

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Толмачева Анастасия Александровна

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ложкина Наталья Геннадьевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Максимов Владимир Николаевич

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА: ТЕЧЕНИЕ, МАРКЕРЫ И ПРОГНОЗ	14
1.1 Инфаркт миокарда и сахарный диабет 2-го типа в структуре заболеваемости и смертности	14
1.2 Патогенез развития инфаркта миокарда	17
1.3 Особенности течения инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа	22
1.4 Лечение сахарного диабета 2-го типа с учетом сердечно-сосудистых рисков	24
1.5 Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), определение, роль в современной науке	26
1.6 Полногеномные ассоциативные исследования по изучению риска развития инфаркта миокарда и сахарного диабета 2-го типа	30
1.7 Ген HNF1A	41
1.8 Ген ATM	43
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	47
2.1 Дизайн исследования.	47
2.2 Методы исследования.	54
2.2.1 Клинические методы.	54
2.2.2 Лабораторные методы.	54
2.2.3 Инструментальные методы исследования.	55
2.2.4 Статистические методы исследования.	56
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: СТРУКТУРА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА.	58
3.1 Структура острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.	58

3.2 Построение регрессионной модели прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа.	67
3.2.1 Отбор информативных переменных регрессионной модели	67
3.2.2 Оценивание функции регрессии и коэффициентов регрессионной модели.	74
3.2.3 Верификация построенной регрессионной модели	76
3.2.4 Калькулятор прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа	80
3.3 Госпитальные и годовые исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.	81
3.3.1 Госпитальные исходы острого инфаркта в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.	81
3.3.2 Годовые исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.	83
3.4 Молекулярно-генетические маркеры риска инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.	87
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	106
ВЫВОДЫ.	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы в структуре причин смертности населения в мировой статистике занимают главную позицию. Ряд исследований показывают тенденцию к снижению смертности по данной причине, что вероятно связано с современными достижениями в оказании помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), тем не менее, смертность по причине ССЗ остается проблемой номер один во всем мире [7; 8; 45; 46].

В 21 веке к стремительно возрастающей в масштабе проблеме здравоохранения относят сахарный диабет (СД) 2-го типа [50; 131; 132]. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической ассоциацией в девятом издании диабетического атласа, к 2030 году количество пациентов с СД увеличится до 578 миллионов больных, а к 2045 году достигнет 700 миллионов человек [149; 107; 159].

В России по данным регистра больных СД, на 2019 год количество больных СД 2-го типа составляет 4,24 млн человек. Однако все эксперты сходятся во мнении, что истинное количество пациентов с СД 2-го типа в Российской Федерации в 2 раза выше, около 8-9 млн человек [44; 52].

Наличие СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 2 раза [36; 57; 159]. Сочетание ССЗ и СД 2-го типа влечет за собой раннюю инвалидизацию и смертность населения, в том числе среди лиц трудоспособного возраста, что является одной из главных медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире [132].

Степень разработанности темы диссертации

Данные различных экспериментальных и клинических работ раскрывают некоторые механизмы неблагоприятного влияния СД 2-го типа на развитие и течение инфаркта миокарда (ИМ). Как известно, СД 2-го типа тесно связан с артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, дислипидемией,

инсулинорезистентностью, непосредственно приводящих к развитию ИМ [93; 206].

Наряду с «традиционными» факторами риска, активно изучаются молекулярно-генетические маркеры сахарного диабета и инфаркта миокарда [75]. Наиболее перспективными методами в данной области являются полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Первой эталонной работой по изучению молекулярно-генетических маркеров считается Фремингемское исследование [22]. Позже был проведен целый каскад подобных проектов [202; 203].

Несмотря на многочисленные исследования в данной области, отсутствует система оценки персонального риска развития ИМ у больных с СД, что послужило поводом для настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить прогностические факторы инфаркта миокарда при сахарном диабете 2-го типа.

Задачи исследования

1. Создать способ прогнозирования вероятности наступления инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа путем оценки клинических, биохимических и функциональных параметров.
2. Определить молекулярно-генетические маркеры риска инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.
3. Оценить прогноз инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа в течение 1 года.

Научная новизна исследования

Впервые разработана и апробирована на независимой выборке математическая модель определения вероятностного времени развития ИМ у пациентов с СД 2-го типа, реализованная в табличном процессоре Excel, включающая пол пациента, число гемодинамически значимых стенозов

коронарных артерий, курение, хроническую болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 15–60 мл/мин/1,73 м², диабетическую ретинопатию, периферическую полинейропатию, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии.

В работе доказана связь полиморфизмов rs11212617 (ген ATM, хромосома 11q22.3), rs2464196 (ген HNF1A, хромосома 12q24.31) с риском развития инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Показана роль генотипа AA rs2464196 в увеличении риска ИМ в сочетании СД 2-го типа в 3,18 раз в общей группе, у женщин в 9,7 раз; генотипа CC rs11212617 гена ATM как условно протективного маркера риска ИМ в сочетании с СД 2-го типа.

Расширены представления о годовых исходах ИМ в сочетании с СД 2-го типа: наличие СД 2-го типа увеличивает риск летального исхода в 7,9 раз; наличие в анамнезе стабильных форм ИБС, ХСН II и выше ФК по NYHA, многососудистого характера поражения артерий коронарного русла, передней локализацией ИМ, гемодинамически значимым стенозом брахиоцефальных артерий, ХБП 3а-4 стадии и ожирения увеличивает риск повторных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен подход прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда путем оценки следующих параметров: пол пациента, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, курение, ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м², диабетическую ретинопатию, периферическую полинейропатию, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии.

Предложенная математическая модель для удобства в использовании в клинической практике запрограммирована в табличном процессоре Excel под названием «Калькулятор прогнозирования времени до развития инфаркта миокарда». Использование представленного калькулятора позволит рассчитать предположительное время (в годах) до развития инфаркта миокарда у больных

сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от клинического состояния пациента, параметры которого используются в модели.

В работе доказана роль молекулярно-генетических маркеров риска инфаркта миокарда в сочетании сахарного диабета 2-го типа: rs11212617 (ген ATM, хромосома 11q22.3), rs2464196 (ген HNF1A, хромосома 12q24.31), что позволит персонифицировать подход к ведению этой категории пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали исследовательские работы отечественных и зарубежных коллег по изучению факторов, в том числе молекулярно-генетических, влияющих на развитие и течение инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан дизайн исследовательской работы с использованием следующих методов:

1. Отбор пациентов для исследования, получение данных о течение СД 2-го типа до момента госпитализации по поводу острого ИМ (ретроспективная часть исследования), течение госпитального периода острого ИМ проводилось на основании опроса, осмотра, лабораторно-инструментального обследования, медицинской документации и медицинских информационных систем. Всего в исследование включено 115 больных с диагнозом острого ИМ в сочетании с СД 2-го типа, 116 пациентов в качестве группы сравнения с развитием острого ИМ без сопутствующего СД 2-го типа, госпитализированных в Региональный сосудистый центр № 1 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» города Новосибирска в период с 1 декабря 2018 года по 31 декабря 2019 года. Все пациенты были подробно информированы, перед включением в исследование подписывали добровольное согласие.

2. В первый день госпитализации, который соответствует 1 этапу исследования, проводилось: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови с развернутым липидным профилем, гликемический профиль), инструментальное обследование

(электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, коронарография (КАГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) и определение молекулярно-генетических маркеров.

3. На втором этапе проводили следующие исследования: сбор жалоб, физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови с развернутым липидным профилем, гликемический профиль, ЭКГ, ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы, по показаниям холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ-ЭКГ).

4. На третий этап исследования (проспективная часть) пациенты приглашались на очный прием, при невозможности осуществления очного приема, была предусмотрена возможность проведения телефонного интервьюирования. В случае летального исхода разговор проводился с родственниками, контакты которых больные оставляли при подписании добровольного информированного согласия. На данном этапе проводилась оценка «конечных точек»: госпитализации по поводу ишемии миокарда (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), реваскуляризация миокарда, некоронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистая смерть. Также проведение клинических, лабораторных, инструментальных исследований, аналогичных второму этапу диссертационной работы, анализ амбулаторных карт пациентов и медицинских информационных систем с целью оценки динамики состояния пациента в течение одного года. На основании данных, полученных на третьем этапе, пациенты основной группы были разделены на две группы: группа благоприятного годовичного прогноза ($n = 69$), группа неблагоприятного годовичного прогноза инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($n = 43$).

5. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics версия 23.0. и табличного процессора Excel. Критический уровень значимости определялся при $p \leq 0,05$. Проведенный статистический анализ позволил получить достоверные результаты и

сформулировать логичные выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогнозируемое время развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа определяется математической формулой, включающей пол пациента, наличие ХБП со снижением СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м², курение сигарет, диабетическую ретинопатию, периферическую полинейропатию, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии.

2. Генотип AA rs2464196 гена HNF1A повышает риск развития острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, как в общей группе, так и у женщин; носительство генотипа CC rs11212617 ген ATM обладает условно протективным действием.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена достаточным периодом наблюдения, широким спектром современных лабораторных и клинико-инструментальных исследований, изучением генетических маркеров, соответствием разработанного дизайна, поставленным в диссертационном исследовании целям и задачам. Выводы, практические рекомендации, положения, сформулированные в исследовании, полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе. Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics версия 23.0, табличного процессора Excel, авторского калькулятора отношения шансов (ОШ) [11]. Используемые статистические методы, адекватны поставленным целям и задачам исследования. Объем необходимой выборки был рассчитан с помощью формулы (1) [29]:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2}, \quad (1)$$

где P – ожидаемое значение вероятности случайного события,

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Рассчитанный минимальный объем выборки больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа равен 105 пациентов.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы представлены автором и обсуждены на: Российской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2019» (Новосибирск, 2019); Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские Встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца»; Форуме молодых кардиологов РКО (Астрахань, 2019); VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); III терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», III Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2019); XIX ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2019); VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); онлайн-конференции «Форум молодых кардиологов российского кардиологического общества «От противоречий к инновациям в современной кардиологии» (Самара, 2020); образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021); IV терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург, 2021); форуме молодых кардиологов «Спорные вопросы и инновации в современной кардиологии» (онлайн-формат, 2021), IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»

(Москва, 2021), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Санкт-Петербург, 2021).

Апробация диссертационного исследования проведена на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертационное исследование было выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России) «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», номер регистрации АААА-А18-118030790009-4 и грантом Пфайзер Grant ID: 63312535 «New prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus Dear».

Внедрение результатов исследования

Полученные в диссертационном исследовании результаты применяются в работе Регионального сосудистого центра №1 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» города Новосибирска, также внедрены в программу обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов на кафедре факультетской терапии им. Г. Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных и 3 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на

соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, главы результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений и условных обозначений. Список цитируемой литературы представлен 216 источниками, в том числе 163 зарубежных и 53 российских.

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие на всех этапах выполнения диссертационной работы. Автор самостоятельно провел аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, на основании которого определена структура исследования. Автор принимал участие в интерпретации всех лабораторных и инструментальных исследований, в том числе данных генетического тестирования. Автором совместно с соавторами была создана база данных и зарегистрирована компьютерная программа по оценке прогнозирования времени наступления инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. На основании данных, полученных в ходе исследования, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов. В соавторстве были сформулированы и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК.

Автор выражает благодарность сотрудникам научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск): член-корреспонденту РАН, д-ру

мед. наук, профессору Рагино Ю. И., академику РАН, д-ру мед. наук, профессору Воеводе М. И.; сотрудникам ГБУЗ НСО «ГКБ № 1»: главному врачу д-ру мед. наук, профессору Бравве Ю. И., заведующему отделением для лечения больных с острым коронарным синдромом, руководителю Регионального сосудистого центра Барбаричу В. Б.; д-ру физ.-мат. наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрию Евгеньевичу Воскобойникову.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА: ТЕЧЕНИЕ, МАРКЕРЫ И ПРОГНОЗ

1.1 Инфаркт миокарда и сахарный диабет 2-го типа в структуре заболеваемости и смертности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре причин смертности в мировой статистике. Главная роль отводится ишемической болезни сердца, в том числе острому инфаркту миокарда (ОИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). Стоит отметить, что многочисленные исследования показывают тенденцию к снижению смертности по данной причине, что вероятно связано с современными достижениями в оказании помощи и лечении пациентов с ССЗ, в частности проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ), адекватной дезагрегантной терапии, популяризации здорового образа жизни (ЗОЖ), тем не менее, смертность по причине ССЗ остается проблемой номер один во всем мире [7; 21].

Nowbar A. N. и коллеги провели глобальную оценку уровня смертности от ССЗ и распространенности основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) на основании данных, представленных во всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) с 2005 по 2015 годы. Авторы показали, что среди 98 стран, которые предоставили достаточное количество данных в анализируемый период времени, в России, Соединенных Штатах Америки (США), Германии, Украине и Бразилии наблюдалась самая высокая смертность по причине ИБС. При этом отмечается тенденция к снижению уровня смертности с течением времени. Стоит отметить, что в анализ не были включены такие страны как Китай, Африка и Индия ввиду не полного объема информации об уровне смертности в данных странах, представленной во ВОЗ. Среди факторов ССР во всех странах отмечается снижение распространенности курения табака, значительное увеличение предожирения, ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что ИБС, не смотря на тенденцию к снижению, остается главной причиной смертности населения в странах с любым уровнем дохода, подчеркнули важность популяризации ЗОЖ и усиления мер первичной профилактики [94; 96; 160].

В новом статистическом отчете Американской ассоциации сердца о распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта от 2021 года сказано следующее: распространенность ССЗ на 2018 год в США (ИБС, стенокардии напряжения, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии) составляет 11,2 %, увеличивается с возрастом и у мужчин и у женщин. Ведущей причиной смертности в США по данным отчета в 42,1 % является ИБС. Отдельное место в отчете отводится важности генетической предрасположенности к развитию ИБС. При этом акцент сделан на исследованиях GWAS, которые заложили основу изучения и выявления генетических маркеров риска [133; 140; 141].

Общий вывод всех эпидемиологией исследований, проводимых в разных странах, заключается в том, что ССЗ, в частности ИБС, не смотря на тенденцию к снижению за счет улучшения качества оказания медицинской помощи, занимают первое место в структуре смертности в мире. Глобальной задачей медицинского сообщества является выявление факторов, способных привести к снижению сердечно-сосудистой смертности, улучшение программ первичной профилактики, развитие пациент-ориентированного персонализированного подхода [100; 121; 215].

По данным Росстата на 2019 год первое место среди причин смертности населения в России занимают ССЗ, а именно смертность от ССЗ составила 46,3 % от всех случаев смерти, при этом более половины случаев (28,4 %) отводится на ИБС [46]. В Новосибирской области в 2019 году на долю причин смертности от ССЗ пришлось 49,8 %, что на 2,6 % выше общероссийского уровня, при этом ИБС также же занимает более половины всех случаев смерти от ССЗ (65,2 %) [45].

Кроме этого, в 21 веке к стремительно возрастающей в масштабе проблеме здравоохранения относят сахарный диабет, преимущественного 2-го типа,

поскольку на него отводится около 90 % среди всех типов СД [131;132]. Число пациентов с СД за 20 лет увеличилось в три раза, в 2000 году больных страдающих СД было порядка 151 миллиона, в 2019 году эта цифра увеличилась до 463 миллионов человек во всем мире. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической ассоциацией в девятом издании диабетического атласа, к 2030 году количество пациентов с СД увеличится до 578 миллионов больных, а к 2045 году достигнет 700 миллионов человек. Число пациентов с преддиабетом, которое в 2019 году составляет 374 миллиона человек к 2045 году, предположительно, будет выше на 174 миллиона человек [107; 149; 159].

В России по данным регистра больных СД, на 2019 год количество больных СД 2-го типа составляет 4,24 млн человек. Однако, все эксперты сходятся во мнении, что истинное количество пациентов с СД 2-го типа в РФ в 2 раза выше, около 8-9 млн человек. Подтверждением тому является исследование NATION (включало более 26 тысяч человек из 63 регионов РФ), результаты которого продемонстрировали, что доля не верифицированного СД 2-го типа в России составляет 54 % [44; 52].

Наличие СД увеличивает риск развития ССЗ в 2 раза, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях. Действительно, среди осложнений СД 2-го типа ведущее значение имеют сердечно-сосудистые осложнения (ССО), которые занимают первое место как среди осложнений СД, так и среди причин смертности у пациентов с СД 2-го типа. По данным IDF (International Diabetes Federation) каждые 8 секунд в мире умирает больной с СД, при этом более половины случаев смерти связаны именно с ССО [36; 57; 159].

Таким образом, СД 2-го типа является независимым фактором риска развития ССЗ, в тоже время к моменту верификации диагноза СД 2-го типа часть пациентов уже имеют ССЗ. Так или иначе, сочетание ССЗ и СД 2-го типа влечет за собой раннюю инвалидизации и смертность населения, в том числе среди лиц трудоспособного возраста, что является одной из главных медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире [132]. Одним из ведущих направлений в рамках изучения данной проблемы является генетические исследования на стыке

кардиологии и диабетологии.

1.2 Патогенез развития инфаркта миокарда

Острый инфаркт миокарда – это острое повреждение сердечной мышцы, характеризующееся повышением уровня кардиоспецифического тропонина выше 99 перцентиля верхнего референсного предела (ВРП), в сочетании с классическими клиническими симптомами острой ишемии миокарда, а также таких признаков, как подъём или депрессия сегмента ST, появление патологического зубца Q, впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса, нарушение сократимости миокарда по данным визуализирующих методов исследования или обнаружение тромба в коронарной артерии по данным коронароангиографии (КАГ) [34; 35; 49].

Существуют разные классификации ИМ в мировой кардиологии. Общепринятая классификация, необходимая для определения стратегии лечения и маршрутизации пациентов, выделяет ИМ с элевацией сегмента ST (ИМпST) и ИМ без элевации сегмента ST (ИМбпST). Стоит отметить, что существует термин острый коронарный синдром (ОКС), который объединяет в себе три клинические ситуации: нестабильную стенокардию, ИМбпST и ИМпST. Диагноз ОКС используется на догоспитальном этапе. Во время госпитализации и проведения дополнительного обследования, в том числе взятия крови на кардиоспецифические маркеры, оценки ЭКГ в динамике, проведения визуализирующих методов и КАГ, устанавливается окончательный диагноз: нестабильная стенокардия, ИМбпST и ИМпST [40; 42].

Выделяют классификацию ИМ по типам. ИМ первого типа развивается в результате атеросклеротического поражения коронарных сосудов (эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки в венечных артериях). ИМ 2-го типа развивается в результате острого несоответствия между доставкой и потребностью в кислороде. ИМ 3-го типа характеризуется развитием сердечной смерти на фоне симптомов острой ишемии миокарда и характерных для ИМ

изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), до момента взятия крови на кардиоспецифические маркеры. Подтверждается ИМ 3-го типа по данным аутопсии. ИМ 4-го и 5-го типов развивается в результате проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и операции коронарного шунтирования (КШ), соответственно [55; 57]. В данной диссертации рассматривается ИМ 1-го типа. Выделяют также классификации ИМ по локализации некроза мышцы, по характеру течения ИМ (первичный, повторный и рецидивирующий ИМ), по стадии и наличию осложнений [57; 106].

Патофизиологический процесс развития острого ИМ (ИМ 1-го типа) заключается в формировании тромба в коронарной артерии над областью эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки. Осложнять этот процесс могут дополнительные факторы, такие как вазоспазм, увеличение потребности миокарда в кислороде за счет психоэмоционального или физического напряжения, слабое развитие коллатерального кровообращения [193].

Если остановится подробнее на данном процессе, то стоит отметить следующие пункты.

1. Известно, что пусковым механизмом поражения коронарных артерий и развития как стабильных, так и острых форм ИБС является атеросклероз сосудов [88]. Термин «атеросклероз» был введен в клиническую практику 1904 году немецким ученым Ф. Маршаном. Позже появился ряд теорий по развитию атеросклероза. От момента представления первой теории прошло больше 100 лет, тем не менее, в настоящее время нет общепринятого механизма развития атеросклероза. Многочисленные мировые исследования демонстрируют новые знания в этой области.

Первым звеном в развитии атеросклероза является повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Основная патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции заключается в повышении проницаемости эндотелия, нарушения соотношения продукции вазоконстрикторов и вазодилататоров (отмечается снижение продукции вазодилататоров и увеличение синтеза вазоконстрикторов), что еще больше усиливает проницаемость эндотелия,

увеличении продукции факторов адгезии лимфоцитов. Это ведет к проникновению в интиму сосудов липопротеинов, преимущественно липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые подвергаются окислению активированными формами кислорода (АКФ) и клеток крови – моноцитов, Т-лимфоцитов и тромбоцитов [58; 117; 156]. Моноциты, трансформируются в макрофаги, которые экспрессируют рецепторы-скэвенджеры и поглощают модифицированные липопротеины, превращаясь далее в пенистые клетки. Макрофаги и пенистые клетки продуцируют воспалительные цитокины (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF α)). Это способствует миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, которые, в свою очередь, способны накапливать модифицированные липопротеины и продуцировать коллаген и эластин, с течением времени превращаться в макрофагоподобные клетки. По мере прогрессирования процесса отмечается апоптоз пенистых клеток, макрофагов и гладкомышечных клеток, что влечет за собой высвобождение и накопление в интиме сосуда липопротеинов, образующих липидное ядро. Вокруг липидного ядра усиливается процесс синтеза соединительной ткани, в которой вначале отмечается много макрофагов, Т-лимфоцитов, гладкомышечных и пенистых клеток, коллагена и эластина. Затем количество клеток уменьшается, волокна коллагена утолщаются, формируется классическая атеросклеротическая бляшка. Пенистые клетки, макрофаги, Т-лимфоциты продолжают синтезировать провоспалительные цитокины, которые в том числе стимулируют атерокальциноз – отложение минералов в атеросклеротической бляшке. Также в период формирования бляшки отмечается неоваскуляризация внутри самой бляшки. Главное отличие новых сосудов – повышенная проницаемость, склонность к разрывам стенки и тромбозам. Прогрессирование процесса приводит к увеличению липидного ядра, кровоизлиянию в бляшку, истончению и, в конечном итоге, изъятию и разрыву фиброзной капсулы, что запускает процесс тромбобразования [143; 158; 161]. Стоит отметить, что имеется ряд работ, которые показывают роль воспаления, а именно клеток воспаления – макрофагов и моноцитов, не только в

процессе атеросклероза, но и в патогенезе ремоделирования миокарда после ИМ [95].

2. В процессе образования тромба можно выделить два звена или этапа: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и коагуляционный гемостаз. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз запускается в момент повреждения эндотелия коронарных сосудов и эрозии или разрыва «покрышки» атеросклеротической бляшки. Адгезия тромбоцитов к субэндотелию происходит за счет фактора Виллебранда, который образует «мостики» между коллагеном субэндотелия коронарных артерий и мембранными рецепторами тромбоцитов. В процессе адгезии из тромбоцитов высвобождаются АДФ, адреналин, серотонин и такие факторы свертывания, как протромбопластин, фактор Виллебранта, антигепариновый фактор и ряд других факторов. Катехоламины, АДФ и серотонин усиливают агрегацию тромбоцитов и стимулируют спазм сосудов. Пластиночные факторы свертывания взаимодействуют с плазменными факторами, в результате образуется тромбин, затем фибриноген. Фибриноген вместе с другими факторами адгезии взаимодействует с Пв/Ша рецепторами тромбоцитов и способствует формированию «белого» тромба. Если в этот промежуток времени не остановить процесс тромбообразования, то следом за сосудисто-тромбоцитарным гемостазом запускается коагуляционный гемостаз. В коагуляционном звене гемостаза выделяют две фазы: активации и коагуляции. Во время фазы активации происходит образование тромбина из протромбина под действием «активатора протромбина», который состоит из активированных форм плазменных факторов свертывания V и X, тканевого тромбопластина, тромбоцитарного фактора 3 и ионов кальция. Формирование «активатора протромбина» осуществляется за счет активации внешней и внутренней системы свертывания крови. Во время фазы коагуляции под влиянием тромбина, образовавшегося в первой фазе, фибриноген превращается в фибрин, который является главным компонентом в формировании «красного» тромба. Клинически этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза будет выражаться развитием НС или ИМбпST, а коагуляционный гемостаз – ИМпST или ИМбпST [33; 180].

3. Спазм коронарных артерий, как отмечено выше, дополняет процесс тромбообразования. Развивается вазоспазм за счет увеличения синтеза вазоконстрикторных веществ и снижения синтеза вазодилатирующих факторов по причине эндотелиальной дисфункции, действия провоспалительных цитокинов [114].

Классическими факторами риска (ФР) развития ИМ являются сахарный диабет 2-го типа (СД), преддиабет, метаболический синдром (МС), дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, отягощенная наследственность по ССЗ, возраст и мужской пол [38; 76; 120; 204].

Остановимся подробно на патофизиологических аспектах развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа. Для СД 2-го типа характерно ускоренное развитие атеросклероза, который носит диффузный характер. Пусковыми факторами в развитии и прогрессировании атеросклероза при СД 2-го типа являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия. Знания о механизмах, ответственных за развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) СД 2-го типа в последние годы значительно расширились благодаря многочисленным исследованиям, тем не менее, пусковым фактором продолжает оставаться повышенный синтез активных форм кислорода (АФК). Можно выделить четыре пути гиперпродукции АФК: митохондриальная дисфункция, активация протеинкиназы С и альдозоредуктазы, увеличение синтеза конечных продуктов гликирования. Повышенное количество АФК стимулирует образование окисленных (гликозилированных) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые обладают меньшим сродством к специфическим рецепторам гепатоцитов, в результате чего снижается скорость их элиминации и, соответственно, увеличивается количество циркулирующих липопротеинов. АФК ингибируют факторы транскрипции гена инсулина в β -клетках поджелудочной железы, тем самым подавляет выработку инсулина, увеличивают инсулинорезистентность. АФК вызывают эндотелиальную дисфункцию, снижают продукцию вазодилататоров, в первую очередь оксида азота, увеличивают синтеза вазоконстрикторов, преимущественно эндотелина 1. Активированные

формы кислорода способствуют миграции и пролиферации гладкомышечных клеток в интиме сосудов, образованию и последующему апоптозу пенистых клеток. АФК стимулируют экспрессию воспалительных факторов и факторов адгезии, которые в свою очередь стимулируют синтез АФК, что приводит к порочному кругу [150; 162; 190; 206].

Таким образом, вышеописанные механизмы объясняют причинно-следственную связь развития и быстрого прогрессирования атеросклероза сосудов, как основного фактора риска развития ССО, в том числе ИМ у пациентов с СД 2-го типа.

1.3 Особенности течения инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

СД 2-го типа не только увеличивает риск развития ИМ, но и является фактором риска неблагоприятного госпитального и отдаленного периода. А именно, пациенты с СД 2-го типа в госпитальном периоде имеют более высокий риск смерти, риск рецидивирующего ИМ, острой сердечной недостаточности высокого класса, аневризмы и разрыва стенки миокарда, развития жизнеугрожающих аритмий [15; 18; 108; 115].

Коллеги из Германии проанализировали влияния СД 2-го типа на течение ИМ в госпитальном периоде. В исследование было включено более 3 миллионов пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ в период с 2005 по 2016 годы. Из них более 1 миллиона имели в анамнезе СД 2-го типа. Частота госпитальной смертности в группе больных ИМ и СД 2-го типа по сравнению пациентами без СД 2-го типа составила 13,2 % против 12,1 % $p < 0,001$, частота рецидива ИМ составила 0,8 % против 0,6 % $p < 0,001$ [144].

В одном исследовании авторы оценили риск ИМ и смертности у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от наличия бессимптомного ИМ. Для осуществления поставленной цели пациентам проводили МРТ сердца с контрастным усилением. Частота нераспознанного ИМ у пациентов с СД 2-го

типа составила 19 %. В течение 5 лет наблюдения частота смерти и ИМ в группе пациентов с наличием перенесенного бессимптомного ИМ составила 44 %. После коррективы по шкале риска Фрамингема наличие бессимптомного ИМ привело к увеличению риска смерти и ИМ в 8 раз (95 % ДИ 3,0–21,1, $P < 0,0001$) [176].

Как было отмечено выше, для пациентов с СД 2-го типа характерно ранее начало и быстрое прогрессирование атеросклероза, также многососудистый характер поражения сосудов. Это было продемонстрировано в ряде исследований. Например, в одной работе, авторы оценили результаты коронароангиографии (КАГ) у пациентов с СД 2-го типа, госпитализированных по поводу острого ИМ. У женщин в 62 % случаев отмечено многососудистое поражение коронарного русла, у мужчин в 35 % случаев. В отношении возраста получены следующие данные: у лиц среднего возраста преобладало одно- и двухсосудистое поражение, у лиц пожилого и старческого возраста – многососудистое поражение [13].

В другом исследовании авторы показали, что факторами риска нефатальных госпитальных осложнений ИМ у пациентов с СД 2-го типа являются повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), гипергликемия при поступлении, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), коморбидность [23].

Значимость гипергликемии в отношении течения ИМ изучается во многих исследованиях. Так, например, в одной из работ показано, если гипергликемия (а именно глюкоза крови более 10,0 ммоль/л) отмечается более, чем в 45 % измерений в сутки во время госпитализации по поводу острого ИМ, увеличивается риск смерти, как в госпитальном, так и в отдаленном годовом периоде [12].

В систематическом обзоре, коллеги из Великобритании проанализировали показатели смертности после перенесенного ИМ у пациентов с СД 2-го типа в отдаленном прогнозе. В обзор были включены 10 рандомизированных контролируемых и 56 когортных исследований, в которых суммарно участвовали более 700 тысяч пациентов. Авторы резюмировали обзор тем, что смертность у пациентов с СД 2-го типа была выше на 50 % по сравнению с пациентами без СД 2-го типа [152].

Ученые из Азии оценили смертность у пациентов с СД 2-го типа. С этой целью проанализировали данные 22 проспективных когортных исследований, включающие более 1 миллиона человек. Было показано, что смертность от всех причин в группе пациентов с СД 2-го типа и ИБС была в 2,5 раз выше по сравнению с контрольной группой, то есть пациентов с СД 2-го типа без ИБС в анамнезе (OR = 2,57; 95 % ДИ 2,19–3,02) [79].

В исследовании ACCORD авторы оценили смертность от всех причин у пациентов с СД 2-го типа и ССЗ. Данный показатель в группе больных СД 2-го типа и ССЗ был в 1,29 раз выше по сравнению с контрольной группой (OR = 1,29 95 % ДИ 1,51–2,12, $p < 0,0001$) [146].

В ряде исследований показано, что длительность СД 2-го типа при развитии острого ИМ играет важную роль, а именно чем больше длительность СД 2-го типа, тем выше риск неблагоприятного прогноза [43].

Таким образом, наличие СД 2-го типа в анамнезе увеличивает как риск развития острого ИМ, так и риск неблагоприятного прогноза ИМ. Основными факторами, от которых зависит риска неблагоприятного прогноза ИМ, являются длительность СД 2-го типа, возраст пациентов, количество пораженных коронарных артерий, сопутствующая патология, контроль гликемии и ряд других.

1.4 Лечение сахарного диабета 2-го типа с учетом сердечно-сосудистых рисков

Для качественного контроля гликемии и снижения риска ССО СД 2-го типа необходимо корректное назначение сахароснижающей терапии [16]. В данном виде терапии можно выделить две основных группы: таблетирование пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) и инъекционные. Группы ПСП представлены бигуанидами, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами альфаглюкозидаз, меглитинидами, ингибиторами дипептидилпептидазы (ДПП-4) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). К инъекционному

препарату относят: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) и инсулины разной продолжительности действия. При выборе сахароснижающей терапии обращают внимание на такие пункты, как наличие сопутствующей патологии, риск гипогликемий, наличие противопоказаний к определенной группе препаратов, сердечно-сосудистые факторы риска (ФР) и другие. Для пациентов с наличием сердечно-сосудистых ФР или имеющимися ССЗ приоритетными группами препаратов будут: иНГЛТ-2, арГПП-1. Механизм действия иНГЛТ-2 типа заключается в снижении реабсорбции глюкозы в почках (данный механизм инсулиннезависимый). Механизм действия арГПП-1 в повышении секреции инсулина, снижении секреции глюкагона и уменьшении продукции глюкозы печенью (данный механизм глюкозозависимый) [92; 194].

Имеется ряд клинических исследований и систематических обзоров, объединяющих актуальные работы по влиянию терапии иНГЛТ-2 и арГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы СД 2-го типа [112; 188; 189; 213].

Так, например, в одном обзоре были проанализированы суммарно данные более трех миллионов пациентов. Авторы показали, что на фоне терапии иНГЛТ-2 снижается частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и сердечной недостаточности. При интерпретации данных исследуемые были разделены по регионам. Эффект терапии иНГЛТ-2 в отношении сердечно-сосудистых исходов СД 2-го типа сохранялся в разных популяциях (страны Азии, Северной Европы и США) [97].

Для лечения СД 2-го типа наиболее чаще используют метформин, в связи с этим, уместно отметить мета-анализ по изучению сердечно-сосудистой безопасности и эффективности комбинации препаратов метформина и иНГЛТ-2 в сравнении с комбинированной терапией сульфонилмочевины и метформина. Суммарно проведена оценка данных более 10 тысяч пациентов. Выявлено, что терапия иНГЛТ-2 с метформином не менее безопасна по сравнению с группой препаратов сульфонилмочевины с метформином, более эффективна [98].

Также необходимо уточнить, что в 2020 году завершились исследования DAPA-HF и EMPERIOR REDUCED, где было продемонстрировано достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН вне зависимости от наличия СД 2-го типа в анамнезе у пациента, что является абсолютно новым этапом в терапии иНГЛТ-2 [27]. Данные этих исследований позволили включить иНГЛТ-2 в Европейские рекомендации по лечению сердечной недостаточности в 2021 году [51; 61].

В систематическом обзоре, посвященном сердечно-сосудистым исходам СД 2-го типа на фоне терапии арГПП-1, продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности, общей смертности, инсульта и комбинированной конечной точки [179].

Таким образом, в клинической практике имеются препараты, способные снижать частоту ССО СД 2-го типа. При лечении пациентов с СД 2-го типа, имеющих факторы риска развития ССЗ необходимо обязательное назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1.

Также стоит отметить исследование COMPASS, которое показало, что совместное применение антикоагулянтов (ривароксабана 2 в дозировке 2,5 мг) и антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты в дозировке 100 мг/сут) снижает суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 24 % по сравнению с контрольной группой. Эти данные показывают, что совместное назначение антикоагулянтов и антиагрегантов, соответственно воздействие на оба звена гемостаза, снижает риск макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа [17].

1.5 Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), определение, роль в современной науке

Полногеномные ассоциативные исследования или полногеномные исследования ассоциаций (GWAS, genome wide association study) включают тестирование генетических вариантов в геномах людей для выявления ассоциаций

генотип-фенотип. GWAS произвели революцию в области генетики заболеваний за последнее десятилетие, предоставив многочисленные убедительные ассоциации для большого количества патологий. Типичное исследование ассоциации включает четыре компонента. Первый компонент: отбор группы лиц с интересующим заболеванием, а также тщательно подобранной контрольной группы для сравнения. Второй компонент: генотипирование от сотен тысяч до миллионов вариантов однонуклеотидных последовательностей (ОНП, Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в основной и контрольной группах. Третий компонент: статистический анализ для проверки связи общих или редких вариантов с заболеванием. Четвертый компонент: реплицирование выявленных полиморфизмов на независимой когорте пациентов. В отличие от исследований генов-кандидатов, оценивающих вариации в конкретных генах, полногеномные ассоциативные исследования не требуют предварительной гипотезы ассоциации между генетическими вариантами и заболеванием [91; 182].

Таким образом, GWAS – это достаточно эффективный метод выявления генетических локусов, связанных с развитием, прогрессированием или исходом заболеваний. С течением времени накопилось большое количество данных, полученных в ходе проведения ассоциативных исследований, и появилась необходимость в объединении и представления выявленных ОНП в общедоступном ресурсе. С этой целью был создан каталог GWAS (www.ebi.ac.uk/gwas). Это общедоступный, вручную созданный ресурс всех опубликованных результатов GWAS, совместно созданный и разработанный NHGRI (National Human Genome Research Institute Home – Национальный институт исследования генома человека) и EMBL-EBI (European Molecular Biology Laboratory – EMBL – Европейская лаборатория молекулярной биологии, European Bioinformatics Institute – EBI – Европейский институт биоинформатики). Он включает в себя все подходящие исследования GWAS с момента первого опубликованного GWAS в 2005 г. [202]. По состоянию на сентябрь 2018 г. в каталоге содержится 5687 GWAS, включающих 71673 ассоциации вариантных признаков из 3567 публикаций [203]. Данные каталога используют биологи,

биоинформати, клинические и трансляционные исследователи в качестве отправной точки для дальнейших исследований с целью выявления причинных вариантов, понимания механизмов заболевания и установления целей для новых методов лечения. Данные каталога GWAS также интегрированы во многие ресурсы по биоинформатике, включая PheGenI (Phenotype-Genotype Integrator – интегратор фенотипа-генотипа), HuGE Navigator (Human Genome Epidemiology Navigator – навигатор по эпидемиологии генома человека), UCSC Genome Browser (University of California, Santa Cruz Genome Browser – браузер генома, созданный Калифорнийским университетом в Санта-Круссе) и многие другие [104; 137]. Для включения в каталог, исследования и ассоциации должны соответствовать строгим критериям, которые прописаны на официальном сайте каталога GWAS (www.ebi.ac.uk/gwas/docs/methods). Исследования GWAS должны включать анализ более 100 000 ОНП с охватом всего генома. При этом статистическая значимость (р-значение) ОНП-признака должна быть менее $< 1,0 \times 10^{-5}$. Не включатся в анализ работы, опубликованные не на английском языке, также работы, в которых авторы не выявили принципиально новых данных в ходе своего исследования, работы, в дизайне которых не описаны основы GWAS, или исследования посвященные анализу ОПН в отношении соматической изменчивости (например, в опухолевых образцах). Процессом рецензирования и отбора подходящих работ занимаются обученные кураторы, которые могут представить анализ GWAS наиболее точным и доступным с научной точки зрения образом [70; 199].

Несмотря на очевидные успехи в идентификации новых полиморфизмов восприимчивости к развитию заболеваний и применении полученных результатов в клинической практике, существуют и ограничения полногеномных ассоциативных исследований. Ряд авторов, высказывают опасения, что GWAS в конечном итоге вовлечет весь геном в предрасположенность к заболеванию, также, что большинство выявленных ассоциации не имеют прямого биологического отношения к заболеванию. Необходимо отметить, что в GWAS действительно выявляются ассоциации полиморфизмов с развитием конкретных заболеваний, но не определяется влияние ОНП на механизм, который лежит в

основе взаимосвязи полиморфизма и развития заболевания. В частности, результаты GWAS часто указывают на то, что не кодирующие ОНП находятся в неравновесном сцеплении с несколькими другими генами или регионами, что затрудняет конкретную идентификацию причинных генов.

Таким образом, для подтверждения, либо опровержения данных, полученных в результате полногеномных ассоциативных исследований необходимо проведение дополнительных исследований на разных когортах пациентов в разных популяциях. Стоит отметить, с этой целью создан каталог GWAS и похожие общедоступные источники информации, объединяющие все известные ассоциации для правильной подготовки и проведения исследований авторами во всем мире [139; 207].

Кроме этого, каталог GWAS сыграл ключевую роль для построения PGS (Polygenic scores, полигенная оценка риска). Полигенная оценка риска может количественно определять генетический риск индивидуума для развития, прогрессирования и исхода заболевания, или генетическое влияние на какой-либо измеряемый признак, например, уровень холестерина, глюкозы крови. PGS рассчитываются путем суммирования предполагаемых эффектов нескольких генетических полиморфизмов для признака или заболевания, полученных из полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). PGS можно описать как набор полиморфизмов для конкретного заболевания или признака, который может состоять из любого количества ОНП, от десятков до миллионов. В настоящее время PGS содержит более 300 наборов полиморфизмов по 100 различным признакам. Сотрудники национального института генома человека и Европейского института биоинформатики создали документ о рекомендуемых стандартах отчетности PGS. Данные стандарты отчетности могут облегчить строгую оценку новых PGS с точки зрения аналитической и клинической валидности, полезности в практическом здравоохранении и этических соображений [138; 212]. Для обработки огромного массива данных также используются принципы машинного обучения. Предполагается, что алгоритмы машинного обучения увеличат возможности прогнозирования риска развития

заболеваний за счет способности обрабатывать многомерные данные [71; 129; 153].

1.6 Полногеномные ассоциативные исследования по изучению риска развития инфаркта миокарда и сахарного диабета 2-го типа

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), в первую очередь, были направлены на выявление генетических маркеров ССЗ, поскольку именно эта группа патологий остается ведущей в структуре причин инвалидизации и смертности населения. Главным полногеномным ассоциативным исследованием, которое стало эталонным в данной области, считается Фремингемское исследование [22]. С ростом знаний и количества исследований о вкладе выявленных генетических маркеров в риске развития и прогрессирования заболеваний увеличился интерес к пониманию потенциальной клинической значимости генетических предикторов в профилактике и лечении болезней [75]. Далее будут рассмотрены актуальные исследования, в которых приведены основные генетические маркеры, ассоциированные с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с сахарным диабетом СД 2-го типа с акцентом на патофизиологические механизмы.

Одним из ведущих пусковых факторов в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений (ССО) СД 2-го типа является окислительный (оксидативный) стресс. Индуцированный гипергликемией оксидативный стресс запускает эндотелиальную дисфункцию, повышает экспрессию прокоагулянтных и провоспалительных факторов. Одним из фундаментальных исследований в отношении изучения роли окислительного стресса в развитии ССО при СД 2-го типа является исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation). В данном исследовании помимо основных задач, которые решали авторы, было проведено когортное исследование с участием 3766 пациентов с СД 2-го типа. С целью

изучения связи между уровнями циркулирующего 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-оксо-2'-dG) и ключевыми неблагоприятными исходами (смерть и сердечно-сосудистые события) у пациентов с СД 2-го типа. В проведенных ранее исследованиях была показана связь между 8-оксо-2'-dG и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, преждевременной смертностью среди населения в целом в независимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена. Но не проводились крупные проспективные исследования, подтверждающие независимую связь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и окислительным повреждением ДНК у пациентов с СД 2-го типа. В результате исследования ADVANCE получены следующие данные: у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа повышенные уровни 8-оксо-2'-dG независимо связаны со смертностью от всех причин и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, что согласуется с ролью окислительного повреждения в развитии и прогрессировании ССО при СД 2-го типа [68]. В отношении генетических предикторов, касающихся окислительного стресса, к наиболее изученным маркерам относят гены SOD2 и SOD3. Ген SOD 2, кодирует образование супероксиддисмутазы (СОД) 2, которая превращает токсичный супероксид в перекись водорода и двухатомный кислород. Наиболее часто описываемым ОНП гена SOD 2, который ассоциирован с увеличением риска развития ССЗ у пациентов с СД 2-го типа является rs4880 (Ala16Val), при этом достоверная связь получена только для женщин. Ген SOD3 расположен в локусе 4 хромосомы (4q21), кодирует образование внеклеточной СОД. Наиболее изучено два полиморфизма гена SOD3 rs699473 и rs2284659. Полиморфизм rs699473 ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ при СД 2-го типа. В связи с тем, что наличие rs699473 приводит к снижению связывания фермента SOD3 с поверхностью клеток. Полиморфизм rs2284659 гена SOD3 обратно коррелирует с развитием ССЗ при СД 2-го типа [83; 186].

Ген ADIPOQ (адипонектин) – это ген, который кодирует адипокин, вырабатываемый адипоцитами. Адипокин обладает противовоспалительным и антиатерогенным эффектами, принимает непосредственное участие в углеводном

обмене. Адипокин состоит из 244 аминокислот с молекулярной массой 28 кДа у человека, включает четыре части: сигнальная область, вариабельная область, коллагеновый домен и глобулярный домен. Ген ADIPOQ картирован на длинном плече хромосомы 3 (3q27). В ряде исследований доказано, что снижение уровня адипонектина (гипоадипонектинемия) ассоциировано с увеличением риска развития СД 2-го типа и ССЗ, соответственно увеличение ADIPOQ снижает риск развития ССЗ и СД 2-го типа. В литературе встречаются упоминания о многих полиморфизмах гена ADIPOQ, а именно ОНП rs3774261, rs2082940, rs1063537, rs2241766, rs1501299, rs822395 и rs266729. Наиболее изученными полиморфизмами являются rs2241766 (полиморфизм T/G, + 45T > G), rs1501299 (полиморфизм G/T, + 276 G > T), rs266729. В работах, проводимых в разных странах мира, получены противоречивые результаты, в большинстве работ показана связь полиморфизмов rs2241766, rs266729 и rs1501299 с риском развития ИБС у больных СД 2-го типа [80; 85]. При этом в авторы из Италии, наоборот, показали взаимосвязь rs1501299 со снижением риска развития ИМ у пациентов СД 2-го типа. Также исследователи из Китая, проводя ряд мета-анализов, не показали убедительных данных за ассоциацию rs1501299 с риском развития ИМ и ИБС у пациентов с СД 2-го типа также как и у пациентов без СД 2-го типа [84; 155]. При этом, в схожем мета-анализе, проводимом также авторами из Китая была показана ассоциация полиморфизмов rs266729, rs822395, rs1501299 и rs2241766 с развитием ИБС. Стоит отметить, что в данной работе не делили пациентов и соответствующие исследования в зависимости от наличия или отсутствия у больных СД 2-го типа [111]. Приведенные данные подтверждают неоднозначность полученных данных вне зависимости от некоторого понимания патогенетической роли описанных генов.

Метаболические эффекты адипонектина, реализуются посредством его взаимодействия с рецепторами ADIPOR1 и ADIPOR2. Ген ADIPOR1, который кодирует одноименный рецептор, расположен на хромосоме 1 (1p36.13-q41), ген ADIPOR2 на хромосоме 12 (12p13.31). Ранее предполагалось, что рецептор ADIPOR1 в основном экспрессируется в скелетных мышцах, а ADIPOR2 – в

печени. Впоследствии экспрессия данных рецепторов была идентифицирована и в других тканях, таких как миокард, головной мозг, жировая ткань, β -клетках поджелудочной железы [163]. Соответственно, ряд работ был посвящен изучению роли генов ADIPOR1 и ADIPOR2. Получены достоверные данные о том, что полиморфизмы rs7539542, rs10920531 и rs4950894 коррелируют с уровнем экспрессии гена ADIPOR1, а именно вызывают снижение экспрессии, что ассоциировано с повышенным риском развития ИБС при СД 2-го типа. Имеются данные, что полиморфизм rs266729 гена ADIPOR1 связан с окислительным стрессом, возможно в будущих исследованиях будет показана ассоциация данного полиморфизма с развитием ССЗ и СД 2-го типа [113].

АРОЕ – это ген липопротеинлипазы E (apoE), расположенный на длинном плече хромосомы 19 в позиции 13.2 (19q13.2). Кодирован одноименный белок, который состоит из 299 аминокислот. Различают три изоформы АРО Е, которые между собой отличаются по расположению цистеина и аргинина в позиции 158 и 112: АРОЕ- ϵ 2 (Cys112/Cys158), АРОЕ- ϵ 3 (Cys112/Arg158), АРОЕ- ϵ 4 (Arg112/Arg158), соответственно, шесть возможных генотипов- ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 3/ ϵ 4, и ϵ 4/ ϵ 4. Из полиморфизмов apoE наиболее изучены два ОНП- rs429358 и rs7412. АРОЕ действует как высокоаффинный лиганд для ЛПНП, обеспечивая транспорт хиломикрон через E-рецепторы в печень. Липопротеинлипазы E синтезируется преимущественно в печени, незначительная часть (около 2 %) в макрофагах и стромальных клетках. Стоит отметить, что в зависимости от изоформы apoE влияние на метаболизм липопротеидов будут несколько отличаться [197]. АРОЕ- ϵ 2 ассоциирован со снижением уровня ЛПНП плазмы крови, соответственно, в отношении развития ССЗ будет выполнять протективную роль, что было показано в ряде исследований. АРОЕ- ϵ 4 взаимосвязан с высоким уровнем общего холестерина (ОХ) плазмы крови, ЛПНП, что приведет к повышенному риску развития ИБС. АРОЕ- ϵ 3 по своему действию ближе к АРОЕ- ϵ 4, но эффекты выражены слабее. Нарушение липидного баланса, опосредованного apoE ϵ 4 объясняется его более высоким сродством к рецепторам ЛПНП по сравнению с другими аллелями, что приводит к более раннему и

быстрому блокированию рецепторов, соответственно к низкому клиренсу ЛПНП из организма, что ведет к их накоплению. Опубликованы работы, подтверждающие ассоциацию APOE-ε4 с повышенным риском развития ССЗ и СД 2-го типа [74; 77].

Существует три гена параоксоназы (Paraoxonase 1, 2, 3 – PON1, PON2 и PON3), которые расположены на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22.1). PON2 – это внутриклеточный фермент, который синтезируется во многих органах и тканях, в то время как PON1 и 3 продуцируются только печенью. PON1 является наиболее изученным членом семейства параоксоназ, впервые он был описан в 1940-х годах. Опубликован ряд работ, указывающих на ассоциацию гена PON-1 с риском развития ССЗ и СД 2-го типа, в первую очередь, это касается полиморфизмов Q192R и M55L, которые ведут к снижению ферментативной активности или снижению уровня параоксоназы [165; 166; 177]. Итак, в чем заключается роль параоксоназы-1 в развитии ССЗ и СД 2-го типа? Ключевым этапом в развитии атеросклероза является окисление ЛПНП в крови. Окисленные продукты поглощаются макрофагами, которые образуются из моноцитов под влиянием MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), высвобождаемым из эндотелиальных клеток. Затем макрофаги трансформируются в пенистые клетки, с последующим образованием жировых пятен и бляшек. PON1 ингибирует секрецию MCP-1 из эндотелиальных клеток, предотвращает образование окисленных ЛПНП, которые, стимулируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и продукцию MCP-1. Было также обнаружено, что PON1 ингибирует биосинтез холестерина макрофагами. Этот механизм связан с PON1-фосфолипазой-A2 подобной активностью, которая приводит к образованию лизофосфатидилхолина и ингибированию клеточного биосинтеза холестерина. Также PON1 стимулирует опосредованный ЛПВП отток холестерина из макрофагов и ослабляет поглощение окисленных ЛПНП макрофагами. Кроме этого, известно, что PON1 участвует в регуляции метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину [191; 208]. В последних исследованиях было продемонстрировано, что PON1 может регулировать экспрессию и транслокацию

GLUT4 (Glucose Transporter Type 4, белок-переносчик глюкозы 4 типа) независимо от инсулина. Помимо этого предполагается, что антиоксидантные свойства положительно коррелируют с высвобождением инсулина β -клеткой при высоком уровне глюкозы. Соответственно, полиморфизмы, наличие которых ассоциировано со снижением уровня, либо активности параоксоназы, повышают риск развития ССЗ и СД 2-го типа, что находит подтверждение в проводимых исследованиях [81; 214].

GLUL – это ген, который кодирует глутамин-синтетазу. Расположен на длинном плече хромосомы 1 в положении 25 (1q25). Глутамин-синтетаза участвует в образовании глутамина из глутаминовой кислоты и аммиака, в кислотно-щелочном гомеостазе, клеточной пролиферации, ингибировании апоптоза и секреции инсулина. Исследования, проводимые коллегами из Италии и Великобритании, продемонстрировали связь полиморфизма rs10911021 гена GLUL с развитием СД 2-го типа и ССЗ, в первую очередь ИБС [178; 198; 209].

Ген TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2) – ген транскрипционного фактора 7, кодирует рецептор β -катенин. β -катенин в свою очередь является основным активатором сигнального пути Wnt, функция которого заключается в развитии и дифференцировке β -клеток поджелудочной железы [67; 136; 185]. В исследовании, опубликованном в 2021 году, изучалась взаимосвязь генов TCF7L2 и KCNQ1 с сосудистыми осложнениями СД 2-го типа. В работу были включены 960 пациентов с СД 2-го типа и 740 пациентов СД 2-го типа. В результате была выявлена связь полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2, полиморфизмы rs2237892 и rs2237897 гена KCNQ1 и сосудистых осложнений СД 2-го типа, ИБС и ХБП [78]. Другая работа была посвящена изучению влиянию полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 на развитие заболеваний периферических артерий при СД 2-го типа. Всего в исследование было включено 1818 пациентов с СД 2-го типа. Исследователи доказали, что ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с повышенным риском развития заболевания артерий нижних конечностей при СД 2-го типа [127].

Авторы из России, проанализировали взаимосвязь гена TCF7L2, а также FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с риском развития СД 2-го типа. В исследовании сформировано 2 группы пациентов по принципу случай-контроль на основании репрезентативной выборки жителей города Новосибирска, принявших участие в исследовании НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Основную группу составили 443 пациента, у которых за 10 лет наблюдения развился СД 2-го типа, группа сравнения включала 532 пациента у которых, соответственно, не верифицирован диагноз СД. Авторы получили следующие результаты: ОНП rs7903146 гена TCF7L2 ассоциирован с риском развития СД 2-го типа, при этом для других изучаемых полиморфизмов rs1799883 гена FABP2, rs2237892 гена KCNQ1 и rs6773957 гена ADIPOQ ассоциации с СД 2-го типа не обнаружено [4].

Ряд исследований посвящен генам, которые кодируют белки, связывающие жирные кислоты. Это гены FABP1 и FABP2. Ген FABP1 (Fatty acid-binding protein 1) – ген, который кодирует белок, связывающий жирные кислоты 1, также известный как белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP). Данный белок имеет массу 14 кДа, экспрессируется в проксимальных канальцах почек. Основная функция белка отражается в его названии, это участие в метаболизме жирных кислот. Ген FABP2 (Fatty acid-binding protein 2, ген, кодирующий белок, связывающий жирные кислоты 2 или белок, связывающий жирные кислоты кишечного типа – I-FABP) картирован на длинном плече хромосомы 4 в положении 26 (4q26). Указанный белок массой 14-15 кДа, экспрессируется энтероцитами двенадцатиперстной и подвздошной кишок, принимает участие во внутриклеточном транспорте и метаболизме жирных кислот. На данный момент больше исследований посвящено гену FABP2. Одно из таких исследований было посвящено изучению роли гена FABP2 и развитию ССЗ. Авторы подтвердили ассоциацию генотипа GT полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с повышенным уровнем ОХ, ЛПНП и повышенным риском развитием ССЗ. В другом исследовании авторы определили ассоциацию генотипа AA/AG гена FABP2 с более высоким уровнем ОХ, ЛПНП, ТГ, также

инсулинорезистентностью [86; 125]. В исследовании, проведенном в Китае, была проведена оценка роли белков FABP1 и FABP2 в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии у пациентов с СД 2-го типа. В исследование было включено 268 пациентов с СД 2-го типа. Концентрацию белков в плазме проверяли с помощью иммуноферментного анализа. Результаты исследования продемонстрировали, что уровни FABP1 и FABP2 в плазме в значительной степени связаны с диабетической нефропатией. Авторы предположили, что FABP1 и FABP2, соответственно могут быть новыми биомаркерами поражения почек при СД 2-го типа. Данная работа подтверждает роль белков, связывающих жирные кислоты в развитии микрососудистых осложнений СД 2-го типа, а именно диабетической нефропатии и запускает каскад последующих исследований, целью которых станет изучение генов, кодирующих белки, связывающие жирные кислоты а пациентов с СД 2 в плане риска развития микрососудистых и макрососудистых осложнений [118].

Интересные исследования были посвящены полиморфизмам генов гаптоглобина (HP). HP – это сывороточный белок, который связывает свободный гемоглобин и предотвращает вызванное гемоглобином окисление. Он синтезируется двумя аллелями, HP1 и HP2. Для аллели HP1 не было выявлено значимой связи с риском развития ССЗ, в то время как HP2 аллель связана с ССЗ у пациентов с СД 2-го типа. Предположительно данную ассоциацию можно объяснить сниженной способностью HP2 в сравнении с HP1 предотвращать окислительный стресс, вызванный гликированным гемоглобином. Дальнейшие исследования показали, что HP2 значительно ассоциируется со смертностью от ССЗ, уровнем триглицеридов и субклиническим атеросклерозом в виде увеличения толщины стенки сонных артерий у пациентов с СД 2-го типа [154].

Ген HMGA1 кодирует ядерный белок, который относится к высокомолекулярной группе белков A1. Связываясь с участками ДНК, белок меняет конформацию хроматина, облегчая сборку ДНК-белковых комплексов, которые управляют транскрипцией генов. Это объясняет роль гена HMGA1 во многих важных процессах организма человека. HMGA1 участвует в транскрипционном

контроле метаболизма глюкозы, являясь ключевым регулятором инсулинового рецептора, белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP1) и ретинол-связывающего белка-4 (*RBP4*). Участвует в адипогенезе, ингибируя дифференцировку адипоцитов и уменьшая жировую массу. Играет роль в развитии и прогрессировании атеросклеротической бляшки. С другой стороны, активируя матриксную металлопротеиназу 9 (ММП-9) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), *HMGA1* необходим для восстановления сосудов и неоангиогенеза, тогда как его отсутствие вызывает нарушение как защиты сосудов от травм, так и неоваскуляризации. Также индуцирует экспрессию некоторых воспалительных цитокинов, молекул адгезии и хемокинов. Неудивительно, что группа генов, которые кодируют вышеописанные белки стала предметом научного поиска. В ряде исследований подтверждена связь полиморфизма rs139876191 гена *HMGA1* с риском развития СД 2-го типа, метаболическим синдромом и ИБС [205].

Во многих работах, проанализирована связь ряда полиморфизмов, которые кодируют воспалительные маркеры, а именно интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа, металлопротеиназы и фактор роста эндотелия сосудов. Выявлена ассоциация rs1800795 IL-6, rs187238 IL-18, rs3025039 VEGF, rs1800629 TNF α с риском развития ИБС, ИМ как у пациентов без нарушения углеводного обмена, так и с СД 2-го типа [37; 148; 196]. VEGF (vascular endothelial growth factor) – ген, который кодирует вазоактивный гликопротеин- фактор роста эндотелия сосудов. Семейство VEGF состоит из нескольких вариантов: VEGF-A, VEGF-B и PlGF (фактор роста плаценты), которые являются ключевыми регуляторами ангиогенеза; VEGF-C и VEGF-D, которые модулируют лимфангиогенез. VEGF-A, также называемый VEGF, является ключевым медиатором в процессе ангиогенеза, поэтому в работах, связанных с изучением ССС изучается именно VEGF-A. Ген VEGF-A локализован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.1), содержит восемь экзонов и семь интронов, кодирует одноименный гликопротеин, массой около 45 кД. Физиологические эффекты VEGF-A обусловлены связыванием с двумя рецепторами, расположенными на мембранах

преимущественно гладкомышечных клеток: VEGFR-1 и VEGFR-2, которые кодируются отдельными генами и относятся к семейству рецепторов тирозинкиназы класса IV. По последним данным, VEGF-A играет ключевую роль в запуске ангиогенеза после острого ИМ. В экспериментах, проведенных на моделях крыс, было показано, что экспрессия рецепторов к VEGF-A увеличивается в зоне ишемии в первые сутки после ИМ, уровни VEGF-A в сыворотке крови положительно связаны с повышенной плотностью микрососудов в зоне поражения. Это указывает на вероятную роль VEGF-A в ангиогенезе и ремоделировании миокарда. Также были проведены работы, демонстрирующие высокий уровень VEGF-A в сыворотке крови после ИМ у человека. Кроме этого, наблюдается корреляция между повышенным уровнем VEGF-A и воспалительными цитокинами в плазме крови пациента в течение некоторого времени после ИМ, что указывает на вероятную роль VEGF-A в воспалительной реакции [210; 211]. TNF α – это ген кодирующий фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), который синтезируется в адипоцитах и периферических тканях, индуцируя тканеспецифическое воспаление. Среди различных провоспалительных цитокинов именно ФНО-альфа является одним из наиболее важных провоспалительных медиаторов, который участвует в развитии инсулинорезистентности. Повышенный уровень ФНО-альфа индуцирует инсулинорезистентность в адипоцитах и периферических тканях, нарушая сигнализацию инсулина через фосфорилирование серина, что приводит к развитию СД 2-го типа [69].

Интересные данные представлены о взаимосвязи риска развития ИБС при СД 2-го типа в отношении полиморфизмов rs12526453 (ген RHACTR1), rs11206510 (ген PCSK9). Ген RHACTR1 картирован на коротком плече хромосомы 6 в положении 24.1 (6p24.1), кодирует регулятор 1 актина и фосфолипазы, которые принимают участие в развитии сосудистой стенки и гемостазе [64; 126; 172]. Ген PCSK9 локализован на хромосоме 1 в положении 32.3 (1p32.3), состоит из 12 экзонов, кодирует пропротеиновую конвертазу субтилизинкксинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 это белок, состоящий из 692

аминокислот, общей массой 72 кДж [169]. Основная роль PCSK9 это участие в липидном обмене, а именно PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, направляет их в эндосомы и лизосомы гепатоцитов, где происходит их разрушение. Снижение количества рецепторов ЛПНП, соответственно ведет к увеличению количества ЛПНП в крови [65; 167; 168].

Одним из новых направлений в изучении ОНП в отношении СД 2-го типа и ИМ, ИБС стало изучение вариации генов циркадного ритма. Так, исследователи, подтвердили взаимосвязь полиморфизмов rs12363415, rs3789327 гена ARNTL с риском развития ИМ у пациентов с СД 2-го типа. ARNTL (второе название BMAL1), является циркадным часовым регулируемым транскрипционным фактором, способствующим экспрессии генов, участвующих в ангиогенезе [101; 110].

В РНК имеется ряд не кодируемых локусов. На хромосоме 9p21, имеется не кодируемая область РНК – ANRIL, локализованная рядом с генами CDKN2A и CDKN2B. Ранее были опубликованы исследования, в которых указана связь ANRIL с некоторыми видами рака. Действительно, рядом расположенные гены CDKN2A и CDKN2B участвуют в регуляции клеточного цикла и объясняют свою роль в патогенезе злокачественных образований, что показано было в проводимых исследованиях. В отношении предрасположенности к развитию ИБС у пациентов с СД 2-го типа, существуют данные о роли ANRIL в патогенезе атеросклероза, пролиферации и апоптозе сосудистого эндотелия. Новые данные указывают на связь ANRIL с воспалительными цитокинами, хемоаттрактантным белком-1 и интерлейкином-10, которые секретируются в ответ на дисфункцию эндотелия [72; 119; 200]. Появляются исследования, подтверждающие ассоциацию некоторых полиморфизмов локуса ANRIL с повышенным риском развития ССЗ. А именно ОНП rs4977574, rs1333040, rs1333042 и rs10757274 в ряде работ показали взаимосвязь с развитием ИБС, ИМ и СД 2-го типа [73; 175; 216]. В отношении ОНП rs10757274, rs10811661, rs10757283 гена CDKN2A/B данные неоднозначны, ученые из Китая показали взаимосвязь данных ОНП с СД

2-го типа и ИБС, при этом в некоторых исследованиях данные ассоциации не подтвердились [99].

Интерес к изучению генетической предрасположенности к развитию хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в данном случае ССЗ и ИМ, у пациентов с СД 2-го типа с каждым годом только увеличивается, что подтверждается неиссякаемым количеством исследований в данной области, а также появлением новых разделов, таких как эпигеномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика [142; 174]. Предполагается, что полученные в ходе исследований достоверные данные об ассоциации молекулярно-генетических маркеров можно будет использовать для персонализированного подхода к каждому пациенту с целью разработки алгоритмов для выявления пациентов с риском развития ССЗ, в том числе ИМ, у больных СД 2-го типа, соответственно, персонализации программ профилактики, основанных на генетически обусловленной чувствительности, открытие пока еще неизвестных патогенетических путей, которые связывают развитие СД 2-го типа с ССЗ и могут служить мишенями для разработки новых лекарств [128; 147; 151].

1.7 Ген HNF1A

Ген HNF1A (hepatocyte nuclear factor 1-alpha, ген ядерного фактора гепатоцитов 1a) состоит из 10 экзонов, локализован в хромосоме 12, на длинном плече (12q24.31). HNF1A кодирует ядерный (транскрипционный) фактор гепатоцитов 1A, который состоит из 631 аминокислоты, массой 67,4 кДа. Второе название гена HNF1A, которое встречается в литературе- TCF1 (transcription factor-1, фактор транскрипции-1). В гене HNF1A выделяют три изомера: изомер А, который включает 1–10 экзоны, изомер В – включает 1-7 экзоны, изомер С – включает 1–6 экзоны. Из них максимально активны изомеры В и С. Итак, ген HNF-1 α относится к факторам транскрипции, которые участвуют в развитии и дифференцировке клеток, в первую очередь β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Было обнаружено, что HNF1A связан, по крайней мере, с

222 генами-мишенями в гепатоцитах и 106 генами в островках Лангерганса. Соответственно, ген ядерного фактора гепатоцитов 1 α , регулируя другие гены, опосредованно участвует в липидном обмене, в секреции инсулина, транспорте глюкозы через белки – переносчики GLUT1 и GLUT2, синтезе белков острой фазы воспаления, работе иммунной системы. HNF1A, состоит из трех доменов: домен димеризации, домен транскрипции, или ДНК-связывающий домен и трансактивационный домен. Домен димеризации и транскрипции имеют решающее значение в связывании ДНК и активации HNF-1 α , что касается трансактивационного домена, в настоящее время его роль недостаточно изучена. Ранее предполагалось, что HNF-1A экспрессируется только в печени, но в настоящее время доказана экспрессия транскрипционного фактора в почках, поджелудочной железе, кишечнике, желудке, селезенке и тимусе [157]. Интерес ученых к гену HNF1A отражается в многочисленных исследовательских работах. Известно более 400 мутаций в гене HNF1A, подтверждена ассоциация HNF1A с развитием аутосомно-доминантного заболевания – MODY3 диабета. Эта форма является наиболее распространенной среди четырнадцати, известных на данный момент, форм MODY. Кроме этого имеются данные о связи HNF1A с риском развития СД 2-го типа [123; 164; 201]. В настоящее время активно проводятся исследования по изучению взаимосвязи HNF1A с ССЗ. Ряд работ подтверждает взаимосвязь гена HNF1A с факторами риска развития ССЗ, такие как, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ОХ, ЛПНП, ТГ, рецептор к интерлейкину-1, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ). В одном из исследований, которое включало 411 пациентов, проанализировано два полиморфизма rs2259816 и rs7310409 гена HNF-1 α . Авторы показали достоверную ассоциацию обоих полиморфизмов с риском развития ИБС [90]. В другом исследовании, было проанализировано четыре полиморфизма rs2464196, rs1169288, rs2259820 и rs2650000 гена HNF1A с риском развития ИБС и инсульта. В работу было включено 562 пациента с ИБС, 521 больной с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и 594 здоровых пациентов в качестве группы сравнения. По результатам исследования, авторы сделали вывод, что исследуемые

полиморфизмы HNF1A могут быть генетическими факторами риска ИБС и ОНМК [82]. Коллеги из Японии проанализировали связь нескольких полиморфизмов гена HNF1A с риском развития микрососудистых осложнений СД 2-го типа. Исследование включало 354 пациента с СД 2-го типа, проводили молекулярно-генетический анализ трех ОНП rs1169288, rs1183910 и rs2464196. Выявили, что общий диплотип HNF1A трех вариантов полиморфизмов (аллель С rs1169288, аллель А rs1183910 и аллель А rs2464196) может быть независимым фактором риска развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2-го типа [105]. В одной исследовательской работе было продемонстрировано, что ген HNF1A участвует в экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2, который, как известно, играет ключевую роль в работе ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Увеличение АПФ ассоциировано с повышенным риском развития ССЗ и смертностью [173]. Таким образом, изучение роли гена HNF1A представляет научный интерес, поскольку HNF1A участвует в патогенезе не только MODY3 диабета, но и СД 2-го типа и ССЗ. Стоит отметить, что исследований по изучению ассоциации rs2464196 гена HNF1A с риском развития ИБС, по данным литературы, крайне мало, а по изучению риска развития ИМ у пациентов с СД 2-го типа вообще отсутствуют, что определяет актуальность проведения таких научных работ.

1.8 Ген ATM

Ген ATM (serine/threonine kinase, серин/тирозин киназа), локализован на длинном плече хромосомы 11 в положении 22.3 (11q22.3). Второе название гена ATM (ataxia-telangiectasia mutated gene) – ген атаксии-телеангиоэктазии, поскольку мутация в данном гене вызывает генетическое заболевание атаксию-телеангиоэктазию (или синдром Луи-Бар в честь ученого, впервые описавшего данное заболевание в 1941 году), характеризующееся аутосомно-доминантным типом наследования, клинически проявляющееся мозжечковой атаксией, телеангиоэктазиями, дефектом в Т-клеточном звене иммунитета, склонностью к

злокачественным новообразованиям [181].

Ген АТМ кодирует одноименный белок, относящийся к семейству белков фосфатидилинозитол 3-киназы, который выполняет функции в ядре и цитоплазме клетки. АТМ в ядре клетки реагируют на повреждение ДНК путем фосфорилирования ключевых субстратов, участвующих в репарации ДНК, осуществляя контроль жизненного цикла клетки. В цитоплазме АТМ регулирует функции митохондрий и пероксисом, кроме этого, что представляет наибольший интерес, АТМ регулирует метаболизм глюкозы и ангиогенез [87; 206].

В ряде исследований подтверждена связь гена АТМ с риском развития СД 2-го типа. Так, например, в одной из работ авторы показали достоверную корреляцию генотипов АА и АС полиморфизма rs11212617 АТМ с повышенным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), ассоциацию аллели А с риском развития СД 2-го типа [192].

В экспериментальной работе была оценена роль опухолевого белка Р53 и АТМ в гибели бета-клеток поджелудочной железы у крыс. Исследователи сравнивали влияние АТМ и Р53 на апоптоз бета-клеток, вызванный разными факторами: повреждение ДНК, воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума и липотоксичность. Белок Р53 был выбран поскольку АТМ регулирует активацию Р53, который, в свою очередь, может стимулировать репарацию ДНК, блокировать пролиферацию, вызывать апоптоз в зависимости от продолжительности и тяжести специфического клеточного стресса, включая, повреждение ДНК. Идея исследования заключалась в следующем: АТМ и Р53 действуют одинаково на бета-клетку, в связи с тем, что АТМ регулирует работу Р53, или же оба фактора могут влиять независимо друг от друга. Авторы пришли к выводу, что несмотря на взаимосвязь АТМ и Р53, они по разному регулируют апоптоз бета-клеток поджелудочной железы в зависимости от воздействующего фактора. А именно, АТМ и Р53 взаимосвязано влияют на активацию апоптоза клеток, вызванного повреждением ДНК и липотоксичностью, по разному реагируют на воспаление и стресс эндоплазматического ретикулума. Это работа демонстрирует, что АТМ играет роль в развитии СД 2-го типа, в тоже время, роль

АТМ до конца не изучена, что является поводом для дальнейшего научного поиска [89].

Ряд работ посвящен влиянию гена АТМ на лечение пациентов СД 2-го типа таблетированным препаратом группы бигуанидов – метформином. Наиболее изученным ОНП в данных исследованиях является полиморфизм rs11212617. Результаты проведенных работ несколько разнятся, тем не менее основная часть исследований подтверждает влияние полиморфизма rs11212617 гена АТМ на эффект от лечения метформином [63; 130]. Интерес к изучению влияния данного молекулярно-генетического маркера на терапевтический эффект лечения метформином связан с механизмом действия препарата, который не смотря на длительный период использования в медицине, остается не до конца изученным. Гипогликемическое влияние метформина связано со снижением абсорбции глюкозы в кишечнике, глюконеогенезом, улучшения процесса утилизации глюкозы благодаря влиянию на транспорт глюкозы с помощью белков-переносчиков GLUT-1 и GLUT-4. На молекулярном уровне метформин усиливает процесс фосфорилирования, что в свою очередь, приводит к увеличению клеточной активированной протеинкиназы (AMP, activated protein kinase – АМПК). Роль АМПК в настоящее время продолжает изучаться, известно, что АМПК уменьшает глюкагон-стимулированный синтез глюкозы, повышает образование GLUT-1 и GLUT-4, активирует процесс окисления жирных кислот, участвует в синтезе липидов, в процессе липогенеза и липолиза, также участвует в процессе тромбообразования. Синтез АМПК кодирует ген АТМ, что объясняет проведение большого количества работ по изучению роли гена АТМ на эффективность лечения метформином [39; 63; 66].

В исследовании, проведенном в Германии, ученые оценили взаимосвязь полиморфизма rs11212617 гена АТМ с риском развития ИБС у мужчин. Было включено 240 пациентов, которым выполнена плановая коронарография (КАГ). По результатам исследования авторы пришли к выводу, что аллель А полиморфизма rs11212617 гена АТМ ассоциирована с повышенным риском развития ИБС. Коллеги из Китая, оценили роль ОНП rs189037 гена АТМ с риском

развития ИБС без разделения по полу. В исследовании приняли участие 652 больных с ИБС и 656 пациентов без ИБС в анамнезе, всем участникам исследования была проведена КАГ. Исследователи показали ассоциацию полиморфизм гена АТМ rs189037 с повышенным риском развития ИБС [87]. В одной работе по изучение rs11212617 гена АТМ с влиянием ОПН на эффективность лечения метформином, авторы также продемонстрировали ассоциацию генетического маркера с повышенной частотой ИБС и ИМ у пациентов с СД 2-го типа [116]. Таким образом, вышеизложенные данные подтверждают роль гена АТМ не только в развитии телеангиоэктазии, но и патогенезе СД 2-го типа и ССЗ. Исследований, в которых оценивалась роль полиморфизма rs11212617 гена АТМ с риском развития ССЗ крайне мало, а изучение риска развития ИБС и ИМ у пациентов с СД 2-го типа практически отсутствуют, что определяет большой интерес для проведения научной работы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационное исследование было проведено в рамках программы научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН).

Проведение исследования было одобрено проблемной комиссией «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 16.11.2018) и комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 111 от 29.11.2018). Все пациенты перед включением в исследовательскую работу были информированы о предстоящем проекте, подписывали официальное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведение лабораторно-инструментальных методов исследования, предусмотренных протоколом научной работы, анализ и внесение полученных результатов в базу данных, проспективное наблюдение в течение 12 месяцев с момента подписания согласия.

Набор клинического материала проводился на базе регионарного сосудистого центра (РСЦ) кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» города Новосибирска (главный врач – д-р мед. наук, Бравве Юрий Иосифович, заведующий отделением – канд. мед. наук Барбарич Владимир Борисович).

Диссертационная работа представлена открытым проспективным нерандомизированным когортным исследованием методом параллельных групп с дополнительным ретроспективным анализом.

Критерии включения в исследование:

- женщины и мужчины в возрасте 18–75 лет;
- госпитализация в кардиологическое отделение для лечения больных инфарктом миокарда ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» с подтвержденным острым инфарктом миокарда, типичной клинической картиной, данными электрокардиографии, результатом исследования на кардиоспецифические ферменты (тропонин I, МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК));
- наличие сопутствующего заболевания – сахарный диабет (СД) 2-го типа, подтвержденный клиническими (типичная клиническая картина сахарного диабета 2-го типа), анамнестическими (ретроспективные данные на основании медицинской документации), лабораторными (уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}, гликемический профиль) данными (данные пациенты составили основную группу);
- отсутствие СД 2-го типа в анамнезе (данные пациенты составили группу сравнения);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовательской работе.

Критерии исключения:

- острые воспалительные заболевания;
- хронические заболевания в фазе обострения и/или неполной ремиссии;
- сахарный диабет 1-го типа;
- другие специфические типы сахарного диабета;
- нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе;
- тяжелая печеночная и почечная недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ < 15 мл/мин/1,73 м²);
- кардиомиопатия (обструктивная, дилатационная и рестриктивная);

- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- тиреотоксикоз, гипотиреоз;
- злокачественными новообразованиями;
- хронический алкоголизм, психические расстройства;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 1) в работу были включены 231 пациент с острым инфарктом миокарда госпитализированные в Региональный сосудистый центр № 1 (РСЦ № 1) отделения для лечения пациентов с инфарктом миокарда ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (ГКБ № 1) города Новосибирска в период с 1 декабря 2018 года по 31 декабря 2019 года. Все включенные в исследование пациенты разделены на две группы: основная группа включает 115 больных (55 мужчин, 60 женщин) с острым инфарктом миокарда (ИМ) и сахарным диабетом СД 2-го типа; группа сравнения – 116 пациентов (60 мужчин, 56 женщин) с острым ИМ без сопутствующего СД 2-го типа. Средний возраст больных в основной группе ($63,2 \pm 5,3$) лет, женщин ($64,3 \pm 4,9$) лет, мужчин ($62,3 \pm 5,5$) лет. Средний возраст пациентов в группе сравнения ($63,6 \pm 5,4$) лет, женщин ($65,2 \pm 5,7$) лет, мужчин ($62,1 \pm 4,2$) лет.

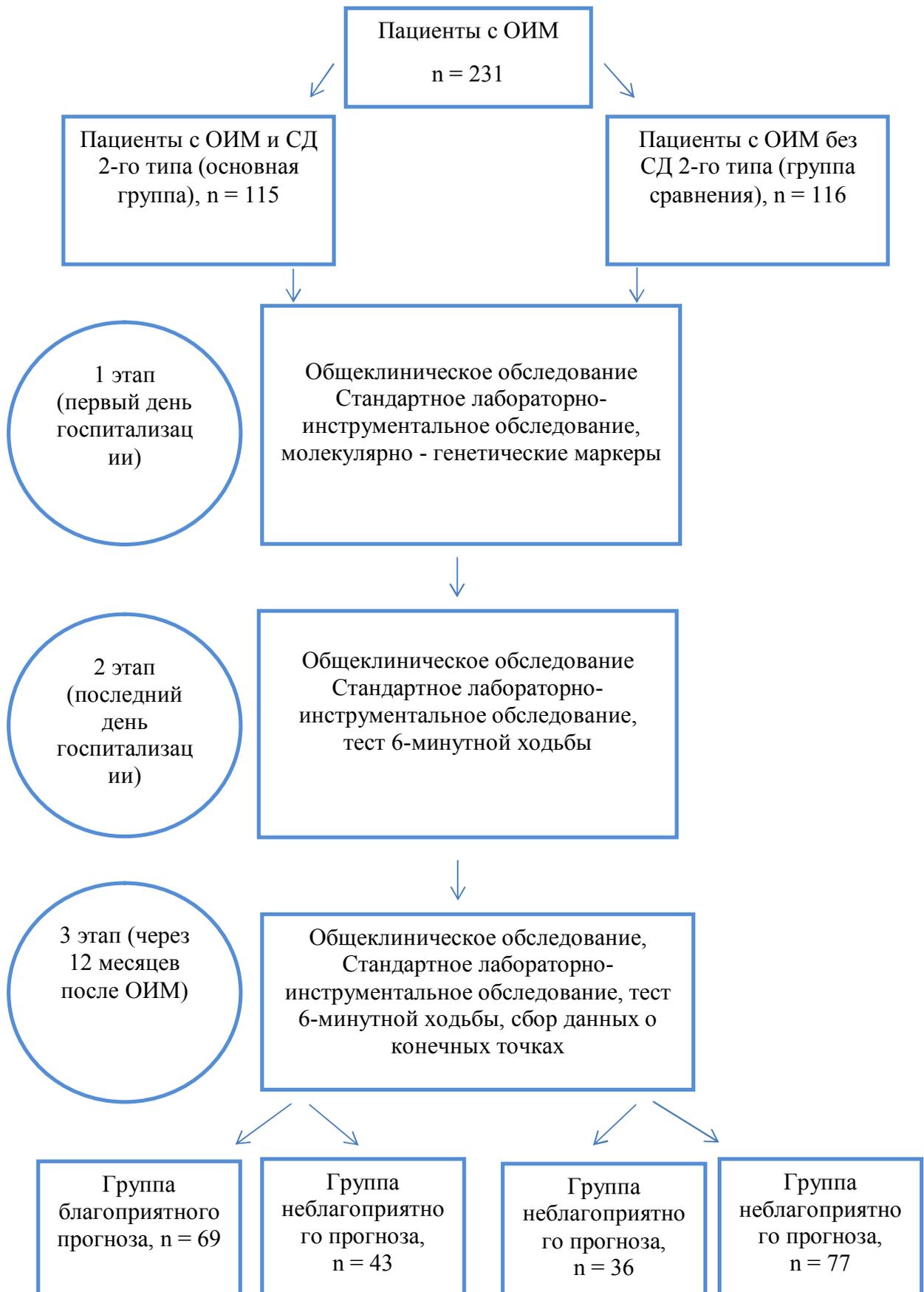


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В диссертационном исследовании определены три контрольных этапа (точки): первый этап – первый день госпитализации пациента в стационар, второй этап – последний день госпитализации пациента (день выписки), третий этап – через 12 месяцев от момента развития ОИМ.

На всех этапах исследования выполнялись обследования, предусмотренные стандартом оказания помощи пациентам с острым инфарктом миокарда, клиническими рекомендациями и протоколом диссертационного исследования: клинический статус пациента (оценка жалоб, объективный осмотр), лабораторные исследования (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БХ), гликемический профиль (ГП), гликированный гемоглобин (HbA1c)), инструментальные обследования (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки (Р-графия ОГК)).

На первом этапе были также выполнены: селективная коронарография (КАГ) со стентированием инфаркт-связанной артерии (ИСА), ЭхоКГ и определение молекулярно-генетических маркеров.

На втором этапе, при наличии нарушений ритма и проводимости сердца, проводилось холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ-ЭКГ), тест 6-минутной ходьбы.

На третий этап пациенты приглашались на очный прием в ГКБ № 1, где проводился вышеописанный спектр обследований и оценка годовых «конечных точек»: госпитализации по поводу ишемии миокарда (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), реваскуляризация миокарда, некоронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистая смерть. С пациентами, которые не смогли явиться на прием, проводилась заочная консультация с помощью телефонного разговора с возможностью использования видеосвязи. В случае летального исхода, разговор проводился с родственниками, контакты которых добровольно оставляли пациенты во время госпитализации.

Верификацию диагноза ОИМ проводили в соответствии с критериями четвертого универсального определения инфаркта миокарда, которое обобщает мнение экспертов Всемирной федерации сердца (WHF), Американской ассоциации сердца (AHA), Американского кардиологического колледжа (ACC) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2018).

В диссертационную работу включены пациенты, соответствующие критериям острого ИМ первого типа, которые включают в себя повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхнего референсного значения, в сочетании, по крайней мере с одним дополнительным признаком: 1) характерная клиническая картина острой ишемии миокарда; 2) новые изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии; 3) патологический зубец Q на ЭКГ; 4) данные визуализирующих методов исследования, подтверждающие наличие новых зон ишемии миокарда; 5) наличие тромбоза инфаркт-связанной артерии (ИСА) по данным КАГ [30; 31; 55].

Локализация острого ИМ у пациентов в основной группе отмечалась разная: передняя локализация у мужчин встречалась в 47,2 % (n = 26) случаев, у женщин в 46,7 % (n = 28) случаев, нижняя локализация – у мужчин 49,1 % (n = 27), у женщин в 50,0 % (n = 30) случаев, циркулярный ИМ встречался у мужчин в 3,6 % случаев (n = 2), у женщин в 3,3 % (n = 2) случаев.

Диагноз СД 2-го типа подтверждался на основании действующих во время проведения научного исследования рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999), стандартов медицинской помощи при диабете Американской диабетической ассоциации (ADA) (2018, 2019) и рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) (2017, 2019) [1; 2; 102; 103].

Верификация диагноза острой и хронической сердечной недостаточности (ОСН, ХСН) проводилась на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2016), объединенных рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), российского кардиологического общества (РКО) и российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (2018). Использовали классификацию ХСН по

стадиям заболевания (Стражеско-Василенко, 1935) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), также для оценки степени выраженности симптомов использовали классификацию сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964). Применяли классификацию ОСН по Killip [19; 47; 54].

Верификация диагноза артериальной гипертензии (АГ) проводилась на основании рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2018 г.): 1) первая степень АГ отмечалась при офисном значении систолического артериального давления (САД) 140–159 мм. рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) 90–99 мм. рт. ст.; 2) вторая степень при уровне САД 160–179 мм. рт. ст., ДАД 100–109 мм. рт. ст.; 3) третья степень при уровне САД ≥ 180 мм. рт. ст., ДАД ≥ 110 мм. рт. ст. [3; 24; 56].

Диагноз ожирения верифицирован на основании данных индекса массы тела (ИМТ) по классификации ВОЗ (1997 г.). Определение ИМТ 18,5–24,9 кг/м² относили к нормальному весу, ИМТ 25,0–29,9 кг/м² к повышенной (избыточной) массе тела, ИМТ 30,0–34,9 кг/м² к ожирению 1 степени, ИМТ 35,0–39,9 кг/м² к ожирению 2 степени, ИМТ $\geq 40,0$ кг/м² к ожирению 3 степени. Висцеральный (абдоминальный) тип ожирения возможно определить с помощью измерения окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчета индекса окружности талии/бедер (ОТ/ОБ). В норме ОТ составляет ≤ 80 см для женщин, ≤ 94 см для мужчин, индекс ОТ/ОБ в норме не более 0,9 для мужчин, не более 0,85 для женщин. Соответственно диагностическим критерием висцерального (абдоминального) типа ожирения является показатель индекса ОТ/ОБ $\geq 0,85$ для женщин, $\geq 0,9$ для мужчин, ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин [14; 28; 32].

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы

Проводился подробный сбор жалоб; данных анамнеза; физикальное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация); измерение антропометрических показателей: рост (см) с помощью ростомера, вес (кг) при помощи электронных весов, окружность талии (см), окружность бедер (см) с использованием сантиметровой ленты; расчет ИМТ (индекс Кетле) путем деления массы тела пациента в килограммах на квадрат роста пациента в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$); определение индекса ОТ/ОБ, полученный путем деления окружности талии (см) на окружность бедер (см); измерение артериального давления (АД) в положении сидя по методу Короткова, с интервалом 5 минут, на доминантной руке; измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД) в покое в течение 60 секунд.

Оценку толерантности к физической нагрузке, соответственно степень выраженности ХСН, проводили с помощью теста 6-минутной ходьбы. Больных, прошедших от 426 до 550 метров за 6 минут относили к первому функциональному классу (ФК), от 301 до 425 метров – ко второму ФК, от 151 до 300 метров – к третьему ФК, менее 150 метров – к четвертому ФК по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

2.2.2 Лабораторные методы

У всех больных производили забор капиллярной и венозной крови для проведения общего и биохимического анализов крови в положении сидя из локтевой вены с помощью вакутейнера строго натощак. В ОАК определяли эритроциты ($10^{12}/\text{л}$), лейкоциты ($10^9/\text{л}$), тромбоциты ($10^9/\text{л}$) скорость оседания эритроцитов (СОЭ мм/ч), гемоглобин (г/л). В биохимическом анализе крови

определяли: маркеры некроза миокарда (КФК, Ед/л), МВ 1 – фракцию КФК (Ед/л), высокочувствительный сердечный тропонин I (нг/л, референсные значения в лаборатории 0.000–0.020 нг/мл), липидный профиль (общий холестерин (ОХ, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л)), глюкозу (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), гликированный гемоглобин (HbA1c, %). Для расчета скорости клубочковой фильтрации использовали формулу СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, http://nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index.htm). Проводили забор ОАМ для определения всех показателей, в том числе наличия белка в моче (мг/сут).

Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (руководитель НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН – член-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор Ю. И. Рагино; руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований – академик РАН, д-р мед. наук, профессор М. И. Воевода; заведующий лабораторией – д-р мед. наук, профессор В. Н. Максимов). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты rs11212617 (ген ATM, хромосома 11q22.3), rs2464196 (ген HNF1A, хромосома 12q24.31), которые показали свою ассоциацию с ИМ и СД 2-го типа по результатам GWAS.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на первые сутки развития острого ИМ на ангиографической установке «CAS-10» фирмы Toshiba (Япония) с фиксацией изображения на

компьютере.

Эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась в первые и седьмые – десятые сутки острого ИМ и через 12 месяцев от момента госпитализации на аппарате «Phillips HD 15».

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводилось при наличии показаний – нарушения ритма или проводимости.

2.2.4 Статистические методы исследования

При статистическом анализе данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistic версия 23.0, Microsoft Excel 2010. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественные признаки представлены средними значениями и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах. При сравнении количественных показателей двух несвязанных выборок (с нормальным распределением) использовался t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна-Уитни. При анализе качественных данных двух совокупностей использовался критерий хи-квадрат по Пирсону или точный критерий Фишера. При количестве ожидаемых чисел до 5 использовали точный критерий Фишера, при количестве ожидаемых чисел более 5 применяли хи-квадрат. При определении значимости молекулярно-генетических маркеров первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в основной группе больных и группе сравнения, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Затем ассоциация ОНП с факторами риска, проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае

четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Применяли метод отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (ДИ, 95 % CI) по каждому генотипу изучаемых ОНП. Для оценки зависимости одного признака от нескольких использовался метод линейной множественной регрессии. Применяли метод наименьших квадратов, графический анализ остатков регрессионной модели. Между независимыми переменными отсутствовала мультиколлинеарность. Для удобства в использовании уравнение регрессии было запрограммировано в табличном процессоре Excel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Объем выборки рассчитывалась при помощи формулы (1) [29]:

$$N_{\min} = 15.4 * (p * (1-p)) / W^2 \quad (1)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов составил 105 человек.

Консультативную помощь по статистической обработке оказывал д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрий Евгеньевич Воскобойников.

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: СТРУКТУРА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

3.1 Структура острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

В начале исследования выполнен ретроспективный анализ данных пациентов основной группы – 115 больных с диагнозом ОИМ в сочетании с СД 2-го типа, которые были госпитализированы в Региональный сосудистый центр № 1 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» города Новосибирска в период с 1 декабря 2018 года по 31 декабря 2019 года. У всех больных проводилась оценка длительности и характера течения СД 2-го типа, медикаментозной терапии, на основании медицинской документации и медицинских информационных систем (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-anamnestическая характеристика больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа

Показатель	Мужчины ОИМ (n = 55)		Женщины ОИМ (n = 60)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, (M ± SD)	62,3 ± 5,5	—	64,3 ± 4,9	—	0,79
Возраст верификации СД 2-го типа (M ± SD)	55,5 ± 6,9	—	53,0 ± 7,5	—	0,81
Средняя длительность СД 2-го типа (M ± SD)	8,2 ± 4,6	—	11,5 ± 6,1	—	0,67
Подтвержденная ИБС анамнезе	41	74,5	36	60,0	0,10
Коронарная реваскуляризация (ЧКВ+АКШ) в анамнезе	21	38,2	8	13,3	0,003*
ОНМК в анамнезе	2	3,6	15	25,0	0,002*
Гипертоническая болезнь (ГБ)	53	96,4	59	98,3	0,51

Показатель	Мужчины ОИМ (n = 55)		Женщины ОИМ (n = 60)		p
	n	%	n	%	
Фибрилляции предсердий (ФП)	9	16,4	7	11,7	0,47
Наличие хронической сердечной недостаточности ФК II-IV класса по NYHA	39	70,9	56	93,3	0,002*
Верифицированный значимый стеноз брахиоцефальных артерий (БЦА)	5	9,1	5	8,3	0,89
Подтвержденный значимый стеноз периферических артерий	11	20	8	13,3	0,33
ХБП 3а-4 со снижением СКФ 15 – 60 мл/мин/1,73 м ²	30	54,5	31	51,7	0,76
Диабетическая ретинопатия	23	41,8	37	61,7	0,03*
Верифицированная периферическая полинейропатия	52	94,5	53	88,3	0,24
Верифицированный синдром диабетической стопы	1	1,8	2	3,3	0,61
Курение сигарет 1 пачка и более	39	70,9	15	25,0	< 0,001*
Повышенная масса тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м ²)	30	54,5	26	43,3	0,23
Ожирение 1-3 степени	20	36,4	30	50,0	0,14
Ожирение 1 степени	14	25,5	13	21,7	0,63
Ожирение 2 степени	2	3,6	12	20,0	0,01*
Ожирение 3 степени	4	7,3	5	8,3	0,83
Индекс массы тела (ИМТ) в кг/м ² (M ± SD)	30,1 ± 3,4	—	32,3 ± 4,6	—	0,70
Индекс талия/бедро, (M ± SD)	0,94 ± 0,05	—	0,94 ± 0,05	—	1,00
Монотерапия метформином	8	14,5	4	6,7	0,17
Комбинированная таблетированная сахароснижающая терапия	31	56,4	30	50,0	0,50

Показатель	Мужчины ОИМ (n = 55)		Женщины ОИМ (n = 60)		p
	n	%	n	%	
Терапия препаратами сульфонилмочевины в составе сахароснижающей терапии	36	65,5	34	56,7	0,34
Терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП4) в составе сахароснижающей терапии	11	20	17	28,3	0,30
Терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1) в составе сахароснижающей терапии	0	0	1	1,7	0,34
Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) в составе сахароснижающей терапии	6	10,9	0	0	0,01*
Сочетание таблетированных препаратов и инсулинотерапии	11	20	21	35,0	0,07
Применение только инсулинотерапии	5	9,1	5	8,3	0,89
Применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии	4	7,3	10	16,7	0,15
Применение инсулина средней продолжительности действия в составе сахароснижающей терапии	7	12,3	9	15,0	0,73
Применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии	8	14,5	13	21,7	0,32

Показатель	Мужчины ОИМ (n = 55)		Женщины ОИМ (n = 60)		p
	n	%	n	%	
Комбинированная инсулинотерапия (сочетание инсулинов разной продолжительности действия, также комбинированные шприц-ручки) в составе сахароснижающей терапии	6	29,1	26	43,3	0,15
Примечание: * (статистически значимые отличия); p – значение.					

Средний возраст пациентов в основной группе составил ($63,2 \pm 5,3$) лет, женщин ($64,3 \pm 4,9$) лет, мужчин ($62,3 \pm 5,5$) лет ($p = 0,79$). Средний возраст верификации диагноза СД 2-го типа для мужчин составляет ($55,5 \pm 6,9$) лет, для женщин ($53,0 \pm 7,5$) лет ($p = 0,81$). Длительность СД 2-го типа на момент индексного события (ИМ) для мужчин составляет ($8,2 \pm 4,6$) лет, для женщин ($11,5 \pm 6,1$) лет ($p = 0,67$). Итак, в исследуемой выборке пациентов по представленным данным статистически достоверных различий не выявлено, отмечается тенденция к более раннему началу и более длительному стажу СД 2-го типа до развития острого ИМ у женщин.

До момента госпитализации по поводу развития острого ИМ, в анамнезе 41 мужчина (74,5 %) и 36 (60 %) женщин имели ИБС ($p = 0,10$). Предшествующая индексному событию, коронарная реваскуляризация у мужчин отмечалась в 38,2 % случаев ($n = 21$), из них в 32,7 % ($n = 18$) случаях проведено ЧКВ, в 5,5 % ($n = 3$) АКШ; у женщин в 13,3 % случаев проведена коронарная реваскуляризация путем ЧКВ, АКШ не проводилось ($p = 0,003$).

Наличие в анамнезе ОНМК было отмечено у 2 мужчин (3,6 %) и 15 женщин (25,0 %) ($p = 0,002$). ФП отмечалось у 9 мужчин (16,4 %) и 7 женщин (11,7 %) ($p = 0,47$). Частота ГБ в подгруппе мужчин и женщин составила 96,4 % ($n = 53$), 98,3 % ($n = 59$), соответственно ($p = 0,51$).

Из приведенных данных видно, что статистически чаще встречалось в подгруппе мужчин проведение коронарной реваскуляризации ($p = 0,003$); у женщин наличия ХСН II–IV функционального класса по NYHA (93,3 % против 70,9 %, $p = 0,002$), ОНМК ($p = 0,002$).

Проведена оценка структуры осложнений СД 2-го типа в период госпитализации по поводу развития ОИМ. Частота осложнений СД 2-го типа получились следующая: 1) наличие значимого стеноза (более 50 % сужения артерий) брахиоцефальных артерий (БЦА) отмечалось у 5 мужчин (9,1 %), 5 женщин (8,3 %) ($p = 0,89$); 2) подтвержденный значимый стеноз периферических артерий встречался у 11 мужчин (20,0 %); 8 женщин (13,3 %) ($p = 0,33$); 3) ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м² отмечалась у 30 мужчин (54,5 %) и 31 женщины (51,7 %) ($p = 0,76$); 4) диабетическая ретинопатия зафиксирована у 23 мужчин (41,8 %), у 37 женщин (61,7 %) ($p = 0,03$); 5) периферическая полинейропатия у 52 мужчин (94,5 %), периферическая полинейропатия у 53 женщин (88,3 %) ($p = 0,24$); 6) синдром диабетической стопы отмечается у 1 мужчины (1,8 %), у 2 женщин (3,3 %) ($p = 0,61$). Из представленных данных видно, что частота осложнений высокая в обеих подгруппах, при этом отмечается тенденция к более высокой частоте макрососудистых осложнений и периферической полинейропатии у мужчин, у женщин статистически значимо чаще встречается диабетическая ретинопатия ($p = 0,03$).

В отношении массы тела в подгруппе пациентов мужского пола были получены следующие результаты: 1) нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) диагностирована у 5 пациентов (9,1 %); 2) повышенная (избыточная) масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) у 30 больных (54,5 %); 3) ожирение 1-й степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) выявлено у 14 мужчин (25,5 %); 4) ожирение 2-й степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) у 2 пациентов (3,6 %); 5) ожирение 3-й степени (ИМТ $\geq 40,0$ кг/м²) у 4 больных (7,3 %).

В подгруппе женского пола: 1) нормальная масса тела выявлена у 4 больных (6,7 %); 2) повышенная масса тела у 26 женщин (43,3 %); 3) ожирение 1-й степени определено у 13 женщин (21,7 %); 4) ожирение 2-й степени у 12 больных (20,0 %);

5) ожирение 3-й степени у 5 пациентов (8,3 %). Таким образом, фактор риска в виде повышенной массы тела и ожирения присутствует в обеих подгруппах. Отмечается тенденция к более высокой частоте ожирения (1–3 степени) у женщин (50,0 % против 36,4 %, соответственно, $p = 0,14$), при этом статистически значимо чаще отмечается ожирение 2 степени ($p = 0,01$). Оценка фактора риска в виде курения показала, что в группе мужчин курит 39 человек (70,9 %), в группе женщин 15 человек (25,0 %). Статистически значимо курение чаще встречалось в группе мужчин ($p < 0,001$).

Лечение СД 2-го типа является важным условием для коррекции профиля гликемии, и снижения вероятности развития, в первую очередь сердечно-сосудистых, осложнений СД 2-го типа. Мужчины получали следующую сахароснижающую терапию: 1) монотерапия метформином назначена 8 пациентам (14,5 %); 2) комбинированная таблетированная терапия 31 пациенту (56,4 %); 3) комбинация таблетированных препаратов и инсулина назначена 11 пациентам (20 %); 4) инсулинотерапия назначена 5 пациентам (9,1 %). Частота назначения разных групп препаратов в составе сахароснижающей терапии в подгруппе мужчин распределилась следующим образом: 1) препараты сульфонилмочевины были использованы в составе сахароснижающей терапии у 36 мужчин (65,5 %); 2) ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) у 11 пациентов (20 %); 3) агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1) не были назначены пациентам; 4) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) были использованы в составе сахароснижающей терапии у 6 больных (10,9 %); 5) в составе сахароснижающей терапии инсулин был назначен 16 больным (29,1 %); 6) инсулин длительного действия получали 8 пациентов (14,5 %), среди них у 1 пациента была комбинация инсулинов длительного и короткого действия; 7) инсулин средней продолжительности действия был назначен 7 пациентам (12,7 %), из них трем пациентам был назначен инсулин средней продолжительности действия в комбинации с инсулином короткого действия; 8) комбинированный инсулин в шприц-ручке назначен одному пациенту (1,8 %).

Женщины получали следующую сахароснижающую терапию: 1) монотерапия метформином назначена 4 пациентам (6,7 %); 2) комбинированная таблетированная терапия 30 пациентам (50,0 %); 3) комбинация таблетированных препаратов и инсулина назначена 21 пациенту (35,0 %); 4) инсулинотерапия назначена 5 пациентам (9,8 %). Частота назначения разных групп препаратов в составе сахароснижающей терапии в подгруппе женщин распределилась следующим образом: 1) препараты сульфонилмочевины были использованы в составе сахароснижающей терапии у 34 женщин (56,7 %); 2) ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) у 17 женщин (28,3 %); 3) агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1) назначены у одной пациентки (1,7 %); 4) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) не были использованы; 5) в составе сахароснижающей терапии инсулин получали 26 женщинам (43,3 %); 6) инсулин длительного действия получали 13 женщин (21,7 %), среди них у 8 пациентов была комбинация инсулинов длительного и короткого действия; 7) инсулин средней продолжительности действия получали 9 женщин (15,0 %), из них двум пациентам был назначен инсулин средней продолжительности действия в комбинации с инсулином короткого действия; 8) комбинированный инсулин в шприц-ручке получали 4 женщины (6,7 %).

Анализируя представленные данные стоит отметить, что использование инсулинотерапии в составе сахароснижающей терапии несколько чаще отмечалось у женщин, чем у мужчин (43,3 % против 29,1 %, соответственно, $p = 0,15$), что согласуется с более длительным анамнезом СД 2-го типа у женщин в сравнении с мужчинами. Назначение новых групп сахароснижающих препаратов, таких как иНГЛТ2, аГПП1, иДПП4, способных снижать ССР практически не были представлены, а именно в подгруппе женщин иНГЛТ не назначались, иДПП4 были использованы в составе сахароснижающей терапии только в 28,3 % случаев, аГПП1 в 1,7 %. У мужчин аГПП1 не были назначены, иНГЛТ2 использовались у 10,9 % мужчин, иДПП4 были назначены 20 % мужчин.

В соответствии с федеральными стандартами оказания медицинской помощи и действующими клиническими рекомендациями всем пациентам

проведен спектр лабораторных и инструментальных исследований, часть результатов из которых будет представлена далее (таблица 2).

Таблица 2 – Лабораторно-инструментальные данные пациентов с острым ИМ в сочетании с СД 2-го типа

Показатель	Мужчины ОИМ (n = 55)		Женщины ОИМ (n = 60)		p
	n	%	n	%	
Общий холестерин (ОХ), ммоль/л (M ± SD)	5,4 ± 0,8	—	5,8 ± 1,1	—	0,77
ЛПНП, ммоль/л (M ± SD)	3,4 ± 0,6	—	3,6 ± 0,9	—	0,85
ЛПВП, ммоль/л (M ± SD)	1,1 ± 0,2	—	1,3 ± 0,3	—	0,58
Триглицериды (ТГ), ммоль/л (M ± SD)	1,9 ± 0,8	—	2,2 ± 1,0	—	0,83
С-реактивный белок (СРБ), мг/л (M ± SD)	12,3 ± 10,4	—	9,4 ± 5,3	—	0,80
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л (M ± SD)	10,5 ± 3,1	—	11,9 ± 2,4	—	0,72
Гликированный гемоглобин (Hb), % (M ± SD)	8,8 ± 0,6	—	9,0 ± 0,6	—	0,81
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), % (M ± SD)	51,7 ± 7,8	—	54,2 ± 5,5	—	0,79
Однососудистое поражение коронарных артерий по результатам селективной коронарографии	6	10,9	8	13,3	0,69
Поражение двух коронарных артерий по результатам селективной коронарографии	11	20,0	6	10,0	0,11
Поражение трех и более коронарных артерий по результатам селективной коронарографии	38	69,1	46	76,7	0,36
Примечание: * (статистически значимые отличия); p-значение.					

При оценке лабораторных данных были получены следующие результаты: 1) уровень ОХ у мужчин составил $(5,4 \pm 0,8)$ ммоль/л, у женщин $(5,8 \pm 1,1)$ ммоль/л ($p = 0,77$); 2) уровень ЛПНП у мужчин $(3,4 \pm 0,6)$ ммоль/л, у женщин $(3,6 \pm 0,9)$ ммоль/л ($p = 0,85$); 3) ЛПВП у мужчин $(1,1 \pm 0,2)$ ммоль/л, у женщин $(1,3 \pm 0,3)$ ммоль/л ($p = 0,58$); 4) уровень ТГ у мужчин $(1,9 \pm 0,8)$ ммоль/л, у женщин $(2,2 \pm 1,0)$ ммоль/л ($p = 0,83$); 5) уровень СРБ у мужчин $(12,3 \pm 10,4)$ мг/л, у женщин $(9,4 \pm 5,3)$ мг/л ($p = 0,80$). Из данных видно, что статистически значимых различий не выявлено.

Проведение Эхо-КГ определило следующие результаты: 1) ФВ ЛЖ у мужчин составила $51,7 \pm 7,8$, у женщин $54,2 \pm 5,5$ ($p = 0,79$); 2) нарушение сократимости передней стенки миокарда наблюдалось у 26 мужчин (47,2 %) и 28 женщин (46,7 %); 3) нарушение сократимости нижней стенки миокарда было отмечено у 27 мужчин (49,1 %) и 30 женщин (50,0 %); 4) нарушение сократимости миокарда циркулярного характера отмечалось у 2 мужчин (3,6 %) и 2 женщин (3,3 %). Как видно из перечисленных данных, соотношение локализации поражения у мужчин и женщин примерно одинаковое (47,2 % против 46,7 %; 49,1 % против 50,0 %; 3,6 % против 3,3 %).

Результаты КАГ были следующие: 1) однососудистое поражение коронарных артерий диагностировано у 6 мужчин (10,9 %) и 8 женщин (13,3 %) ($p = 0,69$); 2) поражение двух коронарных артерий у 11 мужчин (20,0 %) и 6 женщин (10,0 %) ($p = 0,11$); 3) поражение трех и более коронарных артерий у 38 мужчин (69,1 %) и 46 женщин (76,7 %) ($p = 0,39$). По результатам селективной КАГ видно, что и у мужчин и у женщин, преобладает многососудистое поражение коронарного русла (89,1 %, 86,7 % соответственно).

Таким образом, в результате проведенного ретроспективного анализа 115 пациентов с острым ИМ и СД 2-го типа, госпитализированных в РСЦ № 1 ГКБ № 1, выявлено, что статистически значимо у мужчин чаще отмечалось проведение коронарной реваскуляризации ($p = 0,003$), курение ($p < 0,001$). У женщин отмечается статистически чаще ХСН II–IV ФК по NYHA ($p = 0,002$),

ОНМК ($p = 0,002$), диабетической ретинопатии ($p = 0,03$), ожирения 2-й степени ($p = 0,01$).

Однако это не дает представления о взаимосвязи факторов в риске развития ИМ у больных СД 2-го типа. В связи с этим, нами был разработан калькулятор для прогнозирования времени наступления ИМ, выраженного в годах. Разработка и принцип работы калькулятора приведен ниже.

3.2 Построение регрессионной модели прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

3.2.1 Отбор информативных переменных регрессионной модели

Первоначально приведем, следуя публикациям [10; 53], несколько понятий регрессионного анализа, которые будут часто использоваться в этом пункте.

Коэффициент парной корреляции (или просто коэффициент корреляции) характеризует степень линейной зависимости между двумя переменными X и Y и его будем обозначать ρ_{XY} (нижние индексы указывают между какими переменными вычисляется корреляция). Чем ближе модуль $|\rho_{XY}|$ к 1, тем сильнее линейная зависимость между X и Y . Если $\rho_{XY} = 0$, то X и Y не коррелированы друг с другом.

По выборке ограниченного объема вычисляется выборочный коэффициент корреляции r_{XY} , который является случайной величиной, значение которой может отклоняться от теоретического коэффициента корреляции ρ_{XY} . Считается, что коэффициент корреляции r_{XY} является значимым, если теоретический коэффициент $\rho_{XY} \neq 0$, т. е. существует связь между переменными X и Y . Для проверки значимости в качестве критерия принимают случайную величину (формула 2):

$$T_r = \frac{r_{XY} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{XY}^2}}. \quad (2)$$

Если выполняется неравенство (формула 3)

$$|T_r| > t(1-\alpha, n-2), \quad (3)$$

где $t(1-\alpha, n-2)$ – квантиль распределения Стьюдента с $k = n - 2$ степенями свободы [10], то коэффициент корреляции r_{XY} является значимым и поэтому можно говорить о наличии статистической связи между двумя величинами X и Y.

При построении регрессионных моделей, устанавливающих связь между переменными (факторами) исследуемого процесса используют понятия зависимой и независимых переменных. Под независимой переменной будем подразумевать некоторый фактор, воздействующий на другой наблюдаемый фактор, который будем называть зависимой переменной. В данном исследовании зависимой переменной (обозначим Y) является длительность сахарного диабета (СД) 2-го типа на момент наступления инфаркта миокарда (ИМ). Примерами независимых переменных являются: сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ), любой тип фибрилляции предсердий (ФП), для краткости обозначается X 5, X 6 и т. д.

Известно [10], что хорошая (с точки зрения точности анализа и прогнозирования исследуемого процесса) регрессионная модель должна включать независимые переменные, удовлетворяющие двум требованиям:

- значимая корреляция с зависимой переменной;
- слабая корреляция независимых переменных между собой.

Руководствуясь этими требованиями, перейдем к формированию набора независимых переменных нашей регрессионной модели. Первоначально из имеющихся 100 факторов анамнестического, физикального, функционального и биохимического характера были отобраны следующие 33 фактора, наиболее коррелируют с зависимой переменной (соответствующие им независимые переменные обозначены как X 1, X 2 и т. д.):

- X 1 – пол пациента,
- X 2 – возраст пациента в годах,
- X 3 – подтвержденная ИБС анамнезе,
- X 4 – коронарная реваскуляризация в анамнезе,
- X 5 – сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ),
- X 6 – любой тип фибрилляции предсердий (ФП),
- X 7 – верифицированный значимый стеноз брахиоцефальных артерий,
- X 8 – подтвержденный значимый стеноз периферических артерий,
- X 9 – ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м²,
- X 10 – диабетическая ретинопатия,
- X 11 – верифицированная периферическая полинейропатия,
- X 12 – верифицированный синдром диабетической стопы,
- X 13 – курение сигарет 1 пачка и более,
- X 14 – ожирение 2 степени и выше,
- X 15 – индекс массы тела (ИМТ) в кг/м²,
- X 16 – индекс талия/бедро,
- X 17 – уровень общего холестерина в ммоль/л,
- X 18 – уровень ЛПНП в ммоль/л,
- X 19 – уровень ЛПВП в ммоль/л,
- X 20 – уровень триглицеридов (ТГ) в ммоль/л,
- X 21 – уровень С-реактивного протеина (СРБ) в мг/л,
- X 22 – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в %,
- X 23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии,
- X 24 – монотерапия метформином,
- X 25 – комбинированная таблетированная сахароснижающая терапия,
- X 26 – терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП4),
- X 27 – терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1),

X 28 – терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2),

X 29 – применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии,

X 30 – применение инсулина средней продолжительности действия в составе сахароснижающей терапии,

X 31 – применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии,

X 32 – комбинированная инсулинотерапия,

X 33 – наличие хронической сердечной недостаточности ФК II и более по NYHA.

Для установления степени влияния этих переменных на зависимую переменную в табличном процессоре Excel были вычислены соответствующие коэффициенты парной корреляции (из-за большого размера таблица с этими коэффициентами не приводится). Очевидно, что для включения в регрессионную модель необходимо рассматривать только те независимые переменные, которые имеют значимый коэффициент корреляции с зависимой переменной.

Определим такое критическое значения r_{XY}^* , что все коэффициенты корреляции r_{XY} , удовлетворяющие условию (формула 4), будут являться значимыми:

$$|r_{XY}| \geq |r_{XY}^*|. \quad (4)$$

Для этого необходимо решить нелинейное уравнение (5):

$$\frac{r_{XY}^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{XY}^2}} = t(1-\alpha, n-2). \quad (5)$$

При объеме выборки $n=115$ квантиль распределения Стьюдента $t(1-0.05, 115-2)=1.87$. Тогда уравнение (6) приобретает вид:

$$\frac{r_{XY}^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{XY}^2}} = 1.87 \quad (6)$$

Решая это уравнение с использованием табличного процессора Excel, получаем $r_{xy}^* = 0.173$. Таким образом, из неравенства (4) следует, что коэффициенты корреляции, которые по абсолютной величине больше значения 0,173 являются значимыми. Этому условию удовлетворяют коэффициенты корреляции зависимой переменной со следующими независимыми переменными:

X 1 – пол пациента,

X 9 – ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м²,

X 10 – диабетическая ретинопатия,

X 11 – верифицированная периферическая полинейропатия,

X 13 – курение сигарет 1 пачка и более,

X 23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии,

X 29 – применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии,

X 31 – применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии.

На рисунке 2 приведен скан-копия таблицы Excel с коэффициентами парной корреляции, из второго столбца которой видно, что коэффициенты корреляции этих независимых переменных с зависимой переменной больше 0,173, т. е. они являются значимыми.

	y	X1	x9	x10	x11	x13	x23	x29	x31
y	1								
X1	-0,242	1,000							
x9	0,270	0,026	1,000						
x10	0,428	-0,198	0,347	1,000					
x11	0,233	0,110	0,052	0,322	1,000				
x13	-0,231	0,260	0,051	-0,076	-0,019	1			
x23	0,288	-0,037	0,148	0,112	-0,085	0,003	1,000		
x29	0,377	-0,144	0,199	0,250	0,021	-0,031	0,095	1,000	
x31	0,365	-0,077	0,041	0,269	0,048	0,074	0,174	0,279	1,000

Рисунок 2 – Таблица коэффициентов парной корреляции

Таким образом, первое условие построения регрессионной модели выполнено. Перейдем к проверке второго условия, а именно: слабой коррелированности независимых переменных между собой. Заметим, что если между какими либо двумя независимыми переменными коэффициент парной корреляции по модулю больше некоторого порогового значения (например, 0.7), то введение этих двух переменных в модель приводит к появлению мультиколлинеарности регрессионной модели [10], что очень отрицательно сказывается на качестве построенной модели. Однако анализ таблицы на рисунке 2 показывает, что среди отобранных независимых переменных отсутствуют пары переменных с коэффициентом корреляции больше 0,7. Максимальный коэффициент 0,347 между переменными X_9 и X_{10} . Поэтому отобранные независимые переменные включаются в линейную множественную регрессию, которая имеет вид (формула 7):

$$\begin{aligned} Y &= \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{23} X_{23} + \beta_{29} X_{29} + \beta_{31} X_{31} + \varepsilon = \\ &= f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23}) + \varepsilon, \end{aligned} \quad (7)$$

где β_j – неизвестные коэффициенты;

ε – ошибка модели, отражающая случайные погрешности, которые могут обусловлены несколькими причинами (например, ошибками регистрации значений зависимой переменной, индивидуальными особенностями конкретного пациента и т. д.).

Неизвестную функцию восьми переменных называют функцией регрессии (8).

$$\begin{aligned} f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23}) &= \\ &= \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{23} X_{23} + \beta_{29} X_{29} + \beta_{31} X_{31} \end{aligned} \quad (8)$$

Будем предполагать, что ошибка модели ε имеет математическое ожидание (среднее значение) равное нулю и дисперсию σ_ε^2 . Таким образом, нужно оценить неизвестные коэффициенты β_j и неизвестную функцию регрессии по заданной

пространственной выборке, которая представлена таблицей, содержащей наблюдаемые значения зависимой переменной и наблюдаемые значения отобранных независимых переменных (таблица 3, в которой для примера приведены несколько первых строк пространственной выборки).

Таблица 3 – Пространственная выборка

Y	X1	X9	X10	X11	X13	X23	X29	X31
13	1	0	1	1	1	2	0	0
4	1	1	1	1	1	2	0	0
...

Кодировка значений независимых переменных в этой таблице осуществлялась следующим образом:

X 1 – пол пациента, принимает значение 1 для пациентов мужского пола, 0 – для женского пола;

X 9 – ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м², принимает значение 1 при наличии ХБП, 0 – при отсутствии;

X 10 – диабетическая ретинопатия, принимает значение 1 при наличии ретинопатии, 0 – при отсутствии;

X 11 – верифицированная периферическая полинейропатия, принимает значение 1 при наличии полинейропатии, 0 – при отсутствии;

X 13 – курение сигарет 1 пачка и более, принимает значение 1 если пациент курит сигареты по 1 пачке в сутки и более, 0 – не курит;

X 23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, принимает значение 0 – если однососудистое поражение, 1 – двухсосудистое поражение, 2 – многососудистое поражение;

X 29 – применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, принимает значение 1 при наличии инсулина короткого действия в терапии, 0 – при отсутствии;

X 31 – применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии, принимает значение 1 при наличии инсулина длительного действия в терапии, 0 – при отсутствии.

Перейдем к вычислению оценок для составляющих регрессионной модели (7).

3.2.2 Оценивание функции регрессии и коэффициентов регрессионной модели

Обозначим оценку для коэффициента β_j как b_j , а оценку для неизвестной функции регрессии $f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23})$ (см. формулу 8) как выборочное уравнение регрессии (9) вида:

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_9x_9 + b_{10}x_{10} + b_{11}x_{11} + b_{13}x_{13} + b_{23}x_{23} + b_{29}x_{29} + b_{31}x_{31}. \quad (9)$$

Очевидно, что для вычисления этих оценок желательно использовать такой метод оценивания, который бы обеспечивал максимальную точность. При справедливости сделанных выше предположениях о шуме модели таким алгоритмом является метод наименьших квадратов (МНК). Оценки b_j вычисляются из условия минимума функционала МНК вида (формула 10):

$$F(b) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2, \quad (10)$$

где \hat{y}_i – прогнозное значение зависимой переменной, вычисленное по уравнению регрессии (9) при подстановке в него значений независимых переменных i -го пациента.

Для численной реализации МНК с данными нашей пространственной выборки обратимся к режиму *регрессия* табличного процессора Excel [10]. Вычисленные коэффициенты b_j показаны на рисунке 3.

	Коэффициенты
Y-пересечение	-0,91
x1	-1,60
x9	2,05
x10	2,01
x11	4,93
x13	-1,83
x23	2,10
x29	4,26
x31	4,04

Рисунок 3 – Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии

При вычисленных коэффициентах b_j уравнение регрессии принимает конкретный вид (уравнение 11):

$$\hat{y} = -0.91 - 1.60x_1 + 2.05x_9 + 2.01x_{10} + 4.93x_{11} - 1.83x_{13} + 2.10x_{23} + 4.26x_{29} + 4.04x_{31}. \quad (11)$$

Так как коэффициенты b_j вычисляются через случайные значения зависимой переменной, то коэффициенты b_j являются случайными величинами, значения которых могут меняться от одной пространственной выборки к другой. В теории регрессионного анализа показано, что при выполнении сделанных предположений о шуме модели, оценки МНК являются несмещенными, т. е. их математическое ожидание $M(b_j) = \beta_j$ – неизвестному коэффициенту и имеют наименьшую дисперсию (т. е. наименьший разброс) в классе линейных несмещенных оценок, т. е. являются самыми точными оценками в этом классе. Уравнение регрессии (11) является несмещенной оценкой для неизвестной функции регрессии (8) и поэтому может использоваться для прогнозирования *среднего значения* длительности времени до наступления инфаркта миокарда при подстановке в него значений зависимых переменных конкретного пациента.

3.2.3 Верификация построенной регрессионной модели

Верификацию (проверку) построенного уравнения регрессии начнем с интегральных характеристик, определяющих прогнозные качества уравнения регрессии. Основной характеристикой является коэффициент детерминации R^2 , показывающий долю изменения зависимой переменной при изменении значений независимых переменных. Этот коэффициент меняется в пределах от 0 до 1. Значения близкие к единице говорят о хорошем прогнозном качестве построенной модели. На рисунке 4 в строке под номером 2 (подпись *R-квадрат*) приведено вычисленное значение $R^2 = 0.815$. Это означает, что на 81,5 % зависимая переменная обусловлена изменением независимых переменных, а на 18,5 % изменяется под влиянием ошибки модели.

Регрессионная статистика		
1	Множественный R	0,903
2	R-квадрат	0,815
3	Нормированный R-квадрат	0,793
4	Стандартная ошибка	3,342
5	Наблюдения	115

Рисунок 4 – Прогнозные характеристики регрессионной модели

К сожалению, характеристика R^2 не учитывает сложность построенной модели, которую характеризуют как количество m вычисляемых коэффициентов модели. Для такого учета вводится приведенный коэффициент детерминации \hat{R}^2 , который уменьшается при увеличении числа коэффициентов. В таблице рисунка 4 (строка номер 3) вычислено значение $\hat{R}^2 = 0.793$. Кроме этого проведенные расчеты показали, что уравнение (11) является значимым с уровнем значимости 0.05. Все это позволяет сделать вывод о хорошей прогнозной точности построенного уравнения регрессии (11).

Перейдем к анализу точности вычисленных оценок b_j . В режиме *регрессия* для каждого коэффициента вычисляется характеристика, которая называется Р-значение. Если эта величина меньше уровня значимости (обычно 0,05), то такой коэффициент регрессии является значимым, и он должен присутствовать в уравнении регрессии перед соответствующей независимой переменной. На рисунке 5 приведена таблица Р-значений для вычисленных коэффициентов. Анализ этой таблицы показывает, что незначимым коэффициентом является один коэффициент b_0 и поэтому его исключаем из уравнения регрессии. Новое уравнение регрессии (12) принимает вид:

$$\hat{y} = -1.60x_1 + 2.05x_9 + 2.01x_{10} + 4.93x_{11} - 1.83x_{13} + 2.10x_{23} + 4.26x_{29} + 4.04x_{31}. \quad (12)$$

	<i>Коэффициенты</i>	<i>Р-Значение</i>
<i>Y-пересечение</i>	-0,91	0,435
<i>x1</i>	-1,60	0,043
<i>x9</i>	2,05	0,036
<i>x10</i>	2,01	0,038
<i>x11</i>	4,93	0,000
<i>x13</i>	-1,83	0,047
<i>x23</i>	2,10	0,001
<i>x29</i>	4,26	0,011
<i>x31</i>	4,04	0,008

Рисунок 5 – Таблица Р-значений вычисленных коэффициентов

Одним из критериев полноты учета независимых переменных является графический анализ остатков регрессионной модели. Остатком модели в i -м наблюдении является величина $e_i = y_i - \hat{y}_i, i = 1, \dots, n$. Если модель полная (т.е. учтены все значимые независимые переменные), то остатки модели являются случайными величинами с чередующимися положительными и отрицательными значениями. По уравнению регрессии (12) были вычислены прогнозные значения $\hat{y}_i, i = 1, \dots, 115$, а затем $e_i = y_i - \hat{y}_i, i = 1, \dots, 115$. График остатков приведен на рисунке 6. Анализ показывает случайный характер остатков модели с чередующимися положительными и отрицательными значениями, что говорит об отсутствии в

модели систематических ошибок, вызванных не учётом каких-либо независимых переменных, оказывающих значимое влияние на зависимую переменную.



Рисунок 6 – График остатков регрессионной модели

Для проверки прогнозных свойств построенного уравнения регрессии было выполнено следующее исследование: была сформирована контрольная группа из 17 пациентов, данные которых не использовались при вычислении коэффициентов уравнения регрессии и затем по данным этих пациентов были вычислены прогнозные значения зависимой переменной. На рисунке 7 приведены наблюдаемые и прогнозные значения зависимой переменной, а также остатки, равные разности между этими двумя значениями.

Порядковый номер пациента	Наблюдаемое значение Y	Прогнозное значение Y	Остаток
1	12	15,97	-3,97
2	20	17,24	2,76
3	7	8,99	-1,99
4	6	5,11	0,89
5	12	13,30	-1,30
6	12	17,46	-5,46
7	9	5,57	3,43
8	12	11,60	0,40
9	10	13,20	-3,20
10	16	13,20	2,80
11	5	2,84	2,16
12	4	5,72	-1,72
13	12	11,81	0,19
14	20	17,46	2,54
15	5	7,77	-2,77
16	5	3,61	1,39
17	1	1,51	-0,51

Рисунок 7 – Таблица прогнозных значений в контрольной группе

На рисунке 8 показан график остатков, вычисленных для контрольной группы. Заметим, что величина остатков согласуется со значением оценки среднеквадратического отклонения (на рисунке 4 – строка 4) $\hat{\sigma}_\varepsilon = 3.342$, т. е. по модулю величина остатков не превосходит величины $2\hat{\sigma}_\varepsilon = 6.684$.



Рисунок 8 – График остатков в контрольной группе

Таким образом, выполненный анализ характеристик построенной регрессии дает основания сделать вывод о хорошем точностном качестве построенной модели и принять уравнение регрессии (12) для решения задач анализа и прогнозирования исследуемого процесса.

3.2.4 Калькулятор прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

Вычисление прогнозного значения длительности жизни до наступления ИМ в соответствии с уравнением регрессии (12) было запрограммировано в табличном процессоре Excel. Интерфейс вычислений представлен на рисунке 9. Пользователю необходимо ввести в ячейки D3-D10 соответствующие значения независимых переменных конкретного пациента и вычисленное среднее значение длительности жизни в годах до наступления ИМ выводится в ячейке D13.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Коэффициенты модели	Обозначение переменных	Значение переменных			
3		-1,6	x1	0			
4		2,05	x9	1			
5		2,01	x10	1			
6		4,93	x11	1			
7		-1,83	x13	0			
8		2,1	x23	2			
9		4,26	x29	0			
10		4,04	x31	1			
11		Прогнозное среднее значение срока наступления ИМ					
12		(в годах)			17,23		
13							
14							

Рисунок 9 – Интерфейс вычисления прогнозного значения

Для иллюстрации работы разработанного калькулятора были введены данные реального пациента и было вычислено прогнозное значение 17,23 (см. рисунок 9). У этого пациента срок до наступления ИМ был равен 20 лет, что соответствует хорошей точности прогнозирования.

3.3 Госпитальные и годовые исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

3.3.1 Госпитальные исходы острого инфаркта в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Анализ госпитальных и годовых исходов проводился путем сравнения основной группы с группой сравнения. Основная группа, как сказано выше, представлена 115 пациентами (55 мужчин, 60 женщин) с ОИМ и СД 2-го типа, группа сравнения 116 пациентов (60 мужчин, 56 женщин) с ОИМ без сопутствующего СД 2-го типа. Средний возраст больных в основной группе ($63,2 \pm 5,3$) лет, женщин ($64,3 \pm 4,9$) лет, мужчин ($62,3 \pm 5,5$) лет. Средний возраст пациентов в группе сравнения ($63,6 \pm 5,4$) лет, женщин ($65,2 \pm 5,7$) лет, мужчин ($62,1 \pm 4,2$) лет. В таблице 4 приведены данные о течение госпитального периода острого ИМ.

Таблица 4 – Течение острого ИМ у пациентов с СД 2-го типа в госпитальном периоде

Показатель	Основная группа (ОИМ+СД 2-го типа) (n = 115)		Группа сравнения (ОИМ без СД 2-го типа) (n = 116)		p
	n	%	N	%	
Госпитальная летальность	3	2,6	3	2,6	0,99
Возраст умерших пациентов (M ± SD)	$63,0 \pm 3,3$	—	$66,7 \pm 4,4$	—	0,50
Killip 2–4 класса	20	17,4	17	14,6	0,57
Фибрилляция желудочков	4	3,5	3	2,6	0,69
Передняя локализация инфаркта миокарда	54	46,9	34	29,3	0,01*

Показатель	Основная группа (ОИМ+СД 2-го типа) (n = 115)		Группа сравнения (ОИМ без СД 2-го типа) (n = 116)		p
	n	%	N	%	
Однососудистое поражение коронарных артерий по данным КАГ	14	12,2	51	44,0	< 0,001*
Поражение 2 и более коронарных артерий по данным КАГ	101	87,8	65	56,0	< 0,001*
Примечание: * (статистически значимые отличия); p – значение					

Были проанализированы «конечные точки» госпитального периода у пациентов с ОИМ. Выявлено 3 случая госпитальной летальности в основной группе и 3 случая в группе сравнения (2,6 % и 2,6 %, $p = 0,99$). Средний возраст умерших больных в основной группе составил $63,0 \pm 3,3$ лет, в группе сравнения $66,7 \pm 4,4$ лет ($p = 0,50$).

Проведена оценка тяжести течения ОИМ в госпитальном периоде. ОСН по Killip 2–4 класса в основной группе отмечается в 17,4 % случаев, в группе сравнения в 14,6 % случаев ($p = 0,57$). Развитие фибрилляции предсердий в основной группе встречалось в 3,5 % случаев, в группе сравнения в 2,6 % случаев ($p = 0,69$). Острая почечная недостаточность развивалась у 5 пациентов с ОИМ и СД 2-го типа (4,3 %), у пациентов без СД 2-го типа развитие ОПН не было зафиксировано ($p = 0,02$). Передняя локализация инфаркта миокарда, которая, как известно, ассоциирована с более тяжелым течением ОИМ, в основной группе встречается в 46,9 % случаев, в группе сравнения в 29,3 % случаев ($p = 0,01$). Многососудистое поражение коронарного русла в основной группе представлено чаще, чем в группе сравнения (87,8 % против 56,0 %, $p < 0,001$).

Таким образом, статистически значимо в группе пациентов с СД 2-го типа чаще отмечалось передняя локализация ИМ ($p = 0,01$), многососудистое поражение коронарного русла ($p < 0,001$) и частота развития острой почечной

недостаточности ($p = 0,02$).

3.3.2 Годичные исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Годичные исходы («конечные точки») ИМ при СД 2-го типа были оценены у 112 пациентов (3 больных умерло в стационаре во время госпитализации). Период наблюдения составил 12 месяцев. За период наблюдения было зарегистрировано 26 случаев повторных госпитализаций по поводу коронарной ишемии (23,2 %), 30 случаев коронарной реваскуляризации (экстренной и плановой) (27,2 %), 1 случай некоронарной реваскуляризации (0,9 %), 2 случая ОНМК (1,8 %), 3 случая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (2,7 %), 14 случаев сердечно-сосудистой смерти (12,5 %). У нескольких больных наблюдалось сочетание нескольких «конечных точек». Таким образом, в группу благоприятного прогноза вошли 69 пациентов, в группу неблагоприятного прогноза вошли 43 пациентов (таблица 5).

Таблица 5 – Клинико-демографические показатели годового прогноза пациентов с ИМ в сочетании с СД 2-го типа

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 69)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 43)		p
	n	%	n	%	
Мужчины/женщины	34/35	49,3/50,7	18/25	41,9/58,1	0,45
Средний возраст, (M ± SD)	63,4 ± 5,5	—	65,9 ± 14,7	—	0,87
Средняя длительность СД 2-го типа (M ± SD)	10,4 ± 5,5	—	11,3 ± 5,3	—	0,90
ИБС в анамнезе	36	52,2	37	86,0	< 0,001*
Коронарная реваскуляризация (ЧКВ+АКШ) в анамнезе	15	21,7	11	25,6	0,64

Показатель	Группа благоприятного прогноза (n = 69)		Группа неблагоприятного прогноза (n = 43)		p
	n	%	n	%	
Гипертоническая болезнь (ГБ)	67	97,1	43	100	0,26
Наличие ХСН ФК II-IV по NYHA	57	84,1	41	95,3	0,048*
Стеноз брахиоцефальных артерий	3	4,3	7	16,3	0,03*
Стеноз периферических артерий	9	13,0	10	23,3	0,16
ХБП 3а-4 ст. (СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м ²)	28	40,6	35	81,4	< 0,001*
Диабетическая ретинопатия	33	47,8	28	65,1	0,07
Периферическая полинейропатия	64	93,7	41	95,3	0,58
Синдром диабетической стопы	1	1,4	2	4,7	0,31
Курение сигарет 1 пачка и более	35	50,7	19	44,2	0,50
Ожирение 1-3 степени	45	65,2	19	44,2	0,03*
Индекс массы тела (ИМТ) в кг/м ² (M ± SD)	31,0 ± 4,3	—	31,1 ± 4,0	—	0,98
Killip 2-4 класса	9	13,0	11	25,6	0,09
Фибрилляция желудочков	1	1,4	3	7,0	0,13
Передняя локализация инфаркта миокарда	25	36,2	29	67,4	0,002*
Многососудистое поражение по данным КАГ	56	81,2	41	95,3	0,03*
Примечание: * (статистически значимые отличия); p – значение					

В таблице 5 приведены часть показателей, взятые в 1–2 этапы исследования: ИБС и коронарная реваскуляризация в анамнезе, развитие фибрилляции желудочков, многососудистое поражение коронарного русла по данным КАГ, передняя локализация ИМ. Остальная часть показателей зафиксированные на 3-м этапе исследования: возраст пациентов, длительность СД 2-го типа, ХСН ФК II–IV по NYHA, частота ГБ, стеноза брахиоцефальных и периферических артерий, ХБП, ретинопатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, курения, ожирения, также средний показатель ИМТ.

В группе благоприятного исхода: выявлено 34 мужчины, 35 женщин, средний возраст пациентов составил $(63,4 \pm 5,5)$ лет, длительность СД 2-го типа $(10,4 \pm 5,5)$ лет. В группе неблагоприятного исхода: 18 мужчин и 25 женщин, средний возраст $(65,9 \pm 14,7)$ лет, длительность СД $(11,3 \pm 5,3)$ лет.

Проанализировали факторы, которые повышали вероятность неблагоприятного годовичного прогноза ИМ у пациентов с СД 2-го типа. Расчет статистически значимой разницы проводился при помощи метода отношения шансов, t-критерия Стьюдента, хи-квадрата по Пирсону, точного критерия Фишера.

Выявлено, что увеличивают риск неблагоприятного прогноза: 1) наличие в анамнезе ИБС (ОШ = 5,653; 95 % ДИ 2,114–5,114; $p \leq 0,001$); 2) ХСН II–IV ФК по NYHA (ОШ = 4,316; 95 % ДИ 0,916–20,330, $p = 0,048$); 3) многососудистый характер поражения коронарного русла (ОШ = 4,759; 95 % ДИ 1,018–22,248; $p = 0,032$); 4) передняя локализация ИМ (ОШ = 3,646; 95 % ДИ 1,630–8,156; $p = 0,01$); 5) стеноз БЦА (ОШ = 4,278; 95 % ДИ 1,042–17,559; $p = 0,031$); 6) ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м² (ОШ = 6,406; 95 % ДИ 2,589–15,852; $p \leq 0,01$); 7) ожирение 1–3 степени (ОШ = 2,368; 95 % ДИ 1,086–5,164; $p = 0,029$).

Таким образом, факт наличия в анамнезе ИБС, ХСН II и выше ФК, многососудистый характер поражения артерий коронарного русла, передняя локализация ИМ, стеноз БЦА, ХБП с СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м², ожирение ухудшают течение постинфарктного периода и увеличивают риск

неблагоприятного прогноза. В таблице 6 представлены данные по «конечным точкам» в основной группе и группе сравнения.

Таблица 6 – «Конечные точки» в группе пациентов с ИМ в сочетании с СД 2-го типа и группе больных ИМ без СД 2-го типа

Показатель	Основная группа (ОИМ+СД 2-го типа) (n = 112)		Группа сравнения (ОИМ без СД 2-го типа) (n = 113)		p
	n	%	n	%	
Случаи сердечно-сосудистой смерти	14	12,5	2	1,9	0,002*
Повторные госпитализаций по поводу коронарной ишемии	26	23,2	14	12,9	0,03*
Коронарная реваскуляризация (плановая и экстренная)	30	27,2	25	22,1	0,42
Некоронарная реваскуляризация	1	0,9	0	0	0,32
Госпитализации по поводу декомпенсации ХСН	3	2,7	2	1,8	0,64
Острое нарушение мозгового кровообращения	2	1,8	0	0	0,15
Примечание: * (статистически значимые отличия); p – значение					

Выявлено: 1) частота развития сердечно-сосудистой смерти в основной группе в 7,9 раз выше, по сравнению с группой сравнения (ОШ = 7,929; 95 % ДИ 1,758–35,758; p = 0,002); 2) повторные госпитализации по поводу коронарной ишемии в группе пациентов с ИМ и СД 2-го типа отмечались в 2,1 раз чаще по сравнению с пациентами без СД 2-го типа (ОШ = 2,138; 95 % ДИ 1,050–4,353; p = 0,034); 3) по частоте плановой и экстренной коронарной реваскуляризации статистически достоверной разницы между группами не получено (ОШ = 1,288; 95 % ДИ 0,700–2,370; p = 0,416); 4) по частоте госпитализации по поводу

декомпенсации ХСН статистически достоверной разницы не получено (ОШ = 1,528; 95 % ДИ 0,250–9,321; $p = 0,644$); 5) по частоте некоронарная реваскуляризация, частоте развития ОНМК статистически достоверной разницы между группами не получено ($p = 0,32$, $p = 0,15$, соответственно).

Таким образом, наличие СД 2-го типа статистически значимо увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти, частоты госпитализации по поводу коронарной ишемии, что обуславливает неблагоприятный отдаленный исход ИМ у больных СД 2-го типа.

3.4 Молекулярно-генетические маркеры риска инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

В диссертационном исследовании проведено реплицирование молекулярно-генетических маркеров, которые по данным GWAS взаимосвязаны с СД 2-го типа и ИМ. В качестве маркеров выбраны два полиморфизма: rs11212617 гена ATM, полиморфизм rs2464196 гена HNF1A.

Ген HNF1A (ген ядерного фактора гепатоцитов 1a), локализован на хромосоме 12 в положении 12q24.31, кодирует транскрипционный фактор гепатоцитов 1A. Ген ATM (ген серин/тирозин киназа, по-другому атаксии-телеангиоэктазии), картирован на хромосоме 11 в положении 11q22.3, кодирует одноименный белок.

Сначала проводили анализ частоты генотипов и аллелей выбранных ОНП в обеих группах (основная группа и группа сравнения), соответствие частоты равновесию Харди-Вайберга. Затем сравнивали частоты генотипов и аллелей в группе с ИМ и СД 2-го типа и в группе с ИМ без СД 2-го типа, используя таблицы сопряженности с критерием хи-квадрата по Пирсону. Дополнительно вышеописанный анализ проводился в группах, разделенных по гендерной принадлежности. В таблице 7 представлен перечень 6 генотипов исследованных полиморфизмов.

Таблица 7 – Молекулярно-генетические маркеры

Ген	Номер ОНП в международной классификации	Генотип
HNF1A	rs2464196	A/A
		A/G
		G/G
ATM	rs11212617	A/A
		A/C
		C/C

Далее приведена таблица 8, в которой представлены частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A в группе с ИМ и СД 2-го типа и группе с ИМ без СД 2-го типа.

Таблица 8 – Частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A

Генотипы полиморфизма rs2464196 гена HNF1A	Без разделения по полу, n/%		Женщины n/%		Мужчины n/%	
	Основная группа, n/%	Группа сравнения, n/%	Основная группа, n/%	Группа сравнения, n/%	Основная группа, n/%	Группа сравнения, n/%
AA	17/14,8	6/5,2	9/15,0	1/1,8	8/14,5	5/8,3
AG	42/36,5	44/37,9	21/35,0	23/41,1	21/38,2	21/35,0
GG	56/48,7	66/56,9	30/50,0	32/57,1	26/47,3	34/56,7
Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм.						

Частота генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A в основной группе по сравнению с группой сравнения без разделения по полу составляет: 1) генотип AA 14,8 % против 5,2 % ($p = 0,015$); 2) генотип AC 36,5 % против 37,9 % ($p = 0,825$); 3) генотип CC 48,7 % против 56,9 % ($p = 0,212$). На основании представленных данных можно сделать вывод, что, в основной группе частота генотипа AA rs2464196 выше по сравнению с группой сравнения (14,8 % против 5,2 %, $p = 0,015$). При анализе частот генотипов AG и GG полиморфизма

rs2464196 гена HNF1A достоверных различий не было выявлено. Затем провели оценку частоты генотипов ОНП rs2464196 в обеих группах с учетом половой принадлежности. У мужчин получены следующие результаты: 1) частота генотипа AA 14,5 % против 8,3 % ($p = 0,294$); 2) частота генотипа AG 38,2 % против 35,0 % ($p = 0,724$); 3) частота генотипа GG 47,3 % против 56,7 % ($p = 0,182$). У женщин: 1) частота генотипа AA составляет 15,0 % против 1,8 % ($p = 0,012$); 2) частота генотипа AG составляет 35,0 % против 41,1 % ($p = 0,453$); 3) частота генотипа GG составляет 50,0 % против 51,7 % ($p = 0,441$). Соответственно, при разделении по полу достоверные различия сохранялись только в группе женщин для генотипа AA (15,0 % против 1,8 % $p = 0,012$) (таблица 8).

Частота генотипов rs11212617 гена ATM в основной группе по сравнению с группой сравнения без разделения по половому признаку составляет: 1) генотип AA 39,1 % против 31,1 % ($p = 0,198$); 2) генотип AC 45,2 % против 44,8 % ($p = 0,953$); 3) генотип CC 15,7 % против 24,1 % ($p = 0,107$). Далее была проведена оценка частоты генотипов rs11212617 в группе больных с ИМ и СД 2-го типа по сравнению с группой пациентов с ИМ без СД 2-го типа с разделением по полу. В подгруппе мужчин частота генотипов ОНП rs11212617 получилась следующая: 1) генотип AA 41,8 % против 31,7 % ($p = 0,259$); 2) генотип AC 40,0 % против 53,3 % ($p = 0,153$); 3) генотип CC 18,2 % против 15,0 % ($p = 0,647$). В подгруппе женщин частота генотипов ОНП rs11212617 составила: 1) генотип AA 36,7 % против 30,4 % ($p = 0,473$); 2) генотип AC 50,0 % против 35,7 % ($p = 0,121$); 3) генотип CC 13,3 % против 33,9 % ($p = 0,009$). Таким образом, оценка частоты генотипов полиморфизма rs11212617 гена ATM в основной группе и группе сравнения, без разделения и с разделением по гендерному признаку анализируемых групп, показала достоверные различия только у женщин для генотипа CC (13,3 % против 33,9 %, $p = 0,009$) (таблица 9).

Таблица 9 – Частоты генотипов полиморфизма rs11212617 гена АТМ

Генотипы полиморфизма rs11212617 гена АТМ	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
АА	45/39,1	36/31,1	22/36,7	17/30,4	23/41,8	19/31,7
АС	52/45,2	52/44,8	30/50,0	20/35,7	22/40,0	32/53,3
СС	18/15,7	28/24,1	8/13,3	19/33,9	10/18,2	9/15,0

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм.

Далее с целью оценки ассоциации полиморфизмов с ИМ у пациентов с СД 2-го типа применена методика отношения шансов (ОШ) по авторскому калькулятору, принцип работы, которого был изложен в ранее опубликованной нами статье [12].

При расчете ОШ полиморфизма rs2464196 гена HNF1A и rs11212617 гена АТМ в основной группе и группе сравнения без разделения по полу выявлено, что носительство генотипа АА полиморфизма rs2464196 гена HNF1A ассоциировано с повышенной частотой развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа в 3,18 раз (95 % ДИ 1,206–8,387, $p = 0,015$). Анализ других генотипов полиморфизма rs2464196 и rs11212617 в обеих группах без разделения по полу не показал достоверных результатов (таблица 10).

Таблица 10 – Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ИМ у пациентов с СД 2-го типа без разделения по полу

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
HNF1A	rs2464196	AA	3,180	1,206–8,387	0,015
		AG	0,941	0,552–1,605	0,825
		GG	0,719	0,428–1,208	0,212
ATM	rs11212617	AA	1,429	0,830–2,459	0,197
		AC	1,016	0,605–1,706	0,953
		CC	0,583	0,302–1,127	0,106

Примечание: ОНП – номер полиморфизма в международной классификации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

Далее провели расчет ОШ для каждого полиморфизма изучаемых генов отдельно в группе мужчин и женщин. Генотипы AA, AG, GG полиморфизма rs2464196 гена HNF1A не показали статистически значимой ассоциации с ИМ у пациентов с СД 2-го типа в группе мужчин (таблица 11).

Таблица 11 – Ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с ОИМ и СД 2-го типа у мужчин

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
HNF1A	rs2464196	AA	1,872	0,573–6,113	0,293
		AG	1,147	0,537–2,452	0,723
		GG	0,686	0,329–1,431	0,314

Примечание: ОНП – номер полиморфизма в международной классификации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

В группе женщин при расчете ОШ была выявлена ассоциация генотипа AA с ИМ, а именно наличие генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена HNF1A в 9,7

раз чаще встречается в группе пациентов с ИМ и СД 2-го типа, по сравнению с группой сравнения (ОШ = 9,706; 95 % ДИ 1,188–79,325; $p = 0,011$) (таблица 12).

Таблица 12 – Ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с ОИМ и СД 2-го типа у женщин

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
HNF1A	rs2464196	AA	9,706	1,188–79,325	0,011
		AG	0,773	0,364–1,638	0,501
		GG	0,750	0,361–1,560	0,441
Примечание: ОНП – номер полиморфизма в международной классификации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.					

Далее аналогичный подход был применен к ОНП rs11212617 гена ATM. При расчете ОШ для полиморфизма rs11212617 у мужчин значимых различий не выявлено (таблица 13).

Таблица 13 – Ассоциации полиморфизма rs11212617 гена ATM с ИМ и СД 2-го типа у мужчин

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
ATM	rs11212617	AA	1,551	0,723–3,328	0,259
		AC	0,583	0,278–1,223	0,152
		CC	1,259	0,470–3,375	0,646
Примечание: ОНП – номер полиморфизма в международной классификации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.					

При оценке ОШ в подгруппе женщин выявлена условно протективная роль генотипа CC в отношении риска развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа (ОШ = 0,300; 95 % ДИ 0,119–0,757; $p = 0,009$) (таблица 14).

Таблица 14 – Ассоциации полиморфизма rs11212617 гена ATM с ИМ и СД 2-го типа у женщин

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
ATM	rs11212617	AA	1,328	0,612–2,882	0,472
		AC	1,800	0,855–3,791	0,121
		CC	0,300	0,119–0,757	0,009
Примечание: ОНП – номер полиморфизма в международной классификации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.					

Следующим этапом мы провели оценку частоты аллелей полиморфизма rs2464196 гена HNF1A в основной группе и группе сравнения без и с разделением по полу. Затем провели расчет ОШ. Выявлено, что частота аллели А в основной группе по сравнению с группой сравнения составляет 33,0 % против 24,1 %, аллели G 67,0 % против 75,9 %, $p = 0,035$ (таблица 15). При расчете ОШ выявлена ассоциация аллели А с развитием ИМ в сочетании СД 2-го типа, а именно наличие аллели А в 1,551 раза чаще встречается в данной группе по сравнению с группой сравнения (ОШ = 1,551; 95 % ДИ 1,032–2,331; $p = 0,034$), соответственно наличие аллели G, наоборот, выполняет условно протективную роль (ОШ = 0,645; 95 % ДИ 0,431–0,970; $p = 0,034$). При разделении по полу не были получены статистически значимые результаты, вероятно в виду относительно не большой выборки.

Таблица 15 – Частоты аллелей полиморфизма rs2464196 гена HNF1A

Полиморфизм rs2464196 гена HNF1A	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
Аллель А	76/33,0	56/24,1	39/32,5	25/22,3	37/33,6	31/25,8
Аллель G	154/67,0	176/75,9	81/67,5	87/77,7	73/66,4	89/74,2

Далее проведена оценка частоты встречаемости и расчет ОШ для аллели А и С полиморфизма rs11212617 гена АТМ. Выявлено, что частота аллели А в основной группе по сравнению с группой сравнения составляет 61,7 % против 53,4 %, аллели С 38,3 % против 46,6 %, $p = 0,072$ (таблица 16). При оценке ОШ без разведения по полу не были получены статистически значимые результаты (для аллели А: ОШ = 1,405; 95 % ДИ 0,970–2,036, для аллели С: ОШ = 0,712; 95 % ДИ 0,492–1,031; $p = 0,071$). При разделении по полу, выявлено, что наличие аллели А (ОШ = 1,728; 95 % ДИ 1,022–2,892) ассоциировано с повышенным риском развития ИМ у больных СД 2-го типа, при этом аллель С (ОШ = 0,579; 95 % ДИ 0,346–0,978; $p = 0,040$), наоборот, выполняет протективную функцию, в группе женщин. У мужчин статистической разницы не получено (аллель А: ОШ = 1,156; 95 % ДИ 0,682–1,954, аллель С: ОШ = 0,865; 95 % ДИ 0,512–1,466; $p = 0,590$).

Таблица 16 – Частоты аллелей полиморфизма rs11212617 гена АТМ

Полиморфизм rs11212617 гена АТМ	Без разделения по полу, n/%		Женщины, n/%		Мужчины, n/%	
	Основная группа, 115/100	Группа сравнения, 116/100	Основная группа, 60/100	Группа сравнения, 56/100	Основная группа, 55/100	Группа сравнения, 60/100
Аллель А	142/61,7	124/53,4	74/61,7	54/48,2	68/61,8	70/58,3
Аллель С	88/38,3	108/46,6	46/38,3	58/51,8	42/38,2	50/41,7

Итак, в настоящем диссертационном исследовании было проведено реплицирование данных GWAS в отношении двух полиморфизмов rs2464196 гена HNF1A и rs11212617 гена АТМ.

Оценка частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A в основной группе и группе сравнения без разделения по гендерному признаку, показала ассоциацию генотипа АА полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с повышенной вероятностью развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа в 3,18 раз (ОШ = 3,18; 95 % ДИ 1,206–8,387; $p = 0,015$). При разделении по полу

достоверные различия сохранились только в группе женщин, а именно носительство генотипа AA увеличивает риск развития ИМ в 9,7 раз (ОШ = 9,706; 95 % ДИ 1,188–79,325; $p = 0,011$). Стоит отметить, что у мужчин также наблюдается тенденция к ассоциации генотипа AA с повышенным риском ИМ, но достоверная статистическая значимость не была получена. При определении значимости аллелей изучаемых генотипов, выявлена что наличие аллели A в 1,5 раза увеличивает вероятность развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа, по сравнению с группой сравнения (ОШ = 1,551; 95 % ДИ 1,032–2,331; $p = 0,034$), соответственно наличие аллели G, наоборот, выполняет условно протективную роль (ОШ = 0,645; 95 % ДИ 0,431–0,970; $p = 0,034$). В отношении генотипа GG стоит уточнить, наблюдается протективная роль в основной группе без разделения по полу и с разделением по гендерному признаку, но не получена значимая достоверность данных, вероятно, в виду небольшой выборки пациентов.

При изучение ассоциации полиморфизма rs11212617 гена ATM с ИМ в сочетании с СД 2-го типа, выявлено: 1) генотип CC выполняет условно протективную роль в отношении развития ИМ у женщин с СД 2-го типа (ОШ = 0,300; 95 % ДИ 0,119–0,757; $p = 0,009$); 2) наличие аллели C (ОШ = 0,579; 95 % ДИ 0,346–0,978; $p = 0,040$) выполняет протективную функцию в отношении развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа в группе женщин, при этом наличие аллели A, наоборот, ассоциировано с повышенным риском развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа (ОШ = 1,728; 95 % ДИ 1,022–2,892; $p = 0,040$). Стоит отметить, что наблюдается тенденция ассоциации генотипа AA с повышенным риском и в общей группе и при разделении по полу, но статистической значимости не получено.

Полученные результаты, имеют большую ценность для кардиологии и диабетологии, тем не менее, эти данные нельзя полностью экстраполировать на российскую популяцию, для этого необходимо воспроизведение исследований на больших выборках, что является общепринятой практикой в исследованиях, посвященных генетической предрасположенности к развитию различных заболеваний.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В диссертационной работе проведен ретроспективный анализ основной группы пациентов на основании данных медицинской документации и медицинских информационных систем. Затем проведен анализ пациентов основной группы и группы сравнения в рамках госпитализации в Региональный сосудистый центр № 1 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» города Новосибирска по поводу ОИМ и проспективный анализ данных больных. Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев от момента включения пациентов в исследования во время госпитализации по поводу острого ИМ. Таким образом, исследование представлено открытым проспективным нерандомизированным когортным исследованием методом параллельных групп с дополнительным ретроспективным анализом. Основная группа пациентов представлена 115 больными с верифицированным диагнозом острого ИМ и СД 2-го типа. Группа сравнения – 116 пациентами с подтвержденным острым ИМ без сопутствующего СД 2-го типа. Средний возраст пациентов в основной группе составил $(63,2 \pm 5,3)$ лет, женщин $(64,3 \pm 4,9)$ лет, мужчин $(62,3 \pm 5,5)$ лет. В группе сравнения $(63,6 \pm 5,4)$ лет, женщин $(65,2 \pm 5,7)$ лет, мужчин $(62,1 \pm 4,2)$ лет.

Цель проведения ретроспективного анализа заключалась в выявлении основных факторов, которые играют роль в развитии острого ИМ у больных СД 2-го типа с построением регрессионной модели для прогнозирования времени, выраженного в годах, до момента развития ИМ у пациентов с СД 2-го типа.

Известно, что хорошая регрессионная модель должна включать в себя независимые переменные, которые удовлетворяют двум критериям: значимая корреляция с зависимой переменной и слабая корреляция между собой [10]. Нами было проанализировано более 100 факторов из анамнеза, клинικο-демографических, физикальных и лабораторно-инструментальных данных, медикаментозной и немедикаментозной терапии. Из 100 факторов для были отобраны следующие 33 фактора, которые наиболее коррелируют с СД 2-го типа

и сердечно-сосудистыми осложнениями: демографические данные (пол, возраст пациента), данные анамнеза (наличие ИБС, коронарной реваскуляризация, ГБ, ФП, ХСН II-IV ФК по NYHA, стеноз брахиоцефальных и периферических артерий, ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73м², диабетическая ретинопатия, периферическая полинейропатия, синдром диабетической стопы, сердечно-сосудистые факторы риска виде курения, ожирения с ИМТ, индексом талия/бедро), данные липидного профиля (уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), воспалительные маркеры (уровень СРБ), данные инструментальных методов обследования (ФВ ЛЖ, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по КАГ), данные по лечению (монотерапия метформином, комбинированная таблетированная терапия, отдельно каждый класс препаратов в составе сахароснижающей терапии).

Для установления степени влияния 33 факторов на зависимую переменную, в качестве которой была выбрана длительность СД 2-го типа до развития острого ИМ, были вычислены коэффициенты парной корреляции. Анализ показал, что значимая корреляция с зависимой переменной выявлена из 33 для 8 факторов: пол пациента, ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м², диабетическая ретинопатия, верифицированная периферическая полинейропатия, курение сигарет 1 пачка и более, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии. Для подтверждения соответствия выбранных переменных проведена оценка их корреляции между собой для исключения эффекта мультиколлинеарности, которая отрицательно сказывается на качестве построенной регрессионной модели. Анализ показал, что выбранные 8 переменных слабо коррелируют между собой, что дает право включать их в модель. Далее была проведена оценка функции регрессионной модели с помощью метода наименьших квадратов (МНК), который показал, что модель может использоваться для прогнозирования среднего значения длительности времени до наступления ИМ у пациентов с СД 2-го типа при

использовании в качестве зависимых переменных данные конкретного пациента. Далее проведена проверка регрессионной модели с помощью коэффициента детерминации, графического анализа остатков регрессионной модели. Проведенный анализ подтвердил хорошую точность и качество построенной математической модели. Для удобства использования модели в клинической практике уравнение регрессии было запрограммировано в табличном процессоре Excel под названием «Калькулятор прогнозирования срока наступления ИМ».

Из выше представленных 8 факторов, которые вошли в модель, только 3 не имеют прямого отношения к течению СД 2-го типа: мужской пол, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии и курение сигарет ≥ 1 пачки в сутки. Другие 5 факторов – ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м², диабетическая ретинопатия, верифицированная периферическая полинейропатия, применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии характеризуют главным образом тяжесть СД 2-го типа.

Рандомизированные клинические исследования, изучающие многофакторное воздействие известных факторов ССР у пациентов с СД 2-го типа, немногочисленны и несколько противоречивы. Представим наиболее значимые исследования, с учетом полученных в диссертационном исследовании, данных.

В исследовании, основанном на данных национального регистра диабета Швеции с 1998 по 2012 годы, проведена оценка риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от основных факторов ССР. В анализ были включены более 270 тыс. пациентов с СД 2-го типа и свыше 1,3 млн пациентов без СД 2-го типа в качестве группы контроля. Исследователи показали, что наиболее сильными предикторами фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов явились следующие факторы: курение сигарет, низкая физическая активность, систолическое артериальное давление (САД), уровень HbA_{1c} и ЛПНП в значениях, превышающих целевые диапазоны. Наиболее

значимыми предикторами развития ИМ в исследовании были повышение уровни HbA1c и ЛПНП, систолического АД, курение. Соответственно, при значениях HbA1C, ЛПНП, САД ниже целевого уровня, отсутствия факта курения отмечался более низкий риск развития ИМ. Тем не менее, показан высокий риск госпитализации по поводу декомпенсации ХСН среди больных, у которых все анализируемые факторы риска были в пределах целевых значений. Авторы показали, что повышенный ИМТ был больше других факторов связан с частотой госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Поскольку частота предожирения и ожирения у пациентов с СД 2-го типа выше, чем в общей популяции, это повлияло на частоту госпитализаций по поводу ХСН и также указывает на необходимость контроля массы тела у пациентов с СД 2-го типа. Еще одна деталь исследования: для пациентов с СД 2-го типа, у которых анализируемые факторы были в пределах целевого уровня, риск развития ИМ, ОНМК и смерти незначительно отличается от пациентов общей популяции (для риска развития ИМ ОШ = 0,84; 95 % ДИ 0,75–0,93; для ОНМК ОШ = 0,95; 95 % ДИ 0,84–1,07; для риска смерти ОШ = 1,06; 95 % ДИ 1,00–1,12). Это указывает на важность контроля соответствующих факторов ССР [184].

В другом исследовании по изучению факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа были получены интересные результаты. Работа представлена когортным исследованием, всего проанализированы данные 432 тыс. пациентов с СД 2-го типа и более 370 тыс. пациентов без СД 2-го типа в качестве контроля, в период с 2006 по 2015 годы. Суть исследования заключалась в том, чтобы оценить связь между степенью контроля факторов ССР и развитием сердечно-сосудистых событий. Исследователи отобрали пациентов, у которых факторы ССР были в пределах оптимальных значений, которых всего 6 % от общего числа больных СД 2-го типа в данном исследовании: некурящие, ОХ ≤ 4 ммоль/л, ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л, HbA1c $\leq 7,0$ %, САД < 140 мм рт. ст. (или < 130 мм рт. ст. при высоком ССР) и оценили риск развития сердечно-сосудистых событий в этой группе по сравнению с пациентами без СД 2-го типа. Выявили, что при оптимально контролируемых

факторах ССР риск развития всех ССЗ у больных СД 2-го типа выше на 21 % по сравнению с пациентами без СД 2-го типа, а риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН выше на 31 % у пациентов с СД 2-го типа [183].

В работе Рымар О. Д. и соавт. было выявлено, что у пациентов с СД 2-го типа риск сердечно-сосудистой смерти ассоциирован со сниженной физической активностью, курением сигарет, семейного статуса (одинокого), абдоминальным ожирением, АГ, гипергликемией и длительностью СД [5].

В нашем исследовании не выявлено влияния уровня АД на развитие ИМ, что связано с тем, что более 90 % пациентов страдали АГ. Исследование SPRINT показало, что целевые значения систолического артериального давления ниже рекомендуемых уровней наблюдаются у пациентов без диабета, что ассоциировалось с более низким риском сердечно-сосудистых исходов и смерти [171]. Однако, в исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) изучались те же целевые значения систолического артериального давления у пациентов с диабетом 2-го типа (< 120 мм рт. ст.) и не показали значительного влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [195].

В одном из исследований, авторы оценили гендерные различия в частоте и контроле факторов ССР у пациентов с СД 2-го типа и ИБС. В исследование было включено 6 259 пациентов, среднее время наблюдения составило 1,7 лет. В качестве «конечной точки» служила сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу нефатального ИМ, ОНМК, сердечной недостаточности или реваскуляризации. Исследователи выявили, что в группе женщин, по сравнению с мужчинами выше частота АГ, дислипидемии, ожирения, повышенного уровня HbA1c, реже достигаются целевые показатели физической активности, соответственно АД и липидов крови. Женщины были старше мужчин, частота СД 2-го типа среди женщин выше по сравнению с мужчинами. «Конечная точка» в группе женщин встречалась в 1,22 раза чаще, чем у мужчин (ОШ = 1,22; 95 % ДИ 1,04–1,43) [124]. Результаты, полученные в нашем диссертационном исследовании, согласуются с данными вышеупомянутой работы. В нашем исследовании у женщин отмечается более раннее начало и более

длительный стаж СД 2-го типа до развития ИМ, чем у мужчин ($11,5 \pm 6,1$) лет против ($8,2 \pm 4,6$) лет). Частота ГБ была примерно одинакова (96,4 % в группе мужчин, против 98,3 % в группе женщин). Дислипидемия более выражена у женщин (ОХ ($5,8 \pm 1,1$) ммоль/л против ($5,4 \pm 0,8$) ммоль/л, ЛПНП ($3,6 \pm 0,9$) ммоль/л против ($3,4 \pm 0,6$) ммоль/л, ТГ ($2,2 \pm 1,0$) ммоль/л против ($1,9 \pm 0,8$) ммоль/л). В диссертационном исследовании выявлено, что в группе пациентов с СД 2-го типа частота предожирения составила 48,7 %, ожирения (1-3 степени) 43,5 %, соответственно пациентов с нормальной массой тела в исследовании было 7,8 %. Предожирение чаще отмечено у мужчин (54,5 % против 43,3 %), ожирение, наоборот, у женщин (50,0 % против 36,4 %).

В настоящем исследовании ожирение, ИМТ, индекс талия/бедро не вошли в окончательную математическую модель прогнозирования времени развития ИМ, так как наибольшее влияние оказали другие факторы, характеризующие «метаболическую память» СД, такие как диабетическая ретинопатия и периферическая полинейропатия. В ряде исследований эти показатели коррелировали с риском развития ИМ [109; 145; 187].

В диссертационном исследовании выявлено, что предшествующий ишемический анамнез (ИМ и стенокардия напряжения встречалась у мужчин суммарно в 74,5 % случаев, у женщин в 60 %), коронарная реваскуляризация (38,2 % против 13,3 %), ФП (16,4 % против 11,7 %) чаще встречается у мужчин. При этом наличии ХСН II–IV ФК по NYHA, ОНМК чаще встречалось у женщин, наоборот, чаще отмечается у женщин (93,3 % против 70,9 % и 25,0 % против 3,6 %). Полученные результаты не противоречат имеющимся мировым данным. Так, например, коллеги из Кемерово провели исследование, целью которого было оценить коморбидность у пациентов с ИБС в зависимости от гендерной принадлежности. В исследование участвовали 742 пациента с ИБС, которым было проведено плановое аортокоронарное шунтирование (АКШ), из них 147 женщин, 595 мужчин. У мужчин, по сравнению с женщинами, в анамнезе отмечалась более высокая частота ИМ, заболеваний артерий нижних конечностей. При оценке выраженности ХСН и стенокардии напряжения выявили, что для мужчин

характерна более высокая частота ХСН 1 стадии и стенокардии I–II ФК, для женщин, наоборот, характерно более тяжелое течение сердечно-сосудистой патологии, а именно чаще встречалась 2–3 стадия ХСН и III–IV ФК стенокардии напряжения [21].

Лечение СД 2-го типа является важным условием для коррекции углеводного профиля, и снижения вероятности развития, в первую очередь сердечно-сосудистых осложнений СД 2-го типа [135]. Более того, есть работы, подтверждающие разную частоту и сроки наступления ИМ у пациентов с СД 2-го типа. Авторы таких работ сходятся во мнении, что при адекватной сахароснижающей терапии, позволяющей достигать целевого уровня гликемии и влияющей на сердечно-сосудистые исходы, время до развития ИМ увеличивается [9; 48].

В обзоре, обобщающем результаты 14 исследований с участием 29 319 человек с СД, в которых оценивалось влияние жесткого (с применением поведенческих и образовательных вмешательств, различных схем инсулина или интенсивного перорального приема гипогликемических препаратов) и стандартного гликемического контроля, показана ассоциация ранней смертности и острых сердечно-сосудистых событий с недостаточным контролем гликемии. В отношении почечной патологии, у пациентов из группы жесткого гликемического контроля, наблюдалось значимое снижение риска развития новой микроальбуминурии или прогрессирования микроальбуминурии до более высоких уровней (пропорциональное снижение риска на 18 % и 41 % соответственно), но не выявлено снижения частоты прогрессирования почечной недостаточности (по показателю скорости клубочковой фильтрации) [134].

В работе, по ассоциации уровня глюкозы с госпитальными и отдаленными исходами острого ИМ, было выявлено, что недостаточный контроль гликемии во время госпитализации в связи с развитием острого ИМ при СД 2-го типа взаимосвязан с повышенным риском смерти больных и на стационарном этапе и в течение одного года после госпитализации [12].

В диссертационной работе выявлено, что использование инсулинотерапии в составе сахароснижающей терапии у женщин отмечалось чаще, чем у мужчин (43,3 % против 29,1 %, соответственно), что согласуется с более длительным анамнезом СД 2-го типа у женщин. Назначение новых групп сахароснижающих препаратов, таких как иНГЛТ2, аГПП1, иДПП4, способных снижать ССР практически не были представлены, у женщин иНГЛТ и аГПП1 не назначались, иДПП4 были использованы в 28,3 % случаев. У мужчин аГПП1 не были назначены, иНГЛТ2 и иДПП4 использовались в 10,9 % и 20,0 % случаев, соответственно.

При анализе данных КАГ, проведенной при поступлении пациентов, было выявлено, что и у мужчин и женщин преобладает многососудистое поражение (69,1 %, 76,7 % соответственно). Если провести более детальную оценку по гендерному признаку, одно- и двухсосудистое поражение чаще встречалось у мужчин (30,9 % против 23,3 %), многососудистое чаще у женщин (76,7 % против 69,1 %). В исследовании, целью которого было провести оценку поражения коронарных артерий у больных с ОИМ в сочетании с СД 2-го типа. Авторы определили, что у женщин чаще встречается многососудистое поражение коронарного русла, мужчин чаще одно- и двухсосудистое [13].

Таким образом, в диссертационном исследовании удалось не только выявить наиболее значимые факторы риска инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа, но и создать прогностическую модель, позволяющую спрогнозировать вероятное время (в годах) развития ИМ. В исследовании показана высокая предсказательная способность авторского подхода определения индивидуального прогнозного времени развития ОИМ у больного, страдающего сахарным диабетом 2-го типа. Внедрение в реальную клиническую практику разработанного метода позволит персонализировано вести пациентов СД 2-го типа и снизить индивидуальный риск инфаркт миокарда.

В исследовании Лебедевой О. К. и соавт. было проанализировано госпитальное течение ИМ при СД 2-го типа. Результаты исследования показали, что частота развития осложнений ОИМ у пациентов с СД 2-го типа взаимосвязана

с гипергликемией, системной воспалительной реакцией (измеряли уровень СРБ), снижением ФВ ЛЖ, наличием дилатация ЛЖ и правого предсердия (ПП) и выраженной коморбидностью [23].

В работе Гарганеевой А. А. и соавт. было проанализировано влияние СД 2-го типа на отдаленный исход ИМ. Среди включенных в исследование, пациентов с перенесенным ИМ и СД 2-го типа было 208 человек. Срок наблюдения составил 5 лет. Было выявлено, что факт наличия СД 2-го типа увеличивает уровень летальности пациентов после перенесенного ИМ в течение 5 лет у больных пожилого и старческого возраста. У лиц среднего возраста влияние СД 2-го типа на прогноз связано с длительностью заболевания, чем дольше пациенты страдают СД, тем хуже прогноз[43].

В ранее опубликованных нами работах также было подтверждено негативное влияние СД 2-го типа, как на госпитальные, так и на отдаленные исходы ИМ [6; 11; 25; 26].

Результаты, полученные в диссертационной работе, согласуются известными данными и расширяют представления о течении и исходах у больных острым ИМ в сочетании с СД 2-го типа, в лечении которых использованы современные методы реперфузионной терапии. Выявлено, что наличие СД 2-го типа увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 7,9 раз, (ОШ = 7,929; 95 % ДИ 1,670–25,819), повторных госпитализации по поводу коронарной ишемии в 2,138 (ОШ = 2,138; 95 % ДИ 1,042–4,242; $p = 0,034$). На годичный неблагоприятный исход ИМ при СД 2-го типа влияют: наличие в анамнезе ИБС (стенокардии напряжения, перенесенного ИМ), ХСН II и выше ФК, многососудистый характер поражения артерий коронарного русла, передняя локализация ИМ, гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий, ХБП с СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м².

В работе проведено реплицирование ассоциаций по 2 ОНП, которые по результатам GWAS, взаимосвязаны с ИМ и СД 2-го типа: rs11212617 (ген ATM, хромосома 11q22.3), rs2464196 (ген HNF1A, хромосома 12q24.31) [82; 87; 90; 116; 157].

Оценка частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A показала ассоциацию генотипа AA rs2464196 гена HNF1A с повышенной вероятностью развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа в 3,18 раз (ОШ = 3,18; 95 % ДИ 1,206–8,387; $p = 0,015$). При разделении по полу достоверные различия сохранились только в группе женщин (ОШ = 9,706; 95 % ДИ 1,188–79,325; $p = 0,011$). При определении влияния аллелей rs2464196, выявлено, что наличие аллели А в 1,5 раза увеличивает вероятность развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа (ОШ = 1,551; 95 % ДИ 1,032–2,331; $p = 0,034$).

При изучение ассоциации генотипов и аллелей rs11212617 гена ATM с ИМ в сочетании с СД 2-го типа, выявлено, что у женщин генотип СС снижает риск развития ИМ с СД 2-го типа в 0,3 раза (ОШ = 0,300; 95 % ДИ 0,119–0,757; $p = 0,009$) и наличие аллели С снижает риск развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа (ОШ = 0,579; 95 % ДИ 0,346–0,978), а наличие аллель А, наоборот, увеличивает риск в 1,7 раз (ОШ = 1,728; 95 % ДИ 1,022–2,892; $p = 0,040$).

Полученные в ходе нашего исследования результаты, имеют большую ценность не только для науки, но и для клинической практики. С целью выявления группы риска развития острого ИМ у пациентов с наличием СД 2-го типа, возможно рекомендовать проведение МГИ rs2464196 гена HNF1A, особенно у женщин. Это позволит определить персонализированный подход к когорте пациентов повышенного риска развития острого ИМ в сочетании с СД 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проведена комплексная оценка анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических данных у пациентов с ИМ и СД 2-го типа. Выявлено, что у женщин статистически чаще отмечается наличие в анамнезе ХСН II–IV ФК по NYHA, ОНМК, диабетической ретинопатии, ожирение 2-й степени. У мужчин чаще отмечается проведение в анамнезе коронарной реваскуляризации, курение.

Использование современных методов статической обработки материала позволило разработать математическую регрессионную модель вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Данная модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, что позволяет быстро рассчитать вероятностное время до момента индексного события у каждого пациента.

Проведение молекулярно-генетического исследования позволило выявить, что носительство генотипа AA rs2464196 гена HNF1A ассоциировано с повышенным риском развития острого ИМ в сочетании с СД 2-го типа в общей группе в 3,18 раза, у женщин в 9,7 раз. Основной вклад в данном случае вносит аллель А, наличие которой увеличивает вероятность развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа в 1,55 раза. Носительство генотипа CC rs11212617 и аллели С гена ATM выполняют условно протективную функцию в отношении развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа.

При оценке годовых исходов перенесенного ИМ у больных СД 2-го типа было выявлено, что факт наличия в анамнезе СД 2-го типа увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 7,9 раз и повторных госпитализации по поводу коронарной ишемии в 2,1 раза. Из факторов, оказывающих наибольшее влияние на развитие неблагоприятного годового исхода ИМ у больных СД 2-го типа оказались: наличие в анамнезе ИБС (стенокардии напряжения), ХСН II и выше ФК, многососудистый характер поражения коронарного русла, передняя

локализация ИМ, гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий, ХБП с СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м² и ожирения.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная математическая регрессионная модель прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа, включающая пол пациента, курение сигарет в количестве одной пачки и более, наличие ХБП со снижением СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м², диабетическую ретинопатию, периферическую полинейропатию, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, применение инсулина короткого и длительного действия, обладает хорошей прогностической точностью (коэффициент детерминации 0,815).

2. Носительство генотипа АА rs2464196 гена HNF1A повышает риск развития острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в 3,18 раз в общей группе (ОШ = 3,18; 95 % ДИ 1,206–8,387; p = 0,015), в 9,7 раз у женщин (ОШ = 9,706; 95 % ДИ 1,188–79,325; p = 0,011); наличие аллели А в 1,55 раза увеличивает вероятность развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа (ОШ = 1,551; 95 % ДИ 1,032–2,331; p = 0,034).

3. Генотип СС rs11212617 гена АТМ выполняет условно протективную роль в отношении риска ИМ в сочетании с СД 2-го типа (ОШ = 0,300; 95 % ДИ 0,119–0,757; p = 0,009); наличие аллель А увеличивает риск ИМ в сочетании с СД 2-го типа у женщин (ОШ = 1,728; 95 % ДИ 1,022–2,892; p = 0,040).

4. Наличие СД 2-го типа у больных ИМ увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 7,9 раз (ОШ = 7,929; 95 % ДИ 1,670–25,819), повторных госпитализации по поводу коронарной ишемии в 2,138 (ОШ = 2,138; 95 % ДИ 1,042–4,242; p = 0,034) в течение 12 месяцев.

5. Годичный неблагоприятный исход ИМ в сочетании с СД 2-го типа ассоциируется с наличием в анамнезе ИБС (ОШ = 5,653; 95 % ДИ 2,114–5,114, p ≤ 0,001), ХСН II и выше ФК (ОШ = 4,316; 95 % ДИ 0,916–20,330; p = 0,048), многососудистым характером поражения артерий коронарного русла (ОШ = 4,759; 95 % ДИ 1,018–22,248; p = 0,032), передней локализацией ИМ (ОШ = 3,646; 95 % ДИ 1,630–8,156; p = 0,01), гемодинамически значимым

стенозом брахиоцефальных артерий (ОШ = 4,278; 95 % ДИ 1,042–17,559; $p = 0,031$), ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 6,406; 95 % ДИ 2,589–15,852; $p \leq 0,01$) и ожирением (ОШ = 2,368; ДИ 1,086–5,164, $p = 0,029$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать калькулятор вероятностного времени развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, который запрограммирован в табличном процессоре Excel.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Коэффициенты модели	Обозначение переменных	Значение переменных			
3		-1,6	x1	0			
4		2,05	x9	1			
5		2,01	x10	1			
6		4,93	x11	1			
7		-1,83	x13	0			
8		2,1	x23	2			
9		4,26	x29	0			
10		4,04	x31	1			
11							
12		Прогнозное среднее значение срока наступления ИМ					
13			(в годах)	17,23			
14							

Рисунок 10 – Калькулятор вероятностного времени развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа

С этой целью в ячейки вводятся показатели конкретного пациента, где:

X 1 – пол пациента, принимает значение 1 для пациентов мужского пола, 0 – для женского пола;

X 9 – ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м², принимает значение 1 при наличии ХБП, 0 – при отсутствии;

X 10 – диабетическая ретинопатия, принимает значение 1 при наличии ретинопатии, 0 – при отсутствии;

X 11 – верифицированная периферическая полинейропатия, принимает значение 1 при наличии полинейропатии, 0 – при отсутствии;

X 13 – курение сигарет 1 пачка и более, принимает значение 1, если пациент курит сигареты по 1 пачке/сутки и более, 0 – не курит;

X 23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, принимает значение 0 – если

однососудистое поражение, 1 – двухсосудистое поражение, 2 – многососудистое поражение;

X 29 – применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, принимает значение 1 при наличии инсулина короткого действия в терапии, 0 – при отсутствии;

X 31 – применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии, принимает значение 1 при наличии инсулина длительного действия в терапии, 0 – при отсутствии.

Прогнозируемое время до развития инфаркта миокарда в годах рассчитывается автоматически.

2. Рекомендуется исследование полиморфизмов rs2464196 с целью персонифицированной оценки вероятности развития инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
БСК	– Болезни системы кровообращения
ГПП1	– глюкагонподобный пептид 1
ДПН	– диабетическая полинейропатия
ДПП4	– дипептидилпептидаза 4
ДР	– диабетическая ретинопатия
ИАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъема сегмента
ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ИТ	– инсулинотерапия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МГИ	– молекулярно-генетическое исследование
НГЛТ2	– натрий-глюкозный-котранспортер-2
ОНП	– однонуклеотидные последовательности
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПСМ	– препараты сульфонилмочевины
ПССП	– пероральные сахароснижающие препараты

ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
ССР	– сердечно-сосудистый риск
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТФН	– толерантность к физической нагрузке
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УО	– углеводный обмен
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФР	– факторы риска
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
АТМ	– ataxia-telangiectasia mutated gene
НbA1c	– гликированный гемоглобин
HNF1A	– Hepatocyte nuclear factor 1
IDF	– международная диабетическая ассоциация
GWAS	– genome wide association study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, вып. 8-й / И.И. Дедов В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 15. – С. 1–121.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, вып. 9-й / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1–1. – С. 1–144.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество. – М, 2020. – 136 с.
4. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, О. Д. Рымар, А. А. Иванова [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2020.10.000393. Текст : электронный // Терапевтический архив. – 2020. –Том. 92, № 10. – Р. 40–47. – URL : <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/50975> (date of access : 18.08.2021).
5. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти / О. Д. Рымар, Л. В. Щербакова, А. О. Щетинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 46–53.
6. Барбарич, В. Б. Факторы риска неблагоприятных исходов госпитального периода острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента St на ЭКГ / В. Б. Барбарич, Н. Г. Ложкина // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22, № 8. – С. 43–48.
7. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 5. – С. 12–18.
8. Бойцов, С. А. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от

сердечно-сосудистых заболеваний / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 4–6.

9. Влияние сахароснижающей терапии, статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на сроки развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С. В. Какорин, И. А. Аверкова, А. М. Мкртумян [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 43. – С. 6-13.

10. Воскобойников, Ю. Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели / Ю. Е. Воскобойников. – Санкт-Петербург : Лань. – 2016. – С. 260.

11. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST/ Н. Г. Ложкина, В. А. Козик, А. А. Толмачева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 53–57.

12. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз / М. А. Коротина, И. Г. Починка, А. А. Фролов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 15–21.

13. Демидова, Т. Ю. Коронарографические особенности поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом типа 2 и острым инфарктом миокарда / Т. Ю. Демидова, О. В. Пиксайкина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 8, № 3 (28). – С. 110–111.

14. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.

15. Динамика и корреляция уровней матриксных металлопротеиназ сыворотки крови и показателей гликемического статуса у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2 типа / Т. Б. Печерина, В. В. Кашталап О. В. Груздева [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 6. – С. 17–22.

16. Жернакова, Ю. В. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом / Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 42–47.

17. Калашников, В. Ю. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? / В. Ю. Калашников, М. С. Мичурова // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 1. – С. 7886.

18. Клинико-anamnestические особенности острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом. Эпидемиологическое исследование / С. А. Округин, А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, К. Н. Борель // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 52–61.

19. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158.

20. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца / Российское кардиологическое общество. – М., 2020. – 114 с.

21. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А. Н. Сумин, Е. В. Корок, А. В. Щеглова, О. Л. Барабаш. – Текст : электронный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 622–629. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-gendernye-osobennosti/viewer> (дата обращения : 18.08.2021).

22. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В. Н. Максимов, П. С. Орлов, А. А. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 10, № 150. – С. 33–41.

23. Лебедева, Г. А. Предикторы госпитальных осложнений у пациентов с нефатальным инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 тип / О. К. Лебедева,

Г. А. Кухарчик // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – № 1 (74). – С. 72–76.

24. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского кардиологического общества / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 131–142.

25. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, Ю. И. Рагино [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9. – С. 25–31.

26. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, А. Д. Куимов [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 8. – С. 28–31.

27. Назначение ингибиторов натрий-глюкозного ктранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике / И. В. Сергиенко, С. А. Бойцов П. К. Резинкина [и др.]. – DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0002. – Текст : электронный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т. 1, № 42. – С. 21–29. URL : https://noatero.ru/sites/default/files/aid_2021.1.02.pdf (дата обращения: 20.07.2021).

28. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53–70.

29. Необходимый объем выборки для сравнения средних величин в двух парных группах/ Гржибовский А.М., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А // Морская медицина. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 82–88.

30. Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром трансмуральном инфаркте миокарда : приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 457н : Зарегистрирован в Минюсте РФ 22 июля 2016 г. Регистрационный № 42959. – Москва, 2015. – 19 с.

31. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы): приказ Минздрава России от 01.07.2015 N404ан : зарегистрирован в Минюсте России 20.07.2015г. Регистрационный № 38092. – Москва, 2015. – 20 с.

32. Ожирение. Клинические рекомендации / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – М., 2020. – 43 с.

33. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / А. И. Калининская, П. П. Саввинова, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 12–16.

34. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество; Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. – Москва, 2020. – 152 с.

35. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество; Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. – Москва, 2020. – 157 с.

36. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике / М. М. Лукьянов, А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 59–68.

37. Полиморфизмы генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ, ассоциированные с ишемической болезнью сердца, у больных сахарным диабетом

2-го типа / В. В. Климонтов, А. В. Шевченко, Н. В. Тян [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 8. – С. 5–10.

38. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнениях / О. Л. Барбараш, М. И. Воевода, Г. Р. Галатян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 83–91.

39. Результаты исследования ассоциации полиморфного локуса rs11212617 гена АТМ с ответом на терапию метформином у больных сахарным диабетом 2-го тип / И. А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова, Е. А. Соколова, М. Л. Филипенко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – № 1. – С. 9–16.

40. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020 / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4418>. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 125–193. – URL : <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4418> (дата обращения : 18.09.2021).

41. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска 2019 / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 121–193.

42. Рекомендации EOK по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 / B. Ibanez, S. James, S. Agewala [и др.]. – DOI <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 103–158. – URL : <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2824> (дата обращения : 18.09.2021).

43. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп / А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, К. Н. Борель [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 105–112.

44. Сахарный диабет 2 типа у взрослых : клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов; И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 25. – С. 4–102.
45. Смертность населения в Новосибирской области в 2019 году // Новосибирскстат: территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области. – Новосибирск, 1999–2021. – URL : https://novosibstat.gks.ru/storage/mediabank/bvPAoRkg/p54_PRESS164_2020.pdf (дата обращения : 15.09.2021). – Текст : электронный.
46. Статистика смертности по данным Росстат // Статистика и показатели. Региональные и федеральные : сайт. – Москва, 2021. – URL : <https://rosinfostat.ru/smertnost/> (дата обращения : 15.09.2021). – Текст : электронный.
47. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество. – М., 2020. – 183 с.
48. Частота и сроки наступления острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от сахароснижающей терапии / С. В. Какорин, И. А. Аверкова, А. М. Мкртумян, Г. Г. Мелконян // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 4 (96). – С. 260–267.
49. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). – DOI 10.15829/1560-4071-2019-3-107-138. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 107–138. – URL : https://russjcardiol.epub.ru/jour/article/view/3259?locale=ru_RU (дата обращения : 18.09.2021).
50. Шабельникова, О. Ю. Клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа / О. Ю. Шабельникова, И. А. Бондарь // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 96–103.
51. Шулькина, С. Г. Новые перспективы и реальные возможности в терапии больных с сердечной недостаточностью / С. Г. Шулькина, В. А. Кокорин // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 6 (48). – С. 91–97.

52. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2019.10.000364. – Текст : электронный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–13. – URL : <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/33668> (дата обращения : 18.08.2021).

53. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – С. 266.

54. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D Anker [et al.] – DOI 10.1093/eurheartj/ehw128. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921> (date of access : 27.07.2021).

55. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewala [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx393. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2018 – Vol. 39, Issue 2. – P. 119–177. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042> (date of access : 18.08.2021).

56. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy339. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, Issue 33. – P. 3021–3104. – URL :

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119?login=true> (date of access : 27.07.2021).

57. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.]. – DOI <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. – Text : electronic // European Heart Journal. – Vol. 41, Issue 2. – P. 255–323. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890> (date of access : 18.08.2021).

58. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.]. – DOI [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455). – Text : electronic // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, Issue 1. – P. 111–188. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353> (date of access : 18.08.2021).

59. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: the task force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European society of cardiology (ESC) / A. Pelliccia S. Sharma, S. Gati [et al.]. – DOI [10.1093/eurheartj/ehaa605](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605). – Text : electronic // European Heart Journal. – 2021. –Vol. 42., Issue 1. – P. 17–96. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/1/17/5898937> (date of access : 27.07.2021).

60. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – DOI [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368). – Text : electronic // European Heart Journal. – 2021. – P.1–128. –URL :

https://www.arcalazio.com/2021/linee_guida_2021_09_03_scompenso_cv.pdf (date of access : 27.07.2021).

61. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab368. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, Issue 36. – P. 3599–3726. – URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045> (date of access : 27.07.2021).

62. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the task force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. J. Visseren F. Mach, Y. M. Smulders [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab484. – Text : electronic // European Heart Journal. – 2021. – URL : <https://academic.oup.com/eurjpc/advance-article/doi/10.1093/eurjpc/zwab154/6374862> (date of access : 27.07.2021).

63. A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: a post hoc analysis of an RCT/ M. Out, M. L. Becker, R. H. van Schaik [et al.]. – DOI 10.2217/pgs-2018-0010. – Text : electronic // Pharmacogenomics. – 2018. – Vol. 19, N 8. – P. 715–726. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790415/> (date of access : 22.07.2021).

64. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression / R. M. Gupta, J. Hadaya, A. Trehan [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2017.06.049. – Text : electronic // Cell. – 2017. – Vol. 170, Issue 3. – P. 522–533.e15. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753427/> (date of access : 28.07.2021).

65. A meta-analysis of three identified single nucleotide polymorphisms at 1p13.3 and 1q41 and their associations with lipid levels and coronary artery disease /

Q. C. He, Y. Y. Hu, Q. P. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.kjms.2016.10.011. – Text : electronic // Kaohsiung J Med Sci. – 2017. – Vol. 33, Issue 1. – P. 1–10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088267/> (date of access : 28.07.2021).

66. A protocol for the study of polymorphisms and response to metformin in patients with type 2 diabetes in Trinidad / Y. Clement, S. Singh, S. Motilal [et al.]. – DOI 10.18865/ed.30.S1.211. – Text : electronic. – DOI 10.18865/ed.30.S1.211. – Text : electronic // Ethn Dis. – 2020. – Vol. 30, N Suppl. 1. – P. 211–216. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269463/> (date of access : 22.07.2021).

67. Adams, J. D. What can diabetes-associated genetic variation in TCF7L2 teach us about the pathogenesis of type 2 diabetes? / J. D. Adams, A. Vella. – DOI 10.1089/met.2018.0024. – Text : electronic // Metab Syndr Relat Disord. – 2018. – Vol. 16, Issue 8. – P. 383–389. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29993315/> (date of access : 18.08.2021).

68. ADVANCE collaborative group. relationship between plasma 8-OH-deoxyguanosine and cardiovascular disease and survival in type 2 diabetes mellitus: results from the ADVANCE trial / M. C. Thomas, M. Woodward, Q. Li [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.008226. – Text : electronic // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, Issue 13. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960985/> (date of access : 18.08.2021).

69. Akash, M.S.H. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / M.S.H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat – DOI 10.1002/jcb.26174. – Text : electronic // J Cell Biochem. – 2018. – Vol. 119, Issue 1. – P. 105–110. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569437/> (date of access : 28.07.2021).

70. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations / L. Duncan, H. Shen, B. Gelaye [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-019-11112-0. – Text : electronic // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10, Issue 1. – P. 3328. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346163/> (date of access : 18.08.2021).

71. Ancestry effects on type 2 diabetes genetic risk inference in Hispanic/Latino populations / A. T. Chande, L. Rishishwar, A. B. Conley [et al.]. –

DOI 10.1186/s12881-020-01068-0. – Text : electronic // BMC Med Genet. – 2020. – Vol. 21, Suppl 2. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580712/> (date of access : 18.08.2021).

72. ANRIL and atherosclerosis / L. Chen H. Qu, M. Guo [et al.]. – DOI 10.1111/jcpt.13060. – Text : electronic // J Clin Pharm Ther. – 2020. – Vol. 45, Issue 2. – P. 240–248. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.13060> (date of access : 28.07.2021).

73. ANRIL polymorphism rs4977574 is associated with increased risk of coronary artery disease in Asian populations: A meta-analysis of 12,005 subjects / B. Xu, Z. Fang, S. He [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000012641. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, Issue 39. – P. e12641. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30278588/> (date of access : 28.07.2021).

74. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes / S. Liu, J. Liu, R. Weng [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-019-1194-0. – Text : electronic // BMC Cardiovasc Disord. – 2019. – Vol. 19, Issue 1. – P. 213. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521122/> (date of access : 18.08.2021).

75. Aragam, K. G. Polygenic scores to assess atherosclerotic cardiovascular disease risk: clinical perspectives and basic implications / K. G. Aragam, P. Natarajan. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.315928. – Text : electronic // Circ Res. – 2020. – Vol. 126, Issue 9. – P. 1159–1177. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324503/> (date of access : 18.08.2021).

76. Are there sex differences in the effect of type 2 diabetes in the incidence and outcomes of myocardial infarction? A matched-pair analysis using hospital discharge data / A. Lopez-de-Andres, R. Jimenez-Garcia, V. Hernández-Barrera [et al.] – DOI 10.1186/s12933-021-01273-y. – Text : electronic // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888124/> (date of access : 27.07.2021).

77. Association of APOE genotype with lipid profiles and type 2 diabetes mellitus in a Korean population / J. Y. Seo, B. J. Youn, H. S. Cheong, H. D. Shin. – DOI 10.1007/s13258-021-01095-y. – Text : electronic // *Genes Genomics*. – 2021. – Vol. 43, Issue 7. – P. 725–735. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864613/> (date of access : 18.08.2021).

78. Association of combined TCF7L2 and KCNQ1 gene polymorphisms with diabetic micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus / R. Rattanatham, N. Settasatian, N. Komanasin [et al.]. – DOI 10.4093/dmj.2020.0101. – Text : electronic // *Diabetes Metab J*. – 2021. – Vol. 45, Issue 4. – P. 578–593. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752320/> (date of access : 18.08.2021).

79. Association of diabetes with all-cause and cause-specific mortality in Asia: a pooled analysis of more than 1 million participants / J. J. Yang, D. Yu, W. Wen [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2019.2696. – Text : electronic // *JAMA Netw Open*. – 2019. – Vol. 2, N 4. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002328/> (date of access : 27.07.2021).

80. Association of KALRN, ADIPOQ, and FTO gene polymorphism in type 2 diabetic patients with coronary artery disease: possible predisposing markers / M. Mofarrah, S. Ziaee, Y. Pilehvar-Soltanahmadi [et al.]. – DOI 10.1097/MCA.0000000000000386. – Text : electronic // *Coron Artery Dis*. – 2016. – Vol. 27, Issue 6. – P. 490–496. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27218147/> (date of access : 18.08.2021).

81. Association of the 1q25 diabetes-specific coronary heart disease locus with alterations of the γ -glutamyl cycle and increased methylglyoxal levels in endothelial cells / C. Pipino, H. Shah, S. Prudente [et al.]. – DOI 10.2337/db20-0475. – Text : electronic // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69, Issue 10. – P. 2206–2216. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651240/> (date of access : 18.08.2021).

82. Association of the HNF1A polymorphisms and serum lipid traits, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke / Y. J. Zhou, R. X Yin, S. C Hong [et al.]. – DOI 10.1002/jgm.2941. – Text : electronic // *J Gene Med*. – 2017. – Vol. 19, Issue 1–

2. – P. e2941. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035729/> (date of access : 12.07.2021).

83. Association of two common single nucleotide polymorphisms (+45T/G and +276G/T) of ADIPOQGene with coronary artery disease in type 2 diabetic patients / G. Mohammadzadeh, M. A. Ghaffari, H. Heibar, M. Bazayar // *Iran Biomed J.* –2016. – Vol. 20, Issue 3. – P. 152–160.

84. Associations between three common single nucleotide polymorphisms (rs266729, rs2241766, and rs1501299) of ADIPOQ and cardiovascular disease: a meta-analysis / J. S. Kanu, S. Qiu, Y. Cheng [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-018-0767-8. – Text : electronic // *Lipids Health Dis.* – 2018. – Vol. 17, Issue 1. – P. 126. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807528/> (date of access : 18.08.2021).

85. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis / N. Zhao, N. Li, S. Zhang [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.18317. – Text : electronic // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 31. –P. 51994–52005. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881706/> (date of access : 18.08.2021).

86. Associations of the lipid genetic variants Thr54 (FABP2) and -493T (MTTP) with total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican subjects / K. Gonzalez-Becerra, O. Ramos-Lopez, M. L. Garcia-Cazarin [et al.]. – DOI : 10.1177/0300060517748518. – Text : electronic // *J Int Med Res.* – 2018. – Vol. 46, Issue 4. – P. 1467–1476. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338565/> (date of access : 18.08.2021).

87. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology / P. Amirifar, M. R. Ranjouri, R. Yazdani [et al.]. – DOI 10.1111/pai.13020. – Text : electronic // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 30, Issue 3. – P. 277–288. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685876/> (date of access : 15.07.2021).

88. Atherosclerosis / P. Libby, J. E. Buring, L. Badimon [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-019-0106-z. – Text : electronic // *Nat Rev Dis Primers.* – 2019. –

Vol. 5, N 56. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420554/> (date of access : 18.08.2021).

89. ATM and P53 differentially regulate pancreatic beta cell survival in Ins1E cells / C. Uhlemeyer, N. Müller, K. Griebß [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0237669. – Text : electronic // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810137/> (date of access : 22.07.2021).

90. Barzi, S. A. A molecular case-control study of association of HNF1A gene polymorphisms (rs2259816 and rs7310409) with risk of coronary artery disease in Iranian patients / S. A. Barzi, S.M. Ghaderian, Z. Noormohammadi. – DOI 10.3233/HAB-170311. – Text : electronic // Hum Antibodies. – 2017. – Vol. 25, N 1–2. – P. 65–70. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28222501/> (date of access : 12.07.2021).

91. Benefits and limitations of genome-wide association studies / V. Tam, N. Patel, M. Turcotte [et al.]. – DOI 10.1038/s41576-019-0127-1. – Text : electronic // Nat Rev Genet. – 2019. – Vol. 20. – P. 467–484. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068683/> (date of access : 18.08.2021).

92. Bertoccini, L. GLP-1 Receptor agonists and SGLT2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: new insights and opportunities for cardiovascular protection / L. Bertoccini, M. G. Baroni. – DOI 10.1007/5584_2020_494. – Text : electronic // Adv Exp Med Biol. – Cham : Springer, 2021. – Vol. 1307. – P. 193–212. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441402/> (date of access : 27.07.2021).

93. Braunwald, E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles / E. Braunwald. – DOI 10.1016/j.pcad.2019.07.003. – Text : electronic // Prog Cardiovasc Dis. – 2019. – Vol. 62, Issue 4. – P. 298–302. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377223/> (date of access : 27.07.2021).

94. Bucholz, E. M. Awareness of cardiovascular risk factors in U.S. young adults aged 18–39 years / E. M. Bucholz, H. C. Gooding, S. D. de Ferranti. – DOI 10.1016/j.amepre.2018.01.022. – Text : electronic // Am J Prev Med. – 2018. – Vol. 54, Issue 4. – P. 67–77. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433955/> (date of access : 05.08.2021).

95. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction / C. Peet, A. Ivetic, D. I. Bromage, A. M. Shah. – DOI 10.1093/cvr/cvz336. – Text : electronic // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116, Issue 6. – P. 1101–1112. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841135/> (date of access : 18.08.2021).

96. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives / A. L. Ribeiro [et al.]. – DOI 10.1161/circulationaha.114.0087. – Text : electronic // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, N 4. – P. 22–33. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811272/> (date of access : 05.08.2021).

97. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis / C. X. Li, S. Liang, L. Gao, H. Liu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0244689. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606705/> (date of access : 27.07.2021).

98. Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Gebrie, D. Getnet, T. Manyazewal [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-80603-80. – Text : electronic // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, Issue 1. – P. 137. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420333/> (date of access : 27.07.2021).

99. CDKN2A/B T2D genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets/ Y. Kong, R. B. Sharma, S. Ly [et al.]. – DOI 10.2337/db17-1055. – Text : electronic // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67, Issue 5. – P. 872–884. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432124/> (date of access : 30.07.2021).

100. Changes in health in the countries of the UK and 150 English Local Authority areas 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / N. Steel, J. A. Ford, J. N. Newton [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32207-4. – Text : electronic // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, Issue 10158. – P. 1647–1661. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497795/> (date of access : 18.08.2021).

101. Circadian clock genes and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus / I. Škrlec, J. Milić, I. Cilenšek [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2019.03.038. – Text : electronic // Gene. – 2019. – Vol. 701. – P. 98–103. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905809/> (date of access : 28.07.2021).

102. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018 / American Diabetes Association. – DOI 10.2337/dc18-Sint01. – Text : electronic // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, Issue Suppl. 1. – P. S1–S2. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222373/> (date of access : 27.07.2021).

103. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019 / American Diabetes Association. – DOI 10.2337/dc19-S002. – Text : electronic // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42, Issue Suppl. 1. – P. S13–S28. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559228/> (date of access : 27.07.2021).

104. Common treatment, common variant: evolutionary prediction of functional pharmacogenomic variants / L. B. Scheinfeldt, A. Brangan, D. M. Kusic [et al.]. DOI 10.3390/jpm11020131. – Text : electronic // J Pers Med. – 2021. – Vol. 11, Issue 2. – P. 131. – URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669176/> (date of access : 18.08.2021).

105. Common variants of HNF1A gene are associated with diabetic retinopathy and poor glycemic control in normal-weight Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus / K. Morita, J. Saruwatari, T. Tanaka [et al.] – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.007. – Text : electronic // J Diabetes Complications. – 2017. – Vol. 31, Issue 2. – P. 483–488. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445006/> (date of access : 12.07.2021).

106. Corrigendum to: 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab285. – Text :

electronic // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, Issue 14. – P. 1289–1367. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983428/> (date of access : 18.08.2021).

107. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / A. P. Sinclair, P. Saeedi, A. Kaundal [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2020.108078. – Text : electronic // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2020. – Vol. 162. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068097/> (date of access : 18.08.2021).

108. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes / M. Lettino, P. Andell, U. Zeymer [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvw049. – Text : electronic // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. – 2017. – Vol. 3, Issue 4. – P. 198–213. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329196/> (date of access : 27.07.2021).

109. Diabetic retinopathy as an independent predictor of subclinical cardiovascular disease: baseline results of the PRECISED study / R. Simó, J. Bañeras, C. Hernández [et al.]. – DOI 10.1136/bmjdr-2019-000845. – Text : electronic // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2019. – Vol. 7, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908800/> (date of access : 27.07.2021).

110. Doria, A. leveraging genetics to improve cardiovascular health in diabetes: the 2018 Edwin Bierman award lecture / A. Doria. – DOI 10.2337/dbi18-0036. – Text : electronic // *Diabetes*. – 2019. – Vol. 68, Issue 3. – P. 479–489. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30787070/> (date of access : 28.07.2021).

111. Effects of ADIPOQ polymorphisms on individual susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis / Z. Wang, J. Diao, X. Yue, J. Zhong. – DOI 10.1080/21623945.2019.1595270. – Text : electronic // *Adipocyte*. – 2019. – Vol. 8, Issue 1. – P. 137–143. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879388/> (date of access : 18.08.2021).

112. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: a meta-analysis / C.Y. Zou, X.K. Liu, Y.-Q. Sang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000018245. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. –

2019. – Vol. 98, Issue 49. – P. – e18245. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804352/> (date of access : 27.07.2021).

113. El-Lebedy, D. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease / D. El-Lebedy, H. M. Raslan, A. M. Mohammed. – DOI 10.1186/s12933-016-0329-1. – Text : electronic // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – Vol. 12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26800892/> (date of access : 18.08.2021).

114. Endothelial vascular markers in coronary surgery / D. M. Valencia-Nuñez, W. Kreutler, J. Moya-Gonzalez [et al.] // *Heart and vessels.* – 2017. – Vol. 32, N 11. – P. 1390–1399.

115. Estimating risk factor progression equations for the UKPDS Outcomes Model 2 (UKPDS 90) / J. Leal, M. Alva, V. Gregory [et al.]. – DOI 10.1111/dme.14656. – Text : electronic // *Diabet Med.* – 2021. – Vol. 38. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297424/> (date of access : 27.07.2021).

116. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – N 376. – P. 1713–1722.

117. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia / O. S. Descamps, A. Verhaegen, F. Demeure [et al.]. – DOI 10.1080/17843286.2019.1702823. – Text : electronic // *Acta Clin Belg.* – 2020. – Vol. 75, Issue 1. – P. 80–90. – URL : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17843286.2019.1702823?journalCode=ya cb20> (date of access : 18.08.2021).

118. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy / I. T. Tsai, C. C. Wu, W. C. Hung [et al.]. – DOI : 10.7150/ijms.49078. – Text : electronic // *Int J Med Sci.* – 2020. – Vol. 17, Issue 15. – P. 2338–2345. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922199/> (date of access : 18.08.2021).

119. Fang, J. Research advance of ANRIL on atherosclerosis by regulating cell proliferation and apoptosis / J. Fang, Z. Pan, X. Guo // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2020. – Vol. 49, Issue 1. – P. 113–117.

120. Flora, G. D. A brief review of cardiovascular diseases (atherosclerosis, hypertension, thrombosis and stroke), associated risk factors and current treatment regimes / G. D. Flora, M. K. Nayak // *Curr Pharm. Des.* – 2019. – Vol. 25, Issue 38. – P. 4063–4084.

121. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories / K. J. Foreman, N. Marquez, A. Dolgert [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)31694-5. – Text : electronic // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392, Issue 10159. – P. 2052–2090. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340847/> (date of access : 05.08.2021).

122. From individualized to personalized medicine in diabetes: an expert overview / V. Mohan, A. K. Das, J. J. Mukherjee [et al.] // *J Assoc Physicians India.* – 2019. – Vol.67, N 9. –P. 78–82.

123. Gaál, Z. Monogenic Forms of Diabetes Mellitus / Z. Gaál, I. Balogh. – DOI 10.1007/978-3-030-25905-1_18. – Text : electronic // *Exp Suppl.* – 2019. – Vol. 111. – P. 385–416. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588541/> (date of access : 12.07.2021).

124. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys / G. Ferrannini, D. De Bacquer, P. Vynckier [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-021-01233-6. – Text : electronic // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573665> (date of access : 27.07.2021).

125. Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and Risk of hypertriglyceridemia and metabolic syndrome in Afro-Caribbeans / L. Larifla, C. Rambhojan, M. O. Joannes [et al.]. – DOI : 10.1371/journal.pone.016342. – Text : electronic // *PLoS. One.* – 2016. – Vol. 11, Issue 9. – P. e0163421 – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163421> (date of access : 18.08.2021).

126. Genetic risk analysis of coronary artery disease in Pakistani subjects using a genetic risk score of 21 variants / S. U. Shahid, T. S. Shabana, J. A. Cooper [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.024. – Text : electronic // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 258. – P. 1–7. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28167353/> (date of access : 28.07.2021).

127. Genetic variation in TCF7L2 rs7903146 correlating with peripheral arterial disease in long-standing type 2 diabetes / E. J. Ku, G. W. Won, Y. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1177/1479164119888475. – Text : electronic // *Diab Vasc Dis Res*. – 2020. – Vol. 17, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775533/> (date of access : 18.08.2021).

128. Genome-wide polygenic score, clinical risk factors, and long-term trajectories of coronary artery disease / G. Hindy, K. G. Aragam, K. Ng [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.120.314856. – Text : electronic // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2020. – Vol. 40, Issue 11. – P. 2738–2746. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957805/> (date of access : 12.07.2021).

129. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations / A. V. Khera, M. Chaffin, K. G. Aragam [et al.]. – DOI 10.1038/s41588-018-0183-z. – Text : electronic // *Nat Genet*. – 2018. – Vol. 50, Issue 9. – P. 1219–1224. – URL : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Aragam+KG&cauthor_id=30104762 (date of access : 18.08.2021).

130. Genomic characterization of metformin hepatic response / M. R. Luizon, W. L. Eckalbar, Y. Wang [et al.] – DOI 10.1371/journal.pgen.1006449. – Text : electronic // *PLoS Genet*. – 2016. – Vol. 12. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902686/> (date of access : 22.07.2021).

131. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition/ P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2019.107843. – Text : electronic // *Diabetes Res Clin Pract*. –

2019. – Vol. 157. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/> (date of access : 18.08.2021).

132. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / R. Williams, S. Karuranga, B. Malanda [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2020.108072. – Text : electronic // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2020. – Vol. 162. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061820/> (date of access : 18.08.2021).

133. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31678-6. – Text : electronic // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, Issue 10053. – P. 1545–1602. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733282/> (date of access : 05.08.2021).

134. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression / M. Ruospo, V. M. Saglimbene, S. C Palmer [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.cd010137. – Text : electronic // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. – Vol. 6, Issue 6. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594069/> (date of access : 27.07.2021).

135. Glycaemic variability is associated with severity of coronary artery disease in patients with poorly controlled type 2 diabetes and acute myocardial infarction/ M. Benalia, M. Zeller, B. Mouhat [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabet.2019.01.012. – Text : electronic // *Diabetes Metab.* – 2019.– Vol. 45, Issue 5. – P. 446–452. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763700/> (date of access : 27.07.2021).

136. Grant, S. F. A. The TCF7L2 locus: a genetic window into the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes / S. F. A. Grant. – DOI 10.2337/dci19-0001. – Text : electronic // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, Issue 9. – P. 1624–1629. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409726/> (date of access : 18.08.2021).

137. GWASdb v2: an update database for human genetic variants identified by genome-wide association studies / M. J. Li, Z. Liu, P. Wang [et al.] – DOI 10.1093/nar/gkv1317. – Text : electronic // *Nucleic Acids Res.* – 2016. –

Vol. Issue D1. – P. D869–876. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615194/> (date of access : 18.08.2021).

138. Hadley, T. D. How do we incorporate polygenic risk scores in cardiovascular disease risk assessment and management? / T. D. Hadley, A. M. Agha, C. M. Ballantyne. – DOI 10.1007/s11883-021-00915-6. – Text : electronic // *Curr Atheroscler Rep.* – 2021. – Vol. 23, Issue 6. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791884/> (date of access : 18.08.2021).

139. HAPPI GWAS: Holistic Analysis with Pre- and Post-Integration GWAS / M. L. Slaten, Y. O. Chan, V. Shrestha [et al.]. – DOI 10.1093/bioinformatics/btaa589. – Text : electronic // *Bioinformatics.* – 2020. – Vol. 36, Issue 17. – P. 4655–4657. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579187/> (date of access : 18.08.2021).

140. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association/ S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000757. – Text : electronic // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, N 9. – P. 139–596. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/> (date of access : 05.08.2021).

141. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association / S. S. Virani, H. J. Aparicio, E. J. Benjamin [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000950. – Text : electronic // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143, N 8. – P. 254–743. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501848/> (date of access : 05.08.2021).

142. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease / W. Zhao, A. Rasheed, E. Tikkanen [et al.]. – DOI 10.1038/ng.3943. – Text : electronic // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49, Issue 10. – P. 1450–1457. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28869590/> (date of access : 30.07.2021).

143. IGF-1 and cardiovascular disease / Y. Higashi, S. Gautam, P. Delafontaine, S. Sukhanov. – DOI 10.1016/j.ghir.2019.01.002. – Text : electronic // *Growth Horm IGF Res.* – 2019. – Vol. 45. – P. 6–16. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30735831/> (date of access : 18.08.2021).

144. Impact of diabetes mellitus on mortality rates and outcomes in myocardial infarction / V. H. Schmitt, L. Hobohm, T. Münzel [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabet.2020.11.003. – Text : electronic // Diabetes Metab. – 2021. – Vol. 47, Issue 4. – P.101–211. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259948/> (date of access : 27.07.2021).

145. Impact of glucose level on micro- and macrovascular disease in the general population: a mendelian randomization study / F. Emanuelsson, S. Marott, A. Tybjærg-Hansen [et al.]. – DOI 10.2337/dc19-1850. – Text : electronic // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, Issue 4. –P. 894–902. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054721/> (date of access : 27.07.2021).

146. Incremental risk of cardiovascular disease and/or chronic kidney disease for future ASCVD and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: ACCORD trial / M. Branch, C. German, A. Bertoni, J. Yeboah. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.004. – Text : electronic // J Diabetes Complications. – 2019. – Vol. 33, Issue 7. – P. 468–472. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088728/> (date of access : 27.07.2021).

147. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies identified novel risk genes for coronary artery disease / Y. Zhong, L. Chen, J. Li [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000024769. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, Issue 11. – P. e24769. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725943/> (date of access : 30.07.2021).

148. Interleukin-18 gene polymorphism and risk of CVD in older patients with type 2 diabetes mellitus / M. Buraczynska, K. Ksiazek, P. Zukowski, A. Grzebalska. – DOI : 10.1016/j.diabres.2016.09.021. – Text : electronic // Diabetes Res Clin Pract. – 2016. – Vol. 121. – P. 178–183. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741477/> (date of access : 18.08.2021).

149. Introduction: standards of medical care in diabetes – 2021 / American Diabetes Association. – DOI <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>. – Text : electronic // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, Supplement 1. – URL :

https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S1 (date of access : 18.08.2021).

150. Katakami, N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus / N. Katakami. – DOI 10.5551/jat.RV17014. – Text : electronic // J Atheroscler Thromb. – 2018. – Vol. 25, Issue 1. – P. 27–39. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28966336/> (date of access : 27.07.2021).

151. Limitations of contemporary guidelines for managing patients at high genetic risk of coronary artery disease / K. G. Aragam, A. Dobbyn, R. Judy [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.04.027. – Text : electronic // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, Issue 22. – P. 2769–2780. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498804/> (date of access : 30.07.2021).

152. Long-term mortality after acute myocardial infarction among individuals with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era / N. N.Gholap, F. A. Achana, M. J. Davies [et al.]. – DOI 10.1111/dom.12827. – Text : electronic // Diabetes Obes Metab. – 2017. – Vol. 19, Issue 3. – P. 364–374. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862801/> (date of access : 27.07.2021).

153. Machine learning SNP based prediction for precision medicine / D. S. W. Ho, W. Schierding, M. Wake [et al.]. – DOI 10.3389/fgene.2019.00267. – Text : electronic // Front Genet. – 2019. – Vol. 10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972108/> (date of access : 18.08.2021).

154. Mendelian randomization analysis to assess a causal effect of haptoglobin on macroangiopathy in Chinese type 2 diabetes patients / S. Wang, J. Wang, R. Zhang [et al.]. – DOI : 10.1186/s12933-018-0662-7. – Text : electronic // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338727/> (date of access : 18.08.2021).

155. Meta-analysis of the association between adiponectin SNP 45, SNP 276, and type 2 diabetes mellitus / Y. Dong, G. Huang, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0241078. – Text : electronic // PLoS One. – 2020. – Vol. 15,

Issue 10. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091065/> (date of access : 18.08.2021).

156. Milutinović, A. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: an updated review / A. Milutinović, D. Šuput, R. Zorc-Pleskovič. – DOI 10.17305/bjbms.2019.4320. – Text : electronic // mBosn J Basic Med Sci. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 21–30. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31465719/> (date of access : 18.08.2021).

157. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes / H. Zhang, K. Colclough, A. L. Gloyn, T. I. Pollin. – DOI 10.1172/JCI142244. – Text : electronic // J Clin Invest. – 2021. – Vol. 131, Issue 3. – P. e142244. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529164/> (date of access : 12.07.2021).

158. Moriya, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis / J. Moriya. – DOI 10.1016/j.jjcc.2018.05.010. – Text : electronic // J Cardiol. – 2019. – Vol. 73, Issue 1. – P. 22–27. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907363/> (date of access : 18.08.2021).

159. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, P. Salpea, S. Karuranga [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2020.108086. – Text : electronic // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 162. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068099/> (date of access : 18.08.2021).

160. Mortality from ischemic heart disease / A. N. Nowbar, M. Gitto, J. P. Howard [et al.]. – Text : electronic // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2019. – Vol. 12, N 6. – P. 53–75. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163980/> (date of access : 05.08.2021).

161. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation / C. Silvestre-Roig, Q. Braster, A. Ortega-Gomez, O. Soehnlein. – DOI 10.1038/s41569-019-0326-7. – Text : electronic // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 16. – P. 327–340. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996800/> (date of access : 18.08.2021).

162. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis / T. Yuan, T. Yang, H. Chen [et al.]. –

DOI 10.1016/j.redox.2018.09.025. – Text : electronic // Redox Biol. – 2019. – Vol. 20. – P. 247–260. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30384259/> (date of access : 18.08.2021).

163. Nguyen, T. M. D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology / T. M. D. Nguyen. – DOI 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. – Text : electronic // Int J Prev Med. – 2020. – Vol. 11, Issue 1. – P. 136. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33088464/> (date of access : 18.08.2021).

164. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY / T. Valkovicova, M. Skopkova, J. Stanik, D. Gasperikova. – DOI 10.2478/enr-2019-0013. – Text : electronic // Endocr Regul. – 2019. – Vol. 53, Issue 2. – P.110–134. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517624/> (date of access : 12.07.2021).

165. Paraoxonase-1 as a regulator of glucose and lipid homeostasis: impact on the onset and progression of metabolic disorders / M. J. Meneses, R. Silvestre, I. Sousa-Lima, M. P. Macedo. – DOI 10.3390/ijms20164049. – Text : electronic // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, Issue 16. – P. 4049. – URL : <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/16/4049> (date of access : 18.08.2021).

166. Paraoxonase-1: Characteristics and Role in Atherosclerosis and Carotid Artery Disease / S. Lioudaki, C. Verikokos, G. Kouraklis [et al.]. – DOI 10.2174/1570161115666171129212359. – Text : electronic // Curr Vasc Pharmacol. – 2019. – Vol. 17, Issue 2. – P. 141–146. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189170/> (date of access : 18.08.2021).

167. PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation / R. Ragusa, G. Basta, D. Neglia [et al.]. – DOI 10.1111/eci.13459. – Text : electronic // Eur J Clin Invest. – 2021. – Vol. 51, Issue 4. – P. e13459. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236356/> (date of access : 28.07.2021).

168. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study/ A.F. Schmidt, D. I. Swerdlow, M. V. Holmes [et al.] – DOI 10.1016/S2213-8587(16)30396-5. – Text : electronic // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. – Vol. 5, Issue 2. – P. 97–105. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908689/> (date of access : 28.07.2021).

169. PCSK9: a key target for the treatment of cardiovascular disease (CVD) / S. Sobati, A. Shakouri, M. Edalati [et al.]. – DOI 10.34172/apb.2020.062. – Text : electronic // *Adv Pharm Bull.* – 2020. – Vol. 10, Issue 4. – P. 502–511. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062601/> (date of access : 28.07.2021).

170. Pearson, E. R. Pharmacogenetics and target identification in diabetes / E. R. Pearson. – DOI 10.1016/j.gde.2018.02.005. – Text : electronic // *Curr Opin Genet Dev.* – 2018. – Vol. 50. – P. 68–73. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486427/> (date of access : 27.07.2021).

171. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study / action to control cardiovascular risk in diabetes follow-on (ACCORDION) eye study group, action to control cardiovascular risk in diabetes follow-on (ACCORDION) study group. – DOI 10.2337/dc16-0024. – Text : electronic // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, Issue 7. – P. 1089–1100. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289122/> (date of access : 27.07.2021).

172. PHACTR1 regulates oxidative stress and inflammation to coronary artery endothelial cells via interaction with NF- κ B/p65 / Z. Zhang, F. Jiang, L. Zeng [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.041. – Text : electronic // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 278. – P. 180–189. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293016/> (date of access : 28.07.2021).

173. Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis / S. Narula, S. Yusuf, M. Chong [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31964-4. – Text : electronic // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, Issue 10256. – P. 968–976. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010842/> (date of access : 12.07.2021).

174. Precision Medicine and Public Health: New Challenges for Effective and Sustainable Health / D. Traversi, A. Pulliero, A. Izzotti [et al.]. – DOI 10.3390/jpm11020135. – Text : electronic // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11, Issue 2. – P. 135. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669364/> (date of access : 30.07.2021).

175. Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study/ A. Goto, M. Noda, M. Goto [et al.]. – DOI 10.1111/dme.13602. – Text : electronic // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35, Issue 5. – P. 602–611. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444352/> (date of access : 28.07.2021).

176. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction in asymptomatic patients with diabetes: a two-center study with up to 5 years of follow-up / M. D. Elliott, J.F. Heitner, H. Kim [et al.]. – DOI 10.2337/dc18-2266. – Text : electronic // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, Issue 7. – P. 1290–1296. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010876/> (date of access : 27.07.2021).

177. Priyanka, K. Paraoxonase 3: Structure and Its Role in Pathophysiology of Coronary Artery Disease/ K. Priyanka, S. Singh, K. Gill // *Biomolecules.* –2019. – Vol. 9, Issue 12. – P. 817.

178. Prospective Association of GLUL rs10911021 with cardiovascular morbidity and mortality among individuals with type 2 diabetes: the look AHEAD study / Look AHEAD Research Group. – DOI 10.2337/db15-0890. – Text : electronic // *Diabetes.* – 2016. – Vol. 65, Issue 1. – P. 297–302. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395743/> (date of access : 18.08.2021).

179. Pulipati, V. P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / V. P. Pulipati, V. Ravi P. Pulipati. – DOI 10.1177/2047487320903638. – Text : electronic // *Eur J Prev Cardiol.* – 2020. – Vol. 27, Issue 18. – P. 1922–1930. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089007/> (date of access : 27.07.2021).

180. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes / P. Libby, G. Pasterkamp, F. Crea, I. K. Jang. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.118.311098. – Text : electronic // *Circulation research.* – 2019. – Vol. 124, N 1. – P. 150–160. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605419/> (date of access : 18.08.2021).

181. Riboldi, G. M. Ataxia telangiectasia / G. M. Riboldi, D. Samanta, S. Frucht. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – URL :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137827/> (date of access : 22.07.2021). – Text : electronic.

182. Rich, K. A. Searching far and genome-wide: the relevance of association studies in amyotrophic lateral sclerosis / K. A. Rich, J. Roggenbuck, S. J. Kolb. – DOI 10.3389/fnins.2020.603023. – Text : electronic // Front Neurosci. – 2021. – Vol. 14. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584177/> (date of access : 18.08.2021).

183. Risk factor control and cardiovascular event risk in people with type 2 diabetes in primary and secondary prevention settings / A. K. Wright, M. F. Suarez-Ortegon, S. H. Read [et al.]. – DOI 10.1161/circulationaha.120.046783. – Text : electronic // Circulation. – 2020. – Vol. 142, N 20. – P. 1925–1936. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196309/> (date of access : 27.07.2021).

184. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes/ A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.]. – DOI 10.1056/nejmoa1800256. – Text : electronic // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, N 7. – P. 633–644. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110583/> (date of access : 27.07.2021).

185. Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus/ J. Chen, C. Ning, J. Mu [et al.]. – DOI 10.1007/s11010-021-04086-5. – Text : electronic // Mol Cell Biochem. – 2021. – Vol. 476. – P. 2219–2232. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33566231/> (date of access : 18.08.2021).

186. Serum and urinary SOD3 in patients with type 2 diabetes: comparison with early chronic kidney disease patients and association with development of diabetic nephropathy / C. W. Kuo, H. L. Chen, M. Y. Tu, C. M. Chen. – DOI 10.1152/ajprenal.00401.2017. – Text : electronic // Am J Physiol Renal Physiol. – 2019. – Vol. 316, Issue 1. – P. F32–F41. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303710/> (date of access : 18.08.2021).

187. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality / B. S. Modjtahedi, J. Wu, T. Q. Luong [et al.]. – DOI 10.1016/j.ophtha.2020.12.019. – Text : electronic //

Ophthalmology. – 2020. – Vol. 128, Issue 8. – P.1169–1179. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359888/> (date of access : 27.07.2021).

188. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. – Text : electronic // Lancet. – 2019. – Vol. 393, Issue 10166. – P. 31–39. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/> (date of access : 27.07.2021).

189. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies / A. Mascolo, C. Scavone, L. Sciscioli [et al.]. – DOI 10.1016/j.phrs.2021.105836. – Text : electronic // Pharmacol Res. – 2021. – Vol. 172. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418562/> (date of access : 27.07.2021).

190. Shah, M. S. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes / M. S. Shah, M. Brownlee // Circulation research. – 2016. – Vol. 118, N 11. – P. 1808–1829.

191. Shunmoogam, N. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance / N. Shunmoogam, P. Naidoo, R. Chilton. – DOI 10.2147/VHRM.S165173. – Text : electronic // Vasc Health Risk Manag. – 2018. – Vol. 14. – P. 137–143. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950852/> (date of access : 18.08.2021).

192. SLC22A1 and ATM genes polymorphisms are associated with the risk of type 2 diabetes mellitus in Western Saudi Arabia: a case-control study / R. M. Altall, S. Y. Qusti, N. Filimban [et al.]. – DOI 10.2147/TACG.S229952. – Text : electronic // Appl Clin Genet. – 2019. – Vol. 12. – P. 213–219. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814751/> (date of access : 22.07.2021).

193. Smit, M. The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction / M. Smit, A. R. Coetzee, A. Lochner. – DOI 10.1053/j.jvca.2019.10.005. – Text : electronic // Cardiothorac Vasc Anesth. –

2020. – Vol. 34, Issue 9. – P. 2501–2512. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685419/> (date of access : 18.08.2021).

194. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / S. C. Palmer, B. Tendal, R. A. Mustafa [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m4573. – Text : electronic // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441402/> (date of access : 27.07.2021).

195. SPRINT trial results: latest news in hypertension management / W. C. Cushman, P. K. Whelton, L. J. Fine [et al.]. – DOI 10.1161/hypertensionaha.115.06722. – Text : electronic // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67, Issue 2. – P. 263–265. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553234/> (date of access : 27.07.2021).

196. Tabaei, S. Systematic review and meta-analysis of association of polymorphisms in inflammatory cytokine genes with coronary artery disease / S. Tabaei, M. Motallebnezhad, S. S. Tabaei. – DOI : 10.1007/s00011-020-01385-3. – Text : electronic // *Inflamm Res*. – 2020. – Vol. 69, Issue 10. – P. 1001–1013. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719924/> (date of access : 18.08.2021).

197. The Associations between Apolipoprotein E Gene Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / J. Q. Luo, H. Ren, H. L. Banh [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2017.01031. – Text : electronic // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1031. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311965/> (date of access : 18.08.2021).

198. The diabetes gene and wnt pathway effector TCF7L2 regulates adipocyte development and function / X. Chen, I. Ayala, C. Shannon [et al.]. – DOI 10.2337/db17-0318. – Text : electronic // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67, Issue 4. – P. 554–568. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317436/> (date of access : 18.08.2021).

199. The European nucleotide archive in 2018 / P. W. Harrison, B. Alako, C. Amid [et al.]. – DOI 10.1093/nar/gky1078. – Text : electronic // *Nucleic Acids Res.* – 2019. – Vol. 47, Issue D1. – P. D84–D88. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395270/> (date of access : 18.08.2021).

200. The lncRNA ANRIL regulates endothelial dysfunction by targeting the let-7b/TGF- β R1 signalling pathway / X. Liu, S. Li, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1002/jcp.29993. – Text : electronic // *J Cell Physiol.* – 2021. – Vol. 236, Issue 3. – P. 2058–2069. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783191/> (date of access : 28.07.2021).

201. The mutation spectrum of maturity onset diabetes of the young (MODY)-associated genes among Western Siberia patients / D. E. Ivanoshchuk, E. V. Shakhtshneider, O. D. Rymar [et al.]. – DOI 10.3390/jpm11010057. – Text : electronic // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11, Issue 1. – P. 57. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477506/> (date of access : 12.07.2021).

202. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) / J. MacArthur, E. Bowler, M. Cerezo [et al.]. – DOI 10.1093/nar/gkw1133. – Text : electronic // *Nucleic Acids Res.* – 2017. – Vol. 45, Issue D1. – P. D896–D901. – URL : <https://academic.oup.com/nar/article/45/D1/D896/2605751> (date of access : 18.08.2021).

203. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019 / A. Buniello, E. Bowler, M. Cerezo [et al.]. – DOI 10.1093/nar/gky1120. 10.1093/nar/gky1120. – Text : electronic // *Nucleic Acids Res.* – 2019. – Vol. 47, Issue D1. – P. D1005–D1012. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445434/> (date of access : 18.08.2021).

204. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes / B. Lacey, W. G. Herrington, D. Preiss [et al.] // *Current atherosclerosis reports.* – 2017. – Vol. 19, N 6. – P. 28.

205. Transcriptional regulation of glucose metabolism: the emerging role of the HMGA1 chromatin factor / E. Chiefari, D. P. Foti, R. Sgarra [et al.]. – DOI :

10.3389/fendo.2018.00357. – Text : electronic // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00357/full> (date of access : 18.08.2021).

206. Type 2 diabetes and myocardial infarction: recent clinical evidence and perspective / J. Cui, Y. Liu, Y. Li [et al.] – DOI 10.3389/fcvm.2021.644189 – Text : electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 64. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718461/> (date of access : 18.08.2021).

207. Uricchio, L. H. Evolutionary perspectives on polygenic selection, missing heritability, and GWAS / L. H. Uricchio. – DOI 10.1007/s00439-019-02040-6. – Text : electronic // *Hum Genet*. – 2020. – Vol. 139, Issue 1. – P. 5–21. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201529/> (date of access : 18.08.2021).

208. Vargas, E. Physiology, Glucose Transporter Type 4 / E. Vargas, V. Podder, M. A. Carrillo Sepulveda. – Text : electronic // *StatPearls*. – 2021. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537322/> (date of access : 18.08.2021).

209. Variant rs10911021 that associates with coronary heart disease in type 2 diabetes, is associated with lower concentrations of circulating HDL cholesterol and large HDL particles but not with amino acids / K. E. Beaney, J. A. Cooper, S. McLachlan [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-016-0435-0. – Text : electronic // *Cardiovasc Diabetol*. – 2016. – Vol. 15, Issue 1. – P. 115. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27549350/> (date of access : 18.08.2021).

210. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici, A. B. Boşca, S. Şuşman [et al.]. – Text : electronic // *Rom J Morphol Embryol*. – 2018. – Vol. 59, Issue 2. – P. 455–467. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173249/> (date of access : 18.08.2021).

211. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases/ M. Braile, S. Marcella, L. Cristinziano [et al.]. – DOI : 10.3390/ijms21155294. – Text : electronic // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, Issue 15. – P. 5294. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722551/> (date of access : 18.08.2021).

212. Wand, H. The need for polygenic score reporting standards in evidence-based practice: lipid genetics use case / H. Wand, J. W. Knowles, S. L. Clarke // *Curr Opin Lipidol.* – 2021. – Vol. 32, Issue 2. – P. 89–95.

213. Woo, V. C. Cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes / V. C. Woo. – DOI 10.1016/j.jcjd.2019.09.004. – Text : electronic // *Can J Diabetes.* – 2020. – Vol. 44, Issue 1. – P. 61–67. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839265/> (date of access : 27.07.2021).

214. Wu, D. The association between paraoxonase 1 activity and the susceptibilities of diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy / D. Wu, C. Wu, Y. Zhong. – DOI 10.1111/jcmm.13711. – Text : electronic // *J Cell Mol Med.* – 2018. – Vol. 22, Issue 9. – P. 4283–4291. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981194/> (date of access : 18.08.2021).

215. Wu, Y. Prevention and control of cardiovascular disease in the rapidly changing economy of China / Y. Wu, E. J. Benjamin, S. MacMahon. – DOI 10.1161/circulationaha.115.008728. – Text : electronic // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, N 24. – P. 2545–2560. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27297347/> (date of access : 18.08.2021).

216. Zhang, Y. N. Association of ANRIL polymorphisms with coronary artery disease: A systemic meta-analysis / Y. N. Zhang, B. Qiang, L. J. Fu. – DOI 10.1097/MD.00000000000022569. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, Issue 42. – P. e22569. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30278588/> (date of access : 18.08.2021).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования	С. 50
2.	Рисунок 2 – Таблица коэффициентов парной корреляции	С. 71
3.	Рисунок 3 – Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии	С. 75
4.	Рисунок 4 – Прогнозные характеристики регрессионной модели	С. 76
5.	Рисунок 5 – Таблица Р-значений вычисленных коэффициентов	С. 77
6.	Рисунок 6 – График остатков регрессионной модели	С. 78
7.	Рисунок 7 – Таблица прогнозных значений в контрольной группе	С. 79
8.	Рисунок 8 – График остатков в контрольной группе	С. 79
9.	Рисунок 9 – Интерфейс вычисления прогнозного значения	С. 80
10.	Рисунок 10 – Калькулятор вероятностного времени развития ИМ в сочетании с СД 2-го типа	С. 110
11.	Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа	С. 58
12.	Таблица 2 – Лабораторно-инструментальные данные пациентов с острым ИМ в сочетании с СД 2-го типа.	С. 65
13.	Таблица 3 – Пространственная выборка.	С. 73
14.	Таблица 4 – Течение острого ИМ у пациентов с СД 2-го типа в госпитальном периоде.	С. 81
15.	Таблица 5 – Клинико-демографические показатели годовичного прогноза пациентов с ИМ в сочетании с СД 2-го типа.	С. 83
16.	Таблица 6 – «Конечные точки» в группе пациентов с ИМ в сочетании с СД 2-го типа и группе больных ИМ без СД 2-го типа.	С. 86
17.	Таблица 7 – Молекулярно-генетические маркеры.	С. 88
18.	Таблица 8 – Частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A	С. 88
19.	Таблица 9 – Частоты генотипов полиморфизма rs11212617 гена ATM.	С. 90

20. Таблица 10 – Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ИМ у пациентов с СД 2-го типа без разделения по полу С. 91
21. Таблица 11 – Ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с ОИМ и СД 2-го типа у мужчин С. 91
22. Таблица 12 – Ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с ОИМ и СД 2-го типа у женщин С. 92
23. Таблица 13 – Ассоциации полиморфизма rs11212617 гена ATM с ИМ и СД 2-го типа у мужчин С. 92
24. Таблица 14 – Ассоциации полиморфизма rs11212617 гена ATM с ИМ и СД 2-го типа у женщин С. 93
25. Таблица 15– Частоты аллелей полиморфизма rs2464196 гена HNF1A С. 93
26. Таблица 16 – Частоты аллелей полиморфизма rs11212617 гена ATM С. 94