

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ДУ «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
ДИТЯЧОЇ КАРДІОЛОГІЇ ТА КАРДІОХІРУРГІЇ МОЗ УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
імені М. М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

УДК: 616.132.2-004.6-089.168

МАНЬКОВСЬКИЙ ГЕОРГІЙ БОРИСОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДА У
ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА
ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

14.01.04 – серцево-судинна хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Г.Б. Маньковський

Науковий керівник: Ємець Ілля Миколайович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Маньковський Г.Б. Віддалені результати реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та порушенням вуглеводного обміну. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія. – ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України», Київ, 2019.

В дисертації представлено результати дослідження особливостей атеросклеротичного ураження коронарних артерій та віддалені результати реваскуляризації міокарда в залежності від стану вуглеводного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та порушенням вуглеводного обміну.

Аналіз взаємозв'язку між агіографічною картиною стану коронарних артерій та порушеннями вуглеводного обміну у хворих на ІХС дозволив вперше виявити, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю коронарних артерій із атеросклеротичними ураженнями та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вінцевих судинах. Проведене дослідження є першим, яке встановлює зворотний зв'язок між наявністю та об'ємом атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця та ступенем порушення вуглеводного обміну. Було констатовано наявність прихованого фактору ризику у вигляді порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій.

Всім хворим під час госпіталізації проводилася коронарографія. Лівий тип коронарного кровообігу був виявлений у 11 (12,3 %) пацієнтів, тоді як у решти (87,7 %) – правий тип.

За результатами КГ було встановлено, що найчастішою ділянкою ураження КА була проксимальна або середня частина ПМШГ. Причому, у 22,5 % випадків були виявлені хронічні тотальні оклюзії відповідних

сегментів артерій із сформованим колатеральним кровообігом із басейну правої коронарної артерії. Хронічні тотальні оклюзії ЗМШГ мали місце у 14 (15,7 %) пацієнтів із сформованим колатеральним кровообігом із басейну лівої коронарної артерії. Що стосується об'єму уражень, то найчастішими були односудинні та двохсудинні ураження коронарних артерій – у 1/3 та 2/5 пацієнтів, відповідно. Коронарні артерії без гемодинамічно значимих уражень були виявлені тільки у 5 пацієнтів, яким не було проведено ЕКГ з фізичним навантаженням перед вступом до стаціонару, та у 2 пацієнтів із сумнівним результатом ЕКГ-проби з фізичним навантаженням.

Для дослідження зв'язку порушення вуглеводного обміну та виразності уражень КА, нами було вперше введено сумарний показник ступеня ураження КА, який розраховувався як сума балів згідно оцінки ступеня ураження кожного сегменту КА, де 50-69 % відповідало 1 балу, 70-89 % – 2 балам, 90-99 % – 3 балам, а оклюзія – 4 балам.

Всім пацієнтам виконували дослідження вуглеводного обміну, яке полягало у визначенні рівня глюкози в плазмі крові натще, рівня глікованого гемоглобіну крові, в також з урахуванням результатів глюкозо-толерантного тесту із пероральним навантаженням 75 г глюкози та визначенням рівня глюкози крові через 120 хвилин після навантаження. Виявлені порушення вуглеводного обміну були характерні для розвитку ЦД 2 типу або переддіабету (діагноз ставився на основі вивчення клінічної картини захворювання та після консультації ендокринолога).

При статистичній обробці отриманих результатів ми виявили, що частота вперше виявленого ЦД 2 типу була значно вище у хворих із трьохсудинним ураженням КА порівняно із групами пацієнтів, які мали одно- та двохсудинне ураження артерій серця. Так, при наявності трьохсудинного ураження артерій серця, у 94,4 % випадках мало місце порушення вуглеводного обміну, причому, майже у $\frac{1}{2}$ хворих був виявлений ЦД 2 типу, тоді як у іншій половині обстежених пацієнтів був діагностований переддіабетичний стан. При виявленні двохсудинного

ураження у 2/3 пацієнтів діагностується порушення вуглеводного обміну, причому майже у 60% – переддіабет.

Нами також були виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між значенням показника сумарного ураження коронарних судин та наявністю порушення вуглеводного обміну, тоді як між сумарним показником ступеня ураження коронарних артерій та наявністю переддіабету чи ЦД 2 типу прямий кореляційний зв'язок був сильним.

Таким чином, при аналізі взаємозв'язку між ангіографічною картиною стану коронарних артерій та порушеннями вуглеводного обміну у хворих на ІХС, нами вперше виявлено, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю КА з атеросклеротичними ураженнями та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вінцевих судинах. Цікавим є той факт, що переддіабетичний стан є значно поширеним та вимагає більш ретельного дослідження стану обміну глюкози.

Отже, проведене нами дослідження встановлює зворотний зв'язок між наявністю та об'ємом атеросклеротичного ураження вінцевих артерій серця та ступенем порушення вуглеводного обміну.

Для дослідження віддалених результатів проведення ЧКВ у хворих на ІХС в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну, нами було проведене ретроспективне дослідження, що включало в себе анкетування 459 пацієнтів, яким було проведене ЧКВ в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України з 2008 по 2014 рр. при використанні різної тактики первинного ЧКВ у хворих в залежності від стану вуглеводного обміну. Слід зазначити, що при первинному ЧКВ серед стентів із лікувальним покриттям використовували кобальт-хромові стенти із покриттям еверолімусом, сіролімусом або зотаролімусом

З метою статистичної обробки даних хворі були розподілені на 2 групи: 233 (50,7 %) пацієнтів мали встановлений діагноз ЦД, тоді як у 226 (49,3 %) пацієнтів не виявлялись ознаки порушення вуглеводного обміну (табл. 1).

Треба відмітити, що майже у $\frac{1}{4}$ хворих на ЦД та більш ніж у 40% пацієнтів без порушення вуглеводного обміну мав місце перенесений в минулому ІМ.

Вперше показано, що найбільший ступінь гіперінсулінемії, яка віддзеркалює існуючу інсулінорезистентність, взаємопов'язаний із більш виразним, ангіографічно документованим, атеросклеротичним ураженням усіх трьох коронарних судин серця у хворих на ІХС без ознак цукрового діабету 2 типу та переддіабету. Також показано, що чутливість тканин до інсуліну, яка визначалась шляхом оцінки показника НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), знижувалася у хворих по мірі збільшення розповсюдженості атеросклеротичного ураження коронарних судин. Це підкреслює незалежну патогенетичну роль гіперінсулінемії та інсулінорезистентності в розвитку атеросклеротичного процесу. Аналіз взаємозв'язку між ангіографічною картиною стану коронарних артерій та порушеннями вуглеводного обміну у хворих на ІХС дозволив вперше виявити, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю коронарних артерій і з атеросклеротичними ураженнями та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вінцевих судинах. Проведене дослідження є першим, яке встановлює зворотний зв'язок між наявністю та об'ємом атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця та ступенем порушення вуглеводного обміну. Було констатовано наявність прихованого фактору ризику у вигляді порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій.

При оцінці віддалених результатів реваскуляризації міокарда після проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з використанням тільки балонної ангіопластики або імплантації стентів без лікувального покриття у хворих на ІХС та ЦД достовірно частіше мали місце рецидив стенокардії, необхідність у повторній коронарографії і повторному ЧКВ на місці первинного втручання внаслідок рестенозів порівняно з хворими на ІХС без порушень вуглеводного обміну. Аналіз результатів проведення коронарного стентування із використанням стентів з лікувальним покриттям

у хворих на ІХС з чи без ЦД показав нівелювання різниці у частоті рестенозів у залежності від наявності цукрового діабету. Показано, що після коронарного шунтування (КШ) у хворих на ЦД достовірно частіше мав місце рецидив стенокардії, достовірно частіше виконувалися повторна коронарографія та ЧКВ внаслідок утворення нових стенозів у незашунтованих судинах та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного із шунтів, порівняно з хворими після КШ, у яких не було порушення вуглеводного обміну.

Ключові слова: коронарне шунтування (КШ), ЧКВ, реваскуляризація, ІХС, вуглеводний обмін, цукровий діабет.

SUMMARY

Mankovsky G.B. Long-term outcomes of revascularization of myocardium in patients with coronary artery disease and violation of carbohydrate metabolism. – Qualifying scientific work on the right of the manuscript.

Thesis for getting the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.04 – cardio-vascular surgery.– State Institution Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv, 2019

The dissertation is aimed to investigate the damage of coronary arteries depending on impairments of carbohydrate metabolism and to reveal the prevalence of overt diabetes mellitus, prediabetes and insulin resistance in patients with ischemic heart disease before and after revascularization of myocardium.

The analysis of the relationship between angiographically assessed structure of coronary arteries and impairments of carbohydrate metabolism in patients with ischemic heart disease allowed to find out that the presence of type 2 diabetes mellitus or prediabetes moderately correlates with the number of coronary arteries affected by atherosclerotic lesions and correlates strongly with extent of those lesions in coronary arteries. This study is the first one which has shown the back relationship between the presence and extent of atherosclerotic damage of coronary

arteries and degree of the impairments of carbohydrate metabolism. The frequently non-recognized risk factor such as impairment of carbohydrate metabolism was emphasized in patients with multiple vessels damage of coronary arteries.

All patients during hospitalization were given coronary angiography. The left type of coronary blood circulation was found in 11 (12.3%) patients, while the rest (87.7%) were right type.

According to the results of the CG, it was determined that the most frequent site of CA defeat was the proximal or middle part of the MMHD. Moreover, in 22.5% of cases, chronic total occlusions of the corresponding segments of arteries with the formed collateral circulation from the basin of the right coronary artery were revealed. Chronic total occlusion of LMWH occurred in 14 (15.7%) patients with circulatory circulatory circulation from the left coronary artery basin. With regard to the volume of lesions, the most frequent were mono-convulsive and two-vessel coronary artery disease - in 1/3 and 2/5 patients, respectively. Coronary arteries without hemodynamically significant lesions were detected in only 5 patients who had not had an ECG with physical activity prior to admission to the hospital, and 2 patients with a doubtful result of an ECG test with physical activity.

In order to investigate the association of the carbohydrate metabolism disturbance and the severity of the cartilage damage, we first introduced a total indicator of the severity of the CA, which was calculated as the sum of the points according to the assessment of the degree of damage of each segment of the CA, where 50-69% corresponded to 1 point, 70-89% 2 balls, 90-99% - 3 balls, and occlusion - 4 balls.

All patients performed carbohydrate metabolism studies, which consisted in determining the level of blood glucose in the onset of blood plasma, the level of glycosylated hemoglobin in blood, as well as the results of a glucose tolerant test with an oral load of 75 g glucose and a determination of blood glucose levels 120 minutes after loading. Detected violations of carbohydrate metabolism were characteristic for the development of type 2 diabetes or pre-diabetes (the diagnosis

was based on the study of the clinical picture of the disease and after consulting the endocrinologist).

In statistical analysis of the results, we found that the frequency of the first detected type 2 diabetes was significantly higher in patients with triad vessel lesions than in patients with single- and double-vessel cardiac artery disease. Thus, in the presence of a three-vessel lesion of the arteries of the heart, in 94.4% of cases there was a violation of the carbohydrate metabolism, with nearly $\frac{1}{2}$ of patients diagnosed with type 2 diabetes, while in the other half of the examined patients a pre-diabetic condition was diagnosed. In the detection of two vascular lesions, $\frac{2}{3}$ of patients are diagnosed with a carbohydrate metabolism disorder, with almost 60% of the pre-diabetes.

We also found direct correlation bonds of mean strength between the values of total coronary insufficiency and the presence of a carbohydrate metabolism disruption, while a direct correlation between the total index of coronary artery disease and the presence of pre-diabetes type 2 diabetes was a strong correlation.

Thus, in analyzing the relationship between the angiographic picture of the state of coronary arteries and carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary heart disease, we first discovered that the presence of pre-diabetes or type 2 diabetes mildly correlates with the number of SC with atherosclerotic lesions and strongly correlates with the severity of atherosclerotic changes in coronary vessels. Interestingly, the pre-diabetic condition is widespread and requires a more thorough study of glucose metabolism.

Thus, the study we conducted establishes the feedback between the presence and volume of atherosclerotic lesions of the coronary arteries of the heart and the degree of disturbance of carbohydrate metabolism.

To investigate the long-term results of PCI in CHD patients, based on the presence of a carbohydrate metabolism disorder, we conducted a retrospective study including a questionnaire of 459 patients who underwent PCI at the National Research Center "Institute of Cardiology named after Academician M. D. Strazhesko NAMS of Ukraine from 2008 to 2014 with the use of different tactics

of primary PCI in patients depending on the state of carbohydrate metabolism (Table 1). It should be noted that in the primary PCI among the stents treated with the treatment, cobalt-chrome stents were coated with an oerolimus, syrrolimus or zotarolimus.

For the purpose of statistical data processing, the patients were divided into 2 groups: 233 (50.7%) patients had a diagnosis of diabetes, while 226 (49.3%) patients did not show signs of a carbohydrate metabolism disorder (Table 1). It should be noted that almost $\frac{1}{4}$ of patients with diabetes and more than 40% of patients without carbohydrate metabolism had a place in the past MI.

It was shown for the first time that the highest degree of hyperinsulinemia which reflects the existing insulin resistance correlates with the greater extent of angiographically confirmed atherosclerotic damage of all three coronary arteries in patients with ischemic heart disease without diabetes mellitus. Also, it was found that tissue sensitivity to insulin assessed by calculation of index HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) was decreased in patients with ischemic heart disease depending on extent of the lesions of coronary arteries. These findings reveal the independent pathogenetic role of hyperinsulinemia and insulin resistance in the progression of atherosclerosis.

Based on the long-term outcomes of performed revascularization of myocardium with percutaneous coronary intervention there was found that the use of angioplasty or implantation of bare stents in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus was associated with significantly higher recurrence of angina, higher need of the repeating of angiography and another percutaneous coronary intervention at the site of the primary lesion compared to subjects with ischemic heart disease without impairments of carbohydrate metabolism. However, the number of restenosis did not differ between groups of patients with ischemic heart disease with and without diabetes mellitus in case of the use of the drug-eluting stents. It was found that in patients with diabetes mellitus who undergone coronary arteries bypass grafting the recurrence of angina, the performance of another angiography and percutaneous coronary angiography occurred significantly more

often compared to subjects without impairments of carbohydrate metabolism who also undergone the same surgical intervention. It was explained by the formation of new stenotic lesions in non-bypassed arteries and, by the lesser extent, by development of stenosis in the bypassed arteries.

Keywords: coronary artery bypass graft (CHF), PCI, revascularization, CHD, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маньковський Г. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом. Клінічна хірургія. 2018;85(4):19-21. DOI: 10.26779/25221396.2018.04.19.
2. Маньковский Г. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца. Медичні перспективи. 2018;23(2):46-52.
3. Маньковский ГБ, Степура ЕА. Уровень инсулина в плазме крови у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Вісник серцево-судинної хірургії. 2017;3(29):14-9.
4. Маньковский Г. Ангиографическая характеристика поражения коронарных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Вісник серцево-судинної хірургії. 2018;2(31):27-31.
5. Маньковский ГБ. Выявление «скрытого» сахарного диабета 2 типа и предиабета у больных с ишемической болезнью сердца. Лучевая диагностика. Лучевая терапия. 2016;2:45-9.
6. Маньковський Г. Оцінка чутливості тканин до інсуліну у пацієнтів з різною виразністю ангіографічно підтвердженого атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця. Одеський медичний журнал. 2018;2:166-71.
7. Маньковский ГБ. Современные минимально инвазивные методы лечения у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и

сахарным диабетом: перкутанное коронарное вмешательство. *Діабет. Ожиріння. Метаболічний Синдром*. 2017;2. Сілабус:76-8.

8. Маньковский Г, Марушко Е, Кузьменко С, Руденко Н, Емец И. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациента с сахарным диабетом, ишемической кардиомиопатией и экстремально низкой фракцией выброса левого желудочка (клинический случай). *Діабет. Ожиріння. Метаболічний Синдром*. 2017;4:89-93.

9. Соколов МЮ, Маньковский ГБ. Клинические и ангиографические проявления коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом и без него. *Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал*. 2012; Дод. 1:167-8.

10. Соколов МЮ, Маньковский ГБ. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний после проведенного стентирования коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него. *Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал*. 2013; Дод. 4:186.

11. Sokolov M, Mankovsky G. The prevalence of multivessels coronary stenosis in patients with diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism*. 2012;38(Special issue 5):110.

12. Sokolov M, Mankovsky G. Diabetes mellitus is associated with the higher prevalence of multivessels coronary stenosis. *Diabetes – a Threat to Mankind. Symposium*. 7-8 June, 2013, Helsinki, Finland. P.27.

13. Mankovsky G. Plasma insulin levels in patients with the different severity of atherosclerotic lesions of coronary arteries / Mankovsky G., Stepura E. // *Endocrine Abstracts – 2018*. – 56. – P.305. DOI: 10.1530/endoabs.56.P305 .

14. Маньковський Г.Б., винахідник. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця: пат. на корисну модель 127079 України: МПК А61В17/88, А61L31/14, А61F2/01, G01N33/50. № u 201802564; заявл. 14.03.2018; опубл. 10.07.2018, Бюл. № 13

З М І С Т

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. Ішемічна хвороба серця у хворих на цукровий діабет: розповсюдженість, особливості перебігу, підходи до лікування (огляд літератури)	23
1.1.Цукровий діабет як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця	23
1.2.Підходи до медикаментозної терапії хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет	33
1.3. Реваскуляризація міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет	39
1.4. Черезшкірне коронарне втручання (стентування коронарних артерій) у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця, ефективність використання стентів із лікувальним покриттям.....	47
РОЗДІЛ 2. Матеріал і методи дослідження.....	54
2.1. Матеріал та дизайн дослідження.....	54
2.2. Методи ревааскуляризації міокарда. Інтервенційна ревааскуляризація – черезшкірне коронарне втручання.....	62
2.3 Статистична обробка даних.....	64
РОЗДІЛ 3. Клініко-інструментальні характеристики хворих на ішемічну хворобу серця із різним ступенем ураження коронарних артерій	65
3.1. Клінічна характеристика пацієнтів із ішемічною хворобою серця	65
3.2. Структурно-функціональні характеристики серця у пацієнтів з ішемічною хворобою серця	74
3.3. Медикаментозне лікування хворих із ураженням коронарних	

артерій	80
3.4. Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та корекція виявлених порушень	83
РОЗДІЛ 4. Вуглеводний обмін та чутливість тканин до інсуліну у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від виразності ураження коронарних артерій.....	99
4.1. Стан вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця із різним ступенем ураження коронарних артерій	99
4.2. Рівень інсуліну в плазмі крові та чутливість тканин до інсуліну у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від кількості коронарних судин з атеросклеротичним ураженням.....	103
РОЗДІЛ 5. Віддалені результати проведення черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з нормальним та порушеним вуглеводним обміном	108
5.1. Дані клініко-інструментального обстеження пацієнтів, яким проводилося черезшкірне коронарне втручання	108
5.2. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів в залежності від стану вуглеводного обміну	112
РОЗДІЛ 6. Віддалені результати проведення коронарного шунтування у хворих з нормальним та порушеним вуглеводним обміном	117
6.1. Дані клініко-інструментального обстеження пацієнтів, яким проводилося коронарне шунтування	117
6.2. Віддалені результати коронарного шунтування у пацієнтів в залежності від стану вуглеводного обміну.....	121
РОЗДІЛ 7. Аналіз і узагальнення результатів дослідження.....	126
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144
ДОДАТОК А. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	163

ДОДАТОК Б. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ТА	
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ – артеріальний тиск;

ГХ – гіпертонічна хвороба;

ЕКГ – електрокардіограма;

ІМ – інфаркт міокарда;

ІМТ– індекс маси тіла;

ІХС – ішемічна хвороба серця;

КШ – коронарне шунтування;

ЛКА – ліва коронарна артерія;

ЛПВЩ– холестерин ліпопротеїнів високої щільності;

ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності;

ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності;

ЛШ – лівий шлуночок;

ПКА – права коронарна артерія;

ПШ – правий шлуночок;

СЛП (DES) – стенти із лікувальним покриттям;

СН – серцева недостатність;

ЦД – цукровий діабет;

ФВ – фракція викиду;

ФК – функціональний клас;

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання;

HbA1c– глікований гемоглобін.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Цукровий діабет (ЦД) є глобальною медико-соціальною проблемою. В наш час у всіх країнах світу спостерігається неухильний ріст числа осіб, хворих на ЦД. Так, за даними Всесвітньої федерації ЦД у 2015 році в світі налічувалось 415 мільйонів хворих на ЦД і передбачається, що кількість пацієнтів до 2030 року перевищить 660 мільйонів [1]. Більш того, в теперішній час 316 мільйонів людей у світі мають порушену глікемію натщесерце чи порушену толерантність до глюкози (так званий переддіабет). Передбачається, що кількість людей з переддіабетом зросте у 2025 році до 471 мільйона [2, 3, 4]. В Україні, наразі, налічується 1,3 мільйони хворих на ЦД, а також відмічається досить висока розповсюдженість переддіабету [5].

Ріст захворюваності і розповсюдженості ЦД відмічається як в країнах з високим рівнем життя, так і в країнах з низьким або середнім рівнем соціально-економічного розвитку, в основному за рахунок осіб дієздатного віку 40-59 років, і обумовлений, перш за все, соціально-економічними змінами останніх років, що призводить до значного зростання кількості людей з ожирінням і зайвою вагою, зниженням фізичної активності в побуті та на виробництві, збільшенням тривалості життя.

Медична важливість проблеми ЦД обумовлена перш за все, високим ризиком розвитку ускладнень хвороби. Так, ЦД спричиняє розвиток специфічних мікросудинних ускладнень таких як діабетична ретинопатія, нефропатія, нейропатія, які приводять, в свою чергу, до сліпоти, ниркової недостатності, значного росту ризику ампутації нижніх кінцівок. З іншого боку, у пацієнтів з ЦД відмічаються так звані макроангіопатії, які лежать в основі підвищеного ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого інфаркту міокарда, гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу і периферичного кровообігу. Саме серцево-судинні захворювання є провідними причинами смертельних наслідків у хворих на ЦД 2 типу [6].

Оскільки ЦД 2 типу зустрічається найчастіше (в 85-90 % випадків діабету), кардіоваскулярні захворювання є провідною причиною інвалідності і смертності пацієнтів з ЦД. Згідно з підрахунками Всесвітньої федерації цукрового діабету, останній в 2012 році був причиною смертельних випадків у 4,8 мільйона осіб, при цьому найбільша кількість цих летальних випадків була зареєстрована внаслідок серцево-судинних ускладнень [1]. Зокрема, смертність від ІХС у хворих на діабет, майже в 3,5 рази перевищила таку в осіб, що не хворіли на діабет [7, 8, 9].

Численні дослідження останніх років були спрямовані на з'ясування патогенетичних механізмів підвищення ризику розвитку і погіршення перебігу ІХС у хворих з ЦД. Розроблена концепція так званого «кардіометаболічного ризику», який включає участь цілого ряду традиційних і нетрадиційних факторів ризику в формуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин при ЦД [10,11,12].

До таких факторів відносяться наступні генетичні, біохімічні, патофізіологічні порушення: гіперглікемія; артеріальна гіпертензія; дисліпідемія – зростання вмісту тригліцеридів, аполіпротеїну В, кількості щільних дрібних частинок ліпопротеїнів низької щільності; зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності; ожиріння (особливо за так званим центральним типом з переважним відкладанням жирової тканини в області передньої черевної стінки живота, накопиченням вісцеральної жирової тканини) та інсулінорезистентність; активація генералізованого неспецифічного запалення; гіперкоагуляція крові; негативний вплив факторів зовнішнього середовища і способу життя; спадкова схильність, вік, стать, етнічна належність.

Незважаючи на досягнуті успіхи при проведенні багатофакторної комплексної медикаментозної терапії (антитромбоцитарні, антитромботичні, антигіпертензивні, цуркознижувальні препарати, бета-блокатори, статини) у хворих з цукровим діабетом та ІХС, перебіг і прогноз захворювання у цих пацієнтів залишається гіршим у порівнянні з таким у осіб з ІХС без ЦД.

В зв'язку з цим, відновлення нормального кровотоку по коронарних судинах, тобто проведення реваскуляризації, є обов'язковим методом лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом, а також у хворих на ІХС, що супроводжується больовим синдромом. Основними методами реваскуляризації є ангіопластика коронарних судин і КШ. Коронаровентрикулографія – це «золотий стандарт» в оцінці стану коронарних судин, що дозволяє виявити і оцінити ступінь порушення кровообігу в уражених артеріях. Відновлення коронарного кровообігу, проведене в перші години після розвитку гострого коронарного синдрому, дозволяє значно зменшити показники смертності і полегшити перебіг розвиненого інфаркту міокарда, а проведене при цьому стентування, особливо за допомогою сучасних «елютинг-стентів» (покрытих спеціальними препаратами), перешкоджає розвитку рестенозів і повторних порушень коронарного кровообігу. Реваскуляризація також дозволяє значно поліпшити якість життя пацієнтів, хворих на стенокардію, зменшуючи частоту і виразність больових епізодів [13,14]. В даний час, згідно із світовою літературою, більше однієї четверті всіх реваскуляризаційних втручань на коронарних артеріях проводяться саме у хворих на ЦД. Безсумнівно, революційну роль в інтервенційній кардіології зіграла поява і широке впровадження в клінічну практику «елютинг-стентів».

Існує протиріччя думок щодо найбільш ефективних і безпечних підходів до проведення реваскуляризації і відновлення адекватного кровообігу в коронарних судинах у хворих на ЦД. Незважаючи на дані про більшу ефективність коронарного шунтування (КШ) у хворих на ІХС та ЦД, відповіді на ці питання не можна вважати остаточними, особливо, беручи до уваги дедалі більше можливостей для проведення черезшкірної ангіопластики і стентування. Залишається багато нез'ясованих питань щодо особливостей віддалених результатів реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС та ЦД. Не існує чітких даних про поширеність раніше не діагностованого ЦД і переддіабету в осіб з коронарним атеросклерозом і залежності виразності

ураження коронарних артерій від стану вуглеводного обміну. На теперішній час у науковій літературі відсутні відомості про вміст інсуліну в плазмі крові та чутливість тканин до інсуліну у хворих на ІХС в залежності від розповсюдженості та виразності атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях.

Зв'язок теми дослідження з планами НДР. Дисертаційна робота виконана у відповідності до основних напрямків НДР ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» і є фрагментом НДР «Розробити методи інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострим коронарним синдромом при цукровому діабеті» (шифр ГК.06.01.15, № державної реєстрації 0117U002449), у якій дисертант був співвиконавцем.

Мета роботи: підвищити ефективність інтервенційної реваскуляризації в лікуванні хворих коронарним атеросклерозом та порушенням вуглеводного обміну. Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити наступні завдання:

1. Визначити ангіографічні особливості ураження коронарних артерій у пацієнтів з ІХС та порушеннями вуглеводного обміну.
2. Визначити частоту та ступінь порушень вуглеводного обміну у пацієнтів при ангіографічно доведеному атеросклерозі коронарних артерій.
3. Встановити взаємозв'язок між поширеністю і виразністю атеросклеротичних змін та порушенням вуглеводного обміну у пацієнтів при ангіографічно доведеному атеросклерозі коронарних артерій.
4. Визначити зв'язок між рівнем інсуліну в плазмі крові, чутливістю тканин до інсуліну та кількістю коронарних судин з атеросклеротичним ураженням у хворих на ІХС.
5. Проаналізувати частоту та причини повторних інтервенційних втручань у пацієнтів у залежності від тактики першої інтервенції та стану вуглеводного обміну.
6. Оцінити ретроспективно результати КІШ у хворих на ІХС в залежності

від порушень вуглеводного обміну.

Об'єкт дослідження: реваскуляризація міокарда у пацієнтів з ІХС та порушенням вуглеводного обміну.

Предмет дослідження: особливості ураження коронарних артерій, порушення вуглеводного обміну та результати реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС.

Методи дослідження: фізикальні, клініко-лабораторні, клініко-інструментальні, біохімічні, імуноферментні, рентгенологічні, реваскуляризаційні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дослідженні вперше встановлено, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю коронарних артерій із атеросклеротичними ураженнями та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вінцевих судинах. Вперше у дослідженні доведено прямий зв'язок між наявністю та об'ємом атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця та ступенем порушення вуглеводного обміну. Це дозволило припустити наявність прихованого фактору ризику у вигляді порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій, що знайшло відображення у віддалених результатах реваскуляризації міокарда у таких хворих. Так, автором доведено, що після реваскуляризації у пацієнтів з ІХС та ЦД достовірно частіше, ніж у хворих без порушень вуглеводного обміну, виникає рецидив стенокардії: після стентування – внаслідок рестенозів, а після КШ – з причини утворення нових стенозів у незашунтованих судинах та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного із шунтів.

Вперше показано, що найбільший ступінь гіперінсулінемії, пов'язаний із більш виразним, ангіографічно документованим атеросклеротичним ураженням трьох коронарних судин серця, спостерігається у хворих на ІХС без ознак ЦД 2 типу та переддіабету. При цьому показано, що у таких хворих по мірі зростання розповсюдженості атеросклеротичного ураження

коронарних судин відзначається зниження чутливості тканин до інсуліну, тобто підсилюється інсулінорезистентність. Це підкреслює незалежну патогенетичну роль гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у розвитку атеросклеротичного процесу.

Практичне значення роботи. Діагностоване під час коронарографії дво- чи трьохсудинне ураження є показом до обстеження пацієнта на предмет порушення вуглеводного обміну навіть при відсутності анамнестичних даних. Виявлення та корекція даної коморбідності сприятиме покращенню прогнозу хворих із ІХС, які перенесли втручання на коронарних судинах.

Отримані дані щодо частоти повторного втручання на місці первинного ЧКВ є підставою для рекомендацій вибору стентів на користь стентів із лікувальним покриттям для пацієнтів з ЦД. Автором розроблено та впроваджено спосіб лікування ІХС, який передбачає використання стентів із біодеградуючим лікувальним покриттям при рівні глікованого гемоглобіну у сировотці крові $\geq 6,5$, який визначається під час коронарографії (Патент на корисну модель UA 127079). Наявність у хворих на ІХС ЦД визнано фактором, який достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ після КШ за рахунок появи *de novo* уражень в коронарних артеріях, та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного з шунтів. Також при прогнозуванні перебігу віддаленого післяопераційного періоду слід враховувати, що наявність гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у хворих на ІХС є фактором ризику прогресування хвороби та погіршення її прогнозу.

Результати дослідження впроваджені у наступних установах: ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто виконано: обґрунтування напрямку досліджень, формулювання мети та основних

завдань роботи, пошук і аналіз робіт вітчизняних і зарубіжних авторів за тематикою дослідження, оволодіння необхідними методами досліджень, проведення всебічного клінічного обстеження пацієнтів, коронаровентрикулографії та стентування хворих з ІХС, аналіз перебігу ІХС після проведених втручань, опрацювання отриманих результатів та їх інтерпретація, статистична обробка отриманих даних, їх узагальнення та презентація у наукових публікаціях та доповідях. Основоположні концепції і висновки роботи обговорювались з науковим керівником д.мед.н., проф. І. М. Ємцем. Аналіз вмісту інсуліну в крові та індексу інсулінорезистентності у хворих на ІХС проводився на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НМАПО ім. П. Л. Шупика (група імунології).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації обговорювались та доповідалися на XIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2012); XIV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2013), Міжнародному симпозиумі «Diabetes - a Threat to Mankind» (Helsinki, Finland, 2012); конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» (Київ, 2017); науково-практичних клінічних конференціях ДУ «Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», 20th European Congress of Endocrinology (Барселона, Іспанія, 2018).

Публікації. За результатами дослідження опубліковано 14 робіт. Серед них: 6 статей – у фахових наукових виданнях, які входять до переліку МОН України (2 з них індексовані у міжнародних наукометричних базах), 2 статті – у медичних нефармацевтичних виданнях, 5 тез доповідей на наукових конгресах та конференціях та 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 169 сторінках друкованого тексту і включає: вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи», 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки і перелік використаних джерел літератури (167 найменувань). Дисертація проілюстрована 25 рисунками та 27 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Цукровий діабет як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця

В наш час не викликає сумнівів той факт, що цукровий діабет є одним із найбільш вагомих факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. [15,16,17,18]. Так, в останні роки отримала визнання концепція про те, що ЦД являє собою еквівалент ІХС в якості фактору ризику розвитку нових випадків інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу [19, 20, 21].

Це положення базується на даних, отриманих при проведенні великих проспективних епідеміологічних досліджень в ряді країн – Фінляндії, Данії, Сполучених Штатах Америки. При цьому було виявлено, що показники захворюваності гострим інфарктом міокарда були однакові в групі пацієнтів, хворих на ЦД, які не мали вказівок на наявність ІХС в анамнезі, і в групі хворих, які раніше перенесли інфаркт міокарда. Таким чином, факт наявності ЦД за своєю прогностичною значимістю був повністю порівняний з таким встановленим фактором ризику як перенесений інфаркт міокарда в анамнезі. Також було встановлено, що серед людей, які перенесли інфаркт міокарда, нові випадки інфаркту розвивались у 45 % пацієнтів, хворих на ЦД, і у 19 % хворих без діабету [22, 23].

Нещодавно були опубліковані результати великого метааналізу, який вивчав значення ЦД як фактора ризику розвитку ІХС окремо у чоловіків і жінок. Даний метааналіз включав дані 64 когорт, які охопили велику кількість людей – 858 507 осіб, з яких у 28 203 осіб розвинулись клінічні

прояви ІХС. При цьому було з'ясовано, що ризик розвитку ІХС у жінок, хворих на ЦД, був у 2,82 рази вище, а у чоловіків, хворих на ЦД – в 2,16 рази вище в порівнянні з особами без діабету [24]. Таким чином, було виявлено, що серед пацієнтів з ЦД ризик захворюваності ІХС у жінок на 44 % вищий, ніж у чоловіків. Механізми такої гендерної неоднорідності зростання кардіоваскулярного ризику у хворих з діабетом залишаються невідомими.

Після опублікування вищенаведених даних та їх подальшого підтвердження в інших дослідженнях на інших популяціях, хворих на ЦД почали відносити до групи осіб високого серцево-судинного ризику, а у випадку поєднання цукрового діабету і серцево-судинних захворювань (навіть субклінічних) подібний ризик розглядається як дуже високий [25, 26].

У великому метааналізі ряду епідеміологічних досліджень, проведених авторитетною науковою організацією Emerging Risk Factors Collaboration, який включав більше 700 000 осіб, у яких на початку не було вказівок на перенесений інфаркт міокарда, стенокардію, інсульт, було виявлено, що ЦД призводить до зростання ризику інфаркту міокарда, інсульту або смертності внаслідок серцево-судинної катастрофи в два рази [27]. Поєднання ЦД та інфаркту міокарда значно підвищує ризик розвитку повторного інфаркту і смерті незалежно від важкості раніше перенесеного першого випадку інфаркту [28].

Як відомо, порушення вуглеводного обміну не обмежуються тільки цукровим діабетом. В останні декілька років отримала розвиток концепція переддіабету. Під цим поняттям об'єднують стани, при яких рівень глікемії підвищений відносно нормальних показників, але недостатньо, щоб можна було поставити діагноз ЦД. Переддіабет включає такі стани як порушена глікемія натщесерце і порушення толерантності до глюкози. Важливо підкреслити, що переддіабет являє собою не тільки пограничний стан, який дуже часто при його прогресуванні приводить до розвитку явного ЦД 2 типу, але й є самостійним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Так, було з'ясовано, що як порушена глікемія натщесерце, так і

порушена толерантність до глюкози приводять до значного зростання ризику розвитку ІХС, інфаркту міокарда, кардіоваскулярної смертності [29, 30].

Цукровий діабет є не тільки встановленим фактором ризику розвитку ІХС, але й приводить до значного росту смертності від ІХС. Так, в опублікованому метааналізі 37 проспективних досліджень, які включали більше 400 тисяч пацієнтів з ЦД, було показано, що смертність від ІХС становила 5,4 % і 1,6 % у осіб, які хворіють і не хворіють на ЦД, відповідно. При цьому, ризик смерті був в значній мірі підвищений у жінок, хворих на ЦД (в 3,5 рази) по відношенню до чоловіків з ЦД (в 1,06 рази) [7].

Численні дослідження останніх років були направлені на з'ясування патогенетичних механізмів підвищення ризику розвитку і погіршення перебігу ІХС у хворих з ЦД. Розроблена концепція так званого «кардіометаболічного ризику», який включає участь цілого ряду традиційних і нетрадиційних факторів ризику в формуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин при ЦД.

До таких факторів відносяться наступні генетичні, біохімічні, патофізіологічні порушення: гіперглікемія; артеріальна гіпертензія; дисліпідемія – зростання вмісту тригліцеридів, аполіпротеїну В, кількості щільних дрібних частинок ліпопротеїнів низької щільності; зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності; ожиріння (особливо за так званим центральним типом з переважним відкладанням жирової тканини в області передньої черевної стінки живота, накопиченням вісцеральної жирової тканини) та інсулінорезистентність; активація генералізованого неспецифічного запалення; гіперкоагуляція крові; негативний вплив факторів зовнішнього середовища і способу життя; спадкова схильність, вік, стать, етнічна належність.

В цьому плані дуже цікавою є, на наш погляд, концепція так званого «серцево-судинного континіуму», під яким мається на увазі поступове накопичення і посилення вищеперерахованих патологічних змін, які

приводять до формування субклінічних і клінічно маніфестних уражень судин, в тому числі з формуванням ІХС.

Приймаючи до уваги той факт, що гіперглікемія є не тільки діагностичним критерієм, але й основним маркером ЦД, виникає питання про значення цього фактору в пошкодженні судин при діабеті. Не дивлячись на те, що гіперглікемія відіграє основну роль в формуванні діабетичних мікроангіопатій, її вклад у розвиток атеросклеротичного ураження судин залишається предметом активної дискусії на сьогоднішній час. Хронічна гіперглікемія призводить до накопичення продуктів неензимного глікозування, які негативно впливають на структуру і функцію судин. Продукти неензимного глікозування зв'язуються з відповідними рецепторами в стінці судин, що приводить до запуску каскаду біохімічних реакцій, які активують процеси запалення і вазоконстрикції. Наприклад, описано, що в нестабільних атеросклеротичних бляшках відмічається сильний кореляційний зв'язок між наявністю в стінці судин продуктів неензимного глікозування, рецепторів до цих продуктів і активністю ферменту металопротеїнзи-9, відповідального за дестабілізацію і розрив бляшки [31, 32]. Гіперглікемія призводить також до накопичення активних форм (радикалів) кисню, тобто до розвитку оксидативного стресу, і сприяє вивільненню прозапальних факторів [33]. Підвищення рівня глюкози в крові сприяє зросту активності тромбоцитів, внаслідок чого посилюється адгезія, активація і прилипання тромбоцитів до судинної стінки, підвищуючи тим самим протромбіновий потенціал плазми. Посилена активація тромбоцитів призводить до вивільнення Р-селектину і розчинного Р-селектину, які є медіаторами прилипання лейкоцитів до судинної стінки [34].

Характерною морфологічною ознакою атеросклеротичного ураження судин, в тому числі і коронарних судин серця, у хворих на ЦД є некроз атеросклеротичної бляшки. Встановлено, що виражене атеросклеротичне ураження судин при ЦД відрізняється великою площею некротизованої бляшки в порівнянні з таким же за обсягом атеросклеротичним процесом у

осіб, які не хворіють на діабет. Одним із можливих пояснень цієї схильності до некроза бляшки і, відповідно, до її нестабільності і більшого ризику тромботизації з розвитком гострого коронарного синдрому може бути притаманна більшості пацієнтів з ЦД 2 типу інсулінорезистентність. Зниження чутливості тканин до інсуліну, тобто інсулінорезистентність, може мати безпосередній проатерогенний вплив на судинну стінку, посилювати прогресування атеросклеротичних бляшок і погіршувати перебіг атеросклерозу коронарних судин [35]. В експериментальних дослідженнях було показано, що «down-регуляція» рецепторів до інсуліну в макрофагах, що розвивається за умов інсулінорезистентності, викликає активацію процесів апоптозу в макрофагах, порушення фагоцитарного кліренсу, що в свою чергу, сприяє посиленню некрозу атеросклеротичних бляшок [36]. Таким чином, інсулінорезистентність може, принаймні, частково слугувати поясненням підвищеної схильності до атеротромботичних захворювань, в тому числі до інфаркту міокарда, що відзначається у пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу.

З іншого боку, накопичення вісцеральної жирової тканини внаслідок ожиріння та інсулінорезистентності призводить до вивільнення з адипоцитів великої кількості прозапальних адипоцитокінів, які сприяють зміні активності процесів коагуляції і фібринолізу як прямо, так і опосередковано. Прямий ефект цих адипоцитокінів полягає в збільшенні продукції тканинних факторів, активатора тканинного інгібітору плазміногену-1 та інгібіторів фібринолізу, які активуються тромбіном. Непряма дія здійснюється через вплив на секрецію прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкін-6 та білковий хемоаттрактант макрофагів-1 [37].

Дисліпідемія є так званим «класичним» фактором ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин як в загальній популяції, так і у хворих з наявністю ЦД. Слід, однак, підкреслити, що в одному з найбільш важливих досліджень MRFIT раніше було показано, що навіть при однаковій виразності цих «класичних» факторів ризику (систолічний артеріальний тиск,

вміст загального холестерину в крові, куріння) ризик розвитку серцево-судинних захворювань і кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з ЦД був в 3-4 рази вищим, ніж у осіб без діабету [38]. Таким чином, дисліпідемія при ЦД, мабуть, володіє найбільш атерогенним потенціалом. Так, незважаючи на те, що загальний вміст ліпопротеїнів низької щільності при діабеті часто залишається в межах нормальних значень і не відрізняється від такого показника в загальній популяції, профіль дисліпідемії у пацієнтів з ЦД 2 типу є особливо атерогенним в силу накопичення дрібних, щільних атерогенних частинок ліпопротеїнів низької щільності, які бідні на холестерин-естер і схильні до оксигенації активними радикалами кисню [36]. Оксигеновані ліпопротеїни низької щільності, в свою чергу, беруть активну участь у формуванні атеросклеротичної бляшки шляхом включення в макрофаги та піністі клітини. Зміни, що відбуваються внаслідок цього функціонального стану макрофагів, запускають каскад запальних реакцій, включаючи вивільнення хемокінів, цитокінів, активних форм кисню, які, в свою чергу, ведуть до формування нестабільної бляшки і підвищення ризику її розриву [39]. При ЦД відзначається також зростання вмісту глікозованих ліпопротеїнів низької щільності, які є більш атерогенні, ніж неглікозовані ліпопротеїни. Дрібні, щільні ліпопротеїни низької щільності активніше піддаються глікозуванню в порівнянні з більш великими частками, крім того, навіть без оксигенування глікозовані ліпопротеїни низької щільності значно активніше захоплюються макрофагами [40]. У пацієнтів, які хворіють на ЦД 2 типу, характерними особливостями дисліпідемії є також зростання вмісту тригліцеридів і зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності в плазмі крові, що також сприяє активації хронічного генералізованого запалення і розвитку оксидативного стресу – найважливіших складових частин атеросклеротичного процесу [41]. Також при ЦД 2 типу збільшується кількість аполіпротеїнів В і зменшується вміст аполіпротеїну А. Висловлюється припущення про те, що визначення вмісту аполіпротеїну В є кращим маркером атерогенності дисліпідемії в порівнянні із

загальноприйнятим виміром вмісту ліпопротеїнів низької щільності, тому що це дозволяє охарактеризувати та оцінити концентрацію ліпопротеїнів, а не тільки вміст в них холестерину [42].

Одним з найважливіших патогенетичних факторів розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД є підвищення протромбінового потенціалу крові, що є результатом ряду змін. Так, у пацієнтів з ЦД 2 типу відзначається посилення реактивності тромбоцитів, підвищення вмісту в крові таких прокоагуляційних факторів, як фібриноген, тканинний фактор, фактор фон Віллебранда, тромбоцитарний фактор-4, фактор УІІ, зниження концентрації ендogenous антикоагулянтів – протеїну С, антитромбіну ІІІ, а також зниження активності процесів ендogenous фібринолізу в результаті підвищення вмісту інгібітору тканинного активатора плазміногену-1 [43, 44]. Посилення агрегації тромбоцитів, характерне для ЦД, може бути обумовлено безпосереднім впливом гіперглікемії на експресію на поверхні тромбоцитів молекули адгезії – Р-селектину, глікозуванням протеїнів, розташованих на поверхні цих кров'яних тілець, з подальшим порушенням структури і функцій мембрани тромбоцитів і посиленням їх адгезії. Гіперглікемія також веде до активації протеїнкінази С, надає безпосередній осмотичний ефект, що також підвищує протромбінів потенціал крові [45], мія сприяє підвищенню ризику розвитку атеротромбозу шляхом посилення оксидзації аміногруп, накопичення кінцевих продуктів неензимного глікозування, розвитку ендотеліальної дисфункції, проліферації субендотеліального матриксу клітин і посилення його експресії [37]. Іншими механізмами підвищення адгезії та активації тромбоцитів при ЦД є посилення експресії рецепторів до глікопротеїну ІІb/ІІІa, "up-регуляція" сигнальних тромбоцитарних рецепторів P2Y₁₂, посилений розпад тромбоцитів та оксидативний стрес. Крім того, інсулінорезистентність може призводити до зростання внутрішньоклітинного вмісту кальцію і порушення вазодилаторної відповіді на оксид азоту [46].

Гіперглікемія, інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, яка часто розвивається при цьому, підвищений вміст вільних жирних кислот в крові внаслідок ожиріння або надлишкової маси тіла, артеріальна гіпертензія, накопичення активних радикалів кисню, кінцевих продуктів неензимного глікозування, зниження продукції і зменшення чутливості до оксиду азоту призводять до розвитку і прогресуванню у хворих на ЦД ендотеліальної дисфункції. За сучасними уявленнями, ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль в патогенезі цілого ряду патологічних станів, насамперед атеросклеротичного ураження судин.

Описані вище патологічні феномени, такі як ЦД 2 типу, переддіабет, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, ожиріння за центральним типом з переважним відкладанням жирової тканини в області передньої черевної стінки, дисліпідемія, посилення прокоагулянтної активності крові, активація генералізованого неспецифічного запалення, ендотеліальна дисфункція значно частіше відзначаються спільно, ніж можна було б припустити, виходячи з теорії ймовірності їх одночасного розвитку в одного і того ж пацієнта. На підставі цього, було висловлено припущення про те, що, можливо, ці патологічні стани можна і доцільно об'єднати в один загальний синдром, який отримав назви «синдром Х», «поліметаболічний синдром», «смертельний квартет» та інші.

В даний час найбільш часто використовується термін «метаболічний синдром» [47]. Вказана концепція метаболічного синдрому має ряд як переваг, так і недоліків. Так, в епідеміологічних дослідженнях було виявлено, що в осіб з ознаками метаболічного синдрому значно, в 2 і більше разів, підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, а також у 5 разів підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб, у яких на початку діабет не відзначався [48, 49, 50, 51]. Виділення даного синдрому дозволяє акцентувати увагу клініцистів на виявленні раніше не діагностованих проявів метаболічного синдрому і провести більш детальне і сфокусоване

обстеження цих осіб. З іншого боку, в спільній заяві Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD) і Американської діабетичної асоціації (ADA) (2015 р.) виділення окремого діагнозу «метаболічний синдром» зазнало критики. При цьому було підкреслено, що зазначений підвищений ризик серцево-судинної захворюваності та смертності у цих пацієнтів швидше за все обумовлений патогенетичним «внеском» окремих компонентів, які є загальновідомими факторами ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія, ЦД 2 типу та інші потенційні складові цього синдрому), а метаболічний синдром не несе самостійного пошкоджуючого або прогностичного значення. З іншого боку, виділення якогось захворювання або синдрому в окрему нозологічну одиницю повинно супроводжуватися розробкою самостійних методів лікування цього синдрому, що не доступно для осіб з метаболічним синдромом, оскільки в даний час лікування хворих з ознаками даного синдрому включає тільки корекцію кожного з його складових частин. Відсутність специфічного лікування метаболічного синдрому обумовлено, мабуть, відсутністю чітких уявлень про загальний етіологічний фактор (або фактори) його розвитку [52].

Найбільш обґрунтованими етіологічними факторами розвитку метаболічного синдрому є ожиріння і / або інсулінорезистентність. Разом з тим, незважаючи на встановлену роль інсулінорезистентності в розвитку ЦД 2 типу, її значення як патогенетичного фактора у формуванні метаболічного синдрому та атеросклеротичного ураження судин в даний час продовжує залишатися предметом активних дискусій на авторитетних наукових медичних форумах і в науковій літературі.

В результаті впливу описаних вище патогенетичних чинників атеросклеротичне ураження коронарних судин серця, що розвивається у хворих з ЦД, характеризується більшою виразністю, дифузністю ураження. Гострий інфаркт міокарда у хворих з наявністю ЦД супроводжується більшою коморбідністю, тобто протікає на тлі цілого ряду інших патологічних станів і обтяжливих факторів, характерним при цьому є

розвиток більшої ділянки ішемії і більшого за розміром інфаркту міокарда, висока частота розвитку лівошлуночкової недостатності [53, 54, 55]. Разом з тим, «самостійний» внесок ЦД поза впливом відомих факторів ризику серцево-судинної патології описаний недостатньо.

Важливо підкреслити, що ЦД може призводити до ураження серцевого м'яза через інші механізми, тобто не тільки шляхом прискореного розвитку атеросклерозу коронарних судин. Так, при діабеті значно частіше зустрічається артеріальна гіпертензія, яка, в свою чергу, є встановленим чинником розвитку лівошлуночкової дисфункції [56]. Однак, були описані групи хворих з ЦД, у яких розвинулось порушення функції лівого шлуночка аж до лівошлуночкової недостатності, незважаючи на нормальний стан коронарних судин і відсутність артеріальної гіпертензії, що дозволило припустити наявність особливого специфічного для ЦД патологічного стану «діабетичної кардіоміопатії». Патофізіологічна характеристика цього стану детально не описана, але передбачається, що в основі його розвитку лежать шкідлива дія гіперглікемії безпосередньо на міокард, інтерстиціальний фіброз і накопичення колагену, порушення обміну кальцію, посилення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксидативний стрес, вегетативна дисфункція і нейропатія, ендотеліальна і мітохондріальна дисфункція [57, 58, 59].

Таким чином, слід підсумувати, що ЦД (насамперед ЦД 2 типу) є важливим незалежним фактором ризику розвитку ІХС. Перебіг ІХС у пацієнтів з наявністю ЦД відрізняється більш високими показниками смертності, великою кількістю ускладнень, більш високою частотою розвитку повторних гострих коронарних синдромів і в цілому гіршим прогнозом.

1.2. Підходи до медикаментозної терапії хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет

Основою лікування пацієнтів з ІХС та ЦД є модифікація способу життя, яка включає в себе дотримання дієти, в тому числі з обмеженням загальної енергетичної цінності споживаної їжі для зниження маси тіла, часто підвищеною у осіб з цукровим діабетом 2 типу, збільшення фізичного навантаження, відмова від паління. У хворих на цукровий діабет без клінічних ознак ІХС багатофакторна терапія, спрямована на корекцію підвищеного рівня глікемії, артеріального тиску, що включає обов'язкове призначення статинів, антитромбоцитарних препаратів, призводить до більш, ніж 2-х кратного зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності. Це було переконливо продемонстровано в дослідженні STENO-2 (Данія), в якому зазначена комплексна терапія проводилася протягом тривалого часу і хворі оглядались через 4, 8 і 13 років після початку лікування [60].

Ефективність і важливість такого багатофакторного лікування диктує необхідність застосування аналогічного лікувального підходу як для первинної, так і для вторинної профілактики ІХС у хворих на ЦД, тобто при лікуванні пацієнтів з уже маніфестованою ІХС [61].

В той час як призначення антитромбоцитарних препаратів, перш за все, аспіріну, як методу первинної профілактики ІХС та інших серцево-судинних захворювань, піддається критиці в міжнародних рекомендаціях останніх років в силу підвищення ризику кровотеч на тлі такої терапії, застосування цих препаратів з метою вторинної профілактики ІХС у загальній популяції не викликає сумнівів [62, 63].

Призначення аспіріну є обов'язковим для зменшення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів зі стабільною стенокардією, які перенесли гострий коронарний синдром, а також після проведеної ангіопластики. Однак, слід зазначити, що в метааналізі ряду клінічних досліджень, що включали хворих з серцево-судинними захворюваннями,

ефект призначення аспірину в плані зниження серцево-судинної захворюваності і смертності в групі пацієнтів, які мають ЦД, був не сильним (тільки з пограничною статистичною достовірністю), що дозволяє висловлювати припущення про наявність резистентності до аспірину, вираженої в групі хворих з ЦД [52, 64, 65, 66]. Ці дані піднімають питання про доцільність, ефективність та безпечність застосування аспірину з метою вторинної серцево-судинної профілактики саме у хворих з ЦД. Однак, зараз продовжують рекомендувати призначення аспірину з такою метою особам, які як хворіють, так і не хворіють на ЦД [67, 68].

Необхідно проведення додаткових клінічних досліджень для вирішення питання про необхідність, показання і протипоказання допризначення аспірину у пацієнтів з ЦД. У великому дослідженні CAPRIE при аналізі підгрупи хворих з ЦД було виявлено, що призначення іншого антитромбоцитарного препарату – клопідогрелу більш ефективно знижувало ризик розвитку серцево-судинних захворювань в порівнянні з прийомом аспірину [69]. В іншому великому дослідженні CURE було виявлено співвідносне зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань при призначенні окремо клопідогрелу та аспірину в осіб, які хворіють і не хворіють на ЦД, хоча в групі осіб з ЦД це зменшення не досягло рівня статистичної значимості, мабуть, в силу недостатньої кількості пацієнтів [70].

У ряді випадків рекомендується поєднане призначення аспірину і клопідогрелу. Так, подібна комбінована терапія повинна застосовуватися протягом 1 року після проведеної ангіопластики і стентування, хоча спеціальних досліджень, присвячених вивченню такої комбінованої терапії окремо у хворих на ЦД, до теперішнього часу проведено не було. Сучасні рекомендації не підтримують призначення всім хворим на ЦД та ІХС подвійної антитромбоцитарної терапії, що включає тієнопіридини (тіклодіпін). Також не рекомендується широке використання препаратів антагоністів рецепторів до глікопротеїну IIb/IIIa, хоча є дані про їх

ефективність при призначенні хворим на ЦД на тлі гострого коронарного синдрому [71,72].

Є дані експериментальних і клінічних досліджень, в яких висловлюється припущення про наявність у хворих на ЦД резистентності до дії клопідогрелу [73]. На основі цього, цікавою є поява нових антитромбоцитарних препаратів, таких як пласугрел, тісагрелор. Так, в дослідженні TRITON-TIMI38 було показано, що призначення пласугрелу призводило до більш вираженого зменшення ризику розвитку повторних серцево-судинних захворювань в порівнянні з прийомом клопідогрелу в групі пацієнтів, у яких був наявний ЦД і які перенесли гострий коронарний синдром [74]. У дослідженні PLATO було відзначено зменшення загальної смертності і тромбозу стентів у хворих на цукровий діабет з гострим коронарним синдромом при призначенні тісагрелору в порівнянні з клопідогрелем, якщо виходити з частоти виникнення кровотеч [75].

Разом з тим, незважаючи на те, що з'явилися дані про можливість більшої ефективності зазначених нових антитромбоцитарних препаратів у порівнянні з клопідогрелем у хворих на ЦД, з'ясування точного місця цих лікарських засобів у терапії пацієнтів з ЦД вимагає додаткового вивчення. Останні спільні рекомендації Європейської асоціації кардіологів та Європейської асоціації з вивчення ЦД вказують на можливість призначення одних і тих же антитромбоцитарних і антитромботичних препаратів у пацієнтів з ІХС, які хворіють і не хворіють на ЦД, хоча хворим з ЦД, яким проводилася ангіопластика, все ж краще призначати пласугрел або тісагрелор [68, 76].

В даний час не викликає сумнівів і не може слугувати приводом для дебатів нагальна необхідність призначення статинів хворим на ЦД та ІХС. Дискусія ведеться тільки щодо питання про необхідність орієнтування на вихідні показники вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності в крові і прагнення досягати певних цільових значень цього показника (не більше 1,8 ммоль/л у групі пацієнтів з ЦД і ІХС). Іншою причиною

призначення статинів у цих пацієнтів має бути зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності на 50 % від початкового значення. Ця необхідність застосування статинів витікає з результатів цілого ряду досліджень з використанням різних препаратів статинів, що включали велику кількість пацієнтів з цукровим діабетом. Так, у значному метааналізі було з'ясовано, що рівень зниження серцево-судинної захворюваності та смертності в результаті призначення статинів можна порівняти у пацієнтів, хворих і не хворих на ЦД [77]. Попри те, що в останні кілька років з'явилися дані про те, що на тлі призначення статинів зростає ризик розвитку цукрового діабету 2 типу на 12 % [78], ефективність цих препаратів не ставиться під сумнів, оскільки користь від досягнутого при цьому зниження серцево-судинного ризику істотно перевищує можливий ризик розвитку ЦД. Доцільність і ефективність призначення інших препаратів, що знижують вміст ліпідів в крові, таких як фібрати, ніацин, езетіміб продовжує активно дискутуватися, але, в будь-якому випадку призначення цих препаратів має проводитися тільки як додаток до статинів, а не в якості альтернативи [79].

Незважаючи на широке використання бета-блокаторів у лікуванні пацієнтів з ІХС в загальній популяції, використання цих лікарських засобів у хворих на ЦД продовжує залишатися досить обмеженим, що пояснюється побоюваннями погіршення показників глікемії, ліпідного профілю і зростанням ризику важких гіпоглікемічних станів при випадінні симпатoadреналового компонента гіпоглікемічного симптомокомплексу. Однак, є ймовірним, що зазначені побоювання при призначенні бета-блокаторів дещо перебільшені, особливо при використанні кардіоселективних препаратів. Тому сучасні рекомендації не обмежують використання бета-блокаторів у хворих на ЦД за умови їх переносимості [80, 81].

Контроль артеріального тиску є обов'язковим компонентом як первинної профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД, так і лікування хворих з діабетом і ІХС [82, 83]. Протягом останніх років дещо змінилися цільові значення артеріального тиску у хворих на ЦД в напрямку

підвищення, тобто при лікуванні таких пацієнтів слід досягати показників тиску менше 140/80 або навіть 140/85 мм рт.ст. [76, 84, 85, 86].

Антигіпертензивні препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту і блокатори рецепторів до ангіотензину в ряді великих досліджень довели свою ефективність щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД із стабільною стенокардією без лівошлуночкової недостатності. Тому, ці препарати повинні обов'язково входити до схеми антигіпертензивної терапії у пацієнтів з наявністю цукрового діабету [87].

Беручи до уваги той факт, що основним проявом ЦД є хронічна гіперглікемія, звичайно, представляє великий інтерес питання про можливість зменшення ризику розвитку серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з ЦД 2 типу шляхом досягнення і підтримки нормоглікемії і про те, якими мають бути цільові значення глікемії у хворих з ЦД та ІХС.

Протягом останніх років були опубліковані результати великих досліджень, спрямованих на отримання відповіді саме на ці питання (дослідження UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE, ORIGIN). У всіх дослідженнях не було знайдено достовірного зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності при досягненні цільових значень глікемії [88, 89, 90]. Більш того, в дослідженні ACCORD було виявлено зростання кардіоваскулярної смертності на 35 % в групі хворих, які інтенсивно лікувалися, в порівнянні з групою осіб, у яких показники глікемії підтримувалися на більш високому рівні [88]. Причини зазначеної відсутності протекторної дії нормоглікемії на серцево-судинну захворюваність і смертність продовжують активно обговорюватися, але вважається, що такі фактори як підвищена частота гіпоглікемічних станів, агресивність застосованої стратегії досягнення контролю глікемії, тривалий перебіг діабету перед початком дослідження, недостатній термін

спостереження зумовили отримання негативних результатів [91, 92]. Керуючись даними цих досліджень, наразі рекомендується при проведенні цукрознижувальної терапії хворих на ЦД 2 типу прагнути досягнення рівня глікозованого гемоглобіну менше 7,0 % у більшості пацієнтів, а у хворих з ЦД і ІХС можливо навіть послаблення цих вимог до 7,5 % та іноді вище в ряді клінічних ситуацій [87].

Цікавими в плані питань, які обговорюються, видаються дані дослідження BARI-2D, в якому проводилося порівняння ефективності медикаментозної та інтервенційної терапії в лікуванні пацієнтів з ЦД та ІХС, а також порівнювалася ефективність двох різних підходів до цукрознижувальної терапії – призначення інсулінових секретогогів (інсулін і похідні сульфанілсечовини) і препаратів, що підвищують чутливість до інсуліну (метформін і тiazолідиндіони). При цьому в загальній групі хворих, включених в дослідження, не було виявлено відмінностей в показниках кардіоваскулярної захворюваності та смертності між двома підгрупами пацієнтів в залежності від характеру цукрознижувальної терапії. Однак, в підгрупі пацієнтів, яким було проведено коронарне шунтування, призначення препаратів, що підвищують чутливість до інсуліну, трохи знижувало ризик серцево-судинної захворюваності [93].

Також немає до теперішнього часу чіткої відповіді на питання, якими є цільові значення глікемії у хворих з гострим коронарним синдромом, що розвинувся, як на тлі раніше діагностованого ЦД, так і в осіб без діабету в анамнезі. Результати дослідження DIGAMI вселяли певний оптимізм у пошуку відповіді на поставлене запитання, показавши, що внутрішньовенне введення інсуліну при гострому коронарному синдромі і продовження введення інсуліну підшкірно протягом трьох наступних місяців приводили до зниження показників смертності. Але проведене пізніше більш велике дослідження DIGAMI-2 не показало жодних переваг призначення інсуліну всім пацієнтам з гострим коронарним синдромом [94]. Тому, сучасні рекомендації вказують на необхідність корекції гіперглікемії у пацієнтів з

гострим коронарним синдромом, але вимагають максимально обережного підходу для попередження розвитку гіпоглікемічних станів [68].

Таким чином, незважаючи на досягнуті успіхи при проведенні медикаментозної терапії у хворих з ЦД та ІХС, перебіг і прогноз захворювання у цих пацієнтів залишається гіршим у порівнянні з таким у осіб з ІХС без ЦД.

1.3. Реваскуляризація міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет

Відновлення нормального кровотоку по коронарних судинах, тобто проведення реваскуляризації, є обов'язковим методом лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом, а також у хворих на ішемічну хворобу серця, що супроводжується больовим синдромом [95].

Основними методами реваскуляризації є ангіопластика коронарних судин і коронарне шунтування. Коронаровентрикулографія – це «золотий стандарт» в оцінці стану коронарних судин, що дозволяє виявити і оцінити ступінь порушення кровообігу в уражених артеріях. Відновлення коронарного кровообігу, проведене в перші години після розвитку гострого коронарного синдрому, дозволяє значно зменшити показники смертності і полегшити перебіг розвиненого інфаркту міокарда, а проведене при цьому стентування, особливо за допомогою сучасних «елютинг-стентів» (покритих спеціальними препаратами), перешкоджає розвитку рестенозів і повторних порушень коронарного кровообігу. Реваскуляризація також дозволяє значно поліпшити якість життя пацієнтів, хворих на стенокардію, зменшуючи частоту і вираженість больових епізодів [96, 97, 98].

В даний час, згідно із світовою літературою, більше однієї четверті всіх реваскуляризаційних втручань на коронарних артеріях проводяться саме у хворих на ЦД. Враховуючи особливості ураження коронарних судин серця у хворих на ЦД, і більшу важкість і генералізованість процесу, викликає

великий інтерес порівняльна оцінка ефективності методів реваскуляризації саме у пацієнтів, хворих на ЦД [99].

На протязі останніх років були опубліковані результати важливих великих рандомізованих клінічних досліджень, метою яких стало співставлення ефективності і безпеки різних підходів до проведення реваскуляризації у хворих з ішемічною хворобою серця і ЦД. У дослідження BARI-2D було включено достатньо велику кількість пацієнтів з ЦД, у яких була діагностована стабільна ІХС. Хворі були розділені на 2 групи – в одній групі пацієнтам проводилася реваскуляризація за допомогою черезшкірної ангіопластики або коронарного шунтування, другій групі хворих проводилася тільки оптимальна медикаментозна, тобто консервативна терапія. Було встановлено, що немає розходжень у показниках смертності між групами хворих, яким було проведено консервативне або інтервенційне лікування. Разом з тим, було показано, що у пацієнтів, яким було проведено коронарне шунтування рідше відзначалися серцево-судинні захворювання в порівнянні з групою, яка отримувала тільки медикаментозну терапію [93]. Однак, не слід тлумачити ці результати так, що коронарне шунтування є найкращим методом реваскуляризації у хворих на ЦД, оскільки хворі не були спеціально рандомізовані у дві окремі групи – з проведенням ангіопластики або коронарного шунтування, тобто співставлення ефективності цих двох методів реваскуляризації не було спеціальною метою цього дослідження.

Також не було виявлено виражених переваг ангіопластики в порівнянні з оптимальною медикаментозною консервативною терапією і в дослідженні COURAGE [100].

Дослідження CARDia стало першим рандомізованим проспективним вивченням безпеки і ефективності черезшкірної ангіопластики і КШ у пацієнтів з ІХС та цукровим діабетом, які спостерігалися протягом 1 року після проведення інтервенційного втручання. Було включено 510 хворих з ЦД і множинним ураженням коронарних артерій або складним, комплексним ураженням однієї коронарної судини серця. Оскільки це дослідження

почалося і було проведено досить давно, в ньому були використані як покриті (69 %), так і непокриті (31 %) стенти. Був відзначений майже однаковий ризик розвитку первинної кінцевої точки дослідження (загальна смертність, інфаркт міокарда та інсульт) в групах пацієнтів з ЦД та ІХС з множинним ураженням судин, рандомізованих в групи, яким проводилася черезшкірна ангіопластика або КШ – 13,0 % і 10,5 %, відповідно, $p = 0,39$ [101]. У цьому ж дослідженні було показано, що повторна реваскуляризація була частіше необхідна пацієнтам, яким початково була проведена ангіопластика, і тому при додаванні до первинної кінцевої точки показника частоти повторної реваскуляризації отримані результати змінилися і досягли рівня статистичної значущості – 19,3 % і 11,3 %, $p = 0,02$. При додатковому аналізі даних цього дослідження було проведено порівняння ефективності ангіопластики і стентування тільки «елютинг-стентами» в порівнянні з коронарним шунтуванням, отримані при цьому показники склали 18,0 % і 12,9 %, але вони не досягнули статистичної значимості. Разом з тим, автори даного дослідження визнають, що включена кількість хворих є недостатньою для остаточних висновків.

Рандомізованим дослідженням, в якому при проведенні ангіопластики використовувалися тільки «елютинг-стенти», є велике дослідження SYNTAX [102]. У це дослідження були включені групи пацієнтів з ІХС з ураженням лівої основної коронарної артерії – як самотійним, так і з додатковим ураженням 1, 2 або 3-х коронарних судин або хворі з 3-судинним ураженням. Проводилось порівняння ефективності ангіопластики з використанням паксітасел-елютинг стента і КШ. Серед включених в це дослідження пацієнтів 452 отримували терапію з приводу цукрового діабету за допомогою пероральних цукрознижувальних засобів (59,7 %) або інсуліну (40,3 %). У разі, коли діабет контролювався тільки за рахунок дієтотерапії, для подальшого аналізу такі хворі розглядалися як не хворі на діабет, що є, на наш погляд, некоректним. Також недоліком даного дослідження, на нашу думку, є той факт, що не було опубліковано повних даних про застосування в

процесі дослідження цукрознижувальної терапії, а також немає інформації про нові випадки цукрового діабету в ході проспективного спостереження. Кінцевою точкою цього дослідження є показники загальної смертності, частоти розвитку інфаркту міокарда, інсульту і необхідність проведення повторної госпіталізації. Пацієнтів в групах з черезшкірною ангіопластикою і стентуванням або коронарним шунтуванням можна було порівняти за більшістю вихідних клінічних та лабораторних показників. Однак, в групі пацієнтів, яким було проведено шунтування, частіше реєструвалася гіпертригліцеридемія і було більше хворих з підвищеним артеріальним тиском вище 130/85 мм рт.ст. (74,5 % і 65,25 %, відповідно). Це дослідження показало, що протягом 3-річного періоду спостереження після проведеного інтервенційного втручання частота первинної кінцевої точки в групі хворих з цукровим діабетом і ІХС, яким було проведено стентування, склала 37,0 %, а в групі осіб, яким було проведено КШ, цей показник виявився достовірно нижче – 22,9 %, $p = 0,002$. При цьому, зазначені відмінності були в основному обумовлені істотно більш високою частотою повторної реваскуляризації в групах пацієнтів після ангіопластики і стентування – 28,0 % і 12,9 %, відповідно. Ризик сумарного показника загальної смертності, випадків інфаркту міокарда, інсульту без урахування необхідності реваскуляризації не відрізнявся достовірно між двома групами пацієнтів в залежності від застосованого методу реваскуляризації – 16,3 % і 14,0 %, $p = 0,527$ у хворих після стентування або шунтування, відповідно. Разом з тим, слід зазначити, що в групі пацієнтів з ІХС, які не хворіли на цукровий діабет, після проведення стентування визначалося статистично достовірне зростання ризику розвитку інфаркту міокарда в порівнянні з таким ризиком після шунтування (7,5 % і 3,2 %, відповідно). В групі хворих з цукровим діабетом вказане зростання ризику інфаркту міокарда не досягло рівня статистичної значимості (5,8 % і 4,8 %, відповідно, $p = 0,633$). Перед рандомізацією на 2 групи (в залежності від методу інтервенційної реваскуляризації) атеросклеротичні ураження коронарних судин у пацієнтів були

охарактеризовані в залежності від результатів коронарографії з використанням спеціально розробленої шкали SYNTAX [103]. Такий розподіл є дуже важливим для подальшого аналізу результатів цього дослідження та його інтерпретації з метою перенесення в клінічну практику. Так виявлено, що у хворих, показники яких за шкалою SYNTAX були найменшими (від 0 до 22) і, відповідно, ураження коронарних судин було виражено в меншій мірі, частота розвитку первинної кінцевої точки не відрізнялася між групами хворих, яким було проведено стентування або коронарне шунтування. Однак, у хворих, показники яких спочатку за вказаною шкалою склали 23-32 бали або вище 33 балів, тобто у яких відзначалося виражене поширене комплексне ураження коронарних судин, частота розвитку первинної кінцевої точки була значно вищою після проведеного стентування в порівнянні з таким показником після коронарного шунтування – 21,0 % і 36,2 % в групі пацієнтів з індексом за шкалою SYNTAX 23-32 і 18,5 % і 45,9 % у пацієнтів з індексом за цією шкалою понад 33 балів, після проведеного стентування і шунтування, відповідно. Також в іншому дослідженні було показано, що у хворих з множинним ураженням коронарних судин КШ є більш ефективним методом реваскуляризації, після якого смертність нижча, ніж після проведеного стентування [104].

У дослідження STITCH були включені пацієнти з вираженою лівошлуночковою недостатністю, множинним ураженням коронарних судин і незначно вираженою стенокардією. Було з'ясовано, що показники смертності можна було порівняти в групі пацієнтів, яким проводилася інтервенційна реваскуляризація або медикаментозна терапія, причому ці результати не відрізнялися між хворими і не хворими на цукровий діабет особами [105]. Це дослідження включало відносно невелику групу хворих з певними особливостями перебігу захворювання, і ряд методологічних питань з приводу протоколу цього дослідження було висловлено під час його обговорення [106].

Для співставлення ефективності двох методів реваскуляризації був проведений метааналіз 10 рандомізованих досліджень, що включали в цілому 7812 хворих, з них 1233 хворіли на ЦД [107]. Протягом середнього періоду спостереження (5,9 років) смертність в групі хворих на цукровий діабет після проведеної черезшкірної ангіопластики склала 29 %, а в групі осіб, яким було проведено КШ – 23 %, тобто шунтування приводило до зниження смертності на 30 %, що було статистично достовірним. Слід підкреслити, що в дослідження, які лягли в основу проведення подальшого мета аналізу, включалися пацієнти з множинним ураженням коронарних судин. Разом з тим, очевидно, слід досить критично поставитися до результатів даного метааналізу, оскільки він включав відносно невелику за сучасними вимогами кількість пацієнтів (по 600 осіб в групі), спочатку в цих дослідженнях аналіз ефективності інтервенційних процедур у хворих на ЦД не передбачався, застосовувалися недостатньо сучасні методи як реваскуляризації, так і медикаментозної терапії.

В іншому метааналізі, що включав 6 досліджень і 950 хворих на ішемічну хворобу серця, з множинним атеросклеротичним ураженням коронарних судин і ЦД, також була виявлена менша смертність і менша кількість повторних епізодів ішемії, які потребують реваскуляризації, при проведенні КШ [108].

Важливо підкреслити, що наведені вище результати досліджень проводилися з використанням стентів першого покоління, що обмежує перенесення цих результатів у клінічну практику інтервенційної кардіології в даний час.

Найважливішим клінічним дослідженням в плані отриманих результатів і значення для клінічної практики інтервенційного лікування хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет є дослідження FREEDOM – Вивчення Ефективності Реваскуляризації у Хворих з Цукровим Діабетом: Оптимальне Лікування Множинного Ураження Судин [109]. Це дослідження було незалежним проектом, який був організований

Національним Інститутом Здоров'я Сполучених Штатів Америки. У дослідження були включені тільки хворі на цукровий діабет і множинне ураження коронарних судин, вони були розділені на групи, яким було проведено КШ або черезшкірна ангіопластика і стентування з використанням сіролімус- (51 %) і паклітаксел-елютинг-стентів (43 %), тобто проводилося порівняння ефективності сучасних методів інтервенційної кардіології. Після проведеного стентування всі пацієнти отримували подвійну антитромбоцитарну терапію аспірином і клопідогрелем протягом 12 місяців. Протягом 5-річного періоду спостереження – з квітня 2005 по квітень 2010 року – було скринінговано 32 966 хворих; з них було відібрано 3 309, які підходили за критеріями включення хворих, і 1 900 хворих було включено в дослідження, що проходило в 140 клінічних центрах. Термін спостереження складав в середньому 3,8 років (мінімальний термін – 2 роки). Середній вік включених в дослідження хворих складав $63,1 \pm 9,1$ років, переважали чоловіки, і у 83 % пацієнтів було уражено 3 коронарні судини. Було з'ясовано, що первинна кінцева точка, що включала загальну смертність, не смертельні інфаркт міокарда та інсульт, відзначалася частіше в групі пацієнтів, яким було проведено стентування в порівнянні з групою хворих, яким проводили коронарне шунтування – 26,6 % і 18,7 % протягом 5 років, відповідно, в двох групах хворих, $p=0,005$. Більша ефективність КШ була обумовлена зниженням ризику розвитку інфаркту міокарда та загальної смертності у цих пацієнтів, в той час як ризик інсульту був достовірно вищим в цій групі в порівнянні з групою хворих після стентування. Так, 5-річний ризик розвитку інсульту склав 2,4 % і 5,2 % в групі хворих після стентування або шунтування, відповідно. Таким чином, на підставі цих результатів автори зробили висновок про те, що у хворих на ІХС, ЦД із вираженим ураженням коронарних судин коронарне шунтування є кращим методом реваскуляризації в порівнянні з ангіопластикою і стентуванням, хоча шунтування пов'язане зі зростанням ризику інсульту [109].

Слід зазначити, незважаючи на проведені раніше порівняльні дослідження ефективності різних методів реваскуляризації, отримані при цьому результати і висновки не можуть бути некритично перенесені в умови сучасної клінічної практики, так як протягом останніх років були розроблені нові медикаментозні засоби для лікування ІХС, гострого коронарного синдрому, покращилася технологія проведення черезшкірної ангіопластики і використовуються більш сучасні стенти, покращилися можливості проведення і хірургічного лікування у вигляді КШ, що вказує на необхідність продовження активних наукових досліджень в цій області з урахуванням змін в клінічній практиці.

Маємо відзначити, що в групі пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому на ЕКГ сегменту ST у хворих з ЦД була відзначена рівна або навіть дещо більша ефективність проведеного інтервенційного втручання в порівнянні з таким втручанням у осіб без діабету в плані поліпшення перебігу та прогнозу гострого інфаркту міокарда [110, 111]. На нашу думку, поясненням цих кращих результатів у пацієнтів з діабетом може слугувати та обставина, що вихідний ризик у хворих на ЦД значно вищий, ніж у пацієнтів з інфарктом міокарда без діабету і, відповідно, своєчасна ефективна реваскуляризація призводить до більш вираженого позитивного результату.

Протягом тривалого часу серед науковців і клініцистів велися активні дискусії щодо більш пріоритетного методу реваскуляризації при гострому коронарному синдромі – інтервенційного втручання або фібринолізу. В даний час, показано, що відновлення адекватного коронарного кровообігу за допомогою коронарографії, ангіопластики і стентування призводить до кращих результатів лікування в порівнянні з застосуванням фібринолізу. Показано, що і у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST і цукровим діабетом ангіопластика виявлялася більш ефективною в порівнянні з призначенням фібринолітичних препаратів [112].

1.4. Черезшкірне коронарне втручання у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця, ефективність використання стентів із лікувальним покриттям

Відкриття та застосування при проведенні ангіопластики стентів призвело до значного підвищення ефективності цього виду коронарної реваскуляризації, і, на сьогоднішній день, установка стентів є обов'язковим елементом даної процедури. Безсумнівно, революційну роль в інтервенційній кардіології зіграла поява і широке впровадження в клінічну практику «елютинг-стентів». Основним недоліком раніше широко застосовуваних (і зараз все ще використовуваних в силу економічних причин) непокритих стентів є високий ризик рестенозів, що особливо чітко проявляється у хворих з цукровим діабетом. У метааналізі 6 досліджень, в яких проводилася черезшкірна ангіопластика із застосуванням непокритих стентів, що включали 1166 хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет і 5070 пацієнтів з ІХС без діабету, ризик рестенозу коронарних судин склав 37 % в групі хворих на діабет і був на 30 % вище, ніж в групі пацієнтів, які не хворіли на діабет [113]. Більш того, ЦД є незалежним предиктором рестенозів [114].

Разом з тим, показано, що у хворих на ІХС та ЦД, яким проводилася черезшкірна ангіопластика і стентування уражених ділянок, застосування «елютинг-стентів» призводило до значно меншої частоти повторних госпіталізацій в порівнянні з використанням «непокритих» стентів минулого покоління [115]. Однак, навіть в «еру елютинг-стентів» результати ангіопластики у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет часто гірші, ніж в осіб без діабету. Особливо, ця закономірність чітко виражена у жінок з ІХС та цукровим діабетом, що вказує на наявність певних гендерних особливостей перебігу ІХС на тлі діабету [116]. У хворих на діабет, особливо тих, які отримують інсулінотерапію, відзначаються підвищені показники смертності, тромбозу стентів в порівнянні з хворими з ІХС без діабету. У

метааналізі 35 рандомізованих досліджень, в яких проводилося порівняння застосування «елютинг-стентів» і непокритих стентів з включенням 3 852 хворих з ЦД, було з'ясовано, що використання покритих стентів зменшувало ризик рестенозу на 60-70 %, хоча достовірних відмінностей у показниках смертності і частоті розвитку гострого інфаркту міокарда між порівнюваними групами виявлено не було [115]. Більша доцільність використання при проведенні реваскуляризації коронарних судин у хворих на ЦД «елютинг-стентів» у порівнянні з непокритими стентами була підтверджена також при аналізі великого реєстру, що включає дані по лікуванню 1 476 хворих. При цьому виявлено, що протягом 3-річного періоду після проведення інтервенційного втручання показники смертності були – 17,5 % і 20,7 %, ризик розвитку інфаркту міокарда – 13,8 і 16,9 %, частота рестенозів і тромбозів стентів – 17,5 і 20,7 %, в групах пацієнтів, яким були поставлені покриті лікарськими препаратами і непокриті стенти, відповідно, і ці відмінності в показниках були статистично достовірними [117].

В більшості великих клінічних досліджень було показано, що ризик тромбозу навіть «елютинг-стентів» істотно вищий у пацієнтів з ІХС та цукровим діабетом в порівнянні з аналогічним ризиком у хворих на ішемічну хворобу серця без діабету. Отже, ЦД є незалежним фактором ризику тромбозу стентів. Також було виявлено, що при використанні потужних антитромбоцитарних препаратів, таких як пласургел або тісаглерол, ризик тромбозу стентів значно зменшується, в тому числі і у хворих з цукровим діабетом. Виходячи з цих спостережень, висловлюється припущення про те, що у пацієнтів з ЦД протромботичний стан і резистентність до подвійної антитромбоцитарної терапії обумовлюють вказану схильність до тромбозу стентів.

Після опублікування результатів дослідження FREEDOM в науковій літературі була висловлена точка зору про те, що коронарне шунтування є найкращим методом реваскуляризації у пацієнтів з ІХС, які страждають на ЦД незалежно від того чи проводиться черезшкірна ангіопластика без

установки стентів, чи застосовуються стенти, не покриті спеціальними препаратами або використовуються „елютинг-стенти” [118]. У дослідженні FREEDOM в групі хворих, яким проводилося стентування використовувалися сіролімус- і паклітаксел-покриті стенти, тобто так звані стенти першої генерації, і при цьому результати проведеного інтервенційного втручання не відрізнялися у хворих на ЦД, яким були поставлені різні стенти. Однак, в опублікованому метааналізі 5 порівняльних досліджень, в яких було проведено зіставлення ефективності різних стентів у хворих на ІХС та ЦД, що включали в цілому 1 173 хворих, було показано, що використання сіролімус-елютинг-стентів (стенти Cypher, виробництва Cordis) було більш ефективним у порівнянні із застосуванням паклітаксел-покритих стентів (Taxus стенти, виробництва Boston Scientific) в плані зниження ризику розвитку рестенозів – 5,6 % і 16,4 %, відповідно, тобто ризик рестенозу зменшувався на 70 % [119]. Впровадження в клінічну практику стентів другої генерації (наприклад, еверолімус-елютинг стентів) привело до поліпшення показників безпеки їх застосування у хворих з ІХС і ЦД в порівнянні з використанням покритих стентів першої генерації. Так, було показано, що при застосуванні стентів другої генерації у хворих з діабетом відзначалася менша частота розвитку тромбозів стентів і загальної смертності у порівнянні із застосуванням стентів першої генерації [120, 121]. Також при використанні більш сучасних стентів стало можливим досягнення відмінних коротко- і довгострокових результатів стентування лівої основної коронарної артерії серця [122]. Однак, слід зазначити, що в цитованому дослідженні цукровий діабет відзначався у 13,8 % хворих і, відповідно, ці обнадійливі результати, отримані для загальної популяції пацієнтів, не можуть бути автоматично перенесені на групу хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД. У дослідженні SPIRIT Y, яке включало хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, застосування еверолімус-покритих стентів призводило до меншого ризику тромбозу стентів в порівнянні з використанням паклітаксел-елютинг стентів, хоча показники смертності та

частоти інфаркту міокарда через 1 рік після втручання достовірно відрізнялися між двома групами пацієнтів [123]. На підставі отриманих результатів автори зробили висновок про те, що у хворих на ІХС та ЦД, тобто у осіб дуже високого кардіоваскулярного ризику, використання еверолімус-покритих стентів сприяло значно більшому пригніченню гіперплазії інтими коронарних артерій при співвідносних показниках безпеки в порівнянні з використанням стентів 1-ої генерації. В іншому недавньому дослідженні було виявлено, що застосування еверолімус-елютинг стентів було більш ефективним клінічно і призводило до кращих віддалених результатів у порівнянні з використанням стентів 1-ої генерації.

При цьому, важливо підкреслити, що абсолютна користь від використання еверолімус-покритих стентів була прямо пропорційна комплексності, виразності, тяжкості ураження коронарних артерій, тобто, в разі множинного атеросклеротичного стенотичного ураження коронарних артерій, що часто відзначається саме у хворих на ЦД, застосування еверолімус-стентів є особливо виправданим [124]. Ці клінічні дані повністю узгоджуються з даними, отриманими в експериментальних дослідженнях, про те, що при введенні стентів 1-ої генерації (паклітаксел-елютинг-стентів) відзначається велика площа неоінтими судин, посилюється вираженість запальної реакції, більш виражений медіанекроз і є більша кількість покритих фібрином ділянок в порівнянні з такими морфологічними показниками при введенні еверолімус-покритих стентів [125].

За даними великого реєстру – Шведського Реєстру ангіографії і Ангіопластики (SCAAR), побічні ефекти після застосування еверолімус-покритих стентів розвивалися на 33 % рідше порівняно з такими при введенні паклітаксел-елютинг стентів і майже в 2 рази рідше в порівнянні з використанням сіролімус-елютинг стентів [121]. В основному, зазначена більша безпека еверолімус-елютинг стентів пояснювалася меншою частотою розвитку їх тромбозів – на 74 % і на 187 %, відповідно. Найважливішим є той факт, що смертність при використанні еверолімус-покритих стентів була на

69 % меншою в порівнянні з такою при введенні паклітаксел-елютинг стентів і на 102 % меншою в порівнянні з сіролімус-елютинг-стентами. Таким чином, можна сказати, що при використанні сучасних стентів досягаються показники ефективності і безпеки, співставлені з отриманими в дослідженні FREEDOM в групі пацієнтів з ІХС та ЦД, яким проводилося коронарне шунтування. Зазначене поліпшення клінічних результатів при застосуванні стентів 2-ї генерації обумовлено, мабуть, їх більш високими технологічними якостями. Нещодавно розроблені і впроваджені в клінічну практику стенти – аналоги рапаміцину або паклітаксел-покриті стенти з біоабсорбуючою платформою або безполімерною платформою можуть бути рекомендовані для використання саме у хворих з високим або дуже високим серцево-судинним ризиком, тобто у хворих з ІХС і ЦД.

Слід зазначити, що в клінічній практиці інтервенційної кардіології чітко розділяють пацієнтів з ІХС, в тому числі хворих на ІХС та ЦД, на хворих більшого або меншого ризику і відповідно до такого поділу, направляють таких пацієнтів для проведення інтервенційних реваскуляризаційних втручань, найбільш виправданих та найбільш підходящих конкретному пацієнту. Результатом такого індивідуального підходу є той факт, що за даними декількох різних ангіографічних реєстрів клінічні результати проведеної реваскуляризації у хворих з ІХС і ЦД можна було порівняти з результатами при проведенні черезшкірної ангіопластики і стентування і коронарного шунтування [126]. При індивідуалізації підходу та виборі найбільш ефективного і безпечного для хворого з ІХС та ЦД методу інтервенційного втручання слід враховувати наявність і виразність таких факторів як ризик розвитку інсульту, загальний стан пацієнта, стан функції нирок, наявність і виразність діабетичної хвороби нирок, функції дихання, вибір самого пацієнта, досвід інтервенційного кардіолога і хірурга та інші чинники, які в кінцевому підсумку і повинні визначати вибір тактики індивідуалізованого підходу до проведення інтервенційного втручання у хворих на ІХС та ЦД за умов рутинної щоденної клінічної практики.

Важливо відзначити, що розробка нових стентів, постійне вдосконалення застосовуваних стентів, з одного боку, відкриває нові можливості ефективного і безпечного лікування хворих на ІХС та ЦД, а, з іншого боку, не дозволяє зробити остаточний висновок про перевагу будь-якого методу інтервенційних реваскуляризаційних втручань, оскільки отримані при проведенні навіть великих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень дані дуже швидко «старіють» і виникає гостра необхідність в проведенні нових досліджень з використанням сучасних технологічних можливостей, в тому числі і нових стентів.

Таким чином, ми можемо зробити висновок, що ЦД є найважливішим фактором ризику розвитку коронарного атеросклерозу. Перебіг ІХС у хворих на ЦД є більш важким з більш несприятливим прогнозом порівняно з пацієнтами з ІХС, які не хворіють на ЦД. Тонкі механізми, що зумовлюють вищий ризик і гірший перебіг ІХС у осіб, які страждають на цукровий діабет, не розкриті повністю. Існує протиріччя думок щодо найбільш ефективних і безпечних підходів до проведення реваскуляризації і відновлення адекватного кровообігу в коронарних судинах у хворих на ЦД. Незважаючи на дані про більшу ефективність КШ у хворих на ІХС та ЦД, відповіді на ці питання не можна вважати остаточними, особливо, беручи до уваги дедалі більше можливостей для проведення черезшкірної ангіопластики і стентування. Не існує чітких даних про поширеність раніше недіагностованого ЦД і переддіабету в осіб з коронарним атеросклерозом і залежності виразності ураження коронарних артерій від стану вуглеводного обміну.

Крім того, треба мати на увазі те, що одним із факторів, який ймовірно приймає участь у розвитку та прогресуванні атеросклерозу коронарних судин, є інсулінорезистентність та гіперінсулінемія. В літературі відсутні відомості про вміст інсуліну в крові хворих на ІХС в залежності від розповсюдженості та виразності ангіографічно задокументованого ураження коронарних артерій.

Все вищесказане обумовлює актуальність даного дослідження, метою якого було підвищити ефективність інтервенційної реваскуляризації міокарда та оптимізувати її віддалені наслідки у хворих коронарним атеросклерозом з порушенням вуглеводного обміну.

Дані, наведені у літературному огляді, частково використані во всіх публікаціях здобувача.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал та дизайн дослідження

В дане дослідження були включені 725 хворих, які проходили стаціонарне лікування з діагнозом ІХС в ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» і ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 2008 по 2015 рр.

Кількісний розподіл хворих на ІХС, включених до різних частин дослідження, представлений на рис.2.1.1.

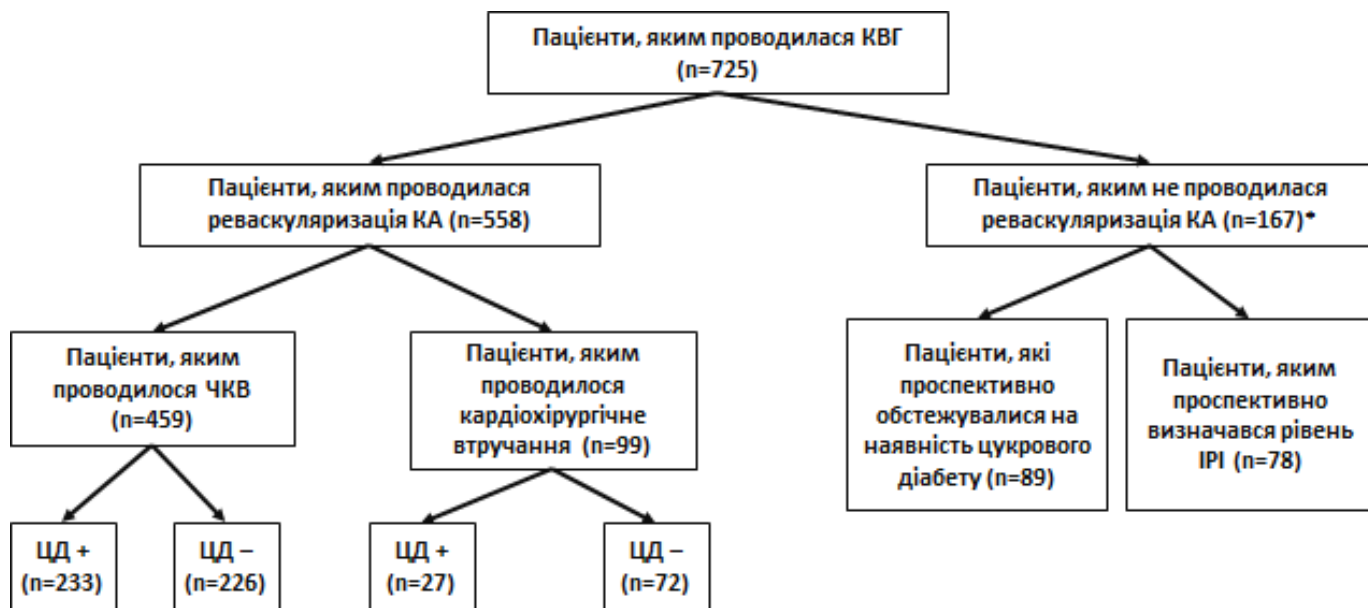


Рис.2.1.1. Кількісний склад хворих на ІХС, включених до різних частин дослідження

Примітки: * - втручання не проводилося в рамках даного дослідження; КВГ – коронаровентрикулографія; ІРІ – імуно-реактивний інсулін; ЦД+ - виявлене порушення вуглеводного обміну; ЦД- - відсутнє порушення вуглеводного обміну; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Дані про середній вік, масу тіла та статевий склад хворих представлені у відповідних розділах роботи. У всіх хворих діагноз ІХС був підтверджений ангіографічно. В якості лікування коронарного атеросклерозу цим хворим проводились ЧКВ чи КШ.

Дослідження хворих на ІХС з різним ступенем ураження коронарних артерій включало обстеження пацієнтів під час лікування в стаціонарі до і після проведення реконструктивного втручання на коронарних артеріях. Ретроспективне дослідження включало в себе аналіз, історії хвороб і даних ангіографії коронарних артерій у пацієнтів з підтвердженим діагнозом цукрового діабету і хворих без порушень вуглеводного обміну, яким проводилась коронарографія з або без ЧКВ, а також були проаналізовані історії хвороб пацієнтів, котрим проводилась КШ з чи без втручань на клапанах серця. Катамнез цих пацієнтів визначали шляхом збору інформації методом анкетування.

До частини дослідження були включені хворі без ЦД, яким проводилась ангіографія і визначення вмісту інсуліну в плазмі крові без про- чи ретроспективного аналізу.

Критеріями включення пацієнтів в різні частини дослідження слугувало наступне:

- вік 40-80 років;
- коронарографічно підтверджений коронарний атеросклероз при наявності по меншій мірі одного гемодинамічно значимого порушення;
- проведена реваскуляризація міокарда (ЧКВ чи КШ);
- інформована згода на участь у дослідженні.

Критерієм виключення хворих з дослідження була наявність хронічної ниркової чи печінкової недостатності.

Одержані кількісні та якісні ангіографічні характеристики коронарного атеросклерозу у хворих співставлялися з характеристиками їх вуглеводного обміну; за рівнем глюкози та інсуліну в плазмі крові (натщесерце і після

навантаження глюкозою) визначали наявність ЦД, переддіабету, інсулінорезистентності.

У всіх хворих проводився збір анамнезу та аналіз наявної медичної документації, проводився фізикальний огляд із аускультацією, вимір артерального тиску (АТ) (іноді – добове моніторування АТ) за методом Короткова, а також клінічне та біохімічне дослідження крові та сечі.

Діагноз “ІХС, стенокардія напруги” виставлявся на підставі наявності типових скарг на біль чи дискомфорт за грудиною, з можливою іррадіацією в ліве плече, передпліччя, ліву половину шиї чи нижньої щелепи, болі виникають при фізичному навантаженні (ходіння, підйом сходами). При цьому біль/дискомфорт швидко (протягом менш 5 хв) вщухає після сублінгвального прийому нітратів у вигляді таблетки чи спрею. Функціональний клас (ФК) стенокардії напруги визначався згідно класифікації Канадського товариства кардіологів. При цьому I ФК мав місце у пацієнтів з виникненням нападів стенокардії тільки при фізичному навантаженні, вище за звичайне (швидке ходіння чи підйом сходами, біг); II ФК – при виникненні ангінозної болі під час ходіння середнім темпом більш ніж 500 м, підйомі сходами вище 1 поверху; III ФК – при наявності стенокардитичних скарг під час ходіння на дистанцію 100-500 м, підйом сходами на 1 поверх; IV ФК – при нападах стенокардії під час прогулянки менш ніж 100 м чи підйомі сходами менше 1 поверху.

Лабораторні методи дослідження.

Клінічний аналіз крові проводили із використанням аналізатора “CELL-DYN Ruby Abbott Diagnostics (США) та з тест-наборами Abbott (США). Визначали кількість еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів, лейкоцитів, а також лейкоцитарну формулу та ШОЕ.

Загальний аналіз сечі проводили на автоматичній системі уриноаналізу і Q200 System, яка складалася з автоматичного аналізатора для мікроскопії сечі та автоматичного аналізатора хімічного складу сечі AX 4030 фірми Iris Diagnostics (США).

Біохімічний аналіз крові проводили за допомогою аналізатора ARCHITECTC-8000 AbbottDiagnostics (США) з використанням тест-наборів Abbott (США). На основі біохімічного аналізу крові, крім показників вуглеводного обміну, визначали рівні печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ, лужної фосфатази), КФК, креатинину, сечовини, сечової кислоти, калію, натрію, загального білірубіну, С-реактивного білка в сироватці крові. Крім того, використовуючи таку ж апаратуру, визначали ліпідограну крові, котра включала показники вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у сироватці крові, а також індекс атерогенності.

Дослідження вуглеводного обміну. Хворим проводилося визначення вмісту глюкози в плазмі крові натщесерце стандартним ортотолуїдиновим методом; одночасно з цим проводився забір крові для визначення глікованого гемоглобіну (HbA1c) за методом іонообмінної хроматографії на мікроколонках фірми “BoehringerMannheim” (Австрія). Для визначення імунореактивного інсуліну в плазмі крові використовували ензімопов’язаний імуносорбентний аналіз (ELISA) за допомогою тест-системи EIA-2935, InsulinELISA виробництва фірми “DRG-Diagnostics”(Німеччина). Аналіз проводився на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НМАПО ім. П. Л. Шупика (група імунології).

Чутливість тканин до інсуліну визначалась шляхом оцінки показника НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який є індексом інсулінорезистентності. У пацієнтів проводили визначення вмісту глюкози в крові натще та рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плазмі крові. Ступінь вираженості інсулінорезистентності розраховували за індексом НОМА [127]

за формулою

$$\text{НОМА} = \text{Глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{ІРІ (мкОД/мл)} / 22,5$$

Референтним вважали показник НОМА менше 2,77.

Хворим проводився пероральний тест на толерантність до глюкози, згідно стандартної методики. Через 12-14 годин після останнього прийому їжі хворим пропонувалося випити 75 г глюкози, розчиненої в 100-150 мл води протягом 3-5 хв. Забір крові з вени для визначення вмісту глюкози проводився через 2 години після вживання глюкози. В період проведення тесту було виключено паління, вживання їжі та води, фізичні навантаження.

Референтними значеннями для рівня глюкози в плазмі крові натщесерце є показники 3,5-5,5 ммоль/л; після навантаження глюкозою – <7,8 ммоль/л; рівень HbA1c – 4,7 – 5,7 %; рівень інсуліну – 0-17 мМЕд/мл. Критеріями переддіабету були рівні глюкози в плазмі крові натщесерце в межах 5,6-6,9 ммоль/л; глюкози в плазмі крові після навантаження – 7,8-11,0 ммоль/л; рівень HbA1c – 5,7-6,4 %. Критеріями ЦД вважаються рівні глюкози в плазмі крові натщесерце більше 7,0 ммоль/л; глюкози після навантаження >11,1 ммоль/л; HbA1c>6,5 %.

Інструментальні методи дослідження

Пацієнтам проводилась *електрокардіографія* з використанням 12-канального електрокардіографа фірми Schiller. Електрокардіограма (ЕКГ) оцінювалася за такими параметрами як ритм, частота серцевих скорочень, електрична вісь серця, порушеннями провідності (PQ/PR, QRS, QT), зміни сегменту ST і зубця T. Інтерпретація результатів проводилася згідно “Рекомендаціям по стандартизації та інтерпретації електрокардіограм” Американської асоціації серця [128].

Хворим проводилися ЕКГ-проби з дозованим фізичним навантаженням, які дозволяють виявляти скриті форми порушень серцевого ритму, латентну стабільну стенокардію з визначенням її функціонального класу, латентну форму артеріальної гіпертензії, транзиторні блокади різного ступеня та ін.

В даній роботі застосовувався тредміл-тест (ЕКГ-проба з дозованим фізичним навантаженням). Тредміл-тест проводився на ергометрі

TREDMILLERGOMETERINTERTRACK 8100 фірми Schiller, вживаючи протокол Брюса (табл. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1.

Протокол проведення тредміл-тесту (протокол Брюса)

Ступень	Швидкість, км/год	Кут нахилу, %	Тривалість ступеня, хв
1	2,7	10	3
2	4,0	12	3
3	5,5	14	3
4	6,8	16	3

Після реєстрації ЕКГ у спокою і початку ходіння у звичлому для хворого темпі безперервно продовжувалася реєстрація ЕКГ та АТ під час навантаження. Через кожні 3 хв змінювався кут нахилу бігової доріжки та пришвидшувався темп ходіння, тобто відбувалася дозоване збільшення фізичного навантаження (табл. 2.1.1). Проба починалася з мінімального навантаження – 1,8-2,0 MET (1 MET або метаболічний еквівалент дорівнюється 1,2 калорій/хв чи 3,5-4,0 мл спожитого кисню за хвилину на 1 кг маси тіла. Оцінювали толерантність до фізичного навантаження, наявність ЕКГ-ознак індукованої ішемії міокарда, появу порушень ритму і провідності, та реакції АД на фізичне навантаження. Інтерпретація результатів тесту відповідала “Рекомендаціям по стандартизації та інтерпретації електрокардіограм” Американської асоціації серця [128, 129] з оцінки тестів з фізичним навантаженням. Критеріями позитивності тесту на індуковану ішемію міокарда була поява в період зростаючого навантаження чи в період відновлення косонизхідної або горизонтальної депресії сегменту ST більш 1 мм на 60-80 мс від точки j, мінімум у двох сусідніх відведеннях, або наявність косовисхідної депресії сегмента ST більш 2 мм на 60-80 мс від точки j. За протоколом досліджень результати встановлення діагнозу та

лікування коронарного атеросклерозу визначались на основі результатів тесту з фізичним навантаженням та ехокардіографії.

Ехокардіографія. Трансторакальне ультразвукове дослідження серця проводилося за допомогою ультразвукового сканера PhilipsiE 33 та трансторакального секторального датчика X5-1 (5 МГц). Протокол дослідження включав оцінку лінійних розмірів міжшлункової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), діаметрів кілець мітрального та аортального клапанів, розміру синусів Вальсальви, ST-сполучення та восхідної аорти, розмірів порожнин обох шлуночків у кінці діастоли, розміру лівого передсердя у кінці систоли, вимір фракції викиду ЛШ за методом Симпсона, оцінку кількісних показників кровотоку через атріовентрикулярні клапани, клапани аорти та легеневої артерії, вимір систолічного тиску в правому шлуночку (ПШ) шляхом оцінки транстрикуспідальної регургітації. Інтерпретація результатів проводилася згідно “Рекомендаціям по ехокардіографічній оцінці порожнин серця” [Yargetal., 2015] [130].

Коронарна ангиографія. Коронарографія та процедури реваскуляризації (ЧКВ чи КШ) виконувались із застосуванням ангиографічної апаратури PhilipsALLURAXPERFD 10F і SiemensAXIOMArtisDFS. Будь-яка катетеризація артерій серця – діагностична чи лікувальна – починається із доступу до магістральної артерії верхньої (трансрадіальний) чи нижньої (трансфеморальний) кінцівок. При трансфеморальному доступі ангиографія коронарних артерій виконувалася із використанням катетерів Judkinsleft, Judkinsright з величиною коліна 3,5-4 см і діаметром 6 F. Ліва вентрикулографія виконувалась шляхом катетеризації ЛШ ретроградно через аортальний клапан катетером Pigtail. У випадку доступу через праву радіальну артерію катетеризація вічків коронарних артерій виконувалась за допомогою катетера OptitorqueTiger 6F. Після катетеризації вічка однієї з артерій в артерію вводилась контрастна речовина та виконувалась ангиографія у стандартних і додаткових ангиографічних проекціях з обов’язковою зйомкою артерій в ортогональних проекціях. До стандартного

протокола процедури входили наступні агіографічні проекції. Для лівої коронарної артерії (ЛКА) – передньо-задня (AP); права передня коса 30^0 (RAO 30^0); права передня коса 60^0 з краніальним нахилом підсилювача зображення 30^0 (RAO 60^0 , CRAN 30^0); краніальна 30^0 (CRAN 30^0); каудальна 30^0 (CAUD 30^0); ліва передня коса 60^0 з каудальною ануляцією 30-45 0 (проекція “павук”); ліва бокова проекція (LAO 90^0). Для правої коронарної артерії (ПКА) – ліва передня коса 30^0 (LAO 30^0), краніальна 30^0 (CRAN 30^0) і ліва бокова проекція (LAO 90^0). Ліва вентрикулографія виконувалася у проекції RAO 30^0 .

Комплексний аналіз коронарограм. Ангіографія дозволяє визначити кількість уражених коронарних артерій та кількість уражень в кожній із артерій, локалізацію атеросклеротичних уражень в коронарному руслі та особливості їх локалізації, а також провести оцінку морфологічного стану виявлених атеросклеротичних уражень.

Для класифікації локалізації уражень коронарних артерій використовували їх сегментарну класифікацію згідно Bypassangioplastyrevascularizationinvestigation (BARI). При цьому передня міжшлункова та обгинаюча гілки розділялися на проксимальну, середню і дистальну частини (LADp, LADm, LADd, LCxp, LCxm, LCxd, відповідно). ПКА також розділялася на проксимальний, середній та дистальний відділи (RCAp, RCAm, RCAd). До гілок ЛКА відносилися: септальні та діагональні гілки LAD, гілки тупого краю (OM), задньо-бокові гілки (PLA), при наявності проміжна гілка (RI), задня міжшлункова гілка (при лівому типі коронарного кровотоку) (LPDA). До гілок ПКА належали гілка синусового вузла, конусна гілка, право шлункові гілки, гілки гострого краю (AM), задня міжшлункова гілка (при правому або змішаному типах коронарного кровотоку) (RPDA). Тип коронарного кровотоку класифікувався як правий при відходженні PDA і як мінімум однієї PLA від дистального відділу ПКА, як лівий – при відходженні PDA від дистального відділу LCx, як змішаний – при відходженні PDA від дистального відділу ПКА, а всіх PLA – від

дистального відділу ЛСх. Тяжкість ураження коронарних артерій оцінювалась згідно ступеня звуження внутрішнього просвіту відносно прилеглих неуразених відділів судини, вираженій у відсотковому співвідношенні 2.1.2. Виділяли не значимі ураження (менш 50 %), невеликі (50-70 %), помірні (70-90 %), тяжкі (більш 90 %), тотальна оклюзія (100 %). Біфуркаційні ураження також класифікувалися згідно класифікації Medina.

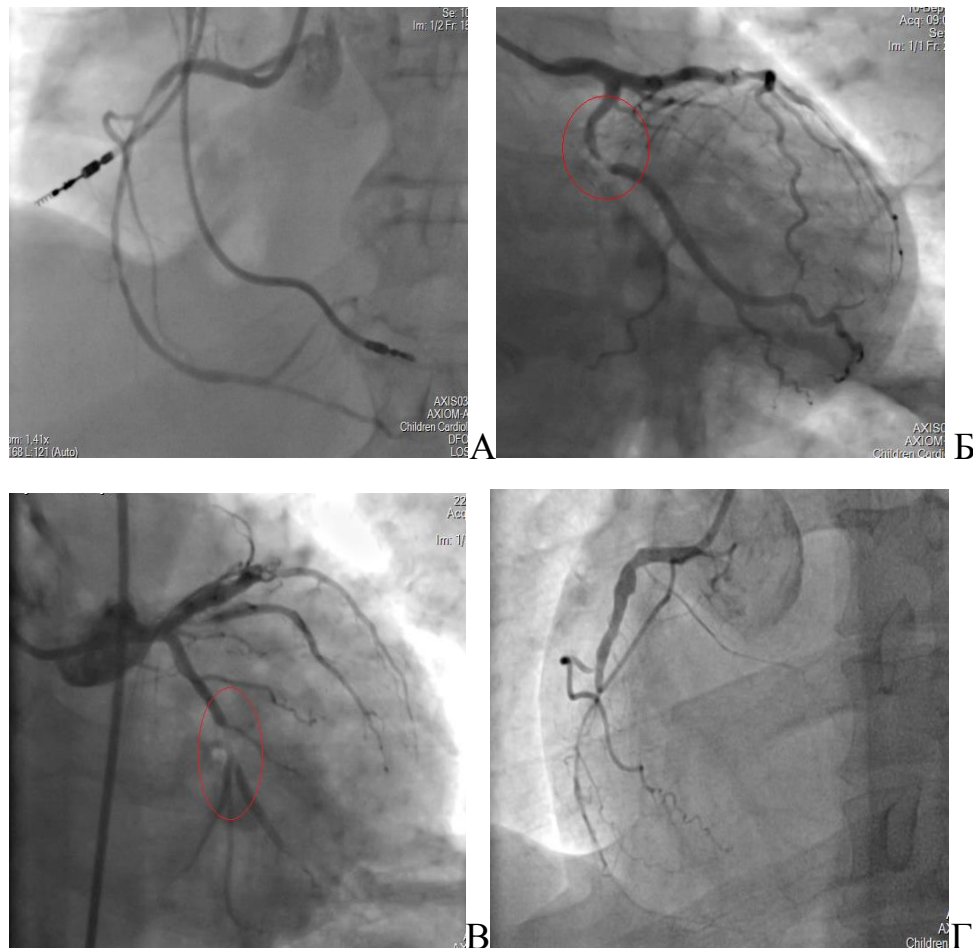


Рис. 2.1.2. Різний ступінь ураження коронарних артерій: А – значимий стеноз; Б – виражений стеноз; В – критичний стеноз, функціонуюча оклюзія; Г – тотальна оклюзія.

2.2. Методи реваскуляризації міокарда

Інтервенційна реваскуляризація – черезшкірне коронарне втручання. Основа техніки інтервенційної реваскуляризації міокарда як при хронічній, так і при гострій формах ішемічної коронарної хвороби,

складається з механічного руйнування атеросклеротичної бляшки, яка розташована в коронарній артерії, із застосуванням катетеризації коронарних артерій з дистальних доступів (феморального або радіального) під рентген-контролем за допомогою ангіографічної рентгенівської апаратури. Механічну ангіопластику на сьогоднішній час в переважній більшості випадків доповнюють коронарним стентуванням: імплантацією металічного каркасу (із можливістю виділення лікарських речовин в судинну стінку або без такого) до сегменту коронарної артерії, в якому проведено руйнування бляшки. ЧКВ складається із наступних етапів: 1 – пункція периферичної артерії; 2 – послідовна катетеризація коронарних артерій і коронарографія; 3 – комплексний аналіз коронарограм і 4 – лікувальний етап. В нашій роботі показанням до проведення ЧКВ була наявність гемодинамічно значимого ураження коронарних артерій (стеноз за діаметром більше 50 %). При цьому, при наявності 3-х судинного ураження коронарних артерій, їх дифузних атеросклеротичних змін, додаткової клапанної патології (вираженого стенозу або недостатності аортального чи мітрального клапанів дегенеративного генезу, або як мінімум помірної функціональної мітральної недостатності), перевага віддавалася реваскуляризації шляхом КШ. Для катетеризації вічка ЛКА при ЧКВ застосовували трансфеморальний доступ, провідникові катетери Launcher (Medtronic), Judkinsleft чи EBU (Terumo) із зовнішнім діаметром 6 F. Для катетеризації вічка ПКА застосовували провідниковий катетер Judkinsright (Terumo). За необхідністю проводили переддилатацію місця стенозу балонним катетером із роздуттям до діаметру в співвідношенні до діаметру нативної судини 1:1. Для стентування місця ураження системою вибору були коронарні стент-системи Nobori (Terumo), BiomatrixFlex (Biosensors) або Koname (Terumo). Постдилатація балонним катетером проводилася на розсуд оператора при ознаках неповної аппозиції стенту. Імплантація стентів із лікарським покриттям (СЛП) виконувалася за ангіографічними показниками. Такими вважались наявність стенозів в артеріях малого діаметру, наявність довгих стенозів. Клінічним показником

до імплантації СЛП є наявність супутнього ЦД. В даній роботі всього було встановлено 156 СЛП (кобальт-хромові стент-системи з покриттям біолімумом, серолімумом чи зотаролімумом).

Коронарне шунтування. Операція КІШ складалася з наступних етапів:

1) доступ до серця, який здійснювався зазвичай шляхом серединної стернотомії, а потім виконувався розріз перикарду; 2) відокремлювали ліву маммарну артерію (при необхідності реваскуляризації LAD), великі підшкірні вени із обох гомілок (при необхідності реваскуляризації LCx та/або ПКА); 3) підключали штучний кровообіг шляхом канюляції аорти та вушка правого передсердя; 4) перетискалася аорта з холодовою гіперкаліємічною кров'яною кардіоплегією; 5) аутовенами проводили шунтування при необхідності RCAd, PDA, PLA, OM, RI; маммарною артерією шунтували LADm; 6) проводили профілактику повітряної емболії так знімали затиск з аорти; 7) нашивалися проксимальні аорто-венозні анастомози; 8) відключали штучний кровообіг, проводили гемостаз; 9) проводили деканюляцію; 10) до обох плевральних порожнин підводили дренажі, стернотомічний розріз ушивали сталевими швами.

2.3. Статистична обробка даних

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica та Microsoft Excel 2010. Результати подано як середнє арифметичне $\pm$ стандартна похибка ($M \pm m$, n - число вимірювань). Достовірність результатів оцінювалась за допомогою t - критерія Ст'юдента. При величині $p < 0,05$ різниця середніх значень приймалася за достовірну. Для визначення корелятивних зв'язків між окремими показниками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та методи кореляційно-регресійного аналізу [131].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

3.1. Клінічна характеристика пацієнтів із ішемічною хворобою серця

В дослідження стану вуглеводного обміну у пацієнтів з ангіографічно підтвердженим ураженням коронарних артерій різного ступеня нами було включено 89 хворих, які спостерігалися у відділі інтервенційної кардіології та рентгенхірургії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України з 2010 по 2015 рр. Розподіл пацієнтів за статтю представлений на рис. 3.1.1.



Рис. 3.1.1. Розподіл пацієнтів, хворих на ІХС, за статтю

Як видно із даних рис. 3.1.1, обидві статі були майже порівну представлені у дослідженні. Дещо більшу кількість чоловіків можна пояснити більшою схильністю чоловічої статі до розвитку ішемічної хвороби серця.

Середній вік пацієнтів складав $62,3 \pm 4,5$ років. Серед осіб жіночої статі середній вік був дещо більший за середній вік чоловіків ($68,4$ проти $60,4$ роки).

Всі пацієнти були госпіталізовані для проведення планової коронарографії у зв'язку з отриманням клініко-анамнестичних даних та даних інструментальних методів дослідження, які вказували на наявність ішемічної хвороби серця. Скарги пацієнтів представлені в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Характеристика скарг пацієнтів

Скарги	Кількість хворих (n=89)	
	n	%
Ангінозні болі*, що з'являлися лише при надмірному фізичному навантаженні**	6	$6,7 \pm 2,7$
Ангінозні болі, що з'являлися при помірній ходьбі понад 500 м, підйомі по сходах вище 1 поверху	24	$27,0 \pm 4,7$
Ангінозні болі, що з'являлися при помірній ходьбі 100-500 м, підйомі по сходах на 1 поверх	56	$62,9 \pm 5,1$
Ангінозні болі, що з'являлися при помірній ходьбі менше 100 м, підйомі по сходах нижче 1 поверху, інколи – болі в спокою менше 10 хв	3	$3,4 \pm 1,9$

Примітки: * – біль/дискомфорт в ділянці грудної клітки ретростернально із можливою іррадіацією в ліву руку, ліве плече або ліву половину нижньої щелепи, відчуття задухи. Скарги виникали при фізичному навантаженні та зникали впродовж терміну до 5 хвилин при переході в стан спокою або після прийому нітрогліцерину сублінгвально.

** – біг, швидка хода, заняття спортом, швидкий підйом сходами.

Як видно із даних таблиці 3.1.1, абсолютну перевагу у хворих на ІХС, які були включені до дослідження, мали за частотою скарги на за груди́нні болі, що з'являлися при ходьбі в помірному темпі на відстань 100-500 м або підйомі по сходах на 1 поверх. На основі даних скарг 6, 24, 56 та 3 пацієнтам було встановлено діагноз стенокардії напруги I, II, III та IV функціональних класів (ФК) за класифікацією Канадського товариства кардіологів, відповідно.

Супутніми скаргами також були задишка при фізичному навантаженні у 45 (50,5 %) пацієнтів, набряки на нижніх кінцівках – у 68 (76,8%) пацієнтів, у 22 (32 %) з них набряки поєднувалися з об'єктивними ознаками варикозної хвороби нижніх кінцівок. У 24 (26,9 %) хворих періодично з'являлися напади головного болю та головокружіння, інколи нудоти, шуму у вухах, які виникали на тлі різкого підвищення АТ понад 180/110 мм рт.ст. та були розцінені як ознаки кризового перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ).

Обстежені хворі мали різну тривалість скарг і симптомів ІХС (табл.3.1.2.)

Таблиця 3.1.2.

Розподіл хворих на ІХС за терміном від маніфестації симптомів ІХС

Хворі	Тривалість симптомів ІХС				
	До 1 року	1-3 роки	3-5 років	5-10 років	Більш 10 років
n	23	43	14	6	3
%	25,8	48,3	15,8	6,7	3,4

Як видно із даних табл.3.1.2, майже 1/2 пацієнтів, хворих на ІХС, мали тривалість симптомів від 1-3 років, тоді як при тривалості симптомів до 1 року за допомогою зверталася лише 1/4 всіх пацієнтів, що безумовно вказує на існуючу проблему несвоєчасного звернення пацієнта із ознаками стенокардії за кваліфікованою допомогою.

З усіх пацієнтів 47 (52,8 %) перенесли в анамнезі гостий інфаркт міокарда (ІМ). Захворюваність на ІМ у пацієнтів проаналізована на рис.3.2.

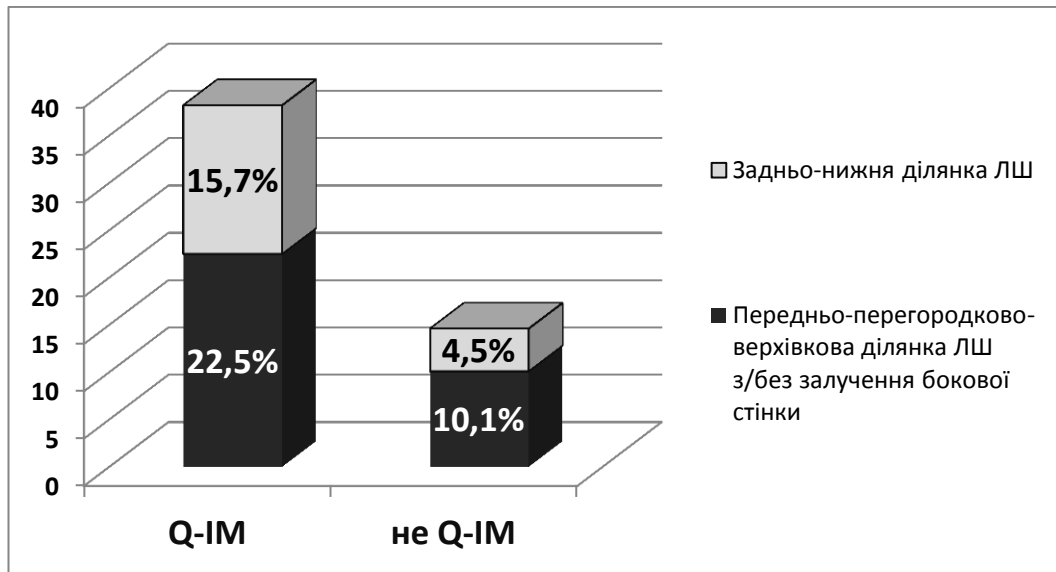


Рис. 3.1.2. Захворюваність пацієнтів на інфаркт міокарда та її структура згідно топіки ураження.

Примітки: ЛШ – лівий шлуночок; ІМ – інфаркт міокарда.

Як видно із даних рис. 3.2., майже третина учасників дослідження мала в анамнезі перенесений інфаркт міокарда в передньо-перегородково-верхівковій ділянці ЛШ, тоді як 1/5 хворих мали перенесений в минулому інфаркт міокарда ЛШ по задньо-нижній його стінці.

Аналіз поширеності ГХ у пацієнтів, які увійшли до дослідження, представлений на рис.3.1.3.

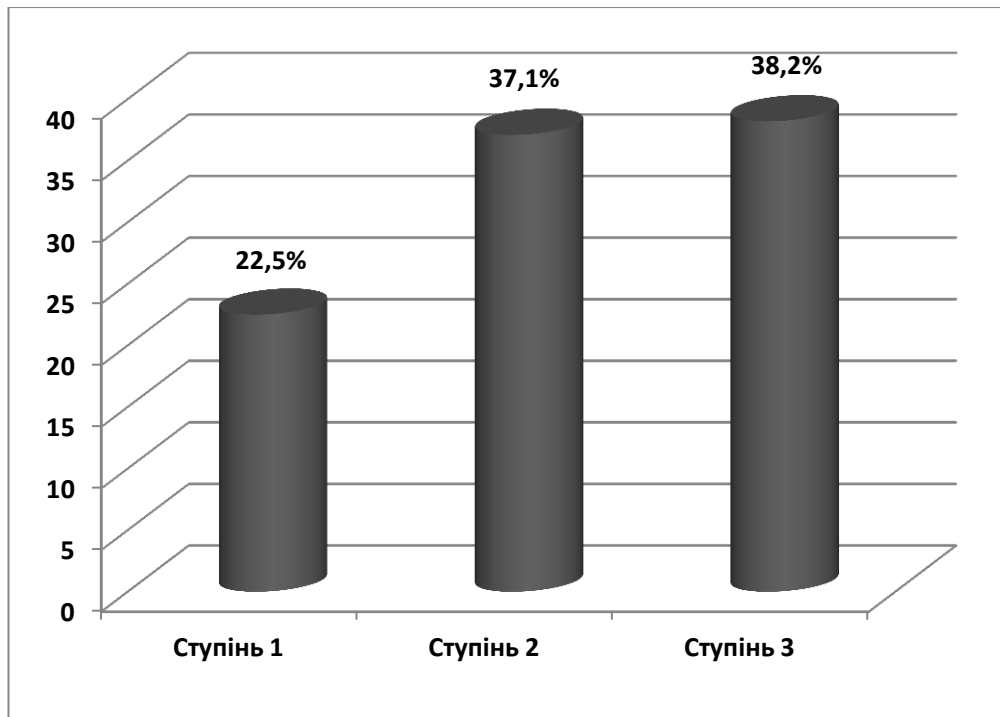


Рис. 3.1.3. Поширеність гіпертонічної хвороби різного ступеня у пацієнтів з ІХС

Як видно із даних, представлених на рис.3.3., серед хворих на ІХС переважали пацієнти зі ступенем 3 та 2 гіпертонічної хвороби, тоді як лише 22,5 % учасників дослідження хворіли на ГХ першого ступеня. Цікавим є факт, що лише 2 пацієнта не страждали на ГХ, тоді як 87 (97,8 %) учасника мали даний діагноз. Це можна пояснити значенням артеріальної гіпертензії, як фактора ризику ІХС, та прямим зв'язком між наявністю ІХС та ГХ.

Розподіл хворих на ІХС за встановленою стадією ГХ представлений в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3.

Розподіл хворих на ІХС серця за стадіями гіпертонічної хвороби

Хворі на ІХС (n=87)	Стадії гіпертонічної хвороби					
	I		II		III	
	n	%	n	%	n	%
	0	0	40	46	47	54

Як видно із даних таблиці 3.3, III стадію ГХ (сполучення з ІМ, порушенням мозкового кровообігу) мали 47 (54,0 %) з 87 хворих на ІХС та гіпертонічну хворобу, тоді як II стадію (сполучення ГХ з гіпертофією ЛШ, наявністю ІХС зі стабільним перебігом) – 46 % учасників дослідження.

Згідно даних неврологічного огляду у 39 (43,8 %) з 89 пацієнтів мала місце дисциркуляторна енцефалопатія, яка клінічно проявлялася нападами головокружіння у 18 (46,1 %) з 39, головними болями у 39 (100 %), погіршенням пам'яті у 22 (56,4 %) хворих. У 11 (28,2 %) з 39 хворих була проведена магнітно-резонансна томографія головного мозку, на якій виявили ознаки зон периваскулярної лейкомаляції, які відповідали наявності дисциркуляторної енцефалопатії.

Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі мало місце у 9 (10,1 %) пацієнтів, з яких у 6 була встановлена транзиторна ішемічна атака, тоді як у 2 хворих мав місце ішемічний інсульт з резидуальними геміпарезами.

Нами був проаналізований анамнез супутніх екстракардіальних захворювань у пацієнтів з ІХС, які увійшли до проспективного дослідження, згідно наявної медичної документації (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4.

Поширеність супутніх екстракардіальних захворювань у пацієнтів з ІХС

Супутні захворювання	Хворі на ІХС (n=89)	
	п	%
Глаукома	1	1,1
ХОЗЛ	17	19,1
Ревматоїдний артрит	1	1,1
Деформуючий остеоартроз	11	12,3
Подагра	5	5,6
Гіпотиреоз	4	4,5
Хронічне захворювання нирок	14	15,7
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	22	32,0

Як видно із даних таблиці 3.1.4, найчастішою екстракардіальною патологією була варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, тоді як хронічне

обструктивне захворювання легень та хронічне захворювання нирок посідали друге та третє місце за поширеністю.

Частота паління серед хворих складала 62 (69,7 %) з 89 обстежених, абсолютну перевагу серед яких мали чоловіки: 52 (83,8 %). Середня тривалість паління становила $18,1 \pm 2,4$ роки, а середня кількість цигарок на день – $9,4 \pm 1,2$.

Окремо нами було проаналізовано поширеність ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м^2) у пацієнтів, які увійшли до дослідження. Ожиріння було виявлене у 32 (35,9 %) хворих.

Оскільки більшість пацієнтів на момент госпіталізації знаходилась на ліпідознижувальній терапії, наявність дисліпідемій було проаналізовано нами згідно наявної медичної документації. Підвищення рівня загального холестерину сироватки крові понад 5,1 ммоль/л мало місце у 43 (48,3 %) учасників дослідження, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності понад 2,6 ммоль/л – у 69 (77,5 %), зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності менше 1,2 ммоль/л у жінок та 1,0 ммоль/л у чоловіків – у 75 (84,2 %), підвищення рівня тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л – у 60 (67,4 %), підвищення індексу атерогенності понад 3,0 – у 82 (92,1 %) пацієнтів. Загалом наявність дисліпідемії (порушення ≥ 1 показника в ліпідограмі) в анамнезі мало місце у 84 (94,3 %) хворих, що також пояснюється великим значенням порушення ліпідного обміну як фактора ризику захворювань серцево-судинної системи.

Сімейний анамнез наявності серцево-судинних захворювань у родичів першої лінії (ІХС, ІМ, ішемічний інсульт, серцева недостатність) був позитивним у 61 (68,5 %) пацієнта. Однак, дана цифра може бути дещо заниженою внаслідок гіподіагностики захворювань серця та судин у родичів.

Щодо гіподинамії, то наявність «сидячої роботи», малорухливий спосіб життя, відсутність значного фізичного навантаження мали місце у 70 (78,6 %) пацієнтів протягом в середньому $7,2 \pm 2,5$ останніх років.

Сумарний аналіз поширеності факторів ризику захворювання серця та судин представлений на рис. 3.1.4.

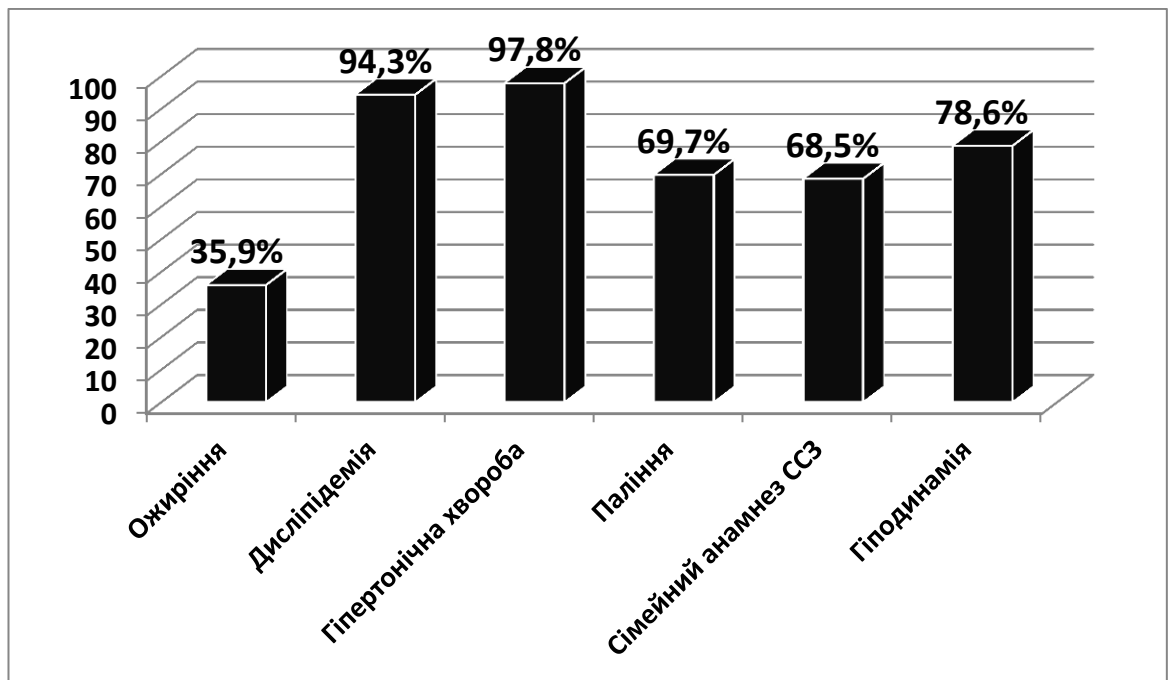


Рис. 3.1.4. Поширеність основних факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ішемічною хворобою серця
Примітки: ССЗ – серцево-судинні захворювання.

Як видно із даних рис. 3.1.4, абсолютну перевагу в поширеності факторів ризику мали гіпертонічна хвороба та дисліпідемія, тоді як гіподинамія, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань та паління були відзначені майже у 2/3 пацієнтів.

Всім пацієнтам було проведено фізикальне обстеження, що включало огляд, аускультацию серця та легень, пальпацію живота, тонометрію. Дані обстеження відображено в табл. 3.1.5. Набряки на нижніх кінцівках були найбільш поширеною знахідкою у пацієнтів. Слід зазначити, що невідповідність АТ, виміряного під час фізикального обстеження учасників дослідження, можна пояснити антигіпертензивною терапією. На основі таких клінічних ознак, як периферичні набряки, задишка при фізичному навантаженні, вибухання шийних вен, у 45 (50,6 %) пацієнтів було встановлено наявність серцевої недостатності I (у 24 хворих, 27,0 %), ІА (20

пацієнтів, 22,5 %) та ІІБ (1 пацієнт) ступеня за класифікацією Стражеска-Василенка.

Таблиця 3.1.5.

Дані фізикального обстеження пацієнтів з ІХС

Ознаки та симптоми	Хворі на ІХС (n=89)	
	n	%
Вибухання шийних вен	1	1,1
Пальпаторне збільшення печінки	23	25,8
Набряки на нижніх кінцівках	68	76,4
Тахікардія (частота пульсу понад 100/хв)	2	2,2
Неритмічне серцебиття	7	7,9
Дрібноміхурчасті хрипи в базальних відділах легень	6	6,7
Систолічний шум на верхівці, що проводиться в ліву пахвинну ділянку	38	42,7
Систолічний шум на верхівці, що проводиться на сонні артерії	18	20,2
Діастолічний шум	10	11,2
АТ 140/90-159/99 мм рт.ст.	32	36,0
АТ 160/100-179/109 мм рт.ст.	12	13,5

Класифікацію пацієнтів за функціональним класом NYHA наведено на рис.3.1.5.

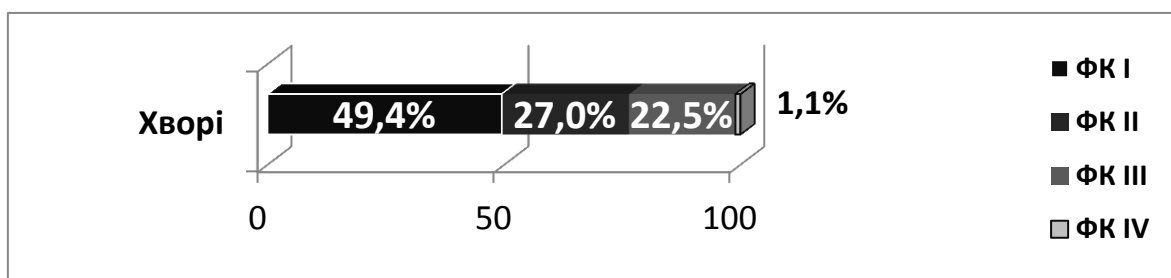


Рис. 3.1.5 Розподіл учасників дослідження за функціональним класом згідно класифікації NYHA

Як видно із даних, наведених на рис. 3.1.5, майже половина хворих не мали функціональних порушень, тоді як по $\frac{1}{4}$ пацієнтів мали II та III класи функціонального стану.

3.2. Структурно-функціональні характеристики серця у пацієнтів з ІХС

Серед інструментальних досліджень, всім хворим обов'язково проводили електрокардіографію. Як видно із даних табл. 3.2.1., у 4 пацієнтів були ознаки миготливої аритмії, яка згідно анамнезу була тривало персистуючою. У 17 (19,1%) хворих із Q-інфарктом міокарда в анамнезі були присутні патологічні Q-зубці або QS комплекси в грудних відведеннях, тоді як у 14 (15,7 %) пацієнтів дані зміни мали місце у нижніх відведеннях (II, III, aVF). Стійка елевація ST в грудних відведеннях мала місце у 7 хворих та була пов'язана із передньо-перегородково-верхівковою аневризмою ЛШ внаслідок трансмурального інфаркту міокарда в цій зоні.

Таблиця 3.2.1

Частота відхилень від нормальних показників на електрокардіограмі у хворих ІХС

ЕКГ-ознаки	Хворі на ІХС (n=89)	
	n	%
Несинусовий нерегулярний ритм з хвилями f	4	4,5
Надшлуночкові екстрасистоли	1	1,1
Шлуночкові екстрасистоли	3	3,4
Патологічні Q-зубці або QS в грудних відведеннях ± I, aVL	17	19,1
Патологічні Q-зубці або QS в II, III, aVF	14	15,7

Повна блокада правої ніжки пучка Гіса	1	1,1
Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса	2	2,2
Неспецифічні зміни T-ST* в грудних відведеннях $\pm$ I, aVL	9	10,1
Неспецифічні зміни T-ST* в II, III, aVF	4	4,5
Елевація ST в грудних відведеннях $\pm$ I, aVL	7	7,9

Примітки: * – неспецифічні зміни T-ST = негативний або згладжений зубець T, двохфазний зубець T, депресія ST.

У зв'язку із анамнестичними вказівками на порушення ритму серця у 24 (27,0 %) хворих з нормальною ЕКГ спокою, у них були проаналізовані наявні ЕКГ та у 7 пацієнтів був зафіксований напад фібриляції передсердь. Іншим 17 хворим було проведене добове моніторування ЕКГ. У 2 пацієнтів мали місце короткі (до 5 хвилин) напади фібриляції передсердь, тоді як у інших 15 була виявлена нечаста (до 5 % за добу) екстрасистолія (у 8 – надшлуночкова, у 5 – шлуночкова, у 2 – надшлуночкова та шлуночкова екстрасистолія). З 17 пацієнтів, в 11 (64,7 %) випадках було виявлено депресію сегменту ST під час нападу стенокардії напруги.

Таким чином, на основі даних анамнезу, ЕКГ та добового моніторування ЕКГ, у 4 (4,5 %) пацієнтів була встановлена тривало персистуюча форма миготливої аритмії, тоді як у 9 (10,1 %) – пароксизмальна форма фібриляції передсердь.

У 32 (35,9 %) пацієнтів перед вступом до стаціонару було проведене ЕКГ з фізичним навантаженням (у 15 – тредміл-тест, у 17 – велоергометрію). У 28 (87,5 %) з 32 хворих проба була позитивною за рахунок індукції ангінозних відчуттів, під час яких мала місце косонизхідна або горизонтальна депресія сегменту ST в середньому до $2,4 \pm 0,2$ мм, тоді як у 4 учасників дослідження проба була сумнівною за рахунок появи лівошлуночкових екстрасистол на висоті навантаження або в період відновлення.

Всім хворим перед проведенням коронарографії була призначена доплерехокардіографія. Результати аналізу представлені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2.

Аналіз даних доплерехокардіографії у хворих з ІХС

УЗ-ознака	Хворі на ішемічну хворобу серця (n=89)	
	n	%
Помірно знижена скоротливість ЛШ (ФВ ЛШ 40-54%)	20	22,5
Значно знижена скоротливість ЛШ (ФВ ЛШ <40%)	12	13,5
Розширення порожнини ЛШ (КДІ ЛШ >75 мл/м ²)	6	6,7
Сегментарні порушення скоротливості ЛШ	42	47,2
Гіпертрофія стінок ЛШ	78	87,6
Діастолічна дисфункція ЛШ I типу	57	64,0
Діастолічна дисфункція ЛШ II типу	23	25,8
Дегенеративні зміни АК	54	60,7
Дегенеративні зміни МК	45	50,6
Аортосклероз	54	60,7
Невелика аортальна недостатність	29	32,5
Помірна аортальна недостатність	4	4,5
Невеликий аортальний стеноз (середній градієнт тиску до 20 мм рт. ст)	18	20,2
Невелика мітральна недостатність	38	42,7
Помірна мітральна	14	15,7

недостатність		
Апікальна аневризма ЛШ	16	18,0
Передньо- перегородково- верхівкова аневризма ЛШ	3	3,4
Верхівковий тромб у ЛШ	1	1,1
Задньо-базальна аневризма ЛШ	1	1,1
Невелика чи помірна легенева гіпертензія (сistolічний тиск у ПШ 35-60 мм рт. ст.)	17	19,1
Розширення НПВ, порушення її спадіння на вдиху	6	6,7
Ознаки випоту в плевральній порожнині	1	1,1

Примітки: АК – аортальний клапан, ЛШ – лівий шлуночок, МК – мітральний клапан, НПВ – нижня порожниста вена, ПШ – правий шлуночок, ФВ – фракція викиду

Як видно із даних, приведених в таблиці 3.2.2, фракція викиду ЛШ була зниженою у 32 (36,0 %) учасників дослідження, при чому у 12 учасників дослідження мало місце значне зниження даного показника. На основі клініко-ультразвукових даних, з 45 хворих із ознаками серцевої недостатності (СН) у 12 (26,7 %) був виставлений діагноз СН зі значно зниженою систолічною функцією ЛШ, у 20 (44,4 %) – СН з помірно зниженою систолічною функцією ЛШ, тоді як у 13 (28,9%) пацієнтів – СН зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

Щодо сегментарних порушень скоротливості, які мали місце виключно у людей, що в минулому перенесли ІМ, то з 47 хворих сегментарні порушення скоротливості ЛШ були виявлені у 42 (89,4 %), тоді як у інших 5 пацієнтів мало місце відновлення скоротливості всіх сегментів ЛШ. Аналіз частоти

порушення скоротливості (гіпокінез, акінез, дискінез) окремих сегментів ЛШ за даними ехокардіографії представлений на рис. 3.2.1.

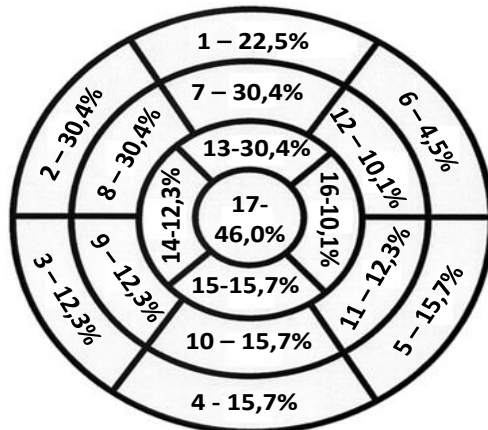


Рис. 3.2.1. Частота порушення скоротливості окремих сегментів лівого шлуночка у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця

Примітки: 1 – базальний сегмент передньої стінки; 2 – передньо-перегородковий базальний сегмент; 3 – нижньо-перегородковий базальний сегмент; 4 – базальний сегмент нижньої стінки; 5 – нижньо-боковий базальний сегмент; 6 – передньо-боковий базальний сегмент; 7 – середній сегмент передньої стінки; 8 – передньо-перегородковий середній сегмент; 9 – нижньо-перегородковий середній сегмент; 10 – середній сегмент нижньої стінки; 11 – нижньо-боковий середній сегмент; 12 – передньо-боковий середній сегмент; 13 – апікальний сегмент передньої стінки; 14 – апікальний перегородковий сегмент; 15 – апікальний сегмент нижньої стінки; 16 – апікальний боковий сегмент; 17 – верхівковий сегмент лівого шлуночка.

Як видно з цього рисунку, частота порушень відображає частоту залучення окремих стінок ЛШ в залежності від топіки інфаркту його міокарда.

Найчастішими відхиленнями від норми у пацієнтів, що увійшли до дослідження, були діастолічна дисфункція ЛШ різного ступеня (89,8 %) та гіпертрофія стінок ЛШ (87,6 %). На нашу думку, висока частота гіпертрофії стінок ЛШ у наведених пацієнтів відображає високу частоту гіпертонічної хвороби в даній популяції, тоді як частота діастолічної дисфункції, що виникає через потовщення стінок серця, також відображає частоту останньої. Таким чином, ремоделювання ЛШ внаслідок хронічного перевантаження артеріальним тиском та відповідні гемодинамічні зміни серцевого кровообігу мали вкрай високу частоту в наведеній популяції хворих.

Більш ніж у половини пацієнтів були виявлені дегенеративні зміни мітрального (кальциноз кільця, фіброз стулок) та аортального (фіброз/кальциноз стулок) клапанів. Аортосклероз мав місце у всіх хворих із дегенеративними змінами аортального клапану, що відображає спільне залучення кореня аорти та її висхідної частини у дегенеративні процеси. Вікові зміни аортального клапану призвели до його недостатності у 33 (37 %) та стенозу – у 18 (20,2 %) пацієнтів. Проте у всіх випадках зміни аортального клапану були розцінені, як такі, що не потребують оперативного втручання.

Мітральна недостатність різного ступеня була присутня у 52 (58,4 %) хворих, причому у 7 (13,4 %) пацієнтів вона мала ішемічну етіологію за рахунок симетричної рестрикції обох стулок мітрального клапану внаслідок постінфарктного ремоделювання ЛШ, у 14 (26,9 %) – ішемічну природу внаслідок асиметричної рестрикції задньої стулки мітрального клапану, у інших 31 (59,6 %) випадках – суто дегенеративну природу (фібро-еластичний дефіцит або кальциноз кільця клапану із рестрикцією стулок).

Невеликі апікальні анеризми були виявлені у 16 (18,0 %) пацієнтів, тоді як більш обширні передньо-перегородково-верхівкові анеризми ЛШ мали місце у 3 пацієнтів після перенесеного Q-інфаркту міокарда по передньо-перегородково-верхівковій ділянці ЛШ. Задньо-базальна анеризма була представлена тільки у 1 хворої, яка перенесла Q-інфаркт міокарда по задньо-нижній стінці ЛШ (рис.3.2.2.). В одному випадку передньо-перегородково-верхівкової анеризми ЛШ на ехокардіографії був візуалізований листоподібний апікальний тромб.

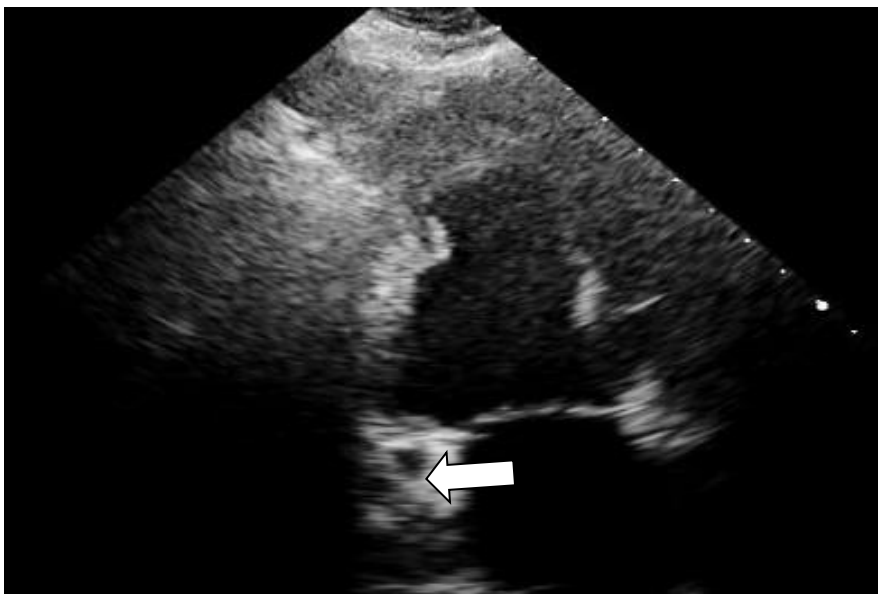


Рис. 3.2.2. Задньо-базальна аневізма (стрілка) у 62-річної пацієнтки після Q-інфаркту міокарда по задньо-нижній стінці лівого шлуночка

При вимірюванні систолічного тиску в правому шлуночку у хворих методом оцінки транстрикуспідальної регургітації нами було встановлено наявність легеневої гіпертензії у 17 (19,1 %) випадках, всі з яких існували на тлі тривалого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. В середньому систолічний тиск в ПШ складав $45,3 \pm 4,6$ мм рт. ст. У 6 з цих пацієнтів також мало місце розширення нижньої порожнистої вени понад 2,1 см. У 1 пацієнта із вираженою хронічною серцевою недостатністю (клас VI за NYHA) також був присутній випіт у плевральній порожнині.

3.3. Медикаментозне лікування хворих із ураженням коронарних артерій

Медикаментозна терапія під час вступу до стаціонару представлена в таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1.

Терапія хворих з ІХС, які увійшли до дослідження, на час вступу до
стаціонару

Фармакологічний препарат	Хворі на ІХС (n=89)	
	п	%
1	2	3
Аспірин	89	100
Клопідогрел	5	5,6
Розувастатин	58	65,1
Аторвастатин	31	34,8
Бісопролол	39	43,8
Небіволол	20	22,5
Карведілол	21	23,6
Метопролол	7	7,9
Раміприл	29	32,6
Еналаприл	18	20,2
Периндоприл	31	34,8
Валсартан	11	12,4
Амлодипін	12	13,5
Лерканідипін	6	6,7
Гідрохлортіазид	7	7,9
Торасемід	1	1,1
Спіронолактон	8	9,0
Еплеренон	3	3,4
Варфарин	7	7,9
Ривароксабан	3	3,4
Дабігатран	3	3,4
Препарат калію	1	1,1
Дігосин	1	1,1

1	2	3
Аміодарон	6	6,7
Соталол	2	2,3
Ізосорбїду динїтрат у пролонгованій формі	29	32,6
Спрей або таблетки нітрогліцерину сублінгвально за потреби	88	98,9

Як видно із даних таблиці 3.3.1., всі пацієнти приймали аспірин в дозі 75-100 мг на добу. Поміж хворих із постінфарктним кардіосклерозом 5 (5,6 %) приймали клопїдогрел (75 мг на добу) у зв'язку із терміном після інфаркту міокарда менше 12 місяців. Всі учасники дослідження вживали статини: розувастатин в дозі 5-40 мг на добу або аторвастатин в дозі 10-80 мг на добу в залежності від контролю дисліпідемії. Що стосується бета-блокаторів, то 100 % пацієнтів приймали даний клас препаратів із антиангінальною, кардіопротекторною та антигіпертензивною метою, у випадку миготливої аритмії – з антиаритмічною метою або для контролю частоти серцевих скорочень: бісопролол 2,5-5 мг на добу зранку, небіволол 2,5-5 мг на добу зранку, карведілол – 6,25-12,5 мг 2 рази на добу, соталол 40-80 мг 2-3 рази на добу або метопролол 12,5-50 мг 2 рази на добу. Для лікування симптомів серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, запобігання ремоделювання ЛШІ всі хворі приймали блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту або рецепторів ангіотензину II, доза яких встановлювалась за артеріальним тиском або переносимістю препарату. Серед пацієнтів у 12 із значно зниженою скоротливістю ЛШІ були призначені інгібітори альдостерону в дозі 25-50 мг на добу. Антикоагулянти (варфарин за МНВ 2-3, дабігатран 110-150 мг 2 рази на добу або ривароксабан 15-20 мг 1 раз на добу) були призначені пацієнтам із миготливою аритмією для попередження ішемічного інсульту. З антиаритмічною метою або з метою контролю частоти серцевих скорочень у пацієнтів із недостатнім ефектом від

вживання бета-блокаторів, додатково призначався аміодарон 200 мг 1 раз на добу, а в одному випадку – дігосин 250 мкг 1 раз на добу. Симптоматично призначалися нітрати пролонгованої дії (спрей або для сублінгвального прийому).

3.4. Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та корекція виявлених порушень

Всім хворим під час госпіталізації проводилася коронарографія. Лівий тип коронарного кровообігу був виявлений у 11 (12,3 %) пацієнтів, тоді як у решти (87,7 %) – правий тип. Аналіз частоти гемодинамічно значимих уражень (понад 50 %) окремих сегментів коронарних артерій та їх топіки представлений в таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Частота ураження окремих сегментів коронарних артерій у пацієнтів з ІХС

Сегмент коронарних артерій	Хворі на ІХС (n=89)	
	n	%
1	2	3
Стовбур лівої коронарної артерії	7	7,9
Проксимальний сегмент ПМШГ	37	41,6±5,2
Середній сегмент ПМШГ	48	53,9±5,3
Дистальний сегмент ПМШГ	7	7,9±2,9
Перша діагональна гілка	6	6,7±2,7
Друга діагональна гілка	1	1,1±1,1
Проксимальний сегмент огинаючої гілки	23	25,8±4,6
Середній сегмент огинаючої гілки	4	4,5±2,2
Перша гілка тупого краю	11	12,4±3,5
Друга гілка тупого краю	7	7,9±2,9
Проксимальний сегмент правої коронарної	27	30,3±4,9

артерії		
1	2	3
Середній сегмент правої коронарної артерії	17	19,1±4,2
Дистальний сегмент правої коронарної артерії	7	7,9±2,9
ЗМШГ	6	6,7±2,7
Задньо-латеральна гілка	2	2,3±1,6

Примітки: ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії, ЗМШГ – задня міжшлуночкова гілка.

За кількістю уражених артерій, пацієнти були поділені на 4 групи: із інтактними коронарними судинами, із одно-, дво- та трьохсудинними ураженнями. В останні три групи входили пацієнти в залежності від наявності уражень в басейні однієї чи більше з трьох основних гілок: передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, згинаючої артерії та правої коронарної артерії. Розподіл пацієнтів за належністю до представлених груп наведений на рис. 3.4.1.



Рис. 3.4.1. Розподіл пацієнтів за кількістю уражених гілок коронарних артерій.

Як видно із даних, наведених на рис. 3.4.1., найчастішими були односудинні та двосудинні ураження коронарних артерій – у 1/3 та 2/5

пацієнтів, відповідно. Коронарні артерії без гемодинамічно значимих уражень були виявлені у 5 пацієнтів, яким не було проведено ЕКГ з фізичним навантаженням перед вступом до стаціонару, та у 2 пацієнтів із сумнівним результатом ЕКГ з фізичним навантаженням.

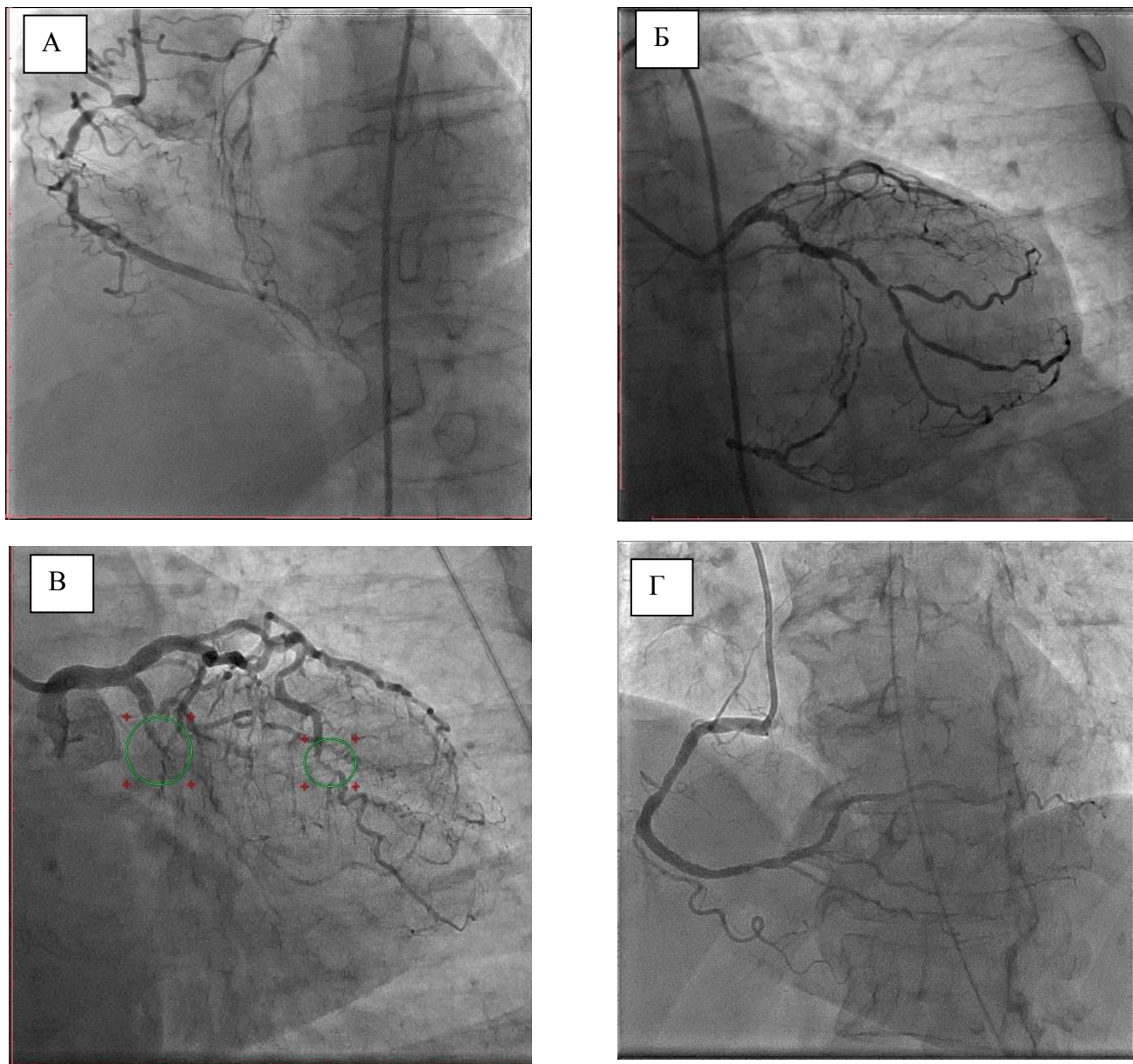


Рис. 3.4.2. Ураження коронарних артерій: А – односудинне; Б – двосудинне; В, Г – трьохсудинне ураження (оклюзія ПМЖВ, стеноз ОГ, оклюзія правої коронарної артерії)

Нами також було розраховано показник сумарного ураження коронарних артерій у всіх пацієнтів, для чого вираховувалася сума балів (по

1 балу за кожне ураження коронарних артерій). Розподіл середнього показника балів в кожній групі пацієнтів наведено в таблиці 3.4.2.

Таблиця 3.4.2.

Середні значення показника сумарного ураження коронарних артерій у пацієнтів різних груп

Група пацієнтів	Показник сумарного ураження коронарних артерій (бали)
Односудинне ураження (n=27)	1,1±0,1
Двосудинне ураження (n=37)	2,4±0,23
Трьохсудинне ураження (n=18)	3,5±0,3

Для дослідження зв'язку порушення вуглеводного обміну та вираженості уражень коронарних артерій, нами було введено сумарний показник ступеня ураження коронарних артерій. Дане значення розраховувалося як сума балів згідно оцінки ступеня ураження кожного сегменту коронарних артерій, де 50-69 % відповідало 1 балу, 70-89 % – 2 балам, 90-99 % – 3 балам, а оклюзія – 4 балам. Середні значення сумарного показника ступеня ураження коронарних артерій наведено в таблиці 3.4.3.

Таблиця 3.4.3.

Середні значення сумарного показника ступеня ураження коронарних артерій

Група пацієнтів	Сумарний показник ступеня ураження коронарних артерій (бали)
Односудинне ураження (n=27)	2,3±0,1
Двосудинне ураження (n=37)	5,2±0,4
Трьохсудинне ураження (n=18)	11,5±0,9

З усіх 86 пацієнтів із стенозуючими ураженнями коронарних артерій, у 76 (91,4 %) випадках було проведене ЧКВ. У 7 пацієнтів із стенотичними ураженнями 50-69 % за діаметром була призначена медикаментозна терапія. Загалом було встановлено 156 коронарних стентів із лікарським покриттям

(кобальт-хромових стент-систем із покриттям біолімумом чи сіролімумом) та проведено 42 черезшкірні транслюмінальні коронарні ангіопластики. У всіх випадках було досягнуто задовільного ангіографічного результату (приклад на рис. 3.4.2.).

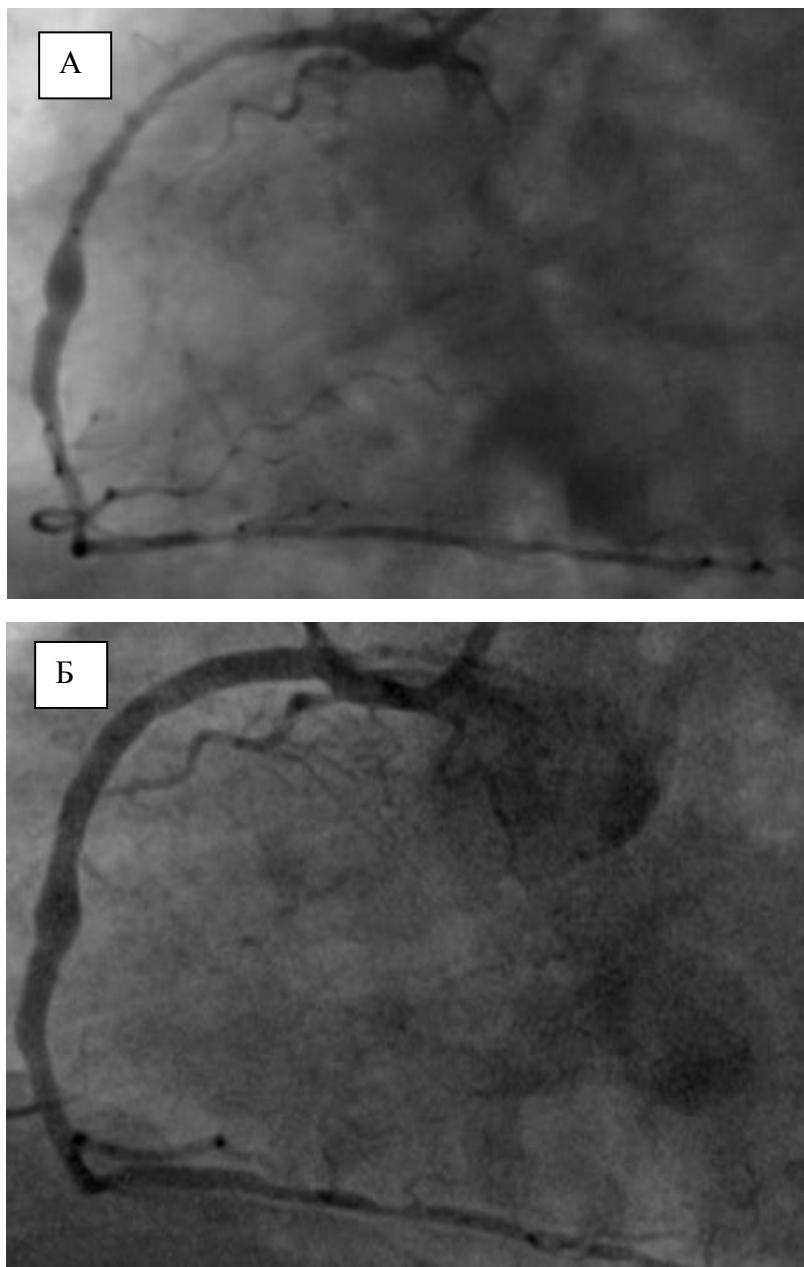


Рис. 3.4.2. Динаміка ангіографічної картини правої коронарної артерії у пацієнта М. (50 років) до (А) та після (Б) реваскуляризації із застосуванням черезшкірного коронарного втручання.

У всіх випадках після ЧКВ хворим була призначена подвійна антитромбоцитарна терапія (аспірин+клопідогрел або тікагрелор) на 6

місяців із подальшою відміною клопідогрелю. При наявності антикоагулянтної терапії на 6 місяців призначався клопідогрел разом із антикоагулянтом із подальшим переходом на антикоагулянт + аспірин.

Як вказує Р. Serruys, DES – це не тільки спосіб боротьби із рестенозами, а це – новий спосіб лікування ІХС [132].

Наводимо приклад стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ЛКА). Пацієнт М. (42 роки), маса тіла 158 кг. В анамнезі – гострий не Q-інфаркт міокарда по задньо-нижній стінці лівого шлуночка (ЛШ). Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., Р4. СН II А, NYHA III. Цукровий діабет 2 типу. На коронарограмі: оклюзія передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) ЛКА. Враховуючи молодий вік пацієнта та підвищену масу тіла, було прийнято рішення про реваскуляризацію міокарда інтервенційним методом (рис.3.4.3.).



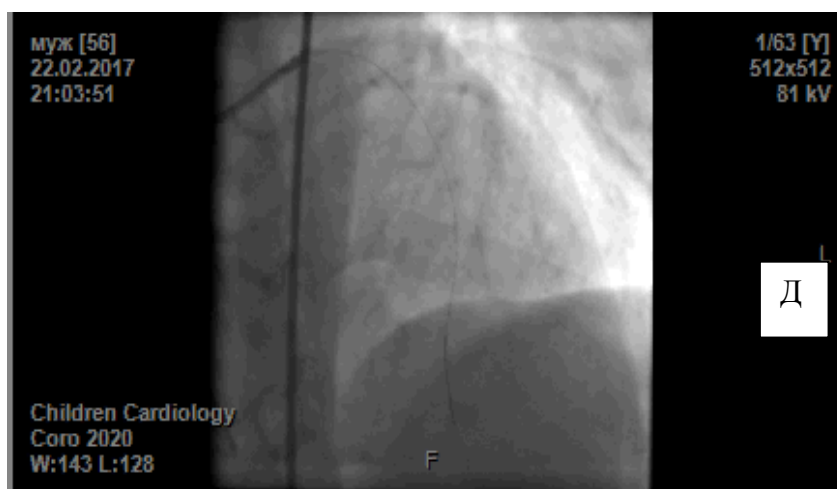
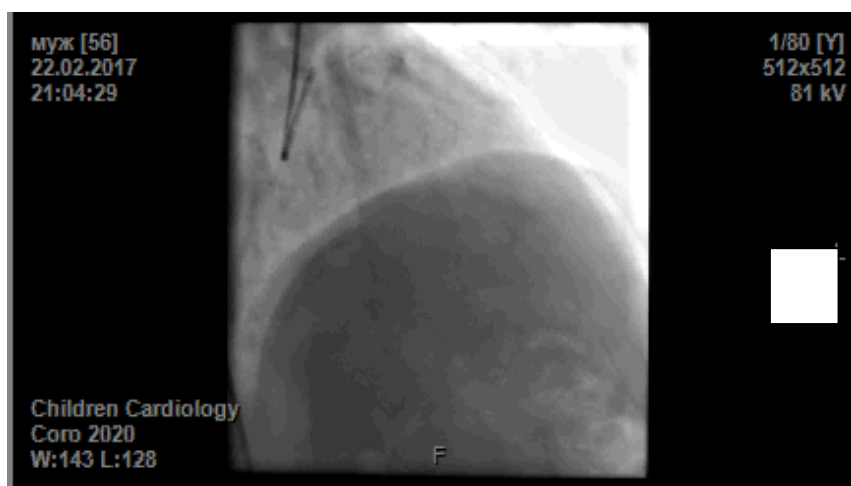
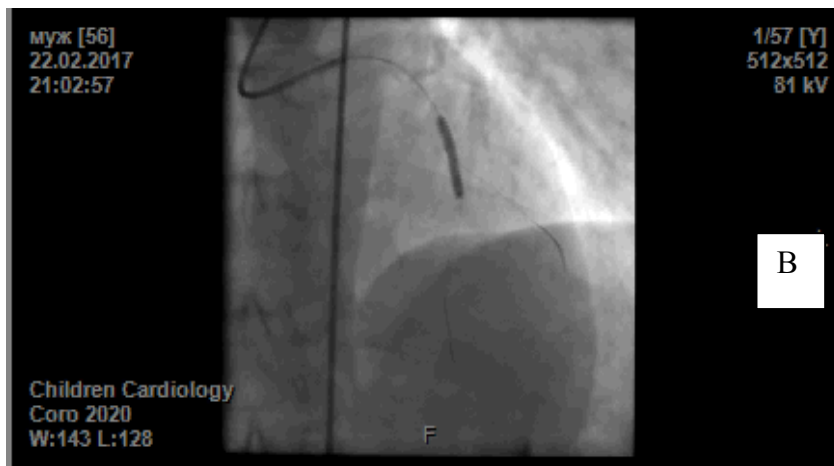


Рис. 3.4.3. Стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії у хворого М.

- А – коронарографія: гостра тромботична оклюзія міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії;
- Б – аспіровані тромби;
- Г – імплантація стенту;
- Д – результат стентування.

Особливий інтерес у наших клінічних випадках являє стентування стовбура лівої коронарної артерії. На сучасному етапі навіть при наявності сприятливої анатомії ураження (стеноз у вічку чи середній частині стовбура без участі біфуркації та крупних гілок ЛКА) стентування даної області є альтернативною опцією поряд з КШ [133]. В той же час інтервенційне втручання на стовбурі ЛКА у хворих з низькою ФВ лівого шлуночка (ЛШ) залишається процедурою високого ризику. Раніше віддавалася перевага імплантації внутрішньоаортального балонного контрапульсатора перед стентуванням даної області у хворих з дисфункцією ЛШ для запобігання виникнення гострої лівошлуночкової недостатності при роздуванні балону в стовбурі ЛКА [134]. На сучасному етапі розвитку інтервенційної кардіології пряме стентування дозволяє швидко та безпечно проводити ліквідацію ураження в цій області коронарного русла без застосування балонного контрапульсатора, а застосування сучасних DES дає можливість досягнути сприятливого довгострокового прогнозу у таких пацієнтів [135].

Наводимо приклад стентування стовбура ЛКА у пацієнта Г., 61 рік.

Був діагностований при вступі до стаціонару гострий коронарний синдром без елевачії сегменту ST по передньо-перегородково-верхівко-боковій області ЛШ. Гостра серцева недостатність (KillipIII), мітральна недостатність III ст., цукровий діабет 2 типу, правобоковий геміпарез. За даними доплероєхокардіографії скоротливість ЛШ є різко зниженою (фракція викиду 25%).

Враховуючи високий ризик КШ, було прийнято рішення про стентування стовбура ЛКА (рис. 3.12).

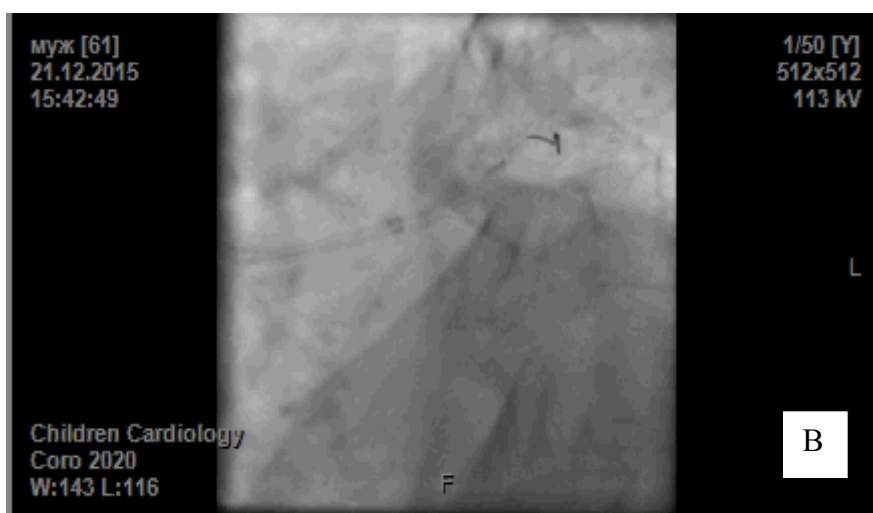
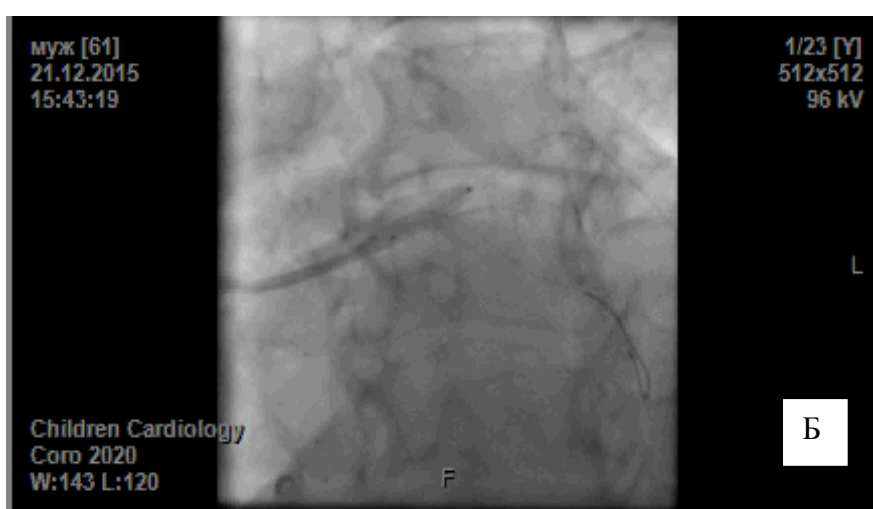
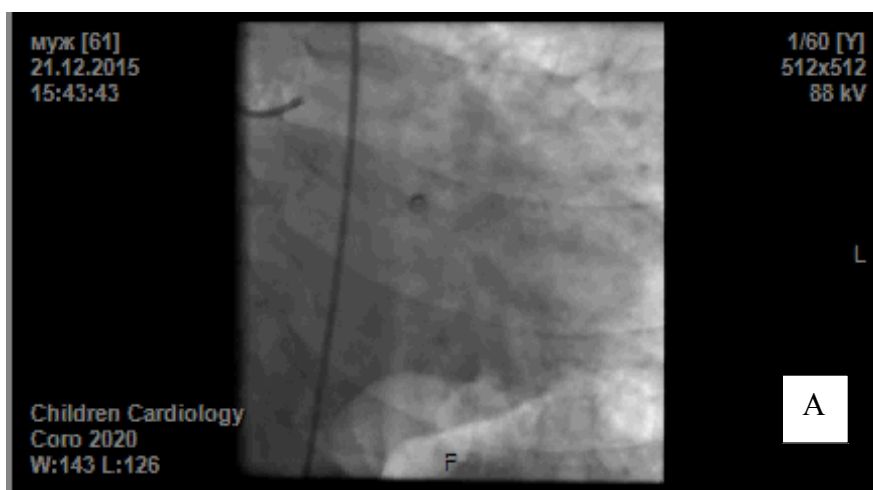


Рис. 3.4.4. Стентування стовбура ЛКА у пацієнта Г.

А – коронарографія: критичний стеноз стовбура ЛКА;

Б – імплантація стента;

В – результат стентування;

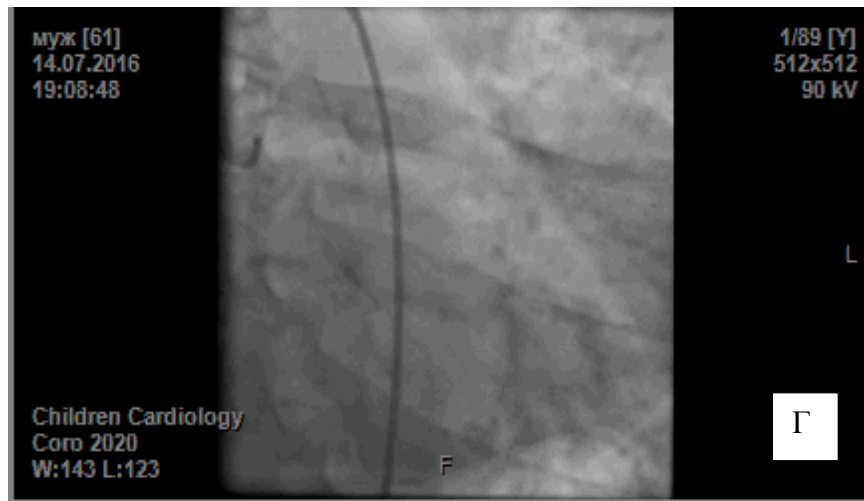


Рис. 3.4.4. Стентування стовбура ЛКА у пацієнта Г.

Г – контрольна коронарографія (7 місяців після стентування).

За даними ЕХО-КГ скорочувальна функція лівого шлуночка збережена: фракція викиду – 45-50 %, мітральна недостатність I ступеня.

Зараз наводимо розгорнутий клінічний випадок стентування стовбура ЛКА у пацієнта з ішемічною кардіоміопатією та екстремально низькою фракцією викиду ЛШ.

Пацієнт К., 52 роки, при вступі до стаціонару скаржився на задишку при мінімальному фізичному навантаженні та у спокою, набряки на ногах. В анамнезі – 2 гострих Q-інфаркти міокарда по задньо-нижній та боковій стінках ЛШ. Реєструвалися періодичні напади фібриляції передсердь, які потім перейшли у персистуючу форму (тахісистолічний варіант з ЧСС 100-120 уд/хв.). В анамнезі також відмічалися тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії (за даними комп'ютерної томографії) та помірно легенева гіпертензія (сistolічний тиск 45 мм рт.ст.). Із супутніх захворювань відмічався цукровий діабет 2 типу середньої тяжкості в стані компенсації (глікований гемоглобін – 6,8 г%). При фізикальному огляді у пацієнта К. були виявлені помірно виражені набряки на нижніх кінцівках, пальпаторне збільшення печінки, дрібноміхурчасті хрипи в базальних відділах легень. Пульс аритмічний, ЧСС 110 уд/хв., АТ – 110/70 мм рт.ст.). За даними ЕКГ, мала місце фібриляція передсердь, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса

(QRS – 112 мс), патологічні Q-зубці в нижніх (II, III, aVF) і бокових (I, aVL, V5-V6) відведеннях. За даними доплероехокардіографії (рис.3.4.5.) мало місце різке зниження систолічної функції ЛШ (ФВ 12 %) за рахунок акінезії всіх сегментів задньої, нижньої та бокової стінок ЛШ і гіпокінезії інших відділів лівого шлуночка. Діастолічна функція ЛШ також була порушена (ДТ=95 с). Лівий шлуночок був ділятований із кінцево-діастолічним розміром до 62 мм. Була виявлена недостатність мітрального клапану (МК) II ступеня: VC=4,5 мм, EROA=0,18 см², фракція регургітації – 32 %. Природа недостатності МК була вторинною за рахунок симетричної рестрикції обох його стулок (тип III за Carpentier). Ліве передсердя було розширене із діаметром 56 мм. Також мала місце виражена легенева гіпертензія (сistolічний тиск у правому шлуночку – 75 мм рт.ст.), яка призвела до вираженої недостатності 3-х стулкового клапану. За даними ультразвукового дослідження були встановлені: гідроперикард з сепарацією його листочків у діастолу до 5 мм, гідроторакс й асцит. На рентгенограмі – застійні явища у базальних відділах легень.

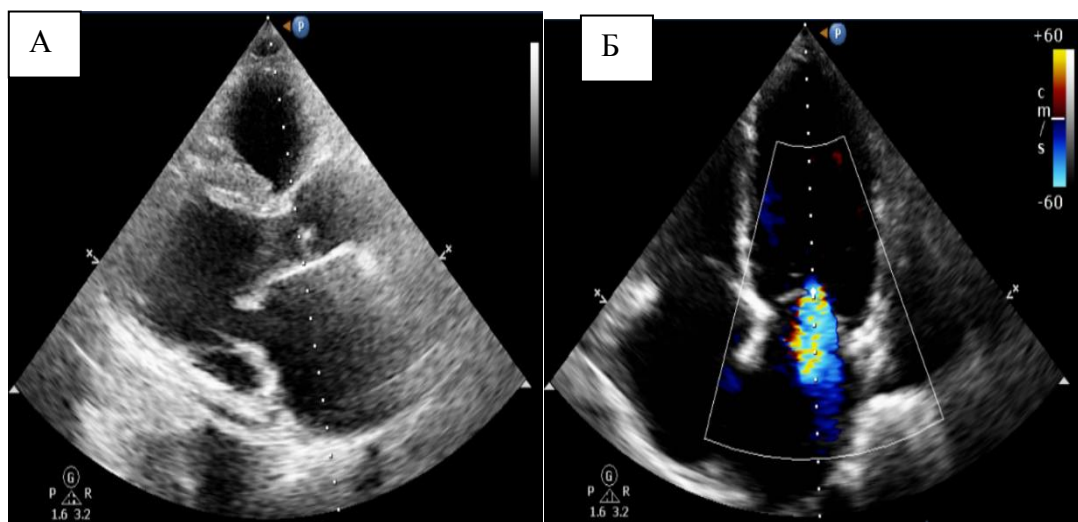


Рис. 3.4.5. Допплероехокардіограма (ЕХО-КГ) пацієнта К.

Примітки: А – по парастернальній проекції по довгій вісі лівого шлуночка візуалізується ділятований лівий шлуночок і ліве передсердя; Б – по 4-х-камерній апікальній проекції при кольоровому квартируванні має місце помірна регургітація на мітральному клапані.

Розподіл сегментарної скоротливості лівого шлуночка за даними доплероєхокардіографії у хворого К. представлений на рисунку 3.4.6.

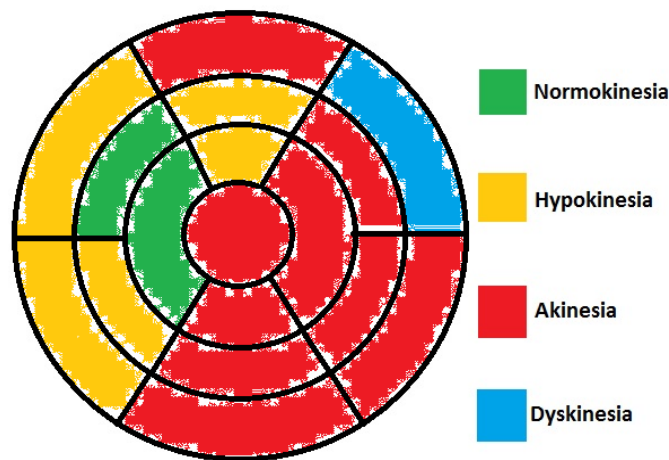


Рис. 3.4.6. Діаграма “bull eye” сегментарної скоротливості лівого шлуночка за даними доплероєхокардіографії у хворого К.

Примітки: верхній сектор – передня, правий сектор – бокова, нижній сектор – нижня стінки лівого шлуночка; лівий сектор – міжшлуночкова перегородка.

При проведенні коронарографії у пацієнта К. було виявлено ураження стовбура лівої коронарної артерії зі стенозом 70 %, оклюзія крупної гілки тупого краю, стеноз передньої міжшлуночкової артерії – 50 % та ураження в проксимальній і середній частинах правої коронарної артерії 70-90 % (рис. 3.15.). Кінцевий діастолічний тиск у ЛШ при коронарографії склав 35 мм рт.ст.

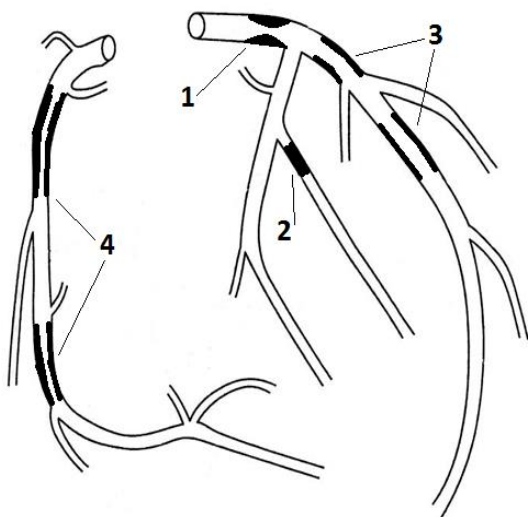


Рис.3.4.7. Схематичне зображення результатів коронарографії у пацієнта К.

Примітки: 1 – ураження стовбура лівої коронарної артерії зі стенозом 70 %; 2 – оклюзія крупної гілки тупого краю; 3 – стеноз передньої міжшлуночкової артерії – 50 %; 4 – ураження в проксимальній та середній частинах правої коронарної артерії 70-90 %.

Таким чином, дані клініко-інструментальних і радіологічних методів обстеження дозволили поставити клінічний діагноз: ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, ішемічна кардіоміопатія, атеросклероз коронарних артерій (багатосудинне ураження), помірна мітральна недостатність, виражена 3-хстулкова недостатність, виражена легенева гіпертензія, фібриляція передсердь (персистуюча форма, тахісistolічний варіант), EHRA-3, CHA-2-DS 2-VASc-3, HAS-BLED-2. Серцева недостатність ІА зі зниженою функцією викиду ЛШ (12 %), NYHAIII. Супутні хвороби: цукровий діабет 2 типу середньої важкості у стані компенсації.

Враховуючи тяжкість стану та коморбідність, хворий був віднесений до групи високого хірургічного ризику, рекомендовано проведення МРТ серця із внутрішньовенним контрастуванням та медикаментозна терапія в домашніх умовах. Для усунення аритмогенного компонента дисфункції ЛШ була вибрана тактика контролю ЧСС: аміодарон був замінений на дигоксин перорально під контролем його концентрації в крові (у межах 0,9-2,0 нг/мл). Впродовж наступного місяця у пацієнта на тлі величини ЧСС у межах 70-90 уд/хв. та проведення діуретичної терапії клінічно спостерігалася позитивна динаміка: хворий не скаржився на задишку лежачи, був здатний до самообслуговування та виконання невеликих фізичних навантажень. Хоча за даними доплероєхокардіографії не спостерігалось покращення функції ЛШ, все ж мало місце зниження систолічного тиску в правому шлуночку до 45 мм рт.ст. (що відповідало вже помірній легеневій гіпертензії) та повне зникнення випоту в порожнинах усіх серозних оболонок.

За даними МРТ серця із внутрішньовенним контрастуванням (рис. 3.4.8, 3.4.9.) мало місце виразне зниження фракції викиду ЛШ до 9 %, спостерігалось постінфарктне трансмуральне ураження нижньої стінки ЛШ, нижньо-перегородкових, нижньо-бокових й апікальних сегментів ЛШ при неторкнутих процесом фіброзування передніх, передньо-перегородкових та передньо-бокових його сегментів. Оскільки нефіброзовані сегменти ЛШ (за даними МРТ серця) мали порушення скорочувальної функції (за даними

ЕХО-КГ), такий дисонанс був нами розцінений як прояв гібернації вказаної ділянки міокарда. Цей факт дав підґрунтя очікуванню можливого покращання скоротливості ЛШ при відновленні кровотоку у вказаному сегменті ЛШ, а саме – при усуненні ураження стовбура лівої коронарної артерії. В той же час втручання на правій коронарній артерії та гілці тупого краю було визнано неможливим внаслідок трансмурального ураження міокарда в їх басейнах.

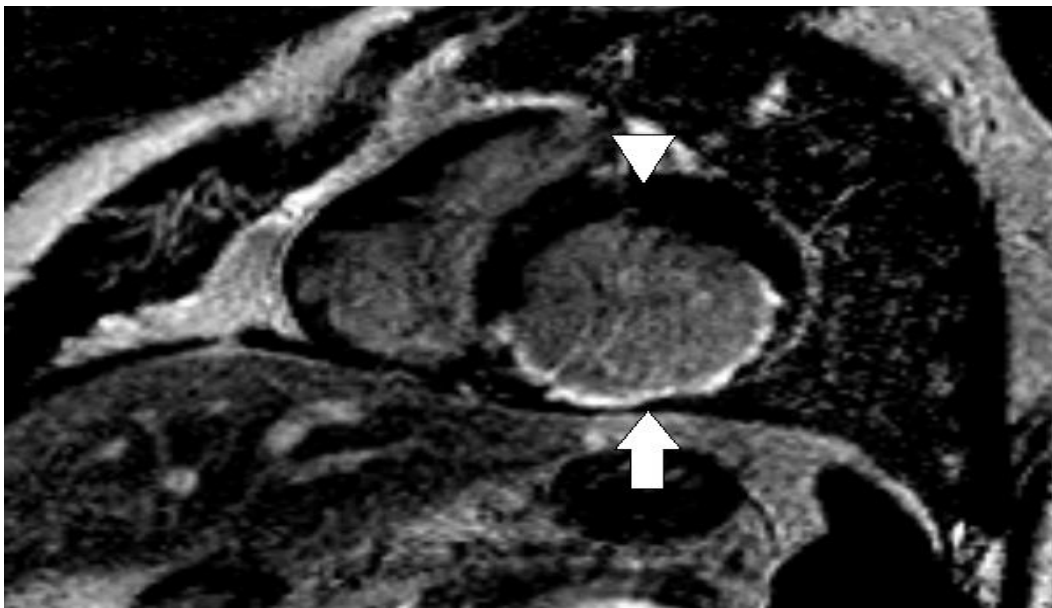


Рис. 3.4.8. Магнітно-резонансна томографія міокарда хворого К.

Примітка: пізнє контрастування міокарда ЛШ у поперечному розрізі дозволило відрізнити трансмурально вражений міокард (стрілка) від інтактного міокарда (голівка стрілки).

Спостерігалось трансмуральне (червоний колір) ураження нижньої стінки лівого шлуночка, нижньо-перегородкових, нижньо-бокових й апікальних сегментів лівого шлуночка при інтактних (зелений колір) передніх, передньо-перегородкових і передньо-бокових сегментах лівого шлуночка (рис. 3.4.9.).

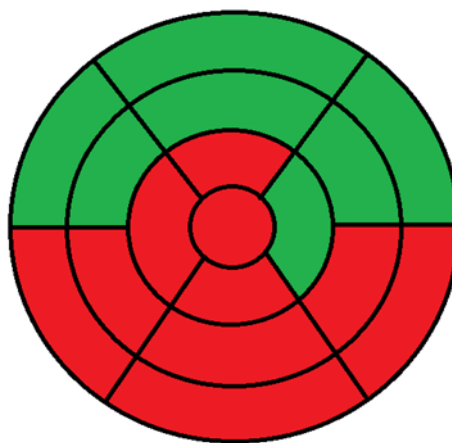


Рис. 3.4.9. Діаграма “bull eye” ступеня фіброзу лівого шлуночка за даними МРТ серця

Примітки: верхній сектор – передня, правий сектор – бокова, нижній сектор – нижня стінки лівого шлуночка. Лівий сектор – міжшлуночкова перегородка.

Пацієнту К. у плановому порядку трансфеморальним доступом справа було проведено пряме стентування стовбура ЛКА із переходом до передньої міжшлуночкової гілки. Імплантований коронарний стент BMS Integrity 4,0x18 мм. Одержаний задовільний агіографічний результат (рис. 3.19). Пацієнт наступного дня був виписаний додому на потрійну антитромботичну терапію (аспірин 75 мг/добу, клопідогрел 75 мг/добу, рівароксабан 15 мг/добу) впродовж 1 місяця з наступним переходом на сполучення аспірину з рівароксабаном і збереженням попередньої антиаритмічної, гіполіпідемічної, діуретичної терапії та медикаментозного лікування серцевої недостатності.

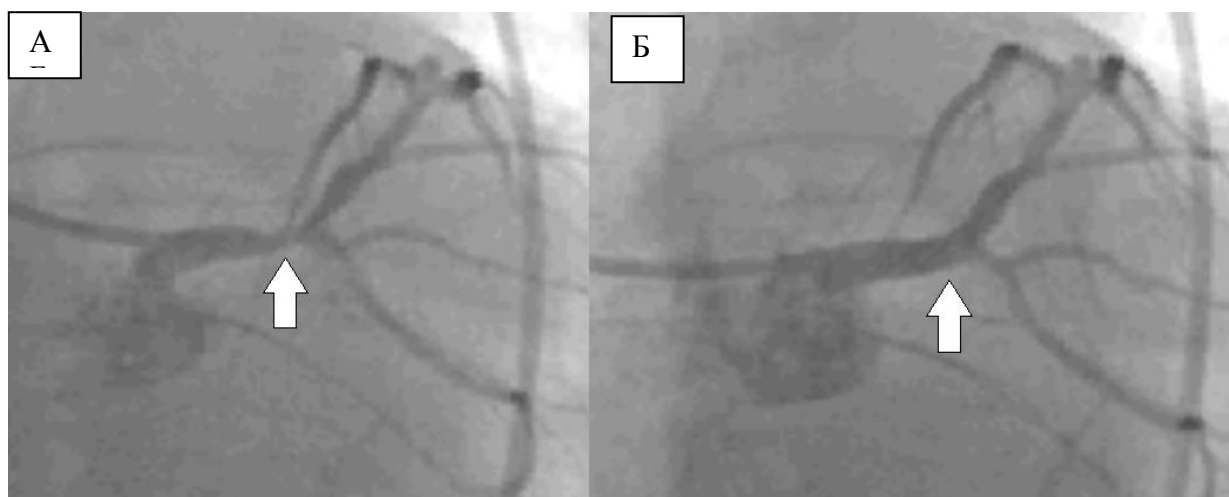


Рис. 3.4.10. Результат стентування стовбура лівої коронарної артерії у хворого К. А – до оперативної процедури, Б – після процедури.

Другий огляд пацієнта був проведений через 1 місяць після черезшкірного коронарного втручання. Клінічно відмічалася позитивна динаміка: пацієнт був спроможний виконувати щоденні прогулянки пішки до 1 км, підійматися на сходи до 1-2 поверху. На контрольній ЕХО-КГ спостерігалось збільшення фракції викиду ЛШ до 25 % за рахунок нормалізації сегментарної скоротливості передньої стінки ЛШ, передньо-перегородкових і передньо-бокових його сегментів.

Отже, у неоперабельних пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, екстремально низькою фракцією викиду ЛШ та супутнім ЦД 2 типу ретельне обстеження дозволяє обґрунтувати та успішно виконати ЧКВ та стентування стовбура лівої коронарної артерії.

Результати, представлені в даному розділі, відображено у наступних публікаціях: [4,7,8, 9, 11,12] (додаток Б)

РОЗДІЛ 4

ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН ТА ЧУТЛИВІСТЬ ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЖЕНОСТІ УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

4.1. Стан вуглеводного обміну хворих на ІХС із різним ступенем ураження коронарних артерій

Всім хворим, які увійшли до дослідження, проводилося визначення рівня глюкози в плазмі крові та рівня глікованого гемоглобіну крові. При виявленні рівня глюкози натще в межах 5,6-6,9 ммоль/л, проводився пероральний тест на толерантність до глюкози, згідно стандартної методики. Через 12-14 годин після останнього прийому їжі хворим пропонувалося випити 75 г глюкози, розчиненої в 100-150 мл води протягом 3-5 хв. Забір крові з вени проводився натще і через 2 години після вживання глюкози. Хворі на ІХС після коронарографічного дослідження були поділені на 4 підгрупи: 1 – без гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій; 2, 3 і 4 – з одно-, двох- і трьох судинними ураженнями, відповідно. Частота виявлення порушень вуглеводного обміну у пацієнтів у залежності від ступеня ураження коронарних судин представлена в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1.

Частота виявлення порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з різним ступенем ураження коронарних артерій (%)

Показники вуглеводного обміну	Пацієнти (n=89)			
	Без гемодинамічно значимих уражень (n=7)	Односудинне ураження (n=27)	Двосудинне ураження (n=37)	Трьохсудинне ураження (n=18)
Глюкоза плазми крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л	0	1 (3,7%)	3 (8,1%)	8 (44,4%)
Глюкоза плазми крові натще 5,6-6,9 ммоль/л	1 (14,3%)	9 (33,3%)	24 (64,9%)	9 (50,0%)
Глюкоза плазми крові через 2 години після навантаження 75 г глюкози 7,8 – 11,0 ммоль/л*	1 (14,3%)	8 (29,6%)	20 (54,1%)	7 (38,9%)
Рівень глікованого гемоглобіну $\geq 6,5\%$	0	1 (3,7%)	38,1 $\pm$ 4,2%)	8 (44,4 $\pm$ 11,7%)
Рівень глікованого гемоглобіну 5,7-6,4%	1 (14,3 $\pm$ 13,2%)	9 (33,3 $\pm$ 9,1%)	23 (62,2 $\pm$ 8,0%)	9 (50,0 $\pm$ 11,8%)

Примітка: * – проводилося тільки пацієнтам із рівнем глюкози плазми крові натще 5,6-6,9 ммоль/л (n=43).

Виявлені порушення вуглеводного обміну були характерні для розвитку цукрового діабету 2 типу або переддіабету у хворих на ІХС (діагноз ставився на основі вивчення клінічної картини захворювання та після консультації ендокринолога). Частота виявлення ЦД 2 типу та переддіабету залежала від кількості уражених коронарних артерій (рис. 4.1.1.).

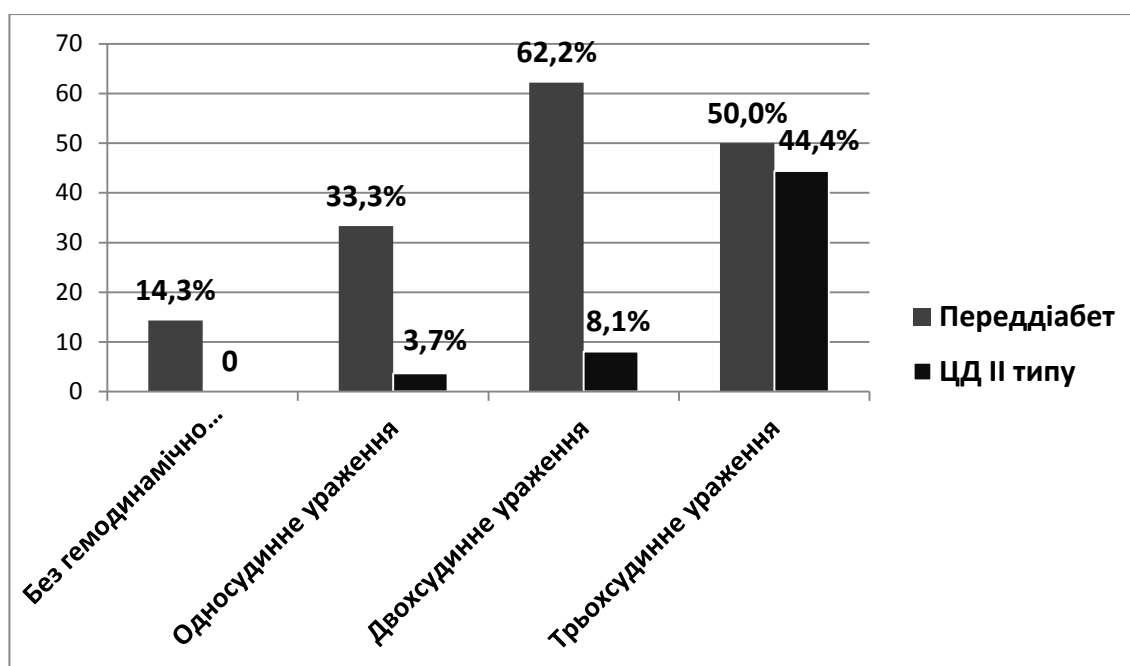


Рис. 4.1.1. Частота виявлення переддіабету та цукрового діабету 2 типу в залежності від кількості уражених коронарних артерій.

Як видно із даних рис. 4.1.1., частота виявлення ЦД 2 типу різко зростала у хворих із трьохсудинним ураженням коронарних артерій.

Було також показано, що частота виявлення переддіабету зростала вже у хворих з односудинним ураженням коронарних артерій (33,3 %) і це зростання прогресувало у хворих з дво- і трьохсудинним ураженням (62,2-50,0 %).

Нами також був проведений кореляційний аналіз взаємозв'язку ступеня ураження коронарних артерій та частоти виявлення порушення вуглеводного обміну із застосуванням коефіцієнта кореляції r (табл. 4.1.2.).

Таблиця 4.1.2.

Кореляційний зв'язок між частотою виявлення порушень вуглеводного обміну у пацієнтів та показниками ураження коронарних артерій

Порушення вуглеводного обміну	Коефіцієнт кореляції, r	
	Показник сумарного ураження коронарних артерій	Сумарний показник ступеня ураження коронарних артерій
Переддіабет	0,52*	0,73*
Цукровий діабет 2 типу	0,54*	0,76*

Примітка: * – $p < 0,05$.

Як видно із даних таблиці 4.1.2., були виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між значенням показника сумарного ураження коронарних судин та наявністю порушення вуглеводного обміну, тоді як між сумарним показником ступеня ураження коронарних артерій та наявністю переддіабету та цукрового діабету 2 типу прямий кореляційний зв'язок був сильним. Таким чином, при аналізі взаємозв'язку між ангиографічною картиною стану коронарних артерій та порушеннями вуглеводного обміну у хворих на ІХС, нами виявлено, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю коронарних артерій з атеросклеротичним ураженням та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вільцевих судинах.

Згідно отриманих нами даних, при наявності трьохсудинного ураження артерій серця, у 94,4 % випадках має місце порушення вуглеводного обміну, причому, майже у половини хворих був виявлений ЦД 2 типу, тоді як у іншій половині людей був підтверджений переддіабетичний стан. При виявленні двохсудинного ураження у 2/3 пацієнтів діагностується порушення вуглеводного обміну, причому майже у 60 % – переддіабет.

Таким чином, діагностоване під час коронарографії дво-, трьох- і навіть односудинне ураження є показом до обстеження пацієнта на предмет

виявлення порушень вуглеводного обміну при відсутності згадок про них в анамнезі.

4.2. Рівень інсуліну в плазмі крові та чутливість тканин до інсуліну у хворих на ІХС в залежності від кількості коронарних судин з атеросклеротичним ураженням

Одним із так званих нетрадиційних факторів ризику розвитку ІХС та ураження інших судинних басейнів, ймовірно, є інсулінорезистентність, яка являє собою зниження дії інсуліну на інсулін-чутливі тканини (жирову, м'язову, печінкову). Інсулінорезистентність призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, яка спрямована на підтримку гомеостазису глюкози та запобіганню розвитку цукрового діабету 2 типу. Разом з тим, гіперінсулінемія може бути не тільки компенсаторною, адаптивною реакцією за умов зниженої чутливості тканин до інсуліну, але й самостійним фактором, який грає певну роль у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. Рівень інсуліну в плазмі крові може, таким чином, слугувати відображенням чутливості тканин до інсуліну, особливо в осіб із збереженою функцією бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, тобто без цукрового діабету та гіперглікемії.

Ми вивчали вміст інсуліну в плазмі крові хворих з клінічно та ангіографічно підтвердженою ІХС в залежності від кількості уражених коронарних артерій.

Було обстежено 78 хворих із клінічними ознаками ІХС, які слугували основою для госпіталізації та подальшого проведення коронароангіографічного дослідження. Середній вік хворих складав $61,53 \pm 9,22$ роки, маса тіла $87,87 \pm 15,71$ кг, ріст $1,73 \pm 0,9$ м, індекс маси тіла – $29,51 \pm 5,06$ кг/м². Всі обстежені особи скаржилися на характерні за грудиною болі із іррадіацією в ліве плече, шию, зуби, що посилювалися при фізичному навантаженні, задишку під час ходіння. У 30 пацієнтів в анамнезі був

перенесений інфаркт міокарда, у 48 була діагностована стенокардія різних функціональних класів. Всім хворим був проведений тредміл-тест, який виявив погіршення кровообігу в міокарді при фізичному навантаженні.

Таким чином, всім обстеженим був виставлений клінічний діагноз ІХС, що з'явилося передумовою для проведення коронарографії.

В результаті коронарографічного дослідження було виявлено атеросклеротичне ураження коронарних судин серця, яке було локалізовано в одному чи одночасно в декількох судинах, що відповідало клінічній картині захворювання та даним, отриманим при проведенні тестів навантаження. У пацієнтів, включених в дане крос-секційне (без проспективного нагляду) дослідження, в анамнезі не було вказівок на наявність ЦД 2 типу, та порушення толерантності до глюкози. Пацієнти були розподілені на 3 підгрупи – з ураженням одного, двох чи трьох коронарних судин, відповідно. Кожному пацієнту був проведений пероральний тест на толерантність до глюкози (див. розділ 4.1.). В кожному з отриманих зразків крові проводилось визначення вмісту глюкози та інсуліну в плазмі крові (див. розділ Матеріал і методи). Ця робота була проведена на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (група імунології) спільно з О. О. Степуною.

Було показано, що пацієнти у вказаних трьох підгрупах не розрізнялись вірогідно за середнім віком та індексом маси тіла. Проведене дослідження підтвердило відсутність у хворих на ІХС ЦД 2 типу чи порушення толерантності до глюкози (переддіабет чи латентний ЦД). Так, середній рівень глікемії натще складав $6,31 \pm 0,21$ ммоль/л (1 підгрупа); $5,78 \pm 0,15$ ммоль/л (2 підгрупа) і $5,74 \pm 0,26$ ммоль/л (3 підгрупа) $p > 0,05$ при порівнянні показників між підгрупами. Через 2 години після навантаження глюкозою глікемія була: $8,15 \pm 0,60$ ммоль/л; $8,56 \pm 0,47$ ммоль/л; $7,26 \pm 0,61$ ммоль/л у пацієнтів з ураженням одного, двох чи трьох коронарних судин, відповідно ($p > 0,05$ при порівнянні показників між підгрупами). Не було виявлено також зростання рівня глікованого гемоглобіну (відносно норми) чи вірогідних

розбіжностей між 3 обстеженими підгрупами пацієнтів. Величина цього показника складала $5,96 \pm 0,13$ %; $5,70 \pm 0,10$ % і $5,80 \pm 0,14$ % у 3 підгрупах хворих, відповідно, $p > 0,05$.

Підтвердження відсутності у включених до обстеження осіб ЦД 2 типу чи переддіабету дозволило провести вивчення інсуліну в плазмі крові в якості маркера інсулінорезистентності. Нами було показано суттєве, статистичне значиме зростання вмісту інсуліну в плазмі крові у хворих на ІХС, у котрих атеросклеротичне ураження (виявлене при проведенні коронаровентрикулографії), обіймало 2-і чи 3-и коронарні артерії, у порівнянні з хворими, в котрих стеноз був локалізований в межах тільки однієї вінцевої артерії серця (рис.4.2.1.).

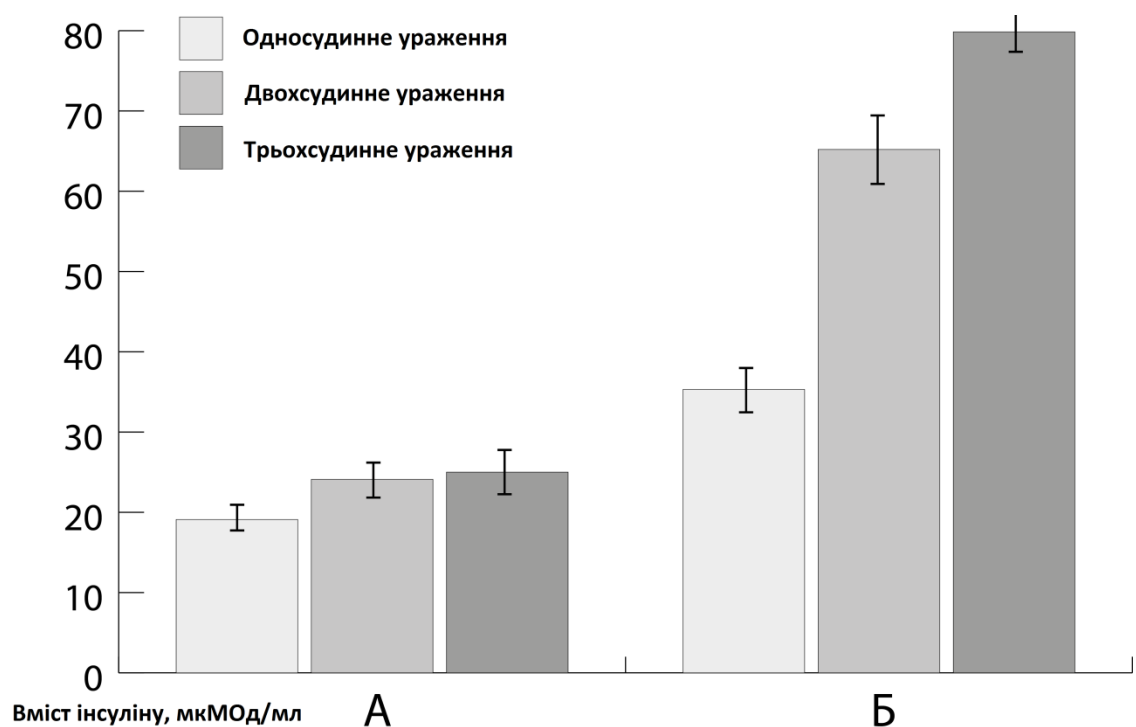


Рис. 4.2.1. Вміст інсуліну в плазмі крові натщесерце (А) та через 2 години після навантаження глюкозою (Б) у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від кількості уражених коронарних артерій.

При цьому зростання вмісту інсуліну в плазмі крові у хворих із розповсюдженим ураженням коронарних судин відмічалось як натщесерце,

так і через 2 години після вживання глюкози. Так, натщесерце вміст імунореактивного інсуліну дорівнював $19,1 \pm 1,16$; $24,1 \pm 2,28$ і $25,0 \pm 1,64$ мкМОд/мл у хворих з ураженням 1-ї, 2-х чи 3-х коронарних артерій, відповідно, $p < 0,05$ при порівнюванні вмісту інсуліну в підгрупах хворих з двосудинним і трьохсудинним ураженням, з одного боку, та односудинним ураженням, з другого боку. Однак, рівень інсуліну в плазмі крові натщесерце не відрізнявся вірогідно між хворими з двох чи трьох судинним ураженням коронарних судин, $p > 0,05$.

При визначенні рівня інсуліну після навантаження з 75 г глюкози була встановлена певна лінійна залежність між кількістю уражених коронарних артерій серця та вмістом інсуліну в крові (див.рис.4.2.1.). Так, у хворих на ІХС та ураженням однієї судини вміст інсуліну через 2 години після навантаження глюкозою складав $35,3 \pm 2,38$ мкМОд/мл, в осіб з двохсудинним ураженням – $65,2 \pm 4,33$ мкМОд/мл і при трьохсудинному ураженні – $79,85 \pm 2,81$ мкМОд/мл, $p < 0,05$ при порівнюванні показників вмісту інсуліну між всіма трьома підгрупами пацієнтів.

Таким чином, нами було виявлено значне збільшення вмісту інсуліну в плазмі крові у хворих на ІХС із розповсюдженим атеросклеротичним ураженням, яке торкалося 2 і 3 коронарних судин серця. Беручи до уваги нормальні значення глікемії в обстежених осіб, відсутність анамнестичних даних про епізоди дисглікемії чи необхідність прийому цукрознижувальних препаратів, а також відсутність низьких значень глікемії, ми можемо достатньо впевнено стверджувати, що в обстежених пацієнтів не було порушень з боку бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. Тому виявлене нами зростання рівня інсуліну в крові при прогресуванні атеросклеротичного ураження судин, свідчить про наявність інсулінорезистентності, тобто ріст вмісту інсуліну носить адаптивний, компенсаторний характер у відповідь на зниження чутливості тканин до інсуліну.

При розрахунку показника НОМА нами було виявлено його підвищення у всіх хворих проти загальноприйнятих референтних значень. При цьому найбільша величина індексу НОМА була відмічена у хворих на ІХС з ураженням 3-х коронарних судин – $6,50 \pm 0,49$. У хворих на ІХС із 2-х судинним ураженням цей показник дорівнював $6,13 \pm 0,57$, а в осіб зі стенозом однієї коронарної артерії – $5,40 \pm 0,40$. При проведенні додаткового статистичного аналізу змін індексу НОМА між трьома підгрупами хворих на ІХС в залежності від вираженості атеросклеротичного ураження коронарних артерій нами був відмічений значущий ріст величини НОМА в підгрупі хворих із одночасним ураженням 3-х коронарних судин у порівнянні з підгрупою хворих, у котрих до атеросклеротичного процесу була залучена лише одна коронарна артерія, $p < 0,05$. Разом із цим, нами не виявлено статистично достовірної різниці у величині індексу НОМА між підгрупами хворих із ураженням 3-х і 2-х коронарних судин, а також між підгрупами хворих на ІХС, у котрих ангіографічно підтверджений стеноз виявлявся в одному чи двох коронарних судинах серця, $P > 0,05$ при порівнюванні показників цих груп.

Таким чином, ми можемо дійти висновку, що по мірі збільшення розповсюдженості атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих на ІХС відмічається зниження чутливості тканин до дії інсуліну, яке характеризується підвищенням індексу інсулінорезистентності НОМА. Отримані дані дозволяють припустити взаємозв'язок між інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією, з одного боку, та розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження коронарних судин, з іншого.

Результати, представлені в даному розділі, відображено у наступних публікаціях: [2,3,5,6,13] (додаток Б)

РОЗДІЛ 5

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НОРМАЛЬНИМ ТА ПОРУШЕНИМ ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ

5.1. Дані клініко-інструментального обстеження пацієнтів, яким проводилося черезшкірне коронарне втручання

Для дослідження віддалених результатів проведення ЧКВ у хворих на ІХС в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну нами було проведене ретроспективне дослідження, яке включало в себе анкетування 459 пацієнтів, яким було проведене ЧКВ в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України з 2010 по 2015 рр.

З метою статистичної обробки даних, хворі були розподілені на 2 групи: у 233 (50,7 %) пацієнтів був встановлений діагноз ЦД, тоді як 226 (49,3 %) хворих не мали виявлених ознак порушення вуглеводного обміну.

З 223 хворих на ЦД, 220 мали ЦД 2 типу, тоді як тільки 13 – ЦД 1 типу. Поміж хворих на ЦД 78 (33,4 %) пацієнтів були інсулін-залежними. Порівняльна характеристика пацієнтів обох груп представлена в табл. 5.1.1.

Таблиця 5.1.1.

Характеристика пацієнтів, яким було проведене черезшкірне коронарне втручання

Характеристики	Хворі на ІХС, яким було проведене ЧКВ (n=459)	
	з ЦД (n=233)	без порушення вуглеводного обміну (n=226)
Чоловіча стать	123 (52,8 %)	114 (50,5 %)
Жіноча стать	110 (47,2 %)	112 (49,5 %)
Середній вік, роки	63,4±4,5	66,6±5,2

Обидві групи були добре збалансовані щодо статевого складу, а середній вік хворих достовірно не відрізнявся між обох груп. Характеристика перебігу захворювання у хворих на ЦД представлена в таблиці 5.1.2.

Таблиця 5.1.2.

Характеристика перебігу ЦД у пацієнтів, яким було проведене ЧКВ

Показники перебігу цукрового діабету	Статистичні дані
Середній термін перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, роки	8,3±1,02
Середній показник рівня глюкози крові натще при госпіталізації, ммоль/л	8,8±1,1
Середні показники рівня глікованого гемоглобіну при госпіталізації, %	7,9±0,7
Наявність діабетичної периферичної полінейропатії, n (%)	47 (20,2 %)
Наявність діабетичної стопи, n (%)	17 (7,2 %)
Наявність діабетичної нефропатії, n (%)	86 (36,9 %)
Наявність діабетичної ретинопатії, n (%)	26 (11,1 %)

Найбільш частим ускладненням перебігу ЦД була діабетична нефропатія, що проявлялося мікроальбумінурією або протеїнурією, зниженням кліренсу креатиніну. Згідно отриманим даним, перебіг легкого ступеня був притаманний 103 (44,2 %) хворим, середнього – 108 (46,3 %), важкого ступеня – 22 (9,5 %). Фаза компенсації ЦД мала місце у 98 (42,1 %) хворих, субкомпенсації – у 132 (56,6 %), декомпенсації – у 3 пацієнтів.

Що стосується супутніх захворювань, то діагноз стенокардія напруги був встановлений всім пацієнтам із цукровим діабетом. При цьому I-II ФК мали 41 (17,6 %) хворих, III ФК – 132 (56,7 %), тоді як IV ФК – 60 (25,7 %) пацієнтів. Серед хворих без порушення вуглеводного обміну, стенокардія напруги мала місце також у всіх обстежених. При цьому I-II ФК мали 41 (18,1 %) хворих, III ФК – 158 (69,9 %), тоді як IV ФК – 27 (11,9 %) пацієнтів.

Порівняння частоти інших супутніх захворювань представлено в таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.3.

Частота різних супутніх захворювань у пацієнтів, яким було проведене ЧКВ

Супутні захворювання	Хворі на ІХС, яким було проведене ЧКВ (n=459)	
	Хворі на ЦД (n=233)	Хворі без порушення вуглеводного обміну (n=226)
Постінфарктний кардіосклероз	60 (25,7 %)	101 (44,7 %)
Серцева недостатність	210 (90,1 %)	207 (91,6 %)
Гіпертонічна хвороба	191 (85,6 %)	197 (87,1 %)
Перенесене в анамнезі гостре порушення мозкового кровообігу	47 (20,2 %)	9 (4,0 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	16 (6,8 %)	7 (3,1 %)
Хронічний пієлонефрит	26 (11,1 %)	4 (1,8 %)
Стенозуючий атеросклероз периферичних артерій	54 (23,1 %)	12 (5,3 %)

Як видно із даних таблиці 5.1.3., майже у чверті хворих на ЦД та більш ніж у 40 % пацієнтів без порушення вуглеводного обміну мав місце перенесений в анамнезі ІМ. З них з зубцем Q – у 20 (33,3 %) та 78 (77,2 %), без зубця Q – у 40 (66, 7%) та 23 (22,8 %) хворих, відповідно. Серцеву недостатність мали 210 (90,1%) пацієнтів із ЦД, серед них переважали пацієнти з І ступенем СН – 162 (77%). Поміж хворих на ІХС без ЦД серцеву недостатність мали 207 (91,6%) пацієнтів, серед них переважали хворі з І ступенем СН – 177 (85,5%). В групі пацієнтів із ЦД частіше зустрічалися гострі порушення мозкового кровообігу, хронічний пієлонефрит та стенозуючий атеросклероз периферичних артерій (зокрема артерій нижніх кінцівок).

Медикаментозне лікування 78 (33,4 %) пацієнтів із ЦД включало інсулінотерапію з поєднанням болюсного введення інсуліну короткої дії разом із пролонгованим інсуліном. У інших 155 пацієнтів застосовувалися препарати метформіну 500-1000 мг 2 рази на день, в 37 (15,8 %) випадках в поєднанні з гліклазидом 60-120 мг 1 раз на день, а в 43 (18,4 %) – з додаванням ситагліптину 100 мг 1 раз на день.

Тактика ЧКВ у хворих в залежності від стану вуглеводного обміну приведена в таблиці 5.1.4.

Таблиця 5.1.4.

Тактика черезшкірного коронарного втручання у хворих в залежності від стану вуглеводного обміну

Тактика первинного ЧКВ	Хворі на ІХС, яким було проведене ЧКВ (n=459)	
	Хворі на ЦД (n=233)	Хворі без порушення вуглеводного обміну (n=226)
Встановлення тільки стентів з лікарським покриттям	150 (64,3 %)	162 (71,7 %)
Встановлення тільки стентів без лікарського покриття	14 (6,0 %)	23 (10,2 %)
Виключно перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика	69 (29,7 %)	41 (18,1 %)

Слід зазначити, що при ЧКВ серед стентів із лікувальним покриттям використовували кобальт-хромові стенти із покриттям еверолімусом, сіролімусом або зотаролімусом.

5.2. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів в залежності від стану вуглеводного обміну

Інформацію за допомогою анкетування було отримано у 435 (94,8 %) пацієнтів: у 221 хворих на ЦД та у 214 пацієнтів без порушення вуглеводного обміну. У інших пацієнтів з технічних причин не можливо було отримати інформацію. Середній час від проведення ЧКВ до анкетування склав $3,1 \pm 0,4$ роки у хворих на ЦД та $3,5 \pm 0,32$ роки у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну.

Частота позитивної відповіді на запитання анкети представлена в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1.

Частота позитивної відповіді на запитання анкети в залежності від стану вуглеводного обміну

Запитання анкети	Хворі на ІХС, яким було проведене ЧКВ (n=435)	
	Хворі на цукровий діабет (n=221)	Хворі без порушення вуглеводного обміну (n=214)
Чи з'явилися у Вас у період після черезшкірного коронарного втручання біль або дискомфорт за грудиною при фізичному навантаженні?	101 (45,7 %)*	57 (26,6 %)
Чи діагностував у Вас терапевт або кардіолог в період після черезшкірного коронарного втручання напади стенокардії?	92 (41,6 %)*	49 (22,8 %)
Чи діагностували у Вас у період після черезшкірного коронарного втручання інфаркт міокарда?	4 (1,8%)	2 (0,9%)
Чи проводили Вам у період після черезшкірного коронарного втручання повторну	89 (40,3 %)*	4 5 (21,0 %)

коронарографію в зв'язку з рецидивом стенокардії?		
Чи доводилося Вам у період після черезшкірного коронарного втручання проводити повторне стентування або повторне шунтування коронарних артерій у зв'язку з рецидивом стенокардії?	85 (38,5 %)*	41 (19,2 %)

Примітка: * – $p < 0,05$.

Як видно із даних табл.5.2.1, після ЧКВ у хворих на ЦД достовірно частіше ($p < 0,05$) мав місце рецидив стенокардії, який проявлялося майже вдвічі частішими повторними нападами болю за грудиною, що призводило до значного погіршення якості життя пацієнтів. При цьому, слід зазначити, що в усіх випадках рецидиву за грудинних болей, пацієнти були оглянуті кардіологом та в переважній більшості випадків був виставлений клінічний діагноз: рецидив стенокардії. Майже в усіх зазначених пацієнтів мала місце стенокардія напруги, тоді як тільки в 4 випадках був діагностований інфаркт міокарда. У пацієнтів із ЦД достовірно частіше виконувалися повторна коронарографія та повторне ЧКВ порівняно з хворими після первинного ЧКВ, у яких не було порушення вуглеводного обміну.

Нами було проаналізовано наявність факторів ризику, які могли вплинути на прохідність судини в місці втручання у пацієнтів після ЧКВ в залежності від стану вуглеводного обміну (табл. 5.2.2). Так, основним фактором, який міг впливати на частоту рецидиву стенокардії, був недостатній контроль дисліпідемії, який достовірно частіше мав місце у пацієнтів із порушеною глікемією. Оскільки достовірної різниці у частоті випадків порушеного прийому статинів в обох групах не спостерігалось, ми вважаємо, що наявність порушеного вуглеводного обміну була причиною складності контролю ліпідного обміну у хворих із ЦД.

Таблиця 5.2.2.

Частота наявності факторів ризику, які могли вплинути на прохідність судини в місці втручання у пацієнтів після ЧКВ в залежності від стану вуглеводного обміну

Фактори ризику	Хворі на ІХС, яким було проведене ЧКВ (n=435)	
	Хворі на ЦД (n=221)	Хворі без ЦД (n=214)
Недостатній контроль дисліпідемії	87 (39,3 %)	68 (31,8 %)
Недотримання режиму прийому статинів	45 (20,3 %)	39 (18,2 %)
Недотримання дієтичних рекомендацій	29 (13,1 %)	23 (10,7 %)
Паління	40 (18,1 %)	33 (15,4 %)

Згідно результатів повторної коронарографії (середній час проведення $13,5 \pm 1,2$ місяці), частота рестенозу в місці попереднього ЧКВ чи появи стенозів інших локалізацій в залежності від стану вуглеводного обміну, представлені на рис. 5.2.1.

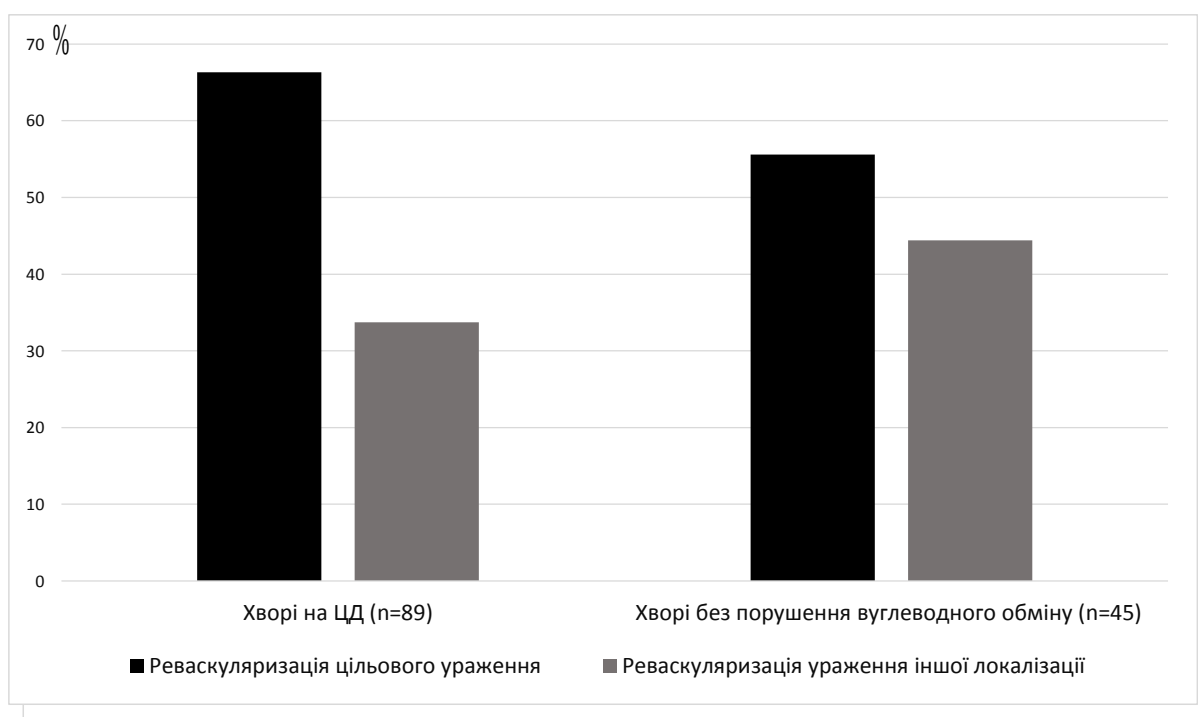


Рис. 5.2.1. Частота повторного ЧКВ внаслідок рестенозу в місці попереднього черезшкірного коронарного втручання чи поява стенозів інших локалізацій в залежності від стану вуглеводного обміну

Як видно із даних рис. 5.2.1., серед хворих на ЦД достовірно частіше ($p<0,05$) була необхідність в повторній реваскуляризації цільового ураження, проте достовірно рідше проводилося повторне втручання на ураженнях нової локалізації порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну.

Нами була проаналізована частота повторного втручання в місця первинного ЧКВ у пацієнтів в залежності від тактики першої інтервенції та стану вуглеводного обміну (табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3.

Частота повторного втручання в місця первинного ЧКВ у пацієнтів в залежності від тактики першої інтервенції та стану ВО

Тактика первинного ЧКВ		Частота повторного втручання з приводу рестенозів
Хворі на ЦД (n=85)	СЛП (n=150)*	8 (5,3 %)
	СБЛП (n=14)*	5 (35,7 %)**
	ПТБА (n=69)*	42 (60,8 %)**
Хворі без порушення ВО (n=41)	СЛП (n=162)	8 (4,9%)
	СБЛП (n=23)	3 (13,0 %)**
	ПТБА (n=41)	9 (21,9 %)**

Примітки:* – тактика первинного черезшкірного коронарного втручання у хворих, що потребували повторного втручання: СЛП – встановлення стентів з лікувальним покриттям, СБЛП – встановлення стентів без лікарського покриття, РТСА – перкутанна транслюмінальна балонна ангіопластика.

** – $p<0,05$.

Як видно із даних, представлених в таблиці 5.2.3., частота необхідності повторного втручання на місці первинного ЧКВ при виборі первинної тактики у вигляді імплантації стенту з лікарським покриттям не відрізнялася в залежності від стану вуглеводного обміну у хворих ($p>0,05$). В той же час, використання тільки балонної ангіопластики або імплантація стентів без лікарського покриття у хворих на ЦД в катамнезі вимагали достовірно частішого повторного втручання внаслідок рестенозів.

Таким чином, можна зробити висновок, що наявність у хворих цукрового діабету є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ. В той же час, наявність цукрового діабету достовірно не підвищує ризик появи рестенозу при використанні стентів з лікувальним покриттям при первинному ЧКВ, тоді як вибір тактики первинного втручання на користь тільки балонної ангіопластики або імплантації стентів без лікарського покриття у хворих на цукровий діабет пов'язано із достовірно вищим ризиком рестенозу порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну. Це має бути враховано при виборі тактики реваскуляризації у хворих на ЦД на користь виключного використання стентів з лікувальним покриттям.

Результати, представлені в даному розділі, відображено у наступних публікаціях: [1,7,9, 10] (додаток Б)

РОЗДІЛ 6

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕННЯ КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НОРМАЛЬНИМ ТА ПОРУШЕНИМ ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ

6.1. Дані клініко-інструментального обстеження пацієнтів, яким проводилось коронарне шунтування

Для дослідження віддалених результатів проведення КШ у хворих на ІХС в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну, нами було проведене ретроспективне дослідження, яке включало в себе анкетування 99 пацієнтів, які перенесли КШ в Державній Установі «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України з 2008 по 2015 рр.

З метою статистичної обробки даних, хворі були розподілені на 2 групи: 27 (27,2 %) пацієнтів мали встановлений діагноз ЦД, тоді як 72 (72,8 %) хворих не мали виявлених ознак порушень вуглеводного обміну.

Всі хворі мали тип ЦД 2 типу. Серед них 44 (44,4%) хворих були інсулінзалежними. Порівняльна характеристика пацієнтів обох груп представлена в таблиці 6.1.1.

Таблиця 6.1.1.

Порівняльна характеристика пацієнтів, яким було проведене КШ

Характеристики	Хворі на ІХС, яким було проведене КШ (n=99)	
	Хворі на ЦД (n=27)	Хворі без порушення ВО (n=72)
Чоловіча стать	15 (55,5 %)	40 (55,6 %)
Жіноча стать	12 (44,5 %)	32 (44,4 %)
Середній вік, роки	65,8±5,1	67,1±3,5

Як видно із даних таблиці 6.1.1. обидві групи були добре збалансовані щодо статевого складу, а середній вік хворих вірогідно не відрізнявся між обох груп пацієнтів.

Характеристика перебігу захворювання у хворих на ЦД, яким було проведене КШ, представлена в таблиці 6.1.2.

Таблиця 6.1.2.

Характеристика перебігу ЦД 2 типу у пацієнтів, яким було проведене КШ

Показники перебігу цукрового діабету	Статистичні дані
Середній термін перебігу захворювання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, роки	7,8±1,3
Середній показник рівня глюкози крові натще при госпіталізації, ммоль/л	7,9±2,4
Середні показники рівня глікованого гемоглобіну при госпіталізації, %	7,5±1,1
Наявність діабетичної периферичної полінейропатії, n (%)	4 (14,8 %)
Наявність діабетичної стопи, n (%)	2 (7,4 %)
Наявність діабетичної нефропатії, n (%)	8 (29,6 %)
Наявність діабетичної ретинопатії, n (%)	2 (7,4 %)

Як видно із даних, представлених в таблиці 6.1.2. (як і у хворих на ЦД, яким було проведене ЧКВ), в даній групі найбільш частим ускладненням перебігу ЦД була діабетична нефропатія (29,6 %), що проявлялося зниженням кліренсу креатиніну, мікроальбумінурією або протеїнурією. Відповідно до даних клініко-лабораторного дослідження, перебіг ЦД легкого ступеня був виявлений у 15 (55,5 %) пацієнтів, середнього – у 10 (37,0 %), важкого ступеня – у 2 (7,5 %) пацієнтів. Фаза компенсації ЦД мала місце у 10 (37,0 %) хворих, субкомпенсації – у 15 (55,5 %), декомпенсації – у 2 пацієнтів.

Діагноз стенокардії напруги був присутній у всіх пацієнтів. Серед них I-II ФК мали 32 (32,2 %) хворих, III ФК – 60 (60,4 %), IV ФК – 7 (7,4 %) хворих. Порівняння частоти ускладнень ІХС та супутніх захворювань представлено в таблиці 6.1.3.

Таблиця 6.1.3.

Частота ускладнень ІХС та супутніх захворювань у пацієнтів після
КШ

Супутні захворювання	Хворі на ІХС після КШ (n=99)	
	Хворі на ЦД (n=27)	Хворі без порушення ВО (n=72)
Постінфарктний кардіосклероз	20 (74,0 %)	37 (51,4 %)
Серцева недостатність	25 (92,6 %)	66 (91,7 %)
Гіпертонічна хвороба	27 (100 %)	69 (95,8 %)
Перенесене в анамнезі гостре порушення мозкового кровообігу	5 (18,5 %)	8 (11,1 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	3 (11,1 %)	8 (11,1 %)
Хронічний пієлонефрит	3 (11,1 %)	-
Стенозуючий атеросклероз периферичних артерій	9 (33,3 %)	1 (1,4 %)

Як видно із даних таблиці 6.1.3, майже у 3/4 хворих на ЦД та більш ніж у 1/2 пацієнтів без порушення вуглеводного обміну мав місце перенесений в минулому ІМ. З них ІМ з зубцем Q – у 10 (50,0 %) та 17 (45,9 %), без зубця Q – у 10 (50,0 %) та 20 (54,1%) хворих, відповідно. Серцеву недостатність мали 25 (92,6 %) пацієнтів із ЦД, серед них переважали пацієнти з I ступенем СН – 18 (72,0 %). Поміж хворих на ІХС без ЦД серцеву недостатність мали 66 (91,7%)пацієнтів, серед них переважали хворі з I ступенем СН – 65 (98,5 %). Як і серед пацієнтів, яким було проведене ЧКВ, в групі пацієнтів із ЦД, які перенесли АКШ, частіше зустрічалися гострі порушення мозкового кровообігу, хронічний пієлонефрит та стенозуючий атеросклероз периферичних артерій.

Медикаментозне лікування п'ятьох (18,5 %) пацієнтів із ЦД включало інсулінотерапію пролонгованим інсуліном. У інших 22 пацієнтів застосовувалися препарати метформіну 500-1000 мг 2 рази на день, в 12 (44,4 %) випадках в поєднанні з гліклазидом 60-120 мг 1 раз на день. При цьому у чотирьох хворих (14,8 %) до метформіну долучався прийом ситагліптину 100 мг 1 раз на день.

Серед пацієнтів, яким було проведене АКШ, у 5 (5,0 %) в минулому мало місце ЧКВ з імплантацією коронарного стенту з лікарським покриттям (3 пацієнтам) або стенту без покриття (2 хворим).

Характеристика кардіохірургічного втручання у хворих на ІХС з діабетом і без нього представлена в таблиці 6.1.4.

Таблиця 6.1.4.

Характеристика кардіохірургічного втручання у хворих в залежності від стану вуглеводного обміну

Тактика первинного КШ	Хворі на ІХС, яким було проведене кардіохірургічне втручання (n=99)	
	Хворі на ЦД (n=27)	Хворі без порушення вуглеводного обміну (n=72)
Середня кількість шунтів	3,2±0,1	2,8±0,3
Використання лівої маммарної артерії для шунтування ПМШГ	26 (96,3 %)	70 (97,2 %)
Пластика мітрального клапана	6 (22,2 %)	21 (29,2 %)
Пластика тристулкового клапана	1 (3,7 %)	4 (5,5 %)
Протезування аортального клапана механічним протезом	2 (7,4%)	5 (6,9%)

Примітка: ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка.

Як видно із даних таблиці 6.1.4, при КШ переважній кількості пацієнтів для шунтування ПМШГ використовували ліву маммарну артерію.

6.2. Віддалені результати коронарного шунтування у пацієнтів в залежності від стану вуглеводного обміну

Нами було отримано інформацію за даними анкетування про стан здоров'я 96 (97,0 %) пацієнтів, яким було проведено КШ: у 26 хворих на ЦД та у 70 пацієнтів без порушення вуглеводного обміну. У інших пацієнтів з технічних причин неможливо було отримати інформацію. Середній час від кардіохірургічного втручання до анкетування склав $2,6 \pm 0,2$ роки у хворих на ЦД та $2,7 \pm 0,21$ роки – у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну.

Частота позитивної відповіді на запитання анкети представлена в таблиці 6.2.1.

Таблиця 6.2.1.

Частота позитивної відповіді на запитання анкети в залежності від стану вуглеводного обміну

Запитання анкети	Хворі на ІХС, яким було проведене КШ (n=99)	
	Хворі на ЦД (n=26)	Хворі без порушення вуглеводного обміну (n=70)
Чи з'явилися у Вас у період після проведення черезшкірного коронарного втручання біль або дискомфорт за грудиною при фізичному навантаженні?	11 (42,3%)	9 (12,8%)*
Чи діагностував у Вас терапевт або кардіолог в період після черезшкірного коронарного втручання напади стенокардії?	9 (34,6%)	7 (10,0%)*
Чи діагностували у Вас у період після черезшкірного коронарного втручання інфаркт міокарда?	1 (3,8%)	-
Чи проводили Вам у	7 (26,9%)	4 (5,7%)*

період після черезшкірного коронарного втручання повторну коронарографію в зв'язку з рецидивом стенокардії?		
Чи доводилося Вам у період після черезшкірного коронарного втручання проводити повторне стентування або повторне шунтування коронарних артерій у зв'язку з рецидивом стенокардії?	6 (23,1%)	4 (5,7%)*

Примітка: * – $p < 0,05$

Як видно із даних таблиці 6.2.1., після КШ у хворих на ЦД достовірно частіше ($p < 0,05$) мав місце рецидив стенокардії, достовірно частіше виконувалися повторна коронарографія та ЧКВ порівняно з хворими після КШ, у яких не було порушення вуглеводного обміну.

Нами було проаналізовано частоту наявності факторів ризику, які могли вплинути на прохідність шунтів у пацієнтів після КШ в залежності від стану вуглеводного обміну (табл.6.2.1.).

Таблиця 6.2.2.

Частота наявності факторів ризику, які могли вплинути на прохідність шунтів у пацієнтів після КШ в залежності від стану вуглеводного обміну

Фактори ризику	Хворі на ІХС, яким було проведене КШ (n=99)	
	Хворі на ЦД (n=27)	без порушення вуглеводного обміну (n=72)
Недостатній контроль дисліпідемії	19 (70,7%)	26 (36,1%)*
Недотримання режиму прийому статинів	4 (14,8%)	9 (12,5%)
Недотримання дієтичних рекомендацій	4(14,8%)	8 (11,1%)
Паління	6 (22,2%)	14 (19,4%)

Примітка: * – $p < 0,05$

Як видно із даних таблиці 6.2.2., у пацієнтів із ЦД достовірно частіше мав місце недостатній контроль дисліпідемії порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну при відносно однаковому комплаєнсі до прийому статинів.

При необхідності повторного втручання з приводу рецидиву ІХС всім хворим проводилося ЧКВ із реваскуляризацією нативної артерії. Нами була проаналізована частота повторного втручання у пацієнтів в залежності від стану вуглеводного обміну (таблиця 6.2.3).

Таблиця 6.2.3.

Частота проведення черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів після АКШ в залежності від стану вуглеводного обміну

Хворі після КШ (n=96)		Частота проведення ЧКВ(n/%)
Хворі на ЦД (n=26)	Порушення прохідності одного із шунтів	2 (7,7 %)
	Ураження de novo	4 (15,4 %)
Хворі без порушення вуглеводного обміну (n=70)	Порушення прохідності одного із шунтів	2 (2,8 %)
	Ураження de novo	2 (2,8 %)

Як видно із даних, представлених в таблиці 6.2.3., частота необхідності повторного втручання внаслідок рецидиву стенокардії була вищою у хворих на ЦД, в основному за рахунок утворення нових стенозів в незашунтованих судинах.

Нами було проведене порівняння частоти необхідності повторного втручання внаслідок порушення прохідності одного з шунтів із такою ж частотою внаслідок рестенозу в місці ЧКВ в залежності від стану вуглеводного обміну (рис. 6.2.1.).

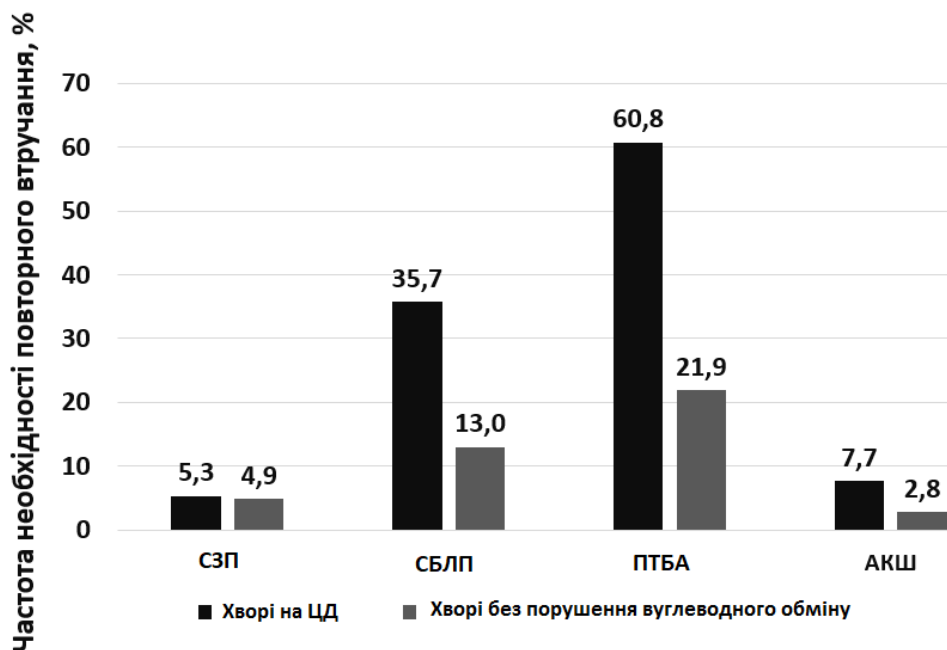


Рис. 6.2.1. Порівняння частоти необхідності повторного втручання внаслідок порушення прохідності одного із шунтів із такою частотою при різних варіантах ЧКВ

Примітки: СЗП – встановлення стентів з лікарським покриттям; СБЛП – встановлення стентів без лікарського покриття; ПТБА – перкутанна транслюмінальна балонна ангіопластика; КШ – коронарне шунтування.

Як видно із даних рис. 6.2.1, частота необхідності повторних втручань після встановлення стентів без медикаментозного покриття та транслюмінальної балонної коронарної ангіопластики була достовірно вищою ($p < 0,05$) за таку після проведення КШ у пацієнтів незалежно від стану вуглеводного обміну. Проте при порівнянні даного показника у пацієнтів, яким було встановлено коронарний стент з лікарським покриттям чи проведено КШ, достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

Таким чином, спираючись на вищенаведені результати, можна дійти висновку, що наявність у хворих цукрового діабету є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ після попереднього КШ, за рахунок появи *de novo* уражень в

коронарних артеріях, та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного з шунтів.

В той же час, частота необхідності повторного втручання у пацієнтів після КШ достовірно не відрізняється від такої у пацієнтів, яким було встановлено коронарний стент з лікувальним покриттям. Це має бути враховано при виборі тактики реваскуляризації (КШ чи ЧКВ з використанням коронарних стентів з лікувальним покриттям) у хворих на ЦД із багатосудинним ураженням.

Результати, представлені в даному розділі, відображено у наступних публікаціях: [1] (додаток Б)

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз наявних літературних джерел показує, що медична важливість проблеми ЦД обумовлена не тільки великою і постійно зростаючою кількістю людей, які страждають на це захворювання, але, перш за все, високим ризиком розвитку ускладнень хвороби. Так, ЦД є найважливішим модифікованим фактором ризику розвитку коронарного атеросклерозу. Перебіг ІХС у хворих на ЦД є більш важким з більш несприятливим прогнозом порівняно з пацієнтами з ІХС, які не хворіють на ЦД. Тонкі механізми, що зумовлюють вищий ризик і гірший перебіг ІХС у осіб, які страждають на ЦД, не розкриті повністю. Наразі існує протиріччя думок щодо найбільш ефективних і безпечних підходів до проведення реваскуляризації і відновлення адекватного кровообігу в коронарних судинах у хворих на ЦД. Незважаючи на дані про більшу ефективність КШ у хворих на ІХС та ЦД, відповіді на ці питання не можна вважати остаточними, особливо, беручи до уваги дедалі більше можливостей для проведення черезшкірної коронарної ангіопластики та стентування коронарних артерій. Не існує чітких даних про поширеність раніше недіагностованого ЦД і переддіабету у осіб з коронарним атеросклерозом і залежності виразності ураження коронарних артерій від стану вуглеводного обміну.

Порушення вуглеводного обміну не обмежуються тільки ЦД. В останні декілька років отримала розвиток концепція переддіабету. Так, було з'ясовано, що як порушена глікемія натщесерце, так і порушена толерантність до глюкози приводять до значного зростання ризику розвитку ІХС, ІМ та кардіоваскулярної смертності.

Все вищесказане обумовлює актуальність даного дослідження, метою якого було підвищити ефективність інтервенційної реваскуляризації та

оптимізувати її віддалені результати у хворих коронарним атеросклерозом з порушенням вуглеводного обміну.

Для досягнення поставленої мети були окреслені наступні завдання.

По-перше, потрібно було визначити ангіографічні особливості ураження коронарних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та порушеннями вуглеводного обміну. По-друге, на меті було визначити частоту та ступінь порушень вуглеводного обміну у пацієнтів при ангіографічно доведеному атеросклерозі коронарних артерій. Наступним завданням дисертаційної роботи було встановити взаємозв'язок між поширеністю і виразністю атеросклеротичних змін та порушенням вуглеводного обміну у пацієнтів при ангіографічно доведеному атеросклерозі коронарних артерій. Однією з основних задач стало проаналізувати частоту та причини повторних інтервенційних втручань у пацієнтів у залежності від тактики першої інтервенції та стану вуглеводного обміну. Також було поставлено за мету оцінити ретроспективно результати КШ у хворих на ІХС в залежності від порушень вуглеводного обміну. Самостійним завданням роботи було визначення рівня інсуліну в плазмі рові та інсулінорезистентності у хворих на ІХС без порушень вуглеводного обміну.

Для вирішення поставлених задач нами було включено в дослідження 725 пацієнтів з ІХС. З них у 89 була вивчена частота виявлення порушень вуглеводного обміну при ангіографічно доведеному атеросклерозі коронарних артерій. У всіх пацієнтів були скарги на ангінозні болі при фізичному навантаженні. При цьому більш 1/3 пацієнтів мали в анамнезі Q-ІМ ЛШ. Проведення коронарографії показало, що найчастішою топікою ураження коронарних артерій була проксимальна або середня частина ПМШГ. Причому, у 22,5 % випадків були виявлені хронічні тотальні оклюзії відповідних сегментів артерій із сформованим колатеральним кровообігом із басейну правої коронарної артерії. Хронічні тотальні оклюзії ЗМШГ мали місце у 14 (15,7 %) пацієнтів із сформованим колатеральним кровообігом із басейну лівої коронарної артерії. Що стосується об'єму уражень, то

найчастішими були односудинні та двохсудинні ураження коронарних артерій – у 1/3 та 2/5 пацієнтів, відповідно. Коронарні артерії без гемодинамічно значимих уражень були виявлені тільки у 5 пацієнтів, яким не було проведено ЕКГ з фізичним навантаженням перед вступом до стаціонару, та у 2 пацієнтів із сумнівним результатом ЕКГ-проби з фізичним навантаженням.

Для дослідження зв'язку порушення вуглеводного обміну та виразності уражень коронарних артерій, нами було вперше введено сумарний показник ступеня ураження коронарних артерій. Також всім хворим проводилося визначення рівня глюкози в плазмі крові натще та рівня глікованого гемоглобіну крові. Всім пацієнтам також проводився глюкозо-толерантний тест із пероральним навантаженням 75 г глюкози та визначенням рівня глюкози крові через 120 хвилин після навантаження.

При статистичній обробці отриманих результатів, ми виявили, що частота вперше виявленого ЦД 2 типу була значно вище у хворих із трьохсудинним ураженням коронарних артерій порівняно із групами пацієнтів, які мали одно- та двохсудинне ураження артерій серця. Так, при наявності трьохсудинного ураження артерій серця, у 94,4 % випадках мало місце порушення вуглеводного обміну, причому, майже у 1/2 хворих був виявлений ЦД 2 типу, тоді як у іншій половині обстежених пацієнтів був діагностований переддіабетичний стан. При виявленні двохсудинного ураження у 2/3 пацієнтів діагностується порушення вуглеводного обміну, причому майже у 60% – переддіабет.

Нами також були виявлені прямі кореляційні зв'язки середньої сили між значенням показника сумарного ураження коронарних судин та наявністю порушення вуглеводного обміну, тоді як між сумарним показником ступеня ураження коронарних артерій та наявністю переддіабету чи ЦД 2 типу прямий кореляційний зв'язок був сильним.

Таким чином, при аналізі взаємозв'язку між ангіографічною картиною стану коронарних артерій та порушеннями вуглеводного обміну у хворих на

ІХС, нами вперше виявлено, що наявність переддіабету чи ЦД 2 типу помірно корелює із кількістю коронарних артерій з атеросклеротичними ураженнями та сильно корелює із виразністю атеросклеротичних змін у вінцевих судинах. Цікавим є той факт, що переддіабетичний стан є значно поширеним та вимагає більш ретельного дослідження стану обміну глюкози.

Наведені дані доповнюють результати недавнього дослідження Assante et al. (2017), в якому при аналізі даних КТ-коронарної ангиографії у 672 пацієнтів без явних клінічних ознак ішемічної хвороби серця було виявлено, що у хворих із порушенням вуглеводного обміну мав місце достовірно вищий показник *calciumscoring* коронарних судин, в порівнянні із людьми з нормальним глікемічним профілем [136]. Наведена робота доводить прямий зв'язок порушення вуглеводного обміну із ступенем ураження коронарних артерій. Проведене нами дослідження, згідно доступних нам літературних джерел, є першим, яке встановлює зворотний зв'язок між наявністю та об'ємом атеросклеротичного ураження вінцевих артерій серця та ступенем порушення вуглеводного обміну.

Щодо практичних рекомендації згідно наведених результатів дослідження, то в клінічній практиці діагностоване під час коронарографії двох- чи трьохсудинне ураження є показом до обстеження пацієнта на предмет порушення вуглеводного обміну при відсутності згадок про нього в анамнезі пацієнта.

Для дослідження віддалених результатів проведення ЧКВ у хворих на ІХС в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну, нами було проведене ретроспективне дослідження, що включало в себе анкетування 459 пацієнтів, яким було проведене ЧКВ в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» з 2008 по 2014 рр.

З метою статистичної обробки даних, хворі були розподілені на 2 групи: 233 (50,7 %) пацієнтів мали встановлений діагноз ЦД, тоді як у 226 (49,3 %) пацієнтів не виявлялись ознаки порушення вуглеводного обміну.

Треба відмітити, що майже у $\frac{1}{4}$ хворих на ЦД та більш ніж у 40% пацієнтів без порушення вуглеводного обміну мав місце перенесений в минулому ІМ.

Ми встановили, що після проведення ЧКВ у хворих на ЦД достовірно частіше ($p<0,05$) мав місце рецидив стенокардії, достовірно частіше виконувалися повторна коронарографія та повторне ЧКВ порівняно з хворими, у яких не було порушення вуглеводного обміну. Серед хворих на ЦД достовірно частіше ($p<0,05$) була необхідність в повторній реваскуляризації цільового ураження, проте достовірно рідше проводилося повторне втручання на ураженнях нової локалізації порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну.

Нами була вперше проаналізована частота повторного втручання в локалізації первинного ЧКВ у пацієнтів у залежності від тактики першої інтервенції та стану вуглеводного обміну. Статистичний аналіз показав, що частота необхідності повторного втручання на місці первинного ЧКВ при виборі первинної тактики у вигляді імплантації стенту з лікарським покриттям не відрізнялася в залежності від стану вуглеводного обміну хворих ($p>0,05$). В той же час, використання тільки балонної ангіопластики або імплантація стентів без лікарського покриття у хворих на ЦД в катамнезі вимагали достовірно частішого повторного втручання внаслідок рестенозів.

Наведені дані висвітлюють нові перспективи тактики ведення пацієнтів із ЦД та ІХС, в контексті проведення коронарного стентування із використанням покритих стентів, оскільки вказують на нівелювання різниці частоти рестенозів в залежності від наявності цукрового діабету. Цікаво, що в новітньому дослідженні Loutfi та співавт. (2016) автори проаналізували частоту повторної реваскуляризації та великих серцево-судинних подій (MACE) при стентуванні покритими стентами у людей в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну [137]. Дослідники виявили дещо вищу частоту серцево-судинних подій в катамнезі при наявності цукрового діабету, що не співпадає з нашими даними. Наведені відмінності можна пояснити малим терміном спостереження пацієнтів, яке в роботі Loutfi та

співавт. в середньому складало менше 2 років [138]. В нашому аналізі термін спостереження був вищий, що можливо нівелює значну прогностичну різницю між пацієнтами з та без ЦД після імплантації стентів із медикаментозним покриттям.

Таким чином, можна дійти висновку, що наявність у хворих ЦД є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ. В той же час, наявність ЦД достовірно не підвищує ризик появи рестенозу при використанні стентів з лікарським покриттям при первинному ЧКВ, тоді як вибір тактики первинного втручання на користь тільки балонної ангіопластики або імплантації стентів без лікарського покриття у хворих на ЦД пов'язано із достовірно вищим ризиком рестенозу порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну. Це повинно бути враховано при виборі тактики реваскуляризації у хворих на ЦД на користь виключного використання стентів з лікарським покриттям, що безперечно має суттєве практичне значення.

Для дослідження віддалених результатів проведення коронарного шунтування у хворих на ІХС в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну, нами було проведене ретроспективне дослідження, яке включало в себе анкетування 99 пацієнтів, яким було проведене КШ в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 2010 по 2015 рр.

З метою статистичної обробки даних, хворі були розподілені на 2 групи: 27 (27,2 %) пацієнтів мали встановлений діагноз цукрового діабету, тоді як 72 (72,8%) хворих не мали виявлених ознак порушення вуглеводного обміну.

Майже у 3/4 хворих на ЦД та більш ніж у 1/2 пацієнтів без порушення вуглеводного обміну мав місце перенесений в минулому інфаркт міокарда.

За даними проведеного аналізу, після КШ у хворих на ЦД достовірно частіше ($p < 0,05$) мав місце рецидив стенокардії, достовірно частіше

виконувалися повторна коронарографія та ЧКВ порівняно з хворими після КШ, у яких не було порушення вуглеводного обміну.

Нами було детально проаналізовано наявність факторів ризику, які могли вплинути на прохідність шунтів у пацієнтів після АКШта маммарно-коронарного шунтування в залежності від стану вуглеводного обміну. У пацієнтів із ЦД достовірно частіше мав місце недостатній контроль дисліпідемії порівняно із пацієнтами без порушення вуглеводного обміну при відносно однаковому комплаєнсі до прийому статинів.

При необхідності повторного втручання з приводу рецидиву ІХС всім хворим проводилося ЧКВ із реваскуляризацією нативної артерії. Нами була проаналізована частота повторного втручання у пацієнтів в залежності від стану вуглеводного обміну. Було показано, що частота необхідності повторного втручання внаслідок рецидиву стенокардії була вищою у хворих на ЦД, в основному за рахунок утворення нових стенозів у незашунтованих судинах.

Нами було вперше проведене порівняння частоти необхідності в повторному втручанні внаслідок порушення прохідності одного з шунтів із такою ж частотою внаслідок рестенозу в місці ЧКВ в залежності від стану вуглеводного обміну. Частота необхідності повторних втручань після встановлення стентів без медикаментозного покриття та транслюмінальної балонної коронарної ангіопластики була достовірно вищою ($p < 0,05$) за таку після проведення КШ у пацієнтів незалежно від стану вуглеводного обміну. Проте при порівнянні даного показника у пацієнтів, яким було встановлено коронарний стент з лікарським покриттям чи проведено КШ, достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

Таким чином, спираючись на отримані результати, можна зробити висновок, що наявність у хворих цукрового діабету є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ після попереднього КШ, за рахунок появи *de novo* уражень в

коронарних артеріях, та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного з шунтів.

В той же час, нами було встановлено, що частота необхідності повторного втручання у пацієнтів після КШ достовірно не відрізняється від такої у пацієнтів, яким було встановлено коронарний стент з лікарським покриттям. Це має бути враховано при виборі тактики реваскуляризації (КШ чи ЧКВ з використанням коронарних стентів з лікарським покриттям) у хворих на ЦД із багатосудинним ураженням.

Наведені нами результати доповнюють такі, що отримані в систематичному аналізі Singh та співавт. (2011) [138]. Група авторів провела аналіз наявних даних щодо порівняння віддалених результатів балонної ангіопластики або стентування із використанням стентів без медикаментозного покриття із віддаленим катамнезом пацієнтів після КШ в залежності від наявності порушення вуглеводного обміну. Автори зробили висновок, що наявність ЦД погіршує прогноз пацієнтів як після інтервенційного, так і після оперативного втручання на коронарних артеріях [138]. При цьому використання балонної ангіопластики та стентів з лікарським покриттям можна порівняти за прогнозом з проведенням КШ із застосуванням тільки венозних шунтів, тоді як маммарно-коронарне шунтування значно покращує прогноз хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця.

В той же час нам вдалося доповнити та посилити висновки Abdallah та співавт. (2013), які вивчали якість життя після КШ або ЧКВ із використанням покритих стентів у пацієнтів із ЦД та ІХС внаслідок багатосудинного ураження коронарних артерій. Після аналізу даних, отриманих при обстеженні 1900 хворих, автори виявили, що обидві методики були майже рівноцінними. Так, якість життя у віддаленому катамнезі була дещо вищою після КШ, проте дослідники зазначили, що різниця була статистично не вираженою та не мала достовірного клінічного значення [139]. В той же час необхідно пам'ятати, що при рівнозначних віддалених прогнозах, КШ є

відкритим оперативним втручанням, яке проводиться із штучним кровообігом та вимагає тривалої реабілітації.

Крім того, слід зазначити, що вказані автори [139] проводили субаналіз даних дослідження FREEDOM, яке в свою чергу показало вищу частоту неврологічних ускладнень при проведенні КШ (таких як ішемічний інсульт) порівняно із інтервенційною методикою реваскуляризації коронарних артерій.

Узагальнюючи отримані результати аналізу наявних даних, можна підсумувати, що порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет та переддіабет) є потужним модифікованим фактором ризику розвитку атеросклерозу коронарних судин. Раннє його виявлення на субклінічному етапі та агресивне лікування може бути запорукою профілактики багатьох ускладнень в майбутньому, в тому числі й серцево-судинних захворювань. В той час, як у світі накопичено багато вказівок на зв'язок ЦД із появою та прогресуванням атеросклерозу коронарних судин, нами вперше розглянутий зворотний бік проблеми, що дозволяє допустити наявність прихованого фактора ризику у вигляді порушення вуглеводного обміну у пацієнтів із багатосудинним ураженням вінцевих артерій. Виявлення та корекція даної коморбідності повинні покращити прогноз хворих із ІХС, які перенесли втручання на коронарних судинах.

Важливою запорукою успішного проведення ЧКВ у пацієнтів із цукровим діабетом є використання коронарних стентів із медикаментозним покриттям. Так, за нашими даними, при проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної балонної ангіопластики або імплантації стентів без медикаментозного покриття, наявність ЦД значно погіршує віддалені результати, що проявляється рецидивом стенокардії, гострого коронарного синдрому та вимагає повторного втручання. Наведене є серйозною підставою для схилення в бік тактики КШ у пацієнтів із ЦД та атеросклерозом коронарних судин, якщо альтернативою є балонна ангіопластика або стентування із застосуванням непокритих коронарних стентів. Наші

результати показали відсутність значного впливу порушення вуглеводного обміну на віддалені результати черезшкірного коронарного втручання за умов стентування коронарними стентами із медикаментозним цитостатичним покриттям. Це означає, що наявність ЦД сама по собі не є показом до оперативної реваскуляризації коронарних артерій навіть при багатосудинному ураженні вінцевого русла.

З іншого боку, наявність ЦД погіршує віддалений прогноз пацієнтів, які перенесли коронарне шунтування в контексті рецидиву стенокардії та необхідності повторного коронарного втручання (в основному ЧКВ). Важливим є той факт, що рецидиви стенокардії у хворих після оперативної реваскуляризації коронарних артерій трапляються згідно коронарошунтографії здебільшого внаслідок подальшого прогресування не значимих на момент операції атеросклеротичних уражень вінцевого русла. Тобто, власне прогноз функціонування шунтів значно не погіршується при наявності порушення вуглеводного обміну. Навпаки, використання покритих стентів є достойною альтернативою КШ у пацієнтів із ЦД, а вибір у бік тої або іншої тактики визначається тільки кількістю та анатомічними особливостями виявлених уражень.

Попри те, що пацієнти із ЦД частіше мають такі загальновідомі та важливі фактори ризику ІХС, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ЦД представляє собою незалежний фактор, тобто призводить до підвищення серцево-судинної захворюваності та смертності, навіть при адекватній корекції інших, так званих “класичних” факторів ризику [37, 140, 141].

Одними із можливих пояснень патогенетичної ролі ЦД в розвитку атеросклеротичного процесу можуть виступати такі фактори, як гіперглікемія, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. До нашого дослідження були включені особи з ІХС без анамнестичних і клініко-лабораторних ознак дисглікемії, тобто ми можемо впевнено стверджувати, що фактор гіперглікемії не міг грати роль у пришвидшеному розвитку атеросклеротичного ураження коронарних судин в осіб з двох- чи трьох

судинних уражень. Тобто відсутність ЦД дозволила адекватно оцінити секрецію інсуліну, оскільки в обстежених пацієнтів була збережена функція бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози.

Нами була оцінена секреція інсуліну як у базальному стані, так і після застосування адекватного фізіологічного стимулу для секреції інсуліну – введенні 75 г глюкози перорально. Відомо, що пероральний прийом глюкози викликає найбільш виразну відповідь у вигляді посиленої продукції інсуліну, що обумовлено не тільки прямим впливом глюкози на глюкорецептори бета-клітин острівців Лангерганса, але й виділенням так званих інкретинів, в першу чергу глюкагон-подібного пептиду-1, який стимулює секрецію інсуліну, при вступі глюкози до просвіту кишківника. При цьому нами було встановлено, що вміст інсуліну в плазмі крові за базальних умов був підвищений у пацієнтів з ІХС при ураженнях двох- чи трьох коронарних судин, а після навантаження глюкозою була виявлена певна лінійна залежність, тобто найбільший ступінь гіперінсулінемії був відмічений в осіб, у яких стеноз реєструвався ангіографічно в усіх трьох коронарних артеріях серця.

Як відомо, показник чутливості тканин до інсуліну (НОМА) є індексом, який залежить від двох параметрів – рівня глюкози та рівня інсуліну в плазмі крові. В обстежених нами хворих на ІХС не було відмічено підвищення вмісту глюкози в крові. Відтак виявлені зміни НОМА та встановлена статистично достовірною різниця у величині цього показника між підгрупами хворих із 3-х та 1-судинним ураженням коронарних артерій обумовлена посиленою продукцією інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, що спрямована на подолання інсулінорезистентності тканин-мішеней. Наші дослідження дозволили констатувати, що по мірі зростання розповсюдженості атеросклеротичного ураження коронарних судин відмічається зниження чутливості тканин до дії інсуліну, що супроводжується зростанням індексу інсулінорезистентності НОМА. Роль інсулінорезистентності в розвитку коронарного атеросклерозу заслуговує в

останні роки на значну увагу дослідників. Так, у великому крос-секційному епідеміологічному дослідженні Kim et al., (2013), який включав 4825 осіб, був знайдений взаємозв'язок між посиленням інсулінорезистентності та розвитком ІХС [142]. При цьому було показано, що інсулінорезистентність є більш вагомим фактором ризику ІХС в популяції осіб, які не хворіли на ЦД, тобто в групі осіб, яка була тотожною такої, що включалася до нашого дослідження.

Дуже важливим з наукової та практичної точки зору видається одержання відповіді на питання, чи є інсулінорезистентність самостійним фактором ризику розвитку атеросклерозу, ІХС, ураження великих судин іншої локалізації, чи являє собою маркер підвищеного ризику розвитку ЦД 2 типу та інших глибинних патофізіологічних дефектів. У метааналізі 65 досліджень, який охоплював 516 325 осіб, було показано, що роль інсулінорезистентності, яка оцінювалася на основі визначення індексу НОМА (тобто використовувався той же підхід, що і в нашій роботі), в якості фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань перевищувала значення таких факторів ризику, як рівень глікемії натщесерце та вміст інсуліну в крові натщесерце. Автори стверджують, що інсулінорезистентність може виступати в якості важливого та самостійного фактора при оцінці кардіоваскулярного ризику [143]. Ця точка зору знайшла підтвердження і в результатах іншого сучасного 20-річного великого проспективного дослідження, проведеного у Фінляндії. Ці результати свідчать про те, що саме інсулінорезистентність (яка діагностувалася за підвищенням рівня індексу НОМА) та гіперінсулінемія, а не рівень глюкози в крові, були незалежними значущими факторами-предикторами смертності від ІХС [144]. Однак, у другому недавньому великому проспективному дослідженні, яке охоплювало 15 288 жінок, було відмічено, що в той час, як інсулінорезистентність асоціювалася із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, вказаний взаємозв'язок нівелювався при

проведенні додаткового статистичного аналізу із урахуванням вмісту ліпопротеїдів високої щільності в крові [145].

Таким чином, результати проведеного нами дослідження дозволяють вважати, що у хворих на ІХС була зареєстрована інсулінорезистентність, яка посилювалася по мірі зростання ангіографічно підтвердженого атеросклеротичного ураження коронарних судин.

В декількох експериментальних і клінічних дослідженнях було показано, що гіперінсулінемія, яка є наслідком інсулінорезистентності, може грати важливу роль у пришвидшеному розвитку атеросклеротичного ураження великих судин у різних судинних басейнах [146, 147]. Так, в епідеміологічних дослідженнях було продемонстровано, що інсулінорезистентність спряжена із підвищенням ризику розвитку та прогресування ІХС у людей різних етнічних груп [148, 149, 150]. Більш того, у декількох дослідженнях був виявлений взаємозв'язок між наявністю інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, з одного боку, та змінами структури та якісного складу атеросклеротичної бляшки, з другого боку, що сприяє тромбоутворенню. Так, при проведенні ангіографічного обстеження коронарних судин з використанням сучасного та інформативного методу внутрішньокоронарного ультразвуку (IVUS) дослідники виявили тісний взаємозв'язок між гіперінсулінемією та збільшенням вмісту ліпідів в атеросклеротичній бляшці [151, 152]. В недавньому дослідженні Iguchi та співавт. (2014) був застосований метод оптичної когерентної томографії, що дозволило детально охарактеризувати структуру атеросклеротичної бляшки [153]. Було показано, що інсулінорезистентність мала тісний взаємозв'язок з більшою схильністю атеросклеротичної бляшки до тромбоутворення, що проявлялося у меншій товщині фіброзної оболонки, більшому вмісті ліпідів у бляшці в групі обстежених осіб з найбільшою вираженістю інсулінорезистентності [153].

В проспективних дослідженнях хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, було показано, що інсулінорезистентність була

спряжена із значно гіршим прогнозом [154], а також із розвитком повторних гострих коронарних синдромів [155]. Видається важливим підкреслити, що інсулінорезистентність сприяє зростанню ризику рестенозу стентів, як було показано у недавньому проспективному дослідженні 417 хворих, яким було проведено стентування за допомогою DES (drug-elutingstent) [156]. Також, в іншому недавньому дослідженні, інсулінорезистентність була взаємопов'язаною із ремоделюванням коронарних артерій [157]. Одержані нами результати, в певній мірі, відповідають нещодавно опублікованим даним Karowni та співавт. [158]. Ці автори при обстеженні 1073 хворих без ЦД, які перенесли гострий ІМ, виявили вірогідний, незалежний від інших факторів, взаємозв'язок між наявністю багатосудинного атеросклеротичного ураження коронарних судин, та більшою виразністю інсулінорезистентності [158]. В іншому нещодавньому крос-секційному дослідженні також був встановлений кореляційний взаємозв'язок між тяжкістю ангіографічно підтвердженого атеросклерозу коронарних судин та ступенем інсулінорезистентності [159]. Однак, слід відмітити, що на відміну від нашого дослідження в цій роботі було обстежено 61 пацієнта із ЦД. Взаємозв'язок між наявністю інсулінорезистентності та посиленою кальцифікацією коронарних судин був відмічений і в інших дослідженнях [160, 161].

Відмічений нами в умовах клінічного дослідження взаємозв'язок між гіперінсулінемією і виразністю та розповсюдженістю атеросклеротичного процесу в коронарних судинах може пояснюватися рядом важливих патофізіологічних факторів. Так, у ряді експериментальних досліджень було показано, що інсулін сприяє пришвидшеному атерогенезу шляхом посилення проліферації гладенько-м'язових елементів судинної стінки [162, 163, 164, 165]. Встановлено, що антиатерогенна та антизапальна дія оксиду азоту, яка здійснюється через фосфатидил-інозитол-3-кіназний механізм, суттєво погіршена при розвитку інсулінорезистентності [166]. Навпаки, мітоген-активованій протеїнкіназний шлях в ендотеліальних і гладенько-м'язових

клітинах судин значно активується, запускаючи каскад проатерогенних механізмів [167]. І гіперінсулінемія, яка відображує існуючу інсулінорезистентність, взаємопов'язана із більш виразним, ангіографічно підтвердженим, атеросклеротичним ураженням коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця.

Таким чином, спираючись на отримані результати, можна дійти висновку, що наявність у хворих цукрового діабету є фактором, що достовірно підвищує ризик рецидиву стенокардії та необхідності проведення повторного ЧКВ після попереднього КШ за рахунок появи *de novo* уражень в коронарних артеріях, та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного з шунтів.

В той же час, частота необхідності повторного втручання у пацієнтів після КШ достовірно не відрізняється від такої у пацієнтів, яким було встановлено коронарний стент з лікувальним покриттям. Це має бути враховано при виборі тактики реваскуляризації (КШ чи ЧКВ з використанням коронарних стентів з лікувальним покриттям) у хворих на ЦД із багатосудинним ураженням.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені дані щодо атеросклеротичних уражень коронарних артерій та ефективності методів реваскуляризації міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця в залежності від стану вуглеводного обміну. Отримані нами результати дозволили сформулювати наступні висновки:

1. За даними коронаровентрикулографії у пацієнтів із виявленим порушенням вуглеводного обміну більш ніж вдвічі частіше, ніж у пацієнтів без порушення, виникає багатосудинне гемодинамічно значиме ураження коронарних судин.

2. У пацієнтів із трьохсудинним ураженням коронарних артерій частота порушень вуглеводного обміну була значно вищою, ніж у пацієнтів, які мали одно- та двохсудинне ураження (62,4% проти 29,1% відповідно). У половини (20%) таких хворих вперше був діагностований цукровий діабет 2 типу, а в іншій половині (60%) – переддіабетичний стан. При двохсудинному ураженні коронарного русла у 2/3 хворих на ІХС визначали порушення вуглеводного обміну, причому серед них майже у 60% випадків - переддіабет.

3. Виявлені прямі сильні кореляційні зв'язки між значенням сумарного показника ступеня ураження коронарних судин, який визначає поширеність і виразність атеросклеротичних змін, з одного боку, та наявністю переддіабету ($r=0,73$) і діабету 2 типу ($r=0,76$), з іншого боку, що свідчить про безпосередній зв'язок між порушенням вуглеводного обміну у пацієнтів та гемодинамічно значимими ураженнями коронарних судин за даними коронаровентрикулографії.

4. Найбільший ступінь гіперінсулінемії та інсулінорезистентності пов'язаний з більш виразним, ангіографічно підтвердженим, атеросклеротичним ураженням усіх трьох коронарних артерій у хворих на ІХС без ознак цукрового діабету 2 типу а переддіабету.

5. Після ЧКВ з використанням тільки балонної ангіопластики або імплантації стентів без лікувального покриття у хворих з порушеннями

вуглеводного обміну достовірно частіше мали місце рецидив стенокардії, необхідність у повторній коронарографії і ЧКВ у ділянці первинного втручання внаслідок рестенозів у порівнянні з хворими на ІХС без порушень вуглеводного обміну (66% проти 55%). Використання стентів з лікувальним покриттям у хворих на ІХС нівелює різницю у частоті рестенозів у залежності від наявності цукрового діабету.

6. Після КШ у хворих на ЦД достовірно частіше мав місце рецидив стенокардії (34,6% проти 10%), достовірно частіше виконувалися повторна коронарографія та ЧКВ (26,9% проти 5,7%), внаслідок утворення нових стенозів у нешунтованих судинах та меншою мірою – за рахунок порушення прохідності мінімум одного із шунтів, порівняно з хворими після КШ, у яких не було порушення вуглеводного обміну.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В клінічній практиці діагностоване під час коронарографії двох- чи трьохсудинне ураження є показом до обстеження пацієнта на предмет порушення вуглеводного обміну при відсутності згадок про нього в анамнезі пацієнта.

2. Визначати всім пацієнтам із підозрою на порушення вуглеводного обміну глікемічний профіль, рівень глікозильованого гемоглобіну, індекс НОМА.

3. Пацієнтам із доведеним порушенням вуглеводного обміну після підтвердженого атеросклерозу коронарних судин на КВГ рекомендовано імплантувати стенти із лікувальним покриттям, що значно оптимізує віддалені результати реваскуляризації міокарда.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [International Diabetes Federation] 8th edition; [Internet]. 2018 update. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
2. Guidance for industry: diabetes mellitusd evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes.U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2008 [Internet].Available from:www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care. 2014;37(Suppl 1):S14-S80.
4. Caveney E, Turner JR. White paper. A review of FDA guidance: understanding the FDA guidance on assessing cardiovascular risks for new antidiabetic therapies 2016 [Internet]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f958/a137110410ee240830d33b94fa00dd17df18.pdf>.
5. Маньковский БН. Распространенность невыявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН». Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2014;5(III):70-5.
6. Коваленко ВН, редактор. Руководство по кардиологии: практическое пособие. Киев: 2008. 1424 с.
7. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ.2006;332:73-8.
8. Chrysant SG. Achieving blood pressure targets for prolonged cardiovascular health: a historical perspective. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017;15(7):517-23. doi: 10.1080/14779072.2017.1327348.

9. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2013;34:3035-87. doi:10.1093/eurheartj/eh108.
10. Farkouh ME. Identifying the PCI Patient With Silent Diabetes and Pre-Diabetes. February 2018. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.01.230 *JACC*. Article in press.
11. von Birgelen C, Kok MM, SattarN, Zocca P, Doelman C, Kant GD. "Silent" Diabetes and Clinical Outcome After Treatment With Contemporary Drug-Eluting Stents: The BIO-RESORT Silent Diabetes Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Mar12;11(5):448-59. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.10.038.
12. Roffi M, Iglesias J. Sweet Perspectives. CTO PCI in Patients With Diabetes Mellitus. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2017;10(21):2182-4. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.09.008.
13. Соколов МЮ. От баллонной ангиопластики до перкутанной интервенционной медицины. *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* 2012;4:91-109.
14. Tenenbaum A, Fisman EZ. Optimal revascularization in diabetes after the FREEDOM trial: were the controversies finally settled? *Cardiol J.* 2013;20(4):331-6.
15. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;25. DOI: 10.1177/2048004016633371. eCollection.
16. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015Feb;3(2):105-13. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
17. Cheng PC, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Relationship between hemoglobin glycation index and extent of coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PeerJ.* 2017 Oct 5;5:e3875. DOI: 10.7717/peerj.3875.

18. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015 Jul 7;314(1):52-60. DOI:10.1001/jama.2015.7008.
19. Farhan S, Redfors B, Maehara A, McAndrew T, Ben-Yehuda O, De Bruyne B, Mehran R, et al. Impact of Pre-Diabetes on Coronary Plaque Composition and Clinical Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 18. pii: S1936-878X(17)30806-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.023.
20. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:255-62.
21. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2 h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care*. 2010;33:2211-6.
22. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
23. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008;117:1945-54.
24. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577-96.
25. Jackson M, Austin D, Kwok CS, Rashid M, Kontopantelis E, Ludman P, et al. The impact of diabetes on the prognostic value of left ventricular function following percutaneous coronary intervention: Insights from the British

Cardiovascular Intervention Society. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018 Nov 15;92(6):E393-E402. DOI: 10.1002/ccd.27642.

26. Savonitto S, Morici N, Nozza A, Cosentino F, Filardi PP, Murena E, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2018;15(1):14-23. DOI: 10.1177/1479164117735493.

27. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.

28. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570-81.

29. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation.* 2007;116:151-7.

30. Shaye K, Amir T, Shlomo S, et al. Fasting glucose levels within the high normal range predict cardiovascular outcome. *Am Heart J.* 2012;164:11-6.

31. Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation.* 2003;108:1070-7.

32. Ishibashi T, Kawaguchi M, Sugimoto K, et al. Advanced glycation end product-mediated matrix metallo-proteinase-9 and apoptosis via renin-angiotensin system in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:578-89.

33. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes.* 2010;59:249-55.

34. Ferreiro JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2010;7:251-9.

35. Tabas I, Tall A, Accili D. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression. *Circ Res.* 2010;106:58-67.
36. Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4:113-9.
37. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev.* 2009;10:554-63.
38. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-44.
39. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
40. Soran H, Durrington PN. Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22:254-61.
41. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res.* 2004;95:764-72.
42. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:197-206.
43. Liu W, Liu Y, Lowe WL, Jr. The role of phosphatidylinositol 3-kinase and the mitogen-activated protein kinase in insulin-like growth factor-I-mediated effects in vascular endothelial cells. *Endocrinology.* 2001;142:1710-9.
44. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: An updated review. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:633-47.
45. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2011;32:2748-57.
46. Aronson D, Rayfield EJ. How Hyperglycemia Promotes Atherosclerosis: Molecular Mechanisms. *Cardiovascular Diabetology.* 2002;1:1.

47. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1237-47.
48. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999;22:233-40.
49. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care.* 2004;27:2836-42.
50. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PloS Med.* 2010;7. e1000278.
51. Sarwar N, Sattar N, Gudnason V, Danesh J Circulating concentrations of insulin markers and coronary heart disease: a quantitative review of 19 Western prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;249:1-7.
52. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-9.
53. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftara M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376:1407-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664.
54. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140.
55. Mather AN, Crean A, Abidin N, et al. Relationship of dysglycemia to acute myocardial infarct size and cardiovascular outcome as determined by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:61. DOI: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-61>.

56. Купчинская ЕГ.Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Практична ангіологія. 2011;8:1.
57. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):31-9. DOI: 10.1007/s11154-010-9131-7.
58. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med*. 2008;121(9):748-57.
59. Murarka S, Movahed MR. *J Card Fail*. 2010 Dec;16(12):971-9. DOI:10.1016/j.cardfail.2010.07.249. Review. Erratum in: *J Card Fail*. 2011 Mar;17(3):264.
60. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
61. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association.*Diabetes Care*. 2007;30(Suppl.1):48-65.
62. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877-86.
63. John M, Gopalakrishnan Unnikrishnan A, Kalra S, Nair T. Cardiovascular outcome trials for anti-diabetes medication: a holy grail of drug development? *Indian Heart J*. 2016;68:564-571.
64. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
65. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.

66. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;162:115-24.
67. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):1-113.
68. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
69. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:625-8.
70. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
71. Roffi M, Angiolillo DJ and Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2748-57.
72. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van Hof A, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
73. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798-813.
74. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing

platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008;118:1626-36.

75. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006-16.

76. Ryden L, Hage C, Mellbin LG, et al. Managing hyperglycemia in patients with acute coronary syndromes. In: Opie L and Gersh BJ (eds) *Management of acute myocardial infarction*. Elsevier, 2012. p.105-18.

77. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.

78. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

79. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.

80. Haas SJ, VosT, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146:848-53.

81. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for

Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:154-235.

82. Сіренко Ю, Радченко Г, Марцovenko І. від імені учасників дослідження. Контроль артеріального тиску в пацієнтів з цукровим діабетом (програма «Можливості ефективного контролю артеріального тиску за допомогою вітчизняних ліків»). *Артеріальна гіпертензія*. 2010;4:7-19.

83. Катеренчук І, Катеренчук В. *Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет*. Київ, 2005. 169 с.

84. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.

85. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary / Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.

86. Chrysant SG. Achieving blood pressure targets for prolonged cardiovascular health: a historical perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(7):P. 517-23. DOI: 10.1080/14779072.2017.1327348. Epub 2017 May 15.

87. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-803. doi: 10.2337/dci15-0012.

88. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.

89. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
90. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
91. Wilson SR, Vakili BA, Sherman W, Sanborn TA, Brown DL Effect of diabetes on long-term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention: analysis of 4,284 cases. *Diabetes Care*. 2004;27:1137-42.
92. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-39.
93. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
94. Mellbin LG, Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2013;34(5):374-9.
95. Pravesh Kumar Bundhun, Zi Jia Wu, Meng-Hua Chen Bundhun et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:2. DOI 10.1186/s12933-015-0323-z.
96. Соколов ЮН, Соколов МЮ, Терентьев ВГ. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. Киев: Морион; 2011. 767 с.
97. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57-70.
98. Herbison P, Wong C-K. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people

with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open*. 2015 Dec 30;5(12):e010055. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010055.

99. Li N, Yang YG, Chen MH. Comparing the adverse clinical outcomes in patients with non-insulin treated type 2 diabetes mellitus and patients without type 2 diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 25;16(1):238.

100. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.

101. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *Am Coll Cardiol*. 2010;55:432-40.

102. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1067-75.

103. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.

104. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins R, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331-41.

105. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.

106. Fang C. Underestimating Medical Therapy for Coronary Disease Again. *Engl J Med*. 2011;364:1671-73.

107. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1190-7.
108. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA*. 2005;293(12):1501.
109. Sethi SS, Akl EG, Farkouh ME. Diabetes mellitus and acute coronary syndrome: lessons from randomized clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2012;12:294-304.
110. Norhammar A, Lagerqvist B, Saleh N. Long-term mortality after PCI in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *EuroIntervention*. 2010;5:891-7.
111. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
112. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124:704-11.
113. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152:27-38.
114. Bundhun PK, Li N, Chen MH. Adverse cardiovascular outcomes between insulin-treated and non-insulin treated diabetic patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:135. DOI 10.1186/s12933-015-0300-6.
115. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:331.

116. Blöndal M, Ainla T, Marandi T, Baburin A, Eha J. Sex-specific outcomes of diabetic patients with acute myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention: a register linkage study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:96. DOI: 10.1186/1475-2840-11-96.
117. Silvain J, Vignalou J-B, Barthélémy O, Kerneis M, Jean-Philippe, Montalescot G. Coronary Revascularization in the Diabetic Patient. *Circulation*. 2014;130:918-22.
118. Hlatky MA. Compelling evidence for coronary-bypass surgery in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2437-8. DOI: 10.1056/NEJMe1212278.
119. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
120. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201-9.
121. Kedhi E, Gomes ME, Lagerqvist B, Smith JG, Omerovic E, James S, et al. Clinical impact of second-generation everolimus-eluting stent compared with first-generation drug-eluting stents in diabetes mellitus patients: insights from a nationwide coronary intervention register. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(11):1141-9.
122. Tzifos V, Gatsis A, Gerasimou A, Chatzis D, G Theodorakis G. Acute and longterm results of unprotected left main stenting using drug eluting stents. *Car Journal*. 2011;18(2):165-70.
123. Grube E, Chevalier B, Smits P, et al. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:168-75.
124. Stone G W, Kedhi E, Kereiakes D J. Stent thrombosis: insights on

outcomes, predictors and impact of dual antiplatelet therapy interruption from the SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV and COMPARE Trials. *EuroIntervention*. 2012;8:599-606.

125. Sheehy A, Pandhi N, Coursin DB, et al. Clinical impact of second-generation everolimus-eluting stent compared with first-generation drug-eluting stents in diabetes mellitus patients: insights from a nationwide coronary intervention register. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Nov;5(11):1141-9.

126. Sedlis S, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am College Cardiology*. 2002;40(9):1555-66.

127. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.

128. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;8:415-37.

129. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*. 2007;115:1306-24.

130. Lang MR, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.

131. Лакин ГФ. Биометрия. 4-е изд. Москва: Высшая школа;1990. 132 с.

132. Serruys P, Windeser S, Morice M-C, Buszman P, Linke A, Ischinger

T, et al. TCT 36: LEADERS: 3-Year Follow-up from a Prospective. Randomized Trial of Eiolimus A9-Eluting Stents with a Bioabsorbable Polymer Vs. Sirolimus-Eluting Stents with a durable polymer. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(Suppl B):B9.

133. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.

134. Nguyen TN, Colombo A, Hu D. *Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology*. 2009. 640 p.

135. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45.

136. Assante R, Acamp W, Zampella E, Arumugam P, Nappy C. Coronary atherosclerotic burden vs. coronary vascular function in diabetic and nondiabetic patients with normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44:1129-35.

137. Loutfi M, Sadaka MA, Sobhy M. Outcomes of DES in Diabetic and Nondiabetic Patients with Complex Coronary Artery Disease after Risk Stratification by the SYNTAX Score. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:103-110.

138. Singh M, Arora R, Kodumuri V, Khosla S, Jawad E. Coronary revascularization in diabetic patients: Current state of evidence. *Exp clin cardiol*. 2011;16(1):16-22.

139. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Quality of Life after PCI vs. CABG among Patients with Diabetes and Multivessel CAD: Results from the FREEDOM Trial. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1581-90.

140. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018 Jan;61(1):21-8. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4.

141. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016 Feb 25;5:2048004016633371.
142. Kim J, Chae YK, Chernoff A. The risk for coronary heart disease according to insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Endocr Res.* 2013;38(4):195-205. DOI: 10.3109/07435800.2013.766800.
143. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e52036. DOI: 10.1371/journal.pone.0052036.
144. Kurl S, Zaccardi F, Onaemo VN, Jae SY, Kauhanen J, Ronkainen K, Laukkanen JA. Association between HOMA-IR, fasting insulin and fasting glucose with coronary heart disease mortality in nondiabetic men: a 20-year observational study. *Acta Diabetol.* 2015 Feb;52(1):183-6. DOI: 10.1007/s00592-014-0615-x.
145. Schmiegelow M, Hedlin H, Stefanick ML, Mackey RH, Allison M, Martin LW, et al. Insulin Resistance and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: A Cohort Study From the Women's Health Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015 May;8(3):309-316.
146. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Curr Diab Rep.* 2015 Dec;15(12):105.
147. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017;183:57-70.
148. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334:952-7.
149. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 2002;25:1177-84.
150. An X, Yu D, Zhang R, Zhu J, Du R, Shi Y, et al. Insulin resistance predicts progression of de novo atherosclerotic plaques in patients with coronary heart disease: a one-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:71.

151. Amano T, Matsubara T, Uetani T, Nanki M, Marui N, Kato M, et al. Abnormal glucose regulation is associated with lipid-rich coronary plaque: relationship to insulin resistance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:39-45.
152. Mitsuhashi T, Hibi K, Kosuge M, Morita S, Komura N, Kusama I, et al. Relation between hyperinsulinemia and nonculprit plaque characteristics in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:392-401.
153. Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K, Matsumoto K, Yamazaki T, Nishimura S, et al. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):284-91. DOI: 10.1093/ehjci/jet158.
154. Nie RQ, Liu JR, Deng BQ, Xie SL, Wang JF. Impact of insulin resistance on prognosis in non-diabetic patients with acute coronary syndrome. 2013;41(7):559-62.
155. Szepletowska B, McNitt S, Kutyifa V, Ryan D, Corsetti J, Sparks C, et al. Insulin resistance predicts the risk for recurrent coronary events in post-infarction patients. *Cardiol J*. 2015;22(5):519-26. DOI:10.5603/CJ.a2015.0014.
156. Zhao LP, Xu WT, Wang L, Li H, Shao CL, Gu HB, et al. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up. *Coron Artery Dis*. 2015;26(1):5-10.
157. Kim SH, Moon JY, Lim YM, Kim KH, Yang WI, Sung JH, et al. Association of insulin resistance and coronary artery remodeling: an intravascular ultrasound study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:74.
158. Karrowni W, Li Y, Jones PG, Cresci S, Abdallah MS, Lanfear DE, et al. Insulin resistance is associated with significant clinical atherosclerosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2245-51.
159. Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, Unnikrishnan B, Ullal A, Kotekar MF, et al. Correlation of Severity of Coronary Artery Disease with Insulin

Resistance. *N Am J Med Sci*. 2013;5(10):611-4.

160. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:231-6.

161. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110:803-9.

162. Breen DM, Giacca A. Effects of insulin on the vasculature. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:321-32.

163. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: An updated review. *J Cardiovasc Med*. 2010;11:633-47.

164. Tabas I, Tall A, Accili D. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression. *Circ Res*. 2010;106:58-67.

165. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev*. 2006;27:242-59.

166. Fernandez-Hernando C, Ackah E, Yu J, Suarez Y, Murata T, Iwakiri Y, et al. Loss of akt1 leads to severe atherosclerosis and occlusive coronary artery disease. *Cell Metab*. 2007;6:446-57.

167. Liu W, Liu Y, Lowe WL, Jr. The role of phosphatidylinositol 3-kinase and the mitogen-activated protein kinase in insulin-like growth factor-I-mediated effects in vascular endothelial cells. *Endocrinology*. 2001;142:1710-71.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. проректора з наукової роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
професор, доктор медичних наук Наконечний А. Й.

«25» серпня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Діагностика прихованого цукрового діабету та переддіабету шляхом визначення рівнів глікемії натще, під час проведення тесту на толерантність до глюкози та показника глікозильованого гемоглобіну у хворих на ішемічну хворобу серця з різним ступенем атеросклеротичного ураження коронарних судин.
2. **Установа розробник, адреса:** ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», клініка для дорослих, м. Київ, вул. Мельнікова, 24.
3. **Автори:** Маньковський Г. Б.
4. **Джерела інформації:**
 - 1) Маньковский Г. Б. Выявление «скрытого» сахарного диабета 2 типа и предиабета у больных с ишемической болезнью сердца. – Лучевая диагностика. Лучевая терапия – N2.-2016. – С.45-49.
 - 2) Маньковский Г. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца / Маньковский Г. Б. // Медичні перспективи. – 2018. – 23 (2). – С.46-52.
5. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
6. **Термін впровадження:** 15.04.2018 р. по 15.06.2018 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 25.
8. **Ефективність впровадження:** Застосування різних підходів до діагностики цукрового діабету та переддіабету дозволяє виявити раніше не діагностовані порушення вуглеводного обміну у більшій кількості хворих на ішемічну хворобу серця, особливо у пацієнтів з масивним атеросклеротичним ураженням коронарних судин серця. Своєчасна діагностика цукрового діабету 2 типу та переддіабету у цих хворих дозволяє призначити ефективну цукрознижуючу терапію, що позитивно впливає на перебіг ішемічної хвороби серця.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

«25» серпня 2018 р.

Відповідальний за впровадження
доктор медичних наук, професор кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини № 1

Базилевич А. Я.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДУ «Центр дитячої кардіології та
кардіохірургії МОЗ України»
заступник директора з науково-практичної
роботи к.мед.наук Сегал Є.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Проведення ревазуляризації коронарного кровообігу шляхом стентування судин за допомогою елютинг-стентів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, як метод покращення подальшого перебігу захворювання та попередження розвитку рестенозів.
2. **Установа розробник, адреса:** ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», клініка для дорослих, м. Київ, вул. Мельникова, 24.
3. **Автори:** Маньковський Г. Б.
4. **Джерела інформації:**
 - 1) Соколов М. Ю. Клинические и ангиографические проявления коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом и без него / Соколов М. Ю., Маньковский Г. Б. // Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Український кардіологічний журнал. – 2012. – Додаток 1. – С.167-168.
 - 2) Sokolov M. The prevalence of multivessels coronary stenosis in patients with diabetes mellitus / Sokolov M., Mankovsky G. // Diabetes and Metabolism. – Special issue 5. – 2012. – Vol.38. – P.110.
 - 3) Sokolov M. Diabetes mellitus is associated with the higher prevalence of multivessels coronary stenosis / Sokolov M., Mankovsky G. // Diabetes – a Threat to Mankind. Symposium. 7-8 June. Helsinki, Finland., 2012 – P.27.
 - 4) Соколов М. Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний после проведенного стентирования коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него. / Соколов М. Ю., Маньковский Г. Б. // Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – Український кардіологічний журнал. – 2013. – Додаток 4. – С.186.
 - 5) Маньковский Г. Ангиографическая характеристика поражения коронарных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и

сахарним діабетом / Маньковський Г. // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2018. –31(2). – С. 27-31.

5. **Назва організації, що впроваджує:** ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України».
6. **Термін впровадження:** 15.09.2018 р. по 15.10.2018 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 30.
8. **Ефективність впровадження:** Застосування елютінг-стентів при проведенні транскутанної ангіопластики у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу дозволило значно знизити ризик розвитку повторних епізодів стенокардії, необхідності повторення ангіографічного втручання та проведення повторної реваскуляризації.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

« ____ » _____ 2018р.

Відповідальний за впровадження
Головний лікар, д. мед. н.



Жовнір В. А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України»

професор, д.біол.н., Кліщ І.М.

«23» 02 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Визначення рівня інсуліну у плазмі крові та показника чутливості тканин до інсуліну НОМА у хворих на ішемічну хворобу серця, як маркерів виразності та обсягу атеросклеротичних стенотичних уражень коронарних судин серця.

Установа розробник, адреса: ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», клініка для дорослих, м. Київ, вул. Мельнікова, 24.

Автори: Маньковський Г. Б.

Джерела інформації:

- 1) Маньковский Г. Уровень инсулина в плазме крови у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов / Маньковский Г.Б., Степура Е. А. // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2017. –Номер 3. – С. 14-19.
- 2) Маньковский Г. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца / Маньковский Г. Б. // Медичні перспективи. – 2018. – 23 (2). – С.46-52.
- 3) Маньковский Г. Оцінка чутливості тканин до інсуліну у пацієнтів з різною виразністю ангіографічно підтвердженого атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця / Маньковский Г. Б. // Одеський медичний журнал. – 2018. – 166 (2). – С. 67-71.
- 4) Mankovsky G. Plasma insulin levels in patients with the different severity of atherosclerotic lesions of coronary arteries / Mankovsky G., Stepura E. // Endocrine Abstracts – 2018. – 56. – P.305. DOI: 10.1530/endoabs.56.P305.

Назва установи, яка впроваджує: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України».

Термін впровадження: 01.02.2018 р. по 31.05.2018 р.

Ефективність впровадження: Впровадження підвищує якість педагогічного процесу щодо вивчення факторів розвитку та прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин серця у хворих на ішемічну хворобу серця.

Зауваження, пропозиції: рекомендовано до застосування у викладацькій діяльності.

«23» 02 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри внутрішньої медицини № 1 д.мед.н., проф. Ярема Н.І.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Маньковський Г. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом. Клінічна хірургія. 2018;85(4):19-21. DOI: 10.26779/25221396.2018.04.19.
2. Маньковский Г. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца. Медичні перспективи. 2018;23(2):46-52.
3. Маньковский ГБ, Степура ЕА. Уровень инсулина в плазме крови у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Вісник серцево-судинної хірургії. 2017;3(29):14-9.
4. Маньковский Г. Ангиографическая характеристика поражения коронарных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Вісник серцево-судинної хірургії. 2018;2(31):27-31.
5. Маньковский ГБ. Выявление «скрытого» сахарного диабета 2 типа и предиабета у больных с ишемической болезнью сердца. Лучевая диагностика. Лучевая терапия. 2016;2:45-9.
6. Маньковський Г. Оцінка чутливості тканин до інсуліну у пацієнтів з різною виразністю ангіографічно підтвердженого атеросклеротичного ураження коронарних артерій серця. Одеський медичний журнал. 2018;2:166-71.
7. Маньковский ГБ. Современные минимально инвазивные у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом: перкутанное коронарное вмешательство. Діабет. Ожиріння. Метаболічний Синдром. 2017;2. Сілабус:76-8.
8. Маньковский Г, Марушко Е, Кузьменко С, Руденко Н, Емец И. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациента с сахарным

диабетом, ишемической кардиомиопатией и экстремально низкой фракцией выброса левого желудочка (клинический случай). Діабет. Ожиріння. Метаболічний Синдром. 2017;4:89-93.

9. Соколов МЮ, Маньковский ГБ. Клинические и ангиографические проявления коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом и без него. Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2012; Дод. 1:167-8.

10. Соколов МЮ, Маньковский ГБ. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний после проведенного стентирования коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца, с сахарным диабетом и без него. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2013; Дод. 4:186.

11. Sokolov M, Mankovsky G. The prevalence of multivessels coronary stenosis in patients with diabetes mellitus. Diabetes and Metabolism. 2012;38(Special issue 5):110.

12. Sokolov M, Mankovsky G. Diabetes mellitus is associated with the higher prevalence of multivessels coronary stenosis. Diabetes – a Threat to Mankind. Symposium. 7-8 June, 2013, Helsinki, Finland. P.27.

13. Mankovsky G. Plasma insulin levels in patients with the different severity of atherosclerotic lesions of coronary arteries / Mankovsky G., Stepura E. // Endocrine Abstracts – 2018. – 56. – P.305. DOI: 10.1530/endoabs.56.P305.

14. Маньковський Г.Б., Марушко Є.Ю., Ємець І.М. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця. Патент на корисну модель №127079, Бюл. №1 10.07.18.

Основні результати дисертації були презентовані на наступних наукових заходах:

1. XIII Національний конгрес кардіологів України, Київ, 2012; публікація та доповідь.
2. XIV Національний конгрес кардіологів України, Київ, 2013; публікація та доповідь.
3. Міжнародний симпозіум «Diabetes a Threat to Mankind», Helsinki, Finland, 2012; публікація та доповідь.
4. Конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології», Київ, 2017; публікація та доповідь.
5. XX Європейський конгрес з ендокринології, Барселона, Іспанія, 2018; публікація та доповідь.