

На правах рукописи

Королева Елена Владимировна
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ярославль – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Хохлов Александр Леонидович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Ильин Михаил Витальевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Прокофьев Алексей Борисович**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр клинической фармакологии, директор

Доктор медицинских наук, доцент **Савельева Марина Ивановна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Совершенствование фармакотерапии сахарного диабета – мировая проблема. Каждый год 6 млн. человек заболевает этим недугом. Диабет уносит около 4 млн. жизней в год и занимает лидирующее третье место в ряду социально-значимых болезней, после сердечно-сосудистой и онкологической патологий [Аметов А.С., 2016; Anderson J.E., Thieu V.T. et al., 2016]. По данным ВОЗ и Международной диабетической федерации в 2010 г. насчитывалось 285 млн. человек с сахарным диабетом, к 2040 г. это число достигнет 642 млн., при этом более 90% составят лица с сахарным диабетом 2 типа [Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. 2018; IDF Diabetes Atlas Ninth Edition, 2019].

Качество лечения сердечно-сосудистой патологии при СД определяет тяжесть и исходы заболевания. Имеются различные точки зрения о влиянии сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистую патологию, и особенно на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз при СД [Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. 2018; Недосугова Л.В., 2013; Marín-Peñalver J.J., Martín-Timón I. et al., 2016]. В 60% случаев причиной смерти больных СД являются кардиоваскулярные и в 10% цереброваскулярные расстройства. Артериальной гипертонией страдают до 80% больных диабетом, распространенность ишемической болезни сердца в 2–4 раза выше у больных СД, чем без него [Аметов, А.С., 2013; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. 2006; Мычка В.Б., Чазова И.Е., 2004]. Доказано, что наличие СД значительно увеличивает вероятность развития хронической сердечной недостаточности и является предиктором смерти у данных больных [Перцева Н.О., Данилова А.В., Пастарус Л.Н., 2012; Сторожаков Г.И., 2008]. Показано, что 30-50% больных СД с транзиторным снижением локальной сократимости миокарда не имеют гемодинамически значимых поражений коронарных артерий. Не исключено, что ХСН у таких больных развивается не только в результате прогрессирования ССЗ, но также и вследствие развития специфического поражения мышцы сердца – диабетической кардиомиопатии [Hu X., Bai T., Xu Z. et al., 2017; Jin J., Wang W., Zhu L. et al., 2017]. Самым ранним проявлением диабетической кардиомиопатии считается диастолическая дисфункция левого желудочка без клинических проявлений недостаточности кровообращения [Дедов И.И., 2013; Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. и др., 2016; Schütt K., Marx N.; 2017]. В качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза рассматривают гипертрофию миокарда ЛЖ, которая может развиваться на фоне диабетической кардиомиопатии [Недосугова Л.В., 2013; Felício João Soares, Koury Camila Cavalcante et al., 2016; Loncarevic B., Trifunovic D. et al., 2016]. Обсуждается вклад различных ЛП, как антигипертензивных, как и противодиабетических в предотвращение развития ремоделирования левого желудочка [Бондарь В.Н., 2016; Дедов И.И., Шестакова М.В. и др., 2018; Колбин А.С., Балыкина Ю.Ф., Белоусов Д.Ю. и др., 2020; Трегубенко Е.В., Климкин А.С., 2015].

Выбор антигипертензивной терапии у больных СД довольно проблематичен, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений на применение ряда лекарственных средств, учитывая спектр их побочных эффектов и, что особенно важно, характер воздействия на углеводный и липидный обмен [Недосугова Л.В., 2013; Montero R. M., Covic A. et al., 2016]. Актуальной задачей является борьба с полипрагмазией в условиях множества коморбидных состояний [Беялов Ф.И., 2016; Ганцгорн Е. В., Алексеев А. Н., 2014; Дедов И.И., Тюльпаков А.Н. и др., 2012]. С точки зрения комплексной оценки фармакотерапии при СД, включающей не только данные о его действенности, но и экономической целесообразности применения, становится очевидно, что сегодня не обойтись и без сравнительного клинико-экономического анализа и анализа влияния на бюджет. Инструментами для решения данных проблем, считают внедрение таких моделей научного изучения, как исследования данных реальной клинической практики и проведение исследований сравнительной эффективности (RWD и RWE исследования) [Колбин А.С., Балыкина Ю.Ф., Белоусов Д.Ю. и др., 2020].

Известно, что на развитие сердечно-сосудистых осложнений при диабете помимо модифицируемых факторов (гипергликемия, дислипидемия, АГ) оказывает влияние и индивидуальные генетические особенности, характеризующие чувствительность индивидуума к повреждающему действию патологических факторов при СД [Abdel Ghafar M.T., 2018]. Согласно имеющимся сообщениям, частота полиморфизмов отдельных генов ассоциирована с развитием ремоделирования сердца. Это гены альдостеронсинтазы, ангиотензинпревращающего фермента, рецептора 1 и 2 типа для ангиотензина II и эндотелиальной NO-синтазы [Хохлов А.Л., Сироткина А.М. и др., 2012; Хохлов А.Л., Рыбачкова Ю.В., 2016]. Однако сведений о клинической значимости полиморфизмов генов пока явно недостаточно.

Поиск оптимальной терапии пациентов с СД с позиции персонализированной терапии является актуальной научно-практической проблемой. В этом плане одним из перспективных подходов может стать прогнозирование различных осложнений заболевания до появления их клинических проявлений, в том числе с учетом ранних признаков ремоделирования сердца, а также генетических факторов, связанных с развитием сердечно-сосудистого континуума.

Цель научного исследования

Разработать подходы к критериям оценки эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа с использованием показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка, с учетом встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие данной патологии.

Задачи научного исследования

1. Провести фармакоэпидемиологическую оценку лекарственных назначений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учётом коморбидной патологии (ожирение, артериальная гипертензия), оценить рациональность фармакотерапии с использованием частотного анализа.
2. Оценить клинико-экономические аспекты фармакотерапии сахарного диабета 2 типа и коморбидной патологии с применением ABC-анализа и VEN-анализа.
3. Изучить развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания.
4. Изучить влияние компенсации сахарного диабета 2 типа с определением гликозилированного гемоглобина и глюкозы крови на степень диастолических и структурных нарушений и установить значение сахароснижающей терапии в их предупреждении.
5. Оценить значение коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа и ее коррекции на эхокардиографические показатели сердца.
6. Определить значение различных факторов, в том числе связанных с лекарственной терапией коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа на развитие диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка.
7. Выявить полиморфизмы генов и их частоту, ассоциированные с развитием структурно-геометрического ремоделирования миокарда.
8. С позиции фармакоэкономики и на основании NNT-анализа определить пути оптимизации фармакотерапии больных сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна

Впервые дана комплексная характеристика влияния различных факторов, в том числе лекарственной терапии на ранние структурно-функциональные изменения миокарда, имеющих прогностическое значение в сердечно-сосудистом континууме у больных сахарным диабетом 2 типа. Впервые прослежена связь между особенностями фармакотерапии и «мягкими» конечными точками (достижение целевого уровня АД, нормализация уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина, липидного спектра крови) с оценкой кардиоваскулярных событий у больных сахарным диабетом 2 типа. Продемонстрирована необходимость эхокардиографического обследования пациентов с нарушениями углеводного обмена с целью ранней диагностики диастолических нарушений. Впервые определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизмов генов ADD1: 1378, AGT: 704, AGT: 521, AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344, GNB3: 825, NOS3: -786 и NOS3: 894, их гетерозигот и мутаций-гомозигот в развитии структурного ремоделирования миокарда левого желудочка. На основании фармакоэкономического анализа проведена оценка фармакотерапии больных сахарным диабетом 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты работы выявили наиболее значимые факторы, которые позволят повысить эффективность лечения больных сахарным диабетом 2 типа. С учетом фармакоэкономического анализа, установлена целесообразность и адекватность более раннего назначения пациентам сахароснижающей терапии, подключения гиполипидемической терапии, с целью снижения структурно-функциональных нарушений сердца.
2. Предложенный алгоритм обследования больных с диагнозом диабет позволит улучшить раннюю диагностику диастолических нарушений и ремоделирования миокарда левого желудочка и, как следствие, оптимизировать тактику терапии.
3. Использование генетического тестирования позволит выявить предрасположенность к структурному ремоделированию миокарда и с учетом персонифицированного подхода определить лечебно-профилактическую тактику ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Методология и методы исследования

Объектами исследования были 258 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из них 50 пациентам проведено генетическое тестирование. В работе использовали общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Достоверность полученных данных подтверждена статистическим анализом.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные проблемы лекарственной терапии больных сахарным диабетом 2 типа связаны с поздним и фармакоэкономически неоправданным назначением сахароснижающей терапии, низкой частотой назначения гиполипидемической терапии, недостаточной частотой гипотензивных препаратов с органопротективным действием (ингибиторы АПФ, АРА II).
2. Диастолическая дисфункция, как раннее проявление поражения сердца при диабете, и ремоделирование левого желудочка отмечаются у пациентов сахарным диабетом 2 типа, частота и характер которых увеличивается в зависимости от стажа заболевания.
3. В развитии ранних кардиоваскулярных осложнений при диабете ключевая роль отводится неудовлетворительному контролю гликемии и липидного спектра, наряду с недостаточным достижением целевого уровня АД.
4. Повышение частоты полиморфизмов генов NOS3: 894, NOS3: -786, AGT: 704, GNB3: 825 и AGTR: 1166 ассоциировано с развитием ремоделирования миокарда левого желудочка.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность, полученных в ходе работы данных, определяется достаточным числом исследований и сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов, статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Апробация работы

Основные положения работы и результаты исследований доложены: Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная памяти академика М.И. Перельмана (г. Ярославль, 2014 г); II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (г. Москва, 2014); II Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2014 г); XIV конгресс «Сердечная недостаточность 2014» (г. Москва, 2014 г); VI Международный форум кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2015 г); Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная 70-летию победы в Великой Отечественной войне (г. Ярославль, 2015 г); VII научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская профилактика – 2015» и XI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2015» (г. Москва, 2015); Международная конференция «Инновационные исследования в области биомедицины» памяти академика В.Н. Ярыгина (г. Москва, 2019)

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор самостоятельно определил цель и задачи исследования, грамотно выбрал и использовал соответствующий поставленным задачам набор методов анализа первичного материала, принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, осуществил обработку полученных данных, проанализировал результаты исследования, лаконично сформулировал выводы. Автор неоднократно докладывал результаты работы на научных форумах. Опубликованные работы отражают все ключевые моменты концепции, предложенной автором.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Материалы исследований использованы в учебном процессе на кафедрах терапии педиатрического факультета и клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО. Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в практике лечебно-

диагностической и профилактической деятельности кардиологического отделения ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» и отделения клинической фармакологии ЧУЗ «Клиническая больница «Ржд-Медицина» города Ярославль»

По теме диссертации опубликовано 22 работы, из них 6 статей - в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 181 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 308 источников, из них 98 отечественных и 210 иностранных работ. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами, 25 рисунками и схемой.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования

В основу положены результаты обследования 258 пациентов с сахарным диабетом 2 типа: ретроспективная группа А – 103 пациента с различным стажем заболевания и проспективная группа Б – 105 пациентов с впервые выявленным диабетом. На этапе проспективного исследования случайным образом были отобраны пациенты для проведения генетического тестирования. Распределение частот встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов генов соответствовало ожидаемому по равновесию Харди-Вайнберга. На этапе госпитализации всем больным были выполнены общеклинические методы, проведена эхокардиография с оценкой геометрической модели левого желудочка, которая проводилась с учетом индекса массы миокарда и индекса относительной толщины стенки левого желудочка.

Средний возраст пациентов группы А составил $55,6 \pm 4,7$ лет, пациентов с генетическим тестированием $56,6 \pm 3,2$ года, они были несколько старше пациентов группы Б, возраст которых составил $48,3 \pm 5,5$ лет ($p < 0,05$). В группе А было 66 (62,9%) мужчин и 39 (37,1%) женщин, в группе Б - 72 (69,9%) мужчины и 31 (30,1%) женщина, в группе пациентов с генетическим тестированием - 23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин. Из анамнеза у всех обследованных пациентов была гипертоническая болезнь: I стадия заболевания наблюдалась у 19 (9,5%), II стадия – у 181 (90,5%), 1 степень АГ – у 93 (46,5%), 2 степень АГ – у 102 (51%), 3 степень АГ – у 5 (2,5%). С учетом ИМТ была выявлена: 1 степень ожирения у 96 (60%) пациентов СД, 2 степень – у 52 (32,5%) и 3 степень – у 12 (7,5%).

В рамках исследования 50 пациентам было выполнено генетическое тестирование. В ходе работы был использован комплект реагентов для определения генетических полиморфизмов методом ПЦР в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови. Для оценки количества выделенной ДНК использовался комплект реагентов для ПЦР-амплификации геномной ДНК человека в режиме реального времени. Были определены гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена, рецептора к ангиотензину II; альдостерон-синтазы: AGT:704, AGT:521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344), гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (GNB3:825, ADD1:1378), гены, определяющие структуру эндотелиальной NO синтазы (NOS3:-786, NOS3:894).

Проведена работа по ABC-анализу затрат на гипотензивные и сахароснижающие препараты (из расчета: группа А – 80% затрат бюджета лечебно-профилактического учреждения, группа В – 15%, группа С – 5%) и VEN анализу (V – жизненно важные, необходимые для спасения и поддержания жизни, патогенетически воздействующие на заболевание; E – симптоматические средства, необходимые для лечения, но отмена которых не приводит к угрозе жизни больного, а также средства для лечения сопутствующих заболеваний; N – второстепенные средства с сомнительной эффективностью). Для получения представления о рациональности использования лекарственных средств был проведен частотный анализ.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 66 лет, сахарный диабет 1 типа, наличие ХСН, дилатационная кардиомиопатия, пороки сердца, ИБС, для диагностики которой выполнялась электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография.

Анализ данных выполнялся с помощью статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., USA). Использовался критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, критерий χ^2 Пирсона, непараметрический метод Спирмена, для всех видов анализа данных различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство экспертов сходятся во мнении, что поражение миокарда с нарушением его диастолического расслабления развивается вследствие ключевых механизмов патогенеза СД уже на ранних стадиях болезни [Друк И. В., Кореннова О. Ю., 2016; Lehrke M., 2017; Schütt K., Marx N., 2017]. Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте сахарного диабета 2 типа 50% больных уже имеют микро- и макрососудистые осложнения [Мамедов М.Н., 2005]. В связи, с чем было введено понятие «метаболической памяти», свидетельствующее о том, что предшествующие высокие показатели уровня глюкозы могут влиять на риск будущих осложнений сахарного диабета [Светлова О.В., Гурьева И.В., Кузина И.В., 2012].

При анализе степени нарушения диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда у пациентов с СД (рис.1 и рис. 2) было выявлено, что отсутствие диастолической дисфункции и нормальная геометрия чаще выявлялась у пациентов с впервые выявленным диабетом (группа Б) ($p < 0,01$). При сравнении структуры нарушений наблюдалось утяжеление степени диастолической дисфункции в группе Б ($p < 0,001$), а утяжеление степени ремоделирования левого желудочка – в группе А ($p < 0,001$).

Рис. 1 Сравнительная характеристика наличия диастолической дисфункции у пациентов групп А и Б

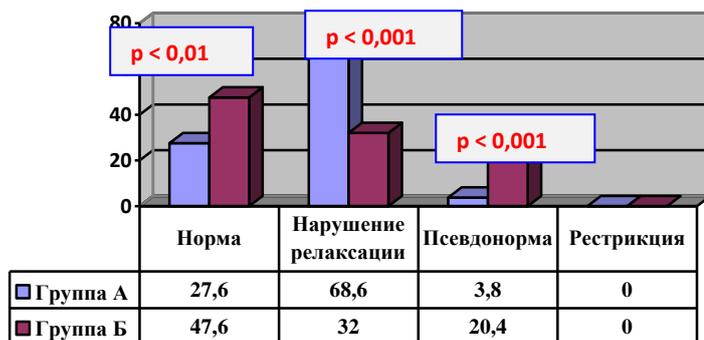
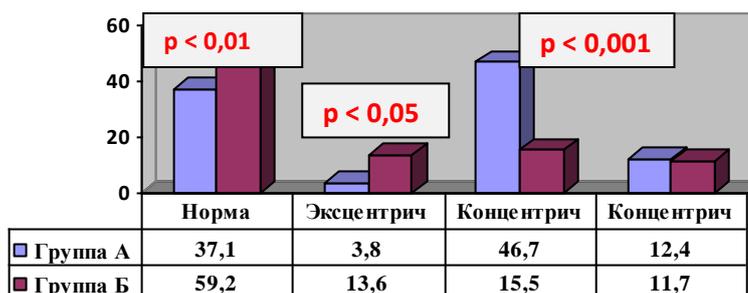


Рис. 2 Сравнительная характеристика наличия структурного ремоделирования у пациентов групп А и Б



В доказательство к вышесказанному в данном исследовании проводилась сравнительная характеристика показателей эхокардиографии в основных группах (таб.1). У пациентов группы Б было выявлено утяжеление степени диастолических нарушений (достоверное снижение IVRT, DT на фоне повышения отношения E/A ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами группы А, у пациентов обеих групп была установлена различная степень структурных изменений ($p < 0,001$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии у пациентов группы А и Б

	Группа А	Группа Б	Уровень значимости p
КСР	32,02±0,27	30,57±0,28	0,02
КСО	41,7±0,87	36,97±0,85	0,00006
УО	69,7±0,75	77,58±0,96	0,00000005
ФВ	62,88±0,54	68,11±0,48	0,000000001
IVRT	96,56±1,4	89,95±1,44	0,001
E/A	0,9±0,03	1,13±0,03	0,000000001
DT	198,97±2,68	188,31±2,01	0,0002
ИММ	89,41±1,56	95,38±1,38	0,003
ИОТЛЖ	0,44±0,01	0,4±0,01	0,000003

Несмотря на снижении фракции выброса, она составляла более 50%, можно сделать вывод, что у больных СД имеется гипертрофия ЛЖ при его сохраненной сократительной способности. Таким образом, у всех обследованных была диагностирована сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне гипертрофии миокарда ЛЖ.

В формировании типа геометрии левого желудочка при СД вносит вклад и коморбидная патология. Среди них важное значение имеют АГ и ожирение [Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2018; Фомина Н.В., Ронжина О.А., Смакотина С.А., 2015]. В нашем исследовании было проанализировано влияние коморбидной патологии на развитие диастолической дисфункции и структурного ремоделирования у пациентов с СД. Было обнаружено, что у пациентов группы А при наличии коморбидной патологии наблюдалось значимое повышение конечных размеров и объемов, а также ИОТЛЖ, по сравнению с пациентами группы Б ($p < 0,05$). Установлена положительная корреляционная зависимость наличия у пациентов группы А диастолической дисфункции с ГБ ($r = 0,23$; $p < 0,05$). В группе Б выявлена прямая корреляция ожирения с эксцентрической гипертрофией ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и обратная – II стадии ГБ и 2 степени АГ с отсутствием ремоделирования, ($r = -0,46$; $p < 0,001$ и $r = -0,38$; $p < 0,01$ соответственно). Таким образом, коморбидная патология вносит вклад в развитие ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с СД как со стажем заболевания (группа А), так и с впервые выявленным диабетом (группа Б). Учитывая эти данные можно предположить, что диастолическая дисфункция, являясь ранним маркером поражения сердца при СД, появляется уже на стадии предиабета, а коморбидная патология еще более усугубляет эти изменения.

Известно, что хроническая гипергликемия увеличивает риск развития ХСН. Возрастание содержания HbA_{1C} в крови на 1% сочетается с повышением риска развития ХСН на 16% [Schütt K., Marx N., 2017]. Мы проанализировали влияние неудовлетворительного контроля гликемии на показатели эхокардиографии у обследованных больных. На основании корреляционного анализа (таб. 2) у всех пациентов СД была выявлена прямая корреляционная зависимость HbA_{1C} с DT, с IVRT и с ИОТЛЖ ($p = 0,008$, $p = 0,01$ и $p = 0,007$ соответственно) и обратная корреляция – HbA_{1C} с E/A ($p = 0,002$), что подтверждает данные литературы об увеличении изменений со стороны сердца при повышении гликозилированного гемоглобина. При сравнении каждой группы в отдельности, аналогичные корреляции чаще встречались в группе Б ($p < 0,05$).

Таблица 2

Корреляционный анализ эхокардиографических показателей и гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа

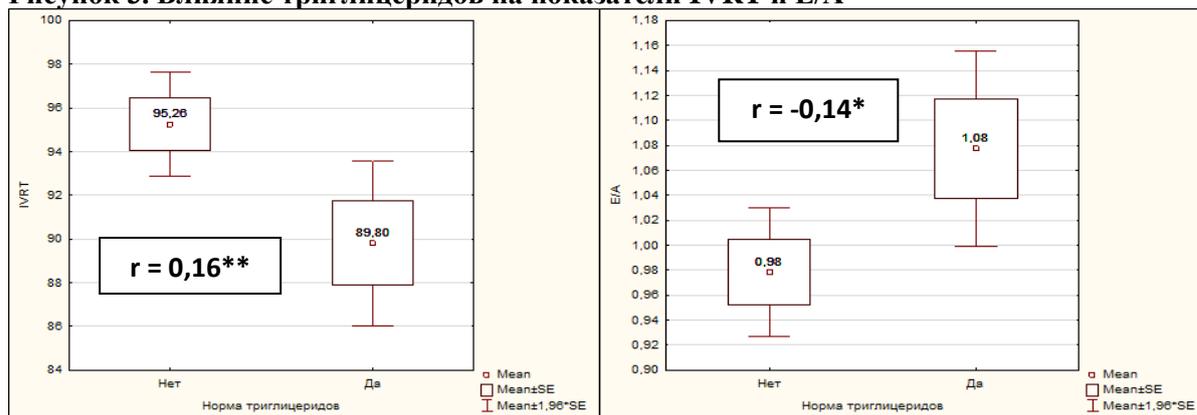
	Все пациенты СД		Группа А		Группа Б	
	r	Уровень значимости p	r	Уровень значимости p	r	Уровень значимости p
КДР	-0,04	0,601412	-0,01	0,915659	-0,05	0,616593
КСР	0,02	0,824458	-0,04	0,720334	0,06	0,537571
КДО	-0,04	0,606878	-0,02	0,817478	-0,03	0,702721
КСО	0,00	0,943857	-0,05	0,646181	0,05	0,609051

УО	-0,07	0,300083	0,03	0,791087	-0,11	0,266830
ФВ	-0,04	0,567079	0,09	0,367049	-0,08	0,395050
IVRT	0,18	0,010188*	0,09	0,370926	0,22	0,021955*
Е/А	-0,21	0,002601**	-0,21	0,029532*	-0,19	0,047604*
DT	0,18	0,008248**	0,16	0,101453	0,18	0,062193
ММЛЖ	0,07	0,300685	0,06	0,563111	0,07	0,478204
ИММ	0,03	0,622278	0,09	0,353003	0,01	0,843271
ИОТЛЖ	0,18	0,007895**	0,16	0,106466	0,18	0,062966

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,05$

Роль дислипидемии как ведущего фактора атеросклероза известна уже давно и доказана во многих исследованиях. По данным литературы повышение уровней ЛПНП и триглицеридов, а также снижение уровня ЛПВП являются причинами формирования атеросклероза при СД [Трегубенко Е.В., Клишкин А.С., 2015; Chakraborty M., Singh P. et al., 2020]. Нами было проанализировано влияние гипер- и дислипидемии на показатели эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа. На основании корреляционного анализа у всех пациентов СД была выявлена прямая корреляция уровня триглицеридов с IVRT ($p = 0,01$) и обратная связь – с Е/А ($p = 0,03$), полученные изменения подтверждает и сравнительный анализ средних величин по Манну-Уитни (рис. 3).

Рисунок 3. Влияние триглицеридов на показатели IVRT и Е/А



Примечание* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

При изучении влияния ТГ на показатели ЭхоКГ пациентов каждой групп в отдельности корреляционные зависимости были выявлены только у пациентов с впервые выявленным диабетом: уровня ТГ с IVRT, ММЛЖ и ИММ ($r = 0,22$, $r = 0,21$ и $r = 0,20$ соответственно; $p < 0,05$), обратную связь – с Е/А ($r = -0,19$; $p = 0,04$).

Методом опроса пациентов и анализа медицинской документации была изучена частота применения лекарственных препаратов, необходимых для коррекции нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Пациенты обеих групп для коррекции углеводного обмена получали различную сахароснижающую терапию. Патогенетическим препаратом первой линии в лечении сахарного диабета 2 типа является метформин. Частота назначений препаратов этой группы достигает более 70 %, достоверно чаще, чем препаратов сульфонилмочевины ($p = 0,00001$). Наряду с бигуанидами приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (ИДПП-4, АГПП-1). На практике

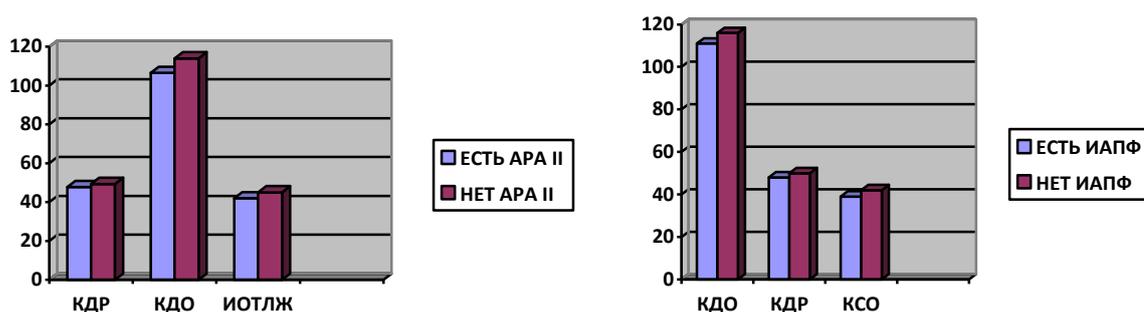
достоверно чаще назначаются препараты сульфонилмочевины, чем препараты из групп АГПП-1 или ИДПП-4 ($p = 0,00001$).

Был проведен анализ антигипертензивной терапии, получаемой пациентами обеих групп. Пациентам обеих групп, среди всех остальных препаратов, признанных для лечения АГ, отдавали предпочтение иАПФ (46,9%). При анализе структуры назначения иАПФ отмечено, что наиболее часто предпочтение отдается периндоприлу (17,79%). Аналогичным с иАПФ антигипертензивным действием обладают представители группы антагонистов к рецептору ангиотензина II. В группе А достоверно чаще назначались препараты из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, по сравнению с группой Б ($p = 0,006$). Отмечен высокий процент назначений метаболически нейтральных тиазидоподобных диуретиков, с достоверностью рекомендованные в группе А, по отношению к сравниваемой группе ($p = 0,04$). Наиболее часто назначаемым препаратом явился индапамид (17,79%).

Проводилась сравнительная характеристика наличия ремоделирования у пациентов с СД в зависимости от лечения основного заболевания и сопутствующей патологии. Согласно полученным результатам, на степень структурных изменений влияет отсутствие в терапии бигуанидов с повышением конечного систолического размера и увеличением ММЛЖ ($p = 0,04$) и препаратов из группы ИДПП-1 с повышением ИОТЛЖ ($p = 0,008$) с параллельным увеличением ММЛЖ, ИММ. Развитие прогностически неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда чаще фиксировалось у пациентов СД, не получающих фиксированных комбинаций ПСЖП. Было выявлено значимое снижение ФВ у пациентов, находящихся на монотерапии, по сравнению с пациентами на комбинированной терапии ПСЖП ($p = 0,02$) на фоне развития диастолической дисфункции.

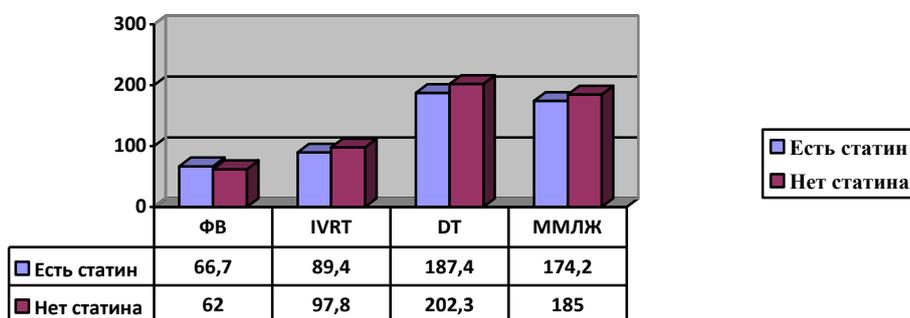
В нашем исследовании на основании сравнения эхокардиографических данных было доказано, что при отсутствии в терапии пациентов препаратов из групп ИАПФ, АРА II достоверно чаще регистрировались изменения показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка (повышение IVRT, DT, ИОТЛЖ и снижение E/A, ФВ ЛЖ; $p < 0,05$ (рис.4).

Рис. 4 Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ в зависимости от лечения АРА II и ИАПФ



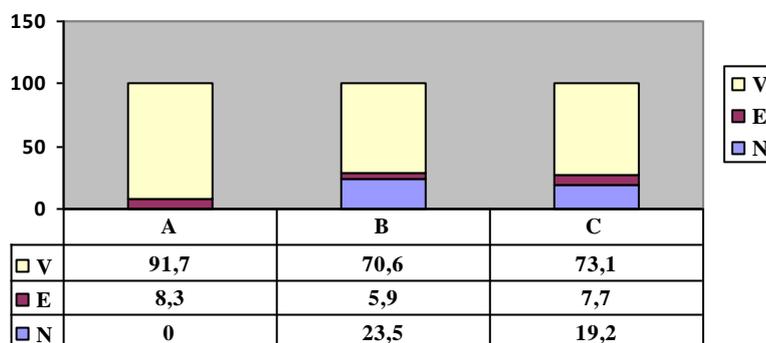
Обращает на себя внимание достаточно низкий процент назначения гиполипидемической терапии данным пациентам. По уровню затрат гиполипидемические лекарственные средства являются одними из дорогостоящих препаратов, но частота назначения их остается низкой: аторвастатин – 24,04%, розувастатин – 13,46%. Нами было проанализировано влияние гиполипидемической терапии на развитие диастолических и структурных нарушений (рис. 5). Было выявлено, что отсутствие в лечении пациентов препаратов данных групп оказывает значительное влияние на показатели ЭхоКГ, с достоверностью повышаются IVRT, DT, ММЛЖ, ИММ, ИОТЛЖ и снижаются Е/А, УО, ФВ; $p < 0,01$).

Рис. 5 Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ в зависимости от лечения статинами



По данным ABC-анализа (рис.6) наиболее затратными препаратами из гипогликемических лекарственных средств оказались комбинированный препарат ИДПП-4 и бигуанида (галвусмет) – 15,25%, метформин и его дженерики – 13,02%; из антигипертензивных лекарственных препаратов наибольшее количество денежных средств (2,48%) израсходовано на комбинированный препарат амлодипина с валсартаном (эксфорж), а также 2,38% составляет комбинированный препарат периндоприла с индапамидом (нолипрел а форте, нолипрел а би форте).

Рис. 6 Данные ABC- и VEN-анализа



Значительное количество расходов пришлось на долю гиполипидемических лекарственных средств: розувастатин и дженерики (12,81%), аторвастатин и дженерики (5,78%). В группу А, кроме жизненно важных для лечения СД препаратов, были отнесены такие ЛС, как препараты α -липоевой кислоты (тиоктацид), на их приобретение было затрачено 3,00%

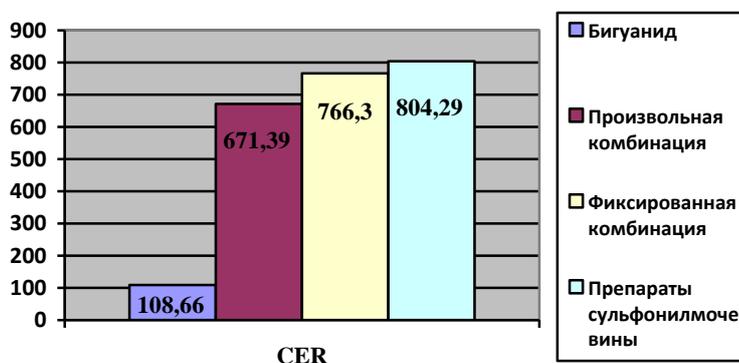
от общей суммы расходов. Между тем, такие препараты, как периндоприл (107040,60 руб., 1,81%), инсулин изофан (85 725,18руб., 1,45%) были отнесены в группу В, а инсулин аспарт двухфазный (23 872,50руб., 0,40%), валсартан (22 276,08 руб., 0,38%) – в группу С.

Согласно частотному анализу выявлено, что достаточно часто назначаются препараты, патогенетически воздействующие на заболевание, но с недостаточным процентом назначений современных лекарственных средств. Обращает на себя внимание, что с высокой частотой пациентам назначаются препараты из группы N (nonessential): пирацетам – 51(24,52%), мильгамма – 34 (16,35%), магния сульфат - 30 (14,42%).

Согласно проведенному клинико-экономическому исследованию, наибольшая антигипертензивная активность проявлялась при применении комбинации препаратов и монотерапии диуретиками как по снижению уровня САД, так и по снижению уровня ДАД. Согласно полученным данным, при применении комбинации препаратов достоверно чаще достигалась антигипертензивная активность по сравнению с монотерапией ИАПФ или диуретиками ($p < 0,05$). Проведенный фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» показал, что минимальное, а следовательно, наиболее предпочтительное значение соотношения затрат и эффективности отмечалось у метаболически нейтральных диуретиков ($CER = 7,91$), лидирующие позиции занимает индапамид в дозе 1,5 мг и ИАПФ ($CER = 11,60$), в этой группе выступает эналаприл в ССД $13,6 \pm 6,3$ мг ($CER = 1,4$)

Изучение эффективности гипогликемического действия сахароснижающих препаратов (рис.7) продемонстрировало, что наибольшим эффектом снижения уровня гликозилированного гемоглобина обладают комбинации препаратов ($p < 0,05$), по сравнению с бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины. Проведенный фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» показал, что минимальное соотношение затрат и эффективности отмечалось у бигуанидов ($CER = 108,66$), за ними следует комбинация бигуанида с ИДДП-4, АГПП-1 и препаратами сульфонилмочевины ($CER = 671,39$).

Рис. 7 Значения показателей «затраты /эффективность» (гипогликемические препараты) по уровню снижения гликозилированного гемоглобина



В рамках проведенной работы одним из этапов явился расчет NNT для оценки кардиоваскулярной безопасности (включая сердечно-сосудистую

смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности) на основании крупных многоцентровых исследований, в которые были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа. По результатам поиска оценено девять исследований: SUSTAIN-6, CANVAS EXAMINE, ELIXA, EMPA-REGOUTCOME, LEADER, TECOS, EXSCCEL, SAVOR-TIMI 53. Расчет NNT продемонстрировал, что для развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наиболее эффективен канаглифлозин (самый низкий NNT). При сравнении расчётных показателей затраты/эффективность по уровню снижения гликозилированного гемоглобина наиболее фармакоэкономически оправданным являлись показатели алоглиптина, на второй позиции эмпаглифлозин. Таким образом, более выгодным будет применение именно этих препаратов с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом.

К настоящему моменту описано большое количество факторов, определяющих развитие сердечно-сосудистых осложнений при диабете. Однако обращение многих исследователей к изучению генетических основ развития ремоделирования сердца является обоснованным и перспективным. Согласно данным литературы, активное участие NO в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления позволяет рассматривать функционально-значимые полиморфизмы гена eNOS как возможные маркеры риска развития патологии сердечно-сосудистой системы [Boqian Zhu, Xinmin Si et al., 2017; Yu J., Wu J. et al., 2020]. На основании наших данных выявлено, что при полиморфизме гена NOS3: 894 в виде сочетания гетерозиготы и мутации-гомозиготы ($p=0,0001$) регистрируется эксцентрическая гипертрофия, гетерозигота полиморфизма последнего гена ассоциирована с выявлением неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда левого желудочка – концентрической гипертрофии ($p=0,04$).

Частота встречаемости полиморфизмов генов также изменялась в зависимости от показателей внутрисердечной гемодинамики. Для оценки влияния полиморфизмов генов на данные эхокардиографии был использован метод ROC-анализа с построением ROC-кривых. При неблагоприятных показателях Эхо-КГ наиболее часто отмечались полиморфизмы генов ADD1: 1378 и NOS 3: 894. Данные полиморфизмы генов были связаны с повышенной ММ ЛЖ, ИММ и ИОТ ЛЖ. Повышенные ММ и ИОТ ЛЖ были ассоциированы с полиморфизмом гена ADD1: 1378, повышение ИММ ЛЖ с полиморфизмом гена NOS 3: 894 ($p<0,05$). Визуальный анализ ROC-кривых свидетельствует, что наибольшей предсказательной способностью обладает полиморфизм гена ADD1: 1378, несколько меньше NOS3: 894. Этот вывод подтверждается значениями AUC (Area Under Curve – площадь под кривой), представленными в таблице 3.

Таблица 3

Площадь под ROC-кривой для некоторых показателей ЭхоКГ и полиморфизмов генов ADD1: 1378 и NOS3: 894

Показатель	AUC (площадь под кривой ROC)	Среднеквадратическая ошибка	Уровень значимости p (площадь = 0,5)	95%доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
ММЛЖ и ADD1: 1378 -гетерозигота (GT)	0,760	0,0843	0,002	0,618	0,869
ИММ ЛЖ и ADD1: 1378 -гетерозигота (GT)	0,737	0,0863	0,0060	0,593	0,851
ИОТ ЛЖ и NOS 3: 894 -мутация гомозигота (TT)	0,667	0,0800	0,0372	0,519	0,794
-гетерозигота (GT)	0,674	0,0783	0,0258	0,527	0,800

При сравнении частоты встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от показателей, характеризующих структурное remodelирование миокарда (ММЛЖ, ИММ, ИОТ ЛЖ) согласуются с результатами применения U-критерия Манна-Уитни, где также были получены достоверные значения полиморфизма гена ADD1: 1378 и NOS3: 894 (таб.4). При увеличении ММЛЖ и ИММ сердца частота полиморфизмов генов наиболее выражена при ADD1: 1378 в виде гетерозиготы ($p = 0,004$; $p = 0,01$ соответственно). При увеличении ИОТ ЛЖ отмечалась достоверное увеличение частоты полиморфизма гена NOS3: 894 в виде мутации-гомозиготы ($p = 0,04$).

Таблица 4

Частота встречаемости полиморфизмов генов ADD1: 1378 и NOS3: 894 в зависимости от данных ЭхоКГ

Показатель	ADD1: 1378		NOS 3: 894	
	Гетерозигота, n = 13	Мутация гомозигота, n = 1	Мутация гомозигота, n = 1	Гетерозигота, n = 17
КДР	48,26±0,42	47,64±0,76	47,72±0,74	48,29±0,4
КСР	31,64±0,47	30,71±0,82	31±0,8	31,59±0,46
КДО	109,25±2,16	106±4,06	106,61±3,88	109,31±2,07
КСО	40,89±1,68	37,71±2,48	38,22±2,49	41±1,68
ММЛЖ	181,78±5,42	155,79±7,92*	174,94±7,97	174,26±6
ИММ	91,77±2,82	79,82±3,42+	89,17±4,16	88,01±2,9
ИОТЛЖ	0,45±0,01	0,42±0,01	0,46±0,02	0,43±0,01•

Примечание: * $p = 0,004$; + $p = 0,01$; • $p = 0,04$

Была проанализирована частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от монотерапии или комбинированного лечения СД. Выявлено, что мутантная аллель гена CYP11B2:-344 сочетается с комбинированной терапией СД ($p < 0,05$). Что касается распределения частоты полиморфизмов других генов, то отмечалось повышение полиморфизмов генов ADD1: 1378 на 15,4% и AGTR2: 1675 на 11,5% со стороны гетерозиготы, AGT: 521 на 12,8% со стороны мутации-гомозиготы при комбинированном лечении СД. Это подтверждают и данные корреляционного анализа (таб. 5), на основании которого была выявлена прямая корреляционная зависимость мутации-

гомозиготы СУР11В2: -344 с комбинированной терапией СД ($r = 0,39$; $p < 0,01$).

Таблица 5

Корреляционный анализ встречаемости полиморфизмов генов и лечения пациентов с генетическим тестированием

Наименование гена	Комбинированная терапия СД, n = 22
ADD1: 1378	
- нормозигота	-
- мутация-гомозигота	-0,23
- гетерозигота	0,20
AGT: 704	
- нормозигота	0,24
- мутация-гомозигота	-0,12
- гетерозигота	-0,08
СУР11В2: -344	
- нормозигота	-0,36
- мутация-гомозигота	0,39
- гетерозигота	-0,05
GNB3: 825	
- нормозигота	0,18
- мутация-гомозигота	-0,01
- гетерозигота	-0,10

Согласно данным литературных источников, комплексное воздействие комбинированной терапии на тканевую ИР у пациентов с СД приводило к улучшению основных гемодинамических параметров, уменьшению степени его гипертрофии, нормализации диастолической функции. Доказано, что в развитии ИР при СД четко прослеживается наличие двух компонентов: генетического и приобретенного [Шаханова А.Т., Аукунов Н.Е. и др., 2019; Church Timothy J., Haines Stuart T. et al., 2016]. Поэтому, полиморфизм генов РААС и СУР11В2: -344 можно считать предикторами формирования инсулинорезистентности и маркерами развития ремоделирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Подводя итог, с целью своевременной реализации профилактических мероприятий и коррекции фармакотерапии, большое значение имеет прогнозирование развития ремоделирования у пациентов с СД. Для построения прогностической модели использовались логистическая регрессия. Построенная прогностическая модель, состоящая из назначения антигипертензивных (ИАПФ, АРА II, тиазидные диуретики, АМКК) и сахароснижающих препаратов (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ИДПП-4) имеет прогностическую мощьность 66% в развития ремоделирования ($p = 0,02$). Прогностическая способность развития ремоделирования сердца при наличии повышенных показателей ЭхоКГ, характеризующих ремоделирование, (ИММ > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин, ИОТЛЖ и ММЛЖ, конечные диастолические и систолические размеры и объемы) и возраста старше 55 лет составляет 94% ($p < 0,0001$). Значение определения генетических маркеров также было статистически доказано в плане развития ремоделирования миокарда левого желудочка. Прогностическая модель, включающая комбинацию всех исследуемых полиморфизмов генов в виде мутации-гомозиготы и гетерозиготы, в

прогностическом плане была статистически незначима ($p = 0,01$), также как и со стороны гетерозиготы ($p = 0,02$). Напротив, прогностическая модель с комбинацией всех исследуемых генных полиморфизмов в виде мутации-гомозиготы позволять судить о риске развития ремоделирования миокарда с прогностической мощностью 74% ($p=0,02$), при этом полиморфизм гена NOS3: 894 в виде мутации-гомозиготы занимает доминирующие позиции ($p=0,01$).

Таким образом, проведенные нами исследования показали наличие у пациентов СД диабетической кардиомиопатии, что проявляется развитием диастолической дисфункции на ранних этапах и, в последующем, структурного ремоделирования с исходом в хроническую сердечную недостаточность. Выявлено, что коморбидная патология, которая всегда сопутствует сахарному диабету 2 типа, только усугубляет эти изменения. Установлено влияние лекарственной терапии получаемой пациентами, как по основному заболеванию, так и по сопутствующей патологии, на развитие диастолических и структурных нарушений на основании изменений эхокардиографических показателей. Обнаружена тесная взаимосвязь декомпенсации СД (повышенный уровень глюкозы крови натощак и HbA_{1C}), гипер-/дислипидемии, а также генетических изменений с развитием диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка.

Выводы

1. Основные проблемы в лечении сахарного диабета 2 типа связаны с низкой частотой назначения ИДПП-4 (3,4%), АГПП-1 (0,96%) и статинов (37,5%). Увеличение частоты развития диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда коррелирует с назначением недостаточных средних суточных доз лекарственных препаратов для коррекции углеводного обмена и артериальной гипертензии с низким уровнем комплаенса.
2. В соответствии с ABC и VEN – анализом стационарного этапа лечения сахарного диабета 2 типа основные затраты (группа А) связаны с применением жизненно важных лекарственных средств ($V = 80,50\%$). Однако затраты на бигуаниды (13,02%) – основное средство для снижения инсулинорезистентности, сопоставимы с затратами на препараты с недоказанной эффективностью (8,05%).
3. Структурно-функциональные нарушения в виде диастолической дисфункции и структурного ремоделирования левого желудочка выявляются у больных сахарным диабетом 2 типа, включая впервые диагностированный диабет (46%). Степень структурной перестройки прямо пропорциональна стажу заболевания.
4. Повышение $HbA_{1C} > 6,5\%$ и глюкозы крови натощак выше 5,5 ммоль/л достоверно повышает случаи выявления диастолической дисфункции ($r = 0,18$; $p = 0,008$). Значимое уменьшение доли пациентов с структурно-функциональными нарушениями выявлено при достижении целевых

- значений НвА₁С и глюкозы крови, с включением комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами ($p = 0,04$).
5. Коморбидная патология (гипертоническая болезнь и ожирение) имеет самостоятельное значение для структурно-функциональной перестройки левого желудочка при сахарном диабете 2 типа: установлена положительная корреляционная зависимость наличия диастолической дисфункции с гипертонической болезнью ($r = 0,39$; $p < 0,01$), ремоделирования миокарда левого желудочка – с ожирением ($r = 0,28$; $p < 0,05$).
 6. Отсутствие в качестве гипотензивной терапии препаратов с органопротективным действием (ИАПФ, АРА II) проявляется увеличением, как массы, так и толщины миокарда на фоне диастолической дисфункции. Согласно полученным результатам, для коррекции артериальной гипертензии сопоставимый клинический эффект был получен у ИАПФ и комбинированной терапии, при экономических расчётах данные препараты также оказались наиболее приемлемыми.
 7. В результате генетического тестирования установлено, что развитие структурных изменений сердца может быть связано с полиморфизмом гена NOS3:894 в виде сочетания мутации гомозиготы и гетерозиготы, гетерозигота полиморфизма данного гена ассоциирована с выявлением неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда левого желудочка – концентрической гипертрофией.
 8. Частота изменений геометрии сердца возрастала в отсутствии комбинированной терапии. Комбинация сахароснижающих препаратов оказалась эффективнее как в отношении достижения гипогликемического действия, так и в плане соотношения затрат и эффективности. Согласно NNT-анализу с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий наиболее фармакоэкономически оправданным будет применение алоглиптина и эмпаглифлозина.

Практические рекомендации

1. При планировании персонализированной стратегии ведения больных с сахарным диабетом 2 типа следует рассматривать диастолическую дисфункцию как фактор риска развития диабетической кардиомиопатии независимо от стажа заболевания.
2. В случаях наличия диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа, необходимо добиваться максимальной компенсации углеводного обмена посредством назначения комбинированной сахароснижающей терапии, с обязательным включением иДПП-4 и аГПП-1.
3. Персонализированный подход к фармакотерапии сахарного диабета 2 типа должен осуществляться с учетом результатов генетического тестирования с целью снижения кардиоваскулярного риска, в прогнозировании которого имеет значение выявление полиморфизмов

генов NOS3: 894 в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы, AGTR1: 1166 и AGT: 704($p=0,01$) со стороны гетерозиготы.

4. Полиморфизм гена CYP11B2: -344 в виде мутации-гомозиготы можно считать предиктором формирования инсулинорезистентности и маркером развития ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Данным пациентам рекомендовано назначение комбинированной терапии СД.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Наиболее эффективным направлением с целью улучшения диагностики развития ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, является дальнейшее изучение взаимосвязи частоты встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие сердечно-сосудистой патологии и применение новых препаратов оптимальных в отношении терапевтического эффекта и экономических затрат.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендуемых ВАК

1. Королёва, Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с коморбидным ожирением и артериальной гипертензией / Е.В. Королёва, А.Е. Кратнов, Е.В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 3(7). – С. 20-24
2. Королёва, Е.В. Ремоделирование сердца и внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у мужчин с ожирением / Е.В. Королёва, А.Е. Кратнов, Е.В. Тимганова // Клиническая медицина. – 2014. – № 10. – С. 41-45
3. Королёва, Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королёва, А.Е. Кратнов // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 58-62
4. Королёва, Е.В. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королёва, А.Л. Хохлов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 04 (58). – С. 156-159
5. Королева, Е.В. Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина // Consilium Medicum. – 2019. – № 21(4). – С. 66-69
6. Королева, Е.В. Генетические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина, О.Г. Козлова // Медицинский вестник

Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, №3. – С. 456-459. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14110>

В других изданиях

7. Королёва, Е.В. Диастолическая дисфункция и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от контроля гликемии и наличия диабетической невропатии / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.Е. Силкина, А.Н. Третьякова // III Евразийский конгресс кардиологов: Материалы. – Москва. – 2014. – С. 43-44
8. Королёва, Е.В. Влияние контроля гликемии на ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева // Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная памяти академика М.И. Перельмана: Материалы. – Ярославль. – 2014. – С. 91
9. Королёва, Е.В. Ремоделирование сердца и контроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ: Материалы. – Москва. – 2014. – С.140
10. Королёва, Е.В. Диастолическая дисфункция и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа без артериальной гипертензии / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.Е. Кратнова // VI Всероссийская конференция «Функциональная диагностика 2014»: Материалы. – Москва. – 2014. – С.246-247
11. Королёва, Е.В. Внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у мужчин с ожирением / Е.В. Королева, Е.В. Тимганова, А.Е. Кратнов, А.Н. Третьякова, Е.А. Назарова // II Международный образовательный форум «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»: Материалы. – Санкт-Петербург. – 2014. – С.64-65 («Российский кардиологический журнал», №5, 2014, приложение 1)
12. Королёва, Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.В. Тимганова, О.А. Лимонова, Е.А. Назарова // II Международный образовательный форум «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»: Материалы. – Санкт-Петербург. – 2014. – С.117 («Российский кардиологический журнал», №5, 2014, приложение 1)
13. Королёва, Е.В. Ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от состояния компенсации / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов // XIV конгресс Сердечная Недостаточность 2014: Материалы. – Москва. – 2014. – С.64
14. Королёва, Е.В. Влияние периферического ожирения и артериальной гипертензии на ремоделирование сердца у пациентов сахарным

- диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.Е. Силкина, А.Н. Третьякова, М.Е. Канавина // VI Международный форум кардиологов и терапевтов: Материалы. – Москва. – 2015. – С. 116-117 (Спец. выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2015;14 март)
15. Королёва, Е.В. Влияние коморбидных ожирения и артериальной гипертензии на ремоделирование сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов // Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная 70-летию победы в Великой Отечественной войне: Материалы. – Ярославль. – 2015. – С.252-253
 16. Королёва, Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.В. Тимганова, О.Г. Козлова, М.Е. Канавина // VII научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская профилактика – 2015» и IX всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2015»: Материалы. – Москва. – 2015. – С.95-96
 17. Королёва, Е.В. Влияние контроля гликемии на структурное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.В. Тимганова // I Межрегиональная научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов: Материалы. – Саратов. – 2015. – С. 55-56 (Спец. выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2015;15 ноябрь)
 18. Королёва, Е.В. Влияние периферического ожирения и артериальной гипертензии на структурное ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов // XV конгресс Сердечная Недостаточность 2015: Материалы. – Москва. – 2015. – С.49
 19. Королёва, Е.В. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов // VI Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015»»: Материалы. – Санкт-Петербург. – 2015. – С.387
 20. Королева, Е.В. Генетические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Королева Е.В., Хохлов А.Л. // Международная конференция «Инновационные исследования в области биомедицины» памяти академика В.Н. Ярыгина: Материалы. – Москва. – 2019. – С.12-13
 21. Королева, Е.В. Клинико-генетические ассоциации в развитии ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.М. Сироткина, О.В. Климачева, Е.В. Сальников // Медицинская этика. – 2020. – № 1 (9). – С. 36-42

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АГПП-1 – аналог глюкагоноподобного пептида-1
 АД – артериальное давление
 АМКК – антагонисты медленных кальциевых каналов
 АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДД – диастолическая дисфункция
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИОТ ЛЖ – индекс относительной толщины левого желудочка
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 ПСЖП – пероральные сахароснижающие препараты
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет 2 типа
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 УО – ударный объем
 ФВ – фракция выброса
 ADD1: 1378 – альфа-аддуктин
 AGT: 521 – ангиотензиноген (Thr174Met)
 AGT: 704 – ангиотензиноген (Met235Thr)
 AGTR1: 1166 – рецептор 1-го типа для ангиотензина II
 AGTR2: 1675 – рецептор 2-го типа для ангиотензина II
 CYP11B2: -344 – альдостерон-синтетаза
 DT – время замедления раннего наполнения, мс
 E/A – отношение пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения
 GNB3: 825 – G-протеин бета3-субъединица
 HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин
 IVRT – время изоволюмического расслабления, мс
 NNT – (number-needed-to-treat) число больных, которых необходимо пролечить, чтобы избежать неблагоприятного события
 NO – оксид азота
 NOS3: -786 – эндотелиальная синтаза оксида азота
 NOS3: -894 – эндотелиальная синтаза оксида азота (Glu298Asp)