

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ»

На правах рукописи

Пыленко
Станислав Анатольевич

**Периоперационная коррекция гипергликемии и
инсулинорезистентности
при операциях реваскуляризации миокарда
у больных с сахарным диабетом 2 типа**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Цирятьева С.Б.

Тюмень 2016

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Сердечно – сосудистый континуум при сахарном диабете 2 типа.....	11
1.2. Коррекция инсулинорезистентности и гипергликемии у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.....	15
1.3. Обзор современных энтеральных диет для коррекции нарушений углеводного обмена	18
1.4. Фармако – экономический анализ в медицине критических состояний.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1. Организация протокола исследования.....	25
2.2. Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования	27
2.3. Характеристика анестезиологического пособия и интенсивной терапии послеоперационного периода.....	30
2.4. Методы статистического анализа	34
2.5 Методы фармако-экономического анализа.....	35
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ИБС И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	38
ГЛАВА 4. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У БОЛЬНЫХ С ИБС И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	48

4.1 Состояние углеводного обмена у больных 1 группы на этапах исследования	48
4.2 Состояние углеводного обмена у больных 2 группы на этапах исследования	55
4.3. Сравнительный анализ изменений углеводного обмена у пациентов в периоперационном периоде.....	61
ГЛАВА 5. ФАРМАКО – ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	75
5.1. Метод «Анализ затраты – эффективность»	75
5.2. Метод «Анализ стоимости болезни»	77
5.3. Метод «Анализ влияния на бюджет»	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	111

Обозначения и сокращения

А-В блокада	Атриовентрикулярная блокада
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
ВВП	Валовый внутренний продукт
ФГБОУ ВО «ТюмГМУ»	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ ТО «ОКБ №1»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №1»
ДН	Дыхательная недостаточность
ДЭП	Дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКБ	Желчно каменная болезнь
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИК	Искусственное кровообращение
МВС	Мочевыделительная система
МНОАР	Московское научное общество анестезиологов - реаниматологов
ОАРИТ	Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

ПГП	Порог готовности платить
СД 2Т	Сахарный диабет 2 типа
ФВЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ФК ХСН	Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	Центральное венозное давление
ЭДФ	Электродефибриляция
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭКС	Электрокардиостимуляция
ЭхоКГ	Эхокардиография
ЯБДПК	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
АСТ	Активированное время свертывания
СER	Коэффициент затраты/ эффективность
ICER	Инкрементальный индекс затраты/ эффективность
HbA1c	Гликозилированный гемоглобин
НОМА-IR	Индекс инсулинорезистентности
NYHA	Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности

Введение

Актуальность проблемы. Заболевания сердечно – сосудистой системы и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в первую очередь, являются одной из важных медико – социальных проблем современности. Одна четвертая часть всех болезней системы кровообращения в Российской Федерации приходится на долю ИБС, а летальность от ИБС составляет 52,9% в смертности населения РФ от болезней системы кровообращения. В Уральском федеральном округе в 2013 году зафиксирован рост хронической ИБС: 1922,2 на 100 тысяч взрослого населения (47,3%) против 1751,8 (42,4%) в 2012 году. Ежегодно в РФ по поводу ИБС оперируют более 100 тысяч пациентов и в 30% - это операции коронарного шунтирования – 34825 в 2013 году с уровнем послеоперационной летальности от 1,4 до 3% [7]. Достижения современной кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии и реаниматологии позволяют значительно расширить показания к операциям реваскуляризации миокарда у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД 2Т). Между тем, развитие периоперационной гипергликемии, возникающей у пациентов на фоне операционного стресса и тяжелой коморбидной патологии, может существенно повлиять на исход вмешательства и требует пристального внимания анестезиолога – реаниматолога [8; 43; 54].

Инсулинорезистентность и гипергликемия, как составные части метаболического синдрома, патогенетически взаимосвязаны и рассматриваются в качестве основных факторов возникновения и прогрессирования ИБС и СД 2Т, а появившееся в литературе понятие кардиометаболического континуума показывает взаимосвязь составляющих метаболического синдрома с кардиоваскулярными событиями [31; 155; 276].

Использование нутритивной поддержки в профилактике и коррекции осложнений периоперационного периода является одним из перспективных направлений современной анестезиологии и реаниматологии [24; 25; 30; 37; 210; 239]. Стрессовая гипергликемия и инсулинорезистентность является характерным проявлением метаболического дисбаланса у пациентов при критических

состояниях, а клиническая значимость коррекционных мероприятий не вызывает сомнений [55; 98]. Вместе с тем на сегодняшний день окончательно не решено как может влиять предоперационная нутритивная поддержка на состояние углеводного обмена и развитие осложнений периоперационного периода у пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Цель: Улучшить основные показатели клинического исхода у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Задачи исследования

1. Изучить особенности углеводного статуса у пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в предоперационном периоде.

2. Определить влияние предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на состояние углеводного обмена, характер и частоту осложнений периоперационного периода у больных с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

3. Оценить клиническую эффективность и провести фармако – экономический анализ предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У больных с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в предоперационном периоде нарушения углеводного обмена представлены инсулинорезистентностью и коррелируют с функциональным классом хронической сердечной недостаточности.

2. Использование предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволяет стабилизировать углеводный метаболизм в периоперационном периоде, сократить потребность и продолжительность интенсивной инсулинотерапии и кардиотонической поддержки, уменьшить количество осложнений ближайшего послеоперационного периода, сократить сроки пребывания пациентов в ОАРИТ.

3. Фармако - экономический анализ результатов применения дооперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности подтверждает высокую эффективность метода у больных с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Впервые для пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа рассчитан индекс инсулинорезистентности НОМА IR в предоперационном периоде, который в 2 – 3 раза превышает физиологический уровень и прямо коррелирует с функциональным классом хронической сердечной недостаточности.

Установлено, что адекватную фармакологическую коррекцию инсулинорезистентности в предоперационном периоде получают только 19% пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Впервые рассчитан индекс коморбидности для пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, который составляет $5,7 \pm 0,75$; установлено, что коморбидная патология преимущественно представлена ожирением (98%), артериальной гипертензией (94%) и патологией желудочно – кишечного тракта (50%).

Впервые для пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа доказана клиническая и фармако – экономическая эффективность дооперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности

Практическая значимость

Применение дооперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа позволяет существенно снизить индекс инсулинорезистентности НОМА IR в периоперационном периоде, потребность и длительность интенсивной инсулинотерапии и кардиотонической поддержки во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Внедрение предлагаемой программы в практику сокращает сроки пребывания пациента на реанимационной койке и снижает количество осложнений ближайшего послеоперационного

периода. Использование предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности является «экономически эффективным» с инкрементальным коэффициентом затраты/ эффективность ICER= 568,42 руб., что на несколько порядков ниже порога готовности платить для здравоохранения РФ. Внедрение дооперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволяет снизить фармакологические и экономические затраты медицинской организации на лечение пациентов с ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и реваскуляризацией миокарда в условиях ИК. Технология является методом выбора для подготовки пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа к реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Личный вклад автора

Вклад автора в диссертационное исследование выражается в разработке протокола, сборе материала, проведении анестезиологических пособий и ведении послеоперационного периода у пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, оперированных в условиях ИК, проведении статистической обработки и фармако–экономического анализа, написании и оформлении диссертационной работы.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделений кардиологии № 1, кардиохирургии № 3, анестезиологии и реаниматологии №№ 1, 2, 5 ГБУЗ ТО «ОКБ № 1». Материалы работы используются в лекциях, на практических занятиях с интернами, ординаторами и слушателями кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «ТюмГМУ». По результатам работы оформлено 2 акта внедрения.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены на Всероссийской конференции анестезиологов - реаниматологов (Омск, 2009), на научно – практической окружной конференции «Организация оказания специализированной медицинской помощи в условиях Заполярья на примере Ямало – Ненецкого автономного округа. Перспективы развития отдельных видов

специализированной медицинской помощи в ГУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»» (Салехард, 2010), на 7 Всероссийском съезде с международным участием по экстракорпоральным технологиям (Москва, 2010), на XIV межрегиональной научно – практической конференции «Искусственное питание и инфузионная терапия в медицине критических состояний» (Санкт – Петербург, 2014, 2015), на XII школе – семинаре анестезиологов – реаниматологов Тюменской области (Тюмень, 2015), на конференции молодых ученых – анестезиологов, посвященной памяти Б.Д. Зислина (Екатеринбург, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из которых 14 статей и 3 тезиса, в том числе 5 публикаций в журналах из перечня ВАК.

Глава 1

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С СОПУТСТВУЮЩИМ СД 2Т ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

1.1. Сердечно – сосудистый континуум при СД 2Т

Заболевания сердечно – сосудистой системы и ИБС, в первую очередь, являются одной из важных медико – социальных проблем современности. Одна четвертая часть всех болезней системы кровообращения в Российской Федерации приходится на долю ИБС, а летальность от нее составляет 52,9% в смертности населения РФ от болезней системы кровообращения. В Уральском федеральном округе в 2014 году зафиксирован рост хронической ИБС: 1922,2 на 100 тысяч взрослого населения (47,3%) против 1751,8 (42,4%) в 2012 году [6].

Мультифакторная природа сердечно – сосудистого континуума при ИБС и сопутствующим СД 2Т предполагает высокий уровень коморбидности. Коморбидность – наличие у пациента более одного заболевания, включенного в стандарты определения ко- или мультиморбидности, при этом количество болезней подсчитывается арифметически. Многоцентровое исследование, основанное на анализе 99997 тысяч взрослых пациентов в Англии показало, что только 16% людей в популяции имеют два заболевания, в то время как 58% страдают мультиморбидностью [42; 112]. Мультиморбидность существенно увеличивается с возрастом [49]. В Шотландском исследовании 2007 года, основанном на анализе базы данных 1751841 пациентов показано, что после 50 лет пациенты имеют, как правило, более пяти сопутствующих заболеваний [113]. В Российской Федерации таких больших когортных исследований не проводилось. По данным аутопсий на первом месте среди сопутствующей патологии пациентов с ИБС стоит артериальная гипертензия (85,7%), затем инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз (63,9%), ХОБЛ (25,8%), при этом определяется малое число пациентов с СД 2Т и ожирением (21,5%), что противоречит общепринятым взглядам, а 62% пациентов имеют 2 или 3 коморбидных заболевания [7; 38]. Объективным критерием расчета сопутствующей патологии является индекс

коморбидности Чарлсона, представляющий бальную оценку возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний [73].

Патогенез ИБС принято рассматривать с точки зрения сердечно – сосудистого континуума с 1991 года, когда Victor Dzau на основе консенсуса семинара 1989 года «Границы сердечно – сосудистой терапии и сердечной защиты: решенные и нерешенные вопросы» (“Frontiers of cardiovascular therapy and cardiac protection: Resolved and unresolved issues”) вывел цепь событий, приводящих к конечной стадии заболевания коронарных артерий [107]. Сердечно – сосудистый континуум представляет собой цепь взаимосвязанных событий от воздействия факторов риска до развития летального исхода и раскрывает патогенез сердечно – сосудистых заболеваний. Пусковыми факторами развития сердечно – сосудистого континуума являются атеросклероз, АГ, инсулинорезистентность, СД 2Т, дислипидемия, ожирение и курение [3; 22; 77; 79; 93; 107; 128; 171; 177; 191; 193; 194; 198].

Атеросклероз – хронический воспалительный процесс, обусловленный дисфункцией эндотелия, рассматривается как основной фактор риска, лежащий в основе развития ИБС. Эндотелиальная дисфункция, роль которой была изучена после открытия Роберта Френчготта, Луиса Игнарро и Фериды Мурадо (Нобелевская премия по медицине «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно – сосудистой системы» , 1998 г.), обуславливает дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (NO, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептид, эндотелиальный гиперполярирующий фактор) и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) и является основой прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии и хронической ишемии миокарда [96; 99; 111; 148; 149; 176; 196; 199; 204].

Следующим ключевым компонентом прогрессирования сердечно – сосудистого континуума при ИБС является дисбаланс в системе ренин –

ангиотензин – альдостерон, который рассматривается как модератор развития ожирения, метаболического синдрома, дислипидемии, резистентности к инсулину, гипергликемии, хронических заболеваний почек и гипертонии [77; 117; 206].

Роль и частота метаболического синдрома при сердечно - сосудистой патологии впервые была показана во Фрамингемском исследовании 1949 - 1974 гг, однако значимость кардиального синдрома X (метаболического синдрома X), как значимого модифицируемого фактора риска в сердечно – сосудистом континууме, в основе которого лежит резистентность тканей к инсулину была показана в исследовании G. Reaven [174].

Метаболические нарушения и транссиндромальная коморбидность патогенетически взаимосвязаны и рассматриваются как основной фактор возникновения и прогрессирования ИБС и СД 2Т [60], а появившееся в литературе понятие кардиометаболического континуума показывает взаимосвязь метаболической дисфункции (артериальная гипертензия, повышенный уровень глюкозы, высокий уровень липопротеидов низкой плотности, инсулинорезистентность, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемию и маркеры воспаления) и глобального кардиометаболического риска – развитие СД 2Т и/или кардиоваскулярных заболеваний [121; 125; 203]. Патогенетические дефиниции метаболического синдрома полностью совпадают с проявлениями СД 2Т, а оба состояния рассматриваются как идентичные и считаются эквивалентами ИБС [2; 4].

Когортные европейские исследования последних лет показали, что значимым фактором риска сердечно – сосудистых заболеваний является не только имеющийся СД 2Т, но и другие не диагностированные нарушения углеводного обмена [146; 192]. Гликемический континуум, выделяемый как составная часть сердечно – сосудистого континуума, характеризуется развитием резистентности к инсулину, компенсаторной гиперинсулинемией, гипергликемией и развитием микро- и макрососудистых осложнений, что в значительной степени утяжеляет и провоцирует прогрессирование ИБС.

Первичная резистентность тканей к инсулину является основой метаболических нарушений, развития атеросклероза и ИБС [173; 184], а также дисфункции коронарной микроциркуляции [161; 182]. Инсулинорезистентность и нарушение липидного обмена приводят к эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу и прогрессированию сосудистого воспаления, что объясняет развитие микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2Т даже при нормализации уровня гликемии – феномен, названный как «память метаболизма» [21; 120; 139].

Ряд авторов отмечают взаимосвязь абдоминального ожирения, метаболического синдрома у больных с ИБС и ХСН с повышением уровня ко- и контринсулярных гормонов - кортизола и С – пептида. У больных СД 2Т с осложнениями (нефро-, нейро- и ангиопатией) достоверно чаще выявляется повышенный уровень кортизола, который ассоциирован как со степенью компенсации диабета, так и с количеством осложнений. Высказывается мнение, что именно эндогенный кортизол является причиной инсулинорезистентности и развития СД 2Т [13; 54; 101; 154; 168; 185]. Тем не менее, окончательная роль ко- и контринсулярных гормонов в патогенезе СД 2Т окончательно не ясна.

Взаимосвязь метаболических нарушений при ИБС и СД 2Т привела к переориентации патофизиологических парадигм заболеваний с обоснованием нейроэндокринно – метаболического континуума, определяющего закономерности формирования структурно – функциональных изменений в сердце и сосудах при СД 2Т и к формированию понятия «диабетическая кардиомиопатия» [16; 72].

Фактическая распространенность СД 2Т в России в 2-3 раза превышает регистрируемую [57]. Проведенное в 2006 – 2008 гг исследование European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events EUROASPIRE III показало, что о наличии СД 2Т знают только 10,7% россиян и 24,6% пациентов других стран, при этом СД 2Т, как сопутствующая патология при ИБС в исследовании регистрируется в 28,5% и 34,8% соответственно [115].

Взаимосвязь ИБС, СД 2Т и метаболического синдрома нашла принципиально новое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013 года. Все пациенты с СД 2Т или метаболическим синдромом должны быть обследованы на наличие кардиоваскулярной патологии, а все пациенты, имеющие кардиоваскулярную патологию, должны быть обследованы на наличие нарушений метаболизма глюкозы с последующим лечением [74; 114].

Биомаркером нарушений углеводного обмена также является индекс инсулинорезистентности НОМА IR, величина которого коррелирует с факторами сердечно – сосудистого континуума и является надежным инструментом диагностики инсулинорезистентности [120; 142].

1.2. Коррекция инсулинорезистентности и гипергликемии у больных с сопутствующим СД 2Т

Периоперационная гипергликемия и инсулинорезистентность влияет на развитие послеоперационных инфекционных осложнений, провоцирует развитие органно – системных повреждений в виде возникновения нарушений ритма сердца, синдрома малого сердечного выброса, стрессовой гипергликемии, психологических и поведенческих проблем и в целом утяжеляет течение послеоперационного периода [82; 85; 122; 129; 130; 136; 140; 145; 152; 159; 166; 208; 209]. Сопутствующий СД 2Т определяет высокий хирургический и анестезиологический риск при проведении операций прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС, является независимым фактором риска развития периоперационных осложнений при аорто – коронарном шунтировании [8; 31; 80; 84; 90; 91; 92; 119; 157], но не может быть противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства [58; 65; 94; 156]. Таким образом, периоперационный контроль гипергликемии является важной задачей команды специалистов – анестезиолога – реаниматолога, кардиолога, кардиохирурга и эндокринолога [65; 175].

Имеющаяся дооперационная гипергликемия и/ или прием сахароснижающих препаратов сульфанилмочевины блокируют кардиопротективный эффект ингаляционных анестетиков [5; 28; 98; 105]. Нарушения углеводного обмена

потенцируют фатальные и нефатальные осложнения со стороны сердечно – сосудистой системы (нарушения ритма, ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда, ТЭЛА, нарушение мозгового кровообращения), дыхательной системы (продолжительность респираторной поддержки), осложнений инфекционно – воспалительного характера (инфекция послеоперационной раны, медиастенит, сепсис, полиорганная недостаточность), увеличивают длительность пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии и риск летального исхода в ближайшем послеоперационном периоде в 1,5 – 3 раза [1; 45; 61; 83; 89; 132; 133; 135; 138; 141; 144; 158; 169; 179; 181; 195; 202].

Для коррекции уровня гликемии в периоперационном периоде в 2009 году предложены стандарты, в соответствии с которыми кардиохирургические пациенты с сопутствующим СД 2Т должны получать инсулин парентерально в виде инфузии до достижения целевого уровня гликемии менее 10 ммоль/л [128]. Между тем, приемлемый безопасный уровень гипергликемии у пациентов в критическом состоянии, в том числе пациентов кардиохирургического профиля, до сих пор обсуждается, хотя и большинство авторов рекомендуют поддерживать уровень гликемии на границе 10 ммоль/л, в то время как нижний ее предел не определен [50; 82; 165; 188]. По данным Wilson M. [207] известно 12 основных протоколов инфузионной инсулинотерапии, применяемых у пациентов в критическом состоянии. Несмотря на большую изменчивость в рекомендованных схемах [103; 137; 207], проведение инсулинотерапии по протоколу позволяет эффективно, безопасно и в более короткие сроки стабилизировать и нормализовать уровень гликемии с достижением целевых диапазонов [151]. Для пациентов с СД 2Т наиболее известны протокол университета Пенн – Стейт [58] и протокол «Medanta» [155]. Однако, по мнению H.L. Lazar [190] контроль гликемии, несмотря на наличие стандартов, далек от оптимума в большинстве клиник мира.

В период до операции пациентам с СД 2Т для коррекции нарушений углеводного обмена рекомендованы низкокалорийная диета и применение сахароснижающих препаратов [47; 65]. Из сахароснижающих препаратов

рекомендованными к использованию сегодня являются 3 группы: инсулин и его модификаторы (инсулин, сульфанилмочевина), метформин и пиоглитазон (повышающие чувствительность тканей к инсулину) и ингибиторы всасывания глюкозы [47; 167]. При СД 2Т метформин рекомендован как препарат первой линии, поскольку позволяет снизить потребность в инсулинотерапии на 10% [2; 76; 153].

Правильная диета при СД благоприятным образом сказывается на снижении или стабилизации массы тела, гликемии и уровне гликозилированного гемоглобина [47; 88; 95; 100; 108; 116]. Опубликованный в 2009 году обзор базы данных Cochrain, основанный на 36 исследованиях и включающий анализ 1467 пациентов показал, что диеты при СД 2Т имеют невысокий уровень качества, но в целом их применение является перспективным [106; 160].

Фактическая энергопотребность больных ИБС с ХСН и сопутствующим СД 2Т составляет 1900 – 2500 ккал/сут, что соответствует потребности пациента в критическом состоянии [41; 55]. С целью снижения массы тела пациентам с ИБС и СД 2Т рекомендован редуцированный по калорийности рацион, кроме того, ограничение потребления энергии за счет низкокалорийной (800 – 1200 ккал/сут) и очень низкокалорийной (< 800 ккал/сут) диет приводит к снижению гипергликемии, восстановлению секреции инсулина, снижению инсулинорезистентности и повышению коронарного резерва [110; 118; 124; 127; 178]. Учитывая, что модификация питательного режима для пациентов с СД 2Т относится к лечебно – профилактическим мероприятиям по изменению образа жизни, применение сбалансированных и специализированных препаратов является целесообразным, хотя и малоизученным методом, направленным на безопасность и повышение качества подготовки пациента к операции [47].

Нутритивная терапия послеоперационного периода в практике анестезиолога – реаниматолога в современных условиях является рутинным мероприятием и ее целесообразность не подвергается сомнению. Применение раннего энтерального и парентерального питания у пациентов в критическом состоянии снижает выраженность инфекционно – воспалительных и септических осложнений,

продолжительность респираторной поддержки, сокращает сроки пребывания пациента в ОРИТ и в стационаре в целом, уменьшает показатели летальности при различных нозологиях [19; 26; 33; 34; 35; 41; 39; 43; 51; 63; 64; 66; 81; 131; 134; 186; 197; 200; 205]. Вопросы нутритивной поддержки кардиохирургических пациентов также широко обсуждаются как в отечественной, так и в зарубежной литературе – диагностика питательного статуса, сроки раннего энтерального и парентерального питания находятся в фокусе внимания ведущих анестезиологов – реаниматологов [9; 23; 24; 40; 104; 170; 183; 187; 189]. Обсуждается и проблема непрерывного «сквозного» периоперационного применения препаратов специализированного искусственного питания и его влияния на исходы лечения у пациентов кардиохирургического профиля [162]. В онкохирургии и онкоанестезиологии активно используется дооперационное специализированное питание при подготовке пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями к оперативному и консервативному лечению. Авторы констатируют уменьшение количества послеоперационных осложнений (несостоятельность анастомозов, послеоперационная пневмония) с 16,8 до 9,2%, сокращение сроков пребывания в стационаре и улучшение качества жизни больного [36; 37; 48; 53]. Мы нашли только одну работу, посвященную применению в предоперационном периоде специализированного энтерального питания «Эншур 2» у пациентов с сопутствующим СД 2Т [12].

1.3. Обзор современных энтеральных диет для коррекции нарушений углеводного обмена

К специализированным продуктам, используемым при нарушениях углеводного обмена, относятся метаболически направленные питательные смеси типа «Диабет». В России зарегистрированы «Клиннутриен оптимум», «Нутриен диабет», «Дибен», «Нутрикомп диабет», «Нутризон Эдванс диазон», «Нутризон Эдванс диазон НЕНР», «Глюцерна SR». К сипинговым формам, применение которых возможно у пациентов вне критического состояния и в дооперационном периоде, относятся два последних из перечисленных препаратов.

Специализированные смеси имеют сниженную калорийность и характеризуются низким гликемическим индексом, отражающим скорость усвоения, распределения и тканевой утилизации глюкозы, высоким содержанием антиоксидантов для снижения пероксидазной активности, наличием хрома и марганца, которые повышают чувствительность периферических рецепторов к инсулину, содержат фолиевую кислоту, витамин В12, снижающие уровень гомоцистеина, вызывающего микроангиопатии, холин, препятствующий жировой дистрофии гепатоцитов [20; 59].

В 2009 году в России зарегистрирован препарат лечебного питания для пациентов с СД 2Т Глюцерна SR компании Abbott. Препарат содержит улучшенный мальтодекстрил Фиберсол, фруктозу и мальтитол, способствующие оптимизации показателей углеводного обмена, мононенасыщенные жирные кислоты, позволяющие корректировать липидный спектр и обогащен белками, сбалансированными по незаменимым аминокислотам, пищевыми волокнами, микроэлементами, витаминами. Применение Глюцерна SR позволяет улучшить гликемический контроль и нормализовать функцию желудочно – кишечного тракта за счет наличия пищевых волокон и в варианте зондового питания. Также формула препарата позволяет снизить массу тела и окружность талии у пациентов с ожирением, в связи с чем он рекомендуется в качестве препарата для лечения СД 2Т [87; 97; 150]. Препарат Глюцерна SR также рекомендован для пациентов с СД 2Т и инсулинорезистентностью, как улучшающий метаболизм глюкозы и предназначен в качестве дополнительного источника энергии и микронутриентов [62; 75]. Оценка двух энтеральных формул питания: с низким содержанием углеводов и высоким мононенасыщенных жиров Глюцерна SR против Precitene-диабет с высоким содержанием углеводов показала, что Глюцерна SR снижает уровень гликемии и не влияет на уровень триглицеридов, при этом частота побочных реакции в виде тошноты и рвоты достоверно ниже [123].

Открытое рандомизированное параллельное исследование по сравнению гликемических ответов и профилей безопасности Глюцерна SR и Фрезубина показало, что Глюцерна SR обеспечивает более надежный контроль

постпрандиальной гликемии и инсулинорезистентности, а профиль безопасности этих препаратов достоверно не отличается [147]. Сравнение между Глюцерна SR и Enterix Diabetic не выявило достоверных различий в уровне постпрандиальной глюкозы, секреции инсулина и чувствительности тканей к инсулину у здоровых добровольцев [109]. При анализе вкусовых предпочтений показано, что пациенты предпочитают Глюцерна SR со вкусом шоколада, клубники и ванили [126]. Результаты исследований по сочетанному применению традиционного питания и специализированных продуктов с низким гликемическим индексом позволяют предположить несомненный клинический эффект у пациентов с СД 2Т [35; 46; 162; 163; 164; 172].

Таким образом, несмотря на немногочисленность исследований в области предоперационной подготовки больных к оперативным вмешательствам в целом и кардиохирургических пациентов с сопутствующим СД 2Т в частности, следует констатировать, что включение специализированных препаратов лечебного питания в комплекс мероприятий дооперационной подготовки для коррекции инсулинорезистентности способствует стабилизации нарушений углеводного обмена во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде, однако требует дальнейшего изучения.

1.4. Фармако – экономический анализ в медицине критических состояний

Фармакоэкономика – самостоятельная быстроразвивающаяся отрасль медицинской науки, которая изучает соотношение между затратами и эффективностью и безопасностью использования различных схем лечения, диагностики или профилактики заболеваний, а результаты фармако – экономического анализа имеют широкое научно – прикладное значение [10; 52]. В работах отечественных специалистов технология нутритивной поддержки, ее эффективность, безопасность, влияние на бюджет доказана с экономической точки зрения [23; 27; 32].

К основным методам фармако – экономического анализа относятся «Анализ затраты - эффективность», «Анализ минимизации затрат», «Анализ затраты -

полезность», «Анализ затраты - выгода», «Анализ стоимости болезни», «Анализ влияния на бюджет» и методы фармако – экономического моделирования [70]. Метод “Анализ минимизации затрат” определяет предпочтения по стоимости различных методов лечения для плательщика, при этом обязательным является одинаковая эффективность сравниваемых методик.

Анализ «затраты-эффективность» (CEA – cost – effectiveness analyses) позволяет определять оптимальную технологию по стоимости терапии путем проведения сравнительной оценки эффективности результатов и затрат [56; 68; 143].

Для этого вычисляется коэффициент затраты/ эффективность по формуле 1

$$CER = Cost / Ef, \quad (1)$$

где CER - коэффициент затраты/эффективность, Cost – затраты на метод лечения, Ef – показатель эффективности метода лечения.

Если затраты на лечение при различных методах различаются, для определения стоимости дополнительной единицы эффективности используют инкрементальный анализ “затраты - эффективность” по формуле 2

$$ICER = (Cost 1 - Cost 2) / (Ef 1 - Ef 2), \quad (2)$$

где ICER – инкрементальный коэффициент затраты/ эффективность, Cost 1 – затраты на метод лечения 1, Cost 2 – затраты на метод лечения 2, Ef 1 – показатель эффективности метода лечения 1, Ef 2 – показатель эффективности метода лечения.

Более эффективная технология может быть и более затратной. Тогда прибегают к вычислению инкрементального коэффициента затраты/ эффективность, который сравнивают с «порогом готовности платить» (ПГП) в системе здравоохранения [67].

Анализ ПГП является важным этапом фармакологического анализа и обеспечивает обоснованную оценку результатов «Анализа затраты/ эффективность» и «Анализа затраты/ полезность». Порог готовности платить является своеобразным мерилем целесообразности и отражает сумму денежных единиц, которую некий абстрактный гражданин готов потратить на себя для

достижения терапевтического эффекта при лечении заболевания. Вычисление ПГП возможно путем анкетирования и последующей статистической обработки или расчетным методом, исходя из валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения. Первый способ является крайне трудоемким, поэтому исследования ПГП крайне немногочисленны, однако позволяют говорить о достаточно высокой способности населения России – от 69000 руб до 37000\$ [18; 69].

Более объективным является метод, рекомендованный комиссией по макроэкономике ВОЗ [86]. Согласно этому методу ПГП определяется как $3 \cdot \text{ВВП} / \text{на душу населения}$.

Если инкрементальные затраты не превышают ПГП, то медицинская технология считается «экономически эффективной» и рекомендована к повсеместному применению. При инкрементальном коэффициенте выше ПГП, но не более двух ПГП технология считается «приемлемой». «Погранично приемлема» технология, превышающая два ПГП, но меньше трех ПГП. Технология считается «не приемлемой», если инкрементальные затраты превосходят ПГП в три и более раз [68]. ВВП на душу населения в России в 2014 году по данным Всемирного банка составляет 12900 \$, а по данным Международного валютного фонда 9054 \$ [11; 25].

Метод “Анализ затраты-полезность” предполагает определение “полезности”, критерием которой чаще всего являются сохраненные годы качественной жизни QALY, и, в большей степени, отражает точку зрения пациента – важность и ценность для него предлагаемого метода лечения [67].

При применении метода “Моделирование” исследователь использует данные из различных источников об эффективности лечения, на основе которых строит модель в виде “дерева решений” или “модели Маркова” с учетом промежуточных исходов и перехода пациента из одного состояния (болезнь) в другое (осложнение, смерть) [56; 71].

Метод «Анализ влияния на бюджет» позволяет оценить предполагаемые затраты или предполагаемую выгоду для бюджета до и после внедрения

технологии. Результат анализа представляет собой разницу между суммарными экономическими эффектами до применения и после применения технологии. «Анализ влияния на бюджет» предполагает вычисление влияния предлагаемой методики на бюджет в денежном эквиваленте и вычисляется по формуле 3

$$BIA = E_{fec} 1 - E_{fec} 2, \text{ где} \quad (3)$$

BIA – результат анализа на бюджет в денежном выражении

$E_{fec} 1$ – суммарный экономический эффект применения медицинской технологии 1 в денежном выражении

$E_{fec} 2$ - суммарный экономический эффект применения медицинской технологии 2 в денежном выражении

Суммарный экономический эффект (E_{fec}) вычисляется по формуле 4

$$E_{fec} = \text{затраты на технологию} + \text{экономия от применения технологии} \quad (4)$$

На основании полученных результатов появляется возможность провести анализ упущенных возможностей, который определяется как число пациентов, которых можно было бы пролечить на сумму, равную результату «Анализа влияния на бюджет» [71].

Проведение «Анализ стоимости болезни» предполагает подсчет суммы затрат и экономий, возникающих при применении изучаемой технологии без соотнесения с результатами лечения. «Анализ стоимости болезни» включает подсчет прямых затрат на лечение, непрямых затрат, косвенно связанных с заболеванием и включающих потерянные ресурсы, не произведенные в связи с заболеванием, и неосязаемые затраты, связанные с болью, дискомфортом, страданиями, которые испытывает пациент в связи с проводимым лечением по формуле 5

$$\text{Стоимость болезни} = \text{прямые затраты} + \text{непрямые затраты} + \text{неосязаемые затраты} \quad (5)$$

После определения значения суммарного экономического эффекта путем простого сравнения определяется преимущественная технология - та, чей экономический эффект минимален [71].

Таким образом, фармако – экономический анализ предполагает комплексную оценку и сравнение затрат и эффективности предложенных медицинских технологий, при этом решается задача поиска не более дешевой, а более эффективной технологии с оценкой затрат и возможностей здравоохранения.

Резюме

Сердечно – сосудистый континуум при ИБС и сопутствующем СД 2Т состоит из кардиометаболической, гликемической и нейроэндокринно - метаболической составляющих, которые в совокупности с коморбидной патологией взаимно утяжеляют друг друга. Контроль и коррекция нарушений углеводного обмена является важным предиктором исхода оперативного вмешательства у пациентов с реваскуляризацией миокарда. Перспективным методом профилактики осложнений является непрерывное периоперационное применение препаратов специализированного лечебного питания с редуцированной калорийностью, однако использование таких препаратов в комплексе мероприятий дооперационной подготовки требует дальнейшего изучения.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация протокола исследования

В соответствии с целью и задачами работы проведено проспективное открытое рандомизированное исследование (продольный когортный метод), в которое методом случайной выборки включены 100 пациентов, находившихся на лечении в отделении кардиохирургии ГБУЗ ТО «ОКБ №1» в 2011 – 2015 гг по поводу ИБС с сопутствующим СД 2Т. Всем пациентам выполнена реваскуляризация миокарда в условиях ИК. Исследование продолжалось в течение 1 месяца до операции и 5 суток послеоперационного периода (ближайший послеоперационный период).

Критерии включения в исследование:

1. ИБС, атеросклероз коронарных артерий, ХСН 1 – 4 ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA).
2. Сахарный диабет 2 типа (СД 2Т)
3. Операция прямой реваскуляризации миокарда в условиях ИК.
4. Фракция изгнания левого желудочка не < 30%.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании
2. Сопутствующее поражение клапанного аппарата сердца
3. Декомпенсированная ХСН
4. Экстренное коронарное шунтирование
5. Коронарное шунтирование на работающем сердце

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» (рис. 1). На первом этапе на первичном приеме у кардиохирурга в поликлинике, когда решался вопрос о показаниях к хирургической реваскуляризации миокарда, проводили анализ клинической картины и анализ состояния углеводного обмена у 100 пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т. Тогда же сформированы 2 группы пациентов (рандомизация методом конвертов). 1 группа – 50 пациентов являлась контрольной, пациентам 2 группы (50 человек)

назначена предоперационная нутритивная коррекция инсулинорезистентности: 2 приема пищи в сутки заменены препаратом специализированного лечебного питания Глюцерн SR в дозе 440 ккал/сут для редукции калорийности рациона питания.

Проспективное открытое рандомизированное исследование 2013 – 2015 гг

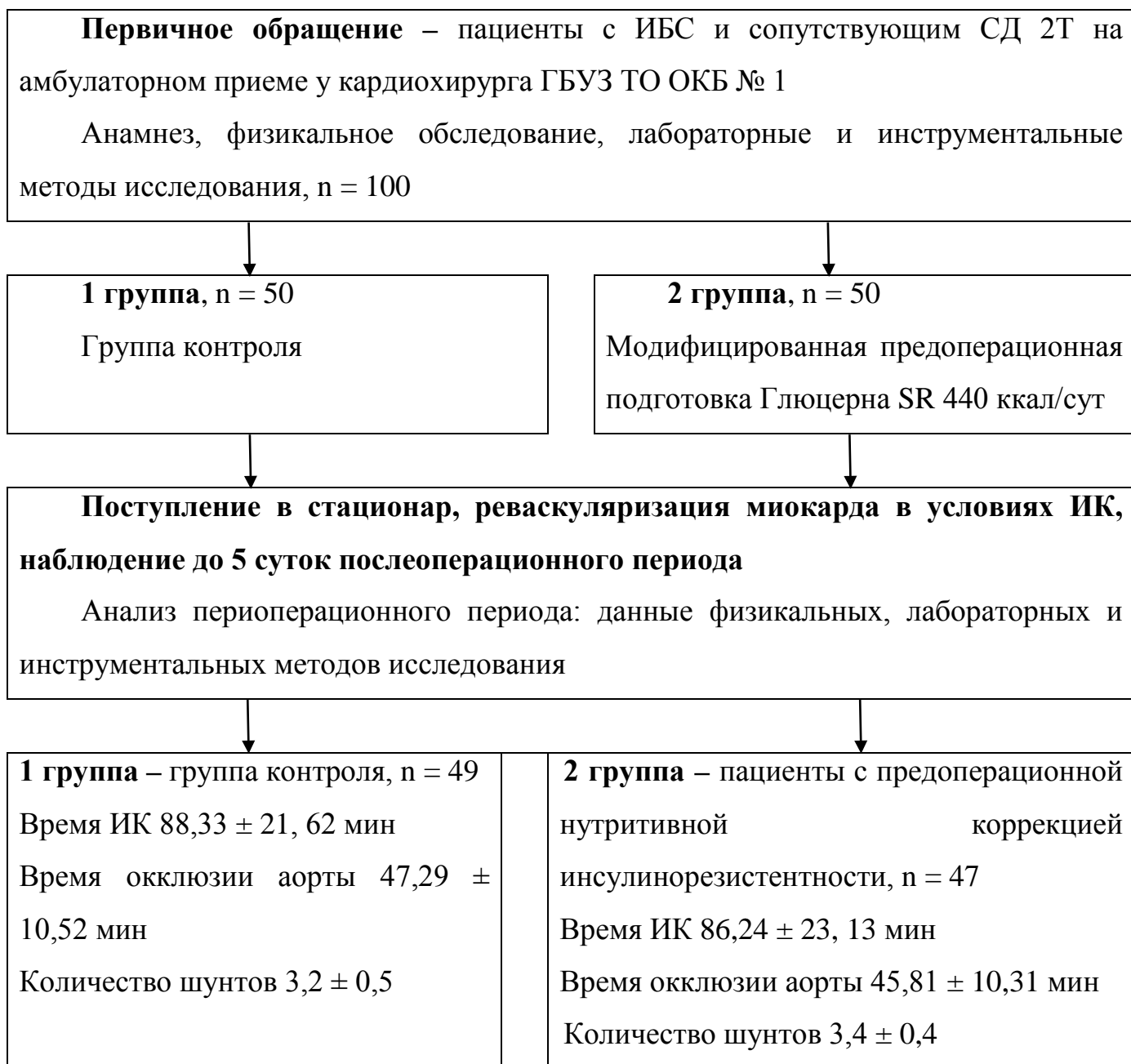


Рисунок 1. Протокол исследования

После поступления в стационар для выполнения оперативного вмешательства у пациентов 1 и 2 групп вновь оценивали состояние углеводного обмена: глюкозу и инсулин сыворотки крови с расчётом индекса инсулинорезистентности НОМА IR, ко- и контринсулярные гормоны С-пептид и

кортизол сыворотки крови. После выполнения операции реваскуляризации миокарда проводили анализ течения периоперационного периода: оценивали состояние углеводного обмена, потребность и продолжительность интенсивной инсулинотерапии, кардиотонической поддержки, длительность искусственной вентиляции легких, частоту развития осложнений ближайшего послеоперационного периода на основе протокола анестезиологического пособия, протокола операции, клинических данных в карте стационарного больного и данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

На этапе наблюдения у 4 пациентов в дооперационном периоде диагностирован острый коронарный синдром, в связи с чем они были из исследования исключены: 1 пациент 1 группы и 3 пациента 2 группы.

2.2. Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования

Степень операционно – анестезиологического риска определяли по шкале МНОАР (Московское научное общество анестезиологов - реаниматологов) [44]:

1. Оценка общего состояния больных:

- удовлетворительное (0,5 балла) - соматически здоровые пациенты с локализованными хирургическими заболеваниями без системных расстройств и сопутствующих заболеваний;

- средней тяжести (1 балл) больные с легкими или умеренными системными расстройствами, связанными или не связанными с основным хирургическим заболеванием;

- тяжелое (2 балла) - больные с выраженными системными расстройствами, которые обусловлены или не обусловлены хирургическим заболеванием;

- крайне тяжелое (4 балла) - больные с крайне тяжелыми системными расстройствами, которые связаны или не связаны с хирургическим заболеванием, и представляющими опасность для жизни больного без операции и во время операции;

- терминальное (6 баллов) - больные в терминальном состоянии с выраженными явлениями декомпенсации функции жизненно важных органов и

систем, при котором можно ожидать смерти во время операции или в течение ближайших часов без операции.

2. Оценка объема и характера операции:

- малые полостные или небольшие операции на поверхности тела (0,5 балла);
- более сложные и длительные операции на поверхности тела, позвоночнике, нервной системе и операции на внутренних органах (1 балл);
- обширные или продолжительные операции в различных областях хирургии, нейрохирургии, урологии, травматологии, онкологии (1,5 балла);
- сложные или продолжительные операции на сердце, крупных сосудах (без применения ИК), а также расширенные и реконструктивные операции в хирургии различных областей (2 балла).

3. Оценка характера анестезии:

- различные виды местной инфильтрационной анестезии (0,5 балла);
- регионарная, эпидуральная, субдуральная, внутривенная, ингаляционная анестезия с сохранением спонтанного дыхания или с кратковременной вспомогательной вентиляцией легких через маску наркозного аппарата (1 балл);
- обычные стандартные варианты комбинированного эндотрахеального наркоза с использованием миорелаксантов ингаляционных, неингаляционных или немедикаментозных средств анестезии (1,5 балла);
- комбинированный эндотрахеальный наркоз с применением ингаляционных, неингаляционных анестетиков и их сочетаний с методами регионарной анестезии, а также специальных методов анестезии и корригирующей интенсивной терапии (искусственная гипотермия, инфузионно-трансфузионная терапия, управляемая гипотония, вспомогательное кровообращение, электрокардиостимуляция и др. (2 балла);
- комбинированный эндотрахеальный наркоз с использованием ингаляционных и неингаляционных анестетиков в условиях ИК, ГБО и др. при комплексном применении специальных методов анестезии, интенсивной терапии и реанимации (2,5 балла).

Оценка степени риска:

I степень (незначительная) - 1,5 балла

II степень (умеренная) - 2-3 балла

III степень (значительная) - 3,5-5 баллов

IV степень (высокая) - 5,5-8 баллов

V степень (крайне высокая) - 8,5-11 баллов

При экстренной анестезии допустимо повышение риска на 1 балл.

При оценке операционно – анестезиологического риска у всех пациентов установлен IV класс по МНОАР, риск развития периоперационных осложнений и летального исхода рассчитывали по шкале EuroScore II [102; 180; 201]. Средний риск составлял $9,8 \pm 6,1\%$.

Критериями оценки углеводного обмена служили показатели плазмы крови [30]: уровень гликемии, $< 6,1$ ммоль/л; гликированный гемоглобин HbA1c, $< 7\%$ для пациентов с СД 2Т; уровень инсулина $3 - 17$ мкЕД/л; индекс инсулинорезистентности НОМА IR $< 2,7$, уровень ко- и контринсулярных гормонов С-пептида ($650 - 1000$ пкмоль/мл) и уровень кортизола плазмы в 06.00 утра ($138 - 690$ нмоль/л), методом иммуноферментного анализа реактивами компании «Вектор - Бест» (Новосибирск), индекс инсулинорезистентности НОМА IR. Индекс НОМА IR рассчитывается по формуле 6:

$$\text{НОМА IR} = \text{глюкоза сыворотки, ммоль/л} * \text{инсулин сыворотки, мкЕД/л} / 22,5$$

(6)

Всем пациентам выполнялось ЭКГ в стандартных отведениях, ЭхоКГ. Регистрацию электрокардиограммы осуществляли на аппаратах «Мас 500», «Мас 1200» (General Electric Marquette Hellige, Германия). Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппаратах «Acuson Sequoia» (Siemens, США) и «Vivid I» (General Electric Medical Systems, Израиль).

Селективная коронарография (при показаниях - левая вентрикулография) выполнена всем пациентам в дооперационном периоде с помощью ангиографической установки «Philips Polidiagnost-C» (Нидерланды). По показаниям выполняли дополнительные лабораторные и инструментальные

исследования, пациентов консультировали у смежных специалистов (эндокринологов, урологов, невропатологов).

2.3. Характеристика анестезиологического пособия и интенсивной терапии периоперационного периода

Дооперационная подготовка

При предоперационной подготовке учитывали медикаменты, принимаемые больными до операции. Если пациенты принимали антагонисты кальция, то их прием не прекращали вплоть до самой операции. В противном случае, учитывая высокую склонность артериальных шунтов к спазму, мог возникнуть синдром отмены с непредсказуемыми реакциями во время операции. Также принималось во внимание то, что у больных с выраженной легочной недостаточностью, с нарушением функции почек и с систолическим АД менее 100 мм рт. ст. применение антагонистов кальция достаточно опасно во время операции и в послеоперационном периоде. Клопидогрель, тиклопидин, аспирин отменяли за 7 дней до операции.

Пациентам 2 группы за 1 месяц до операции назначали специализированное питание Глюцерна SR 220 ккал 2 р/сутки, заменяя им два обычных приема пищи. В состав препарата входят улучшенный мальтодекстрин Фиберсол, мононенасыщенные жирные кислоты, белки, сбалансированные по составу незаменимых аминокислот, фруктоолигосахариды и пищевые волокна, витамины, минеральные вещества, микроэлементы. Преимуществом препарата Глюцерна SR является наличие Фиберсола, относящегося к медленным углеводам, пребиотика в виде фруктоолигосахаридов для регуляции процессов пищеварения и иммунитета и нормализации микрофлоры желудочно – кишечного тракта, повышенное содержание антиоксидантов (витамины В, С, селен, бета-каротин) для поддержания иммунной функции организма. Немаловажным аргументом при выборе препарата для клинического питания были вкусовые предпочтения – при пероральном приеме пациенты с трудом переносят большинство смесей именно из-за неприятных вкусовых ощущений.

Методика анестезии, ИК и защиты миокарда.

Премедикация: на ночь – бензодиазепины per os, утром, за 1 час до операции внутримышечно промедол, сибазон, антигистаминный препарат.

В операционной проводили антибиотикопрофилактику цефазолином 2 гр и профилактику острого повреждения желудка - ингибиторами протонной помпы 40 мг (омепразол).

Катетеризация лучевой артерии

Катетеризация внутренней яремной вены трехпросветным катетером справа, под местной анестезией и ультразвуковой навигацией.

Индукция: мидазолам 0,1 – 0,15 мг/кг, дробно по 2,5 мг или пропофол 1 – 1,5 мг/кг дробно по 2,5 мг. Миоплегия: эсмерон 0,6 мг/кг

Интубация трахеи, ИВЛ в режиме нормовентиляции под контролем EtCO₂ 32-36 мм рт ст.

Поддержание анестезии: севофлюран 1,5 – 3 об% (0,7 – 1 МАК) под контролем BIS мониторинга на уровне 40-60%. Аналгезия: базовая внутривенная инфузия фентанила 4 – 6 м/кг/час. Поддержание миоплегии – эсмерон 0,15 мг/кг, под контролем TOFF – watch.

Инфузионная терапия, включающая растворы модифицированного желатина (гелофузин) 8 – 10 мл/кг, кристаллоидные растворы 5 – 15 мл/кг под контролем ЦВД.

Коррекция кислотно – щелочного и электролитного баланса с лабораторным контролем.

Гепарин 3 мг/кг внутривенно после выделения внутренней грудной артерии. Контроль по АСТ > 480 сек.

Защита миокарда: фармако-холодовая антеградная и ретроградная кардиopleгия официальным раствором «Консол» непосредственно после окклюзии аорты с введением раствора в корень аорты и венечный синус под контролем давления в кардиоплегической магистрали. Использовали дополнительное наружное охлаждение сердца ледяной крошкой.

Оценка показателей и коррекция состава газовой смеси и электролитов во время ИК по методике «альфа-стат».

Инактивация гепарина после завершения основного этапа операции протамин - сульфатом в соотношении 1: 1,2 под контролем АСТ.

Мониторинг во время оперативного вмешательства и анестезии: ЭКГ во 2 и 5 отведениях, инвазивное измерение АД и ЦВД, пульсоксиметрия, термометрия в 2 точках (назофарингеальная температура и температура ядра), EtCO₂, мониторинг анестезиологических газов, при необходимости катетер Svan-Ganz и чрезпищеводная эхокардиография.

При использовании лучевой артерии после начала ИК начинали внутривенную инфузию дилтиазема в дозе 1 мкг/кг/ мин или адалата в дозе 0,5 мкг/кг/мин. В случаях выраженной эмфиземы легких ИВЛ проводили с более высокой частотой во избежание натяжения внутренней грудной артерии. ИВЛ проводили на аппаратах Fabius Draeger.

ИК выполняли на аппарате Jostra (Maquet). Использовали мембранные оксигенаторы - Quadroх производства Maquet. Первичный объем заполнения аппарата ИК составлял 1100-1400 мл раствора, включал коллоиды 500 мл (гелофузин или гемохес), кристаллоиды 200-400 мл, маннит 300 мл с добавлением натрия гидрокарбоната 50-100 мл. Гемодилюция 25 – 30% ОЦК. Перфузия проводилась при нормотермии 36,0 – 36,4°C. Перфузионный индекс составлял 2,5 – 2,8 л/ мин/ м².

Интенсивная инсулинотерапия

Известно, что инфузия инсулина с почасовым контролем уровня гликемии обеспечивает более качественный и безопасный контроль в сравнении с болюсным способом введения препарата. Мы использовали протокол (таблица 1) периоперационной инфузии инсулина университета Пенн Стейт [58].

Режим 1 применяли для пациентов, потребляющих менее 30 ЕД инсулина в сутки или для пациентов, применяющих только пероральные сахароснижающие препараты. Режим 2 применялся у пациентов, потребляющих 30 ЕД инсулина в сутки и более. Режим 3 считается качественно новым и рекомендован для

пациентов, не реагирующих на предшествующие режимы, или пациентов с уровнем гликемии более 11 ммоль/л.

Раствор для инфузии готовился путем разведения 50 ЕД инсулина в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия. При этом создавалась концентрация 1 ЕД инсулина в 1 мл раствора. Скорость инфузии выставлялась по потребности. При использовании интенсивной инсулинотерапии обязательным условием является исследование уровня глюкозы сыворотки крови как минимум 1 раз в час для обеспечения безопасности пациента и профилактики ятрогенной гипогликемии.

Таблица 1

Протокол интенсивной инсулинотерапии университета Пенн Стейт

Уровень гликемии, ммоль/л	Режим 1, ЕД/час	Режим 2, ЕД/час	Режим 3, ЕД/час
3,9-5,5	0	0,8	1
5,6-6,6	0,5	1	1,5
6,7-8,3	1	1,5	3
8,4-11,1	1,5	2,5	4
11,2-13,9	2	4	6
14,0-16,7	3	5	8
16,8-19,5	4	6	10
19,6-22,2	5	8	12
> 22,2			Болюс 10 ЕД, инфузия 12ЕД/час

Послеоперационное ведение больных

В послеоперационном периоде особое внимание обращали на профилактику и лечение специфических для аутоартериального шунтирования осложнений. Для профилактики спазма артериальных шунтов всем больным у которых в операционной была начата инфузия дилтиазема или адалата введение препаратов продолжали в течение 24 часов или до момента экстубации. Особенное внимание

уделяли лечению гиповолемии, т.к. известно, что гиповолемия способна приводить к гипоперфузии через внутреннюю грудную артерию, особенно на фоне введения катехоламинов. Систолическое АД поддерживали выше 100 мм рт. ст.

При наличии признаков ателектаза или гиповентиляции нижних отделов легких (что может быть связано с последствиями выделения внутренней грудной артерии, вскрытием плевральных полостей или повреждением диафрагмального нерва) ИВЛ проводили с положительным давлением на выдохе. При повышенной кровоточивости проводили комплекс лечебных мероприятий, который включал в себя введение антифибринолитиков, комплекса факторов свертывания (свежезамороженная плазма и/ или Протромплекс 600), фибриноген, а при наличии свободного гепарина в крови – протамина сульфат.

Анализ интраоперационных характеристик включал в себя время ИК, режимы перфузии, продолжительность пережатия аорты и показатели метаболического статуса.

В послеоперационном периоде до 5 суток наблюдения мы обращали внимание на такие показатели, как средняя продолжительность ИВЛ, среднее время нахождения в ОАРИТ, наличие и продолжительность интенсивной инсулинотерапии и кардиотонической поддержки. Также мы регистрировали уровень повышения кардиоспецифических ферментов МБ – КФК и тропонина Т в течение первых 48 часов после операции для диагностики ишемического повреждения миокарда, изучали показатели углеводного метаболизма, уровень ко- и контринсулярных гормонов, оценивали частоту развития инфекционно – воспалительных осложнений.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с современными принципами статистического анализа для медико – биологических исследований [14; 15]. Базы данных пациентов группировались в таблицах Excel для Windows XP. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с

использованием компьютерной программы “Statistica 6.0” и Microsoft Excel на персональном компьютере.

С учетом результатов теста Колмогорова - Смирнова, коэффициентов асимметрии и эксцесса делали вывод о соответствии выборки параметрам нормального распределения. Результаты представлены как $M+m$, где M - среднее арифметическое, а m - стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий между группами использовали непарный t - критерий Стьюдента и показатель дисперсии F . Для выявления взаимосвязей между показателями применяли метод непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляции. Значение коэффициента корреляции интерпретировали следующим образом: до 0,25 – слабая корреляция, 0,25-0,75 – умеренная корреляция, свыше 0,75 – сильная корреляция. Достоверными считали различия при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Использовали регрессионный анализ - метод наименьших квадратов для оценки неизвестных параметров регрессионных моделей по выборочным данным. Для исследования влияния независимых переменных на зависимую переменную использовали метод регрессионного анализа.

Для проверки гипотезы влияния фактора на результат применяли критерий значимости X^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2 . Значение X^2 используется для оценки меры рассогласованности наблюдаемого и ожидаемого результата. Если, согласно нулевой гипотезе, ожидаемый результат будет сильно отличаться от наблюдаемых значений, значит стоит поставить под сомнение справедливость гипотезы. Поправка Йетса или поправка на непрерывность применяется, когда в таблице встречаются малые частоты (меньше 10). Математически «поправка на непрерывность» уменьшает погрешность, возникающую при аппроксимации непрерывным распределением X^2 точного выборочного распределения, которое является дискретным. Чтобы оценить какова вероятность получить такое или большее значение X^2 , при условии истинности нулевой гипотезы, необходимо вычислить уровень значимости (p -уровень). Если он

окажется маленьким (меньше 0,05), то нулевую гипотезу следует отклонить. Значимым считали уровень $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

2.5. Методы фармако - экономического анализа

Для объективной оценки фармако – экономической эффективности программы предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности мы использовали 3 метода: «Анализ затраты – эффективность», «Анализ стоимости болезни» и «Анализ влияния на бюджет».

Метод «Анализ затраты - эффективность».

Вычисляли коэффициент затраты/ эффективность для каждой группы пациентов, включенных в исследование по формуле 7

$$CER = Cost / Ef, \quad (7)$$

где CER - коэффициент затраты/эффективность, Cost – затраты на метод лечения, Ef – показатель эффективности метода лечения.

За Cost (затраты на метод лечения) принимали стоимость препарата Глюцерна SR в ценах 2015 – 2016 гг на 1 месяц приема. Стоимость товара указана на едином информационном портале аптек г. Тюмени в режиме on-line [17].

За Ef (показатель эффективности) принимали количество пациентов без развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

Инкрементальный коэффициент “затраты - эффективность” вычисляли по формуле 8

$$ICER = (Cost 1 - Cost 2) / (Ef 1 - Ef 2), \quad (8)$$

где ICER – инкрементальный коэффициент затраты/ эффективность, Cost 1 – затраты на лечение в группе 1, Cost 2 – затраты на лечение в группе 2, Ef 1 – показатель эффективности лечения в группе 1, Ef 2 – показатель эффективности лечения в группе 2.

Сравнивали полученный инкрементальный коэффициент с порогом готовности платить (ПГП), после чего делали вывод о фармако – экономической целесообразности предлагаемой технологии [67]:

Технология экономически эффективна, если $ICER < ПГП$

Технология приемлема, если $ПГП < ICER < 2 * ПГП$

Технология погранично приемлема, если $2* ПГП < ICER < 3* ПГП$
Технология неприемлема, если $ICER > 3* ПГП$

Метод «Анализ стоимости болезни»

При проведении «Анализа стоимости болезни» мы посчитали все прямые затраты на лечение пациентов исследуемых групп, исходя из стоимости суток пребывания пациента на реанимационной койке в ГБУЗ ТО ОКБ №1 г. Тюмени с последующим сравнением. Стоимость суток пребывания кардиореанимационного пациента в отделении АРИТ составляет 7800 \$.

Метод «Анализ влияния на бюджет»

Для каждой группы пациентов вычисляли суммарный экономический эффект метода предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности в каждой группе по формуле 9

$$Efec = \text{затраты на технологию} + \text{экономия от применения технологии} \quad (9)$$

Затем по формуле 10

$$BIA = Efec 1 - Efec 2, \text{ где} \quad (10)$$

BIA – результат анализа на бюджет в денежном выражении

Efec 1 – суммарный экономический эффект в группе 1 в денежном выражении

Efec 2 - суммарный экономический эффект в группе 2 в денежном выражении

вычисляли влияние предлагаемой технологии на бюджет.

На основе результата «Анализа на бюджет» проводили анализ упущенных возможностей, который рассчитывали как кратное результата «Анализа влияния на бюджет» и «Анализа стоимости болезни» по формуле 11:

$$\text{Упущенные возможности} = \frac{\text{«Анализ влияния на бюджет»}}{\text{«Анализ стоимости болезни»}} \quad (11)$$

Полученный результат показывает количество пациентов, которое возможно дополнительно пролечить без дополнительного финансирования при условии внедрения предлагаемой технологии.

Глава 3

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ИБС И СОПУТСТВУЮЩИМ СД 2Т

В соответствии с задачами настоящего исследования на этапе клинического отбора была проведена оценка состояния больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т, которым планировалась прямая реваскуляризация миокарда в условиях ИК (100 пациентов).

Возраст пациентов составлял от 41 до 75 лет ($58,03 \pm 4,7$) (табл. 2). Пациентов старше 70 лет -12% (всего 12 пациентов).

Таблица 2

Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту, $M \pm m$

Показатель	Количество больных n = 100	Дисперсия показателей F
Средний возраст, лет	$58,03 \pm 4,7$	0,32
Пол: Мужчины n, %	80, 80%	
Женщины n, %	20, 20%	

Осложнения ИБС представлены в табл. 3. Длительность клинических проявлений стенокардии варьировала от 6 месяцев до 5,5 лет. Основная популяция пациентов для прямой реваскуляризации миокарда в условиях ИК имела 2 – 3 класс ХСН по NYHA – 46 и 48% соответственно и лишь 6% пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству, имели 4 класс сердечной недостаточности. Инфаркт миокарда в анамнезе и наличие постинфарктного кардиосклероза установлены у большей части пациентов - 64%. ФВ ЛЖ составляла от 27% до 71% ($43,2 \pm 5,22\%$), при этом 26 пациентов (26%) с 3 и 4 классом ХСН имели ФВ ЛЖ меньше 50%. Нарушения ритма сердца в виде постоянной формы или пароксизмов фибрилляции предсердий наблюдались у 30% пациентов с ХСН 3 – 4 классов.

Таблица 3

Осложнения основного заболевания у больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т, (n = 100)

		Частота осложнений, n; %
Класс ХСН по NYHA	I ФК	-
	II ФК	46; 46%
	III ФК	48; 48%
	IV ФК	6; 6%
ФВ ЛЖ, %	31-50%	26; 26%
	> 50%	74; 74%
Инфаркт миокарда в анамнезе		64; 64%
Нарушения ритма сердца		30; 30%

Практически все пациенты имели сопутствующую патологию (табл. 4). На первом месте в структуре коморбидности было ожирение, которым страдали 98% пациентов. АГ выявлена у 94% (94 человека), давность ее составляла $10,2 \pm 5,8$ лет, максимальные цифры систолического АД при кризах в среднем составляли $182,5 \pm 26,8$ мм.рт.ст., диастолического АД – $108,4 \pm 28,8$ мм.рт.ст. Следующей по частоте была патология желудочно – кишечного тракта – 50% (хронический гепатит и/ или жировой гепатоз верифицирован у 24% пациентов, хронический гастрит/ язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в 18%, желчно – каменная болезнь в 8% случаев).

Имеющаяся хроническая патология мочевыделительной системы установлена у 16% пациентов, но при этом она не сопровождалась повышенным уровнем азотистых шлаков. ДЭП зафиксирована у 14 пациентов (14%). Частота ХОБЛ составила 10% у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т. У 8%

пациентов определились другие заболевания: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, диффузно – токсический зоб, варикозная болезнь и пр.

Таблица 4

Частота коморбидной патологии у больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т, (n=100)

Виды коморбидности	Количество больных, n; %
Ожирение	98; 98%
АГ	94; 94%
Патология ЖКТ(хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, жировой гепатоз)	50; 50%
Патология мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, МКБ, ХПН)	16; 16%
ДЭП	14; 14%
ХОБЛ	10; 10%
Другая (ДГПЖ, диффузно – токсический зоб, варикозная болезнь и пр)	8; 8%
Индекс коморбидности Чарлсона	5,7 ± 0,75

Индекс коморбидности Чарлсона составил $5,7 \pm 0,75$ (рис. 2).

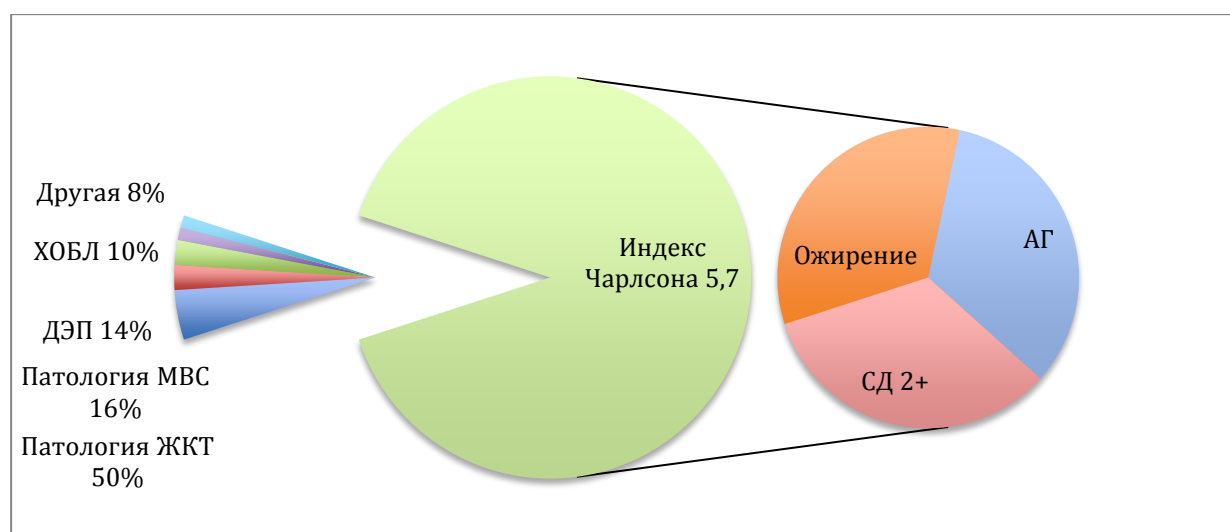


Рис. 2. Частота коморбидной патологии у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т.

Давность заболевания СД 2Т у пациентов составила $8,6 \pm 2,8$ лет. В качестве препаратов сахароснижающей терапии больные, как правило, получали один сахароснижающий препарат. Преобладали препараты сульфанил мочевины– 62 пациента из 100 (62%), инсулин зависимый диабет имели 18 пациентов из 100 (18%) и только 19% пациентов (19 человек) получали двойную терапию диабета – в дополнение к сахароснижающей терапии для коррекции инсулинорезистентности принимали бигуаниды (метформин).

При анализе углеводного обмена при первичном обращении уровень гликемии натощак (табл. 5) у пациентов с ХСН II ФК составлял $5,9 \pm 0,3$ ммоль/л, у пациентов с III ФК ХСН $7,9 \pm 1,1$ и у пациентов с IV ФК ХСН – $7,4 \pm 0,2$ ммоль/л. Показатели глюкозы сыворотки у пациентов III и IV ФК ХСН достоверно превышали уровни гликемии у пациентов II ФК и достоверно были выше значений, рекомендованных для больных СД 2Т [30].

Таблица 5

Лабораторные показатели углеводного обмена у больных ИБС и сопутствующим СД2+, $M \pm m$ (n = 100)

Критерии оценки и референсные значения показателей	II ФК ХСН, n = 46	III ФК ХСН, n = 48	IV ФК ХСН, n = 6	Дисперсия показателей, F
Уровень гликемии, < 6,1 ммоль/л	$5,9 \pm 0,3$	$7,9 \pm 1,1$ *** ^^^	$7,4 \pm 0,2$ ** ^^	2563,41
HbA1c, < 7%	$6,4 \pm 0,02$	$7,4 \pm 0,07$ *** ^^^	$7,3 \pm 0,1$ *** ^^	1324
Инсулин, 3 – 17 мкЕД/л	$19,1 \pm 0,5$ **	$24,3 \pm 1,3$ *** ^^^	$27,1 \pm 0,8$ *** ^^	986,2
Индекс НОМА IR, < 2,7	$4,9 \pm 0,4$ ***	$8,01 \pm 0,9$ *** ^^^	$8,88 \pm 0,3$ *** ^^	196,1

*p< 0,01; **p< 0,05; ***p<0,001 по отношению к верхней границе референсных значений; ^p< 0,01; ^^p< 0,05; ^^^p<0,001 по отношению к значениям у пациентов с II ФК ХСН.

Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с III и IV ФК ХСН также был достоверно выше, чем у пациентов со II ФК ХСН и превышал рекомендуемый для больных с СД 2Т уровень, что свидетельствовало о наличии гипергликемии в предшествующие обследованию месяцы.

При исследовании свободного инсулина сыворотки крови средний уровень последнего достоверно превышал референсные значения и только у 6 пациентов (6%), имеющих II ФК ХСН, инсулинемия не выходила за рамки физиологической нормы. У пациентов, имеющих II ФК ХСН, инсулинемия составила $19,1 \pm 0,5$ мкЕД/л, у пациентов с III ФК ХСН - $24,3 \pm 1,3$ мкЕД/л и при IV ФК ХСН $27,1 \pm 0,8$ мкЕД/л.

При расчете индекса инсулинорезистентности НОМА IR установлено, что его значение у всех пациентов было достоверно выше референсных, а у пациентов с III и IV ФК ХСН достоверно выше показателя при ХСН II ФК. Среди пациентов со II ФК ХСН индекс НОМА IR превышал референсные значения в 1,8 раза и составлял $4,9 \pm 0,4$, а у пациентов III и IV ФК ХСН возрастал в 3 раза и был равен $8,01 \pm 0,9$ и $8,88 \pm 0,3$ соответственно.

Оценивая уровень ко- и контринсулярных гормонов (табл. 6) мы выявили превышение пороговых значений, что свидетельствовало как об имеющейся

Таблица 6

Уровень ко- и контринсулярных гормонов у пациентов с ИБС и СД 2Т до операции, $M \pm m$ (n= 100)

Критерии оценки и референсные значения показателей	II класс ХСН, n = 46	III класс ХСН, n = 48	IV класс ХСН, n = 6	Дисперсия показателей F
Уровень С-пептида, 650 – 1000 пкмоль/мл	$1823,25 \pm 124,1$ ***	$1344,27 \pm 82,6$ ***	$1517,73 \pm 75,6$ ***	112,98
Кортизол, 138 – 690 нмоль/л	$1544,82 \pm 102,66$ ***	$1763,63 \pm 21,4$ ***	$1928,71 \pm 12,9$ ***	1241,7

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по отношению к верхней границе референсных значений

инсулинорезистентности, так и о наличии стрессорной реакции [101; 168; 185].

Уровень кортизола и С – пептида был достоверно увеличен у всех пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т по сравнению с референсными показателями, однако достоверных различий в зависимости от функционального класса ХСН мы не выявили.

Для определения значимости и вклада показателей углеводного обмена в развитие инсулинорезистентности и ее взаимосвязи с ФК ХСН мы использовали метод корреляционного анализа по Спирмену, который показал наличие значимых связей между некоторыми показателями (табл. 7).

Таблица 7

Матрица корреляционного анализа показателей углеводного обмена и ФК ХСН

	Correlations (Корреляция.sta) Marked correlations are significant at $p < 0,05$ N=100 (Casewise deletion of missing data)						
	НО МА IR	ФК ХСН	Гл юкоза	Инс улин	Кор тизол	С- пептид	Нб А1с
ФК ХСН	0,8 98019	1,0 00000					
Глюкоза	0,8 54577	0,7 41102	1,0 00000				
Инсулин	0,9 37496	0,9 10543	0,7 54025	1,0 00000			
Кортизол	0,7 69671	0,1 38692	0,3 13967	0,8 71946	1,00 0000		
С - пептид	0,4 92704	0,4 31417	0,1 95064	0,5 56763	0,67 8372	1,0 00000	
НбА1с	0,2 31455	0,6 07743	0,9 30076	0,5 05917	0,15 9805	0,1 08407	1,0 00000

В частности, установлена прямая корреляционная зависимость с высоким коэффициентом корреляции $r = 0,89$ между индексом инсулинорезистентности

НОМА IR и ФК ХСН (рис. 3), что позволяет сделать заключение о взаимосвязи этих показателей.

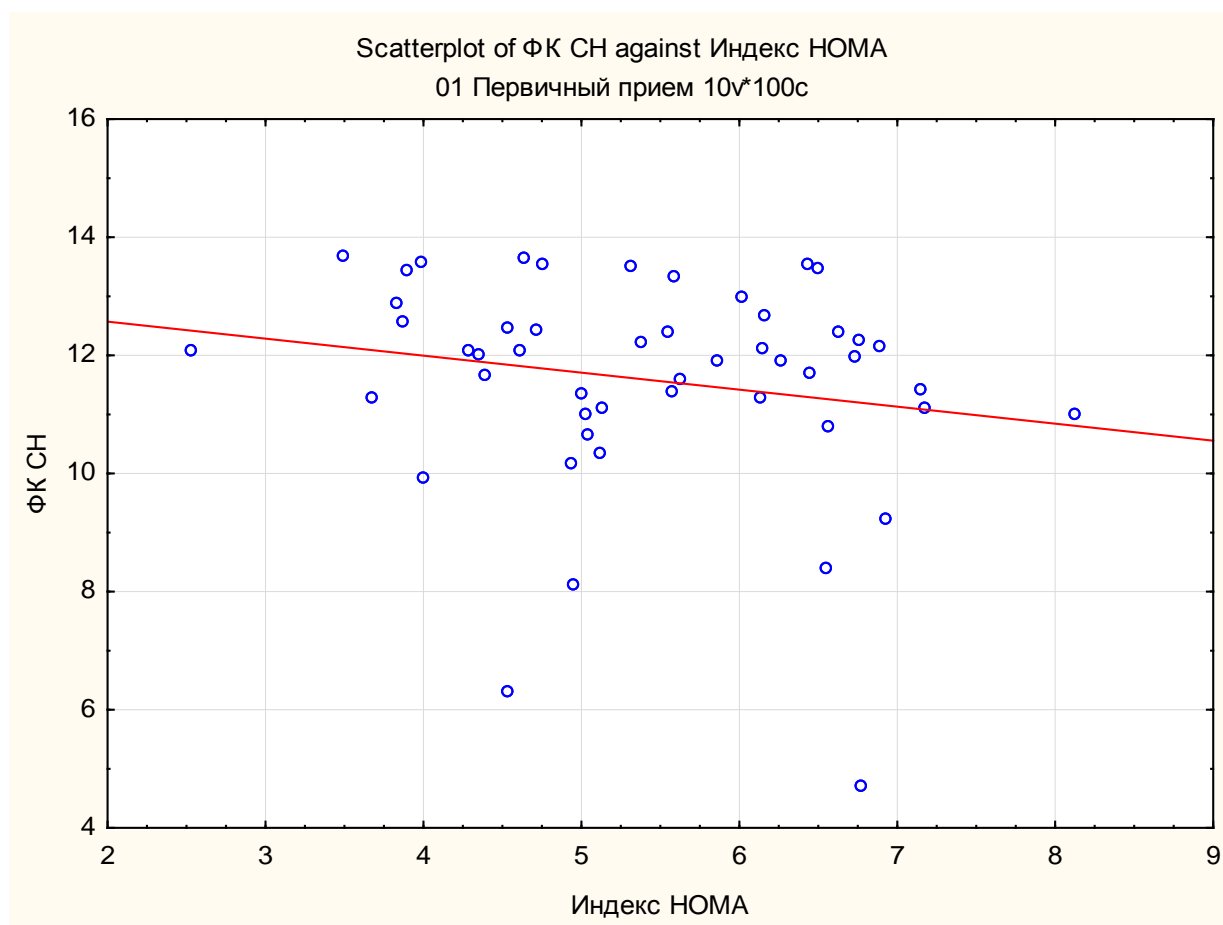


Рис. 3. Корреляционная зависимость между индексом инсулинорезистентности НОМА IR и ФК ХСН ($P < 0,05$; $R = 0,89$).

Величина индекса инсулинорезистентности НОМА IR достоверно ($p < 0,05$) коррелировала с уровнем эндогенного инсулина с более высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,94$), чем между НОМА IR и уровнем гликемии ($r = 0,85$), что дает основание предполагать ведущую роль инсулинемии в формировании инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т (рис. 4).

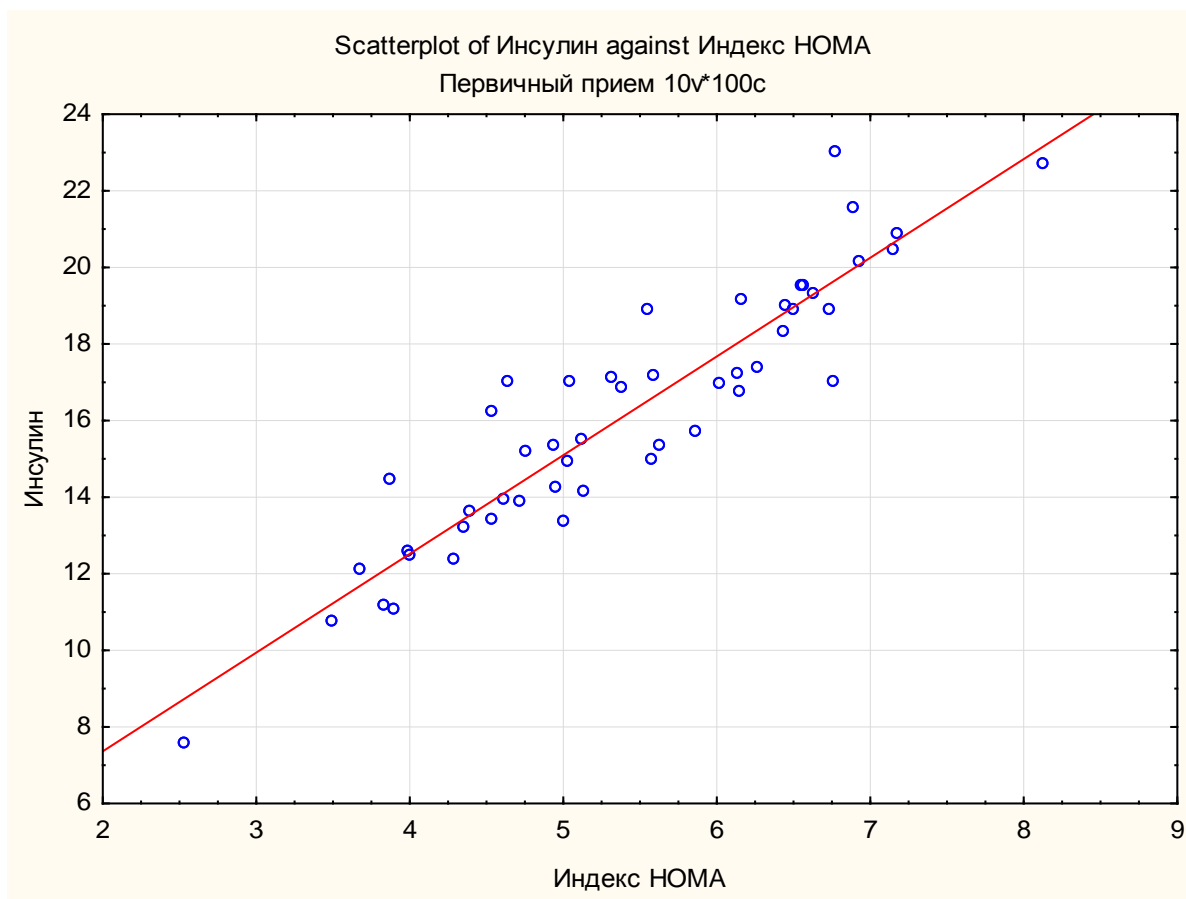


Рис. 4. Корреляционная зависимость между индексом инсулинорезистентности НОМА IR и уровнем эндогенного инсулина ($P < 0,05$; $R = 0,94$).

Сильная корреляционная зависимость между НОМА IR и уровнем кортизола с коэффициентом корреляции между этими показателями $r = 0,76$ (рис. 5) также позволяет говорить о взаимосвязи гиперкортизолемии и инсулинорезистентности. Полученные нами данные полностью согласуются с имеющимися в литературе сведениями о взаимосвязи повышенного уровня кортизола с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом и его роли в формировании понятия «диабетическая кардиомиопатия» [17; 74; 215; 249].

Регрессионный анализ взаимосвязи показателей инсулинемии, гликемии и индекса НОМА IR при первичном обращении показал равный вклад гиперинсулинемии и гипергликемии в развитие инсулинорезистентности (рис. 6).

Как видно на графике, повышение индекса инсулинорезистентности в равной степени зависело от увеличения концентрации инсулина и глюкозы сыворотки крови.

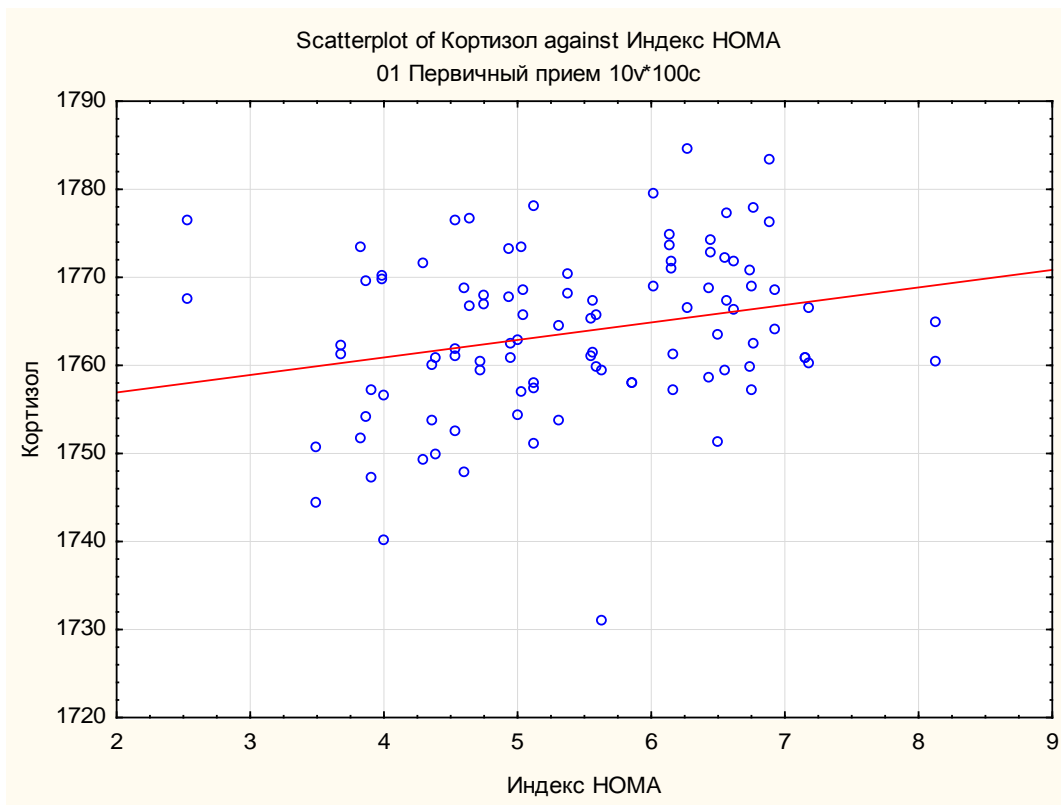


Рис. 5. Корреляционная зависимость между индексом инсулинорезистентности НОМА IR и уровнем кортизола ($P < 0,05$; $R = 0,76$).

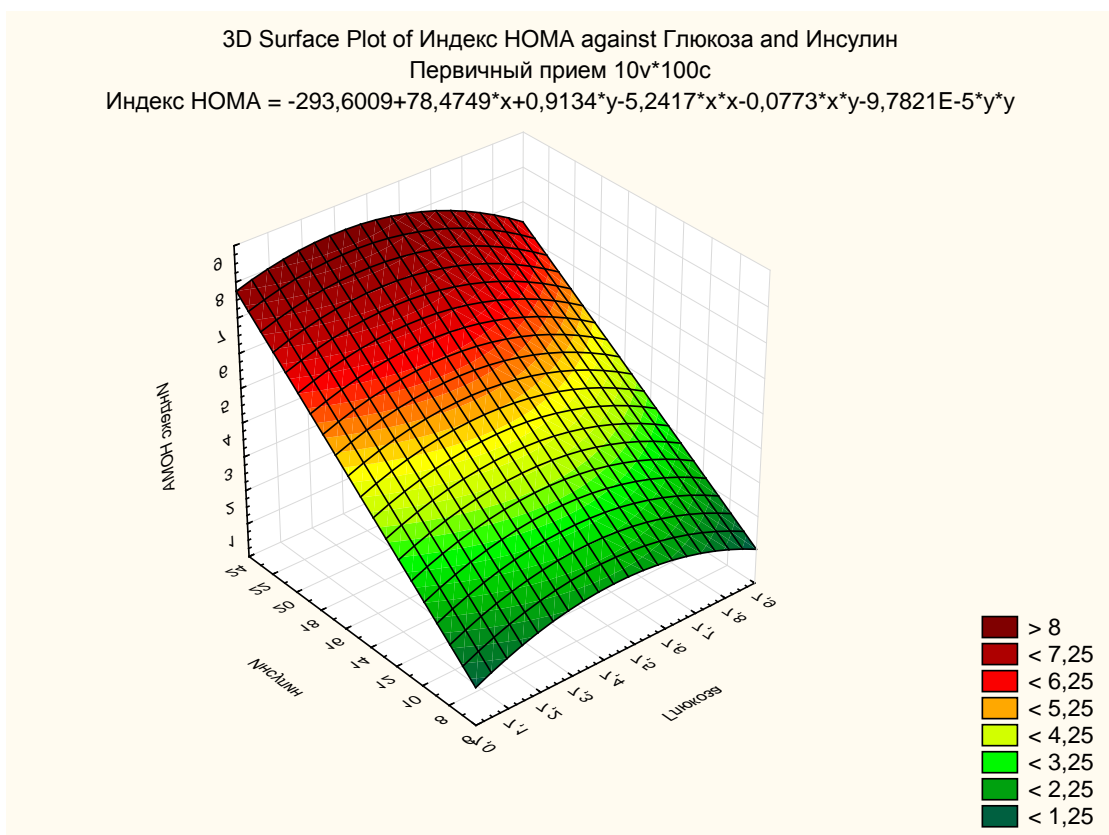


Рис. 6. Регрессионный анализ вклада инсулинемии и гипергликемии в формирование инсулинорезистентности при первичном обращении.

Резюме

В результате проведенного исследования мы выявили, что коморбидная патология у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т преимущественно представлена ожирением (98%), артериальной гипертензией (94%), патологией желудочно – кишечного тракта (50%) и обуславливает высокий индекс коморбидности Чарлсона, равный $5,7 \pm 0,75$. Нарушения углеводного обмена у пациентов были представлены инсулинорезистентностью с повышением индекса инсулинорезистентности НОМА IR в 1,8 – 3,3 раза и прямо коррелировали с ФК ХСН. При анализе терапии по поводу сопутствующего СД 2Т установлено, что только 19% пациентов получали двойную терапию диабета – в дополнение к сахароснижающей терапии принимали бигуаниды (метформин) для коррекции инсулинорезистентности.

Корреляционный анализ по Спирмену показал наличие значимых связей между некоторыми показателями. В частности, установлена прямая корреляционная зависимость с высоким коэффициентом корреляции $r = 0,89$ между индексом инсулинорезистентности НОМА IR и ФК ХСН, что позволяет сделать заключение о взаимосвязи этих показателей. Величина индекса инсулинорезистентности НОМА IR достоверно коррелировала с уровнем эндогенного инсулина с более высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,94$) по сравнению с коэффициентом корреляции ($r = 0,85$) между НОМА IR и уровнем гликемии, что дает основание предполагать ведущую роль инсулинемии в формировании инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т. Сильная корреляционная зависимость между НОМА IR и уровнем кортизола с коэффициентом корреляции между этими показателями $r = 0,76$ также позволяет говорить о взаимосвязи гиперкортизолемии и инсулинорезистентности. Регрессионный анализ взаимосвязи показателей инсулинемии, гликемии и индекса НОМА IR при первичном обращении показал равный вклад гиперинсулинемии и гипергликемии в развитие инсулинорезистентности.

Глава 4

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У БОЛЬНЫХ С ИБС И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ИК

Для выявления влияния предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на течение периоперационного периода пациенты с ИБС и сопутствующим СД 2Т на этапе клинического отбора были распределены (рандомизация методом конвертов) на 2 группы. Пациенты группы 1 (n = 50) – группа контроля - в течение месяца до госпитализации в стационар для оперативного лечения сохраняли традиционный рацион питания. Пациенты группы 2 (n = 50) в течение месяца до госпитализации в стационар для прямой реваскуляризации миокарда в условиях ИК получали редуцированный по калорийности рацион – два приема пищи были заменены препаратом Глюцерна SR (Abbott Nutrition International, США) по 220 ккал каждый.

4.1. Состояние углеводного обмена у больных 1 группы на этапах исследования

Непосредственно перед операцией из исследования был исключен 1 пациент в связи с развитием клиники острого коронарного синдрома, подтвержденного данными ЭКГ и маркерами ишемии миокарда. Динамика показателей углеводного обмена в периоперационном периоде представлена в таблице 8. К моменту поступления в операционную (койко-день до операции составил от 2 до 5 суток) достоверно увеличивался уровень гликемии до $11,89 \pm 0,8$ ммоль/л, инсулинемии до $26,1 \pm 0,88$ мкЕД/л и значимо возрастал индекс инсулинорезистентности – до $13,79 \pm 1,1$. На наш взгляд это связано с условиями, в которых пациент пребывает в стационаре – волнение, связанное с госпитализацией, растянутые по времени практически на весь день обследования, ограничения в потреблении пищи и жидкости. Кроме того, несмотря на отсутствие ограничений, накануне операции в отношении приема пищи и жидкости, большинство пациентов не принимали пищу вечером и ограничивали себя в приеме жидкости.

Динамика показателей углеводного обмена у пациентов 1 группы на этапах исследования (n = 49), М ± m

Этапы исследования	Уровень гликемии, (Норма < 6,1 ммоль/л)	Инсулин, (Норма 3 – 17 мкЕД/л)	Индекс НОМА IR (Норма, < 2,7)
Первичное обращение	7,06 ± 0,3	23,5 ± 0,5	7,8 ± 0,4
Поступление в стационар	7,9 ± 1,1	24,3 ± 1,3	8,01 ± 0,9
До операции	11,89 ± 0,8 ***	26,1 ± 0,88	13,79 ± 1,1***
Операция	14,16 ± 2,3 ***		
Окончание операции	16,92 ± 2,5 ***		
10 час п/о	12,88 ± 1,6 ***	29,21 ± 1,3 ***	16,72 ± 3,05 ***
1 сут п/о 06.00	13,71 ± 2,2 ***	33,29 ± 2,6 ***	20,28 ± 4,1 ***
1 сут п/о 12.00	12,56 ± 1,3 ***		
1 сут п/о 18.00	12,35 ± 1,06 ***		
1 сут п/о 24.00	12,52 ± 2,1 ***		
2 сут п/о 06.00	11,66 ± 1,9 ***	30,1 ± 0,8 ***	15,59 ± 1,6 ***
2 сут п/о 18.00	14,92 ± 1,1 ***		
3 сут п/о 06.00	8,7 ± 1,3	29,06 ± 2,8 ***	11,23 ± 3,5 ***
3 сут п/о 12.00	8,03 ± 1,4		
3 сут п/о 18.00	10,01 ± 0,9 **		
4 сут п/о 06.00	7,28 ± 0,5	31,2 ± 2,2 ***	10,1 ± 0,7 ***
5 сут п/о	10,05 ± 0,7 **	27,1 ± 1,2 ***	12,1 ± 3,5 ***
Дисперсия показателей F	0,73	87,1	156,8

*p< 0,01; **p< 0,05; ***p<0,001 по отношению к поступлению в стационар

Во время операции, а также к моменту окончания оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, у больных имела место

гипергликемия, которая носила, скорее всего, смешанный характер. В ближайшем послеоперационном периоде только с 3 суток уровень гликемии начал снижаться, при этом показатели инсулина сыворотки и индекс инсулинорезистентности сохранялись на высоких цифрах. Максимальный уровень инсулина сыворотки был зафиксирован на 1 сутки послеоперационного периода (табл. 8).

Коррекция гипергликемии во время операции и в послеоперационном периоде проводилась по протоколу университета Пен-Стейт [58]. Интенсивную инсулинотерапию во время операции начинали при гликемии выше 10 ммоль/л, полагая этот уровень нижним показателем стрессовой гипергликемии. Для профилактики гипогликемии инфузию инсулина прекращали на цифрах 10 ммоль/л и в дальнейшем использовали болюсное введение препарата с лабораторным контролем.

В 1 сутки после операции практически все пациенты (45 человек – 91,83%) нуждались в интенсивной инсулинотерапии (табл. 9). Средний уровень гликемии у них составлял $13,71 \pm 2,2$ ммоль/л, уровень инсулина соответствовал $33,29 \pm 2,6$ мкЕД/л, индекс НОМА IR $20,28 \pm 4,1$. На 2 сутки послеоперационного периода гипергликемия сохранялась у 34 пациентов (69,4%), к 3 суткам в интенсивной инсулинотерапии нуждались 12 пациентов (24,5%).

Таблица 9.

Длительность интенсивной инсулинотерапии в периоперационном периоде у пациентов 1 группы (n= 49),%

Длительность применения интенсивной инсулинотерапии	Количество больных n, %
После ИК	45; 91,8%
1 сутки после операции	45; 91,8%
2 сутки после операции	34; 69,4%
3 сутки после операции	12; 24,5%

Обращают на себя внимание высокие значения свободного инсулина сыворотки у всех пациентов в послеоперационном периоде и высокий уровень индекса инсулинорезистентности. Эти показатели снижались на всем протяжении послеоперационного периода - на 2 сутки уровень инсулина составлял $30,1 \pm 0,8$ мкЕД/л, индекс НОМА IR $15,59 \pm 1,6$, на 3 сутки инсулинемия соответствовала $29,06 \pm 2,8$ мкЕД/л, индекс инсулинорезистентности $11,23 \pm 3,5$ и к 5 суткам количество свободного инсулина сыворотки снизилось до $27,1 \pm 1,2$ мкЕД/л, а индекс инсулинорезистентности НОМА IR до $12,1 \pm 3,5$, однако не достигло значений предоперационного периода (табл. 8).

При исследовании ко- и контринсулярных гормонов на этапах исследования достоверно увеличивался уровень С-пептида, в то время как изменения показателей кортизола не определялось (табл. 10).

Таблица 10

Ко- и контринсулярные гормоны у пациентов 1 группы на этапах исследования (n = 49), М ± m

Этапы наблюдения	С-пептид, (Норма 650 – 1000 пкмоль/мл)	Кортизол, (Норма 138 – 690 нмоль/л)
Первичное обращение	$1561,75 \pm 84,1$	$1745,72 \pm 104,2$
Поступление в стационар	$1344,27 \pm 82,6$	$1763,91 \pm 214,4$
1 сут п/о	$1702,81 \pm 163,3^{***}$	$1732,14 \pm 146,3$
3 сут п/о	$1716,8 \pm 145,1^{***}$	$1713,56 \pm 155,5$
5 сут п/о	$1772,71 \pm 93,3^{***}$	$1692,77 \pm 152,9$
Дисперсия показателей F	2,14	1,32

*p< 0,01; **p< 0,05; ***p<0,001 по отношению к показателям при поступлении в стационар

Анализ осложнений операционного и ближайшего послеоперационного периода включал изучение вариантов восстановления сердечной деятельности, частоты применения и длительности кардиотонической поддержки, развитие дыхательной и сердечно – сосудистой недостаточности.

Варианты восстановления сердечной деятельности после основного этапа операции и снятия зажима с аорты во время ИК отражены в табл. 11. У большей части пациентов (55,1%) наблюдалось самостоятельное восстановление сердечной деятельности. Транзиторная АВ-блокада, потребовавшая применения временного электрокардиостимулятора, отмечена у 16 (32,6%) пациентов. Восстановление сердечной деятельности через фибрилляцию желудочков с электродефибрилляцией зафиксировано в 6 (12,2%) случаях.

Таблица 11

Варианты восстановления сердечной деятельности после основного этапа операции в группе 1 (n= 49)

Варианты восстановления сердечной деятельности	Количество больных n, %
Самостоятельно, в том числе с нарушениями ритма	27; 55,1%
Применение ЭКС (транзиторная АВ-блокада)	16; 32,6%
Применение ЭДФ	6; 12,2%

В кардиотонической поддержке до начала ИК вследствие дестабилизации гемодинамики, обусловленной манипуляциями на сердце и аорте, нуждались 11 пациентов (22,4%) (табл. 12).

Таблица 12

Длительность кардиотонической поддержки в периоперационном периоде у пациентов 1 группы (n= 49)

Длительность применения кардиотонической поддержки	Количество больных n, %
До ИК	11; 22,4%
После ИК	31; 63,2%
Из них до 10 часов п/о	11; 35,5%
Из них до 10-18 часов п/о	3; 9,7%
Из них до более 18 часов п/о	17; 54,8%

Стабилизация гемодинамки без применения кардиотоников после выполнения основного этапа операции и отлучения пациента от аппарата ИК достигнута только у 18 (36,7%) пациентов, большая же часть нуждались в применении препаратов – 63,3% пациентов. У пациентов, нуждающихся в инотропной поддержке во время операции и в послеоперационном периоде, в течение первых 10 часов инфузия препаратов прекращена у 11 (35,5%). От 10 до 18 часов послеоперационного периода нуждались в медикаментозной поддержке гемодинамки 9,7% пациентов, а более 18 часов 54,8% пациентов (табл. 12).

Из органических расстройств послеоперационная дыхательная недостаточность наблюдалась у 30 (61,2%) пациентов острый инфаркт миокарда зафиксирован у 3 (6,1%) больных. Сердечную недостаточность в виде синдрома реперфузии и/или синдрома малого сердечного выброса наблюдали у 10 из 49 пациентов (20,4%) (табл. 13).

Таблица 13

Органические расстройства в раннем послеоперационном периоде в группе 1 (n= 49)

Органические расстройства	Количество больных n, %
Послеоперационная дыхательная недостаточность	30; 61,2%
Острый инфаркт миокарда	3; 6,1%
Сердечная недостаточность	10; 20,4%

Наличие сахарного диабета как коморбидной патологии традиционно ассоциировано с развитием инфекционно – воспалительных осложнений у хирургических больных (табл. 14). В нашем наблюдении воспалительные изменения в послеоперационной ране с последующим развитием нестабильности грудины были зафиксированы у 9 (18,3%) пациентов. Воспалительный процесс на нижней конечности в месте забора венозных кондуитов наблюдали у 5 (10,2%) пациентов, при этом у одного больного развилась гангрена нижней конечности с последующим прогрессированием и развитием полиорганной недостаточности, приведшей к летальному исходу (2,04%).

Таблица 14

Осложнения послеоперационного периода у пациентов 1 группы (n= 49)

Виды осложнений послеоперационного периода	Количество больных n; %
Нестабильность грудины	9, 18,3%
Инфекция места забора венозных кондуитов	5, 10,2%
ПОН	1, 2,04%

Перевод пациентов из ОАРИТ в профильное отделение осуществляли после стабилизации основных витальных функций и при отсутствии кардиотонической поддержки. Средний койко – день в ОАРИТ составил $3,1 \pm 0,4$, а летальность – 2,04% (табл. 15).

Таблица 15

Средний к/день и летальность в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов 1 группы (n= 49)

Показатели	n; %
Летальность	1; 2,04%
Средний к/день в ОАРИТ	3; $1 \pm 0,4$

4.2. Состояние углеводного обмена у больных 2 группы на этапах исследования

Клиническая картина острого коронарного синдрома в предоперационном периоде зафиксирована у 3 пациентов группы 2, по поводу чего они были исключены из исследования. При поступлении в стационар у всех пациентов

Таблица 16

Динамика показателей углеводного обмена у пациентов 2 группы на этапах исследования, $M \pm m$, (n = 47)

Этапы исследования	Уровень гликемии, (N<6,1 ммоль/л)	Инсулин, (N=3 - 17 мкЕД/л)	Индекс НОМА IR, (N < 2,7)
Первичное обращение	6,9 ± 0,9	23,8 ± 1,3	8,1 ± 0,9
Поступление в стац	6,3 ± 0,4 ^{^^^}	14,1 ± 0,7 ^{^^^}	3,9 ± 0,3 ^{^^^}
До операции	7,57 ± 0,6 **	14,9 ± 0,88	5,01 ± 0,78*
Операция	11,4 ± 1,7 ***		
Окончание операции	11,0 ± 1,3 ***		
10 час п/о	8,54 ± 0,8 ***	15,6 ± 1,5	5,92 ± 0,7 ***
1 сут п/о 06.00	7,05 ± 0,6 ***	15,1 ± 0,8	4,7 ± 0,6
1 сут п/о 12.00	6,39 ± 1,02		
1 сут п/о 18.00	5,97 ± 0,7		
1 сут п/о 24.00	7,7 ± 0,4 ***		
2 сут п/о 06.00	9,2 ± 1,6 ***	15,88 ± 1,2	6,4 ± 0,8 ***
3 сут п/о 06.00	10,7 ± 0,8 ***	15,32 ± 1,4	7,3 ± 1,2***
4 сут п/о 06.00	6,74 ± 0,8	14,57 ± 0,9	4,3 ± 0,07
5 сут п/о 06.00	6,3 ± 0,8	14,6 ± 0,9	4,01 ± 0,05
Дисперсия показ F	0,73	87,1	156,8

[^]p < 0,01; ^{^^}p < 0,05; ^{^^^}p < 0,001 по отношению к первичному обращению

*p < 0,01; **p < 0,05; ***p < 0,001 по отношению к поступлению в стационар

отмечалось достоверное снижение уровня гликемии до 6,3 ± 0,4 ммоль/л, инсулинемии 14,1 ± 0,7 мкЕД/л и снижение индекса инсулинорезистентности

НОМА IR в 2 раза с $8,01 \pm 0,9$ до $3,9 \pm 0,3$, однако не достигло физиологических величин (табл. 16).

За время от момента прибытия в стационар до поступления в операционную у пациентов достоверно нарастала гипергликемия до $7,57 \pm 0,6$ ммоль/л, незначительно возрос уровень инсулина сыворотки и индекс инсулинорезистентности - $14,9 \pm 0,88$ мкЕД/л и $5,01 \pm 0,78$ соответственно. Эти изменения, возможно, также ассоциированы с существующим больничным режимом – большим количеством инструментальных и лабораторных методов обследования на фоне ограничения и нарушения пищевого рациона.

Во время операции у части пациентов наблюдалась гипергликемия, требующая проведения интенсивной инсулинотерапии. В течение оперативного вмешательства и ИК уровень гликемии в среднем составил $11,4 \pm 1,7$ ммоль/л с некоторой тенденцией к уменьшению (среднее значение $11,0 \pm 1,3$ ммоль/л) к моменту завершения оперативного вмешательства. Во время операции и в первые 10 часов послеоперационного периода интенсивная инсулинотерапия проводилась 31 пациенту – 65,9%.

Уровень свободного инсулина сыворотки соответствовал $15,6 \pm 1,5$ мкЕД/л, а индекс НОМА IR $5,92 \pm 0,7$. В 1 сутки после операции уровень гликемии у пациентов 2 группы стабилен и колеблется от $5,97 \pm 0,7$ до $7,7 \pm 0,4$ ммоль/л и не требует проведения интенсивной инсулинотерапии. Инсулин сыворотки крови в 1 сутки практически не менялся и составлял $15,1 \pm 0,8$ мкЕД/л, индекс инсулинорезистентности снижался до $4,7 \pm 0,6$ и достоверно не отличался от показателя на этапе поступления в стационар.

Средний уровень глюкозы сыворотки через 10 часов после операции составлял $8,54 \pm 0,8$ ммоль/л, что стало показанием к прекращению инфузии инсулина. Продолжительность интенсивной инсулинотерапии показана в таблице 17. У всех пациентов интенсивная инсулинотерапия прекращена в 1 сутки послеоперационного периода.

После перевода больных в профильное отделение на 2 и 3 сутки послеоперационного периода мы наблюдали умеренную гипергликемию до $9,2 \pm$

1,6 - 10,7 ± 0,8 ммоль/л на фоне стабильных показателей инсулина сыворотки - 15,88 ± 1,2 - 15,32 ± 1,4 мкЕД/л. Между тем, индекс инсулинорезистентности при этом увеличивался до 6,4 ± 0,8 - 7,3 ± 1,2, и только к 5 суткам послеоперационного периода показатели гликемии, инсулинемии и индекса НОМА IR возвращались к цифрам, наблюдаемым на момент поступления пациента в стационар.

Таблица 17

Длительность интенсивной инсулинотерапии в периоперационном периоде у пациентов 2 группы (n= 47)

Длительность применения интенсивной инсулинотерапии	Количество больных n, %
После ИК	31; 65,9%
1 сутки после операции	31; 65,9%
2 сутки после операции	0; 0%

Отчетливой динамики ко- и контринсулярных гормонов на этапах периоперационного периода не отмечено (табл. 18).

Таблица 18

Ко- и контринсулярные гормоны на этапах исследования у пациентов 2 группы (n = 47), М ± m

Этапы наблюдения	С-пептид, (N=650-1000 пкмоль/мл)	Кортизол, (N=138-690 нмоль/л)
Первичное обращение	1873,52 ± 22,6	1744,82 ± 109,1
Поступление в стац	1188,41 ± 101,1	1517,18 ± 118,13
1 сут п/о	1354,5 ± 144,8	1544,4 ± 85,7
3 сут п/о	1173,35 ± 134,5	1471,6 ± 123,07
5 сут п/о	1109,46 ± 80,6	1497,5 ± 69,4
Дисперсия показ F	2,14	51,32

*p< 0,01; **p< 0,05; ***p<0,001 по отношению к показателям до операции

Уровень С-пептида также достоверно не изменялся на всех этапах исследования. Максимальное его значение ($1354,5 \pm 144,8$ пкмоль/мл) зафиксировано на 1 сутки послеоперационного периода, минимальное – на 5 сутки после операции. Наименьший уровень кортизола был выявлен на 3 сутки послеоперационного периода, однако достоверных различий показателя на этапах наблюдения также не установлено.

Варианты восстановления сердечной деятельности после выполнения основного этапа операции у пациентов 2 группы представлены в табл. 19. Самостоятельно сердечная деятельность восстановилась у 29 пациентов, что составило 61,7%. Проведение электродефибрилляции потребовалось в 12,7% у 6 пациентов. Развитие транзиторной АВ – блокады, в том числе и после ЭДФ, наблюдали у 12 пациентов (25,5%), что потребовало применения временного электрокардиостимулятора.

Таблица 19

Варианты восстановления сердечной деятельности после основного этапа операции в группе 2 (n= 47)

Варианты восстановления сердечной деятельности	Количество больных(n; %)
Самостоятельно, в том числе с нарушениями ритма	29; 61,7%
Применение ЭКС (транзиторная АВ-блокада)	12; 25,5%
Применение ЭДФ	6; 12,7%

До начала основного этапа операции и ИК кардиотоническая поддержка потребовалась в 17,02% случаев, у 8 пациентов (табл. 20). Как правило, потребность в кардиотонических препаратах была обусловлена исходно тяжелой сердечной недостаточностью и/ или дестабилизацией гемодинамики вследствие избыточно активных манипуляций на сердце и аорте. После восстановления самостоятельной сердечной деятельности на этапе наложения проксимальных шунтов и после прекращения ИК потребность в кардиотониках испытывали 27 пациентов (57,4%).

Длительность кардиотонической поддержки в периоперационном периоде у пациентов 2 группы (n= 47)

Длительность кардиотонической поддержки	Количество больных(п; %)
До ИК	8; 17,02%
После ИК	27; 57,4%
Из них до 10 часов п/о	18; 66,6%
Из них до 10-18 часов п/о	6; 22,2%
Из них до более 18 часов п/о	3; 11,1%

Инфузия препаратов в первые 10 часов послеоперационного периода была прекращена в 66,6% (у 18 из 27 пациентов). От 10 до 18 часов послеоперационного периода кардиотонические препараты применялись у 6 пациентов (22,2%). Медикаментозная поддержка более 18 часов потребовалась 3 пациентам (11,%) .

Осложнения со стороны сердечно – сосудистой системы развились у 3 пациентов – у одного пациента клиническая картина соответствовала острому инфаркту миокарда, у 2 пациентов наблюдали транзиторную сердечную недостаточность как проявление синдрома ишемии/ реперфузии (табл. 21). Послеоперационная дыхательная недостаточность, потребовавшая продленной ИВЛ, развилась у 6 (12,7%) пациентов, а в течение первых 10 часов после операции был экстубирован 41 пациент (87,2%).

Органые расстройства в раннем послеоперационном периоде у пациентов 2 группы (n= 47)

Органые расстройства	Количество больных(п; %)
Послеоперационная дыхательная недостаточность	6; 12,7%
Острый инфаркт миокарда	1; 2,12%
Сердечная недостаточность	2; 4,25%

Из инфекционно – воспалительных осложнений, характерных для пациентов с сопутствующим СД 2Т, в послеоперационном периоде выявлены нагноение послеоперационной раны с развитием нестабильности грудины у 4 пациентов (8,5%) и развитие воспалительного процесса на нижней конечности в месте забора венозных кондуитов у 3 пациентов, что составило 6,3% от общего числа (табл. 22).

Таблица 22

Осложнения ближайшего послеоперационного периода
у пациентов 2 группы (n= 47)

Осложнения послеоперационного периода	Количество больных(n; %)
Нестабильность грудины	4; 8,5%
Инфекция места забора венозных кондуитов	3; 6,3%

После стабилизации основных витальных функций – углеводного обмена, гемодинамики, функции внешнего дыхания пациенты были переведены в профильное отделение. Средний койко – день в ОАРИТ для пациентов 2 группы составил $1,3 \pm 0,04$, летальных исходов не зафиксировано (табл. 23).

Таблица 23

Средний койко - день и летальность в ближайшем послеоперационном
периоде у пациентов 2 группы (n= 47)

Показатели	Количество больных(n; %)
Летальность	0
Средний к/день в ОАРИТ	$1,3 \pm 0,04$

4.3. Сравнительный анализ изменений углеводного обмена у пациентов в периоперационном периоде

Для выявления влияния предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на проявления углеводной дисфункции в периоперационном периоде у больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т мы провели сравнительный анализ в исследуемых группах. Показатели углеводного обмена при первичном обращении и при поступлении в стационар представлены в таблице (табл. 24).

Таблица 24

Показатели углеводного обмена у пациентов у пациентов 1 и 2 групп при первичном обращении и при поступлении в стационар, $M \pm m$

Критерии оценки и референсные значения показателей	1 группа, n = 50		2 группа, n = 50	
	Первичное обращение	Поступление в стационар	Первичное обращение	Поступление в стационар
Уровень гликемии, (N < 6,1 ммоль/л)	7,06 ± 0,3 ^{^^^}	7,9 ± 1,1 ^{^^^}	6,9 ± 0,1 ^{^^^}	6,3 ± 0,4 ^{***}
Инсулин, (N= 3 – 17 мкЕД/л)	23,5 ± 0,5 ^{^^^}	24,3 ± 1,3 ^{^^^}	23,8 ± 1,3 ^{^^^}	14,1 ± 0,7 ^{***}
Индекс НОМА IR, (N < 2,7)	7,8 ± 0,4 ^{^^^}	8,01 ± 0,9 ^{^^^}	8,1 ± 0,9 ^{^^^}	3,9 ± 0,3 ^{***} ^{^^^}
Кортизол, (N= 138 – 690 нмоль/л)	1745,72 ± 104,21 ^{^^^}	1763,91 ± 214,4 ^{^^^}	1744,82 ± 109,1 ^{^^^}	1517,18 ± 118,1 ^{***} ^{^^^}
Уровень С-пептида, (N= 650 – 1000 пкмоль/мл)	1561,75 ± 84,1 ^{^^^}	1344,27 ± 82,6 ^{^^^}	1873,52 ± 22,6 ^{^^^}	1188,41 ± 101,1 ^{***} ^{^^^}

*p < 0,01; **p < 0,05; ***p < 0,001 достоверность по отношению к верхней границе референсных значений; ^p < 0,01; ^^p < 0,05; ^^p < 0,001 достоверность между группами.

При первичном обращении у всех пациентов средний показатель уровня гликемии и инсулина достоверно превышал рекомендованные значения для больных ИБС и сопутствующим СД 2Т [30]. Индекс инсулинорезистентности НОМА IR в 1 группе соответствовал $7,8 \pm 0,4$, а во второй - $8,1 \pm 0,9$. Показатели кортизола и С – пептида также были достоверно выше референсных значений. После месяца дооперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности при поступлении в стационар у пациентов 2 группы наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии до $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л, инсулинемии до $14,1 \pm 0,7$ мкЕД/л и достоверное снижение индекса НОМА IR в 2 раза до $3,9 \pm 0,3$ по сравнению с $8,01 \pm 0,9$ у пациентов 1 группы.

Как показал регрессионный анализ взаимосвязи показателей инсулинемии, гликемии и индекса НОМА IR при первичном обращении повышение индекса инсулинорезистентности в равной степени обусловлено гиперинсулинемией и гипергликемией. Спустя месяц у пациентов 1 группы наблюдается аналогичная взаимосвязь (рис. 7).

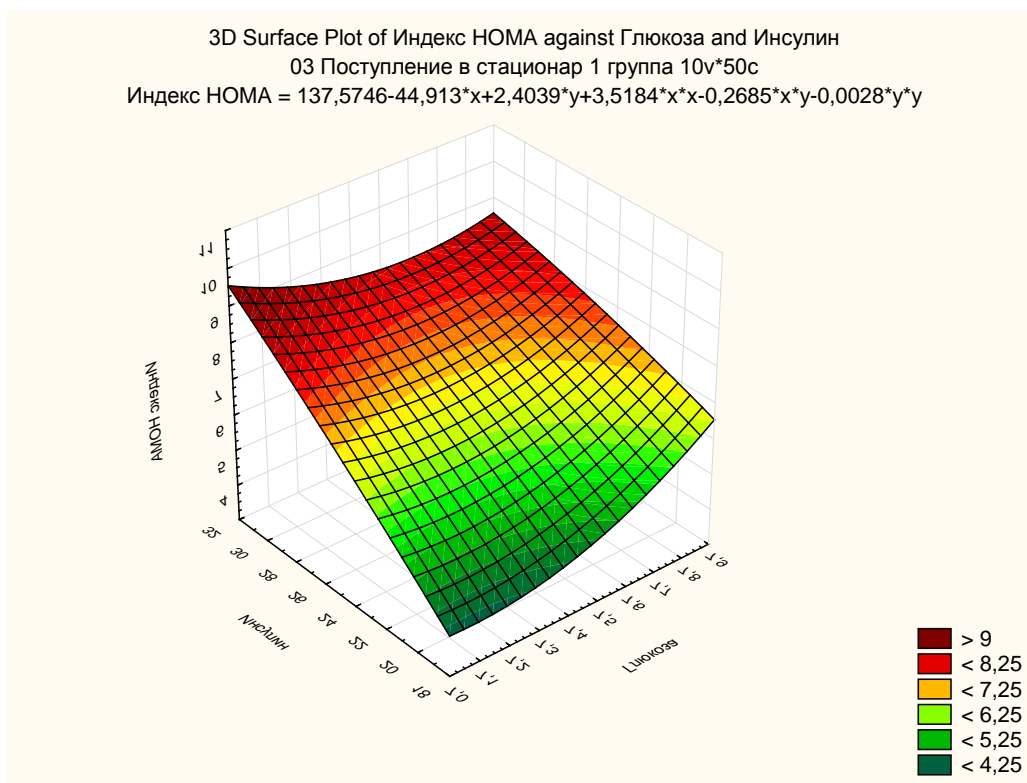


Рис. 7. Регрессионный анализ вклада инсулинемии и гипергликемии в формирование инсулинорезистентности спустя месяц у пациентов группы 1.

Под влиянием предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности у пациентов 2 группы отмечалась стабилизация углеводного обмена и повышение индекса инсулинорезистентности НОМА IR обусловлены, главным образом, гипергликемией (рис.8). При поступлении в стационар у всех пациентов отмечалось достоверное снижение уровня гликемии до $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л, инсулинемии до $14,1 \pm 0,7$ мкЕД/л и снижение индекса НОМА IR в 2 раза с $8,1 \pm 0,9$ до $3,9 \pm 0,3$, однако его значение не достигало физиологических величин.

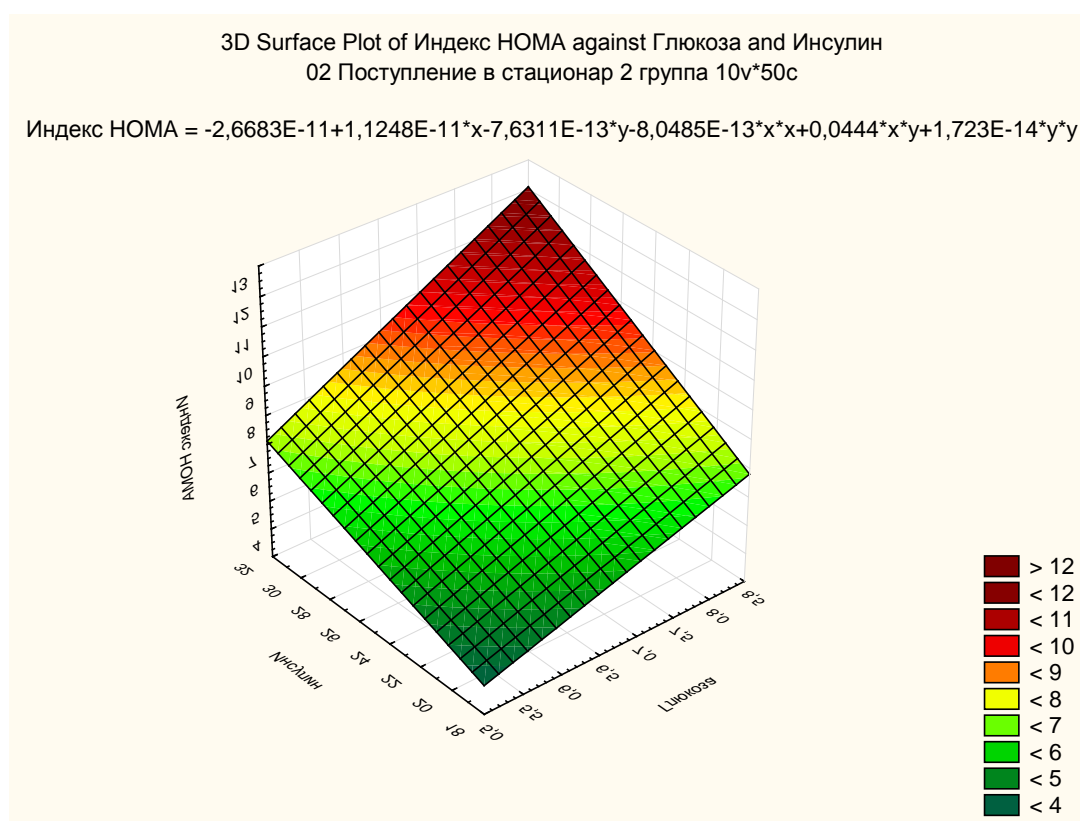


Рис. 8. Регрессионный анализ вклада инсулинемии и гипергликемии в формирование инсулинорезистентности спустя месяц у пациентов группы 2.

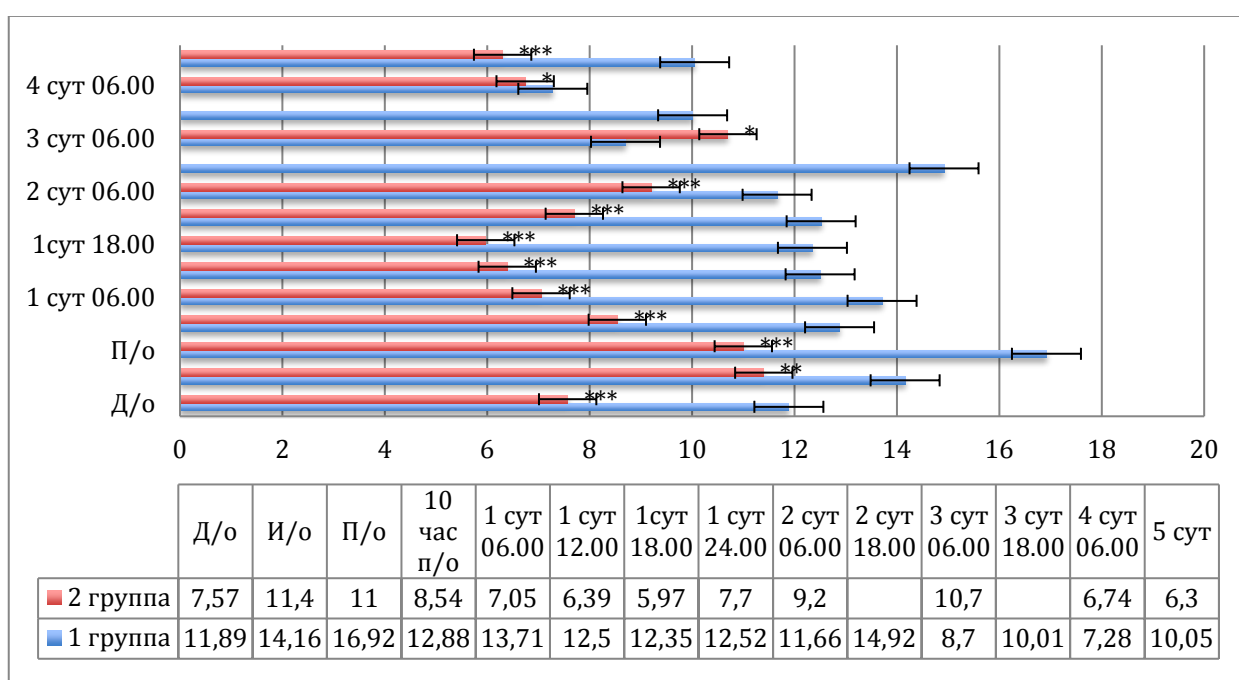
Для оценки значимости влияния предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на течение периоперационного периода у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т после реваскуляризации миокарда в условиях ИК мы воспользовались методом статистического анализа X^2 с поправкой Йетса (табл. 25).

Влияние модифицированной предоперационной подготовки на течение
послеоперационного периода

Показатель	Значение χ^2 поправкой Йетса	с	P
Потребность в интенсивной инсулинотерапии	8,23		< 0,01
Сокращение срока интенсивной инсулинотерапии	39,38		< 0,01
Самостоятельное восстановление сердечной деятельности	0,2		> 0,05
Снижение частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	0,21		> 0,05
Потребность в инотропной поддержке	0,14		> 0,05
Сокращение срока инотропной поддержки	4,43		< 0,05
Купирование послеоперационной дыхательной недостаточности	22,01		< 0,01
Снижение частоты инфекционно – воспалительных осложнений ближайшего послеоперационного периода	2,52		> 0,05
Сокращение летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде	0,001		> 0,05
Снижение койко – дня в ОАРИТ	55,05		< 0,01

Клинические наблюдения за ходом периоперационного периода показали, что нарушения углеводного обмена и развитие гипергликемии у больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т при операциях прямой реваскуляризации миокарда в

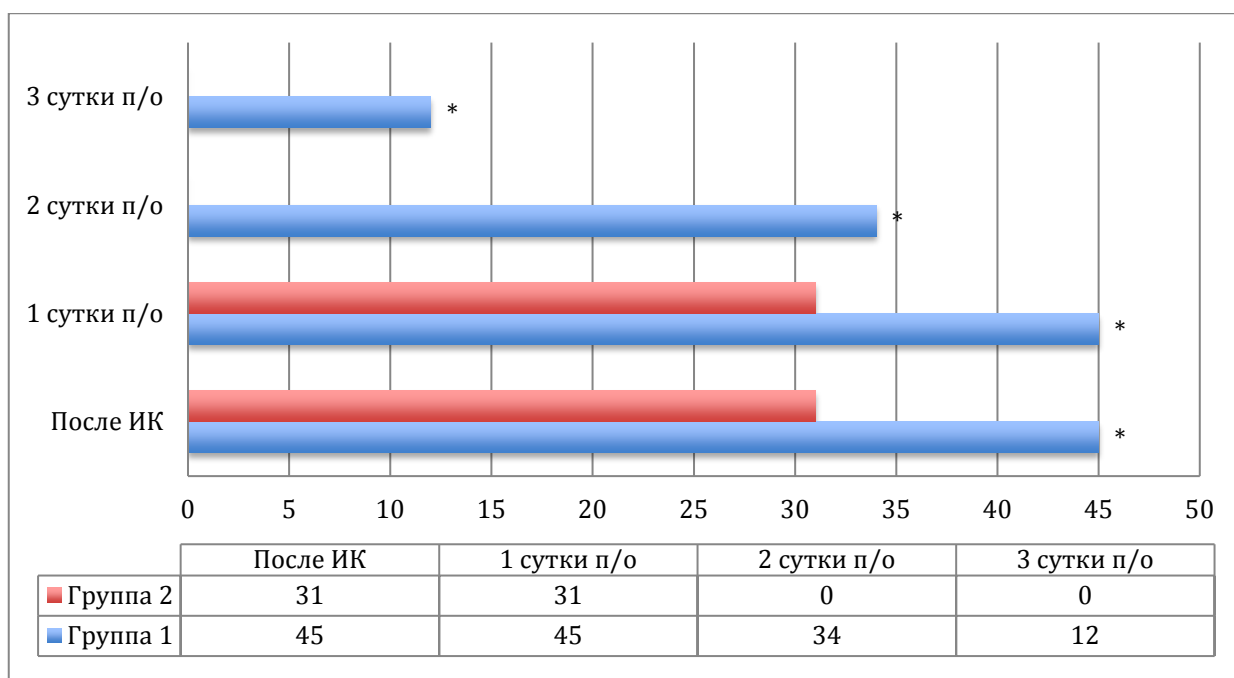
условиях ИК носят смешанный характер и обусловлены как особенностями оперативного вмешательства, так и негативными эффектами экстракорпоральной перфузии. Интенсивная инсулиноterapia, являющаяся важной составляющей интенсивной терапии во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде, позволила стабилизировать состояние пациентов. Во время операции и в послеоперационном периоде больным требовалась интенсивная инсулиноterapia (протокол университета Пенн-Стейт) при гликемии выше 10 ммоль/л. Динамика гликемии для исследуемых групп в периоперационном периоде представлена на рис. 9.



* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность между группами

Рис. 9. Динамика гликемии в исследуемых группах на этапах периоперационного периода.

Во время операции гипергликемия более 10 ммоль/л развилась у 45 пациентов (91,83%) 1 группы и у 31 (65,9%) больного 2 группы, что потребовало проведения интенсивной инсулинотерапии, которая была продолжена и в ближайшем послеоперационном периоде. У всех пациентов 2 группы инфузия инсулина была отключена в течение 1 суток послеоперационного периода, средний уровень гликемии при этом составил $8,54 \pm 0,8$ ммоль/л, а у 15 пациентов (31,9%) уровень глюкозы достиг целевых значений $< 6,1$ ммоль/л (рис 10).



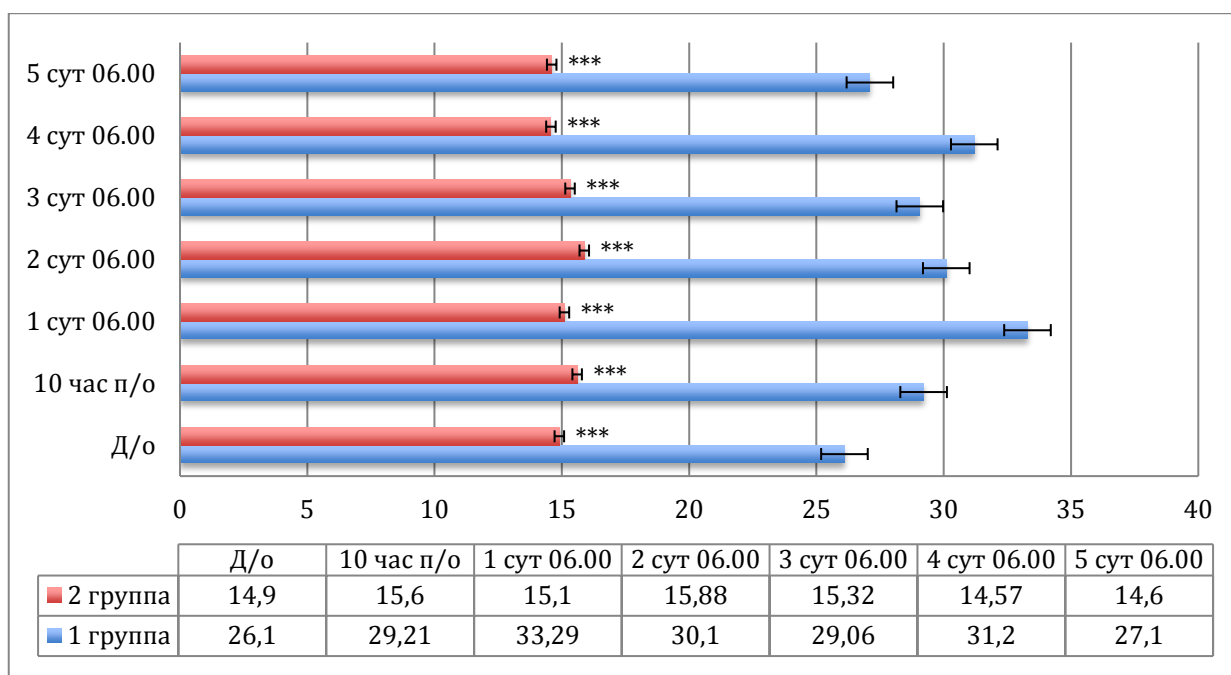
* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность между группами

Рис. 10. Потребность в интенсивной инсулинотерапии на этапе операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

У пациентов 1 группы стабилизация периоперационной гипергликемии заняла более длительное время – у 34 пациентов (69,4%) интенсивная инсулинотерапия пролонгирована до 2 суток и у 12 пациентов (24,5%) до 3 суток после операции. Таким образом, под влиянием дооперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности у пациентов 2 группы снижена потребность в интенсивной инсулинотерапии в 1,5 раза, а ее продолжительность в 3 раза.

После перевода в профильное отделение у пациентов 2 группы на 2 и 3 сутки послеоперационного периода отмечена умеренная гипергликемия до $10,7 \pm 0,8$ ммоль/л и только к 5 суткам послеоперационного периода гликемия стабилизировалась на уровне $6,3 \pm 0,8$ ммоль/л.

Динамика уровня эндогенного инсулина у пациентов исследуемых групп в периоперационном периоде представлена на рис. 11.



* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность между группами

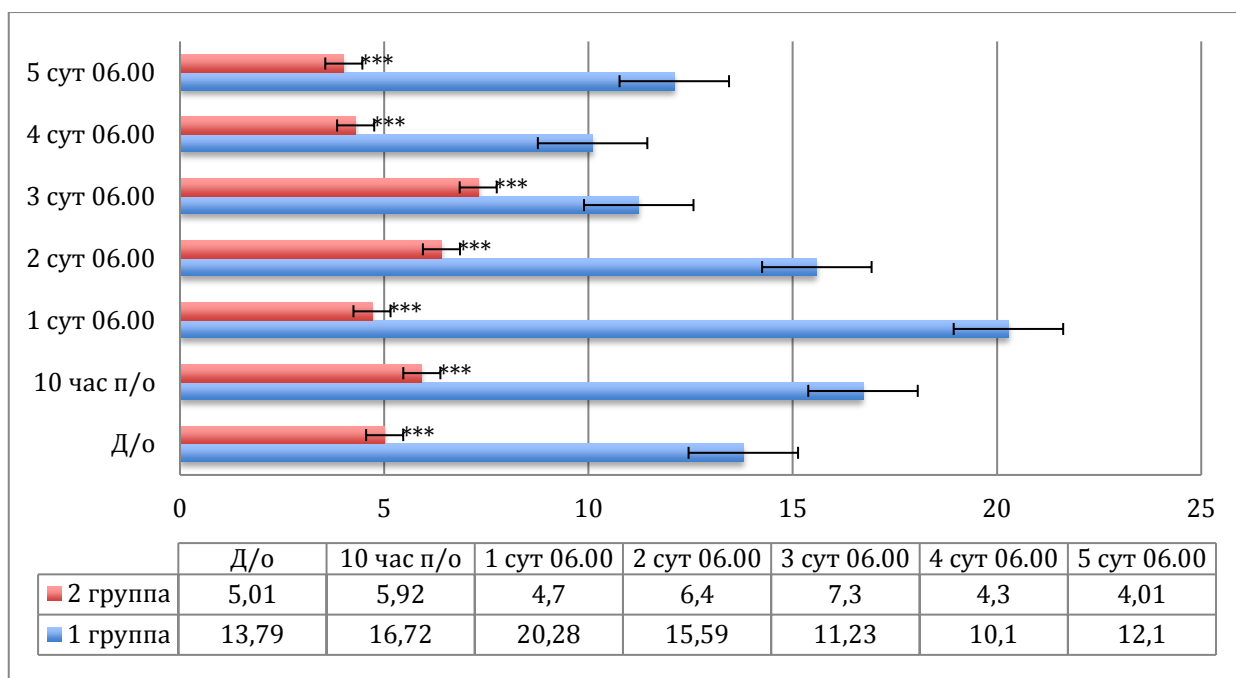
Рис. 11. Динамика эндогенного инсулина в исследуемых группах в периоперационном периоде.

У пациентов 1 группы в ближайшем послеоперационном периоде выявлено увеличение уровня эндогенного инсулина с $26,1 \pm 0,88$ мкЕД/л до $33,29 \pm 2,6$ мкЕД/л, что на фоне гипергликемии ассоциировано с ростом индекса инсулинорезистентности НОМА IR. Изменения уровня эндогенного инсулина у пациентов 2 группы во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде были незначительны, достоверно не отличались от дооперационных показателей и держались на уровне $14,6 \pm 0,9 - 15,88 \pm 1,2$ мкЕД/л.

Между тем, индекс инсулинорезистентности НОМА IR у пациентов 1 и 2 групп демонстрировал достоверные отличия на всех этапах периоперационного периода (рис. 12).

Для пациентов 1 группы было характерно высокое значение индекса инсулинорезистентности на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии. Максимальное значение индекса НОМА IR наблюдалось на 1 сутки послеоперационного периода и составило $20,28 \pm 4,1$. У пациентов 2 группы на этом этапе значение индекса НОМА IR было в 5 раз меньше – $4,7 \pm 0,6$. Изменения индекса инсулинорезистентности у больных 2 группы в большей

степени были обусловлены развитием периоперационной гипергликемии, чем гиперинсулинемии.



* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность между группами

Рис. 12. Динамика индекса инсулинорезистентности НОМА IR у пациентов исследуемых групп в периоперационном периоде.

На наш взгляд, именно стабилизация инсулинорезистентности на дооперационном этапе позволила снизить потребность и сократить продолжительность интенсивной инсулинотерапии у пациентов 2 группы в периоперационном периоде.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие сильной отрицательной связи с коэффициентом корреляции $r = - 0,87$ ($p < 0,05$) между продолжительностью интенсивной инсулинотерапии и уровнем индекса инсулинорезистентности НОМА IR у пациентов исследуемых групп (рис. 13).

Восстановление сердечной деятельности и гемодинамики после снятия зажима с аорты, отлучение пациента от аппарата ИК после выполнения реваскуляризации миокарда в условиях ИК могут сопровождаться развитием различных осложнений.

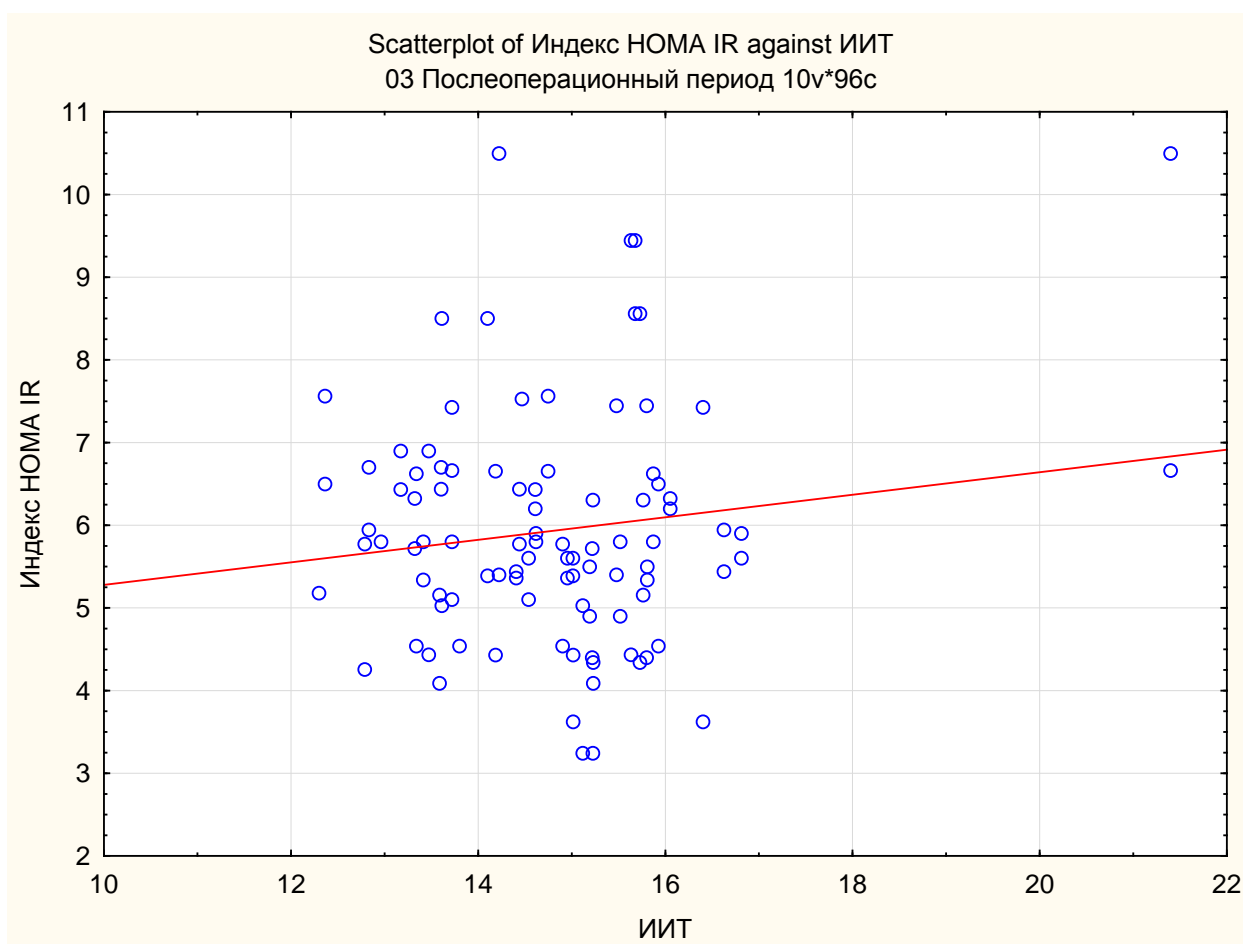


Рис. 13. Корреляционная зависимость между продолжительностью интенсивной инсулинотерапии и уровнем индекса инсулинорезистентности в исследуемых группах ($P < 0,05$; $R = - 0,87$).

У большей части пациентов в обеих группах мы наблюдали самостоятельное восстановление сердечной деятельности – в 1 группе у 59,2%, в 2 группе у 76,5%. У всех пациентов, имеющих нарушения ритма сердца до операции, нарушения сохранялись и в послеоперационном периоде. Транзиторная АВ-блокада, потребовавшая электрокардиостимуляции, наблюдалась у 16 (32,6%) пациентов 1 группы и у 12 (25,5%) пациентов 2 группы. Восстановление сердечной деятельности с развитием фибрилляции желудочков, потребовавшей от 1 до 4 – 5 разрядов дефибриллятора, среди пациентов 1 группы наблюдалось в 12,2% против 12,7% у пациентов 2 группы. В целом особенности восстановления сердечной деятельности после окклюзии аорты свидетельствовали о качестве

проведенной защиты миокарда, что и объяснило отсутствие достоверной разницы между показателями в группах (рис. 14).

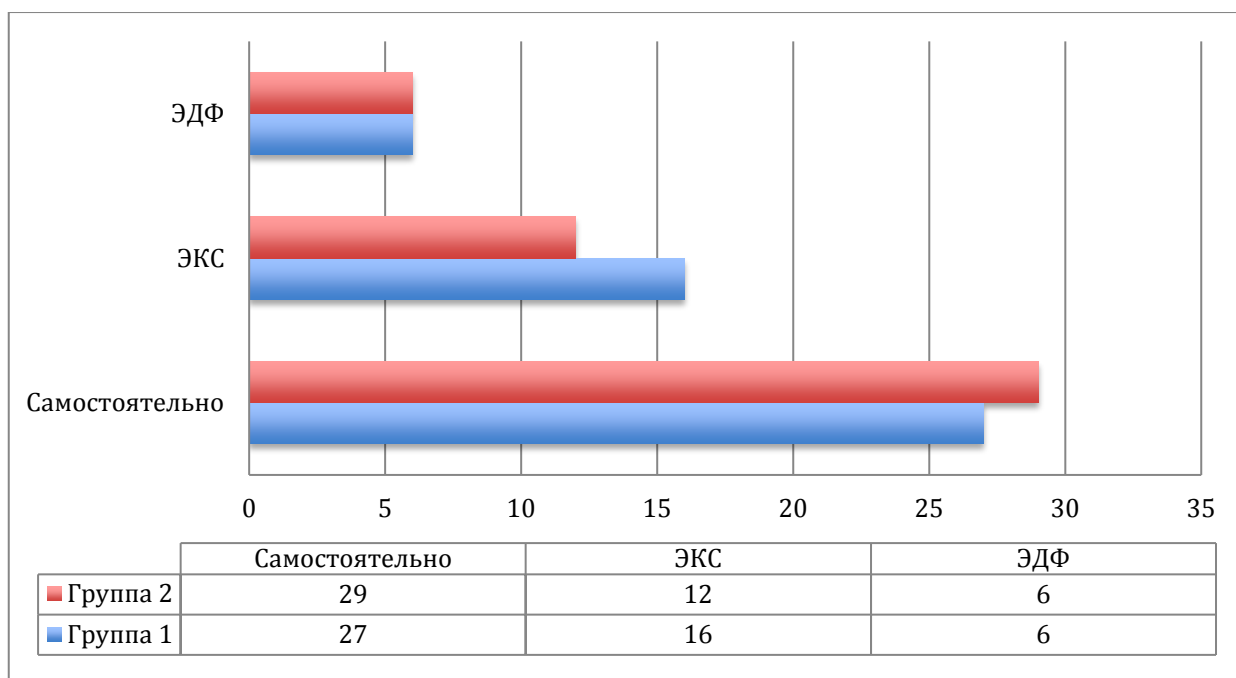
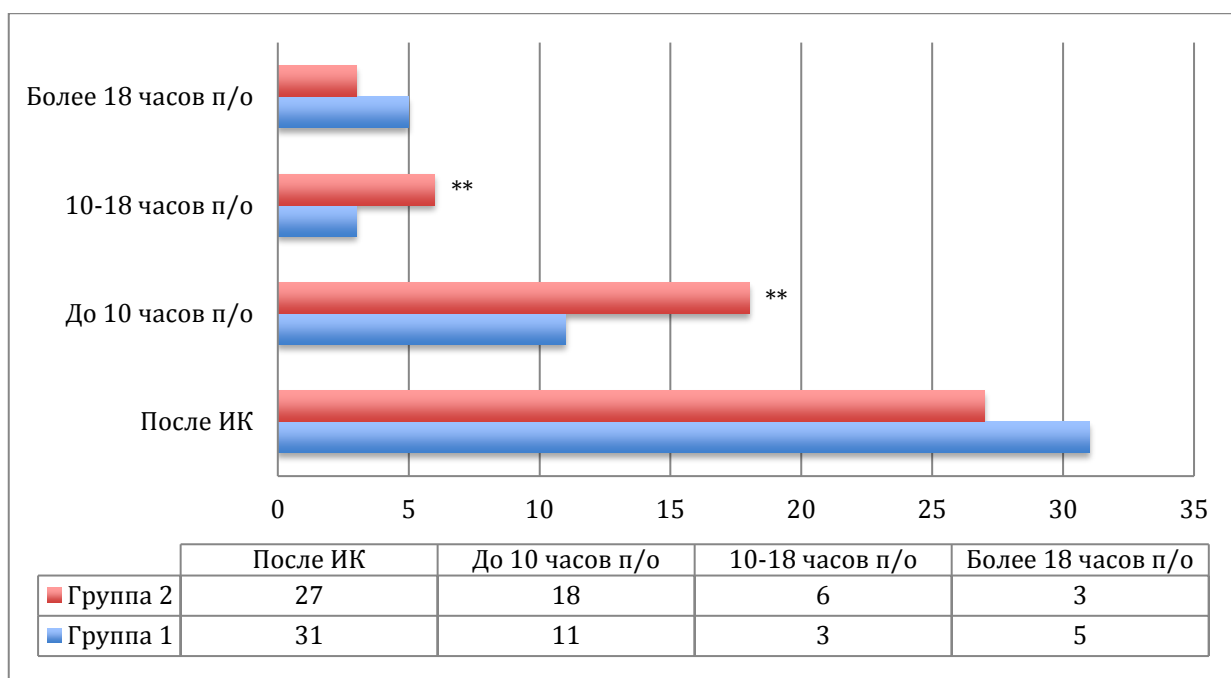


Рис. 14. Варианты восстановления самостоятельной сердечной деятельности после основного этапа оперативного вмешательства в исследуемых группах.

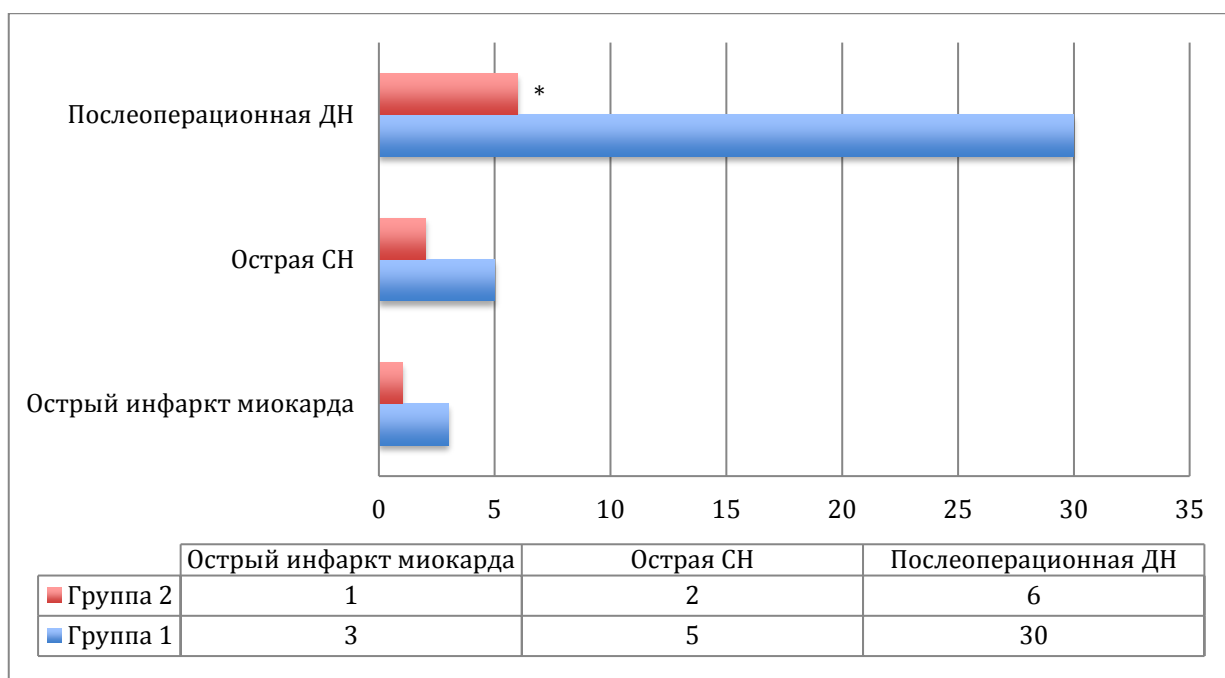
После восстановления сердечной деятельности и отключения аппарата ИК кардиотоническая поддержка проводилась у 31 пациента (63,2%) 1 группы и у 27 пациентов (57,4%) 2 группы, различия между группами не достоверны. Из пациентов, нуждающихся в инотропной поддержке в послеоперационном периоде, в течение 10 часов инфузия препаратов была прекращена у 11 (35,5%) пациентов 1 группы и у 18 (66,6%) пациентов 2 группы. В продолжительной инотропной поддержке более 18 часов нуждались 5 пациентов (16,1%) 1 группы и 3 пациента (11,1%) 2 группы (рис. 15). Таким образом, у пациентов 2 группы отмечено недостоверное снижение ($p > 0,05$) потребности в инотропной поддержке в 1,2 раза и достоверное снижение ($p < 0,05$) ее продолжительности в 1,6 раза.



* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность между группами

Рис. 15. Потребность в инотропной поддержке на этапе операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

Осложнения со стороны сердечно – сосудистой системы реже наблюдались у пациентов 2 группы, однако отличия между группами недостоверны, $p > 0,05$ (рис. 16). Так, острый инфаркт миокарда в ближайшем послеоперационном периоде развился только у 1 пациента (2,12%), транзиторная сердечная недостаточность на фоне ишемии/ реперфузии у 2 (4,25%). Наличие органических нарушений не способствовало стабилизации витальных функций. Послеоперационная дыхательная недостаточность наблюдалась у 30 пациентов 1 группы и в течение первых 10 часов послеоперационного периода были экстубированы только 19 человек (38,8%), в то время как среди пациентов 2 группы дыхательные расстройства отмечены только у 6 пациентов, а большая часть больных (87,2% - 41 пациент) экстубированы до 10 часов ближайшего послеоперационного периода. Различия между группами носят достоверный характер ($p < 0,01$).



* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность между группами

Рис. 16. Осложнения со стороны сердечно – сосудистой и дыхательной систем в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп.

Сахарный диабет традиционно ассоциирован с развитием инфекционно – воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. В наших наблюдениях в 1 группе число пациентов с воспалительными осложнениями в 2 раза превысило численность пациентов с такого рода осложнениями во 2 группе, хотя и находилось в пределах количества статистических показателей по данным литературы [145; 159; 181]. Так, воспалительный процесс в области послеоперационной раны с последующим развитием нестабильности грудины в 1 группе был зафиксирован у 9 (18,3%) пациентов и у 4 (8,5%) пациентов 2 группы. Инфекционно – воспалительный процесс на нижней конечности в местах забора венозных кондуитов наблюдали у 5 (10,2%) пациентов 1 группы и у 3 (6,3%) пациентов 2 группы, при этом у одного пациента 1 группы развилась гангрена нижней конечности, с последующим прогрессированием в полиорганную недостаточность, что привело к летальному исходу (рис. 17). Во второй группе летальных исходов нет. Достоверных различий в развитии инфекционно – воспалительных осложнений и летальных исходов между группами нет ($p > 0,05$).

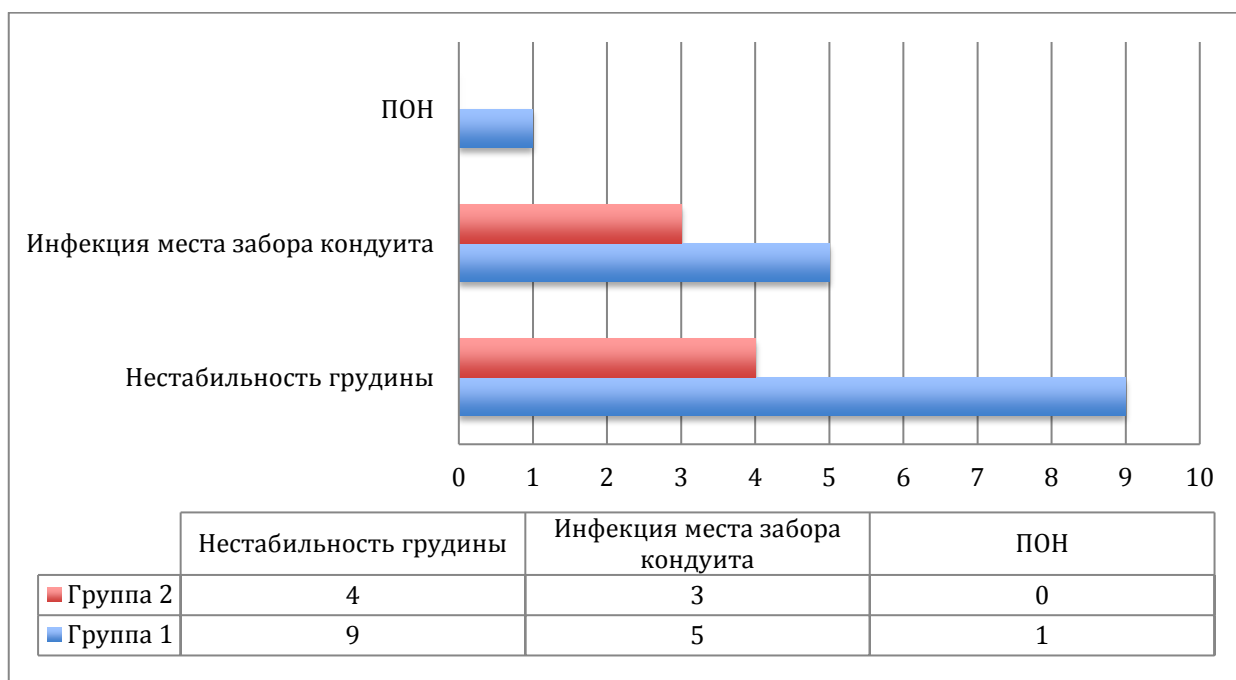


Рис. 17. Инфекционно – воспалительные осложнения ближайшего послеоперационного периода.

Перевод пациентов из ОАРИТ в профильное отделение осуществляли после стабилизации основных витальных функций и при отсутствии кардиотонической поддержки. В 1 сутки послеоперационного периода 38 пациентов 2 группы переведены в профильное отделение и только 2 пациента из группы 1. Средний койко – день в ОАРИТ для пациентов 1 группы составил $3,18 \pm 0,4$, а для пациентов 2 группы $1,3 \pm 0,04$ суток. Различия между группами носят достоверный характер ($p < 0,01$).

Резюме

При проведении сравнительного анализа течения периоперационного периода у больных ИБС и сопутствующим СД 2Т выявлено, что при использовании предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности у пациентов спустя месяц наблюдается достоверное снижение уровня гликемии до $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л, инсулинемии до $14,1 \pm 0,7$ мкЕД/л и достоверное снижение индекса НОМА IR в 2 раза до $3,9 \pm 0,3$ по сравнению с $8,01 \pm 0,9$ у пациентов без коррекции. Во время операции и в

ближайшем послеоперационном периоде повышение индекса инсулинорезистентности в большей степени было обусловлено развитием периоперационной гипергликемии, чем гиперинсулинемии, при этом индекс НОМА IR был в 5 раз ниже в группе пациентов, получивших дооперационную нутритивную коррекцию инсулинорезистентности – $4,7 \pm 0,6$ в сравнении с $20,28 \pm 4,1$ у пациентов без предоперационной коррекции инсулинорезистентности.

Нулевая гипотеза о влиянии предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на течение операционного и послеоперационного периода на основании вычисления χ^2 с поправкой Йетса находит свое подтверждение в отношении стабилизации инсулинорезистентности с уменьшением потребности и продолжительности интенсивной инсулинотерапии ($p < 0,01$), протяженности кардиотонической поддержки ($p < 0,05$) и искусственной вентиляции легких ($p < 0,01$), а также сокращении сроков пребывания пациентов на реанимационной койке ($p < 0,01$). По отношению к частоте развития осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы, частоты инфекционно – воспалительных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и летальных исходов нулевую гипотезу о влиянии следует отвергнуть ($p > 0,05$).

Глава 5

ФАРМАКО – ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ НУТРИТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Современные тенденции здравоохранения предполагают оценку существующих методов лечения не только с позиции действенности и безопасности, но и с позиции фармако – экономической эффективности. Наиболее широко на сегодняшний день представлены следующие методы фармако – экономического анализа: анализ «стоимости болезни», анализ "минимизации затрат", анализ "затраты-эффективность", анализ "затраты-полезность", анализ «влияния на бюджет» и методы фармако-экономического моделирования. Мы посчитали фармако – экономическую эффективность несколькими методами.

5.1. Метод «Анализ затраты - эффективность»

Наиболее популярным и часто используемым в медицинских исследованиях является метод «Анализ затраты – эффективность», когда проводится сравнение стоимости лечения и его эффективности между двумя и более методами лечения с вычислением коэффициента затраты/ эффективность по формуле 7

$$CER = Cost / Ef, \quad (7)$$

где CER - коэффициент затраты/эффективность, Cost – затраты на метод лечения, Ef – показатель эффективности метода лечения.

Стоимость препарата Глюцерна SR в ценах 2015 – 2016 гг составила 10 800 руб на 1 месяц приема [17]. За эффективность оценки модифицированной предоперационной подготовки в коррекции метаболической дисфункции у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа мы принимали количество пациентов без развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. В 1 группе этот показатель оказался равен 18, в группе 2 – 37 человек.

$$CER \text{ 1 группы} = 0 \text{ руб.}$$

$$CER \text{ 2 группы} = 10800 / 37 = 292 \text{ руб.}$$

Учитывая нулевую стоимость предоперационной подготовки для группы 1, дополнительно мы рассчитали инкрементальный коэффициент затраты/эффективность ICER по формуле 8

$$ICER = (Cost 1 - Cost 2) / (Ef 1 - Ef 2), \quad (8)$$

где ICER – инкрементальный коэффициент затраты/эффективность, Cost 1 – затраты на метод лечения 1, Cost 2 – затраты на метод лечения 2, Ef 1 – показатель эффективности метода лечения 1, Ef 2 – показатель эффективности метода лечения

Затраты на лечение в 1 группе составили: 10800 руб - приобретение препарата Глюцерна SR на месячный курс предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности, а эффективность (количество пациентов без развития осложнений в периоперационном периоде) 37 человек. Во второй группе затрат на лечение не было, эффективность – 18 человек без развития осложнений. Тогда инкрементальный коэффициент затраты/эффективность равен

$$ICER = (10800 - 0) / (37 - 18) = 568,42 \text{ руб.}$$

Для суждения об экономическом эффекте и целесообразности внедрения предлагаемой технологии выявляли порог готовности платить (ПГП) в Российской Федерации. ПГП вычисляется как валовый внутренний продукт (ВВП) на душу населения, умноженный на три [86]. ВВП на душу населения в России в 2014 году по данным Всемирного банка составляет 12900 \$, а по данным Международного валютного фонда 9054 \$ [11; 25]. Таким образом, ПГП в России составляет от 27162 до 38700 \$. В работе Зеленовой О.В. [18] проведено исследование по условной оценке за услуги медицинского назначения и лечение. Выведенный автором минимальный ПГП составляет 69000 руб. Полученный в нашем исследовании инкрементальный коэффициент затраты/эффективность составляет 0,8% от минимальной планки ПГП, что позволяет предложенную нами технологию предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности у пациентов ИБС и сопутствующим СД 2Т для операции прямой

реваскуляризации миокарда в условиях ИК признать экономически эффективной (рис. 18).

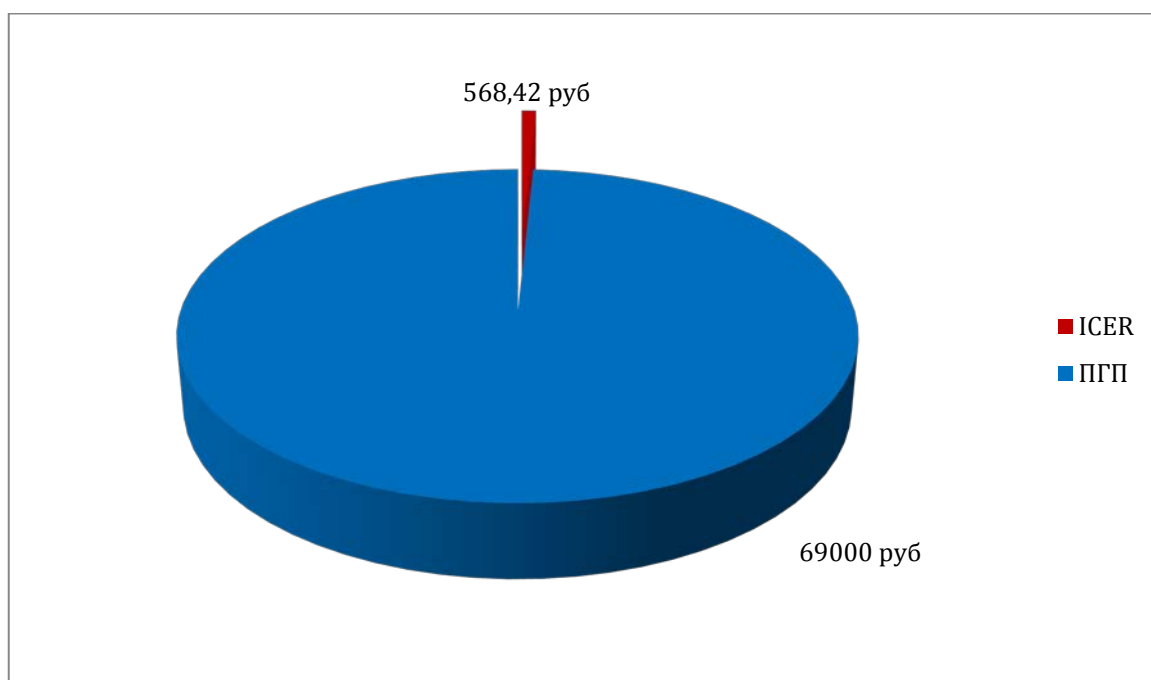


Рис. 18. «Анализ затраты/ эффективность». Соотношение ПГП и ICER.

5.2. Метод «Анализ стоимости болезни»

«Анализ стоимости болезни» включал подсчет прямых затрат на лечение, как это и рекомендовано при проведении фармако – экономического анализа, поскольку прямые затраты достоверно отражают стоимость ведения пациентов и наиболее доступны при информационном поиске.

Стоимость болезни = прямые затраты

Прямые затраты на одного пациента, исходя из стоимости суток пребывания пациента в ОАРИТ в ГБУЗ ТО ОКБ №1 г. Тюмени, составляют 7800 руб в сутки. При среднем сроке пребывания в отделении реанимации пациентов 1 группы 3,1 суток, стоимость затрат на одного пациента составляет 24 180 руб. Во второй группе средний койко – день составлял 1,3 суток, соответственно затраты составили 10 140 руб. на одного больного. Таким образом, «стоимость болезни» у пациентов 2 группы была в 2,4 раза меньше, чем у пациентов 1 группы (рис. 19).



Рис. 19. «Анализ стоимости болезни». Соотношение стоимости болезни в группах исследования.

5.3. Метод «Анализ влияния на бюджет»

«Анализ влияния на бюджет» предполагает расчет влияния предлагаемой методики на бюджет в денежном эквиваленте и вычисляется по формуле 10

$$BIA = E_{\text{fec 1}} - E_{\text{fec 2}}, \quad (10)$$

где BIA – результат анализа на бюджет в денежном выражении

$E_{\text{fec 1}}$ – суммарный экономический эффект применения медицинской технологии 1 в денежном выражении

$E_{\text{fec 2}}$ – суммарный экономический эффект применения медицинской технологии 2 в денежном выражении

Суммарный экономический эффект (E_{fec}) вычисляется по формуле 9

$$E_{\text{fec}} = \text{затраты на технологию} + \text{экономию от применения технологи} \quad (9)$$

При расчете в группе 1 суммарный экономический эффект равен

$$E_{\text{fec 1}} = 0 - 24\,180 = -24\,180 \text{ руб.}$$

Для группы 2 эффект составил

$$E_{\text{fec 2}} = 3\,341 - 14\,040 = -10\,698 \text{ руб.}$$

Результат «Анализа влияния на бюджет» равен 13 482 руб.

$$BIA = 24\ 180 - 10\ 698 = 13\ 482 \text{ руб.}$$

На основе результата «Анализа влияния на бюджет» возможно провести анализ упущенных возможностей, который рассчитывается как кратное результата «Анализа влияния на бюджет» и стоимости лечения (рис. 20).

$$13\ 482 / 7\ 800 = 1,7$$

Число, полученное в результате проведения анализа упущенных возможностей показывает количество пациентов, которое позволяет дополнительно пролечить внедрение предлагаемой методики без дополнительного финансирования. В нашем исследовании внедрение предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволит без дополнительного финансирования пролечить 1,7 пациентов на каждые 50 больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т, которым выполняется прямая реваскуляризация миокарда в условиях ИК.

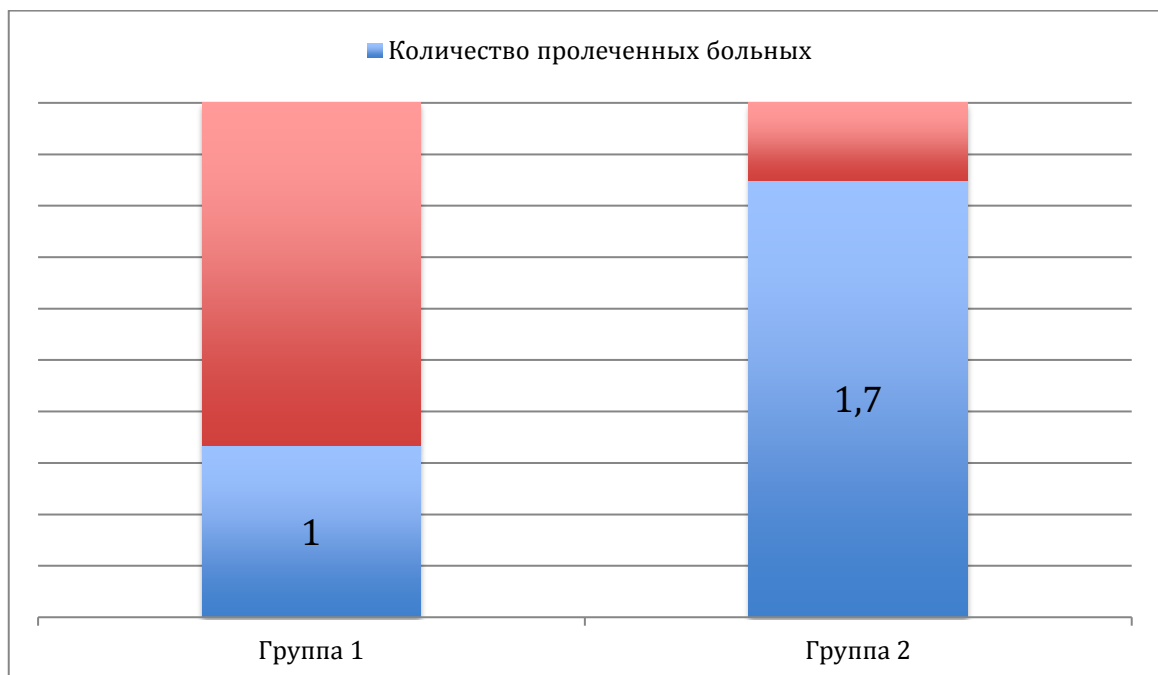


Рис. 20. «Анализ влияния на бюджет». Количество пролеченных больных без дополнительного финансирования.

Резюме

При проведении фармако – экономического анализа программы модифицированной предоперационной подготовки вычисленный инкрементальный коэффициент ICER затраты/ эффективность составил 568,42

руб. и соответствует 0,8% от минимальной планки ППП для населения РФ, что позволяет отнести предложенную технологию предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности к «экономически эффективной» по методу «Анализ затраты/ эффективность». Применение «Анализа стоимости болезни» показало, что внедрение модифицированной предоперационной подготовки снижает стоимость болезни в 2,4 раза. «Анализ влияние на бюджет» показал возможность без дополнительного финансирования пролечить 1,7 пациентов на каждые 50 больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т при подготовке к реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Заключение

Во всем мире важной медико – социальной проблемой являются заболевания сердечно – сосудистой системы. В Уральском федеральном округе заболеваемость ИБС в 2014 году достигла 1922,2 на 100 тысяч взрослого населения, что составило 47,3% всех болезней кровообращения. Достижения современной анестезиологии и реаниматологии, кардиологии и кардиохирургии позволяют значительно расширить показания к операциям реваскуляризации миокарда у пациентов с сопутствующим СД 2Т в условиях ИК. Развитие гипергликемии на фоне операционного стресса и тяжелой коморбидной патологии может существенно повлиять на течение периоперационного периода и требует пристального внимания анестезиолога – реаниматолога.

Общепринятыми критериями качества оказания медицинской помощи в анестезиологии – реаниматологии являются уровень летальности, частота развития осложнений операционного и ближайшего послеоперационного периода, продолжительность пребывания пациента на реанимационной койке, а в последние годы - анализ фармако – экономической эффективности примененных методов лечения.

Использование продуктов для нутритивной поддержки в профилактике и коррекции осложнений послеоперационного периода является одним из перспективных направлений современной анестезиологии и реаниматологии. При анализе литературы мы не нашли работ о применении препаратов специализированного лечебного питания перед операцией и их влиянии на состояние углеводного обмена и развитие осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т.

Наше исследование посвящено изучению особенностей углеводного обмена в предоперационном периоде, влиянию предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на проявления углеводной дисфункции, характер и частоту осложнений периоперационного периода у больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК, а также фармако – экономической эффективности предложенного метода.

Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование (продольный когортный метод), в которое методом случайной выборки включены 100 пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ ТО «ОКБ №1» в 2011 – 2015 гг. На этапе клинического отбора (первичный прием в амбулаторно – поликлинических условиях) пациенты рандомизированы в 2 группы по 50 пациентов: 1 группа была контрольной, пациентам 2 группы назначена модифицированная предоперационная подготовка: 2 приема пищи в сутки заменены препаратом специализированного лечебного питания Глюцерна SR в дозе 440 ккал/сут. Проведен анализ состояния углеводного обмена и частоты развития осложнений в периоперационном периоде. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО «ТюмГМУ», этическим комитетом ГБУЗ ТО ОКБ № 1 и согласован лично с каждым пациентом.

У пациентов с ИБС и СД 2Т сопутствующая патология в 98% была представлена ожирением, в 94% артериальной гипертензией и в 50% патологией желудочно – кишечного тракта. Индекс коморбидности Чарлсона составил $5,7 \pm 0,75$.

Показатели глюкозы сыворотки у пациентов III и IV ФК ХСН достоверно превышали уровни гликемии у пациентов II ФК и превышали значения, рекомендованные для больных СД 2Т. Самый высокий уровень гликемии был установлен у пациентов с III ФК ХСН, он составил $7,9 \pm 1,1$ ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин был достоверно повышен только у пациентов со III и IV функциональным классом ХСН. У пациентов, имеющих II ФК ХСН инсулинемия находилась в пределах референсных значений, у больных с III и IV ФК ХСН достоверно увеличена. Также с ростом ФК ХСН увеличивается значение индекса инсулинорезистентности – среди пациентов со II ФК ХСН индекс НОМА IR превышал референсные значения в 1,8 раза, а у пациентов III и IV ФК ХСН - в 3 раза. Уровень кортизола и С – пептида был достоверно увеличен у всех пациентов с ИБС и СД 2Т, однако достоверных различий в зависимости от ФК ХСН не наблюдалось.

Проведенный корреляционный анализ показал сильную положительную взаимосвязь ($r = 0,89$) между индексом инсулинорезистентности НОМА IR и ФК ХСН. Сильная корреляционная зависимость между НОМА IR и уровнем кортизола с коэффициентом корреляции между этими показателями $r = 0,76$ также позволяет говорить о значительном вкладе гиперкортизолемии в формировании инсулинорезистентности. Величина индекса НОМА IR достоверно коррелировала с уровнем эндогенного инсулина с более высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,94$), чем между НОМА IR и уровнем гликемии ($r = 0,85$), что дает основание предполагать ведущую роль гиперинсулинемии в формировании инсулинорезистентности у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т. Регрессионный анализ взаимосвязи показателей инсулинемии, гликемии и индекса НОМА IR при первичном обращении показал равный вклад гиперинсулинемии и гипергликемии в развитие инсулинорезистентности.

После месяца предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности при поступлении в стационар у пациентов 2 группы наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии, инсулинемии и достоверное снижение индекса НОМА IR в 2 раза по сравнению с пациентами без подготовки. Проведенный регрессионный анализ подтвердил ведущую роль гипергликемии в повышение индекса инсулинорезистентности в группе пациентов с модифицированной предоперационной подготовкой.

Сравнительный анализ показателей углеводного обмена во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде показал, что повышение индекса инсулинорезистентности также в большей степени обусловлено развитием периоперационной гипергликемии, чем гиперинсулинемии, при этом индекс НОМА IR был в 5 раз ниже у пациентов 2 группы, чем у пациентов 1 группы.

Применение предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности и стабилизация углеводного метаболизма до операции позволило как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде сократить потребность в интенсивной инсулинотерапии в 1,5 раза, в кардиотонической поддержке в 1,2 раза, уменьшить продолжительность

применения интенсивной инсулинотерапии в 3 раза, а кардиотоников в 1,6 раза, уменьшить длительность респираторной поддержки в 2,1 раза сократить частоту осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы в 3 раза, количество осложнений инфекционно – воспалительного характера в 2 раза, достоверно снизила продолжительность пребывания больного в ОАРИТ с $3,1 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,04$ суток, не повлияв на уровень летальности.

Статистический анализ на основании вычисления χ^2 с поправкой Йетса подтвердил, что нулевая гипотеза о положительном влиянии предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности на течение послеоперационного периода находит свое подтверждение в отношении снижения потребности и продолжительности интенсивной инсулинотерапии ($p < 0,01$), протяженности кардиотонической поддержки ($p < 0,05$) и искусственной вентиляции легких ($p < 0,01$), а также сокращения сроков пребывания пациентов на реанимационной койке ($p < 0,01$). По отношению к частоте развития осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы, инфекционно – воспалительных событий в ближайшем послеоперационном периоде и летальных исходов нулевую гипотезу о положительном влиянии следует отвергнуть ($p > 0,05$).

Фармако – экономический анализ внедрения программы модифицированной предоперационной подготовки по методу «Анализ затраты/ эффективность» показал, что предложенная программа является «экономически эффективной», так как вычисленный инкрементальный коэффициент ICER затраты/ эффективность составил 568,42 руб, что составляет 0,8% от минимальной планки ППП для населения РФ. По методу «Анализ стоимости болезни» внедрение предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволяет снизить стоимость болезни в 2,4 раза, а «Анализ влияние на бюджет» показывает возможность без дополнительного финансирования пролечить 1,7 пациентов на каждые 50 больных с ИБС и сопутствующим СД 2Т при подготовке к реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Проведенное исследование позволяет ответить на основные вопросы специалистов по выбору метода предоперационной подготовки к операции

реvascularизации миокарда пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т в условиях ИК и положительном влиянии метода на клиническую и экономическую эффективность периоперационного периода.

Выводы

1. Особенности углеводного статуса у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т в предоперационном периоде является инсулинорезистентность с повышением индекса HOMA IR в 1,8 – 3,3 раза, которая прямо коррелирует с функциональным классом хронической сердечной недостаточности ($r = 0,89$).

2. Использование предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволяет стабилизировать углеводный метаболизм в периоперационном периоде, снизить индекс HOMA IR в 2 – 5 раз ($3,9 \pm 0,3 - 4,7 \pm 0,6$ в сравнении с $8,01 \pm 0,9 - 20,28 \pm 4,1$ у пациентов без модифицированной предоперационной подготовки) и сократить потребность в интенсивной инсулинотерапии в 1,5 раза, в кардиотонической поддержке в 1,2 раза, уменьшить продолжительность применения интенсивной инсулинотерапии в 3 раза, а кардиотоников в 1,6 раза.

3. Предоперационная нутритивная коррекция инсулинорезистентности снижает частоту осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы в 3 раза, уменьшает длительность респираторной поддержки в 2,1 раза, в 2 раза сокращает количество осложнений инфекционно – воспалительного характера. Применение предоперационной программы коррекции инсулинорезистентности не влияет на уровень летальности, но достоверно снижает продолжительность пребывания больного в ОАРИТ с $3,1 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,04$ суток.

4. Фармако – экономический анализ применения предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности показал, что она является «экономически эффективной», позволяет в 2,4 раза снизить затраты на послеоперационное ведение больных, без дополнительного финансирования пролечить 1,7 пациентов на каждые 50 больных и является методом выбора для пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа при подготовке к реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Практические рекомендации

1. Пациентам с ИБС и сопутствующим СД 2Т в предоперационном периоде показано исследование уровня эндогенного инсулина и гликемии с определением индекса НОМА IR для определения выраженности инсулинорезистентности.

2. При повышенном индексе инсулинорезистентности методом выбора предоперационной подготовке пациента с ИБС и сопутствующим СД 2Т к реваскуляризации миокарда является предоперационная нутритивная коррекция инсулинорезистентности, включающая применение препарата специализированного лечебного питания Глюцерна SR в дозе 440 ккал/сут (замена 2 приемов пищи в сутки по 220 ккал каждый) в течение месяца.

3. Предложенная технология предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности является «экономически эффективной», в 2,4 раза снижает затраты на ведение больных, позволяет без дополнительного финансирования пролечить 1,7 пациентов на каждые 50 больных и является методом выбора для пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2Т при подготовке к реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Список литературы

1. Акчурин, Р. С. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца / Р. С. Акчурин, Э. Е. Власова, К. В. Мершин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 1. – С. 14–19.
2. Александров, А. А. Снижение сердечно – сосудистых осложнений современной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: “флорентийская ересь” / А. А. Александров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6. – С. 843–852.
3. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца (пер. с англ.) / Под ред. В. Фустера, Р. Росса, Э. Дж. Топола. – М.: Медицина. – 2004. – Т. 1. – 840 с.
4. Балаболкин, М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М.: Медицина. – 2000. – 672 с.
5. Биохимические и гемодинамические параметры коронарного кровотока как обоснование выбора анестетиков при операции коронарного шунтирования / Л. С. Барбараш [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 2. – С. 64–68.
6. Бокерия, Л. А. Сердечно – сосудистая хирургия – 2013 / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2015. – 220 с.
7. Верткин, А. Л. Коморбидность [Электронный ресурс] / А. Л. Верткин, А. С. Скотников // Лечащий врач: медицинский журнал – 2013. – № 6. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/4.html>.
8. Влияние сахарного диабета 2-го типа и мультифокального атеросклероза на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования / А. Н. Сумин [и др.] // Ишемическая болезнь сердца. – 2011. – № 2. – С. 13–19.
9. Возможности раннего энтерального питания в кардиохирургии / С. М. Ефремов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – №3. – С. 27–33.
10. Воробьев, В. А. Клинико-экономический анализ / В. А. Воробьев, А. В. Аксентьева, А. С. Юрьев. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 403 с.

11. Всемирный банк. Показатели мирового развития. Россия. – Режим доступа: <http://data.worldbank.org/country/russianfederation//external/pubs/ft/weo/2016/01/weodata> (дата обращения: 23.04.2016).
12. Выбор способа нутритивной подготовки пациентов раком ободочной кишки, осложненным кишечной непроходимостью, к радикальной операции / П. В. Мельников [и др.] // Хирургическая практика. – 2014. – № 1. – С. 55–62.
13. Генез инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа: наследственно обусловленный или кортизол зависимый? / П. Г. Черныш [и др.] // Украинский терапевтический журнал. – 2014. – № 2. – С. 65–69.
14. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / А. Н. Герасимов. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2007. – 480 с.
15. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
16. Дедов, И. И. Диабетическое сердце: Causa Magna / И. И. Дедов, А. А. Александров // Сердце. – 2004. – Т.3, №1. – С. 5–8.
17. Единый информационный портал аптек г. Тюмени. Режим доступа: <http://tyumen.apteki.su/catalog/> (дата обращения: 30.04.2016).
18. Зеленова, О. В. Исследование порога готовности платить методом условной оценки за услуги медицинского назначения и лечение [Электронный ресурс] / О. И. Зеленова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – № 5. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/4.html>. (дата обращения: 12.04.2016).
19. Золотухин, К. Н. Влияние стандартного протокола нутритивной терапии на энергобаланс пациентов хирургического профиля в критическом состоянии / К. Н. Золотухин, И. В. Поляков // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 1–2. – С. 17–20.
20. Клиническое питание больных в интенсивной медицине: практическое руководство / под ред. В. М. Луфта, С. Ф. Багненко, Ю. А. Щербука., Санкт

- Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. СПб., 2010. – 428 с.
21. Кошкарбаева, А. К. Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа / А. К. Кошкарбаева, С. Н. Афанасьева // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 5(13). – С. 35–39.
22. Лазнам, С. С. Значение определения факторов сердечно – сосудистого риска в прогнозировании ишемической болезни сердца / С. С. Лазнам, Л. Л. Берштейн, Ю. Н. Гришкин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 4 (36). – С. 185–194.
23. Лейдерман, И. Н. Особенности нутритивной поддержки в кардиологии и кардиохирургии: современное состояние проблемы / И. Н. Лейдерман, С. А. Хачатуров, А. Л. Левит // Pacific Medical Journal. – 2007. – № 2. – С. 28–33.
24. Ломиворотов, В. В. Основные мировые тенденции научного поиска в области кардиоанестезиологии / В. В. Ломиворотов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 3. – С. 35–38.
25. Международный валютный фонд. Доклад для отдельных стран и субъектов.- Режим доступа: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2016/01/weodata> (дата обращения: 24.04.2016).
26. Майоров, В. М. Нутритивная поддержка и коррекция метаболических нарушений у больных с гнойными осложнениями острого деструктивного панкреатита / В. М. Майоров // Новости хирургии. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 16–25.
27. Метелкин, И. А. Фармакоэкономический анализ проведения нутриционной поддержки в условиях современного здравоохранения в России / И. А. Метелкин, Р. И. Ягудина // Фармакоэкономика. – 2013. – Т. 6, № 13. – С. 46–52.
28. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков / В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 3. – С. 44–51.

29. Мониторинг метаболизма у больных в критических состояниях / М. В. Петрова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 36. – С. 8–12.
30. Мычка, В. Б. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В. Б. Мычка, Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Кардиология. – 2010. – № 3(54). – С. 15–18.
31. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде / И. В. Старостин [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 1. – С. 19–26.
32. Нутритивная поддержка как полноценная лечебная технология в комплексе методов интенсивной терапии критических состояний. Так ли легко накормить тяжелого больного? / И. Н. Лейдерман [и др.] // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можяева. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 120–128.
33. Нутритивная поддержка при остром деструктивном панкреатите / А. В. Бутров [и др.] // Вестник РУДН. – 2006. – № 2. – С. 166–171.
34. Нутритивная поддержка у больных с синдромом полиорганной дисфункции – недостаточности / И. А. Закирова [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2007. – № 1. – С. 85–88.
35. Нутритивная поддержка у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / А. Е. Шестопапов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2011. – Т. 4, № 8. – С. 35–40.
36. Обухова, О. А. Питательная поддержка в онкологии / О. А. Обухова, И. А. Курмуков, Ш. Р. Кашия // Онкогинекология. – 2014. – № 1. – С. 34–45.
37. Опыт применения смеси Эншур-2 у пациентов доброкачественными заболеваниями пищевода / И. В. Беркасова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 4. – С. 13.
38. Основные причины смерти и сопутствующая патология смерти у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий / А. Л. Терехова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 61–64.

- 39.Периоперационная нутритивная поддержка при операциях на желудке / В. В. Кутуков [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 41–45.
- 40.Персистирующая полиорганная недостаточность / Е. В. Григорьев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 3. – С. 82–84.
- 41.Питание больных с хронической сердечной недостаточностью проблемы нутритивной поддержки (решенные и нерешенные аспекты) / Г. П. Арутюнов [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – Т.7 (75), № 8. – С. 88–92.
- 42.Подзолков, В. И. Сердечно – сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 17. – С. 1102–1109.
- 43.Попова, Т. С. Нутритивная поддержка в неотложной медицине / Т. С. Попова // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2013. – № 2. – С. 32–35.
- 44.Практическое руководство по анестезиологии / Под ред. В. В. Лихванцева. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 288 с.
- 45.Предикторы периоперационного инфаркта миокарда в связи с хирургической реваскуляризацией миокарда у больных хронической ИБС / Л. В. Кремнева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 10. – С. 47–51.
- 46.Протоколы и алгоритмы нутритивной поддержки в хирургической клинике / И. Н. Лейдерман [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 3(26). – С. 89–91.
- 47.Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца / Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 7–79.
- 48.Решетов, И. В. Предоперационная нутритивная терапия пациентов с опухолями головы и шеи / И. В. Решетов, Г. Н. Егоров // Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации

- “Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи”. – 2013. – № 2. – С. 27–34.
49. Роль коморбидной патологии в хирургии / С. Н. Стяжкина [и др.] // Медицинские науки. – 2007. – № 7. – С. 138–140.
50. Руднов, В. А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях / В. А. Руднов // Consilium Medicum. – 2007. – № 3. – С. 13–19.
51. Свиридов, С. В. Предоперационная оценка белково – энергетической недостаточности и иммунного статуса у хирургических больных / С. В. Свиридов // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 11. – С. 47–51.
52. Серпик, В. Г. Фармакоэкономическая оценка применения комбинированных лекарственных препаратов для профилактики послеоперационных инфекционных воспалительных осложнений в офтальмологической практике в условиях российской Федерации / В. Г. Серпик, Р. И. Ягудина // Фармакоэкономика. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 20–23.
53. Современные технологии домашнего клинического питания в комплексе лечения онкологических больных в республике Татарстан / И. М. Шаймуратов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 48–53.
54. Субклиническое воспаление и цитокиновый статус у больных артериальной гипертонией с метаболическими факторами риска / И. Г. Беяева [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 6. – С. 10–13.
55. Схиртладзе, М. Р. Трофологический статус у больных с хронической сердечной недостаточностью / М. Р. Схиртладзе, О. М. Дранкина // Эффективная фармакология. – 2011. – № 16. – С. 44–48.
56. Хабриев, Р. У. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р. У. Хабриев, А. Ю. Куликов, Е. Е. Арина // М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 128 с.

57. Хайридинов, М. Т. Компоненты метаболического синдрома у больных ИБС с инсулиннезависимым сахарным диабетом / М. Т. Хайридинов // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2011. – № 3. – С. 101–102.
58. Хенсли, Ф. А. Практическая кардиоанестезиология: пер с англ. / Ф. А. Хенсли. – 3 изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 1104 с.
59. Хорошилов, И. Е. Роль питания в профилактике и лечении метаболического синдрома / И. Е. Хорошилов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3-4. – С. 42–45.
60. Чукаева, И. И. Рациональная терапия артериальной гипертензии с сопутствующей ишемической болезнью сердца / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, М. В. Соловьева // Системные гипертензии. – 2014. – № 1. – С. 52–56.
61. Шалаев, С. В. Предикторы сердечно – сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего наблюдения) / С. В. Шалаев, Л. А. Арутюнян // CardioСоматика. – 2010. – № 1. – С. 75–79.
62. Шарафетдинов, Х. Х. Инновационные подходы в лечение сахарного диабета типа 2: роль специализированного продукта для энтерального питания Глюцерна SR / Х. Х. Шарафетдинов, О. А. Плотникова // Фарматека. – 2010. – № 3. – С. 73–78.
63. Шестопалов, А. Е. Метаболическое лечение и нутритивная поддержка в интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности у больных перитонитом / А. Е. Шестопалов, А. Г. Григорьев // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 3. – С. 59–62.
64. Шестопалов, А. Е. Энтеральное питание – основа лечебных мероприятий при различных заболеваниях / А. Е. Шестопалов // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 20. – С. 16–19.
65. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2013. – 752 с.

66. Энтеральная нутритивная коррекция стрессовой гипергликемии у больных с церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза / А. М. Алашеев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 8–13.
67. Ягудина, Р. И. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты – эффективность» – создание «3D» фармакоэкономической модели / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик // Фармакоэкономика. Теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 5–8.
68. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». / Р. И. Ягудина В. Г. Серпик, И. С. Сороковиков // Фармакоэкономика. Теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 23–27.
69. Ягудина, Р. И. Определение “порога готовности платить” в России, в Европейских странах и в странах СНГ / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 7–12.
70. Ягудина, Р. И. Основы фармакоэкономического анализа/ Р. И. Ягудина, Р. С. Скулкова // Ведомости НЦЭСМП. – 2011. – № 2. – С. 56–59.
71. Ягудина, Р. И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ “влияния на бюджет” / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 9–12.
72. Яковлев, В. М. Клинико – патогенетические аспекты диабетической кардиомиопатии («диабетического сердца») / В. М. Яковлев, А. В. Ягода, П. В. Яковлев // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 2. – С. 32–35.
73. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales // J. Chron. Dis. – 1987. – № 40. – P. 373–383.
74. McDonnell, M. E. A primer for achieving glycemic control in the cardiac surgical patient / M. E. McDonnell, S. M. Alexanian, L. White // J. Card. Surg. – 2012. – № 27. – P. 470–477.

75. Abbott Nutrition Clinical Protocol NoBJ15 Final Report. A randomized, masked, parallel, active treatment controlled, multi-center trial comparing the effect of a one dose challenge of a new liquid diabetes nutritional product versus commercial liquid nutritional products on serum glucose and insulin responses during a meal glucose tolerance test in subjects with type 2 diabetes.-Ross Products Division, Abbott Laboratories, 2001.
76. Abdelghaffar, S. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents [Электронный ресурс] / S. Abdelghaffar, A. M. Attia // Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Publ.<http://summaries.cochrane.org/> CD.
77. Abdominal obesity phenotypes and risk of cardiovascular disease in a decade of follow-up: The Tegrin lipid and Glucose Study / S. Keihani [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – № 238(2). – P. 256–263.
78. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension/ J.A. Attia [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – № 323. – P. 22–27.
79. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. Greenland [et al.] // *Circulation*. – 2010. – № 122. – P. 584–636.
80. Acute Risk Change for Cardiothoracic Admissions to Intensive Care (ARCTIC index): a new measure of quality in cardiac surgery / T. G. Coulson [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – №148 (6). – P. 3076–3081.
81. Aguilar-Nascimento, J. E. Optimal timing for enteral and parenteral nutrition in critical medical and surgical conditions / J. E. de Aguilar-Nascimento, A. Bicudo-Salomao, P. E. Portari-Filho // *Nutrition*. – 2012. – № 28(8). – P. 840–843.
82. Akhtar, S. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control / S. Akhtar, P. G. Barash, S. E. Inzucchi // *Anest. Analg.* – 2010. – № 110(2). – P. 4788–497.

83. Antunes, P. E. Coronary surgery in patients with diabetes mellitus: A risk-adjusted study on early outcome / P. E. Antunes, J. A. de Oliveira, M. J. Antunes // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – № 34. – P.370–375.
84. Azarfarin, R. Prevalence and intensity of hyperglycemia in non-diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with and without cardiopulmonary bypass / R. Azarfarinm Asl, A. Alizadeh // *Saudi. Med. J.* – 2008. – № 29. – P. 1294–1298.
85. Benedetto, U. Obesity paradox in coronary artery bypass grafting: myth or reality? / U. Benedetto, C. Danase, M. Codispoti // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – № 147 (5). – P. 1517–1523.
86. Belien, P. Healthcare systems. A New European Model? / P. Belien // *PharmacoEconomics.* – 2000. – № 18 (1). – P. 85–93.
87. Breakfast replacement with a low-glycaemic response liquid formula in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial / D. J. Stenvers [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – № 112(4). – P. 504–512.
88. Bogun, M. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia /M. Bogun, S. E. Inzucchi // *Clin. Ther.* – 2013. – № 35(5). – P. 724–733.
89. Bryan, C. S. Preventing deep wound infection after coronary artery bypass grafting: A review / C. S. Bryan, W. M. Yarbrough // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2013. – № 40. – P. 125–139.
90. Burekovich, A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections / A. Burekovich, A. Dizdarevic–Bostandzic, A. Godinjak // *Med. Arch.* – 2014. – № 68(3). – P. 163–166.
91. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range / F. Ning [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33. – P. 2211–2216.
92. Catecholamine and Volume Therapy for Cardiac Surgery in Germany – Results from a Postal Survey / Ch. Sponholz [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (8). – P.103996 Published online 2014 Aug 1. Doi: 10.1371/journal.pone.0102996 .

93. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus / S. Makimattila [et al.] // *Circulation*. – 1996. – № 94. – P. 1276–1282.
94. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery / A. Mebazaa [et al.] // *Crit. Care*. – 2010. – № 14(2). – P. 201.
95. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates / F. M. Sacks [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 859–873.
96. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects / D. Hasdai [et al.] // *Circulation*. – 1997. – № 96. – P. 3390–3395.
97. Coulston, A. M. Clinical experience with modified enteral formulas for patients with diabetes / A. M. Coulston // *Clin. Nutr.* – 1998. – № 17(2). – P. 46–56.
98. Cyclosporine A administered during reperfusion fails to restore cardioprotection in prediabetic Zucker obese rats in vivo / R. Huhn [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – № 20(10). – P. 706–712.
99. Deane, A. M. Dysglycaemia in the critically ill – significance and management / A. M. Deane, M. Horowitz // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – № 15(9). – P. 792–801.
100. Declining in-hospital mortality in patients undergoing coronary bypass surgery in the United States irrespective of presence of type 2 diabetes or congestive heart failure / M. R. Movahed [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2012. – № 35. – P. 297–300.
101. Depressive symptoms, race, and glucose concentrations: the role of cortisol as mediator / S.H . Boyle [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – № 10. – P. 2484–2488.
102. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery / P. K. Gupta [et al.] // *Circulation*. – 2011. – № 124. – P. 381–387.

103. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery/ L. J. Markovitz [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2002. – № 8(1). – P. 10–18.
104. Design and validation of a scale to assess preferences of type 2 diabetic patients towards different nutritional supplements / M. A. Rubio [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2008. – № 23(3). – P. 253–262.
105. Diabetes, perioperative ischemia and volatile anaesthetics: consequences of derangements in myocardial substrate metabolism / E. van den B. Charissa [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – №12. – P. 42.
106. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults [Электронный ресурс] / L. Nield [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – Published Online: 21 January 2009. 2294 <http://summaries.cochrane.org/> CD.
107. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement / V. Dsau, E. Braunwald // *Am. Heart L.* – 1991. – №121(4). – P. 1244–1263.
108. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial / R. G. Sigal [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2007. – № 298. – P. 2654–2665.
109. Effect of 2 liquid nutritional supplements for diabetes patients on postprandial glucose, insulin secretion, and insulin sensitivity in healthy individuals / M. Gonzalez-Ortis [et al.] // *JPEN J. Parenteral Enteral Nutr.* – 2009. – № 33(1). – P. 67–70.
110. Effects of adding exercise to a 16-week very low-calorie diet in obese, insulin-dependent type 2 diabetes mellitus patients/ M. Snel [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2012. – № 97. – P. 2512–2520.
111. Endotelian dysfunction over the cours of coronary atery disease / E. Gutierrez [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – № 34(41). – P. 3175–3181.
112. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study / S. Sulisbury [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2011. – № 61 (582). – P. 12–21.

113. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett [et al.] // *Lancet*. – 2012. – № 380. – P. 37–43.
114. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: Summary / L. Ryden [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2013. – № 34. – P. 3035–3087.
115. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty-two European countries./ K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2009. – № 16. – P. 121–137.
116. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus / L. J. Orosco [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.:CD003054.DOI:10.1002/14651858.CD003054.pub22<http://summaries.cochrane.org/CD>.
117. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study / J. Matrozova [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – № 53(4). – P. 605–610.
118. Feasibility and indicative results from a 12-month low-energy liquid diet treatment and maintenance programme for severe obesity / M. Lean [et al.] // *The British Journal of General Practice*. – 2013. – № 63. – P. 115–124.
119. Furnary, A. P. Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the perioperative setting / A. P. Furnary // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2009. – № 1. – P. 411–420.
120. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66 (Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes / F. Paneni [et al.] // *Circulation Research*. – 2012. – № 111. – P. 278–289.
121. Ginsberg, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease / H. N. Ginsberg // *Journal of Clinical Investigation*. – 2000. – № 106(4). – P. 453–458.
122. “Glucometrics”- assessing the quality of inpatient glucose management / P. A. Goldberg [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2006. – № 8. – P. 560–569.

123. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high monounsaturated fat vs high carbohydrate) / M. Leon – Sanz [et al.] // JPEN J. Parenteral Enteral Nutr. – 2005. – № 29 (1). – P. 21–29.
124. Griffiths, R. D. Nutrition for critically ill patients: how much is enough? / R. D. Griffiths // JAMA. – 2012. – № 307. – P. 845–846.
125. Grundy, S. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. / S. Grundy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – № 59(7). – P. 635–643.
126. Guarner, V. Low grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease / V. Guarner, M. E. Rubio– Ruiz // Interdiscip. Top Gerontol. – 2015. – № 40. – P. 99–106.
127. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): acute renal failure // Med. Intensiv. – 2011. – № 35(1). – P. 22–27.
128. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // The New England Journal of Medicine. – 2005. – №352 (16). – P. 1685–1695.
129. Harold, L. Glycemic Control during Coronary Artery Bypass Graft Surgery / L. Harold // ISRN Cardiol. – 2012. – Published online 2012 Nov 14. doi:10.5402/2012/292490.
130. Hartl, W. H. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles / W. H. Hartl, K. W. Jauch.- Nutrition.- 2014. – № 30(3). – P. 261–267.
131. Hoffer, L. J. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review / L. J. Hoffer, B. R. Bistran // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. – №96. – P. 591–600.

132. Huxley, R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *BMJ*. – 2006. – № 332. – P. 73–78.
133. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass in an independent riskfactor for mortality in patients undergoing cardiac surgery / T. Doenst [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc.* – 2005. – №130. – P. 1144.
134. Impact of Early Parenteral Nutrition on Metabolism and Kidney Injury / J. Gunst [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – № 24(6). – P. 995–1005.
135. Impact of Metabolic Syndrome on Mortality and Morbidity After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery [Электронный ресурс] / M. Ardeshiri [et al.] // *Res. Cardiovasc. Med.* – 2014. – № 3(3). – Published online 2014 Aug 5. doi: 10.5812/cardiovascmed.20270.
136. Improving hyperglycemia management in the intensive care unit: preliminary report of a nurse-driven quality improvement project using a redesigned insulin infusion algorithm / R. C. Osburne [et al.] // *Diabetes Educ.* – 2006. – № 32(3). – P. 394–403.
137. Improving patients' readiness for coronary artery bypass graft surgery / K. Chaisson [et al.] // *Crit. Care Nourse.* – 2014. – № 36(6). – P. 29.
138. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery / R. Ascione [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 118. – P. 113-123.
139. Increased serum levels of oxidative stress are associated with hospital readmissions due to acute heart failure / O. Rogowski [et al.] // *Cardiology.* – 2011. – № 118 (1). – P. 33-37.
140. In-hospital mortality and long-term survival after coronary artery bypass surgery in young patients/ N. Mediratta [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – № 43. – P. 1014–1021.
141. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial / G. Y. Gandhi [et al.] // *Ann Intern. Med.* – 2007. – № 146. – P. 233–243.

142. Insulin resistance and beat-to-beat cardiovascular dynamics: a constant relationship across different body mass index and blood pressure categories / J. E. Ochoa [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – №100(2). – P. 569–577.
143. International Society for pharmacoeconomics and Outcomes Research [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ispor.org> (дата обращения: 25.04.2014).
144. Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery / A. Szekely [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – № 142. – P. 430–437.
145. Jones, C. Intensive care diaries and relatives' symptoms of posttraumatic stress disorder after critical illness: a pilot study / C. Jones, C. Backman, R. D. Griffiths // *Am. J. Crit. Care.* – 2012. – № 21. – P. 172–176.
146. Kolwicz, S. C. Cardiac Metabolism and its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes / S. C. Kolwicz Jr, S. Purohit, R. Tian // *Circ. Res.* – 2013. – № 113 (5). – P.1332–1342.
147. Kolwicz, S. C. Heart Failure and Loss of Metabolic Control / S. C. Kolwicz, Z. V. Wang, D. L. Li, J. A. Hill // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2014. – № 63(4). – P. 302–313.
148. Lerman, A. Endothelial function: cardiac events / A. Lerman, A. M. Zeiher // *Circulation.* – 2005. – № 111. – P. 363–368.
149. Li, J. Systemic oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure – an interim review / J. Li // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – № 15(1). – P. 93–101.
150. Liriatin, A. A. Effective method of losing weight in obesity. World experience / A. A. Luriatin // *Med. Tr. Prom. Ecol.* – 2013. – № 5. – P. 46–49.
151. Man, L. H. Protocol-directed insulin infusion sliding scales improve perioperative hyperglycaemia in critical care / [Электронный ресурс] / L. H.

- Man, A. Kumar, G. G. Adams // *Perioper Med.* – 2012. – № 1. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.
152. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals / S. Clement [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 553–591.
153. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – № 55. – P. 1577–1596.
154. Massive weight loss decreases corticosteroid binding globulin levels and increases free cortisol in healthy obese patients / M. Mauco [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – № 30. – P. 1494–1500.
155. Medanta insulin protocols in patients undergoing cardiac surgery / B. Bansal [et al.] // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 18(4). – P. 455–467.
156. Melo, M. F. V. Pulmonary pathophysiology and lung mechanics in anesthesiology: a case-based overview / M. F. V. Melo, G. Mush, D. W. Kaczka // *Anaesthesiol. Clin.* – 2012. – № 30(4). – P. 759–785.
157. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patient with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin- resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 / F. Mouquet [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – № 30(7). – P. 840–849.
158. Metabolic syndrome is an independent risk factor for stroke and acute renal failure after coronary artery bypass grafting / K. Kajimoto [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – № 137 (3). – P. 658–663.
159. Metabolic response to the stress of critical illness / J. C. Preiser [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – № 46(5). – P. 840–848.
160. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus [Электронный ресурс] / A. Saenz [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - Published Online: 30 April 2013. –http://summaries.cochrane.org/CD002966/ENDOC_metformin-monotherapy-for-type-2-diabetes-mellitus.

161. Monti, L. Role of endothelial dysfunction and insulin resistance in angina pectoris and normal coronary angiogram / L. Monti, P. Piatti // *Herz.* – 2005. – № 30. – P. 48–54.
162. Nutrition before, during, and after surgery increases the arginine:asymmetric dimethylarginine ratio and relates to improved myocardial glucose metabolism: a randomized controlled trial / M. Visser [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – № 99(6). – P. 1440–1449.
163. Nutrition intervention in the critically ill cardiothoracic patient / G. Gresci [et al.] // *Nutr. Clin Pract.* – 2012. – № 27(3). – P. 323–334.
164. Open-label, randomized, multiple-center, parallel study comparing glycemic responses and safety profiles of Glucerna versus Fresubin in subjects of type 2 diabetes mellitus / W. Q. Wang [et al.] // *Endocrine.* – 2008. – № 33(1). – P. 45–52.
165. Outcome benefit of intensive insulin therapy in critically ill: insulin dose versus glycemic control / G. van den Berhe [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – № 31(22). – P. 359–366.
166. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures / P. Guida [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – № 148(6). – P. 3049–3057.
167. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus / B. Richter [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006060. DOI: 10.1002/14651858.
168. Plasma insulin, growth hormone, cortisol and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients / Z. S. Lee [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – № 22 (9). – P. 1450–1457.
169. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database (the ASCERT study) / D. M. Shahian [et al.] // *Circulation.* – 2012. – № 125. – P. 1491–1500.

170. Prognostic value of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery / V. V. Lomivorotov [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – № 16(5). – P. 612–618.
171. Provocative issues in heart disease prevention / M. Luneau [et al.] // *J. Cardiol.* – 2014. – № 30. – P. 401–409.
172. Rationale and design of a proof-of-concept trial investigating the effect of uninterrupted perioperative (par)enteral nutrition on amino acid profile, cardiomyocytes structure, and cardiac perfusion and metabolism of patients undergoing coronary artery bypass grafting / M. Visser [et al.] // *J. Cardiothorac Surg.* – 2011. – N. 6. – Published online 2011 Mar 25. doi: 10.1186/1749-8090-6-36.
173. Reaven, G. M. Insulin resistance/ compensatory hyperinsuliemia, essential hypertension and cardiovascular disease / G. M. Reaven // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2399–2403.
174. Reaven, G.M. Why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome / G.M. Reaven // *Cell Metab.* – 2005. – № 1. – P. 9–14.
175. Reddy, P. Blood glucose manegment in the patient undergoung cardiac surgeru: A reiew / P. Reddy, B. Duggar, J. Butterworth // *World J. Cardiol.* – 2014. – № 6(11). – P. 1209–1217.
176. Reriani, M. K. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors / M. K. Reriani, L. O. Lerman, A. Lerman // *Biomark Med.* – 2010. – № 4. – P. 351–360.
177. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis / H. Yasue [et al.] // *Circulation.* – 1990. – № 81. – P. 482–490.
178. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol / E. L. Lim [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – № 54. – P. 2506–2514.

179. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery / C. Wu [et al.] // *Circulation*. – 2012. – № 125. – P. 2423–2430.
180. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry / D. Paparella [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – № 46(5). – P. 840–848.
181. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis / M. P. Casaer [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – №187. – P. 247–255.
182. Rosca, M. G. Mitochondrial dysfunction in heart failure / M. G. Rosca, Ch. P. Hoppel // *Heart Fail Rev.* – 2013. – № 18 (5). – P. 607–622.
183. Sanchez, J. A. Nutritional considerations in adult cardiothoracic surgical patients // J. A. Sanchez, L. L. Sanchez, S. J. Dudrick // *Surg. Clin. North. Am.* – 2011. – № 91(4). – P. 857–875.
184. Sattar, N. Insulinresistance and the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular risk: where are we now? /N. Sattar // *Minerva Endocrinol.* – 2005. – № 30 (3). – P. 121–138.
185. Shutte, A. E. Metabolic syndrome risk in black South African women compared to Concasion women / A. E. Shutte, A. Olkers // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – № 39 (9). – P. 651–657.
186. Singer, P. Reconciling divergent results of the latest parenteral nutrition studies in the ICU / P. Singer, C. Richard // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2013. – № 16(2). – P.183–193.
187. Society of hospital medicine glycemic control task force summary. Practical recommendations for assessing the impact of glycemic control efforts / J. L. Schnipper [et al.] // *J. Hosp. Med.* – 2008. – № 3. – P. 66–75.
188. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting / C. M. Bhamidipati [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – № 141. – P.543–551.

189. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin / B. Ellger [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – № 55. – P. 1096–1105.
190. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events / H. L. Lazar [et al.] // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P. 1497–1502.
191. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man / D. Versari [et al.] // *Exp. Physiol*. – 2009. – № 94. – P. 317–321.
192. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26. – P. 688–696.
193. The impact of obesity on early mortality after coronary artery bypass grafting / M. Cemerlic- Adjinc [et al.] // *Vojnosanit. Pregl*. – 2014. – № 71 (1). – P. 27–32.
194. The Influence of Body Mass Index on Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Does the Obesity Paradox Really Exist? / J. C. Lopez- Delgado [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – № 10(3). – Published online 2015 Mar 17. doi: 10.1371/journal.pone.0118858.
195. The influence of type 2 diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an 8-year prospective cohort study / S. E. Woods [et al.] // *Chest*. – 2004. – №126 (6). – P. 1789–1795.
196. The relationship between inflammation, dyslipidemia and physical exercise: from the epidemiological to molecular approach / F. S. Lira [et al.] // *Curr. Diabetes Rev*. – 2014. – № 10(6). – P. 391–396.
197. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study/ C. Alberda [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2009. – № 35(10). – P. 1728–1737.
198. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients / P. R. Casino [et al.] // *Circulation*. –1993. – № 88. – P. 2541–2547.

199. The role of capillary transit time heterogeneity in myocardial oxygenation and ischemic heart disease / L. Ostergaard [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2014. – № 109 (3). – P. 409. Published online 2014 Apr 18. doi: 10.1007/s00395-014-0409-x.
200. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients / P. Singer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – № 37. – P. 601–609.
201. The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy / M. Poullis [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2015. – 20(2). – 172–177.
202. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study / R. R. Huxley [et al.] // *Heart.* – 2012. – № 98 (2). – P.133–138.
203. Use of Alternative Thresholds Defining Insulin Resistance to Predict Incident Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / M. K. Rutter [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 117 (8). – P. 1003-1009.
204. Value of peripheral vascular endothelial function in the detection of relative myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients who underwent myocardial perfusion imaging / G. I. Papaionnou [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2006. – № 13. – P. 362–368.
205. Wang, Z .V. Heart Failure and Loss of Metabolic Control / Z. V. Wang, D. L. Li, J. A. Hill // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2014. – № 63(4). – P. 302–313.
206. Whaley-Connell, A. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension / A. T. Whley- Connel, M. S. Johson, J. R. Sowers // *Progress in Cardiovascular Diseases.* – 2010. – № 52(5). – P. 401–409.
207. Wilson, M. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols / M. Wilson, J. Weinreb, G. W. Hoo // *Diabetes Care.* – 2007. – № 30(4). – P. 1005–1011.
208. Working Group on Arrhythmia Surgery and Cardiac Pacing of the Spanish Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (SECTCV). A multicentre

Spanish study for multivariate prediction of perioperative in-hospital cerebrovascular accident after coronary bypass surgery: The PACK2 score / F. Hornero [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – № 17. – P. 353–358.

209. Zhang, X. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery / X. Zhang// *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2014. – № 10. – P. 361–370.

Департамент здравоохранения
Тюменской области
Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения Тюменской
области
«Областная клиническая больница №1»
(ГБУЗ ТО «Областная клиническая
больница №1»)
ул. Котовского, д. 55, Тюмень, 625023
тел/факс (код 8-3452) 20-13-07, 28-74-00
E-mail: okb@tokb.ru
ОКПО 01948379, ОГРН 1027200774600,
ИНН/КПП 7203000249/720301001

Утверждаю

Главный врач
ГБУЗ ТО



Ярцев С.Е.

2014 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**в практику ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» (г. Тюмень)
результатов диссертационной работы Пыленко С.А.
на тему: «Периоперационная коррекция гипергликемии и
инсулинорезистентности при операциях реваскуляризации миокарда у
больных с сахарным диабетом 2 типа»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя - заместителя главного врача по медицинской части хирургического стационара Бродера И.А. и членов - заведующего кардиологическим отделением №1, к.м.н. Рейтבלата О.М., заведующего кардиохирургическим отделением №3, к.м.н. Нелаева В.С., заведующей отделением анестезиологии и реанимации №1, заслуженного врача РФ Пыленко Л.Н. удостоверяем, что разработанный Пыленко Станиславом Анатольевичем, ассистентом кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ТюмГМУ МЗ РФ, метод **«Предоперационная нутритивная коррекция инсулинорезистентности при операциях реваскуляризации миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа»** внедрен в практику ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» (г. Тюмень) с «01» сентября 2014 г.

Применение метода **«Предоперационная нутритивная коррекция инсулинорезистентности при операциях реваскуляризации миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа»** позволило как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде сократить потребность в интенсивной инсулинотерапии в 1,5 раза, в кардиотонической поддержке в 1,2 раза, уменьшить продолжительность применения интенсивной инсулинотерапии в 3 раза, а кардиотоников в 1,6 раза, уменьшить длительность респираторной поддержки в 2,1 раза, сократить частоту осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы в 3 раза, количество осложнений инфекционно – воспалительного характера в 2 раза, достоверно снизила продолжительность пребывания больного в ОАРИТ с $3,1 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,04$ суток, не повлияв на уровень летальности.

Фармако – экономический анализ внедрения программы модифицированной предоперационной подготовки по методу «Анализ затраты/ эффективность» показал, что предложенная программа является «экономически эффективной», так как вычисленный инкрементальный коэффициент ICER затраты/ эффективность составил 568,42 руб, что составляет 0,8% от минимальной планки порога готовности платить для населения РФ. По методу «Анализ стоимости болезни» внедрение предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволяет снизить стоимость болезни в 2,4 раза, а «Анализ влияние на бюджет» показывает возможность без дополнительного финансирования пролечить 1,7 пациентов на каждые 50 больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа при подготовке к реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Предложения. Поскольку метод предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности при операциях реваскуляризации миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа имеет положительные клинические и экономические результаты, он рекомендован для использования в практике врачей амбулаторного и стационарного звена.

Председатель комиссии:

Заместитель главного врача
по медицинской части
хирургического стационара



Бродер И.А.

Члены комиссии:

Заведующий кардиологическим
отделением №1, к.м.н.



Рейтблат О.М.

Заведующий кардиохирургическим
Отделением №3, к.м.н.



Нелаев В.С.

Заведующая отделением
Анестезиологии и реанимации №1,
Заслуженный врач РФ



Пыленко Л.Н.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России)

Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgma@tyumsma.ru

ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001

21.04 2016, № 46ВН/3

На № _____ от _____ г.

Утверждаю



Ректор
Член-корреспондент РАН
Заслуженный деятель науки РФ

И. В. Медведева

«21.04» 2016 г.

АКТ

**внедрения в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии
ФПК и ППС ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
результатов диссертации Пыленко Станислава Анатольевича
на тему: «Периоперационная коррекция гипергликемии и
инсулинорезистентности при операциях реваскуляризации миокарда у
больных с сахарным диабетом 2 типа»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя (проректор по учебной работе ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Фролова Ольга Игоревна) и членов комиссии (заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Шень Наталья Петровна и заведующая учебной частью кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, доцент кафедры, кандидат медицинских наук Мухачева Светлана Юрьевна) удостоверяем, что результаты диссертационной работы Пыленко Станислава Анатольевича «Периоперационная коррекция гипергликемии и инсулинорезистентности при операциях реваскуляризации миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа» включены в лекционный курс кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России

Целесообразность включения результатов диссертационной работы Пыленко С.А. в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России продиктована необходимостью более широкого использования в анестезиологической практике современных методов периоперационной коррекции нарушений

углеводного обмена при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Технология предоперационной нутритивной коррекции инсулинорезистентности позволяет сократить потребность и продолжительность интенсивной инсулинотерапии и кардиотонической поддержки, уменьшить длительность респираторной поддержки, сократить частоту осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы и количество осложнений инфекционно – воспалительного характера в 2 раза, достоверно снижая продолжительность пребывания больного в ОАРИТ. Изложенные в диссертационной работе Пыленко С.А. аспекты периоперационной нутритивной коррекции гипергликемии и инсулинорезистентности представлены в учебном процессе в виде лекционной презентации, что позволяет обосновано и в доступной для слушателей форме ответить на основные вопросы по выбору метода предоперационной подготовки к операции реваскуляризации миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и положительном влиянии метода на клиническую и экономическую эффективность течения периоперационного периода.

Название клинической дисциплины, курса в системе послевузовского и последипломного образования	Степень обучения	Форма обучения	Слушатели
Анестезиология и реаниматология	Послевузовская интернатура 2014-2015 уч.год (1 семестр) ординатура 2014-2016 уч.год (2 год обучения, 1 семестр)	Лекции Практические занятия	врачи-интерны, клинические ординаторы (23 человека)
Сертификационный цикл «Анестезиология и реаниматологии»	Последипломная повышение квалификации 4 сертификационных цикла 2014-2015 уч. Год.	Лекции Практические занятия	врачи анестезиологи-реаниматологи (48 человек)

Проректор по учебной работе
профессор, д.м.н.

О. И. Фролова

Заведующая кафедрой
Анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС
профессор, д.м.н.

Н. П. Шень

Заведующая учебной частью кафедры
Анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС
доцент кафедры, к.м.н.

С. Ю. Мухачева