

На правах рукописи

Толмачева Анастасия Александровна

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

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ложкина Наталья Геннадьевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Максимов Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Каретникова Виктория Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии)

доктор медицинских наук, доцент

Рябов Вячеслав Валерьевич

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, заместитель директора по научной и лечебной работе)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/507>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Заболевания сердечно-сосудистой системы в структуре причин смертности населения в мировой статистике занимают главные позиции. 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 (Бойцов С. А. и др., 2021).

В 21 веке к стремительно возрастающей в масштабе проблеме здравоохранения относят сахарный диабет (СД) 2-го типа (Saeedi P. et al., 2019). 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 (Williams R. et al., 2020).

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 (Дедов И. И. и др., 2020).

Наличие СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 2 раза (Cosentino F. et al., 2019). 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 (Williams R. et al., 2020).

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 приводящими к развитию ИМ (Cui J. et al., 2021; Braunwald E., 2019).

Наряду с «традиционными» факторами риска, активно изучаются молекулярно-генетические маркеры сахарного диабета и инфаркта миокарда (Aragam K. G. et al., 2020). Наиболее перспективными методами в данной области являются полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Первой эталонной работой по изучению молекулярно-генетических маркеров считается Фремингемское исследование (Максимов В. Н. и др., 2017). Позже был проведен целый каскад подобных проектов (MacArthur J. et al., 2017; Buniello A. et al., 2019). 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. 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 раза в общей группе, у женщин в 9,7 раза; генотипа CC rs11212617 гена ATM как условно протективного маркера риска ИМ в сочетании с СД 2-го типа.

Расширены представления о годовичных исходах ИМ в сочетании с СД 2-го типа: наличие СД 2-го типа увеличивает риск летального исхода в 7,9 раза; наличие в анамнезе стабильных форм ИБС, ХСН II и выше ФК по NYHA, многососудистого характера поражения артерий коронарного русла, передней локализации ИМ, гемодинамически значимого стеноза 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, диабетическая ретинопатия, периферическая полинейропатия, 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 течении 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 в качестве основной группы, 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-му этапу исследования, проводились 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 годичного прогноза ($n = 69$), группа неблагоприятного годичного 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 цели 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) (Ложкина Н. Г. и др., 2019). Используемые статистические методы адекватны поставленным цели и задачам

исследования. Объем необходимой выборки был рассчитан с помощью формулы (Гржибовский А. М., 2020) (1):

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

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 пациентам.

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); 8-м (24-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); 3-м терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», 3-й Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2019); 19-м ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2019); 8-м 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); 4-м терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург, 2021); форуме молодых кардиологов «Спорные вопросы и инновации в современной кардиологии» (онлайн-формат, 2021); 4-м (27-м) 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 материалам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных и 3 статьи в научных журналах и изданиях, 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 материал 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, самостоятельно провел аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, на основании которого определена структура исследования, 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, включенных в перечень рецензируемых научных изданий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

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 – филиала 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 ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 заседания проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» от 16.11.2018) и этическим комитетом 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 регионального сосудистого центра (РСЦ) кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» города Новосибирска (главный врач – д-р мед. наук, профессор 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 Городской клинической больницы № 1 с подтвержденным острым ИМ, типичной клинической картиной, данными ЭКГ, 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 типа; другие специфические типы сахарного диабета; нарушение гликемии натощак; нарушение толерантности к глюкозе; тяжелая печеночная и почечная недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI < 15 мл/мин/1,73 м²); кардиомиопатия (обструктивная, дилатационная и рестриктивная); гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; тиреотоксикоз, гипотиреоз; злокачественные новообразования; хронический алкоголизм, психические расстройства; отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

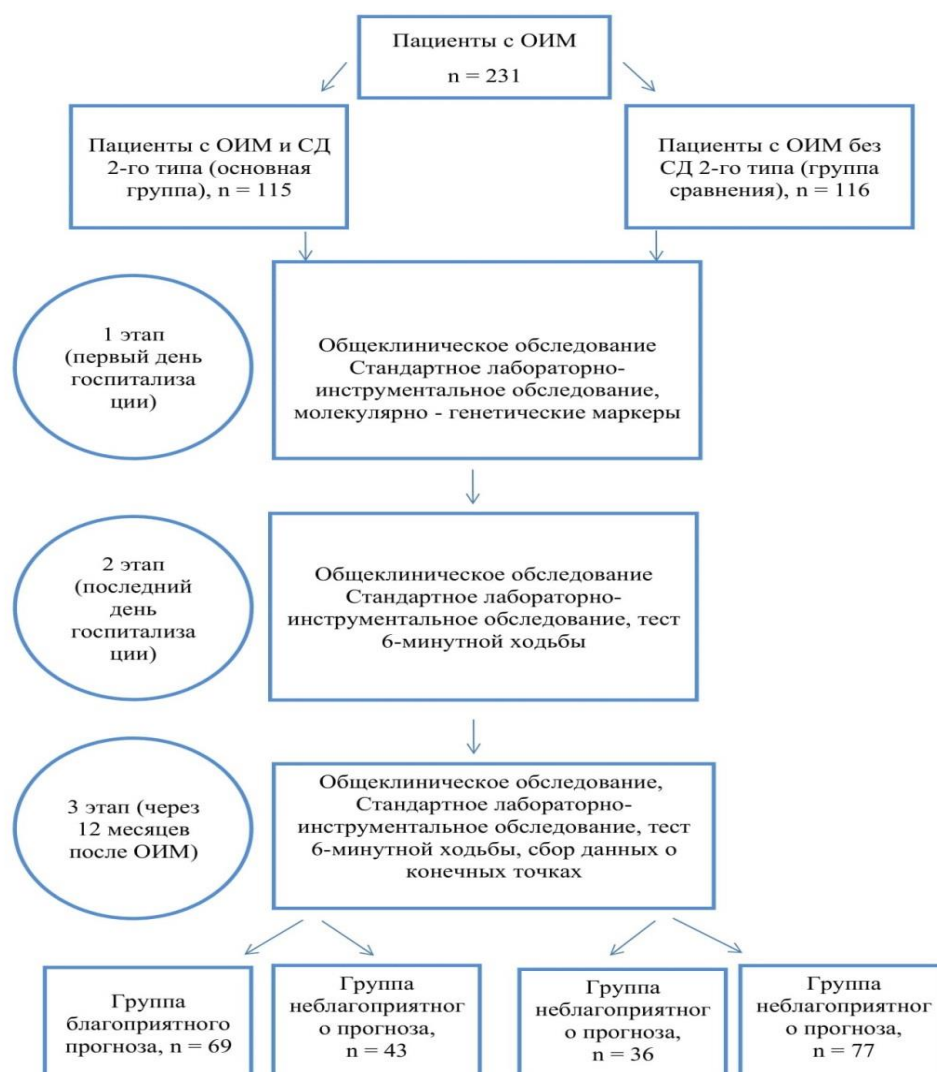


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 ($63,2 \pm 5,3$) года, женщин – ($64,3 \pm 4,9$) года, мужчин – ($62,3 \pm 5,5$) года. Средний возраст пациентов в группе сравнения ($63,6 \pm 5,4$) года, женщин – ($65,2 \pm 5,7$) года, мужчин – ($62,1 \pm 4,2$) года.

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 ИМ. 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), ЭхоЭКГ и определение молекулярно-генетических маркеров: полиморфизм rs2464196 гена HNF1A, rs11212617 гена ATM. 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) картирован на хромосоме 11 в положении 11q22.3, кодирует одноименный белок. Все молекулярно-генетические показатели определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». 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 проводились стандартное лабораторно-инструментальное обследование и оценка годовых «конечных точек»: госпитализации по поводу ишемии миокарда (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), реваскуляризации миокарда, некоронарной реваскуляризации, госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности

(ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой смерти. 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.

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.

Консультативную помощь по статистической обработке оказывал доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрий Евгеньевич Воскобойников.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 острый ИМ 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. Средний возраст пациентов в основной группе составил $(63,2 \pm 5,3)$ года, женщин – $(64,3 \pm 4,9)$ года, мужчин – $(62,3 \pm 5,5)$ года ($p = 0,79$). Средний возраст верификации диагноза СД 2-го типа для мужчин составляет $(55,5 \pm 6,9)$ года, для женщин – $(53,0 \pm 7,5)$ года ($p = 0,81$). Длительность СД 2-го типа на момент индексного события (ИМ) для мужчин составляет $(8,2 \pm 4,6)$ года, для женщин $(11,5 \pm 6,1)$ года ($p = 0,67$). 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. 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 и женщины получали следующую сахароснижающую терапию: 1) монотерапия метформином назначена в 14,5 % и 6,7 % случаев соответственно; 2) комбинированная таблетированная терапия назначена в 56,4 % и 50,0 % случаев соответственно; 3) комбинация таблетированных препаратов и инсулина назначена в 20 % и 35,5 % случаев соответственно; 4) инсулинотерапия назначена в 9,1 % и 8,3 % случаев.

При проведении ретроспективного анализа 115 пациентов с острым ИМ и СД 2-го типа выявлено, что статистически значимо у мужчин чаще отмечалось проведение коронарной реваскуляризации 38,2 % и 13,3 % ($p = 0,003$), курение 70,9 % и 25,0 % ($p < 0,001$). У женщин отмечается статистически чаще наличие ХСН II–IV ФК по NYHA 93,3 % и 70,9 % ($p = 0,002$), ОНМК 25,0 % и 3,6 % ($p = 0,002$), диабетической ретинопатии 61,7 % и 41,8 % ($p = 0,03$), ожирения 2-й степени 20,0 % и 3,6 % ($p = 0,01$). 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.

Построение регрессионной модели прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. При построении регрессионных моделей используют зависимые и независимые переменные. В данном исследовании зависимой переменной (обозначаемой Y) является длительность СД 2-го типа до развития ИМ. Для подбора независимых

переменных (обозначаемые X) были проанализированы 100 факторов анамнестического, физикального, функционального и лабораторного характера. Из них отобраны 33 фактора, которые наиболее коррелируют с зависимой переменной.

X 1 – пол пациента, X 2 – возраст пациента в годах, X 3 – подтвержденная ИБС в 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 в день, 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 инсулиноterapia, X 33 – наличие хронической сердечной недостаточности ФК II и более по NYHA.

Из 33 изучаемых факторов значимые корреляции с зависимой переменной и слабые корреляции между собой показали восемь независимых переменных. Отобранные независимые переменные включили в линейную множественную регрессию, представленную ниже (2):

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_9x_9 + b_{10}x_{10} + b_{11}x_{11} + b_{13}x_{13} + b_{23}x_{23} + b_{29}x_{29} + b_{31}x_{31} \quad (2)$$

Для вычисления оценок составляющих регрессионной модели использовали метод наименьших квадратов. Для численной реализации метода наименьших квадратов использовали табличный процессор Excel. При вычисленных коэффициентах уравнение регрессии принимает следующий вид (3):

$$\hat{y} = -0.91 - 1.60x_1 + 2.05x_9 + 2.01x_{10} + 4.93x_{11} - 1.83x_{13} + 2.10x_{23} + 4.26x_{29} + 4.04x_{31} \quad (3)$$

Для определения качества модели характеристикой является коэффициент детерминации. Этот коэффициент меняется в пределах от 0 до 1. Значения близкие к единице говорят о хорошем прогножном качестве построенной модели. При расчете коэффициент детерминации составил 0,815. Это означает, что на 81,5 % зависимая переменная обусловлена изменением независимых переменных, а на 18,5 % изменяется под влиянием ошибки модели. Нормированный коэффициент детерминации составил 0,793.

Далее провели анализ точности вычисленных оценок. В режиме *регрессия* для каждого коэффициента вычислили р-значение. Если эта величина меньше 0,05, то такой коэффициент регрессии является значимым, и он должен присутствовать в уравнении регрессии перед соответствующей независимой переменной. Анализ показал, что незначимым является один коэффициент, который мы исключили из уравнения регрессии. Новое уравнение регрессии принимает вид (4):

$$\hat{y} = -1.60x_1 + 2.05x_9 + 2.01x_{10} + 4.93x_{11} - 1.83x_{13} + 2.10x_{23} + 4.26x_{29} + 4.04x_{31} \quad (4)$$

Одним из критериев полноты учета независимых переменных является графический анализ остатков регрессионной модели. Если модель полная (т. е. учтены все значимые независимые переменные), то остатки модели являются случайными величинами с чередующимися положительными и отрицательными значениями, как получилось и с нашей моделью (рисунок 2).



Рисунок 2 – График остатков регрессионной модели

Проведена оценка прогнозных свойств построенного уравнения регрессии в контрольной группе (17 пациентов, данные которых не использовались при вычислении коэффициентов уравнения регрессии). По данным этих пациентов были вычислены прогнозные значения зависимой переменной. Заметим, что величина остатков согласуется со значением оценки среднеквадратического отклонения, т. е. по

модулю величина остатков не превосходит величины, что говорит о хорошем качестве построенной модели (рисунок 3).

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 3 – Таблица прогнозных значений в контрольной группе

Для удобства в использовании уравнение регрессионной модели было запрограммировано в табличном процессоре Excel в виде калькулятора. Для того чтобы рассчитать вероятностное время развития ИМ у пациентов с СД 2 типа, необходимо ввести в ячейки D3-D10 соответствующие значения независимых переменных конкретного пациента и вычисленное среднее значение вероятностного времени в годах до наступления ИМ выводится в ячейке D13 (см. практические рекомендации).

Годичные исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. «Конечные точки» годового периода ИМ при СД 2-го типа были оценены у 112 пациентов (трое больных умерло в стационаре во время госпитализации): 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 (34 мужчины и 35 женщин), неблагоприятного прогноза – 43 пациента (18 мужчин и 25 женщин); средний возраст пациентов

(63,4 ± 5,5) года, длительность СД 2-го типа (10,4 ± 5,5) года и (65,9 ± 14,7) года, длительность СД (11,3 ± 5,3) года соответственно.

Факторы, повышающие вероятность неблагоприятного годовичного исхода ИМ у пациентов с СД 2-го типа: 1) наличие в анамнезе ИБС (ОШ = 5,653; 95 % ДИ 2,114–15,114; $p \leq 0,001$); 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; $p = 0,029$).

Далее провели оценку «конечных точек» в основной группе и группе сравнения. Выявлено, что наличие СД 2-го типа статистически значимо увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в 7,9 раз (ОШ = 7,929; 95 % ДИ 1,758–35,758; $p = 0,002$), частоту госпитализаций по поводу коронарной ишемии в 2,1 раза (ОШ = 2,138; 95 % ДИ 1,050–4,353; $p = 0,034$), что обуславливает неблагоприятный отдаленный исход ИМ у больных СД 2-го типа.

Молекулярно-генетические маркеры риска инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Оценка частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A в основной группе и группе сравнения без разделения по гендерному признаку показала, что частота генотипа AA rs2464196 достоверно выше по сравнению с группой сравнения (14,8 % против 5,2 %, $p = 0,015$). При разделении по полу достоверные различия сохранялись только в группе женщин для генотипа AA (15,0 % против 1,8 %, $p = 0,012$). При расчете ОШ полиморфизма rs2464196 гена HNF1A и rs11212617 в основной группе и группе сравнения без разделения по гендерному признаку показала ассоциацию генотипа AA 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; $p = 0,011$). При определении значимости аллелей изучаемых генотипов выявлено, что наличие аллели А 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; $p = 0,034$).

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 %, $p = 0,009$). При расчете ОШ полиморфизма rs11212617 гена ATM в основной группе и группе сравнения без разделения по полу статистически значимых различий не выявлено. При разделении по гендерному

признаку достоверно выявлено, что генотип СС выполняет условно протективную роль в отношении развития ИМ у женщин с СД 2-го типа (ОШ = 0,300; 95 % ДИ 0,119–0,757; $p = 0,009$). При определении значимости аллелей rs11212617 выявлено, что наличие аллели А (ОШ = 1,728; 95 % ДИ 1,022–2,892) ассоциировано с повышенным риском развития ИМ на фоне СД 2 типа, при этом аллель С (ОШ = 0,579; 95 % ДИ 0,346–0,978; $p = 0,040$), наоборот, выполняет условно протективную функцию в группе женщин.

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/ $1,73 \text{ м}^2$, 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 раза в общей группе (ОШ = 3,18; 95 % ДИ 1,206–8,387; $p = 0,015$), в 9,7 раза 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 аллели 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 раза (ОШ = 7,929; 95 % ДИ 1,670–25,819), повторных госпитализаций 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, $p \leq 0,001$), 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 4 – 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. Рекомендуются исследование полиморфизмов rs2464196 с целью персонифицированной оценки вероятности развития инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новые генетические маркеры риска развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 3. – С. 63.

2. Генетические предикторы развития острого коронарного синдрома/ Н. Г. Ложкина, В. А. Козик, Е. А. Найдена [и др., в том числе **А. А. Толмачева**] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 5. – С. 1.

3. Определение вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Н. Г. Ложкина, **А. А. Толмачева**, Ю. Е. Воскобойников [и др.] // **Атеросклероз**. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 12–21.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621542. Характеристика случаев перенесенного острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (г. Новосибирск): № 2019621444; заявл. 16.08.2019; зарегистр. 02.09.2019; опубл. 02.09.2019 / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, А. Д. Куимов; правообладатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации // **Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем»**. – 2019. – № 9. – 1 с.

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621543. Характеристика случаев перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с прогрессирующим течением атеросклеротического процесса (г. Новосибирск) : № 2019621428; заявл. 16.08.2019; зарегистр. 02.09.2019; опубл. 02.09.2019 / Н. Г. Ложкина, Е. А. Найдена, О. М. Пархоменко, **А. А. Толмачева**; правообладатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации // **Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем»**. – 2019. – Бюл. № 9. – 1 с.

6. **Толмачева, А. А.** Роль молекулярно-генетических предикторов в пятилетнем прогнозе острого коронарного синдрома / **А. А. Толмачева** // Мультидисциплинарный больной : 3-й терапевтический форум. Всероссийская конференция молодых терапевтов. Конкурс на лучшую научную работу : сборник материалов. – Москва, 2019. – С. 80.

7. **Толмачева, А. А.** Случай из практики: синдром Такоцубо или острый инфаркт миокарда/**А. А. Толмачева** // Мультидисциплинарный больной : 3-й терапевтический форум. Всероссийская конференция молодых терапевтов. Конкурс

на лучшую научную работу : сборник материалов. – Москва, 2019. – С. 106.

8. Течение и ранние осложнения у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др.] // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : сборник материалов 8-го (26-го) Национального конгресса эндокринологов. Москва, 2019. – С. 51.

9. Частота госпитальных осложнений инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа/ **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др.] // Российские дни сердца : сборник тезисов образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 313.

10. Острый коронарный синдром: роль генетических полиморфизмов в развитии данной патологии/ В. А. Козик, Н. Г. Ложкина, **А. А. Толмачева** [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник тезисов. –Екатеринбург, 2019. – С. 790.

11. Прогрессирующий атеросклероз в прогнозе острого инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина, Е. А. Найдена, **А. А. Толмачева** [и др.] // От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии : тезисы 8-го съезда кардиологов Сибирского федерального округа // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. Приложение. – 2019.– Т. VIII, № 3. – С. 43.

12. Особенности течения инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др.] // От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии : тезисы 8-го съезда кардиологов Сибирского федерального округа // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. Приложение. – 2019.– Т. VIII, № 3. – С. 76.

13. Острый инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа: течение и прогноз / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева [и др.] // Российские дни сердца : сборник тезисов 3-го Международного образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 279.

14. **Толмачева, А. А.** Молекулярно-генетические маркеры инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / **А. А. Толмачева** // Мультидисциплинарный больной : сборник тезисов 4-го терапевтического форума. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 59.

15. Структура сосудистых осложнений острого инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева [и др.] // Инновационные технологии в эндокринологии : сборник тезисов 4-го (27-го) Национального конгресса эндокринологов. – 2021. – С. 42.

16. Полиморфизм rs2464196 гена HNF1A и инфаркт миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / **А. А. Толмачева**, Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов // Евразийский конгресс внутренней медицины : сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 88–89.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГПП1	– агонисты глюкагонподобного пептида 1
ГБ	– гипертоническая болезнь
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иДПП4	– ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
иНГЛТ2	– ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ИСА	– инфаркт - связывающая артерия
КАГ	– коронарография
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	– однонуклеотидные последовательности
ОШ	– отношение шансов
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С - реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	– триглицериды
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХМ-ЭКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиографии
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
АТМ	– ген серин/тирозин киназа
НbA1c	– гликированный гемоглобин
HNF1A	– ген ядерного фактора гепатоцитов 1a
GWAS	– полногеномные ассоциативные исследования