

На правах рукописи

Лифанова Любовь Сергеевна

**Современные технологии в оптимизации диагностики и лечения
больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2
типа в периоперационном периоде коронарного шунтирования**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинский наук
профессор, академик РАН

Голухова Елена Зеликовна

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Аметов Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Арутюнов Григорий Павлович - доктор медицинский наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ПФ ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России;

Васюк Юрий Александрович - доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «27» октября 2023 года в «14-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «25» сентября 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.038.01

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в качестве самостоятельного заболевания была описана более 200 лет назад английским врачом Уильямом Геберденом. Современный образ жизни во многом определил рост распространенности ИБС среди трудоспособного населения, который в XXI веке приобрел масштаб пандемии. Известно, что сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) отягощает течение ИБС, при этом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в данной категории больных возрастает в 2-5 раз, что представляет медико-социальную значимость. В настоящее время зарегистрировано увеличение заболеваемости СД 2 типа и, по прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, к 2035г. количество больных СД 2 типа превысит 592 млн. человек. В большинстве случаев у пациентов с СД 2 типа выявляют многососудистое поражение коронарного русла, что служит показанием к проведению операции коронарного шунтирования (КШ). В данной категории больных риск развития неблагоприятного исхода выше, чем у пациентов без СД 2 типа. Подобная тенденция, главным образом, обусловлена ухудшением проходимости шунтов, а также прогрессированием атеросклероза нативных артерий в виду плохого контроля гликемии в периоперационном периоде (Sajjad Raza, 2017). Кроме того, гипергликемия ассоциируется с повышенной концентрацией провоспалительных медиаторов, в частности, высокочувствительного С-реактивного белка, RANTES, что потенцирует развитие инфекционно-воспалительных осложнений, вследствие которых увеличивается продолжительность пребывания в стационаре и вероятность летального исхода (Gramlich Y, 2018). Таким образом, поиск наиболее эффективных методов коррекции гипергликемии

служит одним из стратегически важных направлений в отношении снижения риска развития интра - и послеоперационных осложнений, включая смерть. Интенсивная внутривенная инсулиноterapia служит «золотым стандартом» для достижения и поддержания нормогликемии при выполнении кардиохирургических вмешательств, в частности операции коронарного шунтирования. Интересным представляется тот факт, что от способа подачи и дозы инсулина зависит интенсивность продукции адипокинов. Так, согласно результатам немногочисленных исследований, внутривенное введение инсулина остро стимулирует выработку лептина, а при его внутривенной инфузии в течение 4 часов концентрация лептина увеличивается на 10% (Barbalho S, 2016). При использовании в периоперационном периоде привычных алгоритмов контроля уровня глюкозы (один раз в 1-3 часа) гипо- и гипергликемические состояния могут оставаться нераспознанными, что приводит к неадекватной коррекции дозы инсулина. В настоящее время применение систем непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ) позволяет проводить более тщательный контроль гликемии, в том числе в интра- и послеоперационном периодах у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство (Guillermo E. Umpierrez, 2019). Благодаря современным технологиям можно не только осуществлять эффективный контроль уровня глюкозы, но и своевременно предотвращать развитие гипо- и гипергликемии и обеспечивать диапазон допустимых значений уровня глюкозы с помощью помповой системы подачи инсулина.

Цель исследования: оценка эффективности периоперационного управления гликемией у больных ИБС и СД 2 типа при использовании систем непрерывного мониторингирования уровня глюкозы и инфузии инсулина для снижения риска послеоперационных осложнений.

Задачи исследования

1. Изучить особенности гликемического профиля у больных ИБС с СД 2 типа и без СД 2 типа при выполнении операции коронарного шунтирования.
2. Сравнить эффективность контроля гликемии при непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) с учетом данных НМГ и при внутривенном болюсном введении инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ в интра - и раннем послеоперационном периодах.
3. Выявить преимущества выбора метода контроля и коррекции гипергликемии (НПИИ с учетом данных НМГ или внутривенное болюсное введение инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ) в снижении риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде и оценить влияние этих методов на провоспалительный статус и адипокиновый профиль.
4. Проанализировать и сопоставить отдаленные результаты (через 12 месяцев) у больных ИБС и СД 2 типа, которым проводилась НПИИ с учетом данных НМГ и внутривенное болюсное введение инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ.

Научная новизна

- В представленной работе впервые доказана эффективность и безопасность непрерывной подкожной инфузии инсулина с учетом данных НМГ по сравнению с внутривенным болюсным введением инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ в периоперационном периоде коронарного шунтирования.

- Обосновано преимущество режима непрерывной подкожной инфузии инсулина с учетом данных НМГ в уменьшении частоты развития посткардиотомного синдрома ввиду снижения активности системной провоспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.
- Впервые продемонстрировано влияние непрерывной подкожной инфузии инсулина на адипокиновый профиль пациентов в послеоперационном периоде коронарного шунтирования и сформирована гипотеза о предотвращении чрезмерного введения инсулина в результате более тщательной коррекции его дозы при непрерывной подкожной инфузии.

Практическая значимость

1. Полученные результаты позволили рекомендовать для практического использования непрерывную подкожную инфузию инсулина с учетом данных непрерывного мониторингирования уровня глюкозы в качестве безопасного и эффективного метода коррекции гипергликемии у больных с высоким риском развития гипер- и гипогликемических событий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования.
2. Применение непрерывной подкожной инфузии инсулина с учетом данных непрерывного мониторингирования уровня глюкозы в клинической практике приводит к снижению частоты развития посткардиотомного синдрома в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования и длительности госпитализации, что имеет положительный клинический и экономический эффект.

Положения, выносимые на защиту

1. У всех пациентов с ИБС вне зависимости от наличия СД 2 типа отмечается гипергликемия в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (в течение 48 часов).

2. Использование НПИИ с учетом данных НМГ безопасно и эффективно для контроля и коррекции периперационной гипергликемии. У больных с НПИИ уровень глюкозы в большинстве случаев не превышает допустимые значения в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, которым осуществлялось внутривенное болюсное введение инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ. В обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) не зарегистрировано.
3. При НПИИ с учетом данных НМГ снижается активность системной провоспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.
4. Использование НПИИ с учетом данных НМГ позволяет уменьшить частоту развития посткардиотомного синдрома в раннем послеоперационном периоде и длительность госпитализации.
5. Применение НПИИ у больных ИБС и СД 2 типа не влияло на клинические исходы отдаленного послеоперационного периода коронарного шунтирования, в частности возврат стенокардии напряжения, развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, летальный исход.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение. Материалы, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичной документации: протоколам исследования,

записям в историях болезни, амбулаторным картам, хранящимся в архиве Центра.

Апробация работы

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XXIV, XXV и XXVI Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва 2018-2020); XXIII Ежегодной научной сессии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2019), Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2018г). Диссертация апробирована на научной конференции отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (Москва, 2022г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК, одна в зарубежном издании и 4 тезиса.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Иллюстративный материал представлен 39 рисунками и 26 таблицами. Список литературы включает 135 источников: 10 отечественных и 125 иностранных. Темы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 105 пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которые имели показания к операции коронарного шунтирования согласно

национальным и международным рекомендациям. Операции коронарного шунтирования проводились по двум основным методикам: на работающем сердце при подключении параллельного искусственного кровообращения (ИК) в условиях нормотермии и без использования ИК - OPCAB (Off –pump coronary artery bypass).

Больные ИБС были разделены на две группы в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа:

- в основную группу (n=52) включены пациенты с установленным диагнозом СД 2 типа (стадия компенсации) согласно диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013);
- в контрольную группу (n=53) вошли пациенты без СД 2 типа

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-инструментальные характеристики больных ИБС, перенесших АКШ и вошедших в исследование

Параметры	Основная группа (СД2+) n=52	Контрольная группа (СД2-) n=53	p
Возраст, лет	63,25 [60,0; 68,0]	62,0 [59,0; 65,0]	0,047
Пациенты женского пола, %	32,7	18,8	ns
ИМТ, кг/м ²	30,45 [28,4; 32,9]	28,7 [26,8; 31,7]	0,029
Длительность ИБС, лет	4 [2,0; 11,0]	3,0 [1,0; 7,5]	ns
Постинфарктный кардиосклероз, %	64,7	52,8	ns
Стентирование в анамнезе, %	22,4	15,7	ns
Артериальная гипертензия, %	94,1	81,1	ns
Ожирение, %	60,8	45,2	ns
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	9,8	1,8	ns
Хроническая ишемия нижних конечностей, %	5,8	7,6	ns
Фибрилляция предсердий, %	8,3	6,1	ns
Гипотиреоз, %	27,4	18,9	ns
ТТГ, мкМЕ/мл	1,35 [0,99; 2,25]	1,77 [1,05; 2,55]	ns
Креатинин, мкмоль/л	81,3 [73,9; 100,5]	84,3 [77,5; 103,0]	ns
СКФ, мл/мин	75,5 [63,0; 90,75]	85,0 [67,0; 92,0]	ns
вч-СРБ, мг/л * >3 мг/л – высокий риск ССЗ	0,14 [0,07; 0,35]	0,26 [0,08; 0,64]	ns
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,67; 4,9]	4,5 [3,82; 5,29]	ns
Триглицериды, ммоль/л	1,79 [1,14; 2,29]	1,36 [0,9; 1,97]	ns
ЛПНП, ммоль/л	2,35 [1,75; 2,87]	2,56 [1,94; 3,25]	ns
ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,99; 1,13]	1,19 [1,0; 1,5]	ns
<i>Глюкоза в плазме венозной крови, ммоль/л</i>	<i>7,09 [5,5; 8,7]</i>	<i>5,4 [4,9; 6,2]</i>	0,0005
<i>Гликированный гемоглобин, %</i>	<i>6,8 [6,25; 7,66]</i>	<i>5,4 [5,18; 5,8]</i>	0,000001
ФВ ЛЖ, %	60,0 [55,5; 64,0]	62 [57,85; 65]	ns
КДО, мл	129 [107,3; 161,3]	130 [113,0; 147,5]	ns
МЖП, мм	13,0 [12,0; 14,8]	13,0 [12,0; 14,0]	ns
ЛП, см	4,3 (4,0; 4,7)	4,1 (3,8; 4,4)	0,038
ИК (%)	38,5	43,4	ns

Группа пациентов с ИБС и СД 2 типа была разделена на две подгруппы случайным образом:

- в первой подгруппе (n=24) коррекция гликемии осуществлялась с помощью НППИ с учетом данных НМГ;
- во второй подгруппе (n=28) проводилось внутривенное болюсное введение короткого инсулина с учетом уровней глюкозы в образцах венозной крови 1 раз в 3 часа; данные НМГ во внимание не принимались.

Обе подгруппы были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим параметрам, характеру сопутствующей патологии, условиям выполнения операции коронарного шунтирования, данным клинико-инструментальных методов обследования.

Методы

Всем больным до и после операции выполнялся стандартный комплекс клинико-диагностических методов обследования. Для изучения провоспалительного статуса (определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и RANTES) и адипокинового профиля больных (определение уровня лептина и адипонектина) осуществлялось взятие образцов периферической венозной крови до операции, через час, 12 ч, на 7-е сутки и через год после операции.

Техника контроля и коррекции периоперационной гликемии

Всем пациентам проводился контроль гликемии в течение 72 часов после выполнения КШ посредством системы непрерывного мониторингирования глюкозы, которая интегрирована в инсулиновую помпу MiniMed Paradigm Veo 554/754. Сенсор (Medtronic Enlite), введенный подкожно за несколько часов до оперативного

вмешательства в область трапецевидной мышцы спины около VII шейного позвонка регистрировал значения гликемии в интерстициальной жидкости каждые 5 минут с последующей передачей данных через трансмиттер непосредственно на помпу. В первой подгруппе больных ИБС и СД 2 типа коррекция гликемии осуществлялась посредством НПИИ через помпу с учетом данных НМГ, получаемых в режиме реального времени. НПИИ в базальном режиме начиналась с момента поступления больного в отделение реанимации при отсутствии гипогликемии по данным анализа газового состава крови. Коррекция базальной скорости проводилась с учетом данных НМГ в режиме реального времени по согласованию с эндокринологом. Во второй подгруппе осуществлялось внутривенное болюсное введение короткого инсулина с учетом уровней глюкозы в образцах венозной крови, получаемой по традиционному внутрибольничному протоколу 1 раз в 3 часа, данные НМГ во внимание не применялись. В группе контроля тактика ведения была аналогична второй подгруппе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

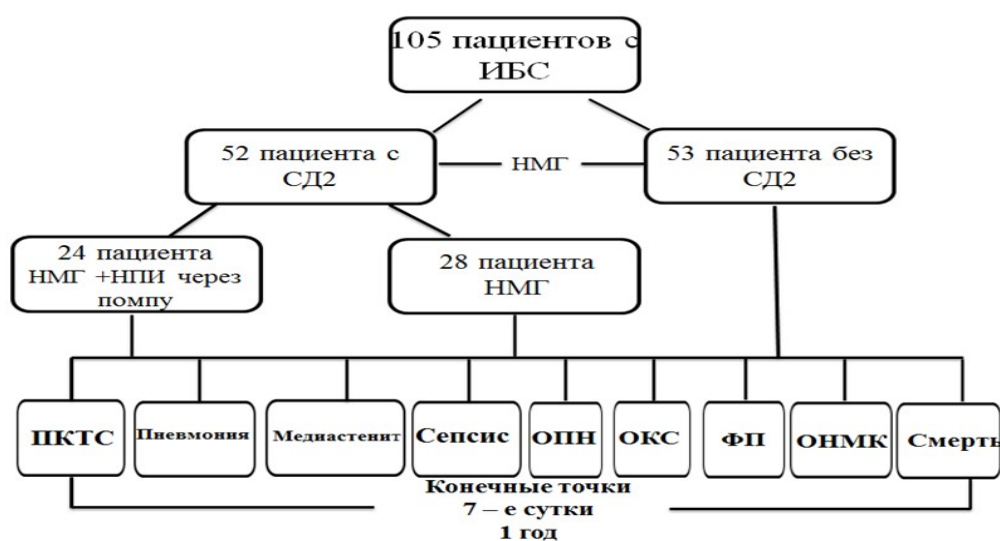


Рисунок 1. Дизайн исследования

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS Statistics 21.

Результаты исследования

1.1. Периоперационная гипергликемия у больных ИБС

Проанализировав данные НМГ, мы выявили стойкую гипергликемию у всех больных ИБС вне зависимости от наличия сахарного диабета, которая сохранялась в течение 48 часов после операции, причем у больных СД 2 типа уровень глюкозы был статистически значимо выше во всех точках (Рисунок 2).

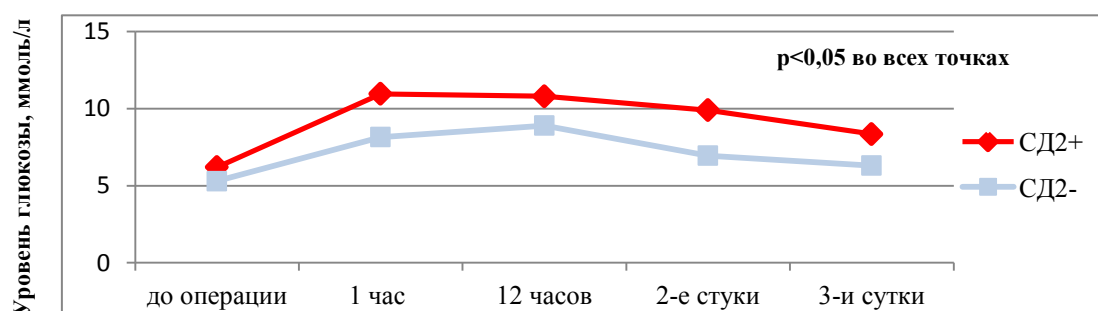


Рисунок 2. Динамика уровня гликемии у больных ИБС с СД 2 типа и без СД 2 типа в периоперационном периоде согласно данным НМГ, ммоль/л

1.2. Динамика уровня глюкозы у больных ИБС и СД 2 типа в послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от метода коррекции гипергликемии

В подгруппе пациентов с ИБС и СД 2 типа, которым проводилась НПИИ, наблюдалось постепенное, без резких колебаний, снижение уровня глюкозы по данным НМГ в течение 48 часов после операции, причем через 12 часов уровень глюкозы в данной подгруппе был достоверно ниже ($p=0,021$). Стоит отметить, что на 2-е и 3-и сутки после операции уровни глюкозы были сопоставимы в обеих подгруппах согласно данным НМГ (Рисунок 3). При НПИИ через 12

часов после операции уровень глюкозы в большинстве случаев (62,5%) находился в диапазоне допустимых значений (4,0-10,0 ммоль/л). Напротив, у пациентов, которым осуществлялись внутривенные инъекции инсулина, целевой уровень гликемии отмечался лишь в 21,4% наблюдений ($p=0,003$). Только в одном случае мы были вынуждены совершить переход с НПИИ на НВИИ ввиду развития неуправляемой гипергликемии, при которой уровень глюкозы превышал 20 ммоль/л. В обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) не зарегистрировано.

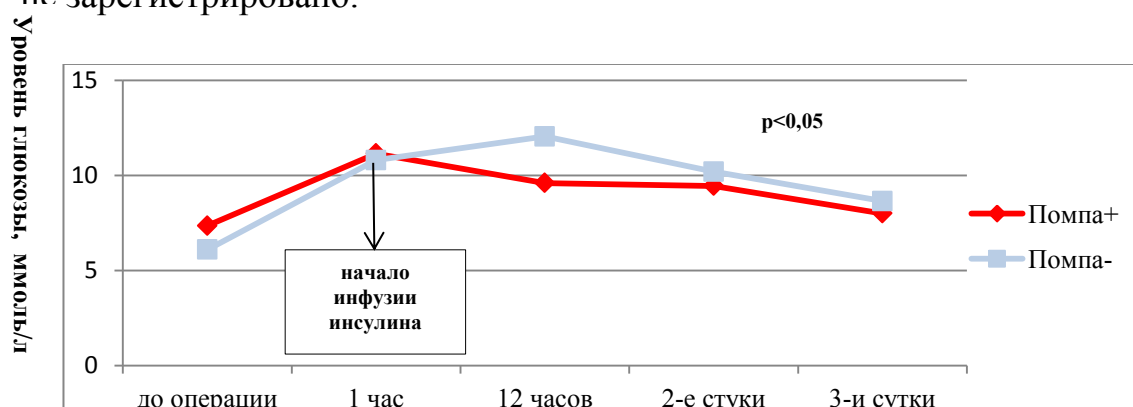


Рисунок 3. Динамика уровня гликемии у больных ИБС и СД 2 типа при НПИИ (помпа +) и при внутривенном болюсном введении инсулина (помпа -) в послеоперационном периоде согласно данным НМГ, ммоль/л

1.3. Динамика уровня провоспалительных медиаторов у больных ИБС и СД 2 типа в послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от метода коррекции гипергликемии

Согласно полученным данным в обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа, как при использовании НПИИ, так и внутривенном болюсном введении инсулина выявлено статистически значимое ($p=0,0001$; $p=0,0001$, соответственно) повышение уровня вч-СРБ в раннем послеоперационном периоде (в течение 12 часов). Однако при НПИИ уровень вч-СРБ через 12 часов после операции был достоверно ниже ($p=0,0001$). На 7-е сутки после операции концентрация вч-СРБ

была сопоставима в обеих подгруппах пациентов с ИБС и СД 2 типа. Стоит отметить, что при НПИИ не отмечалось резких колебаний и значительного повышения уровня вч-СРБ. (Рисунок 4).

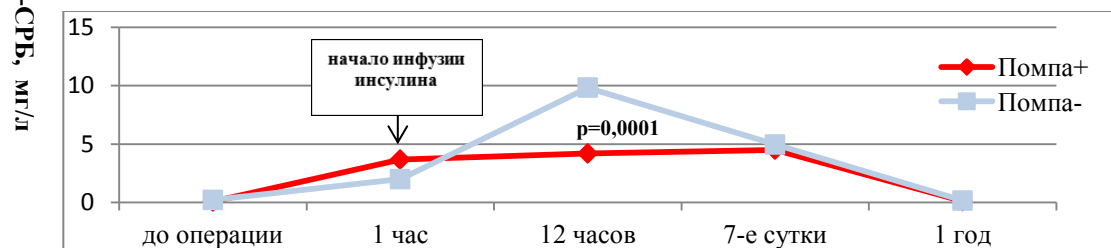


Рисунок 4. Динамика уровня вч-СРБ у больных ИБС и СД 2 типа при НПИИ (помпа +) и при внутривенном болюсном введении инсулина (помпа -) в периоперационном периоде, мг/л.

При проведении корреляционного анализа у больных ИБС и СД 2 типа выявлена положительная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ через 12 часов после операции и частотой развития посткардиотомного синдрома (ПКТС) в раннем послеоперационном периоде ($r=0,4$; $p=0,012$), а также длительностью госпитализации ($r=0,5$; $p=0,001$). Кроме того, наблюдалась прямая корреляция между уровнем вч-СРБ и глюкозой через 12 часов после операции ($r=0,3$; $p=0,035$) и отрицательная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ через 12 часов после операции и использованием инсулиновой помпы ($r=-0,651$; $p=0,0001$).

Уровень RANTES до операции был сопоставим в обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа. На 7-е сутки после операции наблюдалось повышение уровня RANTES у больных ИБС и СД 2 типа, однако, в подгруппе пациентов с НПИИ уровень RANTES был статистически значимо ниже ($p=0,035$) (Рисунок 5). По данным корреляционного анализа у больных ИБС и СД 2 типа выявлена прямая взаимосвязь между уровнем RANTES на 7-е сутки и частотой развития ПКТС в раннем послеоперационном периоде ($r=0,74$; $p=0,023$).

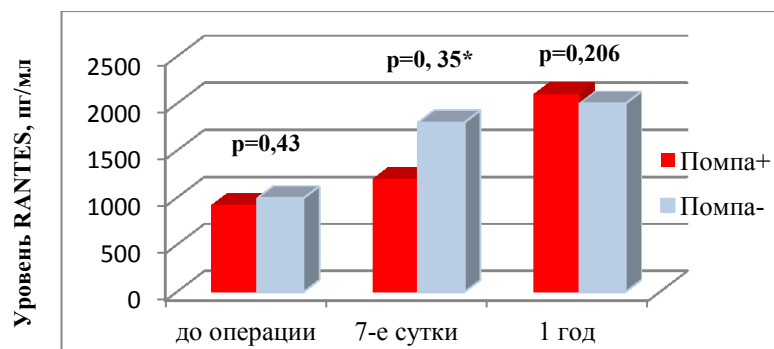


Рисунок 5 Динамика уровня RANTES у больных ИБС и СД 2 типа при НПИИ (помпа +) и при внутривенном болюсном введении инсулина (помпа) в послеоперационном периоде, нг/мл

1.4. Динамика уровня адипокинов у больных ИБС и СД 2 типа в послеоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от метода коррекции гипергликемии

У исследуемых больных выявлена положительная корреляция между уровнем лептина до операции и индексом массы тела ($r=0,5$, $p=0,001$). Уровень лептина до операции был сопоставим в обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 и не превышал допустимые референсные значения (2,0 – 11,1 нг/мл). На 7-е сутки после операции наблюдалось повышение уровня лептина у больных ИБС и СД 2 типа в обеих подгруппах независимо от метода коррекции гипергликемии. Однако в подгруппе пациентов с НПИИ уровень лептина был статистически значимо ниже по сравнению с больными, которым проводились внутривенные инъекции инсулина ($p=0,039$). Через год после операции уровень лептина был сопоставим в обеих подгруппах (Рисунок 6).

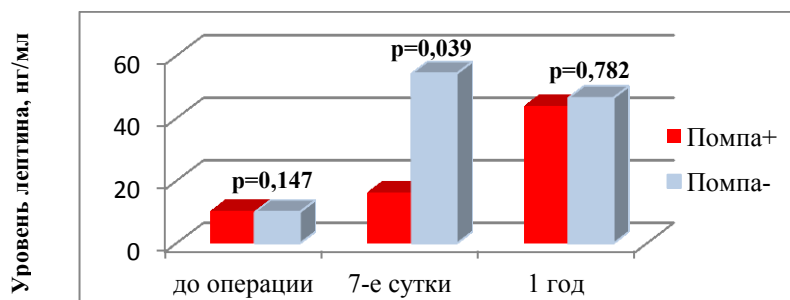


Рисунок 6. Динамика уровня лептина у больных ИБС и СД 2 типа при НПИИ (помпа +) и при внутривенном болюсном введении инсулина (помпа -) в послеоперационном периоде, нг/мл

При проведении корреляционного анализа у больных ИБС и СД 2 типа выявлена высокая положительная взаимосвязь между уровнем лептина на 7-е сутки и частотой развития ПКТС в раннем послеоперационном периоде ($r=0,725$ $p=0,027$), отрицательная взаимосвязь между уровнем лептина на 7-е сутки и использованием помпы в раннем послеоперационном периоде ($r=-0,73$ $p=0,025$).

В обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа уровень адипонектина до операции находился в диапазоне допустимых значений (до $13,9 \pm 8,6$ пг/мл). Стоит отметить, что на 7-е сутки после операции наблюдалось повышение уровня адипонектина у больных СД 2 типа в обеих подгруппах независимо от метода коррекции гипергликемии. Через год после операции уровень адипонектина был достоверно выше в подгруппе больных, которым проводилась НППИИ ($p=0,028$) (Рисунок 7). У всех больных выявлена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина через год после операции и уровнем лептина в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки) ($r=-0,79$ $p=0,021$).

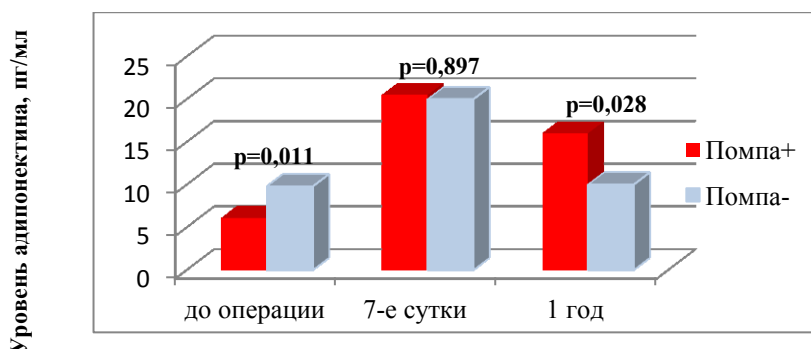


Рисунок 7. Динамика уровня адипонектина у больных ИБС и СД 2 типа при НППИИ (помпа +) и при внутривенном болюсном введении инсулина (помпа -) в послеоперационном периоде, пг/мл

В подгруппе больных ИБС и СД 2 типа с НППИИ через год после операции наблюдалась тенденция к уменьшению окружности талии (до операции - $111,0[105,0; 117,75]$ см, через год - $108,0[94,0; 108,0]$ см), в то время как у пациентов, которым проводились внутривенные

инъекции инсулина, напротив, к ее увеличению (до операции - 106,0[94,0; 113,0] см, через год - 109,0[99,0; 117,0] см (Рисунок 8). По данным корреляционного анализа в обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа выявлена высокая положительная взаимосвязь между окружностью талии и уровнем лептина через год после операции ($r=1$; $p=0,01$) и обратная взаимосвязь между окружностью талии и уровнем адипонектина через год после операции ($r=-0,2$; $p>0,05$).

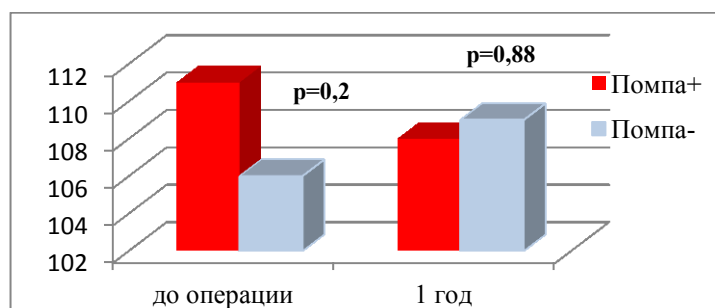


Рисунок 8. Динамика окружности талии у больных ИБС и СД 2 типа при НППИИ (помпа +) и при внутривенном болюсном введении инсулина (помпа-) в послеоперационном периоде, см

Таким образом, согласно данным литературы о зависимости продукции лептина от дозы и способа введения инсулина, а также результатам проведенного исследования, можно предположить, что при НППИИ осуществляется более тщательная коррекция дозы инсулина по сравнению с его внутривенными болюсными инъекциями, что предотвращает чрезмерное введение и депонирование инсулина в подкожной клетчатке. Учитывая провоспалительные эффекты лептина, снижение его продукции, вероятно, приводит к уменьшению выраженности системной воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

1.5. Анализ осложнений в раннем послеоперационном периоде и длительности госпитализации в зависимости от метода коррекции гипергликемии

В раннем послеоперационном периоде наблюдался один летальный исход в группе больных ИБС без СД 2 типа в результате острой сердечной недостаточности, возникшей из-за тромбоза шунтов. В группе больных ИБС и СД 2 типа случаев острого коронарного синдрома и летальных исходов не зарегистрировано. Проанализировав общее число осложнений в раннем послеоперационном периоде, мы выявили, что чаще всего у больных после выполнения коронарного шунтирования встречался ПКТС (n=45). Число случаев инфекционно-воспалительных процессов, в частности, пневмонии составило 1, медиастенита – 3, сепсиса – 1. Острое нарушение мозгового кровообращения наблюдалось у 2 пациентов, острое почечное повреждение у 1 больного. Согласно результатам исследования при НПИИ частота возникновения ПКТС была достоверно ниже по сравнению с внутривенным болюсным введением инсулина ($p=0,03$) (Рисунок 9).

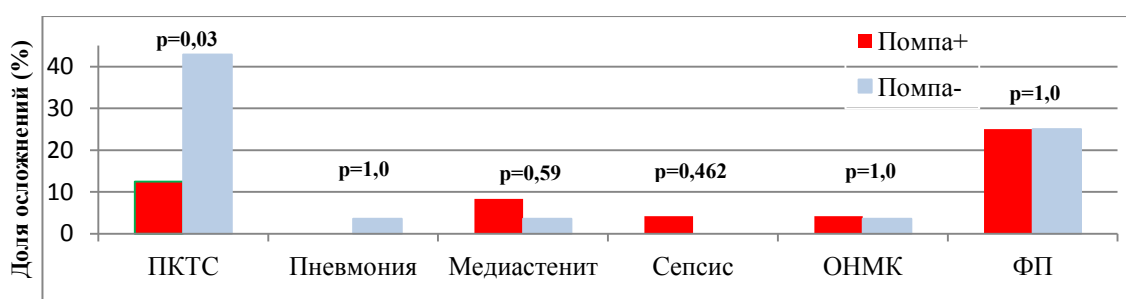


Рисунок 9. Доля осложнений в раннем послеоперационном периоде среди пациентов с ИБС и СД 2 типа в зависимости от использования помпового контроля гликемии, %

Длительность госпитализации (Me [Q25; Q75]) у больных ИБС и СД 2 типа при НПИИ составила 9,0 [8,25; 10;75] дней; при проведении внутривенных инъекций инсулина - 12,0 [10,0; 14,0] дней ($p=0,007$). По данным корреляционного анализа увеличение длительности госпитализации было, главным образом, обусловлено развитием ПКТС ($r=0,63$, $p=0,0001$). Выявлена взаимосвязь между использованием

помпы для непрерывного введения инсулина и снижением частоты развития ПКТС в раннем послеоперационном периоде ($r=-0,33$, $p=0,016$), а также уменьшением длительности госпитализации ($r=-0,4$, $p=0,006$).

1.6. Анализ осложнения в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от метода коррекции гипергликемии

Через год после операции КШ было обследовано 83 пациента с ИБС, из которых 40 больных СД 2 типа и 43 без СД 2 типа. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдался один летальный исход в группе больных ИБС без СД 2 типа по причине ОКС. У двух пациентов с ИБС и СД 2 типа выполненные стресс-ЭКГ пробы (тредмил-тест) были положительными, в связи с чем проведена диагностическая шунтокоронарография, по данным которой выявлена дисфункция шунтов. На основании консилиума врачей произведена операция стентирования нативных артерий. Согласно результатам проведенного исследования, применение помпы для непрерывного введения инсулина в раннем послеоперационном периоде не влияло на рецидив стенокардии напряжения и развитие других неблагоприятных событий в отдаленном послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. У всех больных ИБС вне зависимости от наличия СД 2 типа отмечалась гипергликемия в течение 48 часов после операции коронарного шунтирования, причем у пациентов с СД 2 типа уровень глюкозы был статистически значимо выше ($p<0,05$).
2. Использование НППИ с учетом данных НМГ безопасно и эффективно для контроля и коррекции периоперационной гипергликемии. У больных с НППИ уже через 12 часов после операции в большинстве случаев были достигнуты приемлимые значения

гликемии (4-10 ммоль/л) по сравнению с пациентами, которым осуществлялось внутривенное болюсное введение инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ (62,5% vs 21,4%, $p=0,003$). В обеих подгруппах больных ИБС и СД 2 типа ни одного эпизода гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л) не зарегистрировано.

3. При НПИИ с учетом данных НМГ снижалась активность системной провоспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. У пациентов с НПИИ уровни вч-СРБ через 12 часов и RANTES на 7-е сутки после операции были достоверно ниже по сравнению с больными, которым осуществлялось внутривенное болюсное введение инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ ($p=0,0001$, $p=0,035$, соответственно).

4. У пациентов с НПИИ уровень лептина на 7-е сутки после операции был достоверно ниже по сравнению с больными, которым осуществлялось внутривенное болюсное введение инсулина согласно стандартному внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ ($p=0,039$). Наблюдалась отрицательная взаимосвязь между уровнем лептина на 7-е сутки после операции и использованием инсулиновой помпы ($r=-0,73$ $p=0,025$), что, вероятно, свидетельствует о предотвращении развития гиперинсулинемии в результате более тщательной коррекции дозы инсулина при НПИИ.

5. Использование НПИИ с учетом данных НМГ позволило уменьшить частоту развития ПКТС в раннем послеоперационном периоде и длительность госпитализации. При НПИИ число случаев ПКТС и длительность госпитализации были достоверно ниже, чем при внутривенном болюсном введении инсулина согласно стандартному

внутрибольничному протоколу без учета данных НМГ ($p=0,03$, $p=0,007$, соответственно).

6. Применение НППИ у больных ИБС и СД 2 типа не влияло на клинические исходы отдаленного послеоперационного периода коронарного шунтирования, в частности возврат стенокардии напряжения, развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, летальный исход.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Непрерывная подкожная инфузия инсулина с учетом данных непрерывного мониторингирования уровня глюкозы рекомендована в качестве альтернативного метода для безопасной и эффективной коррекции гипергликемии у больных с высоким риском развития гипер- и гипогликемических событий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

2. Использование непрерывной подкожной инфузии инсулина с учетом данных непрерывного мониторингирования уровня глюкозы рекомендовано для предотвращения развития посткардиотомного синдрома в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

3. Метод непрерывного мониторингирования гликемии рекомендован в клинической практике при выполнении коронарного шунтирования для тщательного контроля уровня периоперационной глюкозы в режиме реального времени и своевременного предотвращения скрытых эпизодов гипер- и гипогликемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.

4. Оптимальный срок контроля уровня глюкозы при использовании системы непрерывного мониторингирования гликемии в послеоперационном периоде коронарного шунтирования составляет 48 часов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Elena Z. Golukhova, Ljubov S. Lifanova, Yaroslava V. Pugovkina, Marina V. Grigoryan and Naida I. Bulaeva. Should We Monitor Glucose and Biomarkers in Diabetics Over Heart Surgery? Journal of Clinical Medicine 2021; 10: 3399-3408. DOI: 10.3390/jcm10153399
2. Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Непрерывное мониторирование глюкозы в сочетании с подкожной инфузией инсулина как альтернативный метод коррекции гипергликемии после коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021; 14(3):146–152. DOI: 10.17116/kardio202114031146
3. Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В., Булаева Н.И., Голухова Е.З. Периперационная гипергликемия: как снизить риск осложнений? Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22 (2): 110 — 118. DOI: 10.24022/1810-0694-2021-22-2-110-118
4. Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Периперационный контроль гликемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при выполнении операции коронарного шунтирования: результаты пилотного исследования. Сахарный диабет. 2020; 23 (1): 37-45. DOI: 10.14341/DM10268
5. Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Периперационный контроль гликемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при выполнении

- операции коронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2020; 21 (6): 212
6. Лифанова Л.С. «Гипергликемия при коронарном шунтировании: методы контроля и коррекции». Креативная кардиология 13(3): 241-249. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-3-241-249
7. Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Современные технологии в оптимизации диагностики и лечения больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (11): 247
8. Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Применение современных технологий для периоперационного контроля уровня гликемии у больных СД 2 типа и ИБС при операции АКШ. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (5): 148
9. Голухова Е.З., Булаева Н.И., Лифанова Л.С., Пуговкина Я.В. Периоперационный контроль гликемии у больных СД 2 типа и ИБС при АКШ: современные технологии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2018; 19 (6): 220
10. Elena Z. Golukhova, Ljubov S. Lifanova, Naida I. Bulaeva, Agunda.K. Kabisova, Ekaterina.V. Ivannikova. A new approach to intra- and early postoperative glycemic control in patients with IHD and diabetes mellitus type 2 undergoing CABG . ESC Congress Munich 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

вч- СРБ – высокочувствительный С- реактивный белок

ИК – искусственное кровообращение

ИМТ – индекс массы тела

ИМ – инфаркт миокарда

КДО – конечный диастолический объем

КШ – коронарное шунтирование

ЛП - левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

НВИИ - непрерывная внутривенная инфузия инсулина

НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы

НПИИ – непрерывная подкожная инфузия инсулина

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОКС – острый коронарный синдром

ОПН - острая почечная недостаточность

ПКТС – посткардиотомный синдром

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТТГ – тиреотропный гормон

ФВ — фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

HbA1c – гликированный гемоглобин

RANTES - Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted