

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНДРУСЯК АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА

**ФАКТОРЫ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА
И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк-2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), г.Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные оппоненты: **Гончарова Людмила Никитична**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации, профессор кафедры

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «28» декабря 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 03.2.001.02 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: ds03.2.001.02@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте <http://dnmu.ru/>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 03.2.001.02
к.мед.н., доцент

И.В. Ракитская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения представлены среди больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа с высокой частотой и характеризуются ускоренным темпом прогрессирования (Багрий А.Э. и др., 2020; Дедов И.И. и др., 2020; Кобалава Ж.Д. и др., 2018). Риск смерти от сердечно-сосудистых причин или возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа в 2-4 раза выше в сравнении с популяцией лиц без диабета (Дедов И.И. и др., 2020; Остроумова О.Д. и др., 2018; Шуневич В.Д., 2021; Navarese E.R. et al., 2018; Rawshani A. et al., 2018). Для СД 2 типа типичными являются раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС), более распространенный и выраженный характер поражения коронарных артерий и более неблагоприятный прогноз (Беляева Н.Г. и др., 2020; Гарганеева А.А. и др., 2018; Kashiya K. et al., 2017; Lipakova E.Y. et al., 2020). СД 2 типа и ИБС имеют целый ряд общих патофизиологических механизмов (Hirano T., 2018; Karagiannidis E. et al., 2022). Одними из наиболее характерных метаболических изменений при СД 2 типа являются атерогенные гипер- и дислипидемии, играющие заметную роль в ускорении прогрессирования атеросклеротических поражений, формирования и развития ИБС (Salekeen R. et al., 2022), а также ряда других ассоциированных с диабетом нарушений, включая диабетическую нефропатию (ДНП) и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) (Дедов И.И. и др., 2020; Byrne C. D. et al., 2022; Mesarwi O.A. et al., 2019; Su W. et al., 2022). Липидные нарушения при СД 2 типа наиболее часто включают повышение уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в т.ч. мелких плотных частиц ЛПНП, липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности, триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) (Lp(a)), аполипопротеина (Апо) В (Burgess S. et al., 2018; Lamprea-Montealegre J.A. et al., 2020; Poznyak A. et al., 2020), а также снижение концентраций «антиатерогенных» компонентов липидного профиля – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и Апо А1 (Дедов И.И. и др., 2020; Hirano T., 2018; Poznyak A. et al., 2020). Становление гипер- и дислипидемий при диабете связывают с многочисленными факторами, среди которых могут быть выделены как независимые от СД 2 типа (возраст, пол, ряд генетических особенностей) (Демидова Т.Ю., 2020; Yang Y., 2019), так и связанные с диабетом (ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, липотоксичность, эктопическое накопление жира, атерогенное провоспалительное, протромботическое и профибротическое окружение и др.) (Аметов А.С., 2019; Петелина Т.И. и др., 2017; Adeva-Andany M. et al., 2019; Alzamil H., 2020; Wang H. et al., 2020).

Постоянно выявляемая во многих исследованиях отчетливая прямая связь атерогенных гипер- и дислипидемий с повышением сердечно-сосудистого риска определяет необходимость проведения у многих больных с СД 2 типа гиполипидемической терапии (ГЛТ) (Блохина А.В. и др., 2021; Сергиенко И.В. и др., 2017; Сусеков А.В., 2022). По современным представлениям, лицам с СД

при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске начинать применение гиполипидемических средств рекомендуется на возможно более ранних этапах и придерживаться тактики более активного снижения уровней липидемии (Бубнова М.Г., 2017; Салухов В.В. и др., 2018; Cosentino F. et al., 2020). В настоящее время тактика ГЛТ у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском смещается в сторону более частого применения комбинированной ГЛТ, включающей наряду с широко применяемыми статинами, нестатиновые гиполипидемические средства (Карпов Ю.А., 2019; Bhatt D.L. et al., 2019; Guedeney P. et al., 2019; Kim B. K. et al., 2022).

Степень разработанности темы. Несмотря на продолжительный период изучения, ряд аспектов связи СД 2 типа с атерогенными дислипидемиями требует дальнейшего изучения (Дедов И.И., 2020; Gupta M. et al., 2019). Недостаточно исследованы связи нарушений липидного профиля с особенностями СД, включая его давность, наличие и степень компенсации гликемии, уровни индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности (Adeva-Andany M. et al., 2019; Hill M.A. et al., 2021; Pino A.D. et al., 2019). Ограничены и противоречивы данные об особенностях липидного профиля у лиц с разной степенью активации провоспалительных и протромботических биомаркеров (Elimam H. et al., 2019; Forrester J.V. et al., 2020; Patti G. et al., 2019; Slíva J. et al., 2019). Многие вопросы применения гиполипидемических средств у лиц с СД 2 типа с гипер- и дислипидемиями, в т.ч. при хронической ИБС, остаются предметом дискуссий и требуют дальнейшего изучения (Lipakova E.Y. et al., 2020). Недостаточно ясна связь эффективности и безопасности применения гиполипидемических средств с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с диабетом, неоднозначны данные о возможностях применения статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом (Вдовиченко В.П. и др.; 2021; Ali A.H. et al., 2021; Hao Q. et al., 2022; Khunti K. et al., 2018; Kim B.K. et al., 2022). Немногочисленны и разрознены сведения о влиянии на липидный профиль сочетания статинов с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2, для которых дискутируется возможность наличия самостоятельных гиполипидемических эффектов (Burggraaf B. et al., 2022; Braunwald E., 2022; Dhillon S., 2019; Lim J. et al., 2022; Salvatore T. et al., 2021). В этой связи, продолжение исследования вопросов эффективности и безопасности ГЛТ при СД 2 типа является весьма актуальным, поскольку будет способствовать улучшению подходов к прогнозированию атерогенных гипер- и дислипидемий и к выработке оптимальной тактики лечения таких больных.

Цель исследования – повысить эффективность ГЛТ больных СД 2 типа за счет улучшения подходов к оценке риска прогрессирования ИБС и использования комбинированных режимов применения гиполипидемических средств.

Задачи исследования.

1. У лиц с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями оценить демографические показатели, факторы сердечно-сосудистого риска,

особенности ИБС, клинико-лабораторные параметры, структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и пробы с реактивной гиперемией (РГ).

2. Провести клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, установить наличие статистически значимых связей параметров липидного профиля, включая общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, Апо А1 и В, а также Lp(a) с особенностями диабета, ИБС и структурно-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы.

3. У больных с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями изучить уровни провоспалительных и протромботических биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и антиген фактора Виллебранда (Ag vWF).

4. Провести сопоставления уровней изученных биомаркеров с особенностями диабета, включая его давность и степень компенсации, с характером сопутствующей ИБС, уровнями индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) и глюкозотоксичности (НОМА-В).

5. Используя результаты выполненных сопоставлений, определить и обосновать факторы риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с СД 2 типа.

6. Исследовать у больных с СД 2 типа и хронической ИБС переносимость, гиполипидемическую и органопротекторную эффективность применения разных режимов ГЛТ, включая монотерапию статинами, а также комбинации статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом и ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозином.

7. На основании данных проспективного наблюдения установить критерии более высокой эффективности ГЛТ при сочетании СД 2 типа и хронической ИБС.

Объект исследования: больные с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями и хронической ИБС.

Предмет исследования: клинико-лабораторные и инструментальные особенности больных с СД 2 типа с атерогенными гипер- и дислипидемиями и хронической ИБС, включая параметры липидного профиля, уровни гликемии и инсулинорезистентности, концентрации провоспалительных и протромботических биомаркеров, параметры сердечно-сосудистого ремоделирования, изменения липидных показателей и структурно-функциональных сосудистых нарушений в процессе применения различных вариантов ГЛТ.

Научная новизна

В исследовании показано, что различные виды атерогенных гипер- и дислипидемий имелись у всех больных с СД 2 типа, при этом выраженная степень липидных нарушений была представлена более чем в половине

наблюдений; с высокой частотой отмечалось группирование нескольких видов нарушений липидного профиля у одного больного. Установлена связь атерогенных гипер- и дислипидемий с течением диабета и ИБС, значениями провоспалительных и протромботических биомаркеров, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования. На этой основе впервые определены и обоснованы факторы риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с СД 2 типа. Установлена связь степени выраженности гиполипидемического и вазопротекторного эффекта с демографическими показателями, особенностями диабета, ИБС, исходными уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров и начальными значениями параметров липидного спектра. Впервые показано, что лица, имевшие до начала лечения уровни вч-СРБ, IL-6, TNF- α , ТГ, Апо В и Lp(a), превышающие значения медианы этих показателей, демонстрировали в ходе ГЛТ более выраженную степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии. Впервые продемонстрировано, что сочетанное применение статинов с ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера-2 – дапаглифлозином позволяет в сравнении с монотерапией статинами достичь более выраженного позитивного влияния на липидный профиль и более значимого благоприятного воздействия на структурно-функциональные сосудистые показатели. У больных с СД 2 типа с хронической ИБС в сочетании с ДНП и с НАЖБП впервые установлены удовлетворительная переносимость, высокая гиполипидемическая эффективность и значимое вазопротекторное действие сочетания статинов с эзетимибом и статинов с дапаглифлозином. Впервые определены и обоснованы критерии более высокой эффективности ГЛТ при сочетании СД 2 типа и хронической ИБС.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Полученные в диссертационной работе результаты, свидетельствующие о связи особенностей липидного профиля с клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных, позволили расширить понимание механизмов развития атерогенных дислипидемий у лиц с СД 2 типа. Установленные многочисленные связи липидных нарушений с давностью и компенсацией диабета, уровнями метаболических индексов, провоспалительных и протромботических биомаркеров, особенностями ИБС и сердечно-сосудистого ремоделирования дали возможность обосновать важную роль факторов атеротромботического риска в прогрессировании ИБС и нарастании атеросклеротических сосудистых поражений у лиц с СД 2 типа. Проведение проспективного рандомизированного исследования эффективности и безопасности различных режимов ГЛТ позволило определить особенности их влияния на компоненты липидного профиля и оценить их органопротекторный потенциал, и на этой основе установить критерии более высокой эффективности ГЛТ у больных с СД 2 типа и хронической ИБС.

Методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления, общеклинические,

биохимические и иммуноферментные исследования, изучение параметров гликемии, липидного спектра, провоспалительных и протромботических биомаркеров); инструментальные (электрокардиография; эхокардиография; ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, проба с РГ); статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Атерогенные гипер- и дислипидемии при СД 2 типа широко распространены, представлены многочисленными вариантами комбинаций и часто характеризуются значительной степенью выраженности.

2. Нарушения липидного профиля у больных с СД 2 типа имеют связь с давностью и степенью компенсации диабета, метаболическими индексами, особенностями ИБС, уровнями провоспалительных и протромботических биомаркеров, параметрами структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

3. Прогрессирование ИБС / нарастание атеросклеротического сосудистого поражения у лиц с СД 2 типа связано с гликемией, выраженностью инсулинорезистентности, уровнями триглицерид-глюкозного индекса, степенью гиперурикемии, состоянием функции почек, ТКИМ общей сонной артерии, уровнями ХС ЛПНП, Апо В, Lp(a), вч-СРБ, VEGF и Ag vWF.

4. Применение статинов в сочетании с эзетимибом и статинов с дапаглифлозином в сравнении с монотерапией статинами при СД 2 типа в сочетании с хронической ИБС позволяет достичь более выраженного снижения уровней атерогенных компонентов липидного профиля и более значительного улучшения структурно-функциональных сосудистых показателей.

5. У больных с СД 2 типа с хронической ИБС в сочетании с ДНП и НАЖБП оправдано проведение активной ГЛТ, в том числе комбинированной, которая удовлетворительно переносится, обеспечивает необходимый гиполипидемический эффект и органопротекторное действие.

6. Для более эффективного лечения атерогенных гипер- и дислипидемий у лиц с СД 2 типа и хронической ИБС следует учитывать такие особенности, как возраст и пол больных, давность диабета, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, уровни ХС ЛПНП, вч-СРБ и IL-6, ТКИМ общих сонных артерий, а также шире использовать комбинированное гиполипидемическое лечение, включающее сочетание статинов с дапаглифлозином или с эзетимибом.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных данных определяется репрезентативным объемом проанализированного материала по изучаемой теме, использованием современных методик обследования и наблюдения, соответствующих поставленным задачам и применением адекватных методов статистической обработки. 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 XI Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (Москва, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021), IX (XXVIII) Национальном Диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2022 – новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет» (Казань, 2022), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики: кардиологического и эндокринологического отделений Дорожной клинической больницы станции Донецк, эндокринологического и кардиологического отделений Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка, кардиологического отделения Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 и терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ. Из них 1 глава «Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет» в монографии «Сахарный диабет», 3 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 208 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 243 источника, иллюстрирована 16 рисунками и 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проспективное наблюдение длительностью в среднем $13,2 \pm 2,7$ мес. охватывало репрезентативную группу из 138 больных с СД 2 типа, среди которых было 70 (50,7%) мужчин и 68 (49,3%) женщин в возрасте от 41 до 83 лет (в среднем $65,4 \pm 11,4$ года). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц. Хроническая ИБС имела у всех больных.

У всех больных проводили сбор жалоб, оценку анамнеза, объективное обследование, выполняли стандартные общеклинические и биохимические

лабораторные исследования, включая определение параметров липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк 02 «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдова. С помощью иммуноферментного метода определяли уровни Апо А1 (Апо А1, Human Apo A1 ELISA Kit, США), апо В (Апо В, Human Apo B ELISA Kit, США) и Lp(a), Human Lp(a) ELISA Kit), США. Содержание инсулина, вч-СРБ, TNF- α , И-6 и VEGF в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). Уровни Аг vWF определяли в плазме крови иммуноферментным методом (наборы Technozym vWF-Ab, ELISA, Австрия). Подсчитывали индексы НОМА-IR, НОМА-В и триглицеридно-глюкозный. В динамике неоднократно контролировали содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) крови, подсчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофт-Гоулт.

У всех больных в ходе наблюдения в динамике регистрировали электрокардиограмму (электрокардиограф Юкард-200, «Компания ЮТАС», Украина). Больным и лицам контрольной группы выполняли эхокардиографические и доплерографические исследования на аппаратах «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль). В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography, оценивали размеры левого желудочка (ЛЖ) и толщины его стенок, подсчитывали индекс массы его миокарда, определяли наличие, выраженность и геометрические модели гипертрофии ЛЖ; также подсчитывали фракцию выброса ЛЖ (метод Simpson), оценивали параметры диастолического наполнения ЛЖ.

Всем обследованным выполняли ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в режиме дуплексного сканирования (аппараты «SonoScape S20 Pro» (SonoScape, Китай), «Vivid 3» (General Electric, Израиль), «LOGIQ V2» (General Electric, США с датчиком 8-13 МГц). Оценивали ТКИМ сонных артерий, визуализировали 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, подсчитывали индекс резистивности и пульсативный индекс.

У всех обследованных по общепринятой методике проводили тест с РГ (Васина Е.Ю. и др., 2020; Ребров А.П. и др., 2021; Сагайдачный, А.А., 2018). Длительность компрессии плечевой артерии (ПА) составляла 5 минут, через 15 и 90 секунд после быстрой декомпрессии проводили измерение диаметра ПА и индекса резистивности. Результат теста определяли по приросту диаметра ПА после окклюзии. Нормальной реакцией ПА считали прирост ее диаметра более чем на 10% в сравнении с исходной величиной.

Всем больным предоставлялись подробные рекомендации, включающие изменения образа жизни, рекомендовался прием адекватной гипотензивной и кардиопротекторной терапии, антитромботических и сахароснижающих средств. Для установления атеротромботических факторов риска прогрессирования ИБС и нарастания атеросклеротического сосудистого поражения из общего количества 138 больных с СД 2 типа выделяли таких, у которых в ходе наблюдения наблюдалось развитие либо ухудшение клинической картины ИБС, потребовавшее госпитализации в кардиологическое отделение, либо устойчивое нарастание функционального класса (ФК) стенокардии на ≥ 1 , обязательно в сочетании либо с увеличением ТКИМ общей сонной артерии на 20% и более от его исходных значений, либо с соответствующим повышением индекса резистивности ПА в пробе с РГ.

Часть больных вошла в исследование, где оценивались эффекты различных гиполипидемических лечебных режимов. В силу ряда причин, включая неприверженность к лечению, длительный и регулярный прием назначенных медикаментозных средств оказался возможным у 95 больных. Рисунок 1 иллюстрирует схему протокола исследования эффективности и безопасности ГЛТ у этих 95, удовлетворяющих критериям включения и исключения, больных СД 2 типа. Длительность наблюдения за ними составляла 6 месяцев.

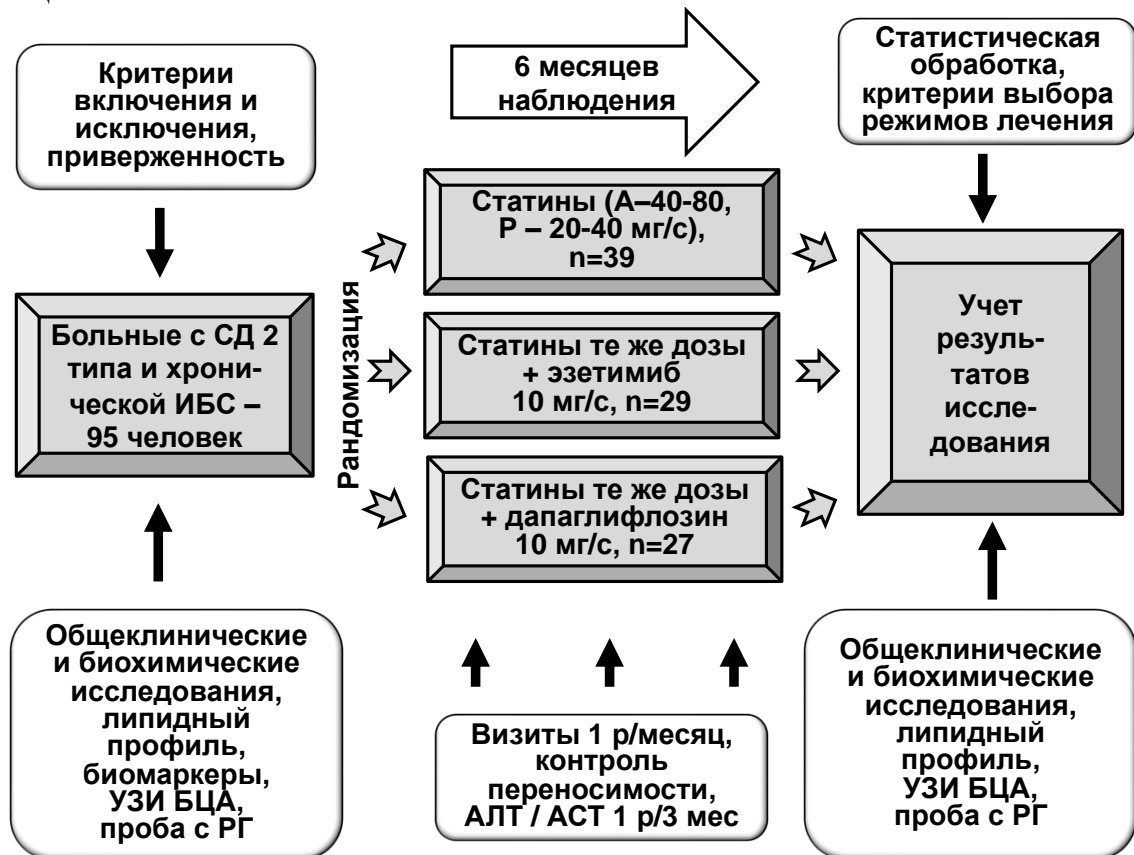


Рисунок 1 – Схема протокола открытого проспективного исследования эффективности и безопасности ГЛТ

Примечания: УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, А – аторвастатин, Р – розувастатин.

Критериями включения в исследование были: возраст 40-80 лет, наличие установленного диагноза СД 2 типа, давность диабета более 5 лет, достаточно высокая приверженность к врачебным рекомендациям на предыдущих этапах, применение соответствующей современным рекомендациям сахароснижающей, кардио- и вазопротекторной терапии, отсутствие противопоказаний к приему планируемых гиполипидемических препаратов, наличие информированного согласия.

К критериям исключения относились: неконтролируемая и/или симптоматическая артериальная гипертония, перенесенный в течение последних 3 месяцев острый коронарный синдром / инфаркт миокарда либо инсульт, злокачественные новообразования, СКФ ниже 30 мл/мин, тяжелые поражения печени с уровнями аминотрансфераз выше трех верхних границ нормы или цирроз печени классов В и С по Чайлд-Пью, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК, невозможность регулярных посещений врача, тяжелые нарушения ритма или проводимости, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, отказ от участия в исследовании.

С использованием рандомизации (метод конвертов) были выделены 3 группы ГЛТ, которая назначалась в добавление к другим перечисленным выше лечебным подходам: 1-я группа (39 больных, получала монотерапию статинами: аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут); 2-я (29 больных, получала статины в тех же дозах в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут) и 3-я (27 больных, прием статинов в тех же дозах в сочетании с дапаглифлозином 10 мг/сут). До начала исследования и при его завершении выполняли клинико-лабораторное и инструментальное исследование для оценки эффективности проводимого лечения и его безопасности. В ходе наблюдения предусматривались ежемесячные визиты к врачу, контроль уровней аминотрансфераз осуществляли 1 раз в 3 месяца. Особое внимание обращали на переносимость и эффективность ГЛТ у лиц с ДНП и НАЖБП. При этом, основываясь на рекомендациях (Дедов И.И. и др., 2020; Byrne C. D. et al., 2022; Su W. et al., 2022), у лиц с ДНП среди статинов использовали преимущественно аторвастатин, а среди больных с НАЖБП – розувастатин.

Для оценки эффективности проводимого лечения учитывали случаи ухудшения клинической картины ИБС, требующие госпитализации в кардиологическое отделение, случаи, когда возникала необходимость в выполнении экстренной коронарной реваскуляризации. Среди общего количества больных выделяли группу лиц, у которых лечение оказалось более эффективным, при удовлетворительной его переносимости. Для этого оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде Δ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), а именно, Δ ОХС, Δ ХС ЛПНП, Δ ТГ, Δ ХС ЛПВП, Δ Апо А1, Δ Апо В, Δ Lp(a), Δ ТКИМ общей сонной артерии, Δ процента изменения индекса резистивности ПА в пробе с РГ, которые были не менее медианы соответствующих параметров (т.е. \geq Me Δ). При этом критерием более высокой эффективности лечения считали

комбинацию благоприятных изменений не менее чем в 3 из перечисленных 9 показателей на величину $\geq Me \Delta$, обязательно в сочетании с отсутствием повышения гликированного гемоглобина (HbA1C), отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), категориальные данные – в виде процентов (%). При парных сравнениях применяли: в случае нормального распределения признаков-t-критерий Стьюдента, при распределении, отличающимся от нормального – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистические взаимосвязи между показателями оценивали с помощью линейного регрессионного анализа. Для установления факторов риска прогрессирования ИБС и для определения критериев более высокой эффективности лечения использовали критерий χ^2 . Достоверность статистических различий устанавливали при значениях $p < 0,05$ (Баврина А.П., 2021).

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение в группах больных и контрольной по полу, а также по возрастным группам статистически значимых отличий не имело. Больные с СД 2 типа характеризовались наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска (см. рис. 2), причем во многих случаях они были представлены в различных многокомпонентных комбинациях.

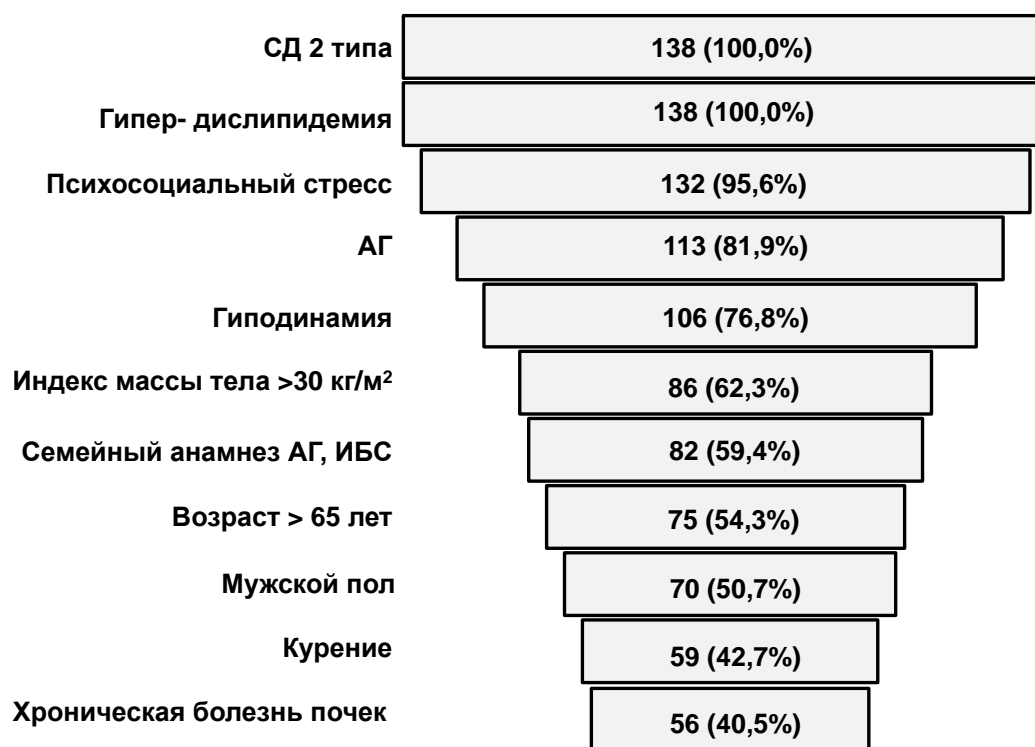


Рисунок 2 – Факторы сердечно-сосудистого риска у лиц с СД 2 типа и хронической ИБС, абсолютное количество (% от общего количества больных)

Стенокардия напряжения II ФК имела у 42,7% человек, III ФК – у 34,1%; в 23,1% наблюдениях стенокардия отсутствовала. Перенесенный инфаркт миокарда был у 59,4%, процедуры коронарной реваскуляризации – у 39,1%. ХСН отмечалась в 55,8% случаев, в том числе с низкой фракцией выброса ЛЖ – в 26,8%. Давность СД 2 типа составляла от 5 до 10 лет в 44,2% наблюдений, от 10 до 15 лет – в 47,2% и была более 15 лет в 6,6%. Величины HbA1C в пределах 6,5-7 % были всего в 5,8% наблюдений, у остальных больных имела место декомпенсация гликемии разной степени выраженности, при уровнях этого показателя от 7 до 7,49% в 41,3% случаев, от 7,5 до 7,99% – в 30,4%, от 8 до 8,49% – в 9,4%, а у 13,1% больных величины HbA1C превосходили 8,5%. Значения HOMA-IR ≥ 4 были представлены в 87,0% случаев, уровни HOMA-B < 70 – у 87,7% больных. Осложнения диабета, включая диабетическую ретинопатию имели место в 42,8% наблюдений, ДНП в 40,5%, диабетическую периферическую полинейропатию в 22,4%. Сопутствующая НАЖБП отмечалась в 35,5% наблюдений.

Различные нарушения липидного профиля имелись у всех лиц с СД 2 типа (см. рис. 3). С высокой частотой отмечалось группирование нескольких видов нарушений липидного профиля у одного больного, что существенно повышало их атерогенность и способствовало увеличению сердечно-сосудистого риска.

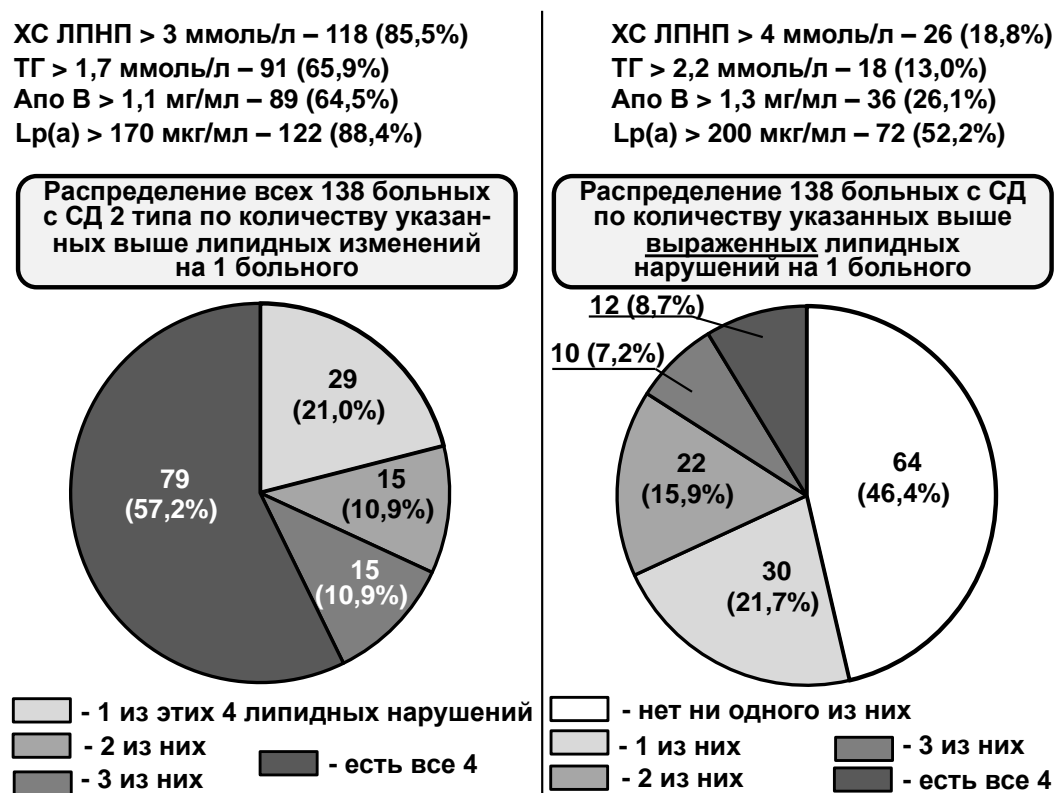


Рисунок 3 – Распределение вариантов некоторых изменений липидного профиля у больных с СД 2 типа, слева – умеренные и выраженные липидные нарушения, справа – выраженные липидные нарушения, абсолютные количества больных (% от их общего количества)

У 53,6% больных с диабетом липидные нарушения были выраженными, при этом у них в сравнении с остальными лицами с СД 2 типа достоверно выше были доли лиц, перенесших ранее инфаркт миокарда, процедуры коронарной реваскуляризации, а также тех, кто имел значимые атеросклеротические бляшки по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, в том числе субокклюзирующего характера.

При выполнении эхокардиографического исследования гипертрофия ЛЖ выявлена в 61,5% случаев, дилатация ЛЖ – в 26,1% случаев, систолическая дисфункция ЛЖ – в 21,0%, диастолическая его дисфункция – в 63,0% наблюдений. Значимые атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях выявлялись у 31,2% больных с диабетом, существенное увеличение ТКИМ общей сонной артерии – у 45,7%. Отсутствие нормальной реакции ПА в пробе с РГ имело место в 69,6% наблюдений.

Концентрации вч-СРБ, IL-6, TNF- α , VEGF и Аг vWF у больных с хронической ИБС и СД 2 типа оказались достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Установлены многообразные отчетливые связи уровней этих биомаркеров с исходными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных (см. рис. 4).

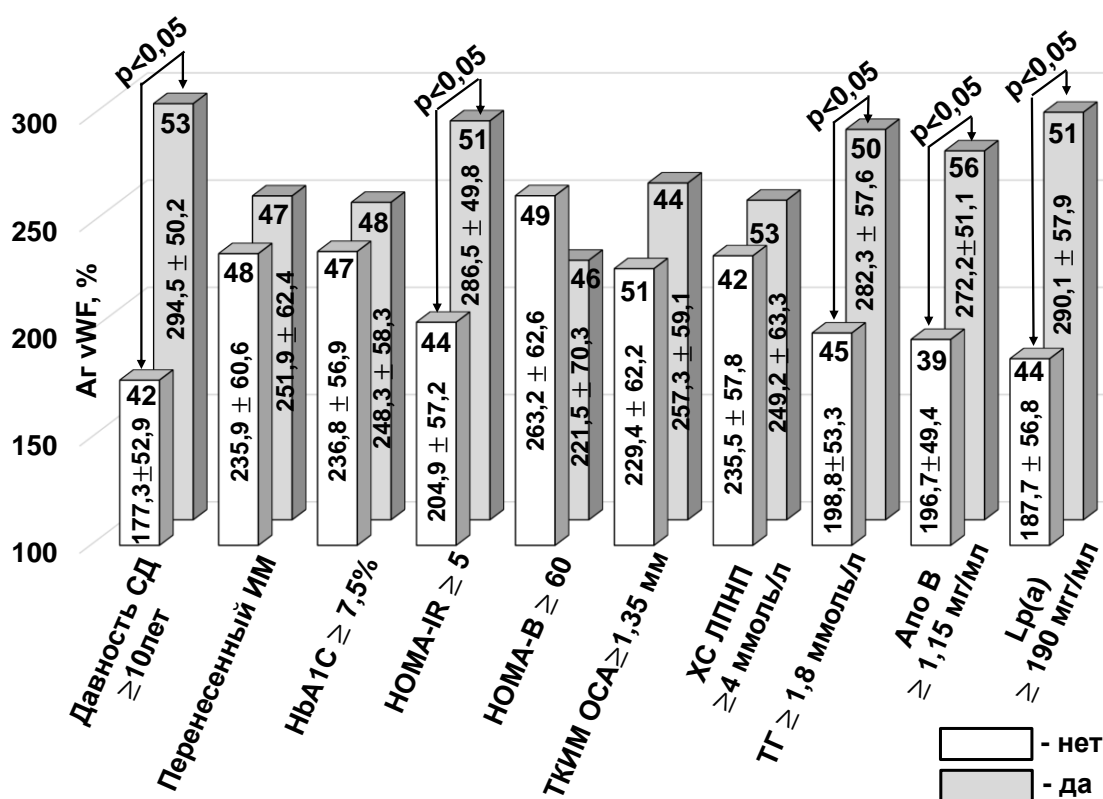


Рисунок 4 – Концентрации Аг vWF в зависимости от некоторых клинико-лабораторных и инструментальных особенностей обследованных больных, (M \pm стандартное отклонение)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОСА – общая сонная артерия; вверху столбиков показано количество больных в группе; стрелками указана достоверность различий, $p < 0,05$.

В ходе проспективного наблюдения клинично-инструментальные проявления прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения были отмечены в 38,4 % наблюдений. По данным статистического анализа, факторами риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у больных с хронической ИБС и СД 2 типа явились: значения HbA1C $\geq 7,5\%$ ($\chi^2=8,93$, $p<0,05$), индекса НОМА-IR $\geq 5,0$ ($\chi^2=11,22$, $p<0,05$), триглицерид-глюкозного индекса $\geq 8,5$ ($\chi^2=11,53$, $p < 0,01$), мочевой кислоты ≥ 450 мкмоль/л ($\chi^2=10,57$, $p<0,01$), СКФ < 70 мл/мин ($\chi^2=9,84$, $p<0,05$), ТКИМ общей сонной артерии $\geq 1,35$ мм ($\chi^2=12,18$, $p<0,01$), ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л ($\chi^2=8,74$, $p<0,05$), Апо В $\geq 1,15$ мг/мл ($\chi^2=8,93$, $p<0,05$), Lp(a) ≥ 190 мкг/мл ($\chi^2=14,73$, $p<0,001$), вч-СРБ $\geq 5,2$ МЕ/л ($\chi^2=9,26$, $p<0,05$), VEGF ≥ 340 пг/мл ($\chi^2= 3,93$, $p<0,001$) и Аг vWF $\geq 240\%$ ($\chi^2=8,17$, $p<0,05$). При сочетании хронической ИБС с СД 2 типа одновременно по 3 и более факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения имели место в 65,9% случаев, что подтверждает тенденцию к группированию таких факторов в негативные множества (кластеры). Степень повышения риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения значительно возрастала у лиц, имевших сочетания сразу нескольких из перечисленных факторов: при сочетании 3 из них риск увеличивался в 1,9-2,7 раза, 4 – в 2,6-3,4 раза, ≥ 5 – в 3,9-5,5 раза (см. рис. 5).

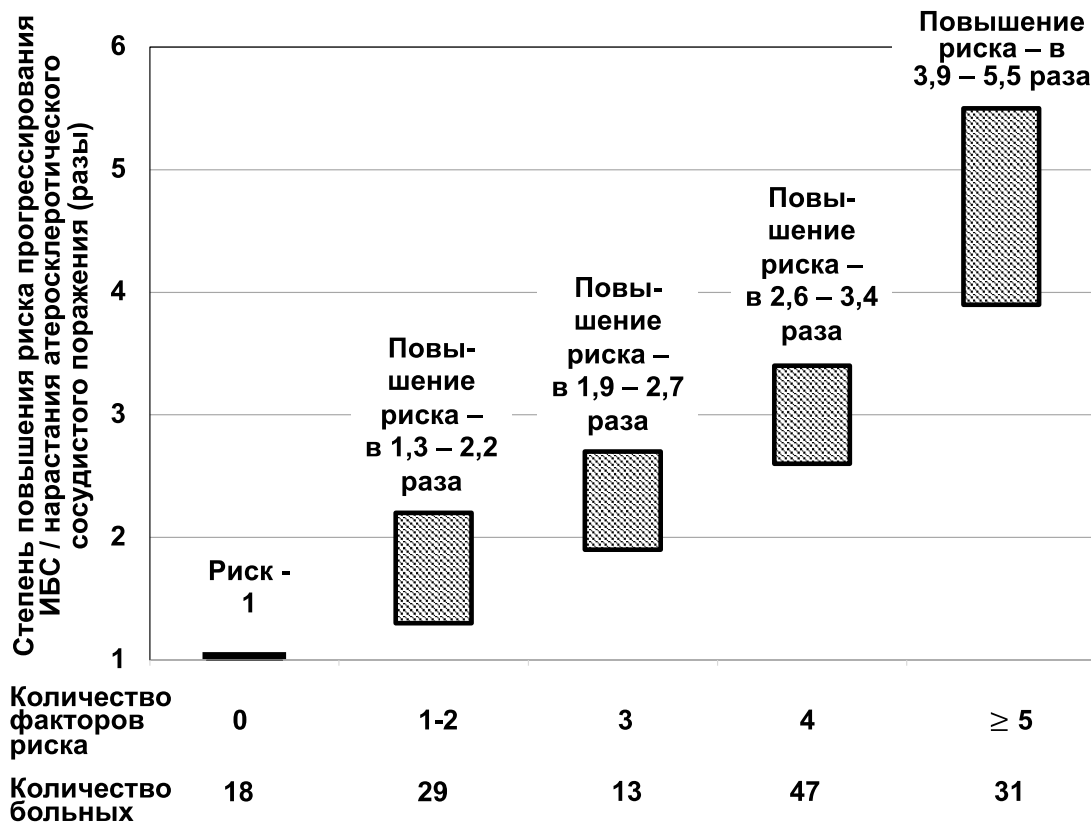


Рисунок 5 – Степень повышения риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения в зависимости от количества имеющихся у больного факторов такого риска

У 95 больных с хронической ИБС и СД 2 типа проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности трех гиполипидемических режимов (1 группа – монотерапия статинами, 2 группа – статины с эзетимибом и 3 группа – статины с дапаглифлозином). Проводимая ГЛТ характеризовалась удовлетворительной переносимостью, ни в одном из случаев не возникло необходимости в ее отмене. Показатель Δ для динамики АЛТ в трех группах составлял за 3 месяца лечения от $-1,7 \pm 3,4\%$ в группе статинов с дапаглифлозином до $+6,9 \pm 5,2\%$ в группе статинов с эзетимибом, а через 6 месяцев – соответственно от $-5,2 \pm 5,3\%$ до $+9,9 \pm 3,7\%$, без достоверных отличий по этому показателю между группами. Сходные динамические изменения были отмечены и для Δ АСТ. Нарастание средних уровней аминотрансфераз практически отсутствовало при сочетанном использовании статинов с дапаглифлозином; клиническая значимость этого эффекта и его воспроизводимость требуют проведения дополнительных исследований.

Миалгии отмечались в 10,3%, 13,7% и 11,1% случаях в 1, 2 и 3 группах, соответственно, $p > 0,05$; они развивались у больных, ранее имевших травматизацию мускулатуры нижних конечностей по спортивным или бытовым причинам, не сопровождалась повышением уровней креатинфосфокиназы и во всех случаях постепенно уменьшились и затем купировались; при этом в части случаев потребовалось уменьшение дозы статинов в 2 раза, а в 5 случаях – смена розувастатина на аторвастатин или наоборот. На фоне применения ГЛТ не удалось отметить ни одного случая существенного ухудшения когнитивной функции или нарастания гипергликемии, который можно было бы связать с проводимым лечением. Среди больных, получавших дапаглифлозин, в 11,1% наблюдений имели место эпизоды дискомфорта при мочеиспускании, которые в 2 из 3 случаев сопровождалась появлением лейкоцитурии и трактовались как эпизоды мочевого инфекции. Развившиеся эпизоды во всех случаях были устранены приемом общепринятых антибактериальных препаратов, и в последующем, на фоне начатой стандартной профилактической терапии, не возобновлялись.

За 6 месяцев применения разных вариантов ГЛТ лечения во 2 и 3 группах в сравнении с 1 группой было достигнута статистически более значимая степень снижения ХС ЛПНП, ТГ, Апо В, а также ТКИМ общей сонной артерии и индекса резистивности ПА к 90 с пробы с РГ, все $p < 0,05$ (см. рис. 6). Обращает на себя также внимание нарастание степени снижения уровней Lp(a) и индекса НОМА-IR (в виде тенденции), а также повышения индекса НОМА-В от 1 группы ко 2 и далее к 3 группе. Полученные данные могут быть интерпретированы как свидетельство более значительных гиполипидемических и вазопротекторных эффектов комбинированной ГЛТ в сравнении с монотерапией статинами, и как подтверждение перспективности совместного использования статинов не только с эзетимибом, но и с представителями класса глифлозинов.

Существенной является продемонстрированная для различных режимов ГЛТ связь ее эффективности с исходными уровнями атерогенных липидов и со значениями провоспалительных биомаркеров, таких как вч-СРБ, IL-6, TNF- α . Лица, имевшие до начала лечения уровни вч-СРБ, IL-6, TNF- α , ХС ЛПНП, ТГ, Апо В и Lp(a), превышающие значения медианы этих показателей, демонстрировали в ходе ГЛТ более выраженную степень снижения ХС ЛПНП, ТГ и ТКИМ общей сонной артерии. Также установлено наличие связей между эффективностью лечения, с одной стороны, и уровнями мочевой кислоты, метаболическими индексами, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования, с другой стороны.

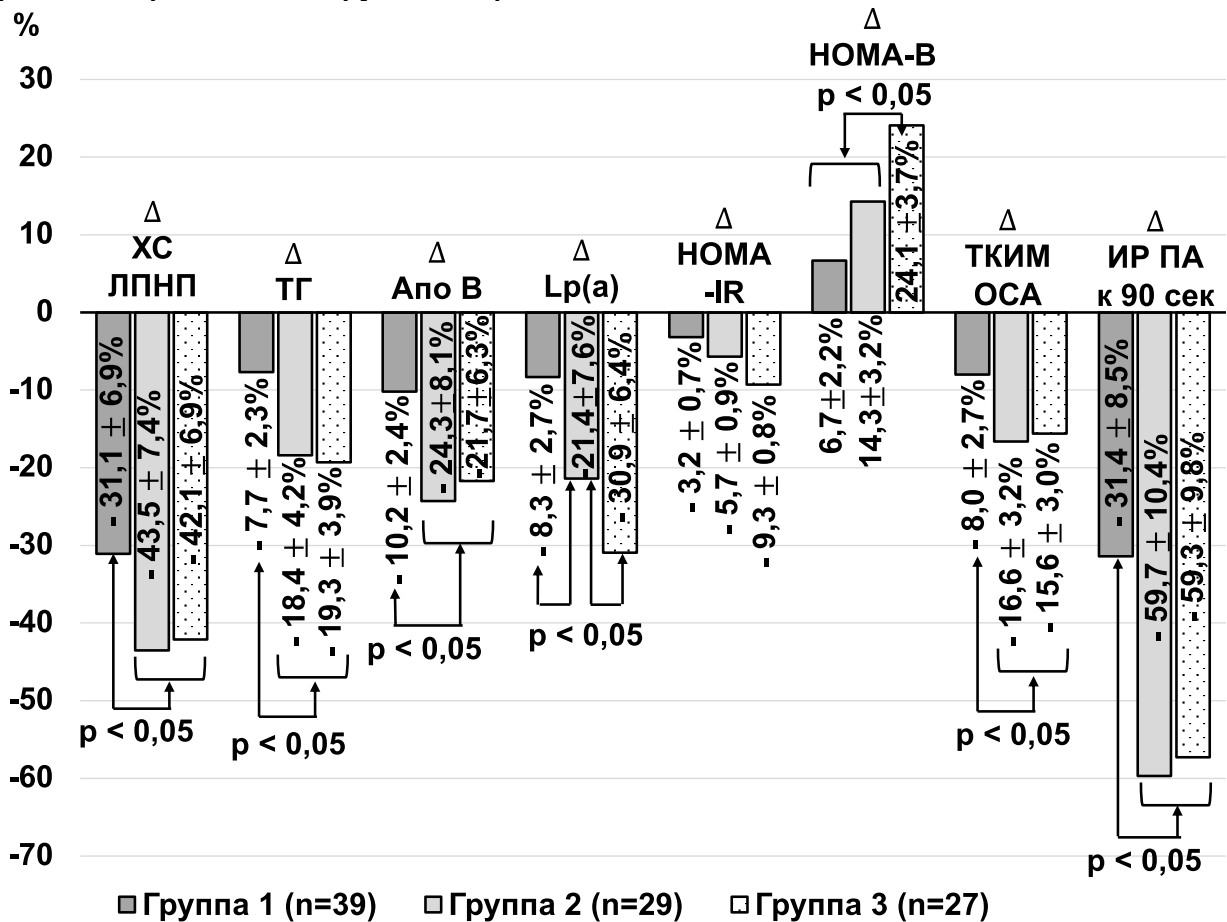


Рисунок 6 – Динамика ХС ЛПНП, ТГ, Апо В, Lp(a), индексов НОМА-IR, НОМА-В, ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) и индекса резистивности (ИР) ПА к 90 сек пробы с РГ среди больных выделенных групп в течение 6 месяцев проведения ГЛТ

Примечания: данные представлены в виде Δ изменения соответствующего показателя в сравнении с исходной величиной, %, $M \pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий указана стрелками, $p < 0,05$.

У больных, имевших наряду с СД 2 типа и хронической ИБС также ДНП и НАЖБП, переносимость ГЛТ была удовлетворительной; позитивные эффекты на липидный профиль и вазопротекторное действие были более

значительными при использовании комбинированных вариантов ГЛТ в сравнении с монотерапией статинами.

По данным проведенного статистического анализа, критериями более высокой эффективности ГЛТ при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст ≥ 60 лет ($\chi^2=13,7$, $p<0,001$), ТКИМ общих сонных артерий $\geq 1,35$ мм ($\chi^2=12,5$, $p<0,01$), давность диабета ≥ 10 лет ($\chi^2=11,9$, $p<0,001$), мужской пол ($\chi^2=10,4$, $p<0,01$), проведение комбинированной ГЛТ с использованием дапаглифлозина ($\chi^2=10,2$, $p<0,05$), уровни вч-СРБ $\geq 5,2$ МЕ/л ($\chi^2=9,9$, $p<0,05$), наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе ($\chi^2=9,7$, $p<0,01$), концентрации IL-6 $\geq 8,4$ пг/мл ($\chi^2=9,5$, $p<0,05$), исходный уровень ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л ($\chi^2=9,2$, $p<0,05$), проведение комбинированной ГЛТ с использованием эзетимиба ($\chi^2=8,7$, $p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Больные СД 2 типа характеризовались наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска, включая артериальную гипертензию в 81,9% случаев, уровни индекса массы тела >30 кг/м² – в 62,3%, ранние атеросклеротические сердечно-сосудистые нарушения в семейном анамнезе в 59,4%, курение в 42,7%. ИБС имела место у всех больных, ДНП была представлена в 40,5% наблюдений, НАЖБП – в 35,5%.

2. Различные нарушения липидного профиля имелись у всех лиц с СД 2 типа, в том числе уровни ХС ЛПНП > 3 ммоль/л в 85,5% случаев, ХС ЛВНП $< 1,2$ ммоль/л – в 67,4%, ТГ $> 1,7$ ммоль/л – в 65,9%, Апо А1 $< 1,5$ мг/мл – в 86,2%, Апо В $> 1,1$ мг/мл – в 64,5%, Lp(a) > 170 мкг/мл – в 88,4% наблюдений. У одного и того же больного различные нарушения липидного профиля были представлены в многочисленных комбинациях.

3. Концентрации вч-СРБ, IL-6, TNF- α , VEGF и Ag vWF у больных с хронической ИБС и СД 2 типа оказались достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Уровни этих биомаркеров имели статистически значимые многообразные связи с исходными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных, включая особенности СД 2 типа, уровни метаболических индексов и липидных параметров.

4. Факторами риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения у лиц с хронической ИБС и СД 2 типа явились: значения HbA1C $\geq 7,5\%$, индекса НОМА-IR $\geq 5,0$, триглицерид-глюкозного индекса $\geq 8,5$, мочевой кислоты ≥ 450 мкмоль/л, СКФ < 70 мл/мин, ТКИМ общей сонной артерии $\geq 1,35$ мм, ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, Апо В $\geq 1,15$ мг/мл, Lp(a) ≥ 190 мкг/мл, вч-СРБ $\geq 5,2$ МЕ/л, VEGF ≥ 340 пг/мл и Ag vWF $\geq 240\%$.

5. При сочетании СД 2 типа с хронической ИБС различные варианты ГЛТ удовлетворительно переносились. Комбинации статинов с эзетимибом и статинов с дапаглифлозином в сравнении с монотерапией статинами демонстрировали более выраженное гиполипидемическое действие и более

выраженное благоприятное влияние на структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы.

6. У больных, имевших наряду с СД 2 типа и хронической ИБС также ДНП и НАЖБП, переносимость ГЛТ также была удовлетворительной; позитивные эффекты на липидный профиль и вазопротекторное действие были более значительными при использовании комбинированных вариантов ГЛТ в сравнении с монотерапией статинами.

7. Критериями более высокой эффективности ГЛТ при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст ≥ 60 лет, ТКИМ общих сонных артерий $\geq 1,35$ мм, давность диабета ≥ 10 лет, мужской пол, проведение комбинированной ГЛТ с использованием дапаглифлозина, уровни вч-СРБ $\geq 5,2$ МЕ/л, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, концентрации IL-6 $\geq 8,4$ пг/мл, исходный уровень ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, проведение комбинированной ГЛТ с использованием эзетимиба.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения качества прогнозирования течения атерогенных гипер- и дислипидемий у лиц с СД 2 типа рекомендуется использование установленных факторов риска прогрессирования ИБС / нарастания атеросклеротического сосудистого поражения. Эти критерии прогнозирования могут использоваться врачами терапевтами, семейными врачами, эндокринологами, кардиологами, нефрологами и гастроэнтерологами, как в амбулаторной практике, так и в условиях стационаров. Для этого наряду со стандартными клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями больным рекомендуется оценка уровней гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности и триглицерид-глюкозного, уровней урикемии, состояния функции почек, ХС ЛПНП, Апо В, ТКИМ общей сонной артерии, а также вч-СРБ, VEGF и Ag vWF.

2. Для контроля атерогенных гипер- и дислипидемий больным с СД 2 типа в комбинации с хронической ИБС рекомендуется использование гиполипидемических препаратов, при этом среди статинов при сочетании с ДНП следует применять аторвастатин, а при наличии НАЖБП – розувастатин. Для получения более значительного благоприятного влияния на липидный профиль и более существенного вазопротекторного эффекта более широко рекомендуется назначать комбинированную ГЛТ, включающую сочетание статинов с эзетимибом или с дапаглифлозином. С целью обеспечения безопасности ГЛТ, требуется отбор больных для его проведения, а также клинико-лабораторный контроль, с оценкой приверженности, жалоб, уровней аланинаминотрансферазы в динамике, а при необходимости – других печеночных ферментов и креатинфосфокиназы.

3. У лиц с сочетанием СД 2 типа и хронической ИБС с целью улучшения лечебной тактики рекомендуется применение установленных критериев более высокой эффективности ГЛТ; при этом целесообразно оценивать их демографические особенности (пол, возраст), давность диабета, наличие

перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, уровни ХС ЛПНП, вч-СРБ и IL-6, ТКИМ общих сонных артерий, а также учитывать возможность проведения комбинированной ГЛТ с использованием сочетания статинов с дапаглифлозином или с эзетимибом.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ Монографии

1. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет [Щукина Е. В., Рыбалко Г. С., Ракитская И. В., Багрий В. А., Андрусyak А. Ю.] – 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*).

Публикации в рецензируемых научных изданиях

2. Возможности комбинированной гиполипидемической терапии у лиц с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, А.Ю. Андрусyak // Университетская клиника – 2022. – №3(44). – С. 13-19 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, проведен анализ и статистическая обработка результатов исследования*).

3. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Щукина, О.А. Приколота, В.А. Багрий, А.Ю. Андрусyak, Г.С. Рыбалко, Ю.Б. Шестерина, Е.А. Стефано // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – № 2. – С. 97–109 (*Диссертантом осуществлены определены цели и задачи исследования, сбор клинического материала, сформулированы выводы*).

4. Применение эзетимиба в составе комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, О.А. Приколота, А.В. Приколота, Е.С. Михайличенко, А.Ю. Андрусyak // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 99-109 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

Публикации апробационного характера

5. Гипертриглицеридемия в популяции больных с хронической ИБС: клиничко-лабораторные сопоставления / Е.В. Щукина, В.А. Ефременко, В.Д. Громенков, И.А. Голодников, А.Ю. Андрусyak, И.А. Аршавская, К.А. Котова // Сборник тезисов XI Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии 2018». – Москва, 2018. – С. 5. (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

6. Особенности лечебной тактики у больных с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при наличии диабетической нефропатии / Багрий А.Э., Михайличенко Е.С., Андрусyak А.Ю., Багрий В.А., Шверова О.И. // Сборник тезисов Российского Национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 177 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

7. Факторы атеротромботического риска у больных с сахарным диабетом 2 типа / Андрусyak А.Ю., Щукина Е.В., Приколота А.В., Михайличенко Е.С., Багрий А.Э. // Материалы конгресса: IX(XXVIII) Национального Диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» – Москва, 2022. – С. 19 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

8. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска у больных с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ХИБС / Михайличенко Е.С., Андрусyak А.Ю., Голодников И.А., Багрий В.А. // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов «Кардиология 2022 – Новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет». – Казань, 2022. – С. 297 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

9. Багрий А.Э. Возможности применения гиполипидемической терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца / Багрий А.Э., Андрусyak А.Ю., Рачкелюк В.В. // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь». – Донецк, 2022. – Университетская клиника. – 2022. – Приложение. – С. 49 (*Диссертантом осуществлен сбор клинического материала, определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы*).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ag vWF	антиген фактора Виллебранда
АЛТ	аланинаминотрансферазы
Апо	аполипопротеин
АСТ	аспартатаминотрансферазы
вч-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛТ	гиполипидемическая терапия
ДНП	диабетическая нефропатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	левый желудочек

ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
ПА	плечевая артерия
РГ	реактивная гиперемия
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТГ	триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
ФК	функциональный класс
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
НbA1C	гликированный гемоглобин
НОМА-IR	индекс инсулинрезистентности
НОМА-B	индекс глюкозотоксичности
IL-6	интерлейкин-6
TNF- α	фактор некроза опухоли- α
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
χ^2 критерий	Хи-квадрат Пирсона