

На правах рукописи

**ХОЛМАТОВА**  
**Камила Кахрамонжоновна**

**ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ  
ИНФАРКТМ МИОКАРДА ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ  
НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Архангельск  
2012

**Работа выполнена на кафедре терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи в ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации**

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
Дворяшина Ирина Владимировна

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
Кзакевич Елена Владимировна

доктор медицинских наук, профессор  
Мартюшов Сергей Иванович

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Рязань)

Защита состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании совета Д 208.004.02 по защите кандидатских и докторских диссертаций при Северном государственном медицинском университете по адресу: 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, 51.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Северного государственного медицинского университета (163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, 51).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций,  
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Титова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Ишемическая болезнь сердца станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и снижения качества жизни к 2020 году (Murray C.J., 1997; Mathers C.D., 2006), несмотря на внедрение в практику высокотехнологичных методов реваскуляризации при атеросклеротических поражениях коронарных артерий, которые позволили добиться снижения уровня смертности (Keeley E.C., 2003; MA X.J., 2009; Vogel B., 2011). Очевидна необходимость дальнейшего поиска модифицируемых факторов, влияющих на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда. В этом отношении внимание ученых привлекают метаболические и гормональные факторы, тесно ассоциированные с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее изученным в этом плане является сахарный диабет 2 типа, отягощающий течение инфаркта миокарда как в остром, так и в отдаленном периоде (Franklin K., 2004; Weitzman S., 2004; Koek H.L., 2007). Пристальному изучению подвергаются и ранние нарушения углеводного обмена, которые без специальной диагностики часто остаются не выявленными. По результатам одних исследований нарушенная толерантность к глюкозе и впервые выявленный сахарный диабет 2 типа, встречающиеся у 35-42% и 11-22% пациентов с инфарктом миокарда, могут увеличивать раннюю смертность и отягощать отдаленный прогноз (Norhammar A., 2002; Bartnik M., 2004; Kitada S., 2010), другие исследователи подобных связей не находят (Бабаева Л.А., 2007; Каретникова В.Н., 2011; Løgstруп B.B., 2009; Knudsen E.C., 2011).

Известно, что при снижении уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов частота кардиоваскулярных событий и неблагоприятных исходов не снижается в ожидаемой степени (Roeters van Lennep J.E., 2000; Walldius G., 2001; Liemen A.H., 2008). Имеются данные о том, что липидные факторы не полностью отражают проатерогенный потенциал плазмы, тогда как изменение содержания аполипопротеинов может служить более точным индикатором сердечно-сосудистого риска (Pischon T., 2005; Sniderman A.D., 2011). Так, было установлено, что уровень аполипопротеина B100 и его отношение к аполипопротеину AI являются предикторами повторных сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда (Walldius G., 2001; Parish S., 2009). Однако современные рекомендации предлагают определять уровни аполипопротеинов плазмы в качестве скрининговых показателей для оценки сердечно-сосудистого риска только у отдельных категорий пациентов, а в процессе лечения достижение рекомендуемых уровней апопротеина B100 рассматривается лишь как вторичная цель (ESC/EAS Guidelines for the management of dislipidaemias, 2011).

Наличие инсулинорезистентности у пациентов с ожирением, особенно при его абдоминальном варианте, может являться одним из важных патогенетических звеньев при развитии атеросклероза и влиять на исходы при инфаркте миокарда (Van Gaal L.F., 2006; Zeller M., 2008). Тем не менее, ряд

исследований последних лет выявили, что избыточная масса тела и ожирение I степени могут обладать «защитным» действием в отношении развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после коронарной реваскуляризации (Gruberg L., 2005; Oreopoulos A., 2008). В контексте этих взаимосвязей активно изучается роль адипонектина и лептина. Результаты клинических исследований последнего десятилетия большей частью свидетельствуют о возможном прогностическом значении гипoadипонектинемии в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (Iglseeder B., 2005; Cavusoglu E., 2006; Shibata R., 2009). Однако в исследованиях, в которых участвовали лица с доказанной ишемической болезнью сердца, были получены противоположные результаты. В этих исследованиях высокий уровень адипонектина был сопряжен с более высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности (Schnabel R., 2008; Wilson S.R., 2011; Lindberg S., 2011). Также противоречивы результаты исследования роли лептина: с одной стороны имеются доказательства, что повышенные уровни лептина у людей ассоциированы с увеличением количества жировой ткани, с гиперинсулинемией, с артериальной гипертонией, но не с инсулинорезистентностью и проатерогенными факторами (Naderali E.K., 2001; Rahmouni K., 2005; Чубенко Е. А., 2010), другими авторами получены данные о том, что гиперлептинемия может являться фактором риска развития ишемической болезни сердца и повторных сердечно-сосудистых событий (Wallace A.M., 2001; Soderberg S., 2009; Hasan-Ali H., 2011).

В доступной литературе мы не нашли сведений об исследованиях уровней лептина и адипонектина и изучении их прогностического значения у пациентов с инфарктом миокарда и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена. Все вышеизложенное определило актуальность данной проблемы, а также цели и задачи проведенного исследования.

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости впервые выявляемых нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда, выявить предикторы осложнений и факторы, влияющие на ранний и отдаленный прогноз.

**Задачи исследования:**

1. Выявить частоту развития различных вариантов нарушений углеводного обмена, в том числе нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, впервые выявленного сахарного диабета, с помощью стандартного перорального теста толерантности к глюкозе при стабилизации состояния у больных острым инфарктом миокарда;
2. Определить характер и выраженность гормонально-метаболических нарушений, сопровождающих инсулинорезистентность, при различных вариантах нарушения углеводного обмена, выявленных впервые у больных с инфарктом миокарда;
3. Оценить варианты дислиппротеинемий, нарушения содержания аполиппротеинов у больных острым инфарктом миокарда при впервые выявленном сахарном диабете и предиабете;

4. Определить уровни лептина и адипонектина плазмы крови и оценить их взаимосвязи с метаболическими нарушениями, сопровождающими инсулинорезистентность;
5. Провести стратификацию изучаемых факторов в плане раннего, в пределах госпитального периода, и отдаленного через два года прогноза развития осложненного инфаркта миокарда и смертельных исходов.

**Научная новизна исследования.** Впервые дана сравнительная оценка комплекса метаболических нарушений, возникающих при остром инфаркте миокарда, в условиях Северо-Западного региона России. Определены уровни адипоцитокинов и выявлено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) имеется адипоцитокиновый дисбаланс (повышенное содержание лептина и сниженное содержание адипонектина по сравнению со здоровыми людьми), ассоциированный с инсулинорезистентным состоянием; положительные взаимосвязи определены между значением отношения лептин/адипонектин и уровнем базальной инсулинемии, значением показателя НОМА-IR независимо от наличия ожирения.

Получены новые данные о предикторной значимости в отношении развития неблагоприятных исходов в течение 2-х лет после инфаркта миокарда таких факторов как отношение apoB100/apoA1 (летальный исход), наличие инфаркта миокарда в анамнезе и базальная гиперкортизолемиа (повторный инфаркт миокарда), уровень лептина плазмы крови (комбинированная конечная точка, включающая в себя любое событие из следующих: кардиальную смерть, развитие нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, госпитализацию по поводу ишемической болезни сердца или реваскуляризации).

**Практическая значимость работы.** Показано, что у пациентов с ОИМ при стабилизации состояния в 42,8% случаев выявляются предиабет и сахарный диабет (СД) 2 типа, что указывает на необходимость проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена с помощью проведения стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ) в госпитальном периоде инфаркта миокарда или после выписки пациента в амбулаторных условиях.

Подтверждено, что большинство пациентов с инфарктом миокарда имеют абдоминальное ожирение с сопутствующими нарушениями, формирующими метаболический синдром. Целенаправленное выявление компонентов метаболического синдрома при наличии у пациента абдоминального ожирения необходимо для первичной профилактики развития ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушений углеводного обмена.

Уровень гликемии более 7,8 ммоль/л в острейшей фазе инфаркта миокарда связан с развитием летального исхода в госпитальном периоде, что требует оптимального соблюдения имеющихся рекомендаций по ведению пациентов с ОИМ и сахарным диабетом с использованием частого мониторинга и адекватной коррекции гликемии. У пациентов с известным в анамнезе СД 2 типа чаще в последующем развиваются повторные инфаркты миокарда, требует-

ся госпитализация по поводу ИБС, что диктует целесообразность разработки индивидуализированных программ реабилитации и мер вторичной профилактики с достижением целевых уровней модифицируемых факторов риска у пациентов с СД 2 типа.

Определение уровней аполипопротеинов AI и B100, отношения apoB100/apoAI, уровней кортизола и лептина плазмы на конечном этапе госпитального периода может использоваться для определения отдаленного прогноза.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с инфарктом миокарда независимо от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена имеется адипоцитокиновый дисбаланс, обусловленный повышением содержания лептина и снижением содержания адипонектина в плазме крови, связанный с основными факторами, формирующими метаболический синдром.

2. Наличие ранее перенесенного инфаркта миокарда и развитие явлений острой застойной левожелудочковой недостаточности имеют независимую предикторную значимость в отношении госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда; гипергликемия при поступлении является фактором, связанным с развитием неблагоприятного исхода, однако не имеет независимого влияния.

3. Предикторную значимость в отношении прогноза в течение двух лет после инфаркта миокарда имеют: отношение apoB100/apoAI – для летального исхода, наличие инфаркта миокарда в анамнезе и гиперкортизолемия – для повторного инфаркта миокарда, повышенные уровни лептина – для комбинированной конечной точки, включающей в себя любое событие из следующих: кардиальную смерть, развитие нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, госпитализацию по поводу ишемической болезни сердца или реваскуляризацию.

**Апробация работы и внедрение результатов в практику.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях молодых ученых СГМУ (Архангельск, 2008 г., 2010 г., 2011 г.), на Беломорском симпозиуме (Архангельск, 2009 г.), на региональной научно-практической конференции «Молодежь – в науку» (Архангельск, 2009 г.), на II Европейской конференции по общественному здоровью (Лодзь, 2009 г.), на V Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2010 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010 г.), на 12-ом Европейском конгрессе по эндокринологии (Прага, 2010 г.), на Европейской конференции по эпидемиологии (Флоренция, 2010 г.), на IV Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2011 г.).

Результаты работы внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений и городского кардиологического центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (ПГКБ) г. Архангельска (акт внедрения от 16.11.2011г.). Работа выполнена по плану НИР «Здо-

ровье населения Европейского Севера» (№ государственной регистрации 01200964029).

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, из них 1 работа в журнале, рекомендуемом ВАК для кандидатских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из четырех глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 93 работы отечественных и 102 – зарубежных исследователей. Работа изложена на 147 страницах, содержит 25 таблиц и иллюстрирована 21 рисунком.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объект исследования.** Для решения поставленных задач проведено сплошное когортное исследование пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ в отделение неотложной кардиологии ПГКБ г. Архангельска за период с 15 апреля 2008 г. по 14 апреля 2009 г. (рис. 1).



Рис 1. Блок-схема отбора и участия пациентов в исследовании

**Критерии включения в исследование:** наличие ОИМ (1-5 день); возраст до 80 лет включительно; наличие данных первичного лабораторного обследования для пациентов, умерших в первые сутки госпитального периода.  
**Критерии невключения:** возраст старше 80 лет; наличие хронических забо-

леваний и состояний, кроме СД и ожирения, значимо влияющих на углеводный и липидный обмен; применение системных глюкокортикостероидных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний; любые другие состояния, которые могли препятствовать соблюдению требований и проведению исследования в соответствии с протоколом. Критерии исключения: отказ пациента от проведения СТТГ.

Для оценки отдаленного прогноза пациентов через 2 года после развития ОИМ был проведен анализ амбулаторных карт и телефонное анкетирование обследованных больных с оценкой конечных точек (ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация по поводу ИБС, реваскуляризация, смерть). Потеря данных составила 16,0% по причине отсутствия амбулаторных карт и возможности контакта с пациентом.

#### **Методы исследования.**

##### Общеклиническое и инструментальное исследование.

Всем больным проведено обследование с анализом жалоб, анамнеза заболевания и жизни, результатов антропометрического исследования, объективных и дополнительных методов исследования по специально разработанной анкете.

Диагноз ОИМ устанавливался на основании клинических проявлений, сопровождавшихся лабораторными показателями (уровень тропонина Т и/или креатининфосфокиназы с учетом МВ-фракции) и изменениями электрокардиограммы, эхокардиограммы, коронароангиограммы. Наличие артериальной гипертензии, ее степень устанавливались на основании измерения АД по стандартной методике, изучения анамнеза и данных амбулаторных карт; функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), ФК острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip. Диагностику СД 2 типа и предиабета осуществляли на основании стандартного теста толерантности к глюкозе, проводимого по стандартной методике при стабилизации состояния на 10-14 день ОИМ в соответствии с критериями ВОЗ (2006). Наличие абдоминального ожирения и метаболического синдрома (МС) устанавливали согласно критериям International Diabetes Federation (2005).

Проводилось лабораторное исследование уровней С-реактивного белка, липидов плазмы крови в состоянии натощак: общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле:  $ХС\ ЛПНП = ХС - (ХС\ ЛПВП + ХС\ ЛПОНП)$ ; где  $ХС\ ЛПОНП = 0,45 \times ТГ$  (Friedewald W.T., 1972). Уровень холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП) рассчитывали по формуле:  $ХС\ не-ЛПВП = ХС - ХС\ ЛПВП$ . Комбинированная дислипидемия регистрировалась при одновременном выявлении гиперхолестеринемии и/или повышенного уровня ХС ЛПНП, гипертриглицеридемии и сниженного показателя ХС ЛПВП. У 113 больных с Q-образующим ОИМ, отобранных сплошным методом с 1 сентя-

бря 2009 г. по 14 апреля 2009 г., проводилось определение уровней инсулина (ИРИ) («Insulin ELISA», DRG Diagnostics, Германия), с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, С-пептида («Accu-Bind C-peptide Elisa», Monobind Inc., США) и кортизола («Кортизол-ИФА», Хема-Медика, Россия) в двух точках во время СТТГ (натощак и на 120 мин.), а также уровней апополипротеинов AI и B100 («APOLIPOPROTEIN AI; B100», SPINREACT, Испания), лептина («Leptin ELISA», DRG Diagnostics, Германия) и адипонектина («Adiponectin ELISA», BioVendor, Чехия) натощак. В связи с тем, что для уровней лептина и адипонектина нет четко установленных референтных значений, характерных для здоровых людей, в качестве группы сравнения была сформирована группа контроля (ГК), включавшая 14 человек (из них 4 мужчин) в возрасте 45 лет и старше, с ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>, без диагноза и клинических проявлений абдоминального ожирения, ИБС и СД 2 типа.

При эхокардиографии для исследования состояния миокарда, оценки систолической функции сердца определяли стандартные показатели размеров камер сердца. Рассчитывались показатели гемодинамики (по Teichholz, Simson), в том числе фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

#### Методы математической обработки результатов исследования

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows (V. 13.0). Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (SD), величины  $\chi^2$  с распределением, отличным от нормального, в виде медианы (Me) и перцентильного ранжирования (25 и 75 перцентили). Различия между изучаемыми группами были оценены по параметрическим (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрическим (U-критерий Манна-Уитни) критериям для количественных величин и с помощью  $\chi^2$  для номинальных переменных. При множественном сравнении использовались однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, тест Крускала-Уолиса,  $\chi^2$  с применением Post Hoc парных сравнений с поправкой Бонферрони. Внутригрупповые различия в динамике изучены путем анализа повторных измерений (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). Для исследования силы связи между количественными переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Простой и множественный логистический регрессионный анализ был применен для определения влияния изучаемых переменных на развитие осложнений. Использовался метод ROC-кривых (кривые операционной характеристики для диагностических тестов), по которым определяли точку разделения, чувствительность и специфичность предложенных прогностических тестов. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Характеристика обследованных больных.

На основании данных анамнеза и результатов СТТГ пациенты были разделены на 4 группы: в I группу были включены пациенты, не имевшие предиабета или диабета, во II группу – пациенты с предиабетом, то есть с выявленной нарушенной гликемией натощак (НГН) или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), в III – пациенты с выявленным сахарным диа-

бетом 2 типа, в IV – пациенты с имевшимся в анамнезе СД 2 типа. Установлено, что пациенты IV группы были старше и так же, как пациенты III группы имели более отягощенный анамнез (табл.1).

Пациенты с известным СД 2 типа значимо чаще госпитализировались с повторным ОИМ (41,2%). ОИМ имел рецидивирующее течение у 1,8%, 2,2%, 3,1% и 5,9% пациентов изучаемых групп, соответственно ( $p=0,116$ ). При анализе не было выявлено межгрупповых различий по локализации и глубине инфаркта, а также наличию элевации сегмента ST (табл. 2).

Таблица 1

**Демографическая характеристика пациентов  
с инфарктом миокарда при различных вариантах углеводного обмена**

Показатель *	I-нормальная толерантность к глюкозе (N ТГ)	II- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)	III-СД 2 типа, впервые выявленный (впСД 2 типа)	IV-СД 2 типа известный (СД 2 типа)	p
Количество чел, %	167 (46,3)	93 (25,9)	32 (8,9)	68 (18,9)	-
Возраст, годы (SD)	57,9 (10,9)	61,5 (10,5)	63,6 (9,9)	65,5 <sup>^</sup> (9,8)	<0,001
Мужчины, %	79,6	54,8 <sup>^</sup>	50,0 <sup>^</sup>	42,6 <sup>^</sup>	<0,001
АГ <sup>1</sup> , %	60,5	77,4 <sup>*</sup>	71,9	72,1 <sup>*</sup>	0,001
ИБС <sup>1</sup> , %	37,4	50,0	53,1	72,7 <sup>^</sup> <sup>^^</sup>	<0,001
ОИМ <sup>1</sup> , %	19,9	20,4	21,9	44,1 <sup>*</sup>	0,009
ОИМК <sup>1</sup> , %	6,6	6,5	25,0 <sup>*</sup> <sup>**</sup>	22,1 <sup>*</sup> <sup>**</sup>	<0,001
Курение, %	75,2	55,6 <sup>*</sup>	53,8	28,0 <sup>^</sup> <sup>**</sup> <sup>***</sup>	<0,001

*Примечание:* 1 – наличие заболевания в анамнезе. Здесь и далее апостериорные сравнения проводились с использованием  $\chi^2$  для номинальных переменных и однофакторного дисперсионного анализа ANOVA или U-критерия Манна-Уитни для количественных данных с поправкой Бонферрони с критическим уровнем значимости 0,008: \* $p<0,008$  к группе I, \*\* $p<0,008$  к группе II, \*\*\* $p<0,008$  к группе III; <sup>^</sup> $p<0,001$  к группе I, <sup>^^</sup> $p<0,001$  к группе II.

При лечении пациентов с НТГ и известным СД 2 типа чаще использовались препараты из групп диуретиков (70,7, 76,1 и 47,3%,  $p<0,001$ ) и нитратов (79,3, 86,6 и 68,9%,  $p<0,008$ ) по сравнению с пациентами I группы, также чаще были использованы блокаторы кальциевых каналов, и клопидогрель у пациентов IV группы по сравнению с I группой (25,4 и 10,9%,  $p<0,008$  и 52,2 и 75,8%,  $p<0,001$ ), по частоте назначения других препаратов межгрупповых различий не найдено.

Преобладание многососудистого поражения коронарных артерий (КА) выявлено не только у пациентов с СД 2 типа, но уже и при ранних нарушениях углеводного обмена (табл. 3). Коронароангиография применялась значимо реже при лечении пациентов IV группы (52,5%), чрезкожная баллонная ангиопластика (БАП) со стентированием применялась всего у трети пациентов с известным СД 2 типа, и этот показатель был ниже в 2 раза по сравнению с показателем пациентов с впервые выявленным СД.

Таблица 2

**Характеристики острого инфаркта миокарда у больных изучаемых групп**

Показатель, %	I-N ТГ	II-НТГ	III- впСД 2 типа	IV- СД 2 типа	p
ОКС/ИСТ	76,8	78,3	84,4	79,4	0,812
Наличие зубца Q	66,9	64,1	84,4	69,1	0,194
Передний	37,6	51,6	42,0	36,3	0,670
Задний	10,0	14,0	16,1	6,9	
Нижний	36,3	24,7	35,4	41,5	
Повторный	19,9	20,4	21,9	41,2 <sup>^</sup> **	0,007

Примечание: <sup>^</sup>p<0,001 при сравнении I и IV групп, \*\*p<0,008 при сравнении II и IV групп

Таблица 3

**Реваскуляризация при остром инфаркте миокарда у больных исследуемых групп**

Показатель, %	I-N ТГ	II-НТГ	III-впСД 2 типа	IV-СД 2 типа	p
Тромболизис	28,2	32,6	31,3	20,9	0,425
Коронароангиография	81,3	82,8	71,9	52,5** <sup>^</sup>	<0,001
Поражение ≥ 3 КА	39,4	66,2*	47,8	76,5*	0,004
БАП со стентированием	65,9	58,1	63,6	30,0*	<0,001
Аортокоронарное шунтирование (АКШ)	7,9	6,5	4,3	11,9	0,186

Примечание: \*p<0,008 к группе I, \*\* p<0,001 к группе I, <sup>^</sup>p<0,001 к группе II

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Из 360 обследованных пациентов у 68 пациентов с ОИМ СД 2 типа был диагностирован до госпитализации (они составили IV группу сравнения). Среди 292 пациентов без известного в анамнезе СД 2 типа только 57,2% (167 из 292 человек) не имели нарушений углеводного обмена по данным СТТГ (I группа пациентов, N ТГ), тогда как у 42,8% отмечались нарушения углеводного обмена. При этом у 9 (3,1%) выявлена нарушенная гликемия натощак, у 84 (28,7%) - нарушенная толерантность к глюкозе. 93 пациента (31,8%) с НГН и НТГ были объединены во II группу (предиабет, НТГ). У 32 (11,0%) пациентов был зарегистрирован впервые выявленный сахарный диабет 2 типа (III группа, впСД 2 типа).

Согласно показателям индекса массы тела (ИМТ), у большинства пациентов всех групп регистрировалась избыточная масса тела. Следует отметить, что хотя в группе пациентов с нормальным углеводным обменом антропометрические показатели были более благоприятны, но и у них абдоминальная аккумуляция жира, как возможный пусковой механизм развития инсулинорезистентности и связанного с ней комплекса метаболических и проатерогенных нарушений, выявлена более чем у половины пациентов (59,2 %) (табл. 4). Частота встречаемости абдоминального ожирения у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа составила 72,0%, но наибольшей она была среди пациентов с предиабетом и известным СД 2 типа (80,1% и 85,7 %, соответственно). В подавляющем большинстве случаев степень ожирения не достигала высоких степеней (у 90,2% больных было ожирение I-II степени).

Таблица 4

## Результаты антропометрического исследования пациентов исследуемых групп

Показатель, %	I-N ТГ (149 чел.)	II-НТГ (90 чел.)	III- впСД 2 типа (26 чел.)	IV- СД 2 типа (44 чел.)	P
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6 (24,0-29,0)	29,0 <sup>^</sup> (25,9-32,7)	27,7 (25,0-31,0)	30,0 <sup>^</sup> (27,9-32,8)	<0,001
ОТ, см	95,0 (87,5-102,0)	99,0 <sup>^</sup> (94,0-108,0)	96,0 (83,0-105,0)	102,0 <sup>^</sup> (93,5-110,0)	<0,001
Индекс талия/бедро	0,98 (0,93-1,03)	1,00 (0,95-1,04)	0,95 (0,93-1,02)	0,98 (0,96-1,04)	0,118
СДТ, см	21,0 (18,5-23,0)	22,0 (20,0-24,0)	22,0 (19,0-24,0)	23,0* (20,0-24,8)	0,015
Ожирение, %	21,5	43,3 <sup>^</sup>	38,5	52,4 <sup>^</sup>	<0,001
Абдоминальное ожирение, %	59,2	85,1 <sup>^</sup>	72,0	85,7*	<0,001
Метаболический синдром, %	49,0	80,5 <sup>^</sup>	61,5	92,7 <sup>^</sup> ***	<0,001

Примечание: \*p<0,008 к группе I, \*\*p<0,008 к группе II, \*\*\*p<0,008 к группе III; ^ p<0,001 к группе I.

У 65,1% всех пациентов выборки был метаболический синдром (рис. 2). Метаболический синдром был выявлен практически у половины пациентов I группы (49%), при этом большая часть пациентов с МС (90,3%) имели три (3-МС) или четыре (4-МС) его критерия. Среди 80,5% пациентов II группы, имевших метаболический синдром, у большинства он был представлен четырьмя (55,7%) и даже пятью (31,4%) компонентами, что свидетельствует о нарушении во всех патогенетических звеньях этого состояния. 61,5% пациентов III группы также имели МС, причем у 87,5% пациентов отмечено сочетание 4 или 5 (5-МС) его критериев. Из 93,8% пациентов IV группы, имевших МС, подавляющее большинство пациентов (82,2%) также имели многокомпонентный, развернутый его вариант. Основываясь на том, что в основе данного синдрома лежит инсулинорезистентность, нами был проведен поиск ее маркеров.

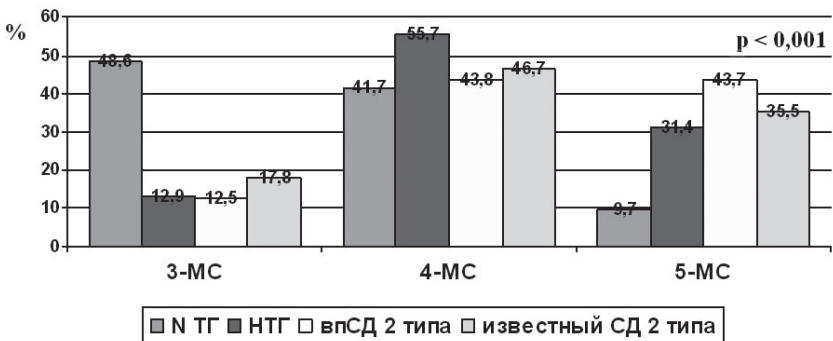


Рис 2. Частота компонентов метаболического синдрома в исследуемых группах .

Пациенты I, II и III групп закономерно различались между собой как по базальному уровню глюкозы (5,17 (4,65-5,40), 5,58 (5,30-6,09) и 6,9 (5,75–7,29) ммоль/л, соответственно,  $p < 0,001$ ), так и по постпрандиальному (6,00 (5,1-6,8), 8,96 (7,9-9,8) и 10,98 (8,65-12,01) ммоль/л,  $p < 0,001$ ).

В клинических исследованиях для оценки наличия инсулинорезистентности часто используется индекс HOMA-IR. Его значения, превышающие 2,77, косвенно свидетельствуют о сниженной чувствительности к инсулину. Межгрупповые различия доли пациентов I, II и III групп со значением HOMA-IR выше 2,77 в процентном выражении (34,3%, 53,1%, 71,4%) были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

У трети пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе выявлены начальные нарушения баланса в системе «глюкоза-инсулин»: стимулированная гиперинсулинемия, косвенные свидетельства инсулинорезистентности (HOMA-IR выше 2,77 у 34,3%), при сохраняющейся нормогликемии. С учетом этого, данная группа пациентов также может рассматриваться как группа риска потенциального развития нарушений углеводного обмена в будущем. Подавляющее большинство пациентов с предиабетом и впервые выявленным СД 2 типа характеризовалось наличием однотипного варианта нарушений, включающим наличие повышенных уровней С-пептида, инсулина в состоянии натощак и после стимуляции глюкозой (рис. 3), наличие признаков инсулинорезистентности. Выявлены статистически значимые линейные тренды нарастания выраженности базальной гиперинсулинемии (Jonckheere's test:  $J=1174,0$ ,  $z=2,000$ ,  $p=0,045$ ) и инсулинорезистентности (для индекса HOMA-IR Jonckheere's test:  $J=1259,0$ ,  $z=3,162$ ,  $p=0,002$ ), а также уровней базального (Jonckheere's test:  $J=1159,5$ ,  $z=1,960$ ,  $p=0,049$ ) и стимулированного С-пептида (Jonckheere's test:  $J=906,0$ ,  $z=2,833$ ,  $p=0,005$ ) при нарастании степени выраженности нарушений углеводного обмена.

Уровень стимулированного инсулина является достаточно вариабельной величиной. У здоровых лиц с нормальной массой тела уровень ИРИ через 120 мин после перорального СТТГ возвращается к базальному уровню. Выявлено, что во всех исследуемых группах показатели инсулина не вернулись к базальным значениям к 120 мин СТТГ, превысив их в 1,5 раза в группе с нормогликемией, в 2 раза в группе с предиабетом и более чем в 3 раза в группе с впервые выявленным СД 2 типа.

У пациентов с известным СД 2 типа показатели, характеризующие гипергликемическое и инсулинорезистентное состояние, имели свое проявление в наиболее выраженной степени: гипергликемия натощак (6,25 (5,1-8,0) ммоль/л), базальная гиперинсулинемия (13,64 (10,55-19,46) мкМЕ/мл) значительно превышали показатели пациентов I группы ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ). Однако при этом уровень базального С-пептида был несколько ниже натощак, чем в других группах (2,51 (1,83-3,60) нг/мл), что свидетельствует о снижении секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, хотя межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости.

При проведении анализа показателей липидного спектра было выявлено, что в целом 337 (93,2%) пациентов имели различные варианты атерогенных дислипидемий (табл. 5).

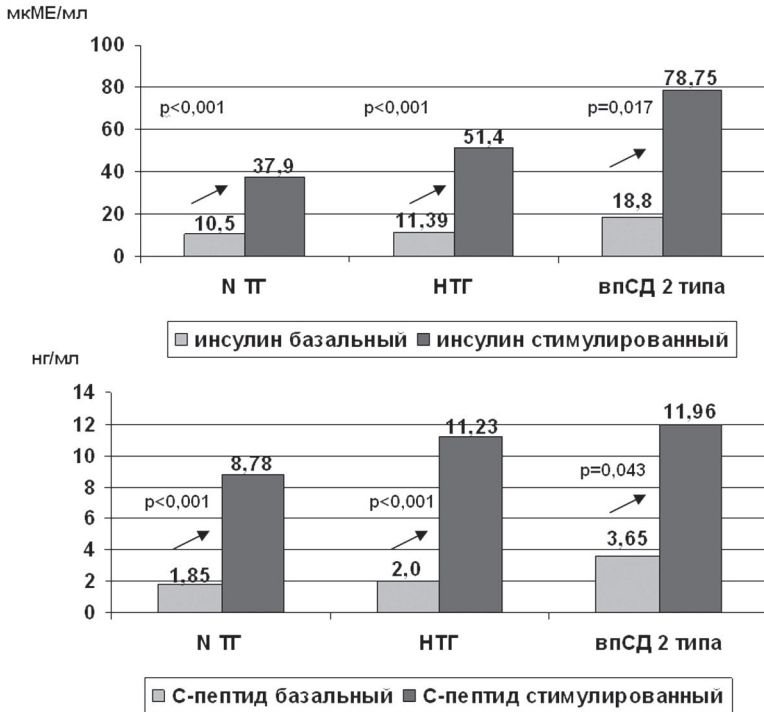


Рис 3. Динамика уровней инсулина и С-пептида при проведении СТТГ (0 и 120 мин) у пациентов с нормогликемией, нарушенной толерантностью к глюкозе и впервые выявленным СД 2 типа.

У большинства пациентов в группах сравнения выявлены гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. У больных с нарушениями углеводного обмена они были значимо более выраженными, чем у пациентов I группы. При анализе определены линейные тренды увеличения концентрации триглицеридов (Jonckheere's test:  $J=18272,0$ ,  $z=4,294$ ,  $p < 0,001$ ), частоты встречаемости гипертриглицеридемии ( $\chi^2=8,216$ ,  $p=0,004$ ) и увеличения уровней ХС ЛПОНП (Jonckheere's test:  $J=18272,0$ ,  $z=4,294$ ,  $p < 0,001$ ) с нарастанием степени выраженности нарушений углеводного обмена. Комбинированные дислипидемии регистрировались почти у половины (48,1%) пациентов I группы и у большинства (70,9%) пациентов IV группы ( $p=0,004$ ). Значимые различия были выявлены по показателю ТГ/ХС ЛПВП (1,74 (1,28-2,73), 1,66 (1,33-2,42), 2,27 (1,18-3,93), 2,24 (1,54-3,33), соответственно,  $p=0,001$ ). Прогностически неблагоприятное значение показателя ТГ/ХС ЛПВП более 2,75 выявлено у 17,4%, 30,1%, 37,5% и 44,1% пациентов изучаемых групп, соответственно ( $p$  для линейного тренда  $< 0,001$ ).

**Показатели липидного спектра  
у пациентов изучаемых групп (М (SD) или Md (Q25 – Q75))**

Показатель	I группа (167 чел.)	II группа (93 чел.)	III группа (32 чел.)	IV группа (68 чел.)	p
ХС, ммоль/л	5,49 (1,01)	5,99 (1,29)*	5,97 (1,27)*	5,95 (1,28)*	0,001
ХС > 4,5 ммоль/л, %	80,8	80,6	79,3	78,7	0,989
ТГ, ммоль/л	1,73 (1,34-2,31)	2,05* (1,60-2,67)	2,08 (1,72-2,80)	2,21* (1,80-3,17)	<0,001
ТГ > 1,7 ммоль/л, %	51,6	66,7	67,9	72,3*	0,019
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,87-1,30)	1,055 (0,86-1,33)	1,05 (0,87-1,28)	1,06 (0,86-1,25)	0,995
ХС ЛПВП<1,0 у муж, <1,2 у жен, %	51,6	45,2	42,9	38,3	0,381
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,44 (1,01)	3,84* (1,16)	3,22** (1,62)	3,77 (1,18)	0,030
ХС ЛПНП					
>1,8 ммоль/л, %	81,4	88,2	62,5**	69,1	0,002
>2,0 ммоль/л, %	79,0	87,1	62,5**	69,1	0,007
Комбинированные дислипидемии, %	48,1	64,5	70,4	70,9*	0,004
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	4,27 (3,63-4,93)	4,93 (4,09-5,58)	4,63 (3,70-5,64)	4,90* (4,16-5,61)	0,001
апоАI, г/л	1,35 (1,19-1,45)	1,34 (1,18-1,63)	1,39 (1,24-1,47)	1,30 (1,22-1,53)	0,774
апоВ100, г/л	1,06 (0,90-1,27)	1,10 (0,93-1,25)	1,09 (1,00-1,26)	1,13 (0,97-1,39)	0,556
апоВ100 > 0,8г/л, %	17,4	30,1	37,5	44,1 <sup>^</sup>	<0,001
апоВ100/апоАI	0,824 (0,671- 0,912)	0,802 (0,642-0,931)	0,810 (0,729-0,936)	0,849 (0,695-1,011)	0,815
апоВ100/апоАI>0,8,%	12,0	16,1	21,9	26,5*	0,046

*Примечание.* \*p<0,008 к группе I, \*\*p<0,008 к группе II, <sup>^</sup>p<0,001 к группе I.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского сообщества по атеросклерозу (2011) определение уровня ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В100 (апоВ 100) более значимо для определения концентрации атерогенных частиц при наличии гипертриглицеридемии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Найдены значимые различия по уровню апоВ100 в зависимости от пола (1,21 (1,01-1,43) г/л у женщин и 1,07 (0,91-1,25) г/л у мужчин, p=0,006), что согласуется с данными литературы. Не было найдено значимых различий в исследуемых группах по уровням аполипопротеина АI (апоАI) и апоВ100 (табл. 5), это может быть связано с тем, что подавляющее большинство пациентов имели выраженные проатерогенные изменения показателей липидного спектра крови.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий значения апо В100 для пациентов группы очень высокого риска должны составлять менее 0,8 г/л. Частота встречаемости значений апоВ100 0,8 г/л и более в нашем исследовании увеличивалась с нарастанием степени выраженности нарушений углеводного обмена (p для линейного тренда < 0,001). Выявлено, что отношение уровня апоВ100 к уровню апоАI в плазме более 0,8 характе-

ризует высокую степень риска развития коронарных событий, поэтому для пациентов групп очень высокого и высокого риска значение данного отношения должно быть менее 0,8. Нами также выявлены различия в частоте распространённости значения апоВ100/апоА1 0,8 и более в изучаемых группах, имеющие линейную зависимость от нарастания степени нарушения углеводного обмена ( $p$  для линейного тренда = 0,005).

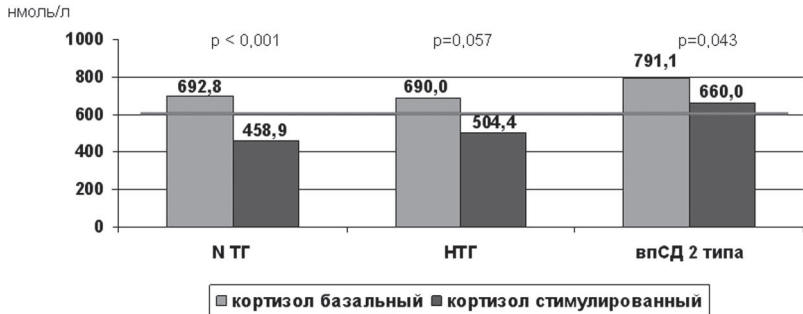


Рис. 4. Динамика уровней кортизола при проведении СТТГ у пациентов с нормогликемией, нарушенной толерантностью к глюкозе и впервые выявленным СД 2 типа.

У большинства пациентов изучаемых групп обнаружена базальная гиперкортизолемиа ( $>600,0$  нмоль/л), значимые межгрупповые различия не выявлены (рис. 4). Выявлена тенденция к менее быстрому снижению уровня кортизола в ответ на нагрузку глюкозой у пациентов с предиабетом и впервые выявленным СД 2 типа, что наряду с абдоминальным ожирением и выраженной гиперинсулинемией может свидетельствовать о гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне инсулинорезистентности. У пациентов с гиперкортизолемией  $>600,0$  нмоль/л по сравнению с пациентами без таковой выявлены более высокие значения базальной гликемии (5,5 (5,05-5,78) против 5,3 (5,10-5,83) ммоль/л,  $p=0,006$ ) и адипоцитокinov (лептина (131,9 (74,3-157,0) против 127,0 (69,5-162,0) нг/мл,  $p<0,001$ ) и адипонектина (3,83 (2,61-4,25) против 3,82 (3,44-4,28) мкг/мл,  $p=0,001$ )).

Выявлено, что пациенты с ОИМ имели значительно повышенные уровни лептина и сниженные уровни адипонектина, тогда как значения этих показателей у группы контроля находились в пределах нормальных показателей согласно референтным значениям используемых лабораторных наборов (рис. 5).

Выявлены значимые положительные корреляционные связи средней силы между уровнем лептина и маркерами ожирения: ИМТ ( $rs=0,586$ ;  $p < 0,001$ ), сагиттальным диаметром туловища (СДТ) ( $rs=0,494$ ;  $p < 0,001$ ), окружностью талии (ОТ) ( $rs=0,481$ ;  $p < 0,001$ ); менее тесные - с проявлениями инсулинорезистентности и нарушения углеводного обмена: значением НОМА-IR ( $rs=0,386$ ;  $p=0,002$ ), гликемии через 2 часа ( $rs=0,348$ ;  $p=0,003$ ), уровнями

базального инсулина ( $rs=0,352$ ;  $p=0,001$ ), базального С-пептида ( $rs=0,335$ ;  $p=0,001$ ), ТГ ( $rs=0,344$ ;  $p=0,001$ ), ХС ЛПОНП ( $rs=0,344$ ;  $p=0,001$ ), отношения ТГ/ХС ЛПВП ( $rs=0,229$ ;  $p=0,031$ ) и отрицательные с уровнем адипонектина ( $rs=-0,482$ ,  $p<0,001$ ). Выявлены слабые корреляционные отрицательные связи адипонектина с уровнем базального инсулина ( $rs=-0,208$ ;  $p=0,042$ ), индексом НОМА-IR ( $rs=-0,270$ ;  $p=0,029$ ), гликемией натощак ( $rs=-0,248$ ;  $p=0,009$ ) и СДТ ( $rs=-0,239$ ;  $p=0,012$ ). Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что лептин более тесно связан с проявлениями ожирения, тогда как уровни адипонектина более четко отражают проявления инсулинорезистентности.

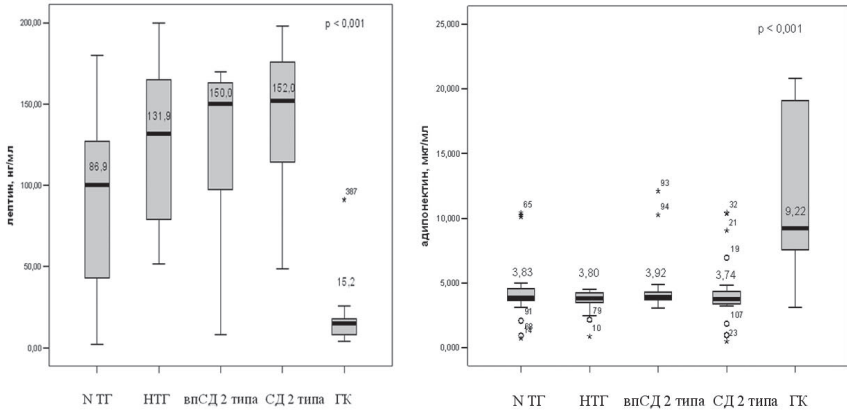


Рис. 5. Уровни лептина и адипонектина у пациентов с различными вариантами углеводного обмена и группы контроля.

Независимые корреляционные связи отношения лептин/адипонектин с проявлениями гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (уровнем базального инсулина ( $rs=0,404$ ;  $p=0,004$ ), индексом НОМА-IR ( $rs=0,351$ ;  $p=0,014$ )) были значимыми и после выравнивания по ИМТ.

При анализе осложненный госпитального периода, выявлено, что у пациентов II группы по сравнению с пациентами I и IV групп статистически значимо чаще развивались острая застойная левожелудочковая недостаточность и формирование постинфарктной аневризмы левого желудочка (табл. 6).

Следует отметить, что у пациентов III группы в 62,6% случаев развивались явления ОЧН (Killip II-IV), а в 16% случаев была отмечена ХСН III-IV ФК при выписке, что практически в 2-4 раза выше, чем у пациентов II и I групп, соответственно. Представленные показатели у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа по частоте встречаемости сравнимы с таковыми у пациентов с известным СД 2 типа, то есть для этой категории пациентов ха-

рактен крайне неблагоприятный ранний прогноз при ОИМ. У пациентов IV группы в остром периоде инфаркта миокарда значимо чаще отмечались более тяжелые явления ОЧН и ХСН.

Таблица 6

**Ранние осложнения острого инфаркта миокарда у больных изучаемых групп**

Показатель, %	I-N ТГ	II-НТГ	III- влСД 2 типа	IV- СД 2 типа	p
Killip II-III	31,5	46,2*	43,8	47,1**	0,045
Killip IV	9,1	9,7	18,8	17,6	0,150
Ранняя постинфарктная стенокардия	11,5	7,5	9,4	14,7	0,523
Нарушения ритма	24,2	29,0	31,3	35,3	0,370
Нарушения проводимости	12,1	15,1	25,8	19,1	0,198
Аневризма ЛЖ	4,5	10,3	3,3	0,0***	0,033
Тромбоз стента	3,0	5,9	4,8	1,7	0,660
ХСН *, ^					
ФК I-II	95,8	90,6	84,0	75,4	
ФК III-IV	4,2	9,4	16,0	24,6	<0,001
ФИ < 40%	38,3	53,7	38,1	32,1	0,127

Примечание: \* $p < 0,008$  при сравнении I и II групп, \*\* $p < 0,008$  при сравнении I и IV групп; \*\*\* $p < 0,008$  при сравнении II и IV групп; ^ $p < 0,001$  при сравнении I и IV групп.

Мы оценили уровень госпитальной летальности в группах пациентов с наличием и отсутствием в анамнезе СД 2 типа, а также при гипергликемии и сниженном уровне гликемии в острейшем периоде инфаркта миокарда, так как летальные исходы развивались в основном в первые несколько суток госпитализации, то есть до проведения пациентам СТТГ.

Пациенты с известным в анамнезе СД 2 типа имели более высокий уровень госпитальной летальности по сравнению с пациентами без такового (22,1% против 6,7%, соответственно,  $p < 0,001$ ). Также обращает на себя внимание, что уровень досуточной госпитальной летальности пациентов с известным СД 2 типа был крайне высоким и практически в шесть раз превысил таковой у пациентов без известного СД 2 типа (13,2% против 2,3%,  $p = 0,008$ ). То есть, именно первые сутки госпитализации являются решающими в выборе тактики терапии и ее осуществлении, так как летальный исход более половины умерших в стационаре пациентов с известным СД 2 типа произошел в первые сутки их госпитализации по поводу ОИМ.

Пациенты с гипергликемией (значение глюкозы крови 7,8 ммоль/л и выше при поступлении) имели более высокий уровень смертности в стационаре по сравнению с пациентами с нормогликемией ( $p = 0,025$ ) и сниженным уровнем гликемии (4,0 ммоль/л и менее) при поступлении (рис. 6).

Выявлено, что факторами, значимо связанными с летальным исходом в период госпитализации, являлись IV класс ОЧН по Killip (ОШ = 31,52; 95% ДИ: 13,8-71,99,  $p < 0,001$ ), II-III класс ОЧН по Killip (ОШ = 11,77; 95% ДИ: 4,46-31,06,  $p < 0,001$ ), наличие зубца Q (ОШ = 8,50; 95% ДИ: 2,00-36,11,  $p = 0,004$ ), нарушения ритма сердечных сокращений (ОШ = 3,05; 95% ДИ: 1,43-6,51,  $p = 0,004$ ), женский пол (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,39-5,62,  $p = 0,031$ ),

наличие в анамнезе перенесенного ОИМ (ОШ = 4,94; 95% ДИ: 2,42-10,10,  $p < 0,001$ ), уровень лейкоцитов в крови при поступлении (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 1,05-1,26,  $p = 0,004$ ), возраст (ОШ = 1,04; 95% ДИ: 1,003-1,073;  $p = 0,032$ ), время от начала болевого синдрома до поступления (ОШ = 1,03; 95% ДИ: 1,01- 1,04,  $p = 0,005$ ), реваскуляризация (ОШ = 0,36; 95% ДИ: 0,14-0,93,  $p = 0,035$ ) и уровень гемоглобина крови (ОШ = 0,97; 95% ДИ: 0,96-0,99,  $p = 0,002$ ).

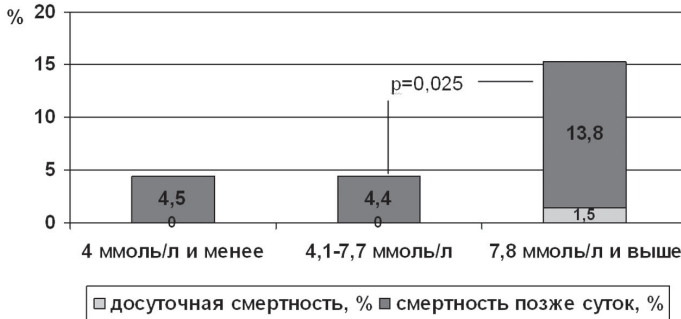


Рис. 6. Показатели госпитальной смертности при различных уровнях гликемии при поступлении у пациентов без СД в анамнезе.

В результате проведения множественного регрессионного анализа, факторами, независимо связанными с ранним летальным исходом, были II-III и IV класс ОЧН по Killip (ОШ = 12,68; 95% ДИ: 1,45-111,0,  $p = 0,022$  и ОШ = 12,61; 95% ДИ: 3,74-42,56, соответственно,  $p < 0,001$ ) и наличие в анамнезе ОИМ (ОШ = 6,05; 95% ДИ: 1,78-20,52,  $p = 0,004$ ).

Гликемия при поступлении также являлась фактором неблагоприятного прогноза (ОШ=1,22; 95% ДИ: 1,12-1,34,  $p < 0,001$ ), то есть при увеличении концентрации глюкозы венозной плазмы при поступлении на 1 ммоль/л, вероятность смертельного исхода в период госпитализации увеличивалась на 22%, однако в множественном анализе независимого предикторного влияния не оказывала.

Отдаленный прогноз был оценен у 274 (84,0%) человек (табл. 7). В результате анализа не было выявлено значимых различий между пациентами I, II и III групп, у пациентов IV группы чаще встречалось возникновение повторного инфаркта миокарда, в основном в течение первого года (70,8%), а также госпитализации по поводу ИБС - 53,5% пациентам этой группы потребовалась госпитализация по поводу ИБС за анализируемый период.

Умершие пациенты не отличались по возрасту, полу, сопутствующей патологии, характеристикам ОИМ и методам его лечения от выживших больных, однако выявлена тенденция, что при отдаленном летальном исходе острый период инфаркта миокарда несколько чаще осложнялся явлениями застойной сердечной недостаточности (55,0 и 36,6%,  $p=0,053$ ).

Таблица 7

**Отдаленный прогноз пациентов изучаемых групп через 2 года после ОИМ**

Показатель, чел. (%)	I-N ТГ (129 чел.)	II-НТГ (77 чел.)	III- впСД 2 типа (22 чел.)	IV- СД 2 типа (43 чел.)	p
Смерть	8 (6,2)	7 (9,1)	2 (9,1)	3 (6,5)	0,864
в т.ч. кардиальная	8 (100,0)	5 (71,4)	2 (100,0)	2 (66,6)	0,400
Нестабильная стенокардия	8 (6,2)	4 (5,2)	1 (4,5)	3 (7,0)	0,903
повторный ОИМ	10 (7,8)	4 (5,2)	0 (0,0)	10 (23,3)* ^	0,006
ОНМК	3 (2,3)	4 (5,2)	1 (4,5)	2 (4,7)	0,716
Реваскуляризация	25 (19,4)	12 (15,6)	1 (4,5)	6 (14,0)	0,342
БАП со стентированием	17 (13,2)	6 (5,2)	2 (9,1)	2 (4,7)	0,123
АКШ	12 (9,3)	7 (9,1)	0 (0,0)	4 (9,3)	0,455
Госпитализация по поводу ИБС	39 (30,2)	22 (28,6)	3 (13,6)	23 (53,5) <sup>+</sup>	0,021
Комбинированная точка	43 (33,3)	31 (40,3)	7 (31,8)	21 (48,8)	0,466

Примечание: \* $p < 0,008$  к группе I, ^ $p < 0,008$  к группе II, + $p < 0,008$  к группе III.

При анализе клинических проявлений ИБС были найдены межгрупповые различия: III-IV функциональный класс стенокардии напряжения выявлен у 11,6%, 7,8%, 9,1% и 27,9% пациентов ( $p=0,008$ ), а III-IVФК ХСН зарегистрирован у 2,4%, 5,2%, 4,6% и 11,6% пациентов ( $p=0,044$ ) в группах сравнения, соответственно. Клинические проявления стенокардии напряжения не выявлены у 32,6%, 20,8%, 22,7% и 27,9% пациентов изучаемых групп ( $p=0,311$ ).

При анализе прогностического влияния оценивалось значение традиционных факторов (пол, возраст, сопутствующая патология, курение, характеристики инфаркта, реваскуляризация) и метаболических показателей, значимые взаимосвязи представлены в табл. 8. В анализе использована ранговая переменная отношение apoB100/ApoA1 (0,8 и ниже, 0,81-0,99, 1,0 и выше).

Таблица 8

**Предикторы неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ОИМ**

Показатель	Отношение шансов	p	Скорректированное отношение шансов	p
<b>Летальный исход в отдаленном периоде</b>				
apoB100/ApoA1	2,751 (0,985-7,684)	0,054	4,681 (1,092-20,058)	0,029
СРБ при поступлении, ед/л	1,016 (1,004-1,029)	0,012	1,006 (0,987-1,025)	0,559
<b>Повторный ОИМ в отдаленном периоде</b>				
Гликемия при поступлении, ммоль/л	1,145 (1,017-1,288)	0,025	1,128 (0,998-1,276)	0,054
Повторный ОИМ при поступлении, %	2,629 (1,078-6,412)	0,034	2,807 (1,061-7,430)	0,038
Базальная гиперкортизолемиа, %	2,58 (1,08-6,17)	0,033	2,969 (1,162-7,585)	0,023
Степень нарушения углеводного обмена	1,462 (1,033-2,071)	0,032	1,179 (0,750-1,855)	0,475
<b>Комбинированная конечная точка (с коррекцией на пол, ИМТ, АГ)</b>				
Лептин, нг/мл	1,012 (1,003-1,020)	0,006	1,019 (1,008-1,030)	0,001
Базальная гиперкортизолемиа, %	1,88 (1,03-3,43)	0,039	2,016 (0,748-5,436)	0,166
Возраст $\geq$ 60 лет	1,714 (1,022-2,872)	0,041	1,707 (0,623-4,677)	0,299
apoB100/apoA1	9,54 (0,989-91,95)	0,051	1,966 (0,996-3,882)	0,052

Пациенты, умершие в отдаленном периоде ОИМ, имели значительно более высокие показатели отношения apoB100/ApoA1 (0,98 (0,85-1,29) и 0,81

(0,69-0,93) соответственно,  $p=0,027$ ). Уровни гликемии при поступлении, а также частота встречаемости базальной гиперкортизолемии были выше у пациентов с возникшим в последствии повторным ОИМ (7,3 (5,65-11,1) и 5,9 (5,1-7,78) ммоль/л,  $p=0,025$ ; 41,7% и 21,7%,  $p=0,028$ ). При наличии комбинированной конечной точки уровень лептина был значимо выше (151,5 (109,0-175,0) нг/мл и 103,7 (68,4-150,8) нг/мл,  $p=0,001$ ).

Путем построения ROC-кривых установлено, что для прогнозирования развития неблагоприятных коронарных событий в течение двух лет после инфаркта миокарда могут быть использованы следующие показатели:

а) отношение apoB100/ApoA1 для развития летального исхода: площадь под кривой составила 0,751 (95% ДИ 0,547-0,956),  $p=0,027$ . За точку разделения принято значение 0,7, при котором чувствительность составила 85,7%, специфичность 72,9%.

б) гликемия при поступлении в отношении развития повторного ОИМ: площадь под кривой составила 0,648 (95% ДИ 0,523-0,773),  $p=0,025$ . За точку разделения принято значение 6,1 ммоль/л, при котором чувствительность составила 71,4%, специфичность 46,4%.

в) концентрация лептина в отношении развития комбинированной конечной точки: площадь под кривой составила 0,720 (95% ДИ 0,610-0,830),  $p=0,001$ . За точку разделения принято значение 50,7 нг/мл, при котором чувствительность составила 97,6%, специфичность 82,5%.

Таким образом, в представленной работе установлена частота встречаемости впервые выявленных нарушений углеводного обмена при инфаркте миокарда, впервые выявлены особенности обмена липопротеинов и адипоцитокинов у больных, проживающих в Северо-Западном регионе России, в зависимости от степени нарушения метаболизма глюкозы, а также их взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска, и прежде всего метаболическим синдромом; выявлены предикторы осложнений в раннем и отдаленном периоде инфаркта миокарда. Полученные результаты свидетельствуют, что поставленная цель достигнута, задачи решены, что позволило сформулировать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушения углеводного обмена выявлены у 42,8% пациентов с инфарктом миокарда при стабилизации состояния, из них у 89,6% - по результатам стандартного теста толерантности к глюкозе: у 3,1% пациентов - нарушенная гликемия натощак, у 28,7% - нарушенная толерантность к глюкозе, у 11,0% - впервые выявленный сахарный диабет 2 типа.

2. Метаболический синдром встречался чаще у пациентов с впервые выявленным предиабетом в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена (80,5% и 49,0%,  $p<0,001$ ) и характеризовался в большинстве случаев наличием его развернутого, 4-5 компонентного варианта (72,4%), были выявлены линейные тренды увеличения выраженности гиперинсулинемии

( $p=0,045$ ), инсулинорезистентности (для индекса НОМА-IR  $p=0,002$ ) и гипертриглицеридемии ( $p<0,001$ ) с нарастанием степени выраженности нарушений углеводного обмена.

3. Дислиппротеинемии характеризовались преобладанием комбинированных вариантов липидных нарушений (48,1% – 70,9%) при большей выраженности ( $p<0,001$ ) гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, в основном за счет холестерина не-ЛПВП, у пациентов с нарушением углеводного обмена.

4. У пациентов с наличием или отсутствием нарушений углеводного обмена и инфарктом миокарда выявлены сниженные уровни адипонектина и повышенные уровни лептина плазмы по сравнению со здоровыми людьми ( $p<0,001$ ); более сильные положительные связи уровня лептина установлены с показателями, характеризующими наличие ожирения, менее сильные с показателями, характеризующими инсулинорезистентность (с индексом массы тела  $rs=0,586$ ;  $p<0,001$ , с индексом НОМА-IR  $rs=0,386$ ;  $p=0,002$ ).

5. Пациенты с известным в анамнезе сахарным диабетом 2 типа имели более высокий уровень госпитальной летальности по сравнению с пациентами без диабета в анамнезе (22,1% против 6,7%, соответственно,  $p<0,001$ ); независимыми предикторами летального исхода при ОИМ в госпитальном периоде являлись II-III (ОШ=12,68,  $p=0,022$ ) и IV класс острой сердечной недостаточности по Killip (ОШ=12,61,  $p<0,001$ ), повторный ОИМ (ОШ=6,05,  $p=0,004$ ); гипергликемия при поступлении  $> 7,8$  ммоль/л являлась фактором, связанным с летальным исходом в госпитальном периоде у пациентов с ОИМ (ОШ=1,22,  $p<0,001$ ).

6. Независимое предикторное значение относительно отдаленного прогноза в течение двух лет имели следующие факторы: отношение apoB100/apoA1 выше 0,8 являлось независимым предиктором летального исхода после ОИМ (ОШ=4,681,  $p=0,029$ ); наличие в анамнезе ранее перенесенного ОИМ (ОШ=2,807,  $p=0,038$ ) и базальная гиперкортизолемиа выше 600,0 нмоль/л (ОШ=2,969,  $p=0,023$ ) были независимо связаны с развитием повторного ОИМ; уровень лептина (ОШ=1,019,  $p=0,001$ ) – в отношении развития комбинированной конечной точки любых сердечно-сосудистых событий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В терапевтической практике, в процедурах диспансерных и профилактических осмотров при выявлении абдоминального ожирения следует в обязательном порядке проводить дальнейшее обследование с целью раннего выявления метаболического синдрома как комплекса факторов риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сахарного диабета для проведения лечебных и профилактических мероприятий, направленных на коррекцию веса, атерогенных дислиппротеинемий, уменьшение инсулинорезистентности.

2. Пациентов с инфарктом миокарда следует рассматривать как группу риска для проведения скрининговых тестов с целью раннего выявления на-

рушений углеводного обмена при стабилизации состояния в период госпитализации или сразу после выписки в амбулаторной практике, причем применение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе следует считать предпочтительным методом, позволяющим своевременно выявлять манифестацию нарушений углеводного обмена (при исследовании только гликемии натощак доля невыявленных нарушений может достигать 89,6%).

3. С целью выявления атерогенных дислипидемий кроме исследования традиционных параметров липидного спектра плазмы рекомендуется определение уровней холестерина не-ЛПВП и основных аполипопротеинов: апопротеина В100 и апопротеина А1, с расчетом отношения апоВ100/апоА1 как показателей, оптимально характеризующих атерогенный потенциал дислипидемии при наличии метаболического синдрома и нарушениях углеводного обмена.

4. Учитывая, что уровень гликемии более 7,8 ммоль/л в острейшей фазе инфаркта миокарда связан с развитием летального исхода в госпитальном периоде, рекомендуется стремиться к максимальному наблюдению имеющих рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом, в т.ч. рекомендаций по частому мониторингу гликемии, коррекции гипергликемии.

5. Определение отношения апоВ100/апоА1, уровней лептина, кортизола плазмы на конечном этапе госпитального периода может использоваться для определения отдаленного прогноза: увеличение значения апоВ/апоА выше 0,8 (ОШ=4,681,  $p=0,029$ ), повышение уровня лептина на каждый нг/мл (ОШ=1,019,  $p=0,001$ ), наличие базальной кортизолемии выше 600,0 нмоль/л (ОШ 2,969,  $p=0,023$ ).

6. Пациентов с диагностированным до госпитализации сахарным диабетом 2 типа, следует расценивать как группу риска в отношении развития повторного инфаркта миокарда, а также потребности в повторных госпитализациях по поводу ишемической болезни сердца в отдаленном периоде инфаркта миокарда.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Течение и исходы раннего периода инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета / К. К. Холматова, А. А. Брехов, А. Н. Поздеев // Бюл. СГМУ. – 2008. – № 1. – С. 180–181.

2. Распространенность различных вариантов нарушения углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда в г. Архангельск / К. К. Холматова, В. В. Черепанова // Бюл. СГМУ. – 2009. – № 2. – С. 161–162.

3. Факторы, ассоциированные с высокой госпитальной летальностью больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Е. И. Потайчук, К. К. Холматова // Бюл. СГМУ. – 2009. – № 2. – С. 122.

4. Гендерные аспекты течения инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета в Архангельской области / К. К. Холматова, И. В. Дворяшина, А. Н. Поздеев, И. В. Феликсова // *Экология человека*. – 2009. – № 12. – С. 49–54.

5. Лептин у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа / К. К. Холматова, И. В. Дворяшина // Тезисы докладов V Всероссийского диабетологического конгресса. – М., 2010 – С. 336–337.

6. Методы лечения острого инфаркта миокарда на фоне различных вариантов нарушения углеводного обмена / К. К. Холматова, И. В. Дворяшина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9 (6), прил. 1. – С. 347.

7. Leptin and its associations with complications of acute myocardial infarction in patients with metabolic syndrome / К. К. Kholmatova, I. V. Dvoryashina, T. V. Supryadkina // 12th European congress of endocrinology : Endocrine abstracts. – Prague, 2010. – P. 91.

8. Особенности течения острого инфаркта миокарда на фоне различных вариантов нарушения углеводного обмена / К. К. Холматова // Молодежь – в науку : материалы регион. науч.-практ. конф. – Архангельск, 2010. – С. 93–95.

9. Prevalence of the metabolic syndrome among patients with acute myocardial infarction (AMI) and its associations with complications of AMI in Northwest Russia / К. К. Kholmatova, I. V. Dvoryashina, A. Grjibovski // Epidemiologia & Prevenzione. – 2010. – Vol. 34, suppl.1 – P. 126–127.

10. Биомаркеры апоптоза и метаболический статус больных острым инфарктом миокарда / А. С. Яковлева, К. К. Холматова // Бюл. СГМУ. – 2011. – № 1. – С. 142–143.

11. Short term effects of reperfusion therapy on biomarkers of apoptosis and inflammation in patients with acute myocardial infarction / A. S. Iakovleva, O. A. Mirolyubova, K. K. Kholmatova, I. V. Dvoryashina // European Journal of Heart Failure Supplements. – 2011. – N 10, suppl. 1. – P. S233.

12. Неблагоприятный ранний прогноз пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром инфаркте миокарда / К. К. Холматова, И. В. Дворяшина // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 90-летию Станции скорой медицинской помощи города Архангельска. – Архангельск, 2011. – С. 91–98.



---

Подписано в печать 19.01.2012  
Формат 60\*84/16. Бумага офсетная.  
Печать ризография. Гарнитура Times New Roman.  
Усл. печ. л. 1,0. Уч. изд. л 1,0.  
Тираж 100 экз. Заказ № 947

---

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»  
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51  
Телефон: 20-61-90, E-mail: izdatel@nsmu.ru



