные более ранних исследований о преимуществе выполнения АКШ по сравнению с ЧКВ, таким образом, было сделано заключение, что АКШ является

оптимальным методом лечения ИБС у пациентов с СД 2 типа [Magnuson E.A. et al., 2013].

По результатам многофакторного анализа СД оказался независимым фактором риска при прогнозировании 9-летней выживаемости и развитии неблагоприятных событий, включая повторные реваскуляризации миокарда [Kir K.E. et al., 1996]. Однако при анализе подгрупп пациентов с СД были получены данные о преимуществе выполнения АКШ по сравнению с ЧКВ. Четырехлетняя смертность среди пациентов с СД составила 22,6% в группе ЧКВ и 12,5% в группе АКШ ($p < 0,01$) [Kurbaan A.S. et al., 2001].

В 2013 г. были опубликованы результаты мета-анализа, целью которого было сравнение результатов ЧКВ и АКШ у больных со стабильной ИБС. Было отобрано 6 исследований, в которые были включены пациенты, подвергшиеся ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Максимальный срок наблюдения составил 5 лет. Оценивались следующие первичные композитные точки: летальный исход от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и повторные реваскуляризации. При анализе результатов исследования в течение первого года не было выявлено существенных различий показателей общей смертности – в группе ЧКВ - 3,7%, в группе АКШ - 3,6% ($p=0,88$), по частоте развития нефатального инфаркта миокарда соответственно 4,5% и 3,3% ($p=0,53$). Тем не менее, выполнение ЧКВ было сопряжено с достоверно большей частотой выполнения повторных реваскуляризаций – 11,6% против 4,8% при АКШ ($p < 0,0001$), однако была выявлена более низкая частота развития инсульта – 0,55% после ЧКВ и 1,9% после выполнения АКШ ($p=0,0003$).

В течение второго года наблюдения также не было отмечено существенных различий показателей общей смертности – 6,5% после ЧКВ и 5,2% после АКШ ($p=0,25$), по частоте развития нефатального инфаркта миокарда соответственно 5,6% и 4% ($p=0,5$). При этом сохранялось преимущество ЧКВ по частоте развития инсульта после выполнения реваскуляризации – 1,3%, тогда как после выполнения АКШ - 2,3% ($p=0,01$).

Спустя 5 лет показатели общей смертности составили в группе ЧКВ - 13%, а в группе АКШ – 10% ($p=0,003$), значимо чаще развивался нефатальный инфаркт миокарда в группе ЧКВ - 10,3%, в группе АКШ - у 4,6% ($p<0,0001$). В группе ЧКВ в течение периода наблюдения сохранялся низкий риск развития инсульта – 2,3%, тогда как у пациентов, которым выполнялась АКШ, значение данного показателя составило 3,8% ($p=0,005$). Таким образом, при сравнении результатов применения двух методов реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла не выявлено значимых различий по уровню общей смертности и частоте нефатальных инфарктов миокарда в течение первых двух лет наблюдения. Существенные различия были зарегистрированы в течение первого года наблюдения по частоте выполнения повторных реваскуляризаций в группе ЧКВ, а также в отношении более высокого риска возникновения инсультов в группе АКШ на всех сроках наблюдения. В отдаленном периоде зарегистрированы значимые различия по частоте развития нефатального инфаркта миокарда, который наблюдался более чем в 2 раза чаще в группе ЧКВ, а также по показателю общей смертности, которая оказалась существенно ниже в пациентов, которым выполнялась АКШ [Fanari Z. et al., 2014].

В рамках данного мета-анализа были также проанализированы данные пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, при этом было выполнено сравнение частоты развития неблагоприятных явлений у данного контингента больных при разных вариантах реваскуляризации. Наблюдение в течение первого года не выявило достоверных различий по уровню общей смертности в группах ЧКВ и АКШ: значения показателей составили соответственно 4,11% и 4,16% ($p=0,85$), по частоте развития нефатальных инфарктов миокарда – 5,98% и 3,74% ($p=0,37$). Тем не менее, существенные различия были зарегистрированы по частоте возникновения инсультов: как и ожидалось, инсульты реже встречались у пациентов, которым было выполнено ЧКВ – 0,76%, тогда как при выполнении АКШ значение этого

показателя составило 2,05% ($p=0,011$). 5-летнее наблюдение показало, что в группе ЧКВ отмечались достоверно более высокие показатели общей смертности у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД – 13,56% против 9,96% ($p=0,003$), а также частоты развития нефатальных инфарктов миокарда – 10,26% против 5,3% ($p<0,0001$) соответственно. Таким образом, авторы данного исследования пришли к выводу, что выполнение ЧКВ у больных СД сопряжено с высоким риском развития нежелательных явлений в отдаленном периоде – смерти и инфаркта миокарда по сравнению с выполнением реваскуляризации миокарда с помощью АКШ [Fanari Z. et al., 2014].

Развитие эндоваскулярной хирургии способствовало разработке стентов нового поколения, применение которых у больных с СД 2 типа, как ожидается, будет способствовать повышению эффективности их лечения. В то же время необходимо выяснить причины различий результатов АКШ и ЧКВ, для объяснения которых приводятся 2 гипотезы [Doggrell S.A., 2013; Revni D. et al., 2017]. Первая состоит в том, что АКШ при диффузном поражении коронарного русла позволяет возобновить кровоснабжение больших участков сосудистого бассейна при многоуровневыми атеросклеротическими поражениями, тогда как при ЧКВ осуществляется стентирование лишь гемодинамически значимых локальных стенозов [Gur D. et al., 2015; Razzouk L. et al., 2017]. В качестве другой причины наблюдаемых различий рассматривают гипергликемию, которая способствует изменениям метаболизма гладкомышечных клеток коронарных артерий, что, в свою очередь, может способствовать избыточной пролиферации этих клеток, в результате чего развиваются рестенозы [Gregg E.W. et al., 2016; Hertzberg D. et al., 2015; Makino H. et al., 2015; Patterson C. et al., 2006]. Применение первого поколения стентов с лекарственным покрытием (сиролимус – SES и паклитаксел – PES) позволило значительно улучшить результаты ЧКВ за счет снижения частоты рестенозов, причем преимущества по указанному показателю были характерны для стентов, покрытых сиролимусом. Однако

при этом сохранялся высокий уровень частоты поздних тромбозов стентов с покрытием I поколения, особенно у больных СД 2 типа, что послужило стимулом к разработке стентов II поколения с лекарственным покрытием в виде зотаралимуса (ZES) и эверолимуса (EES). Однако результаты и преимущества их применения у больных СД в разных исследованиях, как правило, противоречивы. Показано, что применение усовершенствованного лекарственного покрытия ZES (Resolute-ZES), позволяющего выделять зотаралимус до 4 месяцев, способствовало существенному уменьшению частоты выполнения повторной таргетной реваскуляризации больным с СД. Частота выполнения повторной реваскуляризации оказалась сопоставима у пациентов с диабетом и без такового через 2 года наблюдения [Hsieh C.F. et al., 2015; Silber S. et al., 2013].

Мета-анализ данных нескольких проспективных регистров применения стентов с лекарственным покрытием II поколения у больных с СД подтвердил преимущества использования «покрытых» стентов в отношении значительного снижения частоты таргетной повторной реваскуляризации. Одно из последних исследований было посвящено сравнению результатов использования стентов PES (I поколение) и EES (II поколение) у больных с СД (TUXEDO trial, 2015). В течение года наблюдения было отмечено, что имплантация PES у больных СД сопряжена с высоким риском развития спонтанных ИМ, частоты тромбоза стента, повторных таргетных реваскуляризаций, и при этом результаты не зависели от применения пациентами экзогенного инсулина для компенсации углеводного обмена. Таким образом, для покрытия в виде EES был характерен наилучший результат в отношении показателей безопасности и эффективности лечения данной категории больных [Kaul U. et al., 2015].

На сегодняшний день общепризнанно, что у пациентов с СД с течением времени развивается рестенозирование, наблюдаются тромбозы стента. Проводятся исследования, направленные на улучшение характеристик стентов с целью повышения эффективности и безопасности их

применения. Показано, что II поколение стентов обладает лучшими характеристиками безопасности, однако проблема персистирующего провоспалительного ответа стенки коронарной артерии в ответ на имплантацию инородного тела остается актуальной. Наиболее перспективным в отношении снижения риска развития ранних и поздних осложнений ЧКВ является использование стентов с биodeградируемым полимером или без полимерного покрытия.

В этом отношении важными представляются результаты анализа данных трех крупных рандомизированных исследований, в рамках которых было выполнено сравнение результатов использования стентов с биodeградируемыми полимерами (BP-DES) и растворимым полимером (SES) – ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 и LEADER. В эти исследования были включены данные более 1000 пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, распределенных в 2 группы в зависимости от типа имплантированного стента. Результаты исследований продемонстрировали, что применение этих стентов способно улучшить долговременные клинические исходы в течение 4 лет и более [de Waha A. et al., 2013].

В последние годы активно применяются различные варианты стентов без полимерного покрытия. Получены первые результаты использования такого рода стентов у больных СД в исследовании RESERVOIR [Romaguera R. et al., 2016]. Проведен анализ результатов использования амфилимус-покрытого стента из кобальт-хромиевого сплава с ультратонким пассивным карбоновым покрытием и антипролиферативным средством (сиролимус), «погруженным» в специальные резервуары. Всем больным проводилась оптическая когерентная томография через 9 месяцев наблюдения и определялся объем неоинтимальной обструкции - конечной точки в данном исследовании. Были получены сопоставимые данные по этому показателю, а

также по клиническим конечным точкам – большим сердечно-сосудистым событиям.

Широко внедряются в практику биоабсорбируемые (BVS) стенты, обладающими уникальными свойствами полного рассасывания полимера в течение 1–2 лет после имплантации, а также восстановления вазомоторной функции стентированного участка, круговой деформации и увеличения просвета коронарной артерии в отдаленном периоде, после «биодеградаци» стента. В настоящее время доступны результаты использования данных стентов у 136 больных СД, включенных в исследования ABSORB и SPIRIT [Pereira e Freitas P.N., Brito J.D., 2016]. Через год наблюдения не было выявлено существенных различий по частоте достижения конечных клинических точек и стент-зависимых осложнений у пациентов с СД и без такового. Однако в исследование были включены пациенты с одно- и двухсосудистым поражением и с низкими значениями по шкале SYNTAX.

В 2014 г. специалистами Европейского общества кардиологов (ESC) были разработаны рекомендации по реваскуляризации миокарда у больных ИБС на основании данных ранее выполненных рандомизированных исследований. У пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, СД и допустимым хирургическим риском выполнение АКШ является предпочтительным методом реваскуляризации миокарда (SYNTAX \leq 22) (класс рекомендаций IA). ЧКВ в данном случае может рассматриваться в качестве альтернативы АКШ при невысокой морфологической сложности поражения КА (SYNTAX $>$ 22) (класс рекомендаций IIa). Было также отмечено, что наиболее эффективным является использование левой внутренней грудной артерии в качестве кондуита к переднемежжелудочковой артерии (класс рекомендаций I), у пациентов до 70 лет предпочтительным является выполнение бимаммарного шунтирования (IIa) [Windecker S. et al., 2014; ESC/EACTS Guidelines., 2014]. У пациентов с

СД бимаммарное шунтирование дискутируется в связи с высоким риском инфекционных осложнений в процессе послеоперационного заживления грудины.

Следует отметить, что в настоящее время актуальным остается вопрос о возможности выполнения АКШ на работающем сердце («off-pump») у пациентов с высоким риском, к которым относятся больные с СД [Бородашкина С.Ю. и др., 2015; 2016; Guvener M., et al., 2012; Taggart D.P. , 2016]. В ряде исследований были получены сопоставимые результаты по эффективности у пациентов, оперированных по методике «off-pump», при этом продемонстрированы более низкие риски развития осложнений в послеоперационном периоде [Lattouf O.M. et al., 2008; Керен М.А. и др., 2015; Emmert M.Y. et al., 2011]. В рекомендациях ESC 2014 г. по реваскуляризации миокарда подход «off pump» включен в класс рекомендаций IIА.

В ряде публикаций затрагивается вопрос о сопоставимости результатов кардиохирургического лечения больных с инсулинозависимым и инсулиннезависимым СД. Потребность в терапии инсулином рассматривается в качестве дополнительного фактора риска неблагоприятного исхода выполнения АКШ [Kenngott H.G. et al., 2013]. Было показано, что потребность в инсулине оказывает значительное негативное влияние на краткосрочные и долгосрочные результаты после АКШ [Szabo Z. et al., 2002; Mohanmmadi S. et al., 2007; O'Keef J.H. et al., 1998]. Так, Luciani N. et al. (2003) обнаружили, что в группе больных с СД, которые получали инсулин, уровень летальности был в 3 раза выше по сравнению с группой пациентов, принимавших пероральные противодиабетические средства. Stewart R.D. et al. (1998) сообщили, что для группы инсулинозависимых больных с диабетом характерна большая

длительность стационарного лечения и более серьезные осложнения, чем для инсулиннезависимых пациентов.

В то же время в исследовании Suzuki T. et al.(2015) был проведен анализ результатов 1064 операций шунтирования коронарной артерии, у 551 из этих пациентов был СД. Из этих 551 пациентов у 166 был инсулинозависимый диабет, у остальных 385 - инсулиннезависимый диабет. Авторы сравнивали результаты в этих группах, в частности, было показано, что 10 случаев летального исхода (3,5%) в госпитальный период во второй группе и 2 случая (1,4%) в группе больных с инсулинозависимым диабетом ($p=0,18$). Таким образом, по данным этого исследования инсулиновая зависимость не являлась независимым фактором риска ранней смерти или осложнений у данной категории больных.

Последующее наблюдение проводилось в среднем в течение $4,6\pm 3,8$ лет, при этом общая 10-летняя выживаемость составила 76,3% для группы пациентов с инсулиннезависимым диабетом и 73,1% для группы с инсулинозависимым диабетом ($p=0,79$). Уровень 10-летней актуарной свободы от серьезных нежелательных явлений из числа сердечно-сосудистых осложнений составил соответственно 89,6% и 86,3% в группе IDM ($p=0,72$). Многовариантный анализ регрессии с пропорциональной регрессией Кокса показал, что женский пол, застойная сердечная недостаточность, предыдущий инфаркт миокарда, более низкая фракция выброса и, по крайней мере, одно серьезное осложнение являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. В то же время инсулиновая зависимость не влияла на отдаленные результаты лечения больных СД2. Как ранние, так и отсроченные результаты после выполнения многоартериального коронарного шунтирования были аналогичны в группах инсулинозависимых и инсулиннезависимых пациентов.

В 2009 г. были опубликованы результаты исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), целью которого было сравнение двух стратегий лечения больных диабетом и ИБС – инвазивной, с выполнением реваскуляризации миокарда методом ЧКВ или АКШ, и неинвазивной – терапевтической, на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), с выполнением реваскуляризации миокарда при возникновении показаний (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда). В исследовании был выполнен также сравнительный анализ по частоте первичных конечных точек у пациентов с СД (n=452) и без (n=1348). Через 5 лет было выявлено, что у пациентов с СД2 большие кардиальные и цереброваскулярные события чаще отмечены в группе ЧКВ по сравнению с группой АКШ (46,5% vs 29%, $p < 0,001$), повторная реваскуляризация также чаще применялась в группе ЧКВ (35,5% vs 14,6%, $p < 0,001$). У больных СД результаты в целом оказались менее оптимистичными, чем при отсутствии последнего, причем этот эффект был особенно выражен у больных с инсулинозависимым СД после ЧКВ [Comparison of coronary bypass..., 1996].

Бородашкина С.Ю. и др. (2016) оценили ближайшие результаты коронарного шунтирования на работающем сердце и состояние углеводного обмена у больных ИБС с СД 2 при различных режимах периоперационной сахароснижающей терапии. В исследование были включены больные ИБС с СД 2, получающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Перед операцией больные были рандомизированы в группы ПССП (n=61) и инсулина (ИН) (n=65). В группе ПССП прием препаратов продолжался в периоперационном периоде. В группе ИН осуществлялся перевод на ИН короткого действия. Авторами была оценена динамика показателей углеводного обмена в различные временные интервалы периоперационного периода и ее взаимосвязь с режимом сахароснижающей терапии. Было

установлено, что на фоне введения ИН среднесуточные уровни глюкозы, ее вариабельность в течение суток, а также доля значений гликемии, меньших рекомендуемого периперационного диапазона (6,1-10,0 ммоль/л), были больше, чем в группе ПССП. Общее количество осложнений также преобладало в группе ИН (20,0% против 8,2%, $p=0,049$).

В настоящее время общепринятой является тактика перевода пациентов с СД 2 на инсулинотерапию перед операцией с искусственным кровообращением [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2015]. С другой стороны, имеются сведения об увеличении частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне интенсивной инсулинотерапии. Так, в исследовании VADT (2009) интенсивный контроль гликемии сопровождался увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 32%, в исследовании ACCORD (2008) — на 35% [Duckworth W. et al., 2009; Skyler J. et al., 2009]. В последующих работах отмечено снижение смертности и уменьшение частоты случаев тяжелой гипогликемии при менее строгом контроле гликемии (7,8-10 ммоль/л), чем при более жестком (4,5-6 ммоль/л). Напротив, при интенсивном контроле содержания глюкозы в крови не наблюдалось снижения 90-дневной летальности, в то же время было зафиксировано 5-6-кратное увеличение частоты случаев гипогликемии [Marik P.E., Preiser J.C., 2010; Jacobi J. et al., 2012]. Эти данные послужили основой для выделения оптимального диапазона периперационной гликемии — 6,1-10,0 ммоль/л [ACC/AhA Guideline., 2014].

Известно, что высокая вариабельность гликемии прямо коррелирует с частотой гипогликемий, является самостоятельным предиктором поздних осложнений СД и в 2,4 раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин [Комиссарова Е.С., 2014]. Согласно недавно полученным данным, у больных, перенесших КШ, высокая вариабельность гликемии ассоциирована с риском послеоперационных осложнений [Subramaniam B. et al., 2014]. В то

же время перевод на ИН короткого действия ассоциирован с более выраженными сдвигами гликемии и, возможно, учащением ранних осложнений операции. В исследовании BARI 2D было показано, что временное назначение инсулина при операции КШ у больных СД было ассоциировано с большим числом сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой приема метформина или тиазолидиндионов [The BARI., 2009].

* * *

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что у больных с СД тактика лечения ИБС должна определяться прежде всего морфологическими особенностями поражения коронарного русла. Показано, что наличие СД значительно влияет на результаты реваскуляризации, выполняемой больным ИБС. В связи с этим при планировании хирургического лечения должна проводиться тщательная оценка периоперационного риска. У данного контингента пациентов возможно выполнение ЧКВ с применением стентов II поколения при одно- или двухсосудистых поражениях. Аортокоронарное шунтирование может рассматриваться в качестве метода выбора в тех случаях, когда речь идет о многососудистом поражении. Результаты большого количества исследований в этом направлении подтверждают эффективность прямой реваскуляризации миокарда у данного контингента больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данную главу следует начать с представления последних данных о классификации СД, так как, до сих пор, среди клиницистов бытует мнение, что термин «инсулинозависимый диабет» соответствует СД 1 типа или, «ювенильному» СД, а «инсулиннезависимый диабет» - СД 2 типа или СД «взрослых». Действительно, течение заболевания и методы лечения в двух случаях отличаются, при первом типе ключевым моментом в патогенезе является разрушение большей части В-клеток с абсолютным или резко выраженным дефицитом инсулина, в данном случае единственным возможным способом коррекции углеводного обмена становится заместительная терапия - назначение инсулина на постоянной основе. Что касается СД 2 типа - на первый план в патогенезе выносятся постепенно нарастающая инсулинорезистентность с последующим снижением функции В-клеток. По мере увеличения длительности заболевания и воздействия диабетогенных факторов (ожирение, гиподинамия и др.), недостаток инсулина становится критическим, и относительная инсулиновая недостаточность сменяется выраженной (абсолютной). Развитие патогенеза сахарного диабета 2 типа в данном направлении неизбежно приводит к состоянию «вторичной инсулинопотребности» и назначению больным инсулинотерапии. Однако, несмотря на потребность больных в препаратах инсулина, соответствующее нарушение углеводного обмена следует классифицировать, как СД 2 типа, и не корректно употреблять в данном случае термин СД 1 типа, так как не существует трансформации 2 в 1 тип заболевания.

Таким образом, в настоящее время современная классификация СД требует значительных изменений, так как, путаница в терминологии сохраняется. Среди клиницистов остается неясным каким образом обозначить группу больных СД 2 типа с потребностью в инсулинотерапии.

В настоящее время в отечественной диабетологии существуют требования при формулировке диагноза СД 2 типа - считается необходимым указать состояние компенсации углеводного обмена, целевой уровень гликированного гемоглобина, степень тяжести заболевания, но выделить потребность в инсулине является необязательным с целью, избежать путаницы. Таким образом российские диабетологи в определенной степени отходят от современной международной классификации СД 2 типа, что нецелесообразно и, вероятно, в ближайшем будущем будет пересмотрено. Поводом для этого должны послужить последние международные стандарты лечения СД, в которых строго рекомендуется выделять потребность в инсулине при СД 2 типа в качестве отдельной градации заболевания, влияющая на прогноз, и на оптимизацию лечения. В результате предложен термин «инсулинозависимая форма» СД 2 типа, который в настоящее время постепенно начинает использоваться и в отечественной научной литературе.

В диссертационной работе используется термин «инсулинозависимая форма» (ИЗСД), характеризующий группу больных СД 2 типа нуждающиеся в инсулинотерапии в связи с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии пероральными сахаропонижающими препаратами вследствие развития «вторичной» инсулинопотребности.

Термин «инсулиннезависимая форма» (ИНСД) применяется с целью обозначения остальной популяции больных СД 2 типа без выраженной инсулиновой недостаточностью и с удовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии пероральными сахаропонижающими препаратами.

2. 1 Характеристика клинического материала

В исследование были включены 198 больных ИБС и СД 2 типа, пациенты были распределены на две группы в зависимости от способа контроля гликемии:

- в первую группу вошло 96 пациентов с ИЗСД;
- во вторую группу - 102 пациента с ИНСД.

Всем больным выполнена операция коронарного шунтирования с ИК или на работающем сердце в плановом порядке. Больные были прооперированы в ФГБУ «НМИЦ ССХ» им. А.Н. Бакулева в период с 2014 по 2016 гг.

Дизайн исследования: открытое, нерандомизированное, ретроспективное исследование в параллельных группах.

Критерии включения в исследование

В исследование включали больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, которым по данным коронароангиографий определены показания к выполнению первичного планового АКШ.

Критерии исключения пациентов в исследование:

- ХСН 3 ст. по Н.Д. Стражеско
- наличие аневризмы ЛЖ, требующей хирургической коррекции;
- сочетанные операции на клапанном аппарате сердца;
- острый коронарный синдром в предоперационном периоде;
- одномоментные операции КШ с эндартерэктомией из сонных артерий или другими сосудистыми операциями;
- АКШ в сочетании с ТМЛР;
- АКШ в анамнезе;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Сахарный диабет, корригируемый диетотерапией;

- Нарушенная толерантность к глюкозе.

Показания к проведению АКШ: наличие стенокардии высокого класса или доказанная ишемия миокарда, не компенсирующиеся медикаментозной терапией, а также многососудистое поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии.

Стандарты практики до-, интра- и послеоперационного проведения АКШ предусматривали:

- мультидисциплинарный подход к каждому больному, который подразумевал обязательную консультацию всех пациентов с СД 2 типа врачом-эндокринологом перед операцией, а также проведение медикаментозной терапии по поводу ИБС, АГ и других сопутствующих заболеваний в соответствии с рекомендациями врача-кардиолога и других специалистов;

- стремление к осуществлению полной реваскуляризации, для чего обязательно определяли целевые коронарные артерии по данным КАГ перед выполнением операции;

- рутинное использование левой внутренней грудной артерии (ЛВГА);

- выполнение АКШ на работающем сердце по строгим показаниям и по решению оперирующего хирурга;

- отмена дезагрегантной терапии не менее чем за 5 дней до операции и обязательный контроль агрегации тромбоцитов перед планируемой операцией. В случаях с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА или эквивалентом стеноза ствола ЛКА (>70% поражение проксимальных отделов ПМЖВ и ОВ) перед операцией проводилась антикоагулянтная терапия;

- проведение обязательной пожизненной дезагрегантной терапии после операции.

Все пациенты на догоспитальном и госпитальном этапах были обследованы по стандартному предоперационному протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ ССХ» им. А.Н. Бакулева, который включает в себя следующие рутинные инструментальные и лабораторные методы исследования:

- 1) электрокардиография;
- 2) коронароангиография;
- 3) вентрикулография (по показаниям);
- 4) ангиография периферических сосудов и аортография (по показаниям);
- 5) холтеровское мониторирование ЭКГ (по показаниям);
- 6) рентгенография органов грудной клетки;
- 7) эхокардиография покоя;
- 8) стресс-эхокардиография (по показаниям);
- 9) ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий;
- 10) ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей;
- 11) ультразвуковая доплерография левой внутренней грудной артерии;
- 12) ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей;
- 13) ультразвуковое исследование органов брюшной полости (по показаниям);
- 14) эзофагогастродуоденоскопия;
- 15) стандартное лабораторное обследование крови и мочи.

В ходе анализа и сравнения непосредственных результатов АКШ у больных с ИЗСД и ИНСД особое внимание уделяли оценке динамики уровня гликемии в зависимости от срока с момента операции и варианта хирургического лечения. Проведен анализ частоты развития послеоперационных осложнений и факторов их прогноза. Также оценивались непосредственные результаты АКШ в исследуемых группах в зависимости от хирургического подхода:

- 1) АКШ в условиях ИК, ФХКП и гипотермии;
- 2) АКШ в условиях параллельного ИК и нормотермии (АКШ на работающем сердце в условиях вспомогательного ИК);
- 3) ОРСАВ.

2. 2 Методы обследования больных

2.2.1. Диагностика сахарного диабета

Особенности течения и тип СД 2 типа определял врач-эндокринолог до оперативного вмешательства на основе совокупности клинических и лабораторных данных при первичном и последующих осмотрах. Таким образом, СД 2 типа определялся по общепринятым диагностическим критериям, разработанных ВОЗ в 1999 г., согласно которым двукратно выявленное повышение уровня гликемии натощак в плазме крови $> 7,0$ ммоль/л и в капиллярной крови $> 6,1$ ммоль/л расценивалось как патологическое. Следует отметить, что пациенты поступали в стационар уже с длительным анамнезом заболевания и подтвержденным диагнозом.

Пациентов классифицировали в зависимости от способа контроля гликемии и наличия хронических осложнений диабета:

- 1) при легкой степени тяжести нормализация углеводного обмена достигалась при помощи диеты и легких физических нагрузок;
- 2) средняя степень тяжести определялась у пациентов, которые

принимали на постоянной основе пероральные гипогликемические препараты, препараты инсулина или комбинированную терапию с целью достижения нормогликемии и аглюкозурии;

3) при наличии хронических осложнений диагностировалась тяжелая степень СД 2 типа.

К хроническим осложнениям диабета, согласно последним рекомендациям, относят следующие патологические процессы:

- ретинопатия, вплоть до развития слепоты;
- нефропатия, с развитием ХПН;
- периферическая полинейропатия и ангиопатия с риском образования трофических язв нижних конечностей;
- автономная нейропатия с гастроинтестинальными, урогенитальными, сердечно-сосудистыми симптомами и половой дисфункцией.

При оценке состояния углеводного обмена были использованы критерии компенсации в зависимости от достижения пациентами целевых значений HbA_{1c}, гликемии, а также наличия или отсутствия глюकोзурии и ацетонурии:

- компенсированный СД определялся у больных с HbA_{1c}<7 и гликемией натощак < 6,7 ммоль/л или 120 мг/дл;
- субкомпенсированный СД - при HbA_{1c}>7 и гипергликемии не более 250 мг/дл или 13,9 ммоль/л, глюकोзурии (менее 50 г/сут.), и отсутствии ацетонурии;
- декомпенсированный СД - при HbA_{1c}>7 и гипергликемии более 250 мг/дл (13,9 ммоль/л), глюकोзурии (более 50 г/сут.), ацетонурии различной степени выраженности.

Следует отметить, что в случаях декомпенсированного диабета пациентам предлагалось в первую очередь обратиться к врачу эндокринологу с целью оптимизации лечения и компенсации углеводного обмена, только при достижении положительной динамики этих больных рассматривали в качестве кандидатов для выполнения АКШ. По рекомендациям врача - эндокринолога некоторые пациенты, ранее получавшие пероральные

гипогликемические средства переводились на временную инсулинотерапию с последующей отменой после операции, данные пациенты включались в исследование в группу с ИНСД для увеличения вероятности определения достоверных различий в группах.

2.2.2. Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы

Определение класса стенокардии проводилась по стандартным критериям Канадского общества кардиологов [Camreau L., 1975]:

I ФК: развитие ангинозного статуса связано с интенсивной физической нагрузкой или сразу после ее прекращения, приступы купируются без использования препаратов нитроглицерина.

II ФК: ангинозные приступы возникают при умеренной физической нагрузке (ходьба по ровной поверхности более чем на 500 метров, подъем более чем на 1 лестничный пролет).

III ФК: значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам. Ангинозные приступы возникают при ходьбе на 100-500 метров, редко в покое.

IV ФК: ангинозный статус в покое или при незначительной физической активности.

Нестабильная стенокардия: тяжелое течение стенокардии покоя и ранней постинфарктной стенокардии. Данным пациентам выполнялась установка ЦВК и проводилась непрерывная инфузия раствора нитроглицерина, а также постоянная антикоагулянтная терапия перед операцией.

При наличии эпизода длительного ангинозного приступа в анамнезе с

характерными рубцовыми изменениями на ЭКГ (зубец Q) или зон дискинезии при ЭХО-КГ считали, что пациент ранее перенес инфаркт миокарда и на данный момент страдает постинфарктным кардиосклерозом.

ГБ 3 стадии диагностировали при неустойчивости цифр АД и наличии эпизодов длительного подъема АД более чем 140/90 мм рт. ст. в анамнезе, необходимости применения гипотензивных средств на постоянной основе, а также при наличии изменений со стороны органов-мишеней.

По результатам инструментального обследования (ЭХО-КГ, сцинтиграфии миокарда, вентрикулографии, рентгенографии ОГК) выявляли недостаточность кровообращения. Тяжесть недостаточности кровообращения устанавливали в соответствии с классификацией Нью-Йоркской сердечной ассоциации (1964) и по клинико-функциональной классификации хронической сердечной недостаточности по Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. (1935).

Всем пациентам проведена оценка избыточного веса с помощью индекса массы тела, который рассчитывался по стандартной формуле. При ИМТ более 30 кг/м² считали, что пациент страдает ожирением, степень которой выявляли по принятой классификации.

2.2.3. Методы исследования

Все пациенты прошли обязательные лабораторные обследования, а также ряд стандартных инструментальных методов исследования для определения дооперационного статуса. В ФГБУ «НМИЦ ССХ» им. А.Н. Бакулева принят стандартный протокол обследования, который включает обязательную регистрацию дооперационной электрокардиограммы,

выполнение эхокардиографии покоя, рентгенографии органов грудной клетки, ультразвуковой доплерографии периферических артерий, эзофагогастродуоденоскопии, коронароангиографии, стандартные лабораторные исследования крови и мочи. По показаниям выполнялись дополнительные обследования.

Электрокардиография (ЭКГ)

Регистрация стандартной электрокардиографии (в 12 отведениях) проводилась по стандартной методике и выполнялась всем пациентам перед ангиографическим исследованием или операцией, ежедневно в раннем послеоперационном периоде, при выписке. Особое внимание уделялось нарушениям ритма и проводимости, признакам недостаточности коронарного кровообращения и рубцового поражения миокарда, а также оценивали данные ЭКГ в сравнении с предоперационными данными.

Эхокардиографическое исследование

Обязательным являлось выполнение трансторакального эхокардиографического исследования до операции и после операции в динамике. Использовался аппарат «Sonos»-1500, 2500 фирмы «Hewlett-Packard» (США). Производился расчет общепринятых функциональных и структурно-геометрических показателей сердца.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей

Выполнение УЗДГ являлось обязательным для всех пациентов без исключения, направляемых на АКШ. Особое внимание уделялось наличию значимых сужений и окклюзий магистральных артерий, характер атеросклеротического поражения, степень стенозирования. Проводились оценка линейной скорости кровотока и расчет лодыжечно-плечевого индекса. При выявлении сужений просвета сосудов более 50% считали, что

пациент страдает периферическим атеросклерозом, этих больных направляли на консультацию ведущим специалистам службы сосудистой патологии «НМИЦ ССХ» им. А.Н. Бакулева на предмет возможности выполнения АКШ а также последующих реконструктивных операций на пораженных артериальных бассейнах. Следует отметить, что в практической деятельности приходилось сталкиваться с декомпенсацией кровообращения стопы и голени, в таких случаях по возможности не производился забор аутовенозных трансплантатов с пораженной конечности с целью снижения риска развития нарушений процессов заживления послеоперационных ран с образованием трофических язв.

Методы рентгенэндоваскулярных исследований коронарных артерий до операции

Полипозиционная коронароангиография выполнялась на ангиографической установке «Integris 3000» (Philips, Голландия). Катетеризация аорты производилась по методике Judkins с введением катетера трансфеморальным доступом. В качестве контрастного вещества использовался препарат «Омнипак – 300» (Nycomed, Норвегия). Проводилась оценка типа кровообращения миокарда, анатомических особенностей коронарного русла, наличия поражения ствола левой коронарной артерии, количества пораженных артерий и степень их сужения. Гемодинамически значимым поражением считали сужение просвета коронарной артерии более 75% и более 50% в случае с поражением ствола ЛКА. Благодаря данному методу исследования возможно сделать вывод и о состоянии дистального русла: считали, что у больного дистальное поражение при явных признаках атеросклеротического процесса в дистальных отделах коронарных артерий (стеноз, окклюзирующее поражение, неровность контуров). Многоуровневым поражением считали гемодинамически значимые поражения на нескольких уровнях одной и той же коронарной артерии.

Лабораторные исследования

Анализ основных параметров ОАК выполнялся на аппарате Nihont 3. Перед операцией всем пациентам проводился контроль липидного профиля (определение уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), который определяли энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Olympus AU 400. Для анализа показателей уровня гликемии и липидного профиля взятие крови производилось из локтевой вены утром натощак. Определение уровня гликированного гемоглобина HbA1 у пациентов также проводилась всем пациентам с СД 2 типа без исключения и является обязательным методом лабораторного исследования перед предполагаемой операцией АКШ в ФГБУ «НМИЦ ССХ» им. А.Н. Бакулева. Уровень HbA1 определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 400.

Оценка риска операции EuroSCORE

С целью определения риска предполагаемой операции применялась логистическая система EuroSCORE [Rogues F. et al., 1999]. Данная оценочная шкала позволяла вычислить прогнозируемую операционную летальность на основе объективных факторов риска пациента. К данным факторам, составляющим показатель риска, относились: возраст старше 60 лет, женский пол, повышенный уровень сывороточного креатинина, гемодинамически значимые поражения экстракардиальных артериальных бассейнов, хронические заболевания легких, ОНМК в анамнезе и неврологические нарушения, раннее перенесенные кардиохирургические вмешательства со вскрытием полости перикарда, постинфарктные рубцовые изменения миокарда, фракция выброса левого желудочка менее 50%, хроническая сердечная недостаточность, наличие легочной гипертензии, активный

инфекционный эндокардит, нестабильная стенокардия и необходимость во внутривенной инфузии раствора нитроглицерина, экстренная операция, критическое состояние больного, постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки, операция на грудном отделе аорты. Каждый из этих факторов соответствовал определенному количеству баллов. Из совокупности баллов получали показатель риска EuroSCORE.

2.3. Методы выполнения открытых кардиохирургических вмешательств

Все оперативные вмешательства проведены в отделении хирургического лечения сочетанных поражений коронарных и магистральных артерий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» (руководитель отделения - доктор медицинских наук, профессор Сигаев И.Ю.). В большинстве случаев операции проведены в условиях ИК (с кардиоплегической остановкой или в условиях параллельного ИК и нормотермии), небольшая часть операций выполнена по методике ОРСАВ.

В целом структура операций соответствует сложившейся на данный момент современной структуре хирургических вмешательств у пациентов с ИБС.

2.3.1. Критерии отбора на операцию OPCAB

Следует отметить, что все пациенты, которым показана операция АКШ, могут рассматриваться потенциальными кандидатами для выполнения операции по методике OPCAB. Существуют только относительные и несколько абсолютных противопоказаний к хирургии без использования ИК, однако в большинстве случаев показания к проведению операции по методике OPCAB определяются опытом оперирующего хирурга и его предпочтениями.

Критерии отбора на проведение OPCAB:

1. диаметр целевых коронарных артерий более 1,5 мм;
2. отсутствие признаков выраженного кальциноза в области предполагаемого наложения анастомоза;
3. эпикардальный ход целевых коронарных артерий;
4. развитое дистальное русло без выраженных атеросклеротических изменений;
5. отсутствие нарушений ритма или проводимости сердца в дооперационном статусе;
6. «сохранная» фракция выброса левого желудочка (не является абсолютным противопоказанием, однако учитывается при планируемой OPCAB, так как увеличение камер сердца затрудняет экспозицию коронарных артерий);
7. отсутствие кардиомиопатии;
8. отсутствие клапанной патологии и/или постинфарктной аневризмы ЛЖ, требующих хирургической коррекции.

2.3.2. Проведение аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Доступ к сердцу выполнялся через срединную стернотомию. Выбор кондуита для шунтирования целевых коронарных артерий осуществлялся исходя из соматического статуса больного, анатомических особенностей коронарных артерий, пригодности кондуита и с учетом предпочтений оперирующего хирурга. Как правило, использовали ЛВГА и аутовенозные трансплантаты из большой подкожной вены (БПВ). Забор ЛВГА и аутовен производился сразу после стернотомии. Техника выделения ЛВГА производилась по методу полной скелетизации артерии ввиду явных преимуществ: обеспечение наиболее возможной большой длины кондуита, а также сохранение анастомозов межреберных артерий, тем самым максимально сохраняя реваскуляризацию грудины. Забор БПВ выполнялся по стандартной открытой методике. В нескольких случаях БПВ оказывалась непригодной в качестве кондуита в связи с варикозными, склеротическими изменениями, в данных случаях осуществлялся забор лучевой артерии или/и ПВГА.

Подключение ИК выполнялась по следующим схемам:

- 1) раздельная канюляция полых вен и восходящего отдела аорты (АКШ в условиях гипотермии и ФХКП);
- 2) правое предсердие - аорта (АКШ в условиях параллельного искусственного кровообращения и нормотермии).

Искусственное кровообращение выполнялось на аппарате фирмы “Stockert” (Германия) с одноразовыми перфузионными системами.

Первичный объем заполнения составлял 1500-1800 мл и был бескровным (коллоидно-кристаллоидным 1:4). При выполнении операции в условиях ФХКП и гипотермии через правую верхнюю легочную вену проводилось непрерывное дренирование левого желудочка с целью предотвращения его нагревания, а также декомпрессии. Для фармакохолодовой кардиopleгии сердца использовался раствор кустодиола, доставка к коронарным артериям выполнялась антеградно через корень аорты, и в некоторых случаях данный раствор дополнительно вводился через венечный синус с ретроградным заполнением вен сердца. После формирования каждого дистального анастомоза раствор кустодиола дополнительно вводили по шунтам в объеме до 20 мл. Следует отметить, что выбор места формирования анастомозов осуществляли согласно данным исходной коронароангиографии, а также после обязательного визуального и пальпаторного исследования целевой артерии. При диффузных атероматозных изменениях выполнялась обязательная проверка проходимости артерии градуированными бужами. После формирования дистальных анастомозов с пораженными коронарными артериями для проверки адекватности шунтирования анастомозы проверялись бужами. Следует также отметить, что при необходимости шунтирования нескольких сосудов одного коронарного бассейна широко применялись методы секвенциального и композитного (У-образного) шунтирования. Дистальные анастомозы формировали в функционально выгодном положении, при этом старались по возможности ограничиться одним боковым отжатием аорты с целью снижения риска атероэмболических осложнений. При невозможности анастомозирования одного из шунтов с восходящим отделом аорты формировали анастомоз данного шунта в бок другого (по типу конец в бок).

После стабилизации гемодинамики прекращали ИК и производилась деканюляция. С целью нейтрализации гепарина вводили протамин сульфат.

Для исключения осложнений, ассоциированных с дефектом формирования анастомозов в раннем послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний всем пациентам, выполнялась интраоперационная шунттография переносной ангиографической установкой ОЕС 9900 Elite Cardiac с йодсодержащим контрастным веществом - омнипак. Абсолютным противопоказанием считали наличие аллергических реакций на йодсодержащие препараты и ХПН, относительным противопоказанием - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, аневризма аорты.

Исследование проводилось после окончания ИК перед остеосинтезом грудины. Результаты проведенного обследования обсуждались с оперирующим хирургом. При необходимости выполнялось переналожение раннее сформированных анастомозов для обеспечения максимально лучшего эффекта от выполненной операции. После выполнения тщательного гемостаза операция завершалась послойным ушиванием раны и дренированием полости перикарда, переднего средостения, при необходимости - плевральных полостей. Все прооперированные пациенты транспортировались в отделение реанимации для интенсивной терапии, стабилизации состояния и последующей экстубации.

2.3.3 Особенности анестезиологического пособия для пациентов с СД 2 типа и коррекция гипергликемии при проведении кардиохирургических вмешательств.

Наличие СД не является абсолютным противопоказанием для проведения анестезиологического пособия и хирургического вмешательства, однако существуют свои «подводные камни», которые необходимо иметь в виду, например: ингаляционные анестетики (эфир, фторотан, энфлюран) повышают уровень гликемии; препараты группы барбитуратов приводят к повышению концентрации инсулина в клетках; кетамин имеет свойство в значительной мере стимулировать функцию поджелудочной железы, однако параллельно увеличивает потребность тканей в инсулине.

Особо важно отметить, что внутривенная кардитоническая поддержка у данной группы пациентов во время операции приводит к резкой декомпенсации углеводного обмена, а также может быть опасным из-за сопутствующей микроангиопатии. В повседневной практике мы по возможности стабилизируем гемодинамику во время операции путем возмещения интраоперационной кровопотери и коррекции нарушений водно-электролитного обмена, а также проводим строгое титрование доз кардитонической поддержки. При проведении инфузионной терапии, как правило, мы ограничиваем применением производных декстранов (полиглюкин, реополиглюкин), раствор Рингера-лактат, раствор Гартмана, ГЭК, в следствие развития нежелательной гипергликемии в процессе метаболизма данных препаратов.

Широко используются следующие препараты, которые имеют минимальное воздействие на углеводный обмен: местно-анестезирующие

препараты, закись азота, наркотические анальгетики, дроперидол, седуксен, оксибутират натрия, пропофол. В качестве препарата выбора для проведения инфузионной терапии предпочтение отдается кристаллоидам или, при необходимости, коллоидам.

Мы стремимся оперировать пациентов страдающих СД в первую очередь в списке на плановые хирургические вмешательства. Обязательным является определение уровня гликемии за 1 час до подачи в операционную. Накануне оперативного лечения пациент с инсулинозависимой формой СД 2 типа проводит инсулинотерапию в обычном режиме (в случаях с неудовлетворительно управляемой гликемией необходимо дополнительное введение инсулина). Непосредственно в день операции пациентов просят пропустить прием всех таблетированных препаратов контролирующих уровень гликемии или препаратов инсулина.

Анестезиологическое пособие проводится со строгим контролем гликемии, учитывается также, что чувствительность тканей к экзогенному инсулину во время операции значительно снижается в следствие различных факторов (гипотермия, использованием кардиopleгии, искусственное кровообращение, инотропная поддержка и др.), но затем повышается в раннем послеоперационном периоде. Данный факт объясняет интраоперационное увеличение потребления препаратов инсулина с последующим постепенным регрессом в ближайшем послеоперационном периоде. Следовательно, перед тем как пациент покинет операционную обязательным является измерение уровня гликемии для последующей коррекции вводимой дозы инсулина с целью профилактики гипогликемии.

В операционной контроль уровня гликемии происходит каждые 30-60 минут, а во время выполнения кардиopleгии, охлаждения и согревания пациента – каждые 15 минут.

Во время операции мы используем следующие основные принципы:

- 1) интраоперационная внутривенная инфузия препаратов инсулина требуется большинству пациентов с СД 2 типа, независимо от потребности в проведении инсулинотерапии;
- 2) во время операции поддерживаем уровень гликемии не выше 10 ммоль/л, и не ниже 5 ммоль/л;
- 3) за 1 час до операции мы начинаем внутривенную инфузию раствора инсулина у пациентов с декомпенсированным течением диабета;
- 4) мы вводим инсулин, как правильно, отдельно шприц-насосом - на 20 мл физиологического раствора добавляется 20 ЕД Актрапида, таким образом, получаем: в 1 мл раствора - 1 ЕД Актрапида;
- 5) схема контроля гликемии - <15 ммоль/л, то скорость введения инсулина – $0,05$ ЕД/кг/час. Если гликемия > 15 ммоль/л, то $0,1$ ЕД/кг/час;
- 6) в ежедневной практике мы широко используем субстратный раствор глюкозы с калием хлорида. Скорость инфузии - 100 мл/час. При повышении уровня гликемии > 15 ммоль/л введение раствора немедленно останавливаем до достижения целевых уровней гликемии, затем продолжаем инфузию во время всей операции.

Наиболее опасным осложнением интраоперационного периода является гипогликемия. Данное состояние определяется у больных при уровне гликемии <4 ммоль/л. Известно, что при длительной гипогликемии развиваются необратимые изменения в головном мозге. Интраоперационно невозможно выявить наиболее характерный симптом гипогликемии – спутанность сознания. Причины развития гипогликемии многообразны, но чаще всего это заболевания печени, сепсис, алкоголизм. Реже всего данное состояние может быть результатом неадекватного контроля гликемии, а также полного исключения растворов глюкозы из инфузионной терапии во время и после операции. С целью профилактики данного осложнения мы в нашей практике рутинно проводим строгий контроль гликемии во время операции с соответствующей коррекцией.

2.4 Послеоперационный период

Сразу же после поступления больного из операционной регистрировалось ЭКГ в 12 стандартных отведениях, выполнялась рентгенография ОГК, ЭХО-КГ. Всем пациентам в течение всего времени пребывания в условиях реанимационного отделения проводился кардиомониторинг (прямое мониторирование АД, ЭКГ в II отведении, SpO₂, ЦВД), выполнялся весь комплекс необходимых лечебных мероприятий в рамках интенсивной терапии (контроль гликемии, коррекция водно-электролитных нарушений, кислотно-щелочного баланса, при необходимости переливание препаратов крови).

При проведении диагностики периоперационного повреждения миокарда обязательным являлся контроль уровня активности ферментов КФК, КФК МВ, АСТ и при необходимости тропонина Т. Контроль гликемии до нормализации периферической перфузии осуществлялся внутривенной инфузией инсулина, после экстубации и нормализации периферической перфузии пациентов переводили на подкожные инъекции инсулина. При стабильном течении раннего послеоперационного периода пациенты переводились в отделение для дальнейшего наблюдения и лечения.

Всем пациентам проводилась обязательная дезагрегантная и антикоагулянтная терапия в целях профилактики тромбоза шунтов, а также антибиотикотерапия. В отделении продолжалось дренирование полости перикарда и переднего средостения по Редону, как правило, на 3-4 сутки после операции дренажи удалялись.

Ведение пациентов с СД в нашей клинике проводится согласно современным рекомендациям Общества Торакальных Хирургов по контролю

гликемии во время кардиохирургических операций у взрослых пациентов.

I. Всем больным СД во время кардиохирургической операции необходимо наладить внутривенную инфузию препаратов инсулина, а также в течение 24 часов в ОРИТ для достижения уровня гликемии менее 10 ммоль/л (класс доказательности - I; уровень доказательности - B).

II. У всех пациентов с СД необходимо определить уровень HbA1c до операции, с целью оценки риска развития гипергликемии в послеоперационном периоде, необходимости и степени контроля гликемии в раннем послеоперационном периоде (Класс I; уровень C).

III. Пациентам, без СД, уровень гликемии которых, превысил 10 ммоль/л во время искусственного кровообращения, следует немедленно начать внутривенную инфузию инсулина в прерывистом режиме до достижения нормальных значений гликемии. В случаях со стойкой гипергликемией в раннем послеоперационном периоде необходимо продолжить внутривенную инфузию инсулина (Класс I; Уровень B).

IV. Всем пациентам, вне зависимости от наличия СД, с повышенным уровнем гликемии (более 10 ммоль/л) необходимо проводить внутривенную инфузию инсулина для достижения уровня гликемии менее 10 ммоль/л в течение всего времени пребывания в ОРИТ (Класс I; Уровень A).

V. У всех больных, находящихся в ОРИТ ≥ 3 дней (в связи с осложненным течением раннего послеоперационного периода) уровень гликемии следует корректировать постоянной внутривенной инфузией раствора инсулина и не должен превышать 8 ммоль/л вне зависимости от наличия СД (Класс I; Уровень B).

На практике в ОРИТ наиболее оптимальным является контроль гликемии 1 раз в час на фоне постоянной инфузии раствора инсулина. Однако, необходимо помнить, что большинство «карманных» глюкометров могут давать неточные показатели. Полученные данные глюкометром и больничной лабораторией, как правило, разнятся (погрешность может превышать 20%), что может приводить к трудностям проведения оптимальной терапии. Следует также учитывать следующие факторы: рН, гематокрит, уровень лактата, кислородный статус. С учетом этих факторов у всех больных, находящихся в ОРИТ уровень гликемии следует определять в лаборатории каждые 3 часа в раннем послеоперационном периоде.

Самым сложным из всех периоперационных этапов является перевод пациента на обычный режим инсулинотерапии. Определены следующие критерии, которые позволяют осуществить «перевод» на подкожное введение препаратов инсулина [Leavitt B. J. et al., 2004]:

1. постоянная скорость инфузии инсулина более 4 часов, с достижением базальной потребности больного;
2. пациент отлучен от ИВЛ и с/без минимальной кардиотонической поддержкой;
3. пациент в состоянии принимать пищу перорально, энтерально или парэнтерально.

После перевода из ОРИТ в палату ведение больных СД проводится согласно клиническим рекомендациям Общества Торакальных Хирургов и American Association of Clinical Endocrinology:

1. не допускать повышения постпрандиального уровня гликемии более 10 ммоль/л.
2. перед приемом пищи или натощак уровень гликемии от 5 до 7 ммоль/л является целевым. Эффективным способом достижения целевого уровня является программированное введение базального инсулина и болюсное

введение препаратов инсулина короткого действия. Подбор дозы препаратов инсулина проводится с учетом диеты и рутинного определения уровня гликемии.

3. при невозможности принятия пищи инъекцию инсулина короткого действия необходимо пропустить. Инъекции базального инсулина пропускать запрещено, независимо от уровня гликемии (даже при нормальных значениях) или голода.

При стабильном состоянии пациента следует оценить возможность приема пероральных гипогликемических препаратов. Необходимо помнить, что наличие застойной сердечной недостаточности является противопоказанием для назначения тиазолидиндионовых препаратов. Прежде чем начать прием препаратов сульфонилмочевины и короткодействующих стимуляторов секреции инсулина необходимо оценить качество и объем перорального питания пациента. Нормальные показатели уровня креатинина и мочевины являются строгим показанием для возобновления приёма метформина. Перевод пациента на пероральные гипогликемические препараты осуществлялся после нормализации работы желудочно-кишечного тракта.

Ежедневно проводились перевязки послеоперационных ран с растворами антисептиков и смена асептических повязок. При поверхностной раневой инфекции выполнялось дренирование и удаление некротизированных тканей, перевязки выполнялись 2 раза в сутки с обильным промыванием раны растворами диоксидина или пронтосана и использованием мазевых повязок (Левомеколь). После полного очищения раны и появления грануляционной ткани, а также получения отрицательных результатов посевов накладывались вторичные швы. При глубоких раневых инфекциях с диастазом краев грудины выполнялся реостеосинтез с

установкой промывной системы в переднем средостении в условиях операционной.

Пациенты выписывались из стационара на дальнейшее лечение и наблюдение по месту жительства после полной нормализации соматического статуса, устранения угрозы инфекционно-воспалительных осложнений и жизнеугрожающих аритмий.

2.5 Методические особенности сравнительного анализа результатов операций

Подробно проведен сравнительный анализ данных дооперационного статуса пациентов, а также результаты проведенных коронароангиографий. Особое внимание уделено интраоперационным данным о степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, отмечены все случаи выраженного поражения восходящего отдела аорты, затруднившие хирургические манипуляции (канюляция, наложение зажимов, а также формирование проксимальных анастомозов).

Время пребывания пациента в стационаре от момента операции, но не более 30 суток считали ранним послеоперационным периодом. За этот период в подавляющем большинстве случаев удавалось стабилизировать общее состояние больных и устранить опасность возникновения каких-либо инфекционно-воспалительных осложнений и жизнеугрожающих аритмий.

Особое внимание уделяли всем случаям развития периоперационного инфаркта миокарда, так как данное осложнение имеет высокий риск ранней и

отдаленной летальности [Force T., 1990]. Актуальность данной проблемы возрастает в связи с определенными трудностями в диагностике данного осложнения: послеоперационные изменения на ЭКГ, которые сложно интерпретировать; стертость клинической картины; невозможность оценки болевого синдрома. В нашей практике мы используем обязательный протокол проведения исследования кардиальных маркеров с обязательными динамическими (серийными) исследованиями, согласно рекомендациям ведущих специалистов Европы и США.

Периоперационный инфаркт миокарда устанавливали согласно следующим критериям:

- 1) общая КФК > 700 Ед/л и КФК МВ $> 6\%$ от общей КФК;
- 2) повышение уровня тропонина Т более $1,0$ нг/мл;
- 3) идентификация нового патологического зубца Q;
- 4) резкое снижение R - зубца не менее чем в двух отведениях;
- 5) появления новых зон дискинезии по данным ЭХО-КГ.

Перед выпиской из стационара всем пациентам были проведены стандартные клиничко-инструментальные и лабораторные исследования. Выполнен анализ результатов выполненных операций (количество дистальных анастомозов, время ИК и пережатия аорты), летальности и частоты различных ранних осложнений (периоперационный инфаркт миокарда, послеоперационные кровотечения, неврологические осложнения, инфекционно-воспалительные осложнения). Дополнительно изучены данные, характеризующие осложненное течение раннего послеоперационного периода (необходимость переливания препаратов крови, продолжительность пребывания в стационаре). Особое внимание было уделено осложнениям со стороны послеоперационных ран, зафиксированы все случаи как поверхностных, так и глубоких раневых инфекций с диастазами краев грудины.

2.6 Статистическая обработка данных

Сравнительный анализ полученных данных выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2016 и «Statistica 10.0». Собранные данные в ходе проведенного исследования были обработаны стандартными методами описательной статистики, при этом рассчитывали следующие показатели: среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, частота. При оценке статистической значимости различий между группами использовали t-критерия Стьюдента.

Оценку достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико - демографические характеристики и анамнестические данные больных

Распределение пациентов с инсулинозависимым (ИЗСД) и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) по полу представлено в таблице 3.1. Анализ показал, что в обеих группах преобладали пациенты мужского пола: в группе 1 было 77 мужчин (83,7%), в группе 2 — 59 (85,7%) пациентов мужского пола. Доля женщин в группах 1 и 2 составила 16,3% (15) и 14,2%, (15) соответственно. Межгрупповых различий по полу не отмечено ($p>0,05$).

Таблица 3.1

Распределение пациентов по полу

Пол	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Женщины	15	16,3	15	14,2	0,6734
Мужчины	77	83,7	59	85,7	0,6734

Средний возраст пациентов в группе ИЗСД составил $60,0\pm 0,8$ года, в то время как в группе ИНСД были достоверно выше ($p < 0,05$), средний возраст пациентов составил $66,5\pm 0,9$ года (таблица 3.2).

ИМТ в группах значимо не различался ($p>0,05$) и составил $30,0\pm 0,4$ у пациентов с ИЗСД и $29,5\pm 0,5$ в группе больных с ИНСД.

Оценка клинических проявлений ИБС у обследуемых пациентов показала, что доля больных со стенокардией напряжения 4 ФК в группе ИЗСД составила 67,4% (62 пациента) и была достоверно выше ($p < 0,05$) по

сравнению с группой ИНСД, где значение этого показателя составило 45,3% (48 человек) (таблица 3.3). Статистически значимых межгрупповых различий по частоте выявления ХСН 3-4 ФК по NYHA отмечено не было ($p > 0,05$): количество таких больных составило 24 в группе 1 (26,1%) и 19 пациентов в группе 2 (17,9% больных группы).

Таблица 3.2

Индекс массы тела в группах больных			
Показатель	Группа 1 (ИЗСД) n=92	Группа 2 (ИНСД) n=106	p
	M ± σ	M ± σ	
Возраст	60,0 ± 0,8	66,5 ± 0,9	<0,0001*
Индекс массы тела	30,0 ± 0,4	29,5 ± 0,5	0,4615

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента

Таблица 3.3

Распределение больных по функциональным классам стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности

Патология	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Стенокардия напряжения 4 ФК	62	67,4	48	45,3	0,0018*
ХСН NYHA 3-4 ФК	24	26,1	19	17,9	0,1647

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием критерия хи-квадрат

В таблице 3.4 приведено распределение обследуемых по наличию различных факторов риска, анамнестическим данным, а также по наличию сопутствующей патологии. У всех пациентов, включенных в исследование, было выявлено повышение уровня АД. Дислипидемия имела место в 44,6% случаях (у 41 пациента) в группе ИЗСД и в 35,8% случаях (у 38 больных) в группе ИНСД. Курили 35 пациентов из первой группы (38%) и 59 больных (55,7%) группы 2. Статистически значимых различий по частоте дислипидемии между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$), однако, доля курильщиков в группе ИНСД была достоверно выше ($p < 0,05$),

чем в группе больных с ИЗСД. Хроническая ФП отмечалась у 16 пациентов в группе 1 и у 11 человек в группе 2 (в 17,4% и в 10,4% случаев, соответственно), межгрупповые различия по данному показателю были статистически незначимыми ($p>0,05$). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе достоверно чаще ($p<0,05$) встречался у больных с ИЗСД — в 72,8% (67) случаях, в то время как среди пациентов с ИНСД ИМ перенесли только 59,4% (63) больных. При этом частота выполнения ЧКВ в анамнезе у больных групп 1 и 2 составила соответственно 23,9% (22 случая) и 26,4% (28 случаев), значения этих показателей значимо не различались ($p>0,05$).

Атеросклероз артерий нижних конечностей чаще наблюдался в группе пациентов с ИНСД, чем у больных с ИЗСД (частота атеросклеротического поражения сосудов ног составила 26,1% в группе ИЗСД (24 больных) и 32,1% в группе ИНСД (34 пациента). В то же время цереброваскулярный атеросклероз несколько чаще встречался у больных первой группы (у 20,7% пациентов, 19 человек), чем у пациентов второй группы (17,9% - 19 больных). Однако, статистическая значимость описанных различий не подтвердилась ($p>0,05$). Последствия острых нарушений мозгового кровообращения отмечались у 9 пациентов с ИЗСД (в 9,8% случаев) и у 7 больных с ИНСД (6,6%), различий по частоте ОНМК в исследуемых группах выявлено не было ($p>0,05$).

Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдал 21 пациент в группе 1, что составило 22,8% больных с ИЗСД, в группе 2 ХОБЛ была диагностирована у 28 пациентов (26,4%), однако достоверных отличий по частоте этой патологии выявлено не было ($p>0,05$).

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) в группах ИЗСД и ИНСД была выявлена у 6 и 2 больных, соответственно, в 6,5% и 1,9% случаев. Различия по данному показателю также не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Таким образом, в группе пациентов с ИЗСД была достоверно выше доля больных с перенесенным ИМ. В остальном группы были сопоставимы

по частоте сопутствующей патологии, наличию факторов риска и выраженности атеросклероза, при этом в группе ИНСД была выше доля курильщиков.

Таблица 3.4

Распределение пациентов по наличию факторов риска, данным анамнеза и сопутствующей патологии

Патология	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Артериальная гипертензия	92	100,0	106	100,0	1,0000
Дислипидемия	41	44,6	38	35,8	0,2116
Курение	35	38,0	59	55,7	0,0133*
Хроническая ФП	16	17,4	11	10,4	0,1515
ИМ в анамнезе	67	72,8	63	59,4	0,0478*
ЧКВ в анамнезе	22	23,9	28	26,4	0,6861
Атеросклероз артерий нижних конечностей	24	26,1	34	32,1	0,3558
Цереброваскулярный атеросклероз	19	20,7	19	17,9	0,6269
ОНМК в анамнезе	9	9,8	7	6,6	0,4130
ХОБЛ	21	22,8	28	26,4	0,5594
ХПН	6	6,5	2	1,9	0,0985

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием критерия хи-квадрат

Анализ данных эхокардиографии показал, что средняя величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ИЗСД составила $51,0 \pm 1,1\%$, что было несколько ниже по сравнению с соответствующим значением показателя в группе больных с ИНСД, где величина ФВ ЛЖ была равна $53,0 \pm 1,0\%$ (таблица 3.5). Межгрупповые различия по данному показателю были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Количественные показатели фракции выброса ЛЖ и величины индекса EuroSCORE в группах

Показатель	Группа 1 (ИЗСД) n=92	Группа 2 (ИНСД) n=106	P
	M ± σ	M ± σ	
ФВ ЛЖ, %	51,0 ± 1,1	53,0 ± 1,0	0,1848
EuroSCORE	4,6 ± 0,1	3,8 ± 0,2	—

Среднее значение индекса EuroSCORE в группе 1 составило $4,6 \pm 0,1$, в то время как в группе 2 средняя оценка EuroSCORE была ниже и составила $3,8 \pm 0,2$ (таблица 3.5).

Анализ данных лабораторных исследований показал, что у большинства пациентов в обеих группах по результатам измерения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) течение СД во время госпитализации было компенсированным или субкомпенсированным (таблица 3.6). Декомпенсация СД (HbA1c >8%) была отмечена только у 6 больных группы 1 (6,5%) и у 4 пациентов в группе 2 (у 3,8% больных). Полностью компенсированное течение заболевания (HbA1c <7%) было подтверждено у 40,2% пациентов с ИЗСД (37 человек) и у 50% больных в группе ИНСД (в 53 случаях). Субкомпенсация СД (HbA1c 7-8%), напротив, чаще наблюдалась у пациентов группы 1, чем у пациентов группы 2, доля больных с субкомпенсированным течением заболевания в данных группах составила соответственно 53,3% (49 больных) и 46,2% (49 пациентов). Статистически значимых межгрупповых различий по частоте выявления компенсированного, субкомпенсированного и декомпенсированного течения СД выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Таблица 3.6

Распределение пациентов по степени компенсации углеводного обмена

Степень компенсации течения СД 2 типа	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Компенсированное течение (HbA1c <7%)	37	40,2	53	50,0	0,1680
Субкомпенсированное течение (HbA1c 7-8%)	49	53,3	49	6,2	0,3234
Декомпенсированное течение (HbA1c >8%)	6	6,5	4	3,8	0,3785

Средняя длительность течения СД в группе пациентов с ИЗСД составила $6,2 \pm 0,5$ года, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем средняя продолжительность заболевания у пациентов группы ИНСД, в которой значение показателя было равно $4,0 \pm 0,2$ года (таблица 3.7).

Уровни гликемии натощак также достоверно различались ($p < 0,05$): в группе 1 значение этого параметра было на уровне $9,0 \pm 0,3$ ммоль/л, статистически значимо превышало соответствующий уровень показателя в группе 2 — $8,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Средняя величина гликированного гемоглобина в группе ИЗСД была равна $8,0 \pm 0,3\%$, тогда как у больных с ИНСД средний уровень HbA1c был достоверно ниже и составил $7,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$).

В целом группа больных с ИЗСД характеризовалась большей (по сравнению с группой пациентов с ИНСД) частотой декомпенсированного течения СД, большей продолжительностью заболевания, а также достоверно более высокими уровнями гликемии натощак и гликозилированного гемоглобина.

Таблица 3.7

Длительность течения СД и уровни гликемии и гликированного гемоглобина

Показатель	Группа 1 (ИЗСД) n=92	Группа 2 (ИНСД) n=106	p
	M ± σ	M ± σ	
Длительность СД	$6,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,2$	0,0001*
Гликемия натощак	$9,3 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,2$	0,0088*
HbA1c	$8,0 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,3$	0,0086*

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента

3.2. Анализ анатомических характеристик поражения коронарного русла у пациентов по данным коронарной ангиографии

Среднее количество коронарных артерий со стенозом более 50% в группе ИЗСД составило $3,5 \pm 0,2$, в то время как у больных с ИНСД среднее число пораженных коронарных артерий было равно $3,0 \pm 0,2$ (таблица 3.8). В группе 1 среднее количество стенозированных коронарных сосудов было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных группы 2.

Таблица 3.8

Количество пораженных коронарных артерий у обследуемых больных

Показатель	Группа 1 (ИЗСД) n=92	Группа 2 (ИНСД) n=106	p
	М ± σ	М ± σ	
Число основных КА со стенозом >50%	$3,5 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	0,0286*

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента.

Ни у одного больного в исследуемых группах не было выявлено изолированного стенотического поражения одной коронарной артерии (таблица 3.9). Поражение двух артерий несколько чаще отмечалось в группе пациентов с ИНСД, чем в группе больных с ИЗСД, — частота стеноза двух коронарных сосудов в группе 1 была составила 17,4% (16 случаев), в группе 2 — 18,9% (20 случаев).

Частота поражения трех артерий, напротив, была выше в группе пациентов с ИЗСД, где значение этого показателя составило 82,6% (76 человек). В группе ИНСД доля больных с трехсосудистым поражением коронарного русла была на том же уровне 81,1% (86 пациентов). Статистическая значимость описанных различий не подтвердилась ($p > 0,05$).

Распределение пациентов по количеству стенозированных коронарных артерий

Количество стенозированных КА	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Поражение одной КА	-	-	-	-	-
Поражение двух КА	16	17,4	20	18,9	0,7882
Поражение трех КА	76	82,6	86	81,1	0,7882

Распределение пациентов по локализации атеросклеротического поражения коронарного русла представлено в таблице 3.10. Стенозы ПМЖВ и/или ее ветвей отмечались у всех больных с ИНСД (у 92 человек, в 100% случаев) и практически у всех пациентов с ИЗСД (у 104 человек, в 98,1% случаях). Стенозы ПКА и/или ее ветвей также были выявлены в большинстве случаев в обеих группах. Частота поражений ствола и/или ветвей ПКА в группах 1 и 2 составила 78,3% (72 пациента) и 71,7% (76 больных), соответственно. Описанные различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Частота стенотического поражения ОВ и/или ее ветвей в исследуемых группах также значимо не различалась ($p > 0,05$). Значения показателя в группах ИЗСД и ИНСД составили 56,5% (52 пациента) и 51,9% (55 человек), соответственно. При этом поражение ствола ЛКА достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалось у больных первой группы, чем у пациентов в второй группы. Данный вариант поражения коронарных артерий был выявлен у 26 человек в группе ИЗСД (28,3%) и только в 16 случаях в группе ИНСД (15,1%). Кроме того, в группе пациентов с ИЗСД была выявлена достоверно более высокая частота ($p < 0,05$) дистального поражения коронарного русла — 38% больных (35 человек) — по сравнению с группой ИНСД, где дистальное поражение коронарных артерий отмечалось в 23,6% случаев (у 25 пациентов). Диффузное поражение коронарных артерий также чаще отмечалось в группе 1 (в 34,8% случаев, у 32 человек), чем в группе 2 (у 22,6% пациентов, 24 человека), однако статистическая значимость данных различий не подтвердилась.

Таблица 3.10

Распределение пациентов по локализации поражения коронарного русла

Локализация поражения	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Стеноз ствола ЛКА	26	28,3	16	15,1	0,0238*
Стенозы ПМЖВ и/или ветвей	92	100,0	104	98,1	0,1854
Стенозы ПКА и/или ветвей	72	78,3	76	71,7	0,2891
Стенозы ОВ и/или ветвей	52	56,5	55	51,9	0,5140
Дистальное поражение КА	35	38,0	25	23,6	0,0272*
Диффузное поражение КА	32	34,8	24	22,6	0,0585

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием критерия хи-квадрат

Таким образом, оценка особенностей атеросклеротического поражения коронарных артерий в исследуемых группах показала, что у больных с ИЗСД отмечается более высокая частота атеросклеротического поражения любой локализации по сравнению с пациентами с ИНСД. Статистически значимыми были различия по частоте стенозирования ствола ЛКА, а также по частоте дистального поражения коронарного русла.

3.3. Анализ тактики хирургического лечения больных и особенностей оперативного вмешательства

Количество кондуитов, использованных в ходе хирургического вмешательства, было сопоставимо в обеих группах пациентов (таблица 3.11). Два аортокоронарных шунта были наложены 29 пациентам группы 1 (31,5% больных) и 31 больному в группе 2 (в 29,2% случаев). Большинству пациентов в обеих группах было наложено по три кондуита: 57 пациентам с ИЗСД (62% случаев) и 68 больным с ИНСД (63,2%).

Таблица 3.11

Распределение пациентов по количеству наложенных кондуитов

Количество кондуитов	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
АКШ 2	29	31,5	31	29,2	0,7281
АКШ 3	57	62,0	67	63,2	0,8560
АКШ 4	6	6,5	8	7,5	0,7789

Четыре аортокоронарных шунта в группах 1 и 2 было наложено всего в 6,5% случаях (у 6 человек) и в 7,5% случаях (у 8 человек), соответственно. Все межгрупповые различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

В 44,6% случаях - 41 пациенту с ИЗСД было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), ФХКП и гипотермии (таблица 3.12). Аналогичному вмешательству были подвергнуты 37,7% (40) больных из группы ИНСД. АКШ в условиях параллельного ИК перенесли 33 пациента в группе ИЗСД и 49 пациентов в группе ИНСД, что составило соответственно 35,9% и 46,2%.

Таблица 3.12

Распределение пациентов по характеру хирургического вмешательства

Вариант вмешательства	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
АКШ в условиях ИК, ФХКП и гипотермии	41	44,6	40	37,7	0,3296
АКШ в условиях параллельного ИК	33	35,9	49	46,2	0,1400
Операции по методике ОРСАВ	18	19,6	17	16,0	0,5164
Использование ВГА	88	95,7	104	98,1	0,3137
Использование аутовенозных кондуитов	89	96,7	102	96,2	0,8455
Использование ВАБК	3	2,2	0	0,0	0,2819

Оперативное вмешательство по методике ОРСАВ выполнялось значительно реже, как в группе 1 (у 18 пациентов, в 19,6% случаев), так и в группе 2 (у 17 больных, в 16% случаев). Практически во всех случаях в обеих группах использовались ВГА и аутовенозные кондуиты. Частота применения для шунтирования ВГА составила 95,7% в группе ИЗСД (88 человек) и 98,1% в группе больных с ИНСД (104 пациента). Аутовенозные кондуиты были использованы в 96,7% случаев в группе 1 (у 89 пациентов) и в 96,2% случаев в группе 2 (у 102 пациентов). ВБАК применялась только в трех случаях у пациента с ИЗСД (2,2%). Достоверных межгрупповых различий по частоте применения тех или иных подходов к хирургическому лечению выявлено не было ($p > 0,05$). Среднее число артериальных кондуитов в пересчете на одного пациента составило $1,09 \pm 0,04$ в группе 1 и $1,07 \pm 0,03$ в группе 2 (таблица 3.13), различия по данному показателю между группами ИЗСД и ИНСД были недостоверными ($p > 0,05$). Пережатие аорты во время операции у пациентов с ИНСД в среднем длилось $64,1 \pm 0,3$ минуты, в группе с ИЗСД среднее время пережатия аорты было статистически значимо выше ($p < 0,05$) и составило $65,7 \pm 0,3$ минуты. Средняя продолжительность ИК в группе 1 также была несколько больше, чем в группе 2: значение показателя составило в группах ИЗСД и ИНСД $95,0 \pm 0,5$ минуты и $93,0 \pm 1,1$ минуты, соответственно. При этом значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.13

Характеристика выполненных вмешательств

Показатель	Группа 1 (ИЗСД) n=92	Группа 2 (ИНСД) n=106	p
	M ± σ	M ± σ	
Среднее число артериальных кондуитов на пациента	$1,09 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,03$	0,6896
Среднее время пережатия аорты, мин	$65,7 \pm 0,3$	$64,1 \pm 0,3$	0,0003*
Среднее время ИК, мин	$95,0 \pm 0,5$	$93,0 \pm 1,1$	0,1109
Индекс реваскуляризации	2,9	3	—

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием критерия хи-квадрат

Как видно из таблицы 3.14, в ходе оперативного вмешательства в группе пациентов с ИЗСД атеросклеротическое поражение восходящего отдела аорты пальпаторно определялось в 16,3% случаев (у 15 пациентов), в то время как у пациентов с ИНСД подобные изменения аорты в ходе открытой хирургической операции выявлялись достоверно реже ($p < 0,05$) — лишь в 6,6% случаев (у 7 больных). Расслоение и надрыв стенки сосуда при наложении проксимальных анастомозов или деканюляции произошли у 8 больных с ИЗСД (у 8,7% пациентов) и только у 3 пациентов с ИНСД (в 2,8% случаев), то есть несколько реже, чем в группе 1, однако, данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таблица 3.14

Распределение пациентов по наличию атеросклеротического поражения восходящего отдела аорты, выявленного интраоперационно

Наличие поражения сосуда	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Пальпаторное определение атеросклероза	15	16,3	7	6,6	0,0303*
Расслоение и надрыв стенки при наложении проксимальных анастомозов или деканюляции	8	8,7	3	2,8	0,0723

Достоверных различий по распределению пациентов в группах по особенностям послеоперационного периода на этапе пребывания в ОРИТ выявлено не было (таблица 3.15). Кардиотоническая поддержка длительностью более суток потребовалась 13 пациентам из группы ИЗСД (14,1%) и 12 пациентам из группы ИНСД (в 11,3% случаев).

Частота гемотрансфузии в исследуемых группах также была сопоставима. Гемотрансфузия применялась у 18,5% пациентов в группе 1 (у 17 больных) и у 18,9% пациентов в группе 2 (у 20 человек). Повторное оперативное вмешательство по поводу кровотечения потребовалось двум больным с ИЗСД (2,2%) и одному пациенту из группы ИНСД (0,9%). Все вышеописанные межгрупповые различия были статистически незначимыми.

Таблица 3.15

Распределение пациентов по особенностям послеоперационного периода на этапе пребывания в ОРИТ

Мероприятия	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		P
	абс.	%	абс.	%	
Кардиотоническая поддержка >1 сут	13	14,1	12	11,3	0,5527
Применение гемотрансфузии	17	18,5	20	18,9	0,9441
Реоперация по поводу кровотечения	2	2,2	1	0,9	0,4796

Пациентам с ИЗСД потребовалась ИВЛ длительностью в среднем $16,4 \pm 1,6$ ч (таблица 3.16). В группе больных с ИНСД средняя продолжительность респираторной поддержки была ниже и составила $13,1 \pm 2,5$ ч, однако, межгрупповые различия по данному показателю не были достоверными ($p > 0,05$). Средняя длительность пребывания в реанимации в группе 1 также превышала значение соответствующего показателя в группе 2.

У пациентов с ИЗСД продолжительность лечения в условиях ОРИТ была равна $21,0 \pm 0,8$ ч, в то время как пациенты из группы ИНСД в среднем пребывали в реанимации лишь $17,0 \pm 0,8$ ч, что было статистически значимо меньше, чем в группе 1 ($p < 0,05$).

Таблица 3.16

Количественные характеристики послеоперационного периода на этапе пребывания в ОРИТ

Показатель	Группа 1 (ИЗСД) n=92	Группа 2 (ИНСД) n=106	P
	М ± σ	М ± σ	
Продолжительность ИВЛ, ч	$16,4 \pm 1,6$	$13,1 \pm 2,5$	0,2720
Пребывание в реанимации, ч	$21,0 \pm 0,8$	$17,0 \pm 0,8$	0,0004*

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента

В таблице 3.17 представлено распределение пациентов в группах ИЗСД и ИНСД по частоте неблагоприятных исходов и осложнений хирургического вмешательства. Наиболее частыми осложнениями в обеих группах были инфекционно-воспалительные осложнения, частота которых составила 33,7% (31 случай) в группе ИЗСД, в то время как в группе больных с ИНСД такие осложнения встречались реже — в 23,6% случаев (у 25 пациентов); различия были недостоверными ($p > 0,05$). Продолжительность послеоперационного лечения в стационаре превышала 13 суток также чаще у пациентов с ИЗСД, чем у больных с ИНСД; что было характерно для 34,8% (32) больных группы 1 и только в 27,4% случаях в группе 2 (у 29 больных), при этом значимых межгрупповых отличий по этому показателю выявлено не было. На третьем месте по частоте среди осложнений была фибрилляция предсердий, которая развилась у 14 пациентов с ИЗСД (15,2%) и у 10 пациентов в группе ИНСД (9,4%). Синдром «малого» сердечного выброса был диагностирован в 10,9% случаях - 10 больных с ИЗСД и в 7,5% случаях в группе пациентов с ИНСД (у 8 пациентов).

Таблица 3.17

Распределение пациентов по частоте исходов и осложнений
в зависимости от типа СД

Исходы и осложнения	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		p
	абс.	%	абс.	%	
Смерть	2	2,2	1	0,9	0,4796
Инфаркт миокарда ЛЖ	3	3,3	2	1,9	0,5388
ОНМК	3	3,3	1	0,9	0,2477
Синдром «малого» сердечного выброса	10	10,9	8	7,5	0,4173
Фибрилляция предсердий	14	15,2	10	9,4	0,2136
Послеоперационные кровотечения	5	5,4	3	2,8	0,3532
Легочные осложнения	4	4,3	2	1,9	0,3137
Медиастинит	1	1,1	1	0,9	0,9197
Инфекционно-воспалительные осложнения	31	33,7	25	23,6	0,1151
Острая почечная недостаточность	4	4,3	1	0,9	0,1278
Продолжительность послеоперационного лечения в стационаре >13 сут	32	34,8	29	27,4	0,2591

Послеоперационные кровотечения, легочные осложнения и медиастинит у пациентов группы 1 наблюдались у 5,4% больных (у 5 человек), в 4,3% случаев (у 4 пациентов) и у 1,1% пациентов (у 1 человека), соответственно. В группе 2 перечисленные исходы были отмечены у 2,8% пациентов (у 3 человек), у 1,9% больных (у 2 пациентов) и у 0,9% пациентов (у 1 человека), соответственно. Острая почечная недостаточность развилась у четырех пациентов в группе ИЗСД (у 4,3% больных) и только у одного больного с ИНСД (0,9%).

Такие осложнения, как инфаркт миокарда ЛЖ и ОНМК, развились у трех больных в группе 1 (3,3% и 3,3%, соответственно). В группе 2 указанные осложнения были отмечены соответственно в 2 и 1 случае (1,9% и 0,9%).

Летальный исход наблюдался в группе 1 у 2 больных, в группе 2 в - в одном случае (2,2% в группе ИЗСД и 0,9% в группе ИНСД). Все описанные различия не были достоверными ($p > 0,05$).

В целом осложнения и неблагоприятные послеоперационные исходы чаще отмечались у пациентов группы 1 по сравнению с группой 2, однако, статистически значимые различия по частоте тех или иных осложнений выявлены не были.

3.4. Динамика средних значений гликемии в исследуемых группах в целом и в зависимости от варианта хирургического лечения

На следующем этапе исследования проводили анализ уровней гликемии у больных до оперативного вмешательства и в течение десяти суток после операции в выделенных группах и подгруппах. Значения

гликемии в послеоперационном периоде наблюдения у всех пациентов оценивали на первые, на 3, 5, 7 и 10 сутки.

До оперативного вмешательства уровень гликемии в группе 1 был равен $6,9 \pm 0,4$ ммоль/л (рисунок 3.1). В группе 2 значение данного показателя до операции было достоверно ниже ($p < 0,05$) и составило $5,7 \pm 0,5$ ммоль/л.

После выполнения оперативного вмешательства уровни гликемии в обеих группах существенно увеличились, при этом межгрупповые различия были более выраженными. Так, на первые сутки после операции средние уровни гликемии в группах ИЗСД и ИНСД составили $18,0 \pm 1,7$ ммоль/л и $15,2 \pm 1,8$ ммоль/л, соответственно.

В динамике после операции значения гликемии снижались, уже на третьи сутки после вмешательства значение данного показателя у пациентов с ИЗСД было равно $14,4 \pm 1,9$ ммоль/л, а в группе больных с ИНСД составило $11,5 \pm 1,3$ ммоль/л.

Спустя 5 дней после хирургического вмешательства средние значения гликемии в группах 1 и 2 составили $10,2 \pm 1,2$ ммоль/л и $9,2 \pm 0,5$ ммоль/л, соответственно.

В дальнейшем уровни гликемии в обеих группах продолжали снижаться: через неделю после вмешательства значение показателя было составило $9,8 \pm 0,9$ ммоль/л в группе больных с ИЗСД и $7,4 \pm 0,8$ ммоль/л у пациентов с ИНСД, а через десять суток после операции значения гликемии в группах 1 и 2 составили $7,2 \pm 0,4$ ммоль/л и $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно.

Таким образом, проведенная оценка показала, что в обеих группах пациентов отмечалось значительное нарастание уровня гликемии после оперативного вмешательства по сравнению с исходными значениями, дальнейшем наблюдалось равномерное снижение средних значений этого показателя в течение десяти суток после операции практически до нормальных значений.

Во все сроки наблюдения средние значения гликемии в группе ИЗСД достоверно превышали таковые у пациентов с ИНСД: все межгрупповые различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

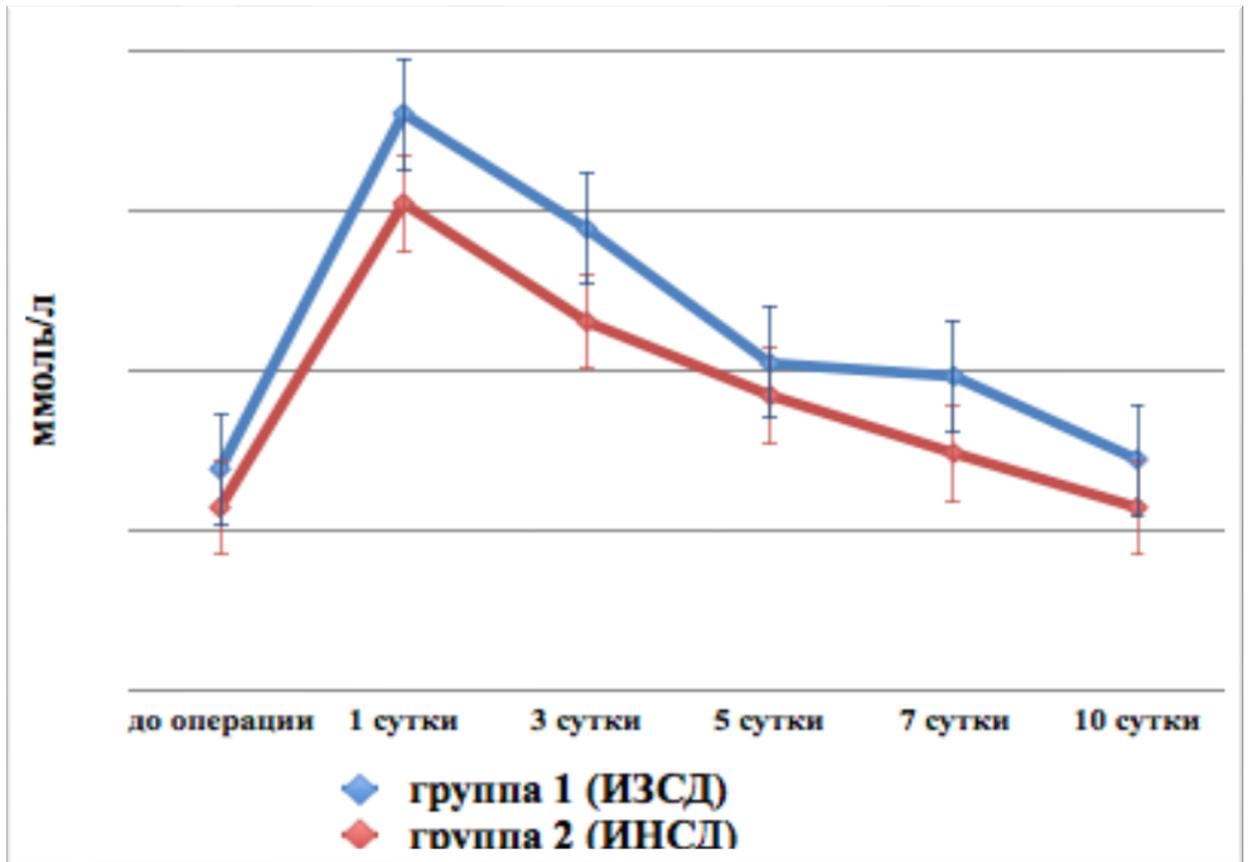


Рисунок 3.1. Динамика уровня гликемии после операции у больных с ИЗСД и ИНСД

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента

При анализе средних значений уровней гликемии в зависимости от варианта хирургического лечения сравнивали динамику уровня глюкозы в сыворотке крови в подгруппе больных, которым была выполнена ОРСАВ, в подгруппе больных, у которых в процессе операции применялось параллельное ИК, а также в подгруппе пациентов, которым во время операции были использованы ИК + ФХКП и гипотермия.

В подгруппе ОРСАВ на первые сутки после хирургического вмешательства уровень гликемии повысился до $17,0 \pm 1,8$ ммоль/л у пациентов с ИЗСД и до $14,2 \pm 1,5$ ммоль/л у пациентов с ИНСД (рисунок 3.2).

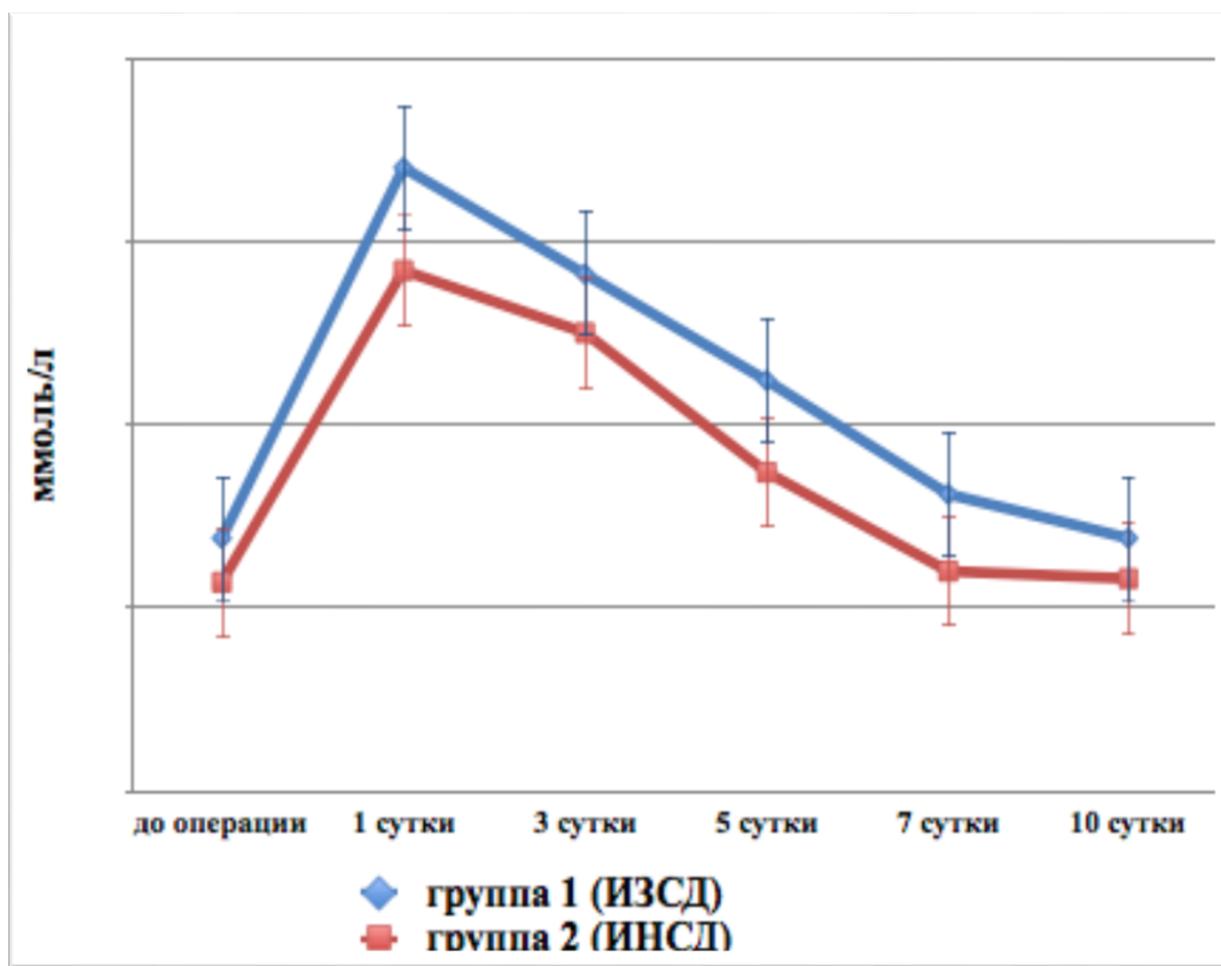


Рисунок 3.2. Динамика уровня гликемии до операции и в течение 10 суток после операции у больных с ИЗСД и ИНСД в группе ОРСАВ

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента

Анализ динамики данного параметра после операции показал, что уровни гликемии в данной подгруппе пациентов снижались, как и в целом в исследуемой выборке больных.

Спустя три дня после вмешательства средние значения гликемии у пациентов с ИЗСД и ИНСД в подгруппе ОРСАВ составили $14,1 \pm 1,2$ ммоль/л и $12,5 \pm 1,2$ ммоль/л, соответственно, на пятые сутки — $11,2 \pm 1,4$ ммоль/л и $8,7 \pm 0,5$ ммоль/л, соответственно, а через 7 суток после операции — $8,1 \pm 0,9$ ммоль/л и $6,0 \pm 0,8$ ммоль/л, соответственно.

В последний срок мониторинга гликемии средние значения показателя в подгруппе ОРСАВ приблизились к исходным значениям до операции и были равны $6,9 \pm 0,4$ ммоль/л в группе пациентов с ИЗСД и $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л у

пациентов с ИНСД. При этом уровни глюкозы сыворотки у пациентов ИЗСД были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми в группе больных с ИНСД во все сроки наблюдения.

На рисунке 3.3 отражена динамика средних значений гликемии у пациентов с ИЗСД и ИНСД из числа больных, перенесших хирургическое вмешательство в условиях параллельного ИК.

Динамики уровней гликемии у этих пациентов также характеризовались выраженным нарастанием средних значений уровня глюкозы в сыворотке крови после операции — до $16,0 \pm 1,6$ ммоль/л у пациентов с ИЗСД и до $14,5 \pm 1,8$ ммоль/л в группе пациентов с ИНСД. Через 3 суток после вмешательства уровень гликемии в группе пациентов с ИНСД снизился до $12,6 \pm 1,3$ ммоль/л, в то время как у больных с ИЗСД концентрация глюкозы в сыворотке крови уменьшилась незначительно и составила $15,7 \pm 1,9$ ммоль/л.

В дальнейшем в обеих группах пациентов, перенесших операцию в условиях параллельного ИК, наблюдалось значительное снижение средних значений гликемии. На пятые сутки после хирургического вмешательства уровни гликемии в группах ИЗСД и ИНСД были равны $11,2 \pm 1,4$ ммоль/л и $8,6 \pm 0,5$ ммоль/л, соответственно, на седьмые сутки — $8,3 \pm 0,9$ ммоль/л и $6,3 \pm 0,8$ ммоль/л, а через десять дней после операции — $7,0 \pm 0,4$ ммоль/л и $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л.

В конечной точке наблюдения средние значения гликемии приближались к исходным значениям до оперативного вмешательства. В большинстве сроков исследования отмечены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) по среднему уровню гликемии, значение этого показателя было выше у больных с ИЗСД.

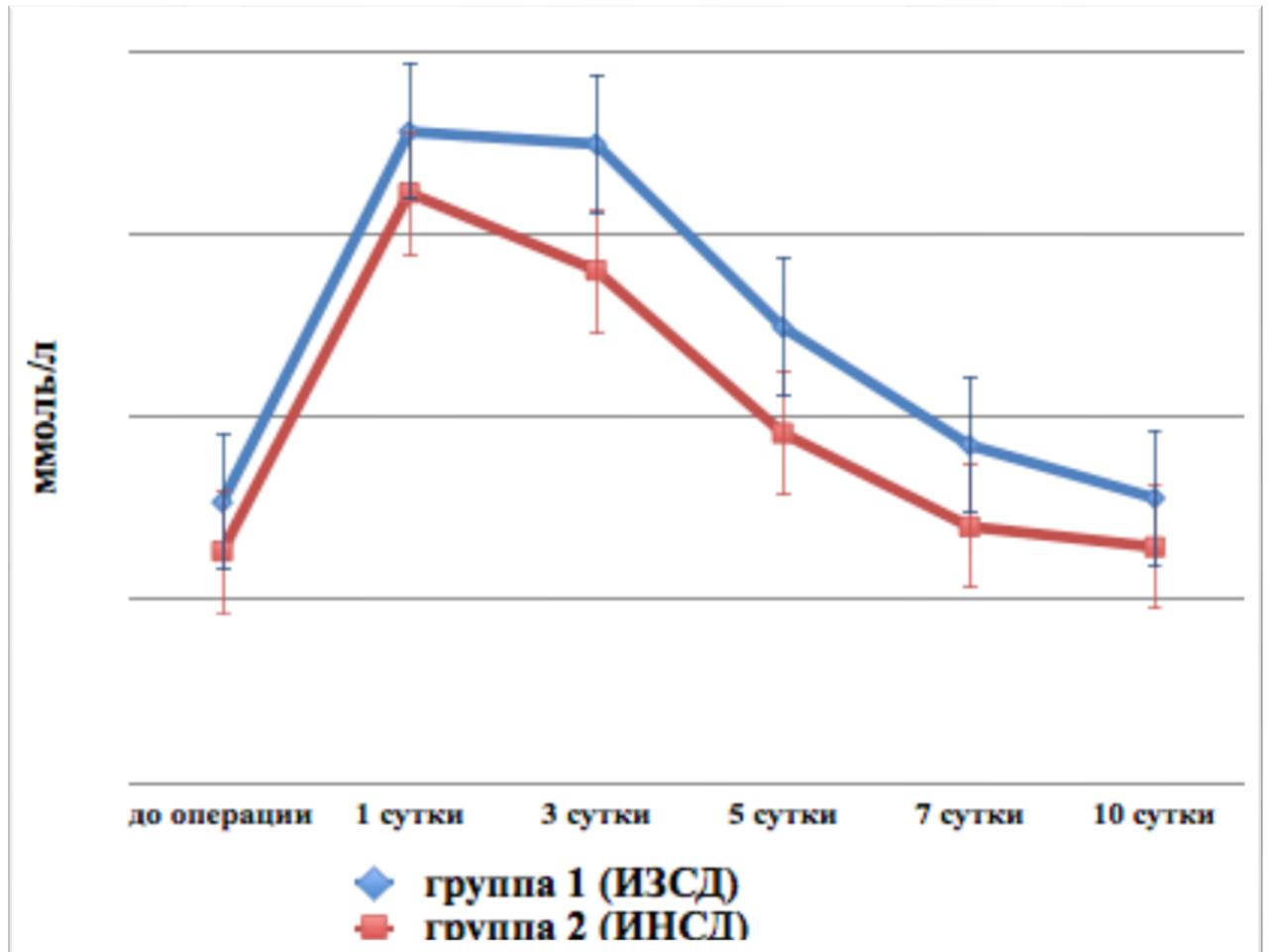


Рисунок 3.3. Динамика уровня гликемии после операции у больных с ИЗСД и ИНСД в группе параллельного ИК

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента

В подгруппе пациентов, которым вмешательство проводилось в условиях применения ИК + ФХКП и гипотермии, на первые сутки после операции наблюдались более высокие значения гликемии по сравнению с другими подгруппами (рисунок 3.4). Средние уровни гликемии у этих пациентов составили $19,0 \pm 1,6$ ммоль/л в группе пациентов с ИЗСД и $17,2 \pm 1,8$ ммоль/л у больных с ИНСД.

В динамике десятидневного наблюдения средние значения гликемии снижались, как и в других подгруппах и в общей выборке пациентов. Уже через три дня после операции среднее значение гликемии у больных с ИЗСД было равно $16,7 \pm 1,9$ ммоль/л, однако, в группе пациентов с ИНСД снижение было не таким выраженным, значение показателя в этот срок составило

16,5±1,3 ммоль/л, а межгрупповые различия по уровню гликемии были незначимыми ($p>0,05$).

В последующие сроки отмечалось дальнейшее снижение гликемии в обеих группах. На пятые сутки средние значения данного показателя составили 14,2±1,4 ммоль/л в группе больных с ИЗСД и 13,2±0,5 ммоль/л в группе ИНСД. Через 7 сут после вмешательства средние уровни гликемии в группах 1 и 2 были равны 9,9±0,9 ммоль/л и 8,4±0,8 ммоль/л, соответственно, а через 10 дней — 7,6±0,4 ммоль/л и 6,2±0,3 ммоль/л, соответственно. В этот срок наблюдения в данной подгруппе больных значения гликемии приближались к таковым до операции, однако, в отличие от других подгрупп, остались несколько выше, чем исходные.

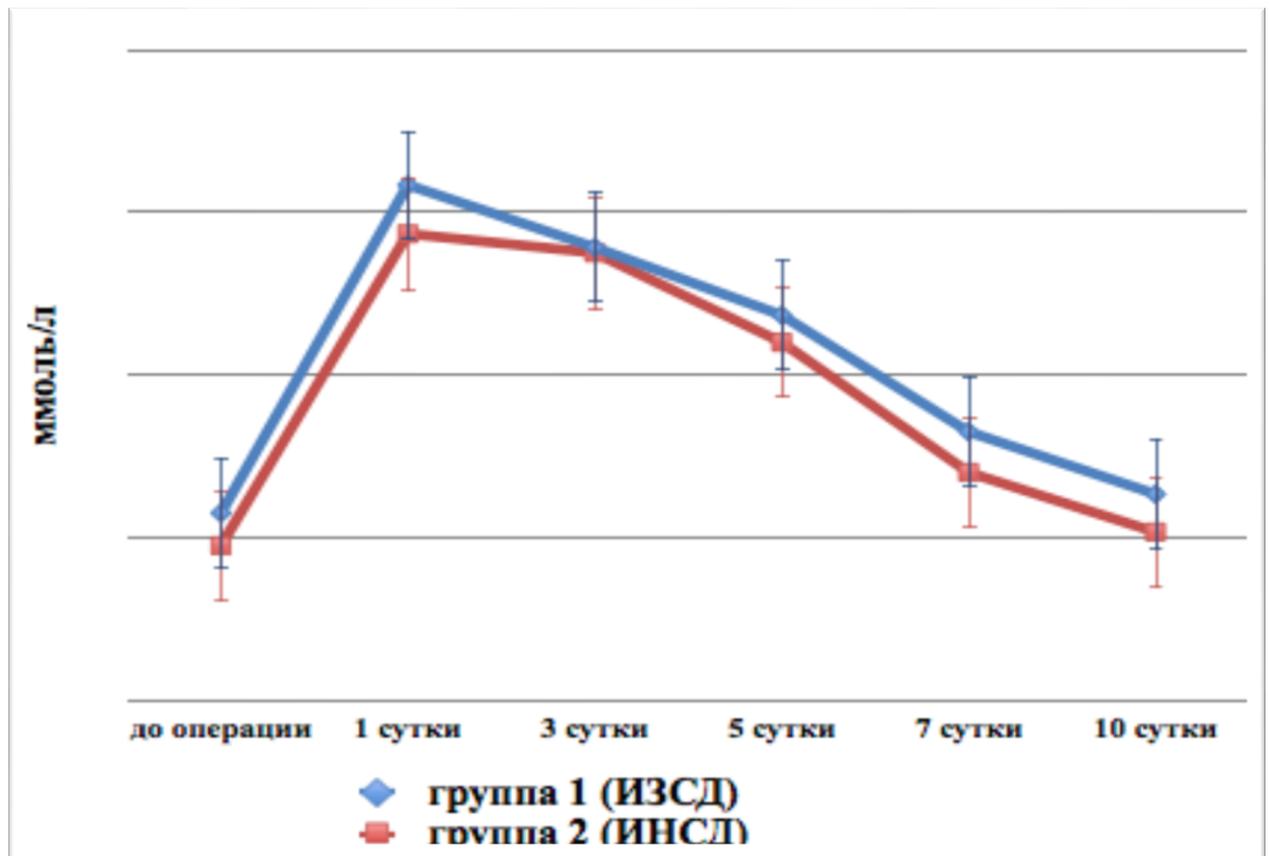


Рисунок 3.4. Динамика уровня в течение 10 суток после операции у больных с ИЗСД и ИНСД в группе ИК + ФХКП и гипотермии

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента.

Практически на все сроки наблюдения уровни гликемии в подгруппе пациентов, прооперированных в условиях ИК + ФХКП и гипотермии, у пациентов с ИЗСД средние уровни глюкозы в сыворотке крови были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми у больных с ИНСД. Исключением явились результаты оценки гликемии через три дня после операции, согласно которым на третьи сутки после вмешательства средние значения показателя в группах 1 и 2 значимо не различались.

В целом в подгруппе хирургического лечения в условиях ИК + ФХКП и гипотермии наблюдалась выраженная динамика средних значений гликемии, сходная с таковой в подгруппах больных, перенесших другие варианты хирургического лечения, а также с изменениями уровня гликемии в общей выборке пациентов, однако, средние значения показателя в послеоперационном периоде в данной подгруппе пациентов были несколько выше по сравнению с другими подгруппами и его уровнем в общей выборке больных.

Во всех исследуемых группах и подгруппах пациентов уровни гликемии значительно нарастали после оперативного вмешательства по сравнению с исходными концентрациями глюкозы до операции, а затем снижались в ходе наблюдения в течение десяти суток, приближаясь к исходным значениям, причем у пациентов с ИЗСД значения гликемии были выше таковых в группе больных с ИНСД, независимо от подхода к хирургическому лечению и срок после вмешательства.

3.5. Анализ частоты развития послеоперационных осложнений и факторов их прогноза

На следующем этапе исследования изучали частоту осложнений в целом, а также распределение пациентов по частоте неблагоприятных исходов в зависимости от уровней гликемии в раннем послеоперационном периоде, типа СД и подхода к хирургическому лечению больных. В таблице 3.18 представлено распределение пациентов в группах ИЗСД и ИНСД по частоте осложнений в зависимости от уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде.

В группах 1 и 2 количество пациентов с гликемией $<8,4$ ммоль/л составило соответственно 1 и 2 человека, соответственно, ни у одного из этих больных не были отмечены какие-либо осложнения оперативного лечения. Уровни гликемии от 8,4 до 11,2 ммоль/л были выявлены у 7 пациентов с ИЗСД, у одного из которых (14,3%) были отмечены послеоперационные осложнения.

Таблица 3.18

Распределение пациентов в группах по частоте осложнений в зависимости от уровня гликемии в раннем послеоперационном периоде

Уровень гликемии	Группа 1 (ИЗСД) n=92			Группа 2 (ИНСД) n=106			p
	Всего	Осложнения		Всего	Осложнения		
	n	абс.	%	n	абс.	%	
<8,4 ммоль/л	1	0	0	2	0	0	>0,9999
8,4-11,2 ммоль/л	7	1	14,3	13	0	0	0,3500
11,2-14 ммоль/л	36	2	3,0	67	1	1,5	0,2790
>14 ммоль/л	48	5	10,4	24	3	12,5	>0,9999
Всего	92	8	8,7	106	4	3,8	0,2316

В группе ИНСД средняя гликемия в раннем послеоперационном периоде колебалась от 8,4 до 11,2 ммоль/л у 13 пациентов, в данной подгруппе больных осложнения не развились ни у одного больного.

В обеих исследуемых группах преобладали пациенты, у которых среднее значение гликемии в раннем послеоперационном периоде лежало в диапазоне от 11,2 до 14 ммоль/л, количество таких больных составило 36 в группе ИЗСД и 67 в группе пациентов с ИНСД. Частота осложнений в данной подгруппе у пациентов с ИЗСД была равна 3% (2 человека), среди больных с ИНСД был только один такой больной (1,5%). У 48 больных из группы 1 и у 24 пациентов из группы 2 средние значения гликемии в раннем послеоперационном периоде превышали 14 ммоль/л.

В данной подгруппе какие-либо осложнения регистрировались в 10,4% случаев (5 пациентов) в группе больных с ИЗСД и у 12,5% пациентов (3) с ИНСД. В целом осложнения чаще отмечались у пациентов с ИЗСД, чем в группе ИНСД: в 8,7% случаев в группе 1 (у 8 больных) и в 3,8% случаев в группе 2 (у 4 человек). Однако, различия по частоте осложнений как в целом, так и в отдельных подгруппах, выделенных по уровню гликемии, были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Отдельно анализировали частоту инфекционно-воспалительных осложнений в исследуемых группах (таблица 3.19).

Пневмония развилась у шести пациентов в группе 1 (в 6,5% случаев), в то время как в группе 2 пневмония была диагностирована только у четырех больных (3,8%).

Плевроперикардит также чаще отмечался у больных с ИЗСД, чем у пациентов с ИНСД: частота данного осложнения в группах 1 и 2 составила 17,4% (16 случаев) и 12,3% (13 пациентов), соответственно. Достоверность различий между группами больных с ИЗСД и ИНСД по частоте пневмонии и плевроперикардита не подтвердилась ($p > 0,05$).

Раневые осложнения в местах взятия трансплантатов отмечались у 8,7% больных (у 8 пациентов) с ИЗСД и несколько реже в группе ИНСД — в 4,7% случаев (у 5 пациентов). Данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). При этом в группе ИЗСД достоверно чаще ($p < 0,05$) по

сравнению с группой ИНСД развивались поверхностные осложнения торакотомной раны, частота этого осложнения в группе 1 была равна 16,3% (15 человек), в то время как в группе 2 составила лишь 5,7% (6 пациентов). По частоте медиастинита и сепсиса группы практически не различались ($p>0,05$). Как в группе 1, так и в группе 2, такие осложнения отмечались лишь у одного пациента каждое (в 1,1% случаев в группе ИЗСД и в 0,9% случаев в группе ИНСД). Общее количество инфекционно-воспалительных осложнений составило 47 в группе пациентов с ИЗСД и 30 в группе больных с ИНСД, что соответствовало их частоте 51,1% в группе 1 и 28,3% в группе 2. Таким образом, в группе пациентов с ИЗСД общая частота инфекционно-воспалительных осложнений была достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе больных с ИНСД. Кроме того, частота каждого отдельного варианта данной группы исходов была также выше в группе ИЗСД по сравнению с группой ИНСД, однако, статистически значимые межгрупповые различия были обнаружены только по частоте поверхностных осложнений торакотомной раны.

Таблица 3.19

Распределение пациентов по наличию инфекционно-воспалительных осложнений

Осложнения	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		P
	абс.	%	абс.	%	
Пневмония	6	6,5	4	3,8	0,3785
Плевроперикардит	16	17,4	13	12,3	0,3088
Раневые осложнения в местах взятия трансплантатов	8	8,7	5	4,7	0,2596
Поверхностные осложнения торакотомной раны	15	16,3	6	5,7	0,0153*
Медиастинит	1	1,1	1	0,9	0,9197
Сепсис	1	1,1	1	0,9	0,9197
Общее число осложнений	47	51,1	30	28,3	0,0010*

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием критерия хи-квадрат

При анализе взаимосвязей различных исходов и послеоперационных осложнений с типом СД был произведен расчет относительного риска (ОР) развития неблагоприятных событий в группе ИЗСД по сравнению с группой ИНСД (таблица 3.20).

Установлено, что ОР летального исхода в группе ИЗСД по сравнению с группой ИНСД составил 2,3, хотя данный исход отмечен в 2,2% случаев (у 2 пациентов) в группе 1 и в 0,9% случаев (у 1 больного) в группе 2, при этом межгрупповые различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

ОР развития ИМ и ОНМК был равен 1,7 и 3,5, соответственно, однако, различия между группами ИЗСД и ИНСД по частоте этих послеоперационных исходов также были недостоверными ($p > 0,05$). ИМ развился у троих больных с ИЗСД (в 3,3% случаев) и у двоих пациентов в группе ИНСД (у 1,9% пациентов), а ОНМК в послеоперационном периоде в группах 1 и 2 имело место в 3,3% случаев (у 3 пациентов) и в 0,9% случаев (у 1 человека), соответственно.

Таблица 3.20

Связь исходов и послеоперационных осложнений с типом сахарного диабета

Исходы и осложнения	Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		ОР	Всего n=198		P
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	
Летальный исход	2	2,2	1	0,9	2,3	3	1,5	0,4796
Инфаркт миокарда	3	3,3	2	1,9	1,7	5	2,5	0,5388
ОНМК	3	3,3	1	0,9	3,5	4	2,0	0,2477
Острая почечная недостаточность	4	4,3	1	0,9	4,6	5	2,5	0,1278
Легочные осложнения	4	4,3	2	1,9	2,3	6	3,0	0,3137
Нарушения ритма	14	15,2	10	9,4	1,6	24	12,1	0,2136
Медиастинит	1	1,1	1	0,9	1,2	2	1,0	0,9197
Любые инфекционно-воспалит. осложнения	37	40,2	25	23,6	1,6	62	31,3	0,0118*
Продолжительное послеоперационное пребывание	42	45,7	29	27,4	1,5	71	35,9	0,0074*

Примечание: * — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с использованием критерия хи-квадрат

Риск ОПН у пациентов с ИЗСД был в 4,6 раза выше, чем у больных из группы ИНСД, частота данного исхода составила 4,3% в группе 1 (у 4 пациентов) и 0,9% в группе 2 (у 1 человека), значимых различий по частоте ОПН в группах 1 и 2 выявлено не было ($p>0,05$).

Частота легочных осложнений в группе пациентов с ИЗСД была равна 4,3% (4 больных), в то время как в группе пациентов с ИНСД частота таких осложнений была ниже и составила только 1,9% (2 пациента). ОР легочных осложнений в группе ИЗСД относительно больных с ИНСД был равен 2,3, однако, межгрупповые различия были также недостоверными ($p>0,05$).

Нарушения сердечного ритма в группе 1 отмечались в 15,2% случаев (у 14 больных), то есть в 1,6 раза чаще, чем в группе 2, где частота нарушений ритма составила 9,4% (10 человек), но значимость этих различий также не подтвердилась ($p>0,05$).

Медиастинит встречался приблизительно с равной частотой в группах больных с ИЗСД и ИНСД. Отмечено по 1 такому случаю в обеих группах, что составило 1,1% в группе 1 и в 0,9% в группе 2 ($p>0,05$), величина ОР была равна 1,2.

Общая частота инфекционно-воспалительных осложнений в группах ИЗСД и ИНСД различалась статистически значимо ($p < 0,05$). В группе 1 частота инфекционно-воспалительных осложнений в целом составила 40,2% (37 больных), в то время как в группе 2 такие осложнения встречались значительно реже — в 23,6% случаев (у 25 пациентов). Таким образом величина ОР развития инфекционно-воспалительных осложнений в группе ИЗСД относительно группы ИНСД составила 1,6.

Большая продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре также достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечалась у пациентов с ИЗСД, чем в группе больных с ИНСД. Доля таких больных составила 45,7% в группе 1 (42 пациента), в то время как в группе 2 была равна 27,4% (29 больных), ОР продолжительного послеоперационного пребывания в стационаре для пациентов с ИЗСД составил 1,5 относительно больных из группы ИНСД.

Таким образом, группа пациентов с ИЗСД характеризовалась более высокой частотой неблагоприятных послеоперационных исходов и осложнений, однако, статистически значимые различия были выявлены только в отношении показателей общей частоты инфекционно-воспалительных осложнений и доли больных, для которых было характерно длительное послеоперационное лечение. При этом значения ОР в группе ИЗСД относительно группы ИНСД составили 1,6 и 1,5, соответственно.

3.6. Анализ предикторов исхода и инфекционно-воспалительных осложнений у больных с сахарным диабетом

На следующем этапе работы был проведен анализ факторов прогноза развития инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, страдающих СД. В качестве предикторов рассматривались такие параметры, как наличие ожирения, декомпенсация СД на момент поступления в стационар (по результатам изменения уровня HbA1c), пол, наличие ИЗСД, возраст, а также наличие периферического атеросклероза.

Как видно из таблицы 3.21, у пациентов с СД и ожирением (n=28) инфекционно-воспалительные осложнения отмечались в 64,3% случаев (у 18 больных), в то время у пациентов с СД в отсутствие ожирения (n=170) частота инфекционно-воспалительных осложнений была достоверно ниже ($p < 0,05$) и составила лишь 22,9% (39 случаев). Таким образом, наличие ожирения в 2,8 раза повышало риск развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Таблица 3.21

Влияние ожирения на развитие инфекционно-воспалительных осложнений

Группа 1 (ожирение +) n=28		Группа 2 (ожирение -) n=170		ОР	Всего n=198		p
абс.	%	абс.	%		абс.	%	
18	64,3	39	22,9	2,8	57	28,8	<0,0001*

Декомпенсация СД на момент поступления также являлась предиктором инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (таблица 3.22). В подгруппе пациентов с декомпенсированным течением заболевания (n=10) частота таких осложнений составила 80% (8 больных). В подгруппе пациентов с субкомпенсированным или компенсированным течением СД (n=188) частота инфекционно-воспалительных осложнений была ниже — 26,1% (49 человек). Различия между подгруппами были статистически значимыми (p<0,05), а величина ОР составила 3,1.

Таблица 3.22

Влияние декомпенсации СД на развитие инфекционно-воспалительных осложнений

Группа 1 (декомпенсация СД +) n=10		Группа 2 (декомпенсация СД -) n=188		ОР	Всего n=198		p
абс.	%	абс.	%		абс.	%	
8	80,0	49	26,1	3,1	57	28,8	<0,0001*

У женщин частота инфекционно-воспалительных осложнений была достоверно выше (p<0,05), чем у мужчин (таблица 3.23). В подгруппе больных женского пола (n=30) инфекционно-воспалительные осложнения развились у 18 пациентов (у 60% больных подгруппы), а в подгруппе больных мужского пола (n=168) такие осложнения были отмечены только у 39 человек (у 23,2% пациентов). Таким образом, принадлежность к женскому полу повышала риск развития инфекционно-воспалительных осложнений в 2,6 раза.

Таблица 3.23

Зависимость риска инфекционно-воспалительных осложнений от пола

Группа 1 (женщины) n=30		Группа 2 (мужчины) n=168		ОР	Всего n=198		P
абс.	%	абс.	%		абс.	%	
18	60,0	39	23,2	2,6	57	28,8	<0,0001*

Анализ показал, что наличие ИЗСД также является предиктором инфекционно-воспалительных осложнений (таблица 3.24). В группе пациентов, страдающих ИЗСД, инфекционно-воспалительные осложнения имели место в 37% случаях (34 человека), тогда как у пациентов с ИНСД (n=106) такие осложнения развивались достоверно реже ($p<0,05$), их частота в данной группе составила 21,7% (23 пациента). ОР развития инфекционно-воспалительных осложнений в группе пациентов с ИЗСД относительно группы ИНСД был равен 1,7.

Таблица 3.24

Влияние ИЗСД на развитие инфекционно-воспалительных осложнений

Группа 1 (ИЗСД) n=92		Группа 2 (ИНСД) n=106		ОР	Всего n=198		p
абс.	%	абс.	%		абс.	%	
34	37,0	23	21,7	1,7	57	28,8	<0,0001*

Согласно данным, представленным в таблице 3.25, частота инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов старше 70 лет (n=13) составила 61,5% (8 больных). В подгруппе пациентов в возрасте 70 лет и моложе (n=185) инфекционно-воспалительные осложнения развились в 26,5% случаев (у 49 человек), то есть существенно реже. Абсолютный риск инфекционно-воспалительных осложнений в подгруппе пожилых пациентов был достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с подгруппой более молодых больных, величина ОР составила 2,3.

Таблица 3.25

Влияние возраста на развитие инфекционно-воспалительных осложнений

Группа 1 (старше 70 лет) n=13		Группа 2 (70 лет и моложе) n=185		ОР	Всего n=198		p
абс.	%	абс.	%		абс.	%	
8	61,5	49	26,5	2,3	57	28,8	<0,0001*

Периферический атеросклероз также может быть расценен как фактор прогноза развития инфекционно-воспалительных осложнений (таблица 3.26). Установлено, что из 74 пациентов с СД и без периферического атеросклероза у 17 (23 %) имели место инфекционно-воспалительные осложнения.

В подгруппе больных СД и периферическим атеросклерозом (n=124) частота инфекционно-воспалительных осложнений была достоверно выше ($p < 0,05$) и составила 32,3%. Таким образом, наличие периферического атеросклероза достоверно повышало риск развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Таблица 3.26

Влияние периферического атеросклероза на развитие инфекционно-воспалительных осложнений

Группа 1 (периферический атеросклероз -) n=74		Группа 2 (периферический атеросклероз +) n=124		ОР	Всего n=198		p
абс.	%	абс.	%		абс.	%	
17	23,0	40	32,3	1,1	57	28,8	0,0006*

3.7. Сравнение результатов хирургического лечения у больных ИБС в сочетании с инсулинозависимой формой СД 2 типа, перенесших АКШ на остановленном сердце (АКШ-ИК) и АКШ в условиях вспомогательного кровообращения (АКШ-ВИК).

92 пациентам с ИЗСД выполнено АКШ в условиях 3 методик: на работающем сердце без подключения ИК (ОРСАВ - 18), на работающем сердце в условиях вспомогательного ИК (АКШ-ВИК - 33) и традиционная методика – на остановленном сердце в условиях ИК, ФХКП и гипотермии (АКШ-ИК – 41). Исходы оперативного лечения группы пациентов ОРСАВ (N 18) не включены в анализ ввиду своей малочисленности и неоднородности. Данная методика редко применялась в отделении, учитывая возможные технические сложности при наложении дистальных анастомозов, в связи с частым диффузным поражением нативных коронарных артерий у данной категории пациентов.

Таким образом, в данном разделе выполнен сравнительный анализ результатов хирургического лечения в группе пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа в зависимости от методики выполнения оперативного вмешательства: с использованием ИК в условиях гипотермии и ФХКП (АКШ-ИК) или в условиях параллельного, нормотермического ИК (АКШ-ВИК), с целью определения наиболее оптимальной методики оперативного вмешательства у данной категории больных. Пациенты с ИЗСД (N 92) разделены на 2 группы (АКШ ВИК N 33 и АКШ ИК в условиях гипотермии и ФХКП N 41) соответственно в зависимости от использовавшейся методики оперативного вмешательства (табл. 3.27).

В таблице 3.27 представлено распределение пациентов с ИЗСД по частоте неблагоприятных исходов и осложнений в зависимости от использовавшейся методики проведения оперативного вмешательства (АКШ-ИК или АКШ-ВИК). Результаты сравнительного анализа показали

превосходство методики АКШ-ВИК над АКШ-ИК по следующим оцениваемым параметрам: количество случаев развития синдрома «малого» сердечного выброса, медиастинита, инфекционно-воспалительных осложнений, острой почечной недостаточности, продолжительность пребывания в ОРИТ, время до экстубации, потребность в имплантации внутриаортального баллонного контрпульсатора, постоперационная кровопотеря более 1000 мл. Статистический анализ продемонстрировал значимые различия между сравниваемыми группами, что позволило совершенно точно показать очевидное преимущество методики АКШ-ВИК над АКШ-ИК.

Таблица 3.27

Распределение пациентов с ИЗСД по частоте неблагоприятных исходов и осложнений в зависимости от использовавшейся методики проведения оперативного вмешательства (АКШ-ИК или АКШ-ВИК).

Характеристика	АКШ-ИК	АКШ-ВИК	p
Летальный исход	2 (4,9%)	0	0,92
Инфаркт миокарда	2 (4,9%)	0	0,92
ОНМК	2 (4,9%)	1 (3%)	0,88
Синдром «малого» сердечного выброса	7 (17,1%)	3 (9,1%)	0,001
Фибрилляция предсердий	6 (14,6%)	5 (15,2%)	0,253
П/о кровотечения	2 (4,9%)	2 (6,1%)	0,938
Легочные осложнения	1(2,4%)	1 (3%)	0,402
Медиастинит	1 (3%)	0	0,001
Инфекционно-воспалительные осложнения	12 (29,3%)	4 (12,2%)	0,001
Острая почечная недостаточность	3 (7,3%)	1 (3,0%)	0,001
Продолжительность пребывания в ОРИТ	4±3	2±1	0,019
Время до экстубации, час	20,2±15	10±8	0,001
Потребность в имплантации внутриаортального баллонного контрпульсатора	3 (6,2%)	0	0,001
Постоперационная кровопотеря более 1000 мл	17 (41,5%)	10 (30%)	0,032

Однако различия в смертности и в частоте «больших» сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда и ОНМК) при этом были

статистически не значимы. В целом осложнения и неблагоприятные послеоперационные исходы чаще отмечались у пациентов, которым выполнено АКШ в условиях остановленного сердца.

Длительное послеоперационное лечение в условиях стационара отмечалось в 33,3% случаев в подгруппе АКШ+пар. ИК (у 11 больных) и несколько реже в подгруппах АКШ в условиях ИК + ФХКП и гипотермии и АКШ в условиях параллельного ИК — в 31,7% случаев (у 13 больных из подгруппы 2), а в первой подгруппе (ОРСАВ) только в 1 (5%) случае были расширены сроки госпитализации в раннем послеоперационном периоде (таблица 3.28).

Таким образом, выполнение вмешательства с использованием ИК повышало риск длительного послеоперационного пребывания по сравнению с подгруппой ОРСАВ.

Таблица 3.28

Количество пациентов с ИЗСД в группах с различными вариантами хирургического лечения длительностью послеоперационного лечения в стационаре более 13 суток

Показатель	Группа 1 (ОРСАВ) n=18		Группа 2 (ИК+ФХ К) n=41		Группа 3 (пар. ИК) n=33		ОР 3-1	ОР 3-2	ОР 2-3
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Продолжительность послеоперационного лечения в стационаре >13 сут	1	5	13	31,7	11	33,3	3	1,3	1,0

Средняя длительность стационарного лечения после операции в подгруппе ОРСАВ составила $7,0 \pm 2,3$ дня. В подгруппах ИК + ФХКП и гипотермии и параллельного ИК средняя продолжительность послеоперационного лечения оказалось сопоставимой и составила $10,1 \pm 1,7$ дня и $11,4 \pm 2,5$ дня, соответственно.

Таким образом, выполнение операции в условиях ИК в рассматриваемой категории больных сопряжено с необходимостью более длительного пребывания в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная и эффективно проведенная прямая реваскуляризация миокарда значительно улучшает качество жизни у больных ИБС. Достижения последних десятилетий в области усовершенствования техники открытых хирургических вмешательств привели к улучшению результатов. Однако, наличие СД по-прежнему ассоциировано с негативной прогностической ролью, и данный контингент больных имеет более худшие результаты по сравнению с общей популяцией больных ИБС [Tanveer A. et al., 2005]. Отчасти это объясняется высокой частотой рестенозов и поражения шунтов и более «злокачественным» течением атеросклероза среди больных СД. Совокупность этих факторов приводит к ухудшению, как непосредственных, так и отдаленных клинических результатов АКШ у этих пациентов. Результаты проведенного нами исследования позволили выявить дополнительный фактор, а именно неблагоприятное влияние инсулинотерапии на непосредственные результаты АКШ, и сделать основной вывод - используемый способ контроля гликемии пациентами является дополнительным прогностическим фактором, который следует учитывать при поиске оптимального метода и условия проведения прямой реваскуляризации миокарда у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа.

Известно, что с течением времени у больных СД 2 типа постепенно происходит прогрессирование дефицита инсулина и тем самым сложнее осуществлять гликемический контроль, соответственно для достижения и поддержания должного уровня гликемии возникает потребность в инсулине, так как рано или поздно терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) становится неэффективной при ослаблении остаточной функции В-клеток [Robertson C., 2006].

Инсулинотерапия занимает основное место в лечении СД 2 типа и относится к одному из наиболее востребованных фармакологических подходов: у 30-40% пациентов, как неопровержимо продемонстрировали результаты UKPDS, только благодаря инсулинотерапии возможно достижение адекватного контроля гликемии.

Инсулин является эффективным лекарственным средством с выраженным гипогликемическим эффектом, применение которого позволяет достичь снижения HbA1c до 2,5-3,5% [DeWitt D.E., Hirch I.B., 2003]. Однако реальная практика свидетельствует о том, что у больных СД 2 типа инсулинотерапия назначается слишком поздно, так как инсулин рассматривается в качестве препарата последнего выбора, таким образом у многих пациентов уже развиваются осложнения. По данным Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития России, в 2009 г. в РФ 25% наблюдаемых пациентов смогли достигнуть целевых уровней HbA1c. Одновременно с этим ИТ получили только 20% больных СД 2 типа, в то время как в странах Европы и США - 40% [Черникова Н.А., Прудникова М.А., 2012]. Вопрос о начале терапии инсулином является предметом серьезных дискуссий с пересмотром традиционных представлений о фармакотерапии СД2. Принципиально важно отметить, что показанием к инсулинотерапии становится не стаж диабета, а невозможность достижения должного целевого уровня гликемии другими терапевтическими способами.

Данные многочисленных исследований по данной проблеме доказали необходимость быстрого достижения индивидуальных целей терапии, так как длительное декомпенсированное течение СД 2 типа грозит скорым развитием различных осложнений, в том числе «сердечно-сосудистых катастроф». В настоящее время отметилась положительная тенденция в данной проблеме, так как появились современные средства самоконтроля, устройства для введения инсулина, простые алгоритмы для инициации и дальнейшей интенсификации ИТ. Однако до сих пор не решена проблема

позднего назначения инсулинотерапии, а также грамотного выбора режима терапии и ее интенсификации у части больных. В связи с этим возникает вопрос о возможных рисках, связанных с проведением АКШ у данной группы пациентов, и о течении заболевания в периоперационном периоде.

Следует отметить, в настоящее время хорошо изучены возможности применения современных методов реваскуляризации миокарда у больных ИБС с СД 2 типа. Благодаря многочисленным исследованиям была предложена единая концепция выбора тактики хирургического лечения и дальнейшего ведения больных в послеоперационном периоде. Однако до настоящего времени крайне актуальным является вопрос о выборе оптимального условия проведения операции (с ИК или без него) у пациентов с инсулинопотребным СД 2 типа. Так как ранее пациенты с СД 2 типа рассматривались в целом, как единая группа больных без разделения их на подгруппы в зависимости от способа контроля гликемии, и сравнивались с пациентами из общей популяции больных ИБС.

В данной работе была представлена и охарактеризована группа больных ИБС с сопутствующим инсулинопотребным СД 2 типа направленных для проведения планового АКШ. Были исключены пациенты с принципиально иной патологией сердца и сосудов, которая могла существенно повлиять на результаты операции (острый инфаркт миокарда, аневризма ЛЖ, клапанная патология, необходимость выполнения сочетанных вмешательств на брахиоцефальных сосудах с последующим выполнением АКШ в качестве одного этапа хирургического лечения). Была представлена контрольная группа (пациенты с СД 2 типа, находящиеся на медикаментозной терапии), набранные по аналогичным критериям.

Полученные нами данные обследования перед операцией АКШ позволили нам установить, что пациенты ИБС с ИЗСД имеют неблагоприятный предоперационный статус. Оценка клинических проявлений ИБС у обследуемых пациентов показала, что доля больных со стенокардией напряжения 4 ФК в группе ИЗСД составила 67,4% (62

пациента) и была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой ИНСД, где значение этого показателя составило 45,3% (48 пациентов). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался у больных с ИЗСД — в 72,8% (67) случаях, в то время как среди пациентов с ИНСД ИМ перенесли только 59,4% (63) больных.

В обеих группах больных была выявлена характерная особенность данного контингента пациентов - «злокачественное» течение МФА с развитием тяжелого поражения как коронарных, так и экстракоронарных артерий. Атеросклероз артерий нижних конечностей чаще наблюдался в группе пациентов с ИНСД, чем у больных с ИЗСД (частота атеросклеротического поражения сосудов ног составила 26,1% в группе ИЗСД (24 больных) и 32,1% в группе ИНСД (34 пациента). В то же время цереброваскулярный атеросклероз несколько чаще встречался у больных первой группы (у 20,7% пациентов, 19 человек), чем у пациентов второй группы (17,9% - 19 больных). Однако, статистическая значимость описанных различий не подтвердилась ($p > 0,05$).

Средняя длительность течения СД в группе пациентов с ИЗСД составила $6,2 \pm 0,5$ года, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем средняя продолжительность заболевания у пациентов группы ИНСД, в которой значение показателя было равно $4,0 \pm 0,2$ года. Уровни гликемии натощак также достоверно различались ($p < 0,05$): в группе с ИЗСД значение этого параметра было на уровне $9,0 \pm 0,3$ ммоль/л, статистически значимо превышало соответствующий уровень показателя в группе с ИНСД — $8,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Средняя величина гликированного гемоглобина в группе ИЗСД была равна $8,0 \pm 0,3\%$, тогда как у больных с ИНСД средний уровень HbA1c был достоверно ниже и составил $7,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Полученные данные показывают, что у значительного количества больных на догоспитальном этапе не были достигнуты удовлетворительные показатели гликемии, т.е. они не получали адекватного лечения СД и, по-видимому, достаточно долго находились в декомпенсированном состоянии, что обуславливает в свою

очередь развитие ряда неблагоприятных факторов и является причиной увеличения риска оперативного вмешательства по EuroSCORE. Среднее значение индекса EuroSCORE в группе с ИЗСД составило $4,6 \pm 0,1$, в то время как в группе ИНСД средняя оценка EuroSCORE была ниже и составила $3,8 \pm 0,2$.

Существующие системы оценки риска не включают такой важный фактор риска АКШ, как выраженность и распространенность коронарного поражения. В исследовании BARI было показано, что пациенты с СД 2 типа характеризуются многососудистым поражением с преимущественным вовлечением дистального русла. Schwartz L. et al. в 2002 г. опубликовали данные собственных интраоперационных наблюдений, где отметили, что большинство пациентов с СД имеют меньший диаметр просвета артерии и неудовлетворительное состояние сосуда на всем протяжении. В настоящее время, несмотря на значительное усовершенствование рентгенэндоваскулярных методов исследований, адекватно оценить степень выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий сложно. Если проксимальные отделы артерий доступны ангиографическому исследованию, то дистальные отделы поддаются исследованию крайне проблематично ввиду небольшого диаметра, повышенной подвижности и частому наличию стенотических поражений, а порой и окклюзий, в проксимальных отделах. Тем не менее, при сравнительном анализе коронароангиографий было показано, что первая группа имеет более тяжелое поражение коронарного русла, а именно, многососудистое и многоуровневое поражение коронарных артерий, более частое выявление окклюзии, гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА, а также, выраженный кальциноз артерий, поражение дистального русла.

Структура операций соответствует сложившейся на данный момент современной структуре хирургических вмешательств по поводу ИБС у больных СД и многососудистым поражением. В большинстве случаев операции проведены в условиях ИК, небольшая часть операций выполнена

на работающем сердце без подключения ИК. Это объясняется распространенностью и выраженностью поражения коронарных артерий у данного контингента больных и желанием хирурга выполнить наиболее полную реваскуляризацию миокарда в более благоприятных условиях для качественного наложения дистальных анастомозов.

Следует выделить, также что диабет-ассоциированное осложнение в виде макроангиопатии с характерным злокачественным течением мультифокального атеросклероза в значительной мере осложнил операционный процесс у части больных. В обеих группах, но, достоверно чаще у больных с инсулинопотребным течением СД были отмечены случаи с выраженным атероматозом восходящего отдела аорты с последующими техническими сложностями при канюляциях и деканюляциях, наложении проксимальных анастомозов, в большинстве случаев данные затруднения были решены без применения пластических вмешательств, однако эту особенность невозможно игнорировать и данную группу больных следует рассматривать в качестве пациентов высокого риска развития осложнений связанных с no-touch aorta и соответственно применять на практике все необходимые меры по предупреждению этих осложнений.

Неблагоприятный предоперационный статус ИЗСД больных по сравнению с общей популяцией больных СД имел свое негативное влияние и в раннем послеоперационном периоде. В ходе анализа непосредственных результатов КШ была выявлена тенденция к большей осложненности послеоперационного течения у данной группы больных. Однако достоверных различий по показателям периоперационной летальности, периоперационного инфаркта миокарда, неврологических, почечных и легочных осложнений не зафиксировано. Наиболее частыми осложнениями в обеих группах были инфекционно-воспалительные осложнения, частота которых составила 33,7% (31 случай) в группе ИЗСД, в то время как в группе больных с ИНСД такие осложнения встречались реже — в 23,6% случаев (у

25 пациентов); различия были недостоверными ($p > 0,05$). Полученные данные согласуются с данными литературы [Luciani N. et al., 2003].

Нами проведен анализ уровней гликемии у больных до оперативного вмешательства и в течение десяти суток после операции в выделенных группах и подгруппах. Средние значения гликемии в послеоперационном периоде наблюдения у всех пациентов оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки. Во всех исследуемых группах и подгруппах пациентов уровни гликемии значительно нарастали после оперативного вмешательства по сравнению с исходными концентрациями глюкозы до операции, а затем снижались в ходе наблюдения в течение десяти суток, приближаясь к исходным значениям, причем у пациентов с ИЗСД значения гликемии были выше таковых в группе больных с ИНСД, независимо от подхода к хирургическому лечению и срока после вмешательства. В целом в подгруппе хирургического лечения в условиях ИК + ФХКП и гипотермии наблюдалась более выраженная динамика средних значений гликемии, сходная с таковой в подгруппах больных, перенесших другие варианты хирургического лечения, а также с изменениями уровня гликемии в общей выборке пациентов, средние значения показателя гликемии в послеоперационном периоде в данной подгруппе пациентов были несколько выше по сравнению с другими подгруппами.

На следующем этапе исследования изучали частоту осложнений в целом, а также распределение пациентов по частоте неблагоприятных исходов в зависимости от уровней гликемии в раннем послеоперационном периоде, типа СД и подхода к хирургическому лечению больных. У 48 больных из группы с ИЗСД и у 24 пациентов из группы с ИНСД средние значения гликемии в раннем послеоперационном периоде превышали 14 ммоль/л и у данных пациентов зарегистрировано наибольшее количество осложнений. В целом осложнения чаще отмечались у пациентов с ИЗСД, чем в группе ИНСД: в 8,7% случаев в группе 1 (у 8 больных) и в 3,8% случаев в группе 2 (у 4 человек). Однако, различия по частоте осложнений как в целом,

так и в отдельных подгруппах, выделенных по уровню гликемии, были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Отдельно был проведен анализ частоты инфекционно-воспалительных осложнений в исследуемых группах. Общее количество инфекционно-воспалительных осложнений составило 47 в группе пациентов с ИЗСД и 30 в группе больных с ИНСД, что соответствовало их частоте 51,1% в группе 1 и 28,3% в группе 2. Таким образом, в группе пациентов с ИЗСД общая частота инфекционно-воспалительных осложнений была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе больных с ИНСД. Кроме того, частота каждого отдельного варианта данной группы исходов была также выше в группе ИЗСД по сравнению с группой ИНСД, однако, статистически значимые межгрупповые различия были обнаружены только по частоте поверхностных осложнений торакотомной раны.

При анализе взаимосвязей различных исходов и послеоперационных осложнений с типом СД был произведен расчет относительного риска (ОР) развития неблагоприятных событий в группе ИЗСД по сравнению с группой ИНСД. Группа пациентов с ИЗСД характеризовалась более высокой частотой неблагоприятных послеоперационных исходов и осложнений, однако, статистически значимые различия были выявлены только в отношении показателей общей частоты инфекционно-воспалительных осложнений и доли больных, для которых было характерно длительное послеоперационное лечение. При этом значения ОР в группе ИЗСД относительно группы ИНСД составили 1,6 и 1,5, соответственно.

На следующем этапе работы был проведен анализ факторов прогноза развития инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, страдающих СД. Как и предполагалось наличие ожирения, декомпенсация СД на момент поступления в стационар, женский пол, возраст старше 70 лет достоверно повышали риск развития инфекционно-воспалительных осложнений. Анализ показал, что наличие ИЗСД также является предиктором инфекционно-воспалительных осложнений. В группе

пациентов, страдающих ИЗСД, инфекционно-воспалительные осложнения имели место в 37% случаях (34 человека), тогда как у пациентов с ИНСД (n=106) такие осложнения развивались достоверно реже ($p<0,05$), их частота в данной группе составила 21,7% (23 пациента). ОР развития инфекционно-воспалительных осложнений в группе пациентов с ИЗСД относительно группы ИНСД был равен 1,7.

Периферический атеросклероз также может быть расценен как фактор прогноза развития инфекционно-воспалительных осложнений. Установлено, что из 74 пациентов с СД и без периферического атеросклероза у 17 (23 %) имели место инфекционно-воспалительные осложнения. В подгруппе больных СД и периферическим атеросклерозом (n=124) частота инфекционно-воспалительных осложнений была достоверно выше ($p<0,05$) и составила 32,3%. Таким образом, наличие периферического атеросклероза достоверно повышало риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, величина ОР была равна 0,7.

Для определения оптимальных условий проведения реваскуляризации миокарда у больных с ИЗСД нами был проведен сравнительный анализ результатов АКШ в условиях ИК, ФХКП и гипотермии (АКШ-ИК) и в условиях параллельного, нормотермического ИК (АКШ-ВИК). Для оценки результатов использовали следующие критерии:

- госпитальная летальность
- частота периоперационного ИМ ЛЖ. Диагноз устанавливали на основании клинической картины (нестабильная гемодинамика, нарушения ритма сердца), данных ЭКГ, повышения титра тропонина Т, возникновения нарушений локальной сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ.
- частота неврологических осложнений (ОНМК)
- частота нарушений ритма сердца в раннем послеоперационном периоде
- частота инфекционных осложнений со стороны стернотомной раны, в том числе грозного осложнения – медиастинит.

- частота почечных дисфункций (по уровню креатинина и мочевины в сравнении с их показателями до операции)
- частота развития легочных осложнений (пневмония, пневмоторакс, плеврит)
- продолжительность пребывания в ОРИТ
- частота развития послеоперационных кровотечений
- время до экстубации
- потребность в проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации
- постоперационная кровопотеря более 100 мл.

Полученные результаты продемонстрировали очевидное превосходство методики проведения АКШ в условиях вспомогательного искусственного кровообращения у категории пациентов с ИЗСД. Однако различия в смертности и в частоте «больших» сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда и ОНМК) между исследуемыми группами при этом были статистически не значимы. В целом, в последнее время наблюдается тенденция к предпочтению выполнения АКШ на работающем сердце среди хирургов, так в данном исследовании общее количество прооперированных пациентов по методике ОРСАВ и в условиях вспомогательного кровообращения составила 51 против 41 пациента прооперированных по стандартной методике – использование аппарата ИК с пережатием аорты и кардиоплегической остановкой сердца. Следует отметить, что выполнение АКШ ОРСАВ у больных ИЗСД с преимущественно диффузным поражением коронарных артерий может быть сопряжено с техническими сложностями и интраоперационными осложнениями: затруднение в экспозиции коронарных артерий, что в свою очередь обуславливает развитие различного рода травм (гематомы, разрыв) при попытках жесткой фиксации сердца для улучшения экспозиции нативных коронарных артерий, в ряде случаев может потребоваться экстренная конверсия ОРСАВ на АКШ в условиях ИК в связи с развитием нестабильной гемодинамики на фоне жизнеугрожающих

аритмий. Безусловно, методика ОРСАВ имеет свои явные достоинства, но также имеет и ряд недостатков, которые диктуют хирургу относиться к ней взвешенно и применять строгий отбор пациентов для данной методики.

Методика АКШ-ВИК сочетает в себе положительные черты АКШ-ИК и АКШ ОРСАВ: отсутствие необходимости в полной остановке сердца при помощи кардиopleгических растворов, обеспечение стабильной гемодинамики вне зависимости от позиции сердца, адекватная декомпрессия сердца на фоне активного дренирования.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что выбор оптимального условия проведения АКШ зависит прежде всего от предоперационного статуса пациента и сократительной способности миокарда. Очевидно, что исходно цереброваскулярная дисфункция, нефропатии диабетического генеза, выраженный атероматоз и кальциноз восходящего отдела аорты значительно ограничивают использование ИК. В данном случае целесообразно выполнить операцию в условиях ОРСАВ, однако не всем пациентам с ИЗСД это подходит, учитывая диффузный характер поражения коронарных артерий с вовлечением дистальных отделов. С целью более качественного наложения дистальных анастомозов в некоторых случаях следует проводить операции на остановленном сердце, но выраженная инвалидизация миокарда повышает риск развития интраоперационной ОШН, а применение ИК во вспомогательном режиме во время хирургического вмешательства снижает риск этого осложнения.

По результатам выполненного нами анализа следует сделать вывод об явных преимуществах выполнения АКШ-ВИК у пациентов ИЗСД, что обусловлено тем, что данная методика объединяет в себе преимущества работы на бьющемся сердце с безопасностью, которую гарантирует применение искусственного кровообращения.

Учитывая общую тенденцию в данных группах к развитию инфекционно-воспалительных осложнений, можно выделить основной тактический принцип проведения АКШ у больных с ИЗСД - минимизация

травматизации с целью снижения риска развития стеральной инфекции в послеоперационном периоде. Таким образом, мы, как и другие исследователи подвергаем сомнению целесообразность использования обеих маммарных артерий у данного контингента больных, в связи с высоким риском развития стеральной инфекции.

В качестве заключения считаем важным отметить, что у истоков данной работы предполагалось, получить более лучшие результаты оперативного лечения у инсулинозависимых пациентов по сравнению с общей популяцией больных СД, так как инсулинотерапия является ключевым методом лечения СД 2 типа, инсулин является эффективным ЛС с выраженным гипогликемическим эффектом, при его применении достигается снижение гликированного гемоглобина до 3,5%. Но при анализе непосредственных результатов КШ выяснилось, что данная группа больных характеризуется более осложненным течением раннего послеоперационного периода в особенности в развитии различных инфекционно-воспалительных осложнений. Таким образом, реальная практика демонстрирует, что инсулинотерапия назначается слишком поздно, так как до сих пор инсулин рассматривается в качестве препарата последнего выбора, таким образом, у многих пациентов уже развивается «букет» осложнений и прежде всего страдает сердечно-сосудистая система. Так называемая «Терапевтическая инертность» – это одна из наибольших проблем, данная тактика лечения приводит лишь к выраженной декомпенсации углеводного обмена и развитию диабет - ассоциированных осложнений. Это объясняет неблагоприятный предоперационный статус инсулинозависимых пациентов, тяжелое поражение коронарных и магистральных артерий, что соответственно обуславливает более осложненное течение в раннем послеоперационном периоде данного контингента больных. В настоящее время вопрос о начале терапии инсулином является предметом серьезных дискуссий и работы в данном направлении продолжаются с пересмотром традиционных представлений о фармакотерапии СД 2 типа. В качестве

резюме всему сказанному необходимо добавить, что инсулинотерапию не следует рассматривать в качестве последнего средства оптимизации гликемического контроля. Применение инсулина необходимо считать способом оптимизации гликемического контроля с целью предотвращения долгосрочных осложнений. Это важно не только для специалистов в области эндокринологии, терапии но также применима и в сердечно-сосудистой хирургии, так как своевременно назначенная инсулинотерапия способна значительно улучшить результаты КШ, как наиболее эффективного способа реваскуляризации миокарда у больных СД и многососудистым поражением коронарных артерий, именно совокупность адекватного контроля гликемии и операция КШ несомненно дают длительный клинический эффект и позволяют пациенту с СД быть социально реабилитированным на долгие годы.

ВЫВОДЫ

1. Группа больных с инсулинопотребным течением заболевания характеризуется неблагоприятным предоперационным статусом обусловленное хронической гипергликемией на фоне неудовлетворительного контроля гликемии на догоспитальном этапе с неизбежным развитием диабет ассоциированных осложнений. Полученные данные показывают, что у значительного количества больных на догоспитальном этапе не были достигнуты удовлетворительные показатели гликемии, т.е. они не получали адекватного лечения СД и, по-видимому, достаточно долго находились в декомпенсированном состоянии, что обуславливает в свою очередь развитие ряда неблагоприятных факторов и является причиной увеличения риска оперативного вмешательства по EuroSCORE.
2. При сравнительном анализе коронароангиографий было показано, что группа больных с инсулинозависимым СД 2 типа имеет более тяжелое поражение коронарного русла, а именно, многососудистое и многоуровневое поражение коронарных артерий, более частое выявление окклюзии, гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА, а также, выраженный кальциноз артерий, поражение дистального русла.
3. ИЗСД не является фактором риска развития таких ближайших послеоперационных осложнений, как летальный исход, ИМ, ОНМК, легочные осложнения.
4. Наличие инсулинопотребного течения заболевания приводит к выраженной декомпенсации углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде что является причиной тенденции к более

осложненному течению по сравнению с общей популяцией больных СД, а также является установленным предиктором развития инфекционных осложнений и становится причиной расширения сроков госпитализации больных после операции.

5. Определена четкая связь в развитии осложнений и повышением уровня гликемии более 14 ммоль/л в раннем послеоперационном периоде. Помимо инсулинозависимого течения установлены следующие предикторы инфекционно-воспалительных осложнений у больных диабетом — это ожирение, женский пол, декомпенсированное течение СД 2 типа на момент поступления в стационар, периферический атеросклероз.

6. АКШ на работающем сердце в условиях вспомогательного искусственного кровообращения - методика хирургической реваскуляризации миокарда, результаты которой превосходят результаты АКШ на остановленном сердце в условиях ИК, ФХКП и гипотермии у пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа.

7. Выбор оптимального условия проведения АКШ зависит прежде всего от предоперационного статуса пациента с инсулинозависимой формой СД 2 типа и сократительной способности миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. КШ является эффективным и безопасным методом реваскуляризации миокарда для больных ИБС в сочетании с инсулинозависимой формой СД 2 типа. Но необходимо учитывать исходный тяжелый предоперационный статус и применить на практике обязательный мультидисциплинарный подход к каждому больному с диабетом, требующий прежде всего обязательную консультацию врачом эндокринологом всех больных СД 2 типа и особенно пациентов с инсулинозависимой формой перед планируемой операцией.
2. В случаях с декомпенсированным течением СД 2 типа необходима соответствующая коррекция терапии, и по мере возможности целесообразно отсрочить оперативное лечение до оптимальных значений HbA_{1c}. Медикаментозная терапия по поводу ИБС, АГ и прочих сопутствующих патологий по рекомендации врача кардиолога и других специалистов.
3. В раннем послеоперационном периоде важно придерживаться активной тактики в контроле гликемии, с возможной интенсификацией схем инсулинотерапии соответственно под контролем врача эндокринолога.
4. У больных с ИЗСД следует быть готовым к обнаружению диффузного атеросклероза коронарных артерий и аорты.
5. В ходе анализа непосредственных результатов операции АКШ у пациентов с инсулинозависимой формой было отмечено более частое развитие ОПН в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами с ИНСД, данное различие оказалось статистически незначимым, однако на практике данное осложнение обуславливает в большинстве случаев применение аппарата «искусственная почка» с целью проведения процедур гемодиализа, таким образом, при выполнении оперативного лечения ИБС у пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа необходимо быть готовым к развитию данного осложнения, а также иметь возможность проводить процедуры гемодиализа по требованию.

6. Для пациентов с ИЗСД в раннем послеоперационном периоде рекомендуется поддерживать уровень послеоперационной гликемии в диапазоне 120-200 мг/дл (7-11 ммоль/л) с целью профилактики развития ряда осложнений.
7. Для снижения риска материальной эмболии при выраженном атеросклеротическом поражении восходящего отдела аорты АКШ предпочтительнее выполнять на работающем сердце без подключения АИК. При наличии выраженного мультифокального атеросклероза со значимым поражением сосудов головного мозга и других органов выполнение АКШ целесообразно также в условиях ОРСАВ.
8. Выполнение операции АКШ на работающем сердце у данной категории пациентов чаще всего может быть сопряжено с техническими сложностями ввиду диффузного характера поражения коронарных артерий у категории пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа. По результатам выполненного нами анализа следует сделать вывод об явных преимуществах выполнения АКШ-ВИК у пациентов ИЗСД, что обусловлено тем, что данная методика объединяет в себе преимущества работы на бьющемся сердце с безопасностью, которую гарантирует применение искусственного кровообращения. Таким образом, можно рекомендовать выполнение АКШ в условиях вспомогательного искусственного кровообращения, как наиболее оптимальный метод прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с инсулинозависимой формой СД 2 типа.
9. Учитывая общую тенденцию в данных группах к развитию инфекционно-воспалительных осложнений, можно выделить основной тактический принцип проведения АКШ у больных с ИЗСД - минимизация травматизации с целью снижения риска развития стеральной инфекции в послеоперационном периоде. Таким образом, мы, как и другие исследователи подвергаем сомнению целесообразность использования обеих маммарных артерий у данного контингента больных, в связи с высоким риском развития стеральной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Кочергина И.И., Уланова К.А. Влияние инсулинотерапии на инсулинорезистентность и риск развития ИБС и смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа // Терапевтический архив. - 2010. - № 3. - С.42-46.
2. Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В. и др. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования // Кардиология. - 2013. - Т.53 (6).- С.40–45.
3. Байчурин Р.К., Мерзляков В.Ю., Скопин А.И. и др. Малоинвазивная реваскуляризация миокарда с использованием обеих внутренних грудных артерий у больных сахарным диабетом // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2016. - Т. 17, № 3. - С. - 35.
4. Бокерия Л.А., Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю. и др. Сравнение отдаленных результатов коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2014. - Т. 15, № 5. - С. 37-45.
5. Бородашкина С.Ю., Протасов К.В., Подкаменный В.А. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений коронарного шунтирования на «работающем сердце» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2015. - Т. 136, № 5. - С.38-43.
6. Бородашкина С.Ю., Протасов К.В., Подкаменный В.А. Вариабельность гликемии и сердечно-сосудистые осложнения коронарного шунтирования на

«работающем сердце» у больных сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 4-1 (132). - С. 15.

7. Бородашкина С.Ю., Подкаменный В.А., Протасов К.В. Сердечно-сосудистые осложнения и состояние углеводного обмена при коронарном шунтировании на «работающем сердце» в зависимости от режима сахароснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 2 (130). - С. 19-24.

8. Бородашкина С.Ю., Протасов К.В., Подкаменный В.А. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений коронарном шунтировании на работающем сердце у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. - 2017. - Т. 57, № 3. - С. 5-9.

9. Бородашкина С.Ю., Протасов К.В., Подкаменный В.А. Кардиоспецифические маркеры повреждения миокарда при коронарном шунтировании на «работающем сердце» у больных сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 4-1 (132). - С.15-16.

10. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Какителашвили М.А. и др. Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерии у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа 2 // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – М., 2003. - Т.4, № 6. – С.185.

11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. - М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.

12. Дедов И.И., Александров А.А. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда // Consilium medicum. - 2004. - Т.6, № 9. - С.620-624.

13. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. // Сахарный диабет. - 2007. - № 3. - С. 55–57.

14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. - 2007. - Спецвыпуск. - С. 9–55.
15. Дедов И.И., Терехин С.А. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. - 2010.- № 4. - С.18–23.
16. Дониров Б.А., Гылыков Л.Э., Дамбаев А.И., Донирова О.С. Ближайшие результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2010. - № 2. - С. 36-39.
17. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гипогликемия: управление рисками при СД. Эндокринология: новости, мнения, обучение. – М., 2013. – С.89-98.
18. Дьякова О.Н., Шварц Р.Н., Панова Т.Н., Кадыкова А.В. Влияние длительной стенокардии напряжения в качестве фактора ишемического прекондиционирования на течение раннего послеоперационного периода после аорто-коронарного шунтирования у коморбидных больных // Евразийский кардиологический журнал. - 2016. - № 3. - С. 63.
19. Ефимов А.С., Соколова Л.К., Маньковский Б.Н., Соколов М.Ю. Особенности атеросклеротического поражения венечных артерий у больных сахарным диабетом. Клиническая диабетология. - К.: Здоровья, 1998. – С.320-328.
20. Ефремушкина А.А., Бедарева Н.А., Баранов А.С. Качество жизни у пациентов, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования // CardioСоматика. - 2011. - № 1. - С.43-44.
21. Золкин В.Н. Реваскуляризирующие операции у больных с атеросклерозом и сахарным диабетом. Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию: материалы 18-й (XXII) Международ. конф. Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2007. - № 2 (приложение). - С.75-76.

22. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Острое повреждение почек и его прогностическое значение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся аортокоронарному шунтированию // Нефрология. - 2015. - Т. 19, № 4. - С. 67-73.
23. Керен М.А., Сигаев И.Ю., Ярбеков Р.Р., и др. Результаты аортокоронарного шунтирования у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 2. – С.16-21.
24. Керен М.А., Ярбеков Р.Р. Роль гликированного гемоглобина как предиктора развития осложнений после операций аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. - № 6. - С. 8-13.
25. Коваленко В.Л., Подобед О.В. Диагноз и причины смерти при сахарном диабете // Архив патологии. – 2012. - № 6. – С.53-56.
26. Козлов С.Г., Лякишев А.А., Лобанова Т.Е., Ширяев А.А. Влияние сахарного диабета на результаты шунтирования коронарных артерии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2001. - № 9. - С. 81-86.
27. Колуэлл Дж. А. Сахарный диабет: новое в лечении и профилактике: пер. с англ. - М.: БИНОМ : Лаборатория знаний, 2007. – 288 с.
28. Кривошапова К.Е., Алтарев С.С., Груздева О.В. и др. Оценка риска периоперационных осложнений с помощью системы VERIFYNOW ARU® у пациентов, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию на фоне пролонгированной аспириротерапии // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 1 (129). - С.60-67.
29. Логвинова В.И., Богдан А.П., Белаш С.А., Барбухатти К.О. Результаты коронарного шунтирования в сочетании с эндартерэктомией и реконструкцией передней нисходящей артерии у больных сахарным диабетом // Кардиология. - 2015. - Т. 55, № 12. - С. 49-53.

30. Маликов В.Е., Петрунина Л.В., Ступаков И.Н., Арзуманян М.А. Возвращаемость к трудовой деятельности и социальные аспекты у больных ИБС после операции аорто-коронарного шунтирования // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2015. - Т.16, № 3. - С.170.
31. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных СД: диагностика, лечение и профилактика - М.: Фонд «Кардиопрогресс», 2015. - 106 с.
32. Мамедов М.Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. - М.: Медиа-пресс, 2012.
33. Мкрутумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // РМЖ. - 2002. - Т.10, № 17. - С.11-17.
34. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 - го типа // Кардиология. - 2003. - № 4. - С.73-77.
35. Мустафаева А.З., Завалихина Т.В., Булаева Н.И. и др. Влияние реваскуляризации на диастолическую функцию и деформацию миокарда левого желудочка в ранние сроки после коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа // Креативная кардиология. - 2014. - № 4. - С. 18-28.
36. Подолинский С.Г., Мартов Ю.Б., Мартов В.Ю. Сахарный диабет в практике хирурга и реаниматолога. - М.: Мед. лит., 2008. - 288 с.
37. Покровский А.В. Роль сосудистой хирургии в лечении больных сахарным диабетом // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - № 1. - С. 27-30.
38. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» /Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет. - 2013. - Спецвыпуск. - С. 1-48.

39. Садыхов Т.Г. Особенности случаев ишемии миокарда у больных сахарным диабетом после аортокоронарного шунтирования // Семейная медицина. - 2014. - № 6 (56). - С. 51.
40. Сигаев И.Ю., Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Какителашвили М.А. Влияние тяжести сахарного диабета на развитие осложнений после операций реваскуляризации миокарда у больных ИБС // Медицинские науки. - 2004. - № 2. – С.25-28.
41. Сигаев И.Ю., Керен М.А., Ярбеков Р.Р. и др. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце у больных сахарным диабетом: ближайшие и отдаленные результаты // Анналы хирургии. - 2016. - Т. 21, № 1-2. - С.99-105.
42. Солодухин А.В., Трубникова О.А., Малева О.В. и др. Особенности внутренней картины болезни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, планируемых на коронарное шунтирование // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. - 2017. - Т. 4, № 1 (16). - С. 79-84.
43. Строгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 - го типа // Кардиология. - 2005. - № 11. – С.46-49.
44. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. - 2014. - № 4. - С. 25-34.
45. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 6 (122). - С.30-37.
46. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Факторы, ассоциированные с непосредственными результатами коронарного

- шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2-го типа // Кардиология. - 2016. - Т. 56, № 10. - С.13-21.
47. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования // Креативная кардиология. - 2014. - № 4. - С. 5-17.
48. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Фильтрационная функция почек и сахарный диабет 2-го типа как предикторы послеоперационных осложнений коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. - Т. 8, № 1. С. 17-25.
49. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Иванов С.В. и др. К вопросу о риске послеоперационных осложнений коронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом II типа // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2012. - Т.13, № 5. - С.59-68.
50. Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д. и др. Когнитивный статус пациентов после коронарного шунтирования при сахарном диабете 2-го типа // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93, № 8. - С.39-44.
51. Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Малева О.В. и др. Предикторы стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 2 (130). - С.12-18.
52. Чвоков А.В. Реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Хирургия. - 2012. - № 4. - С.55-58.
53. Черникова Н.А., Прудникова М.А. Своевременное назначение инсулинотерапии при Сахарном диабете 2 типа // ФАРМАТЕКА - Эндокринология. - 2012. - № 3(236). – С.58-62.
54. Чичерина Е.Н., Пинегина Ю.В. Эффективность использования системы EUROSCORE II для прогнозирования риска летального исхода у пациентов, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования на базе

регионарного сердечно-сосудистого центра // Врач-аспирант. - 2016. - Т.76, № 3. - С.269-275.

55. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Цели и задачи инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: место готовых смесей инсулина // Consilium medicum. – 2003. – Т.5 (9).

56. Шестакова М.В. Сахарный диабет в мире и в России. Доклад на IV Форуме «За здоровую жизнь, 2014. Available from: <http://www.for-healthy-life.ru/forums.barnaul/>

57. Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И. и др. Гибридная стратегия реваскуляризации миокарда в сравнении с аорто-коронарным шунтированием у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при стабильной ишемической болезни сердца, тридцатидневные результаты // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2016. - Т. 5, № 3. - С.16-18.

58. Шкляева С.Н. Факторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аорто-коронарное шунтирование: дис. ... канд. мед наук. - Тюмень, 2012. – 22 с.

59. Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Керен М.А. и др. Сахарный диабет и другие предикторы возникновения неблагоприятных осложнений у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2015. - Т. 16, № 6. - С. 21-27.

60. Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Керен М.А. и др. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением коронарных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2015. - Т. 16, № 1. - С.20-27.

61. Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Назаров А.А. и др. Госпитальные результаты аортокоронарного шунтирования у больных с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий // Бюллетень

- НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2015. - Т. 16, № 3. - С. 47.
62. Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Керен М.А. и др. Пятилетние результаты аортокоронарного шунтирования у больных с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. - 2015. - Т.16, № 3. - С. 47.
63. Abbaszadeh S., Shafiee A., Bina P. et al. Preoperative Hemoglobin A1c and the Occurrence of Atrial Fibrillation Following On-pump Coronary Artery Bypass Surgery in Type-2 Diabetic Patients // Crit. Pathw. Cardiol. – 2017. – Vol.16 (1). – P.37-41.
64. Alberti K., Zimmet P., Defronzo R., editors. International Textbook of diabetes Mellitus. Second Edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 1997
65. Althouse A.D., Abbott J.D., Forker A.D. et al. BARI 2D Study Group. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37(5). – P.1346-1352.
66. Althouse A.D., Abbott J.D., Sutton-Tyrrell K. et al. BARI 2D Study Group.. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // Diabetes Care. – 2013. – Vol.36 (10). – P.3269-3275.
67. Ansley D.M., Raedschelders K., Choi P.T. et al. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial // Can. J. Anaesth. - 2016. – Vol.63 (4). – P.444-453.
68. Bach R.G., Brooks M.M., Lombardero M. et al. BARI 2D Investigators.. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization

Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // *Circulation*. – 2013. – Vol.128 (8). – P.785-794.

69. Badour S.A., Dimitrova K.R., Kanei Y. et al. First and second generation DESs reduce diabetes adverse effect on mortality and re-intervention in multivessel coronary disease: 9-Year analysis // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2017. - Feb 6. [Epub ahead of print]

70. Beohar N., Sansing V., Davis A. et al. BARI 2D Study Group. Race/ethnic disparities in risk factor control and survival in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol.112 (9). – P.1298-1305.

71. Berger A.K., Breall J.A., Gersh B.J. et al. Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (the Cooperative Cardiovascular Project) // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87(3). – P.272-277.

72. Bertges D.J., Neal D., Schanzer A. et al. Vascular Quality Initiative. The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol.64 (5). - P.1411-1421.

73. Birkhead J., Weston C., Timmis A. The effects of intravenous insulin infusions on early mortality for patients with acute coronary syndromes who present with hyperglycaemia: A matched propensity analysis using data from the MINAP database 2008-2012 // *European Heart Journal*. – 2014. – Sept.8. doi: 10.1177/2048872614549733

74. Bonakdar H.R., Aslanpour M., Moladoust H. et al. Comparison between QT Interval Parameters in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction // *J. Tehran. Heart Cent.* – 2014. – Vol.9 (4). – P.166-173.

75. Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6

randomized controlled trials // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – 6;15:2. doi: 10.1186/s12933-015-0323-z.

76. Caroline S.F., Sean C., Paul DS. et al. Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P.1544–1550.

77. Choi S.S., Mehran R. Revascularization strategies in patients with Type 2 diabetes mellitus // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol.11 (10). - P.1337-1347.

78. Chung M.J., Novak E., Brown D.L. Effect of prompt revascularization on outcomes in diabetic patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // *Coron. Artery Dis.* – 2017. – Vol.28 (4). – P.301-306.

79. Cohen M.G., Matthews R., Maini B. et al. Percutaneous left ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: Real-world versus clinical trial experience // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol.170 (5). – P.872-879.

80. Dagenais G.R., Lu J., Faxon D.P. et al. BARI 2D Study Group.. Prognostic impact of the presence and absence of angina on mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: results from the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. – Vol.61 (7). – P.702-711.

81. Damluji A.A., Pomenti S.F., Ramireddy A. et al. Influence of Total Coronary Occlusion on Clinical Outcomes (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial) // *Am. J. Cardiol.* - 2016. – Vol.117 (7). – P.1031-1038.

82. Davis T.E., Coleman R.L., Holman R.R. et al. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus // *Circulation.* - 2013. – Vol. 127. – P. 980-987.

83. De Schutter A., Lavie C.J., Milani R.V. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2014. – Vol.56 (4). - P.401-408.
84. de Waha A., Stefanini G., King L. et al. Long-term outcomes of biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents in patients with diabetes a pooled analysis of individual patient data from 3 randomized trials // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168 (6). – P.5162-5166.
85. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials // *N Engl. J. Med.* - 2008. – Vol.358. – P.2630–2633.
86. Doggrell S.A. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents or coronary artery bypass surgery in subjects with type 2 diabetes // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2013. – Vol.14 (9). – P.1269-1273.
87. Dronavalli M., Bhagwat M.M., Hamilton S. et al. Findings from a clinical audit in regional general practice of management of patients following acute coronary syndrome // *Aust. J. Prim. Health.* – 2016. - Sep 20. [Epub ahead of print]
88. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.360. – P.129–139.
89. Duncan A.E., Abd-Elsayed A., Maheshwari A. et al. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery // *Anesthesiology.* – 2010. - Vol. 112 (4). – P. 860–871.
90. Ellis S.G. Coronary revascularization for patients with diabetes: updated data favor coronary artery bypass grafting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol.61 (8). – P.817-819.
91. Emmert M.Y., Salzberg S.P., Seifert B. et al. Is off-pump superior to conventional coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol.40 (1). – P.233-239.
92. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-

diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* - 2013. - Vol.34 (39).- P.3035–3087.

93. Fanari Z., Weiss S.A., Zhang W. et al. Short, Intermediate and long term outcomes of CABG vs. PCI with DES in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease. Meta - Analysis of Six Randomized Controlled Trials // *Eur. J. Cardiovasc. Med.* – 2014 .- Vol. 3(1). – P. 382-389.

94. Fanari Z., Weiss S.A., Zhang W. et al. Meta-analysis of three randomized controlled trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention using drug - eluting stenting in patients with diabetes // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2014. – Vol. 19(6). - P.1002-1007.

95. Farooq V., Serruys P., Vranckx P. et al. Incidence, correlates, and significance of abnormal cardiac enzyme rises in patients treated with surgical or percutaneous based revascularisation: a substudy from the Synergy between Percutaneous Coronary Interventions with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial // *Int. J. Cardiol.* - 2013. – Vol.168(6). – P.5287-5292.

96. Feng J., Liu Y., Dobrilovic N. et al. Altered apoptosis-related signaling after cardioplegic arrest in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* – 2013. – Vol.128 (11 Suppl.1). – P.144-151.

97. Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome // *Circulation.* - 2011. - Vol. 123 (7). - P.798–813.

98. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N Engl. J. Med.* - 2009. – Vol.360. – P.1283–1297.

99. Furat C., Dogan R., Ilhan G. et al. Telmisartan decreases microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary artery bypass grafting // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2016. – Vol.27. – P.1-5.

100. Garber A.J., Ligthelm R., Christiansen J.S. et al. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol.9 (5). – P.630–639.
101. Gaudino M., Puskas J.D., Di Franco A. et al. Three Arterial Grafts Improve Late Survival: A Meta-Analysis of Propensity-Matched Studies // *Circulation.* – 2017. – Vol.135 (11). – P.1033-1044.
102. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* - 2008. – Vol.358. – P.2545–2559.
103. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F. et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the «dead in bed» syndrome revisited // *Diabetologia.*- 2009. – Vol. 52. – P.42-45.
104. Gregg E.W., Jakicic J.M., Blackburn G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol.4 (11). – P.913-921.
105. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol.28(1). – P. 88–136.
106. Gumus F., Polat A., Sinikoglu S. et al. Use of a lower cut-off value for HbA1c to predict postoperative renal complication risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2013. – Vol.27 (6). – P.1167-1173.
107. Gur D., Gur O., Gurkan S. et al. Comparison of endothelial function of coronary artery bypass grafts in diabetic and nondiabetic patients: Which graft offers the best? // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015. – Vol.15 (8). - P.657-662.
108. Guvener M., Ucar H.I., Oc M., Pinar A. Plasma leptin levels increase to a greater extent following on-pump coronary artery surgery in type 2 diabetic

patients than in nondiabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2012. – Vol.96 (3). – P.371-378.

109. Haffner S., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P.229-234.

110. Hakeem A., Garg N., Bhatti S. et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data // *J. Am. Heart Assoc.* - 2013. - Vol.2 (4): e000354.

111. Harskamp R.E., Park D.W. Optimal choice of coronary revascularization and stent type in diabetic patients with coronary artery disease // *Cardiol. Ther.* – 2013. – Vol.2 (1). – P.69-84.

112. Hee L., Mussap C.J., Yang L. et al. Outcomes of coronary revascularization (percutaneous or bypass) in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary disease // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol.110 (5). – P.643-648.

113. Hertzberg D., Sartipy U., Holzmann M.J. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of acute kidney injury after coronary artery bypass grafting // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol.170 (5). – P.895-902.

114. Hirsch Irl B., Bergenstal R.M., Parkin C.G. et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice // *Clinical Diabetes.* - 2005. – Vol.2 (23). – P.78–86.

115. Hlatky M.A., Boothroyd D.B., Bravata D.M. et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet.* - 2009. – Vol. 373. – P.1190-1197.

116. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* - 2008. – Vol.359. – P.1577–1589.

117. Hsieh C.F., Huang W.F., Chiang Y.T., Chen C.Y. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(8):e0135915.
118. Huang F., Lai W., Chan C. et al. Comparison of bypass surgery and drug-eluting stenting in diabetic patients with left main and/or multivessel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies // *Cardiol. J.* - 2014. - DOI: 10.5603/CJ.a2014.0036.
119. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332. - P.73-78.
120. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 100 (2). – P.277–279.
121. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online Version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/>
122. Ikeno F., Brooks M.M., Nakagawa K. et al. BARI-2D Study Group.. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol.69 (4). – P.395-403.
123. Jung C.H., Chung J.O., Han K. et al. Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Improved trends in cardiovascular complications among subjects with type 2 diabetes in Korea: a nationwide study (2006-2013) // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2017. – Vol.16 (1):1. doi: 10.1186/s12933-016-0482-6.
124. Kamalesh M., Sharp T.G., Tang X.C. et al. CARDS Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol.61 (8). – P.808-816.
125. Kappetein A.P., Head S.J., Morice M.C. et al. 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 // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2013. – Vol.43(5). – P.1006-1013.
126. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S. et al. 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2010. – Vol.55. – P.432-440.
127. Karakoyun S., Gokdeniz T., Gurses M.O. et al. Increased Glycated Hemoglobin Level is Associated With SYNTAX Score II in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *Angiology.* – 2016. – Vol.67 (4). – P.384-390.
128. Kassaian S., Saroukhani S., Alaeddini F. et al. A Risk-Scoring Model to Predict One-year Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention // *J. Tehran. Heart Cent.* – 2015. – Vol.10 (4). – P.167-175.
129. Kaul U., Bangalore S., Seth A. et al. Paclitaxel - Eluting versus Everolimus - Eluting Coronary Stents in Diabetes // *N Engl. J. Med.* – 2015. - Vol. 373 (18). – P.1709 - 1719.
130. Khan N., Wang H., Anand S., et al. Ethnicity and Sex Affect Diabetes Incidence and Outcomes // *Diabetes Care* January. – 2011. – Vol. 34 (1). – P.96-101.
131. Koochemeshki V., Salmanzadeh H.R., Sayyadi H. et al., The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery // *Int. Cardiovasc. Res. J.* - 2013. - Vol.7 (2). - P.41–45.
132. Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N. et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol.27. – P.17–20.
133. Kosiborod M., Inzucchi S., Goyal A. et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction // *The Journal of the American Medical Association.* – 2009. - Vol. 301 (15). – P. 1556–1564.

134. Kowalczyk-Wieteska A.M., Wribel M., Rokicka D. et al. Determination of the value of glycated hemoglobin HbA_{1c} and fructosamine in assessing the risk of perioperative complications after cardiac surgery in patients with type 2 diabetes // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* – 2016. – Vol.13 (4). – P.305-308.
135. Krikorian F., Ismail-Beigi F., Moghissi E. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 2010. - Vol. 13 (2). – P.198–204.
136. Kuhl J., Sartipy U., Eliasson B. et al. Relationship between preoperative hemoglobin A_{1c} levels and long-term mortality after coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus // *Int. J. Cardiol.* – 2016.- Vol.202. – P.291-296.
137. Lakka H.M., Laaksonen D.E. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288 (21). – P.2709-2716.
138. Lamberts R.R., Lingam S.J., Wang H.Y. et al. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Apr 5;13:72. doi: 10.1186/1475-2840-13-72.
139. Lattouf O.M., Thourani V.H., Kilgo P.D. et al. Influence of on-pump versus off- pump techniques and completeness of revascularization on long-term survival after coronary artery bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol.86(3). - P.797-805.
140. Li Z., Amsterdam E.A., Young J.N. et al. Contemporary Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients With Insulin-Treated and Non-Insulin-Treated Diabetes // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol.100(6). – P.2262-2269.
141. Lipton J.A., Barendse R.J., Van Domburg R.T.: Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk

cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2013. – Vol. 2(4). – P. 306-313.

142. Lopez-de-Andres A., Jimenez-Garcia R., Hernandez-Barrera V. et al. National trends in utilization and outcomes of coronary revascularization procedures among people with and without type 2 diabetes in Spain (2001-2011) // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. - Jan 3;13:3. doi: 10.1186/1475-2840-13-3.

143. Lorusso R., Pentiricci S., Raddino R. et al. Influence of type 2 Diabetes on functional and structural properties of coronary artery bypass conduits // *Diabetes*. - 2003. – Vol.52 (11). – P.2814-2820.

144. Magnuson E.A., Farkouh M.E., Fuster V. et al. FREEDOM Trial Investigators.. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial // *Circulation*. - 2013. - Vol.127 (7). – P.820-831.

145. Makino H., Miyamoto Y., Kikuchi-Taura A. et al. Decreased levels of circulating CD34(+) cells are associated with coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes // *J. Diabetes Investig.* - 2015.- Vol.6 (4). – P.473-478.

146. Mancini G.B., Farkouh M.E., Brooks M.M. et al. Medical Treatment and Revascularization Options in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol.68 (10). – P.985-995.

147. Mellbin L.G., Malmberg K., Waldenstorm A. et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalization for myocardial-infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P.721-727.

148. Morrish N., Wang S., Stevens L. et al. Keenand the WHO Multinational Study Group Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // *Diabetologia*. – 2001. – Vol.44. – P.14.

149. Movahed M.R., Ramaraj R., Khoynezhad A. et al. Declining in-hospital mortality in patients undergoing coronary bypass surgery in the United States

irrespective of presence of type 2 diabetes or congestive heart failure // Clin. Cardiol. - 2012. – Vol.35 (5). – P.297-300.

150. Munnee K., Bundhun P.K., Quan H., Tang Z. Comparing the Clinical Outcomes Between Insulin-treated and Non-insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol.95 (10):e3006.

151. Nystrom T., Holzmann M., Sartipy U. Long-Term Risk of Stroke in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Following Coronary Artery Bypass Grafting // J. Am. Heart Assoc. – 2015. - Vol.9;4(11). pii: e002411.

152. Nystrom T., Holzmann M., Eliasson B. et al. Estimated glucose disposal rate and long-term survival in type 2 diabetes after coronary artery bypass grafting // Heart Vessels. – 2017. – Vol.32(3). - P.269-278.

153. Nystrom T., Holzmann M., Eliasson B. et al. Glycemic Control in Type 1 Diabetes and Long-Term Risk of Cardiovascular Events or Death After Coronary Artery Bypass Grafting // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol.66 (5). – P.535-543.

154. Ogawa S., Okawa Y., Sawada K. et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients undergoing bypass surgery // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2016. – Vol.24 (9). – P.863-867.

155. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group.. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl. J. Med. – 2008. – Vol.358. – P.2560–2572.

156. Patterson C., Mapera S., Li H.H. et al. Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT - dependent signaling // Arterioscler. Thromb Vasc. Biol. – 2006. – Vol.26 (70). – P.1473-1480.

157. Pereira e Freitas P.N., Brito J.D. Fifth in a series in diabetes and the heart: Diabetes melitus and revascularization. Focus on drug-eluting stent choice // Eur. Heart J. - 2016. – Vol. 14 (18). – P.18-26.

158. Petursson P., Herlitz J., Lindqvist J. et al. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting // *Coron. Artery Dis.* - 2013. - Vol.24 (7). - P.577–582.
159. Pevni D., Medalion B., Mohr R. et al. Should Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting Be Used in Patients With Diabetes Mellitus? // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017. – Vol.103 (2). – P.551-558.
160. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M. et al. BARI 2D Study Group.. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol.36 (10). – P.3208-3215.
161. Prakash D., Kostibord M., Barrett E. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism // *Circulation.* - 2008. – Vol. 117. – P.1610-1619.
162. Qi L., Qi Q., Prudente S. et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes // *JAMA.* - 2013. – Vol.310 (8). – P.821-828.
163. Rana O., Byrne C.D., Kerr D. et al. Acute Hypoglycemia Decreases Myocardial Blood Flow Reserve in patients with type 1 diabetes Mellitus and in Healthy Humans // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P.1548-1556.
164. Ray K.K., Rao S., Seshasai K. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* - 2009. - Vol.373. – P.1765–1772.
165. Razzouk L., Feit F., Farkouh M.E. Revascularization for Advanced Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients: Choosing Wisely Between PCI and Surgery // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2017. –Vol.19 (5). – P.37.
166. Riddle M.C., Ambrosius W.T., Brillon D.J. et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year

- follow-up of glycemetic treatment in the ACCORD trial // *Diabetes Care*. - 2010. – Vol. 33. – P.983– 990.
167. Risstad H., Syvik T., Hewitt S. et al. Changes in Health-Related Quality of Life After Gastric Bypass in Patients With and Without Obesity-Related Disease // *Obes. Surg.* – 2015. – Vol.25 (12). – P.2408-2416.
168. Rizvi A.A., Ligthelm R.J. The Use of premixed insulin analogues in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: advantages and limitations // *Insulin*. - 2007. – Vol.2. – P.68–79.
169. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes // *Diabetes Educator*. - 2006. – Vol.3. – P.423–432.
170. Roglic G., Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. - Vol. 87(1). – P. 15-19.
171. Romaguera R., Gomez-Hospital J.A., Gomez-Lara J. et al. A Randomized Comparison of Reservoir-Based Polymer-Free Amphilimus-Eluting Stents Versus Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Patients With Diabetes Mellitus: The RESERVOIR Clinical Trial // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol.9 (1). – P. 42-50.
172. Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // *Eur. J. Epidemiol.* - 1998. – Vol.14 (15). – P.439–445.
173. Sako E.Y., Brooks M.M., Hardison R.M. et al. Coronary artery bypass in patients with type 2 diabetes: experience from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol.148 (4). – P.1268-1272.
174. Salamin G., Pelletier C., Poirier P. et al. Impact of visceral obesity on cardiac parasympathetic activity in type 2 diabetics after coronary artery bypass graft surgery // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – Vol.21 (8). – P.1578-1585.

175. Santos J.M., Favalaro R.R., Lowenstein D. et al. Medium-term glycemic control in diabetics before coronary bypass surgery // *Medicina (B Aires)*. – 2015. – Vol.75 (5). – P.277-281.
176. Schram M.T., Kontense P.J., Van Dijk R.A. et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: theHoorn study. // *J. Hypertens.* - 2002. - Vol. 20. - P. 1743-1751.
177. Schwartz L., Bertolet M., Feit F. et al. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) // *Circ Cardiovasc Interv.* - 2012. – Vol.5 (2). – P.166-173.
178. Sedlis S.P., Morrison D.A., Lorin J.D. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. –Vol.40 . –P.1555–1566.
179. Selvin E., Coresh J., Shahar E. et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. 4. – P.821– 826.
180. Shah B., Srinivas V.S., Lu J. et al. Change in enrollment patterns, patient selection, and clinical outcomes with the availability of drug-eluting stents in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol.166 (3). – P.519-526.
181. Sheikh-Ali M., Chehade J.M. Initiation of insulin therapy in older adults // *Geriatrics and aging.* – 2009. – Vol.12 (3). – P.135–140.
182. Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. Decremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* - 2006. – Vol.155 (4). – P.615–622.
183. Silber S., Serruys P.W., Leon M.B. et al. Clinical outcome of patients with and without diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with the

resolute zotarolimus - eluting stent: 2 - year results from the prospectively pooled analysis of the international global RESOLUTE program // JACC Cardiovasc. Interv. – 2013. - Vol.6(4). – P.357-368.

184. Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. - 2005. – Vol.28. – P.4–36.

185. Strahan S., Harvey R., Campbell-Lloyd A. et al. Diabetic control and coronary artery bypass: effect on short-term outcomes // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2013. – Vol.21 (3). – P.281-287.

186. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // Br. Med. J. - 2000. – Vol.321. – P.405–412.

187. Straus S., Gerc V., Kacila M., Faruk C. Glucosa-Insulin-Potassium (GIK) solution used with diabetic patients provides better recovery after coronary bypass operations // Med. Arch. – 2013. – Vol.67 (2). – P.84-87.

188. Subramaniam B., Lerner A., Novack V. et al., Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery // Anesth. Analg. - 2014. - Vol. 118 (2). - P.277–287.

189. Sun Y., Lin Z., Ding W. et al. Preoperative glucose level has different effects on the endogenous extracellular matrix-related gene expression in saphenous vein of type 2 diabetic patients undergoing coronary surgery // Diab. Vasc. Dis. Res. - 2014. - Vol.11 (4). - P.226–234.

190. Taggart D.P. Off-pump coronary artery bypass graft in patients with type 2 diabetes: pushing the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Type 2 Diabetes trial too far // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2016. – Vol.49 (2). – P.416-418.

191. Tennyson C., Lee R., Attia R. Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. - 2013. - Vol. 17 (6). - P. 1000–1008.

192. The BARI Investigators. The Final 10-Year Follow-Up Results From the BARI Randomized Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. - Vol.49. – P.1600.
193. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.329 (14). – P.977–986.
194. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P. 3160–3167.
195. The International Expert Committee «International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes» // *Diabetes Care.* – 2009. - Vol. 32 (7). – P.1327–1334.
196. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* - 1998. – Vol.352. – P.837–853.
197. Tsuruta R., Miyauchi K., Yamamoto T. et al. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting // *J. Cardiol.* - 2011. – Vol.57. – P.181-186.
198. Turner H.E., Matthews D.R. The use of fixedmixture insulins in clinical practice // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2000. – Vol.56. – P.19–25.
199. Twito O., Ahron E., Jaffe A. et al. New-onset diabetes in elderly subjects: association between HbA1c levels, mortality, and coronary revascularization // *Diabetes Care.* - 2013. – Vol.36 (11). – P.3425-3429.
200. UK prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood - glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 Diabetes (UKPDS) // *Lancet.* - 1998. – Vol. 352. – P. 854-865.
201. Upchurch C.T., Barrett E.J. Clinical review: Screening for coronary artery disease in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2012. – Vol.97 (5). – P.1434-1442.

202. Valdivielso P., Ramirez-Bollero J., Perez-Lopez C. Peripheral arterial disease, type 2 diabetes and postprandial lipidaemia: Is there a link? // *World J. Diabetes.* - 2014. – Vol.15;5(5). – P.577-585.
203. VALIANT study group Newly Diagnosed and Previously Known Diabetes Mellitus and 1-Year Outcomes of Acute Myocardial Infarction: The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P.1572-1578.
204. Virani S.S., Maddox T.M., Chan P.S. et al. Provider Type and Quality of Outpatient Cardiovascular Disease Care: Insights From the NCDR PINNACLE Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2015. – Vol.66 (16). – P.1803-1812.
205. Vranken N.P., Weerwind P.W., Barenbrug P.J. et al. The role of patient's profile and allogeneic blood transfusion in development of post-cardiac surgery infections: a retrospective study // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol.19 (2). – P.232-238.
206. Wang T.K., Woodhead A., Ramanathan T., Pemberton J. Relationship Between Diabetic Variables and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting in Diabetic Patients // *Heart Lung Circ.* – 2017. – Vol.26 (4) .- P.371-375.
207. Wei M., Gaskill S., Haffner S. et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Study // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P.1167–1172.
208. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies // *N Engl. J. Med.* - 2012. – Vol.366. – P.1467–1476.
209. White J.R., Campbell R.K., Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control // *Postgrad. Med.* - 1997. – Vol.101 (2). – P.58–70.
210. Windecker S., Kolh P. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the

European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol.35(37). – P.2541-2619.

211. Wolk R., Bertolet M., Singh P. et al. Prognostic Value of Adipokines in Predicting Cardiovascular Outcome: Explaining the Obesity Paradox // Mayo Clin. Proc. – 2016. – Vol.91 (7). – P.858-866.

212. Xue F.S., Liu G.P., Li R.P. Assessing the association of diabetes mellitus with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting // Am. Heart J. – 2016. – Vol.171 (1). – P.1-2.

213. Yakubovich N., Gerstein H.C. Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes. The Role of Hypoglycemia // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P.342-348.

214. Zhang H., Yuan X., Osnabrugge R.L. et al., Influence of diabetes mellitus on long-term clinical and economic outcomes after coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. - 2014. - Vol. 97 (6). - P.2073–2079.

215. Zonszein J., Lombardero M., Ismail-Beigi F. et al. Triglyceride High-Density Lipoprotein Ratios Predict Glycemia-Lowering in Response to Insulin Sensitizing Drugs in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the BARI 2D // J. Diabetes Res. - 2015;2015:129891.