

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

БАГРИЙ ВАСИЛИЙ АНДРЕЕВИЧ

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ
АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Щукина Елена Викторовна

Официальные
оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты», кафедра аварийно-спасательных работ и техники, профессор кафедры

Акимова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», кафедра факультетской терапии лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая
организация: Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Защита состоится «3» ноября 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Ракитская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Комбинация стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную нерешенную проблему современной клиники внутренних болезней (Афанасьев С.А. и др., 2019; Дедов И.И. и др., 2019; Марданов Б.У. и др., 2021; Fitchett D. et al., 2018). Важность постоянного и всестороннего изучения ее различных компонентов определяется высокой частотой сочетания ИБС и диабета, несомненной общностью многих патофизиологических механизмов, связанной с этим предрасположенностью к взаимному отягощению и потенцированию сосудистого риска (Демин А.А. и др., 2021; Amiel S. et al., 2020; Nauck M. et al., 2021). Проблема взаимоотношения ИБС и СД 2 типа столь актуальна, что несмотря на существование и регулярное обновление отдельных рекомендаций по каждому из этих состояний, уже существуют особые международные рекомендации, определяющие принципы лечения больных со стабильной ИБС и диабетом (Arnold S.V. et al., 2020; Mancini G.B.J. et al., 2018). Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и СД 2 типа позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при диабете (Ferranini G. et al., 2020; Verma S. et al., 2019). В развитии и прогрессировании различных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе у лиц с сопутствующим СД 2 типа, центральное место отводится дисфункции эндотелия (Власов Т.Д. и др., 2020; Рагино Ю.И. и др., 2019; Zelniker T.D. et al., 2019; Oikonomou E. et al., 2019). Она играет важную роль и в формировании ангиального синдрома у лиц с комбинацией хронической ИБС и диабета (Власов Т.Д. и др., 2020; Котова Т.В. и др., 2020; Oikonomou E. et al., 2019; Ghosh-Swaby O.R. et al., 2020). Дисфункция эндотелия присуща как процессам, лежащим в основе хронической ИБС, так и тем, которые сопровождают диабет; многие исследователи рассматривают дисфункцию эндотелия как многогранный и сходный процесс, во многом определяющий патофизиологическое единство этих состояний (Попыхова Э.Б. и др., 2020; Шадманов А.К. и др., 2021; Tateishi K. et al., 2022). Дисфункция эндотелия играет определяющую роль в становлении и прогрессировании атеросклеротических сосудистых поражений, в формировании преобладания вазоконстрикторных влияний над вазодилаторными, провоспалительных процессов в сосудистой стенке над противовоспалительными, прокоагулянтных – над антикоагулянтными, рост-стимулирующих – над антипролиферативными (Смирнова Е.Н. и др., 2021; Oduro P.K. et al., 2020). В совокупности все эти механизмы способствуют развитию структурно-функционального переустройства стенки сосудов (ее ремоделирования), с гипертрофией интимы-медии, процессами атеросклеротической трансформации, повышением вероятности внутрисосудистого тромбообразования, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (Трошина М.С. и др., 2021; Seyedeh M.H. et al., 2021; Wells R. et al., 2021). Ряд аспектов проблемы сочетания ИБС и СД 2 типа за последнее десятилетие получил серьезное развитие, что привело к появлению дополнительных ценных возможностей в лечении обсуждаемой категории больных (Jianhong Z. et al., 2020; Zelniker T.D. et al., 2019). За это время на основании современных представлений о механизмах развития коронарных

поражений у лиц с СД 2 типа в лечебную практику был введен ряд новых классов сахароснижающих препаратов, способных снижать сердечно-сосудистый риск при комбинации ИБС и диабета; оптимизацию претерпели антитромботические, гиполипидемические и реваскуляризационные подходы (Bates E.R. et al., 2019; Giugliano R.P. et al., 2018; McGuire D.K. et al., 2021; Nauck M. et al., 2021). Прогресс в этих областях несомненен и является яркой иллюстрацией значительных возможностей современной медицинской науки.

Степень разработанности проблемы. Несмотря на интенсивное изучение проблемы сочетания ИБС и диабета в целом, такие важные ее разделы, как ангинальный синдром, прогнозирование его развития и прогрессирования, выбор тактики использования лечебных препаратов для контроля стенокардии, остается пока за пределами пристального внимания исследователей. Их изучению посвящено неизмеримо меньшее количество работ, серьезные рандомизированные контролируемые исследования практически полностью отсутствуют, лечебные подходы не стандартизированы (Kumara V. et al., 2021; Oduro P.K., et al., 2020; Silva I.V.G. et al., 2019). Недостаточно изученной остается роль маркеров дисфункции эндотелия, провоспалительных и протромботических факторов, включая высокочувствительный С-реактивный белок (С-РБ), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин-6, антиген фактора Виллебранда и цистатин С, а также параметров глюкозотоксичности и инсулинорезистентности в формировании ангинального синдрома у лиц с сочетанием хронической ИБС и СД 2 типа (Демин А.А. и др., 2021; Кошельская О.А. и др., 2021; Melnikov I.S. et al., 2020; Oduro P.K., et al., 2020). Противоречивы взгляды на возможности использования этих маркеров для улучшения прогнозирования развития стенокардии у больных с комбинацией ИБС и диабета (Олейников В.Э. и др., 2020). До настоящего времени отсутствуют критерии выбора антиангинальных подходов у этой категории больных. В то же время, несмотря на проведение адекватного антитромботического, гиполипидемического и стандартного антиангинального лечения, синдром стабильной стенокардии сохраняется у весомой части лиц с хронической ИБС; особенно немало таких больных среди тех, у кого имеется сочетание ИБС и диабета (Гиляревский С.Р. и др., 2019; Arnold S.V. et al., 2020; Jianhong Z. et al., 2020). Во многих случаях отсутствие эффективного контроля ангинального синдрома значительно ухудшает качество жизни больных, снижает их функциональные возможности. Не менее 60% больных со стабильной стенокардией требуют применения более чем одного антиангинального препарата (Григорьева Н.Ю. и др., 2020; Недогода С.В. и др., 2020; Mancini G.V.J. et al., 2018; Maron D.J. et al., 2020; Sorbets E. et al., 2019). До 5-15% лиц со стабильной стенокардией рефрактерны к применению комбинации из всех трех основных классов антиангинальных средств (β -адреноблокатор (β -АБ), блокатор кальциевых каналов и нитрат продленного действия) и при этом не подходят для коронарной реваскуляризации (Vorlaug V.A. et al., 2018; Silverman D.N. et al., 2019). Ряд аспектов проблемы выбора адекватных антиангинальных лекарственных препаратов у лиц с СД 2 типа пока далеки от разрешения. Так, продолжает дискутироваться место β -адреноблокаторов (β -АБ) у лиц со стенокардией, имеющих диабет. Активно обсуждается проблема метаболической безопасности β -АБ у лиц с сопутствующим диабетом, а также связанный с ней вопрос выбора конкретного представителя этого класса для назначения больным с

диабетом. Рядом исследователей высказывается мнение о менее выраженных метаболических побочных эффектах вазодилатирующих β -АБ в сравнении с невазодилатирующими (Jebbawi L.A. et al., 2021; Joseph P. et al., 2019), что требует дополнительного изучения. Также недостаточно изучены вопросы выбора у лиц с диабетом иных антиангинальных средств, включая такие снижающие потребление миокардом кислорода препараты, как блокатор *f*-каналов синусового узла – ивабрадин, ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазин, метаболический модулятор – триметазидин и миокардиальный цитопротектор – мельдоний (Абдуллаев А.А. и др., 2020; Верткин А.Л. и др., 2020; Ромащенко О.В., 2021; Стаценко М.Е. и др., 2021; Garberich R. et al., 2018; Ferrari R. et al., 2020). Их привлекательными характеристиками при диабете являются метаболическая нейтральность и отсутствие значимого влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), однако целый ряд вопросов, связанных с их использованием (включая наличие у них органопротекторных эффектов) пока обсуждается.

Таким образом, продолжение научного поиска в сфере изучения роли эндотелиальной дисфункции, провоспалительных и протромботических факторов в развитии ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа, прогнозирования развития и прогрессирования синдрома стенокардии, а также установление критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у этой категории лиц представляется обоснованным, т.к. будет способствовать улучшению подходов к диагностике и лечению таких больных.

Цель исследования – повысить качество прогнозирования ангинального синдрома и улучшить подходы к выбору антиангинального лечения у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Задачи исследования

1. У больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа изучить клинико-лабораторные показатели, структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, включая данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и теста с реактивной гиперемией.

2. Выполнить сопоставление демографических, клинико-лабораторных и сердечно-сосудистых показателей с особенностями диабета, характером ангинального синдрома и вариантами использованных лечебных программ.

3. Оценить уровни маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, включая высокочувствительный С-РБ, TNF α , интерлейкин-6, антиген фактора Виллебранда и цистатин С.

4. Сопоставить содержание биомаркеров с давностью и компенсацией СД, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, особенностями диабетических макро- и микроангиопатий, особенностями стенокардии, включая ее функциональный класс, зависимость ангинальных проявлений от эмоций, приема пищи и выхода на холодный воздух, их возникновением в покое / ночью, а также с характером проводимой медикаментозной терапии.

5. На основании проведенных сопоставлений установить критерии прогнозирования ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

6. В проспективном наблюдении оценить переносимость, антиангинальные и органопротекторные эффекты различных классов антиангинальных препаратов, включая β -АБ, блокаторы кальциевых каналов (БКК), блокатор f -каналов синусового узла – ивабрадин, ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты – ранолазин, нитраты продленного действия, метаболический модулятор – триметазидин, миокардиальный цитопротектор – мельдоний.

7. Разработать и обосновать критерии оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа.

Объект исследования: больные с хронической ИБС и сопутствующим СД 2 типа.

Предмет исследования: клиничко-лабораторные и инструментальные особенности больных хронической ИБС и сопутствующим СД 2 типа, особенности функции эндотелия, параметры структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) сердца по данным эхокардиографического исследования, показатели гликемии, липидемии, маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, изменения ангинального синдрома на фоне применения разных антиангинальных лечебных программ.

Научная новизна

В исследовании у лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа установлена связь ангинального синдрома с особенностями диабета, значениями биомаркеров и характером проводимой медикаментозной терапии. На этой основе впервые определены критерии прогнозирования ангинального синдрома у больных с хронической ИБС в сочетании с диабетом. Продемонстрированы благоприятные метаболические и органопротекторные эффекты вазодилатирующих β -АБ в сравнении с препаратами этого класса без вазодилатирующей активности. Установлена связь эффективности антиангинального лечения с давностью и компенсацией СД 2 типа, индексами инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, особенностями диабетических макро- и микроангиопатий, характером ангинального синдрома, структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, уровнями маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, а также с вариантами использованных лечебных программ. Впервые разработаны и обоснованы критерии оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Полученные данные о связи особенностей стабильной стенокардии с клиничко-лабораторными и инструментальными показателями улучшили понимание механизмов развития и прогрессирования ангинального синдрома при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Выявленные многообразные связи структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы и биомаркеров с такими характеристиками, как функциональный класс (ФК) стенокардии, зависимость ангинальных проявлений от эмоций, приёма пищи и выхода на холодный воздух, а также их возникновение в покое / ночью, позволили обосновать важную роль дисфункции эндотелия в развитии

стенокардии у лиц с сочетанием ИБС и СД, а также обосновать необходимость дифференцированного использования в их лечении антиангинальных средств с разными механизмами действия.

Проведенное проспективное изучение эффективности различных лечебных режимов позволило установить особенности благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов различных классов антиангинальных препаратов, разработать и обосновать критерии их оптимального выбора.

Методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления, подсчет ЧСС, общеклинические и биохимические исследования, изучение параметров гликемии, липидемии, провоспалительных цитокинов); инструментальные (электрокардиография, эхокардиография: трансторакальная, тканевая миокардиальная импульсно-волновая доплерография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий); статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа ангиальные эпизоды с высокой частотой имеют связь с эмоциональной нагрузкой, выходом на холодный воздух, приемом обильной пищи, нередко возникают по ночам, во время сна.

2. ФК и особенности стабильной стенокардии у этих лиц имеют связь с давностью и степенью компенсации диабета, лабораторными и инструментальными маркерами дисфункции эндотелия, а также характером проводимого медикаментозного лечения.

3. Повышенный риск прогрессирования ангиального синдрома присущ больным мужского пола, курящим, с дислипидемией, инсулино-резистентностью, утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии, отсутствием вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенными уровнями высокочувствительного С-РБ и цистатина С.

4. Среди β -АБ препараты с вазодилататорной активностью (карведилол и небиволол) в сравнении с другими лекарственными средствами этого класса обеспечивают наряду со сравнимым антиангинальным эффектом также ряд благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов, ввиду чего представляют предпочтительный выбор для этой категории больных.

5. Использование ранолазина среди антиангинальных средств в особенности оправдано у лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа при исходно неадекватном контроле диабета и/или уровнях индекса НОМА-IR ≥ 4 , и/или индекса НОМА-B < 60 , и/или избыточной массе тела или ожирении, и/или повышенных уровнях высокочувствительного С-РБ, и/или дислипидемии, и/или приеме статинов в средних и высоких дозах.

6. Для оптимального выбора антиангинальных препаратов у больных с хронической ИБС и СД 2 типа следует учитывать такие факторы, как возраст, адекватность контроля диабета, наличие артериальной гипертензии, курения, ожирения, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, микрососудистых осложнений диабета, характер проводимого сахароснижающего лечения.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием методик,

адекватных поставленным задачам и применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021), 23-ем Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 15-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Саранск, 2022), VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием Кардиологический Форум «Практическая кардиология: Достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2022), 3-ем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), Форуме молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, Дорожной клинической больницы станции Донецк, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2, ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ. М. ГОРЬКОГО.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ. Из них 1 глава «Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет» в монографии «Сахарный диабет», 4 статьи, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. 5 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 191 странице машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 166 источника, иллюстрирована 24 рисунками и 21 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под проспективным наблюдением находились 138 больных, в том числе 79 (57,2%) мужчин и 59 (42,8%) женщин в возрасте от 38 до 83 лет (средний возраст составил $64,3 \pm 12,3$ года) с хронической ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с СД 2 типа. Продолжительность наблюдения за этими лицами составил от 1 до 6 лет (в среднем $2,8 \pm 1,4$ года). Группа контроля включала 30 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС и без диабета, сравнимых с группой больных по полу и возрасту.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных о перенесенных ранее инфарктах миокарда (у 54 человек), в остальных случаях – на основании клинических данных (типичные жалобы, анамнез), у части (26 человек) при выявлении атеросклеротических изменений при коронарной ангиографии. Выделение ФК стенокардии, а также установление наличия и выраженности артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности проводили в соответствии с рекомендациями и классификациями, утвержденными экспертами Российского Кардиологического Общества. Диагноз СД 2 типа, а также его микрососудистых осложнений (диабетических ретинопатии, нефропатии, нейропатии) устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов.

У всех больных оценивали жалобы, обращая особое внимание на особенности ангинального синдрома (с выделением ФК стенокардии, установлением связи ангинальных эпизодов с эмоциональной нагрузкой, выходом на холод, приемом обильной пищи, а также выявлением эпизодов стенокардии по ночам, во время сна). Проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное исследование. У всех обследуемых лиц выполняли стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования.

Забор венозной крови для исследований производили натощак (≥ 12 ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 ч и от курения – в течение 3 часов до исследования. Определение уровней гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, креатинина и мочевой кислоты выполняли фотометрическим методом с помощью анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборов производства Россия и Молдова.

Для иммуноферментных исследований образцы крови после ее забора хранили при температуре ниже минус 20^oC в течение не более 6 месяцев, не допуская повторного размораживания. Уровни инсулина, высокочувствительного С-РБ, TNF α и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Содержание антигена фактора Виллебранда определяли в плазме крови иммуноферментным методом (наборы Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия). При выполнении иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция.

Индексы базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) оценивали с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В.

Оценку уровней артериального давления (АД) проводили с использованием аппарата «MICROLIFE ВРА 50», Швейцария. Всем больным неоднократно в процессе наблюдения выполняли электрокардиографические исследования (аппараты «Юкард 200», Украина; Heart mirror ИКО, Венгрия).

С целью оценки состояния структуры и функции ЛЖ сердца, а также особенностей его систолической и диастолической функции использовали

эхокардиографию. Эхокардиографическое исследование проводили всем больным. Применяли ультразвуковые аппараты аппарат «Xario SSA-660A» (Toshiba, Япония) с датчиком 2,0 мГц и Canon Aplio 500 (Canon, Япония) с фазированным секторным датчиком 5S1 2-5 мГц. Методика выполнения двумерных и доплерографических исследований соответствовала традиционным требованиям (Фейгенбаум Х., 1999).

У 74 больных (в части случаев – и в динамике) проводили холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на системе «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА. В соответствии с общепринятыми рекомендациями анализировали особенности частоты сердечных сокращений, особенности и характер наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, наличие пауз (≥ 2000 мс), продолжительность корригированного интервала QT (QTc) и ишемические изменения ST-T, диагностику которых проводили на основании стандартных подходов.

Всем больным проводили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в режиме дуплексного сканирования (аппарат SSA-580A Nemio XG «TOSHIBA», Япония). Измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, оценивали атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, определяли пиковую систолическую скорость и минимальную диастолическую скорость кровотока в общей сонной артерии и внутренней сонной артериях, среднюю по времени максимальную скорость кровотока, в соответствии с общепринятыми методиками подсчитывали индекс резистивности (ИР) и пульсативный индекс (ПИ). 79 больным выполняли тест с реактивной гиперемией. Его проводили в утреннее время при положении больного лежа на спине, в тихом помещении с температурой воздуха 20-22 $^{\circ}$ C. После 10 минут отдыха выполняли измерение исходного АД, а также диаметра плечевой артерии и ИР с помощью доплерографии. Изображение плечевой артерии анализировали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут выполняли компрессию плечевой артерии – на плечо больного накладывали манжету сфигмоманометра, в которой создавали давление, превышающее исходное систолическое АД на 40-50 мм рт.ст., при доплерографическом контроле окклюзии плечевой артерии. Длительность компрессии составляла 5 минут, после чего из манжеты быстро выпускали воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии проводили измерение диаметра плечевой артерии и ИР. Результат теста определяли по приросту диаметра плечевой артерии после окклюзии. Нормальной реакцией плечевой артерии считали прирост ее диаметра более чем на 10% в сравнении с исходной величиной.

Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным и международным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение (статины, антитромботические препараты, средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему). Всем рекомендовали соблюдение входящих в рекомендации соответствующих изменений образа жизни (устранение курения, сбалансированное здоровое питание, ограничение поваренной соли и др.). С учетом наличия стабильной стенокардии, всем больным назначались антиангинальные средства, включая β -АБ, БКК, блокатор f-каналов синусового

узла ивабрадин (только при синусовом ритме), ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты ранолазин, нитраты продленного действия, метаболический модулятор триметазидин, миокардиальный цитопротектор мельдоний. Подходы к назначению лекарственных препаратов и выбору их дозировок соответствовали стандартным рекомендациям. Большинство больных получали различные комбинации перечисленных выше антиангинальных лекарственных средств.

С целью установления критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у 104 больных проведено 16-недельное проспективное открытое исследование эффективности и безопасности различных вариантов применения антиангинальных препаратов. Схема протокола этого исследования представлена на рисунке 1.

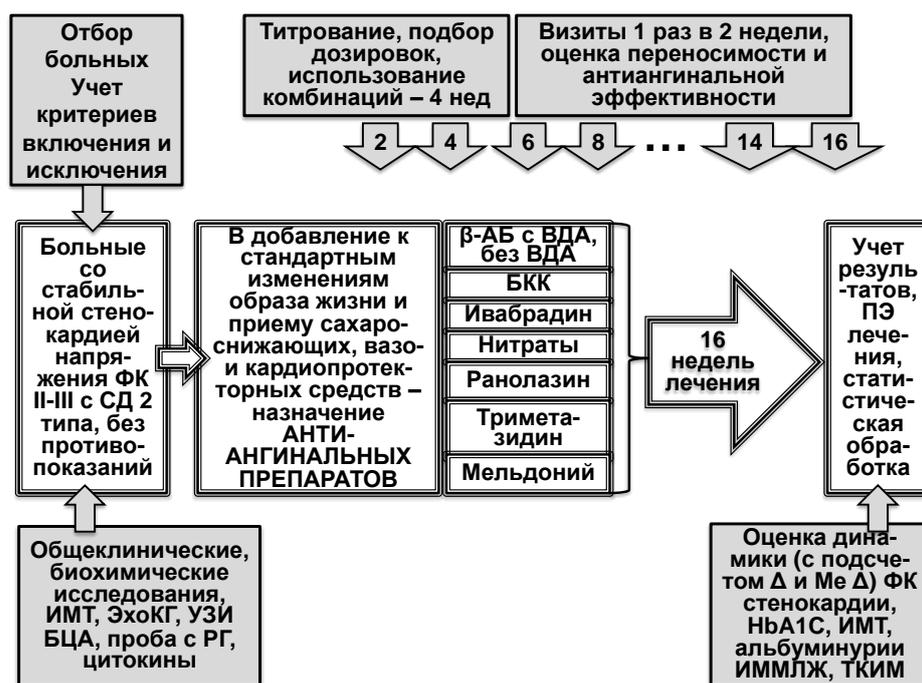


Рисунок 1 – Схема протокола исследования эффективности и безопасности антиангинальных препаратов

Примечания: ВДА – вазодилатирующая активность; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ПЭ – побочные эффекты; ИМТ – индекс массы тела, ЭхоКГ – эхокардиография; УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий; РГ – реактивная гиперемия; HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТКМ – толщина комплекса интимомедиа общей сонной артерии.

Критериями включения в это исследование явились: возраст 40-80 лет, наличие клинических проявлений стабильной стенокардии напряжения, наличие СД 2 типа, применение адекватной сахароснижающей, вазо- и кардиопротекторной терапии, отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению используемых антиангинальных средств, наличие информированного согласия.

Критериями исключения из исследования явились: перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, неконтролируемая артериальная гипертензия, симптоматическая

артериальная гипертония, тяжелые нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств.

Результаты лечения сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями больных. При этом выделяли лиц, у которых на фоне лечения была отмечена более значительная степень выраженности антиангинального и органопротекторных эффектов, а также благоприятных метаболических изменений, при отсутствии побочных эффектов лечения. Для этого оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде Δ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), а именно, Δ ФК стенокардии, Δ HbA1c, Δ индекса массы тела, Δ альбуминурии, Δ индекса массы миокарда ЛЖ, Δ индексов ТКИМ общей сонной артерии, которые были не менее медианы соответствующих параметров (т.е. $\geq Me \Delta$). Критерием более высокой эффективности лечения считали благоприятные изменения не менее чем в 3 из перечисленных 6 показателей на величину $\geq Me \Delta$.

Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007. Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, или медианы с верхним и нижним квартилями ($Me[LQ;UQ]$) в случае распределения, которое отличается от нормального. Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для изучения статистической значимости различий непрерывных значений при парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков-t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального-непараметрический U-критерий Манна-Уитни. С целью установления критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов у лиц со стабильной стенокардией напряжения и СД 2 типа использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий χ^2 . Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди обследованных больных стенокардия напряжения II ФК была у 60,1%, III ФК – у 39,9%. Перенесенные инфаркты миокарда имели место в анамнезе в 46,4% случаях, процедуры коронарной реваскуляризации в анамнезе – в 55,1%, артериальная гипертония отмечалась в 65,9% наблюдений, клинические проявления хронической сердечной недостаточности – в 39,1%. Продолжительность диабета ≥ 8 лет отмечена в 55,1% наблюдений, уровень HbA1c $> 7\%$ в начале наблюдения – в 67,4%, наличие диабетической ретинопатии – в 60,9%, нефропатии – в 52,2%, диабетической нейропатии – в 68,8%.

У больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа при выполнении инструментальных исследований выявлен целый ряд структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, наличие и выраженность которых демонстрировали многообразные связи с характером течения СД, проявлениями ангинального синдрома, вариантами использованных лечебных программ.

По данным эхокардиографического исследования гипертрофия ЛЖ выявлена у 73,9% больных, систолическая дисфункция ЛЖ – у 29,7%, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 70,3%, дилатация ЛЖ – у 31,2%, дилатация левого предсердия – у 46,4%. Установлена связь этих нарушений с давностью диабета, его декомпенсацией, возрастом больных, перенесенным инфарктом миокарда, состоянием функции почек.

Обращает на себя внимание достоверно более низкая частота систолической дисфункции ЛЖ среди лиц, получавших умеренные или высокие дозы статинов (25,0%) в сравнении с теми, кто эти препараты либо не принимал, либо использовал их низкие дозы (34,3%). Также представляет интерес более низкая частота выявления систолической дисфункции у лиц, которые среди сахароснижающих средств не получали инсулины и препараты сульфонилмочевины (16,7%), чем у тех больных, которые эти классы лекарственных средств получали (38,1%), $p < 0,05$.

При проведении ХМ ЭКГ наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца, а также эпизоды депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца T были представлены у всех больных. Особенности этих нарушений широко варьировали. Так, частота эпизодов депрессии сегмента ST и/или транзиторной инверсии зубца T суммарной длительностью ≥ 1 часа оказалась статистически значимо выше при давности СД 2 типа 8 лет и более (45,2%), чем при менее продолжительном его анамнезе (21,9%); при наличии декомпенсации диабета (41,6%), чем при его компенсации (23,1%); у больных с эпизодами гипогликемии (67,9%), чем при их отсутствии (15,2%); у лиц с приемом препаратов сульфонилмочевины и/или инсулинов (46,6%), чем при использовании других классов сахароснижающих препаратов (17,2%); при наличии связи стенокардии с эмоциями (40,4%) в сравнении с отсутствием такой (22,7%), при эпизодах стенокардии, провоцируемых приемом пищи и/или выходом на холодный воздух (51,8%) в сравнении с отсутствием их связи с этими факторами (25,5%), при наличии ночных эпизодов стенокардии (65,0%) в сравнении с их отсутствием (24,1%), все $p < 0,05$

У лиц со стабильной стенокардией с СД 2 типа отмечены утолщение комплекса интима-медиа и изменения параметров кровотока при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий; кроме того, у них определялись нарушения реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Установлена отчетливая связь перечисленных нарушений с характером имеющихся у этих больных ангиальных проявлений. Обращает на себя внимание отчетливо более высокая частота такого утолщения у лиц с III ФК стенокардии (89,1%) в сравнении со II ФК (48,1%), при наличии связи стенокардии с эмоциональными нагрузками (75,2%) в сравнении с отсутствием явной связи ангиального синдрома с эмоциями (35,1%), при эпизодах стенокардии, провоцируемых приемом пищи и/или выходом на холодный воздух (83,7%) в сравнении с отсутствием их связи с этими факторами (53,9%), при наличии ночных эпизодов стенокардии (89,2%) в сравнении с их отсутствием (58,2%), все $p < 0,05$.

Среди наблюдавшихся больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа статистически значимо более высокими в сравнении с группой контроля оказались уровни высокочувствительного С-РБ ($5,39 \pm 2,38$ МЕ/л против

2,14 ± 1,24 МЕ/л, $p < 0,05$), TNF α (7,81 ± 2,12 пг/мл против 4,62 ± 0,39 пг/мл, $p < 0,05$), интерлейкина-6 (8,37 ± 2,14 пг/л против 4,23 ± 1,22 пг/л, $p < 0,05$), антигена фактора Виллебранда (239,7 ± 71,2% против 179,4 ± 61,3%, $p < 0,05$) и цистатина С (1,24 ± 0,32 мкг/мл против 0,68 ± 0,19 мкг/мл, $p < 0,05$).

Уровни высокочувствительного С-РБ в сыворотке крови определяли у 63 больных и 24 лиц контрольной группы. Частота выявления более высокого содержания С-РБ оказалась статистически значимо бóльшей среди больных с давностью СД ≥ 8 лет в сравнении с его меньшей продолжительностью (62,8% против 32,1%); при декомпенсации СД в сравнении с его компенсацией (75,0% против 22,6%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (85,2% против 22,2%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (60,6% против 36,6%); при наличии связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи (61,1% против 33,3%); связи ангиальных эпизодов с приемом пищи и/или выходом на холодный воздух в сравнении с отсутствием таковой (65,5% против 35,3%); при наличии приступов стенокардии в покое / ночью в сравнении с их отсутствием (76,0% против 31,6%), все $p < 0,05$.

Содержание TNF α в крови оценивали у 68 больных со стенокардией и СД 2 типа, а также у 22 лиц контрольной группы. Более высокие концентрации TNF α статистически значимо чаще отмечались в следующих подгруппах больных: с давностью диабета ≥ 8 лет в сравнении с менее длительным анамнезом СД 2 типа (63,1% против 40,0%); при декомпенсации диабета в сравнении с его компенсацией (67,4% против 28,0%); при уровне индекса НОМА-IR ≥ 8 в сравнении с меньшими величинами этого индекса (62,1% против 41,9%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (65,4% против 45,2%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (69,4% против 34,4%); при связи стенокардии с эмоциями в сравнении с ее отсутствием (71,4% против 23,1%); при наличии приступов стенокардии в покое / ночью в сравнении с их отсутствием (66,7% против 43,9%), все $p < 0,05$.

Уровни интерлейкина-6 в крови определяли у 66 больных и 20 лиц контрольной группы. Частота обнаружения более высоких концентраций интерлейкина-6 была статистически значимо выше среди курящих в сравнении с некурящими (61,3 % против 22,9%); при наличии ожирения в сравнении с его отсутствием (82,8% против 8,1%); при более высокой инсулинорезистентности в сравнении с менее высокой (61,1% против 16,7%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (76,0% против 19,5%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (60,6% против 21,2%); при наличии связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи (50,0% против 26,9%); при связи ангиальных эпизодов с приемом пищи и/или выходом на холодный воздух в сравнении с отсутствием подобной связи (70,8% против 23,8%), все $p < 0,05$.

Уровни антигена фактора Виллебранда в плазме крови определяли у 62 больных стенокардией в сочетании с диабетом, а также у 22 лиц контрольной группы. Более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда достоверно чаще регистрировались среди курящих, чем среди некурящих (77,8% против 45,7%); при наличии ожирения в сравнении с его отсутствием (73,5% против

42,9%); при декомпенсации СД 2 типа в сравнении с его компенсацией (76,3% против 33,3%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (90,9% против 42,9%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (83,3% против 37,5%); при утолщении комплекса интима-медиа общих сонных артерий в сравнении с отсутствием такого утолщения (81,8% против 34,5%); при связи стенокардии с эмоциями в сравнении с отсутствием такой связи (79,2% против 47,4%), все $p < 0,05$.

Содержание цистатина С в сыворотке крови оценивали у 68 больных и 23 лиц контрольной группы/ Частота обнаружения более высоких концентраций цистатина С была достоверно больше при давности диабета ≥ 8 лет, чем при его меньшей продолжительности (81,1% против 45,2%); при наличии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда в сравнении с его отсутствием (78,1% против 52,7%); при значительном снижении функции почек в сравнении с нормальными или умеренно сниженными ее значениями (95,2% против 51,1%); при патологическом ответе плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в сравнении с вазодилаторным ответом (92,3% против 27,6%); при ФК стенокардии III в сравнении с ФК II (80,0% против 48,4%); при утолщении комплекса интима-медиа общей сонной артерии в сравнении с отсутствием такого утолщения (85,0% против 56,3%); при наличии приступов стенокардии в покое / ночью в сравнении с отсутствием таких эпизодов (83,9% против 21,6%), все $p < 0,05$.

Значения этих показателей, являющихся маркерами хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза существенно зависели от особенностей диабета, параметров структуры и функции ЛЖ, функции эндотелия, проводимого лечения и особенностей ангиального синдрома.

На основании выполненных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений и с учетом результатов проспективного наблюдения за больными был проведен анализ для выделения факторов, которые продемонстрировали бы статистически значимую связь с прогрессированием у них ангиального синдрома. Для этого среди общей группы лиц со стабильной стенокардией и СД 2 типа были выделены такие, у которых в ходе наблюдения имели место периоды с существенным нарастанием степени выраженности стенокардии (повышение ее ФК на 1 или более и/или госпитализация по поводу усиления / декомпенсации ангиальных проявлений и/или возникновение необходимости в коронарной реваскуляризации вследствие нарастания симптомов стенокардии). Таких лиц оказалось 76 (55,1%).

При анализе с использованием критерия ϕ – углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерия χ^2 Пирсона, выявлено наличие связи между риском прогрессирования ангиального синдрома, с одной стороны, и следующими факторами, с другой стороны: мужским полом ($\phi^* = 2,433$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,84$, $p < 0,01$); курением ($\phi^* = 2,424$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,61$, $p < 0,05$); наличием дислипидемии ($\phi^* = 2,409$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,32$, $p < 0,05$); уровнями индекса НОМА-IR ($\phi^* = 2,385$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,08$, $p < 0,05$); ТКИМ общей сонной артерии ($\phi^* = 2,241$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,74$, $p < 0,05$); особенностями ответа плечевой артерии в

пробе с реактивной гиперемией ($\varphi^* = 2,229$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,63$, $p < 0,05$); уровнями высокочувствительного С-РБ ($\varphi^* = 2,203$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,57$, $p < 0,05$) и цистатина С ($\varphi^* = 2,116$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,41$, $p < 0,05$). Подобной связи с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая возраст, индекс массы тела, особенности течения СД 2 типа, перенесенный инфаркт миокарда, особенности эхокардиографического исследования и ХМ ЭКГ, особенности лекарственной терапии – выявлено не было, все $p > 0,05$.

Таким образом, критериями прогнозирования прогрессирования ангинального синдрома у больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа явились: мужской пол, курение, дислипидемия с величинами холестерина липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, уровни индекса НОМА-IR $\geq 4,0$, ТКИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм, отсутствие вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенные уровни высокочувствительного С-РБ и цистатина С.

При проспективном наблюдении антиангинальные препараты назначались 104 таким больным. На рисунке 2 представлена частота использования различных классов этих лекарственных средств.

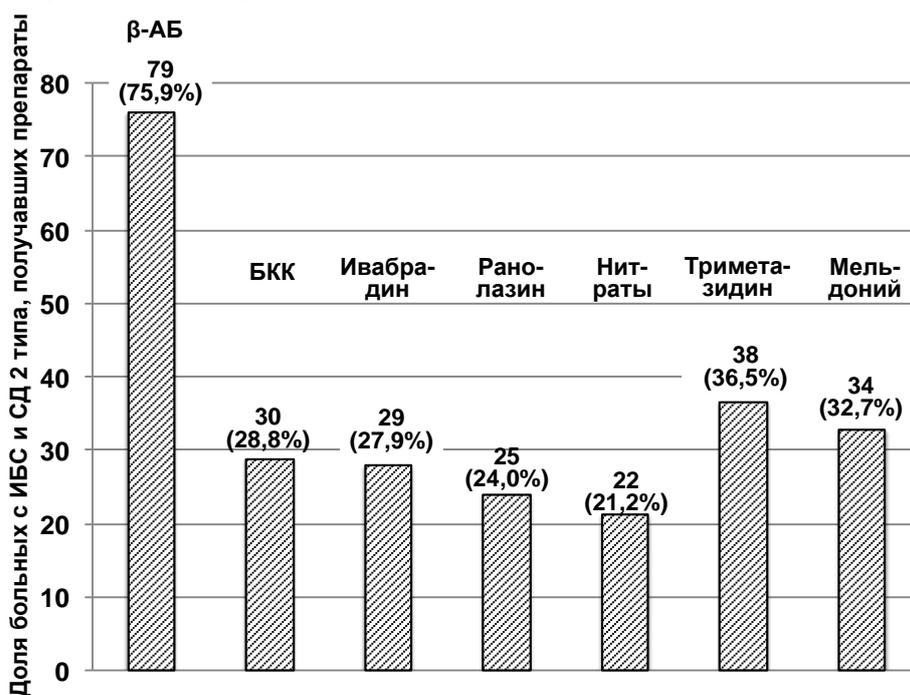


Рисунок 2 – Частота применения различных классов антиангинальных препаратов среди 104 больных с хронической ИБС и СД 2 типа

Как видно из рисунка, в процессе лечения β -АБ использовались в 79 (75,9%) случаях, в т.ч. β -АБ с вазодилатирующим эффектом (карведилол или небиволол) – в 32 (30,8%), другие представители этого класса (бисопролол, метопролол) – в 47 (46,1%), БКК – в 30 (28,8%), блокатор f -каналов синусового узла ивабрадин (только при синусовом ритме) – в 29 (27,9%), ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты ранолазин – в 25 (24,0%), нитраты продленного действия – в 22 (21,2%), метаболический модулятор триметазидин – в 38 (36,5%), миокардиальный цитопротектор мельдоний – в 34 (32,7%) случаях. Продолжительность применения этих препаратов составляла не менее 16 недель.

Всем наблюдавшимся больным для эффективного контроля синдрома стабильной стенокардии требовалось назначение различных комбинаций из нескольких антиангинальных лекарственных средств. В среднем к 16 неделе наблюдения больные принимали по $2,43 \pm 0,32$ наименования антиангинальных препаратов: комбинация из 2 антиангинальных препаратов применялась в 71 (68,3%) наблюдении, из 3 препаратов – в 17 (16,3%) и из 4 препаратов – в 16 (15,4%).

Проводимое лечение обеспечивало получение достаточно быстрого, отчетливого и стабильного антиангинального эффекта. Так, средние уровни ФК стенокардии за период наблюдения достоверно снизились с $2,37 \pm 0,42$ до $1,19 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Значимое уменьшение клинических проявлений стенокардии было достигнуто уже через 2 недели от начала лечения у 72 (69,2%), а через 4 недели – у 93 (89,4%) человек.

Антиангинальная терапия в целом удовлетворительно переносилась. Побочные эффекты, умеренные по выраженности и не требовавшие отмены препаратов, были отмечены у 7 больных, принимавших β -АБ (мышечная слабость, утомляемость, атриовентрикулярная блокада I степени), у 2 – БКК (приливы, отечность голеней), у 2 – ивабрадин (брадикардия), у 2 – ранолазин (головокружение, тошнота), у 1 – триметазидин (диарея), и у 1 – мельдоний (тошнота). В 4 случаях приема нитратов из-за развития побочных эффектов (головная боль) потребовалась их отмена, еще в 3 случаях – снижение их дозировки.

Проводимая терапия способствовала достижению целого ряда позитивных эффектов, включая уменьшение ангинального синдрома, благоприятные метаболические и органопротекторные изменения. Так, отмечено статистически значимое уменьшение ФК стенокардии с $2,37 \pm 0,42$ до $1,19 \pm 0,13$, снижение уровней HbA1c – с $7,73 \pm 1,61$ % до $6,91 \pm 1,54$ % и индекса ТКИМ общих сонных артерий с $1,42 \pm 0,27$ мм до $1,24 \pm 0,19$ мм, все $p < 0,05$. Кроме того, отмечена также тенденция к уменьшению средних величин индекса массы тела, альбуминурии (для лиц, имевших диабетическую нефропатию) и индекса массы миокарда ЛЖ, однако различия в сравнении с исходными величинами оказались недостоверными, $p > 0,05$. Здесь отметим, что все эти благоприятные изменения могли быть связаны и с приемом больными других органопротекторных препаратов, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, статины, а также с более адекватным контролем гликемии на фоне оптимизации приема сахароснижающих средств. Тем не менее, развитие этих позитивных изменений у лиц, более $\frac{3}{4}$ из которых длительно принимали достаточно высокие дозы β -АБ, является весьма показательным.

С целью оценки связи исходных клиничко-лабораторных и инструментальных особенностей больных с результатами антиангинального лечения среди этих 104 лиц были выделены те, у которых имела место более значительная степень выраженности антиангинальных и органопротекторных эффектов, а также благоприятных метаболических изменений, при отсутствии побочных эффектов лечения (с улучшением не менее 3 из анализируемых параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений). В целом, таких больных оказалось 69 (66,3%).

Проведено сравнение эффективности и переносимости двух вариантов терапии β -АБ – таких, которые обладали дополнительной вазодилатирующей активностью (карведилол, небиволол – этих лиц было 32) и β -АБ без подобной активности (бисопролол, метопролол, их получали 47 больных). Результаты сравнительной оценки представлены на рисунке 3.

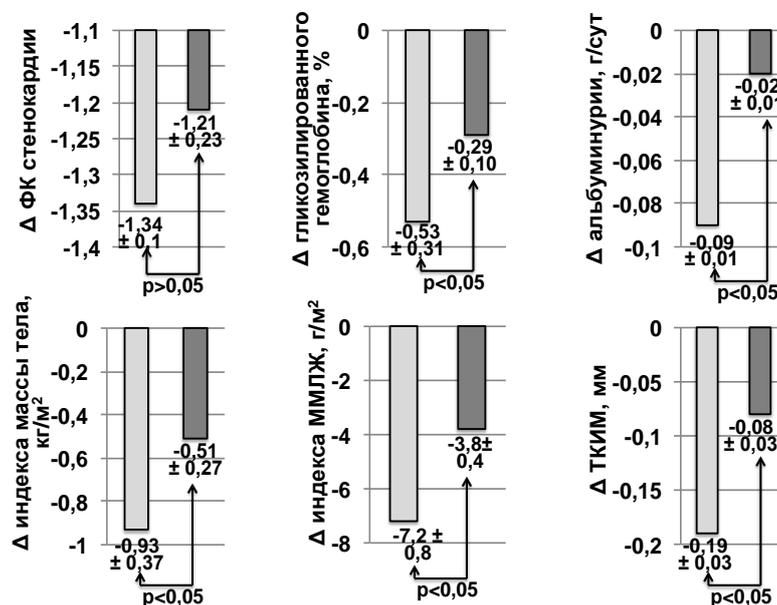


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика эффектов β -АБ с вазодилатирующей активностью (светлые столбики) и β -АБ без вазодилатирующих свойств (темные столбики) ($M \pm$ стандартное отклонение)

Как видно из этого рисунка, β -АБ с вазодилатирующей активностью обеспечивали значительно более выраженные органопротекторные и благоприятные метаболические эффекты, чем β -АБ без вазодилатирующих свойств, при сравнимой степени антиангинального действия. Так, если степень уменьшения ФК стенокардии (выраженного на рисунке в виде величины Δ) существенно не различалась, то выраженность снижения гликозилированного гемоглобина, альбуминурии, индекса массы тела, индекса массы миокарда ЛЖ и ТКИМ общей сонной артерии оказалась статистически значимо больше для вазодилатирующих β -АБ (все $p < 0,05$).

Среди больных, получавших β -АБ с вазодилатирующей активностью, более значительная степень выраженности антиангинального и органопротекторных эффектов в сочетании с благоприятными метаболическими изменениями при отсутствии побочных эффектов лечения была отмечена у 23 (71,9%). При анализе с использованием критерия ϕ – углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерия χ^2 Пирсона, выявлено наличие связи более высокой эффективности применения β -АБ с вазодилатирующей активностью с наличием у больных артериальной гипертензии ($\phi^* = 2,417$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,97$, $p < 0,01$), выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ ($\phi^* = 2,271$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,74$, $p < 0,05$), более высоких уровней цистатина С ($\phi^* = 2,138$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,51$, $p < 0,05$) и нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($\phi^* = 2,041$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,26$, $p < 0,05$). Подобной связи с

другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая возраст, пол, масса тела, индексы НОМА, особенности течения СД 2 типа, перенесенный инфаркт миокарда, ФК стенокардии – выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора β -АБ с вазодилатирующей активностью у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились наличие артериальной гипертензии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ и/или более высоких уровней цистатина С и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

БКК принимали в течение 16 недель наблюдения 30 больных (среди них 23 получали амлодипин и 7 – верапамил). В группе лиц, принимавших БКК, более значительная антиангинальная и органопротекторная эффективность лечения была отмечена в 22 наблюдениях (73,3%). Установлено наличие статистически значимой связи более высокой эффективности использования БКК с наличием у больных периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии ($\varphi^* = 2,327$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,17$, $p < 0,05$), нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ($\varphi^* = 2,244$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,93$, $p < 0,05$), возраста старше 65 лет ($\varphi^* = 2,163$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,81$; $p < 0,05$) и исходных уровней стенокардии III ФК ($\varphi^* = 1,993$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,70$; $p < 0,05$). Связи эффективности применения БКК с иными начальными клинико-лабораторными или инструментальными параметрами больных выявлено не было. Суммируя эти данные, критериями оптимального выбора БКК явились у лиц со стенокардией и СД 2 типа наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, и/или возраста старше 65 лет, и/или исходных уровней стенокардии III ФК.

Блокатор f -каналов синусового узла ивабрадин получали в ходе 16-недельного наблюдения 29 больных со стенокардией и СД 2 типа, имевших синусовый ритм. В процессе этого лечения отмечено статистически значимое снижение значений ЧСС – с $82,5 \pm 19,3$ до $64,7 \pm 13,2$ ударов в минуту (средняя степень этого снижения составила $17,3 \pm 5,7$ ударов в минуту). Лечение, включавшее ивабрадин, приводило к отчетливому уменьшению ФК стенокардии (с $2,34 \pm 0,42$ до $1,09 \pm 0,21$), уровней HbA1c (с $7,74 \pm 1,46$ до $6,87 \pm 1,25$ %), индекса массы тела (с $30,2 \pm 7,6$ до $28,5 \pm 6,9$ кг/м²), и ТКИМ общих сонных артерий (с $1,39 \pm 0,23$ до $1,25 \pm 0,25$ мм), все $p < 0,05$. Наряду с этим, на фоне этой терапии отмечено также недостоверное снижение средних значений альбуминурии (на $-0,07 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $-5,4 \pm 0,9$ г/м²), $p > 0,05$. Среди больных, получавших терапию с использованием ивабрадина, более значительная эффективность лечения наблюдалась в 19 случаях из 29, что составило 65,5%. Анализ с использованием критерия φ Фишера и критерия χ^2 Пирсона позволил выявить наличие связи более высокой эффективности использования лечения, включавшего ивабрадин, с возрастом больных ≤ 65 лет ($\varphi^* = 2,515$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,02$, $p < 0,01$), наличием у них диабетической ретинопатии и/или нефропатии ($\varphi^* = 2,143$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,79$, $p < 0,01$) и избыточной массы тела или ожирения ($\varphi^* = 1,918$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,19$, $p < 0,05$). С остальными изучавшимися особенностями больных связи эффективности такого лечения установлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями

оптимального выбора ивабрадина для анализируемой категории лиц явились возраст больных ≤ 65 лет и/или наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии и/или избыточной массы тела или ожирения.

У 25 человек в ходе наблюдения использовали ингибитор позднего потока ионов натрия в миокардиоциты ранолазин. На фоне этой терапии отмечено достоверное уменьшение средних значений ФК стенокардии (с $2,43 \pm 0,33$ до $1,12 \pm 0,14$; $p < 0,05$), уровней HbA1c ($7,81 \pm 1,64$ до $6,70 \pm 1,52$ %; $p < 0,01$), индекса массы тела (с $28,6 \pm 5,1$ до $27,0 \pm 4,8$ кг/м²; $p < 0,01$), ТКИМ общих сонных артерий (с $1,36 \pm 0,31$ до $1,20 \pm 0,24$ мм; $p < 0,01$). Кроме того, также выявлена тенденция к снижению средних величин альбуминурии (на $-0,08 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $-4,8 \pm 0,5$ г/м²), однако различия в сравнении с исходными значениями соответствующих параметров оказались недостоверными, $p > 0,05$.

Из 25 больных, получавших лечение с использованием ранолазина, более высокая антиангинальная, органопротекторная и метаболическая эффективность 16-недельного лечения была зафиксирована в 19 (76,0%) наблюдениях. При этом было установлено наличие статистически значимой связи между более высокой эффективностью такого лечения и исходно неадекватным контролем диабета ($\varphi^* = 2,932$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 8,71$, $p < 0,001$), уровнем индекса НОМА-IR ≥ 4 ($\varphi^* = 2,736$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,67$, $p < 0,01$), индекса НОМА-В < 60 ($\varphi^* = 2,640$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,04$, $p < 0,05$), наличием у больных избыточной массы тела или ожирения ($\varphi^* = 2,528$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,16$, $p < 0,05$), более высоких уровней высокочувствительного С-РБ ($\varphi^* = 2,494$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,96$, $p < 0,05$), дислипидемии ($\varphi^* = 2,427$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,71$, $p < 0,05$), а также приемом статинов в средних и высоких дозах ($\varphi^* = 2,353$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,59$, $p < 0,05$). Связи эффективности лечения с использованием ранолазина с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных не было отмечено, все $p > 0,05$. Критериями оптимального выбора ранолазина у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились наличие исходно неадекватного контроля диабета и/или уровней индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или индекса НОМА-В < 60 и/или избыточной массы тела или ожирения и/или более высоких уровней высокочувствительного С-РБ и/или дислипидемии, и/или приема статинов в средних и высоких дозах.

Нитраты продленного действия принимали в течение 16 недель наблюдения 22 больных (среди них 16 получали изосорбида динитрат и 7 – изосорбида 5-мононитрат). Лечение, включающее нитраты продленного действия, ассоциировалось со статистически значимым снижением ФК стенокардии (с $2,38 \pm 0,41$ до $1,21 \pm 0,26$) и ТКИМ общих сонных артерий (с $1,45 \pm 0,26$ до $1,31 \pm 0,22$ мм), все $p < 0,05$. Также имелась недостоверная ($p > 0,05$) тенденция к уменьшению средних значений HbA1c (на $-0,66 \pm 0,35$ %), индекса массы тела (на $-0,84 \pm 0,21$ кг/м²), альбуминурии (на $-0,06 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $-5,9 \pm 1,1$ г/м²).

В группе больных, получавших нитраты продленного действия, более высокая эффективность лечения была отмечена в 13 наблюдениях (59,1%). Установлено наличие статистически значимой связи более высокой эффективности применения нитратов продленного действия с возрастом больных старше 65 лет ($\varphi^* = 2,328$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,88$, $p < 0,05$), более высокими уровнями антигена фактора Виллебранда ($\varphi^* = 2,186$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,14$, $p < 0,05$) и

цистатина С ($\varphi^* = 2,052$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,78$, $p < 0,05$), а также исходных уровней стенокардии III ФК ($\varphi^* = 1,934$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 5,63$, $p < 0,05$). Связи эффективности лечения с использованием нитратов продленного действия с прочими анализировавшимися клинико-лабораторными или инструментальными показателями больных выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора нитратов продленного действия у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились возраст больных старше 65 лет и/или более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда, и/или цистатина С, и/или наличие исходных уровней стенокардии III ФК.

Метаболический модулятор триметазидин получали в ходе 16-недельного наблюдения 38 больных со стенокардией и СД 2 типа. Лечение, включавшее триметазидин, приводило к отчетливому уменьшению ФК стенокардии (с $2,35 \pm 0,39$ до $1,42 \pm 0,24$), уровней HbA1c (с $7,82 \pm 1,63$ до $6,84 \pm 1,51$ %) и ТКИМ общих сонных артерий (с $1,39 \pm 0,26$ до $1,27 \pm 0,19$ мм), все $p < 0,05$. Также на фоне на фоне этого лечения имела место тенденция к снижению средних значений индекса массы тела (на $-1,72 \pm 0,91$ кг), альбуминурии (на $-0,05 \pm 0,02$ г/сут) и индекса массы миокарда ЛЖ (на $-4,1 \pm 1,2$ г/м²), $p > 0,05$.

Среди больных, получавших лечение с применением триметазида, более значительная его эффективность наблюдалась в 25 случаях из 38 (65,8%). Выявлено наличие связи более высокой эффективности использования лечения, включавшего триметазидин, с индексом НОМА-IR ($\varphi^* = 2,385$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,57$; $p < 0,01$), возрастом больных старше 65 лет ($\varphi^* = 2,321$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 7,28$; $p < 0,01$), более высокими уровнями интерлейкина-6 ($\varphi^* = 2,255$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,71$; $p < 0,01$) и TNF α ($\varphi^* = 2,239$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,34$; $p < 0,05$), наличием у них периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии ($\varphi^* = 2,119$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,18$, $p < 0,05$) и приемом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 ($\varphi^* = 2,106$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,69$, $p < 0,05$). С остальными изучавшимися особенностями больных связи эффективности такого лечения установлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями оптимального выбора триметазида у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились индекс НОМА-IR ≥ 4 и/или возраст старше 65 лет, и/или более высокие уровни интерлейкина-6, и/или TNF α , и/или наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или прием ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2.

У 34 человек в ходе наблюдения использовали миокардиальный цитопротектор мельдоний. На фоне этого лечения достоверное уменьшение средних значений среди изучавшихся показателей отмечено лишь для ФК стенокардии (с $2,39 \pm 0,36$ до $1,48 \pm 0,16$; $p < 0,05$). Все остальные анализировавшиеся параметры демонстрировали тенденцию к снижению, не достигшую однако степени статистической значимости. Так, степень снижения уровней HbA1c (Δ) за 16 недель лечения составила $-0,64 \pm 0,38$ %, индекса массы тела $-1,13 \pm 0,67$ кг/м², альбуминурии $-0,06 \pm 0,02$ г/сут, индекса массы миокарда ЛЖ $-4,3 \pm 0,7$ г/м², ТКИМ общих сонных артерий $-0,11 \pm 0,05$ (все $p > 0,05$).

Из 34 больных, получавших лечение с использованием мельдония, более высокая антиангинальная, органопротекторная и метаболическая эффективность 16-недельного лечения была зафиксирована в 21 (61,8%) наблюдении. При этом было установлено наличие статистически значимой связи между более высокой эффективностью такого лечения и курением ($\varphi^* = 2,384$, $p < 0,01$; $\chi^2 = 9,22$,

$p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($\varphi^* = 2,361$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,64$, $p < 0,01$), более высокими уровнями антигена фактора Виллебранда ($\varphi^* = 2,278$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,15$, $p < 0,01$), а также наличием у больных диабетической ретинопатии и/или нефропатии ($\varphi^* = 2,217$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 7,93$, $p < 0,01$). Связи эффективности лечения с использованием мельдония с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных не было отмечено, все $p > 0,05$. Критериями оптимального выбора мельдония в качестве антиангинального средства у лиц с СД 2 типа явились наличие курения и/или значений индекса НОМА-IR ≥ 4 , и/или более высоких уровней антигена фактора Виллебранда, и/или диабетической ретинопатии, и/или нефропатии.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа разработаны и обоснованы критерии прогнозирования ангиального синдрома, а также критерии оптимального выбора антиангинальных препаратов.

1. Среди больных хронической ИБС с СД 2 типа стабильная стенокардия II ФК была в 60,1% случаев, III ФК – в 39,9%. В 73,2% наблюдений имелась отчетливая связь ангиальных эпизодов не только с физической, но и с эмоциональной нагрузкой, в 35,5% – с выходом на холодный воздух и/или с приемом обильной пищи, в 20,3% приступы стенокардии отмечались по ночам, во время сна.

2. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 73,9% больных, систолическая дисфункция ЛЖ – у 29,7%, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 70,3%, утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий – у 64,5%, нарушенная реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией – у 92,4% обследованных лиц с ИБС и СД 2 типа. Частота и степень выраженности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у лиц с III ФК стенокардии были более значительными в сравнении со II ФК.

3. Уровни высокочувствительного С-РБ, TNF α , интерлейкина-6, антигена фактора Виллебранда и цистатина С у больных с ИБС и СД 2 типа были более высокими по сравнению со здоровыми. Содержание этих маркеров хронического воспаления, протромботического риска и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза существенно зависели от особенностей диабета, параметров структуры и функции ЛЖ, функции эндотелия, проводимого лечения и особенностей ангиального синдрома.

4. Критериями прогнозирования ангиального синдрома у больных со стабильной стенокардией и СД 2 типа явились мужской пол, курение, дислипидемия с величинами холестерина липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, уровни индекса НОМА-IR $\geq 4,0$, ТКИМ общей сонной артерии ≥ 1 мм, отсутствие вазодилаторного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, повышенные уровни высокочувствительного С-РБ и цистатина С.

5. Больные со стенокардией и СД 2 типа получали различные комбинации антиангинальных средств, в среднем включающие $2,43 \pm 0,32$ наименования препаратов. Это обеспечило снижение ФК стенокардии с $2,37 \pm 0,42$ до $1,19 \pm 0,13$. Отчетливый антиангинальный эффект в 69,2% случаев был

достигнут уже через 2 недели, а в 89,4% – через 4 недели от начала лечения. Наряду с антиангинальным эффектом такая терапия способствовала развитию благоприятных метаболических и органопротекторных эффектов, включая снижение уровня гликированного гемоглобина и уменьшение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

6. По данным проспективного наблюдения, критериями оптимального выбора вазодилатирующих β -АБ у лиц со стенокардией и СД 2 типа явились наличие артериальной гипертонии и/или выраженной / концентрической гипертрофии ЛЖ, и/или более высоких уровней цистатина С, и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией; для БКК – наличие диабетической нейропатии и/или нарушенного вазодилататорного ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, и/или возраста > 65 лет, и/или стенокардии ФК III; для ивабрадина – возраст ≤ 65 лет и/или наличие диабетической ретинопатии, и/или нефропатии, и/или избыточной массы тела или ожирения; для ранолазина – наличие неадекватного контроля СД 2 типа и/или уровней индекса НОМА-IR ≥ 4 , и/или индекса НОМА-В < 60 , и/или избыточной массы тела или ожирения, и/или более высоких уровней высокочувствительного С-РБ, и/или дислипидемии, и/или приема статинов в средних и высоких дозах.

7. Для нитратов продленного действия критериями оптимального выбора явились возраст > 65 лет и/или более высокие концентрации антигена фактора Виллебранда, и/или цистатина С, и/или наличие стенокардии ФК III; для триметазида – уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 и/или возраст старше 65 лет, и/или более высокие уровни интерлейкина-6, и/или TNF α , и/или наличие периферической и/или вегетативной диабетической нейропатии, и/или приемом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2; для мельдония – курение и/или уровни индекса НОМА-IR ≥ 4 , и/или более высокие уровни антигена фактора Виллебранда, и/или наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа в амбулаторных и стационарных условиях для терапевтов, семейных врачей, эндокринологов и кардиологов рекомендуется использование установленных критериев прогнозирования ангиального синдрома. Наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием для повышения качества оценки риска развития и прогрессирования синдрома стабильной стенокардии рекомендуется определение индексов инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-В, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ответа плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, уровнем высокочувствительного С-РБ и цистатина С.

2. В лечении лиц со стабильной стенокардией в сочетании с СД 2 типа рекомендуется применение дифференцированного подхода к выбору антиангинальных средств. Среди β -АБ у этой категории больных более оправдан выбор препаратов с вазодилатирующей активностью (карведилол, небиволол). При исходно неудовлетворительном контроле диабета, а также при наличии избыточной массы тела или ожирения в качестве одного из антиангинальных средств желательно назначение ранолазина.

3. У лиц с хронической ИБС с СД 2 типа для обеспечения адекватного антиангинального действия в сочетании с благоприятными метаболическими и органопротекторными эффектами может быть рекомендовано использование разработанных и обоснованных критериев оптимального выбора антиангинальных препаратов. При этом следует учитывать клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных, включая возраст, адекватность контроля диабета, наличие артериальной гипертензии, курения, ожирения, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, микрососудистых осложнений диабета, характер проводимого сахароснижающего лечения

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

1. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет [Е.В. Щукина, Г.С. Рыбалко, И.В. Ракитская, В.А. Багрий, А.Ю. Андрусак] – Сахарный диабет; под ред. Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрия, А.А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 12. – С.223-250 (*Диссертантом осуществлен сбор и анализ литературных источников*).

Статьи в рецензируемых изданиях

2. Применение вазодилатирующих β -адренергических блокаторов в лечении постинфарктных больных сахарным диабетом 2 типа / Щукина Е.В., Громенков В.Д., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Березова Е.В., Багрий В.А., Голодников И.А. // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 12. – С. 81-86. (*Диссертантом проведен сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*)
3. Подходы к выбору антиангинальной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е.С. Михайличенко, В.А. Багрий, А.Ю. Андрусак, И.А. Голодников // Практическая медицина. – 2022. – Т.20, № 1. – С. 50-55 (*Диссертантом определены цели и задачи исследования, сбор клинического материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования*).
4. Багрий В.А. Особенности структуры и функции сердечно-сосудистой системы у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / В.А. Багрий // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2019. – Выпуск 6 (155). – С. 170-173 (*Работа написана самостоятельно*).
5. Оценка уровней провоспалительных цитокинов при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа / Е.В. Щукина, В.А. Багрий, В.А. Ефременко, Е.С. Михайличенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2022. – Выпуск 2 (170). – С. 154-158 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы*).

Работы апробационного характера

6. Особенности лечебной тактики у больных с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа при наличии диабетической

- нефропатии / А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, А.Ю. Андрусак, В.А. Багрий, О.И. Шверова // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – Санкт-Петербург, 2021. – С. 177 (*Диссертантом собран клинический материал, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).
7. Вазодилатирующие β -адреноблокаторы у больных с сахарным диабетом 2 типа и стабильной стенокардией / Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, В.А.Багрий, И.А. Голодников, А.Ю. Андрусак // *Сборник тезисов 23-его Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, 15-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиография.* – Саранск, 2022. – Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27 (S6). – С.177 (*Диссертантом собран клинический материал, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).
 8. Оптимизация антиангинальной терапии у больных с ИБС и СД2 / В.А. Багрий, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, И.А. Голодников // *Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием Кардиологический Форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы».* – Нижний Новгород, 2022. – С. 9-10 (*Диссертантом собран клинический материал, выполнен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы, осуществлена оптимизация ангинальной терапии*).
 9. Антиангинальная эффективность триметазида у больных со стабильной стенокардией напряжения и сахарным диабетом 2 типа / Е.С. Михайличенко, В.А. Багрий, И.А. Голодников // *Материалы Третьего Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал».* – Томск, 2022. – С.50-51 (*Диссертантом собран клинический материал, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).
 10. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / И.А. Голодников, Е.С. Михайличенко, А.Ю. Андрусак, В.А. Багрий // *Сборник тезисов Форум молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях».* – Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27 (S7). – С.39-40 (*Диссертантом собран клинический материал, определены цели и задачи исследования, проведен анализ и интерпретация эхокардиографического исследования, статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИР	– индекс резистивности
ЛЖ	– левый желудочек
ПИ	– пульсативный индекс
СД	– сахарный диабет
С-РБ	– С реактивный белок
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ФК	– функциональный класс
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЧСС	– частота сердечных сокращений
HbA1c	– гликозилированный гемоглобин
TNF α	– фактор некроза опухоли альфа
β -АБ	– β -адреноблокаторы