

УДК 616.379-008.64:616.127-005.8-06-037

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА ПРИ ИНТЕНСИВНОМ КОНТРОЛЕ ГЛИКЕМИИ

Федотова А.И.¹, Ворожцова И.Н.^{1,2}, Максимов И.В.^{1,2}, Реброва Т.Ю.², Афанасьев С.А.², Гусакова А.М.², Сулова Т.Е.², Марков В.А.^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ кардиологии, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель работы – определить предикторы неблагоприятного течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и прогностическое значение интенсивного контроля гликемии при проведении инфузионной инсулинотерапии (ИИТ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 112 пациентов с ОИМ, которые поступили в порядке скорой медицинской помощи в течение 1-х сут с диагнозом «инфаркт миокарда» и уровнем глюкозы в крови при поступлении выше 7,8 ммоль/л. Неблагоприятный исход оценивали по наступлению конечной точки, означающей смерть пациента или развитие основных осложнений ИМ для госпитального и отдаленного (6-месячного) этапов. Определяли показатели углеводного обмена (концентрацию в крови инсулина, С-пептида), уровни маркеров перекисного окисления липидов (ПОЛ) (ТБК-активные продукты, диеновые конъюгаты, свободные жирные кислоты) и воспаления (вч-СРБ). Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows, для оценки прогностической ценности результатов регрессионного анализа использовали метод ROC-кривых.

Результаты. В результате исследования были подтверждены развитие инсулинорезистентности, активация процессов ПОЛ и воспаления, которые сохранялись на протяжении 6-месячного периода и преобладали у больных СД-2. Интенсивный контроль гликемии проведением ИИТ в острый период ОИМ снижал активность процессов ПОЛ и улучшал госпитальный прогноз по конечной точке исследования. Предикторами неблагоприятного госпитального прогноза ИМ в ассоциации с СД-2 были гипергликемия при поступлении выше 10 ммоль/л, повышение на 1-е сут уровня С-пептида, для 6-месячного прогноза – повышение уровня С-пептида на 1-е и 7-е сут, вч-СРБ на 1-е сут и диеновых конъюгатов на 7-е сут ОИМ. Неблагоприятный 6-месячный прогноз ассоциирован с повышением уровня глюкозы при поступлении больного в стационар выше 8,9 ммоль/л для больных без диабета и выше 14,3 ммоль/л – для больных СД-2.

Заключение. Проведение контролируемой ИИТ с достижением целевого уровня гликемии в острый период инфаркта миокарда улучшает течение и прогноз заболевания на госпитальном этапе и в 6-месячном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, интенсивный контроль гликемии, прогноз осложнений инфаркта миокарда.

Введение

Согласно результатам отдельных исследований, распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД-2) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) достигает 38–44% [1–3]. При наличии СД-2 смерт-

ность от инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в первые 24 ч повышается в 5 раз [4], а 5-летняя смертность более чем на 50% [5]. В ряде клинических исследований (DIGAMI, 2005; NICE-Sugar, 2009) было показано ухудшение прогноза у пациентов в случае применения интенсивного гликемического контроля при проведении инсулинотерапии вследствие увели-

✉ Федотова Алевтина Игоревна, e-mail: aish-co@mail.ru

чения риска развития гипогликемических событий. Справедливы результаты и других исследований, указывающих на увеличение летальности больных ОИМ в сочетании с диабетом при гипергликемии [6]. С одной стороны, уровень гликемии отражает степень переносимого стресса и тяжести ОИМ, с другой стороны, развитие или усиление на фоне стрессовой реакции инсулинорезистентности (ИР) и гипергликемии крайне неблагоприятно сказывается на жизнеспособности ишемизированного миокарда вследствие снижения его энергообеспечения и активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и воспаления [7–9]. Таким образом, выполнение эффективной гипогликемической терапии в остром периоде инфаркта миокарда имеет прогностическое значение для больных ОИМ, ассоциированным с СД-2.

Цель исследования – определить предикторы неблагоприятного течения ОИМ у больных СД-2 и прогностическое значение интенсивного контроля гликемии посредством применения протокола инфузионной инсулинотерапии.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели на базе НИИ кардиологии (г. Томск) было проведено проспективное клиническое исследование, в котором приняли участие 112 пациентов с ОИМ, поступившие в порядке скорой медицинской помощи в отделение неотложной кардиологии в период 2010–2012 гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета 31 мая 2010 г. (рег. № 1428). Все пациенты после ознакомления с информацией по протоколу исследования дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: поступление в стационар в течение 1-х сут с диагнозом «инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST», возраст 32–75 лет; уровень глюкозы крови при поступлении выше 7,8 ммоль/л.

Критерии исключения: возраст младше 32 и старше 75 лет; сахарный диабет 1-го типа, панкреатогенный СД; острые осложнения диабета (кетоацидоз, гиперосмолярная и гипогликемическая комы); тяжелая острая недостаточность кровообращения (IV класс Killip); тяжелое сопутствующее заболевание, которое могло оказать самостоятельное влияние на течение ОИМ и прогноз жизни пациента.

В каждом случае определяли степень тяжести острой сердечной недостаточности по классификации Killip, хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, частоту развития осложнений

ИМ: аневризмы сердца, нарушений ритма и проводимости, частоту рецидивов ИМ и постинфарктной стенокардии. Размер ИМ определяли на 7-е сут заболевания методом подсчета индекса QRS в 12 стандартных отведениях ЭКГ по Selvester code в модификации G.S. Wagner и соавт. [10]. Оценивали результаты эхокардиографического и ангиографического исследования. Все диагностические коронароангиограммы ($n = 88$) оценивались с расчетом балла по шкале SYNTAX. Диагностика, лечение и вторичная профилактика ОИМ осуществлялись в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST (2007). Всем больным, имеющим ИМ с подъемом сегмента ST, выполнялась реперфузионная терапия, включавшая тромболитическое или первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Экстренное ЧКВ выполнено у 41 пациента (45,2%), включенного в исследование.

Для оценки прогноза госпитального и 6-месячного периода ОИМ определяли достижение конечной точки, которая включала в себя смерть, развитие острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) II–III класса по Killip, фибрилляции желудочков (ФЖ), желудочковой тахикардии (ЖТ), вновь возникшей фибрилляции предсердий (ФП) и других суправентрикулярных нарушений ритма сердца, АВ-блокады 3-й степени, сердечной недостаточности (ФК 3–4 NYHA), острой или хронической аневризмы левого желудочка, рецидива ОИМ, ранней постинфарктной стенокардии.

Оценивали наличие СД-2 в анамнезе и продолжительность заболевания. Впервые выявленный СД-2 диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ (1999–2006) после стабилизации состояния пациента (7–14-е сут заболевания) при анализе уровней гликемии в течение суток и результатов перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ).

В госпитальном периоде (1, 3, 7, 14-е сут ОИМ) и через 3 и 6 мес после выписки оценивали показатели углеводного обмена (концентрации в крови инсулина, С-пептида), уровень маркеров ПОЛ (ТБК-активные продукты, диеновые конъюгаты, свободные жирные кислоты) и воспаления (вч-СРБ). Анализы выполнялись в клинико-биохимической лаборатории и лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиagnостики НИИ кардиологии.

Оценку эффективности и безопасности протокола инфузионной инсулинотерапии ИИТ проводили в рандомизированном сравнительном исследовании [11].

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for

Windows фирмы Stat Soft, Inc, а также программы MedCalc для Windows, версия 15.4, фирмы MedCalc Software bvba. Для сравнения средних величин двух групп с нормальным распределением применяли расчет t -критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения значений применяли расчет непараметрического критерия – U -критерия Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различия качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 и точный критерий Фишера. Динамику количественных признаков оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи корреляционного анализа (рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена). Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов применяли логистический регрессионный анализ. Для оценки прогностической ценности результатов регрессионного анализа использовали метод ROC-кривых, по которым определяли точку разделения, диагностическую чувствительность Se и диагностическую специфичность Sp предложенных прогностических тестов, рассчитывали значение площади под ROC-кривой (AUC – Area under the ROC curve). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке распространенности сопутствующей патологии значимых различий между группами СД-2 и без диабета не обнаружено. Больные диабетом чаще страдали артериальной гипертензией, у них были сильнее выражены параметры избыточной массы тела (индекс массы тела и окружность талии). При сопоставлении групп не получено статистически значимых различий по времени от начала симптомов заболевания до поступления в стационар и начала лечения, направленного на достижение реваскуляризации миокарда, а также по локализации инфаркт-связанной коронарной артерии и эффективности восстановления кровотока после ЧКВ. У больных СД-2 обнаружены более тяжелое атеросклеротическое поражение коронарного русла в соответствии с баллом SYNTAX и частота 3-сосудистого поражения (22% против 5,3%, $p = 0,028$).

Выполнение ИИТ сопровождалось улучшением контроля гликемии в остром периоде ИМ, снижением частоты развития гипогликемии, что позволило улучшить течение госпитального периода заболевания и снизило частоту достижения конечной точки (рис. 1).

Гипергликемия и инсулинорезистентность у больных без диабета развивались в ответ на стресс в острый период ИМ и нивелировались с 3-х сут заболевания,

тогда как у больных СД-2 персистировали на протяжении 6-месячного периода наблюдения (табл. 1).

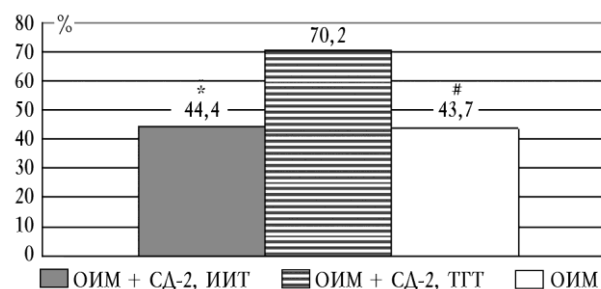


Рис. 1. Частота достижения комбинированной конечной точки в группах больных на госпитальном этапе: * – $p = 0,014$; # – $p = 0,037$

Таблица 1

Показатели углеводного обмена в группах больных			
Срок исследования	OIM + СД-2 (8 пациентов)	OIM (20 пациентов)	P
Инсулин, $\mu\text{Ед/мл}$ (норма – 0,7–9,0)			
1-е сут	–	13,2 (5,1; 23,2)	–
3-и сут	–	7,1 (4,7; 9,5)	–
14-е сут	11,7 (6,0; 17,7)	10,6 (6,5; 15,4)	0,87
6 мес	15,3 (9,5; 18,3)	12,7 (7,6; 14,8)	0,15
Индекс HOMA (норма – менее 2,77)			
1-е сут	–	4,76 (1,84; 6,85)	–
3-и сут	–	2,00 (1,55; 2,56)	–
14-е сут	3,26 (1,80; 5,70)	2,61 (2,02; 7,00)	0,93
6 мес	5,70 (3,83; 6,70)	3,09 (2,72; 4,15)	0,02
С-пептид, нмоль/л (норма – менее 1,2)			
1-е сут	2,23 (1,72; 4,60)	2,41 (1,72; 3,45)	0,87
3-и сут	2,58 (1,61; 5,82)	1,73 (1,32; 2,58)	0,035
14-е сут	1,70 (1,50; 3,47)	2,50 (1,62; 4,84)	0,15
6 мес	1,83 (1,43; 2,75)	1,73 (1,35; 2,84)	0,66
HbA1c, %			
7-е сут	7,97 \pm 1,70	5,98 \pm 0,60	0,000001
6 мес	7,73 \pm 1,80	6,16 \pm 0,80	0,004

Примечание. В первые 3 сут от момента поступления больные СД-2 получали инсулин.

Во все сроки исследования уровни гликемии у пациентов с СД-2 были статистически значимо выше, чем у пациентов без диабета ($p < 0,005$). Уровни вч-СРБ были повышенными в период госпитализации в обеих группах, достигая максимума на 3-и сут OIM. К 7-м сут уровень вч-СРБ оказался статистически значимо более высоким у пациентов с СД-2. Повышение интенсивности ПОЛ, оцениваемое по концентрации в плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), в группах СД-2 и без диабета сохранялось на протяжении всего исследования, достигая максимума на 7-е сут OIM у больных СД-2 и на 14-е – у больных без диабета (табл. 2). В последующем отмечено снижение уровня активации ПОЛ в обеих группах. Концентрация СЖК были незначительно повышены в

обеих группах пациентов на 1-е и 3-и сут заболевания. Концентрации ДК оказались значимо более высокими у больных СД-2 на 7-е сут ОИМ, ТБК-АП спустя 6 мес, СЖК – на 7-е сут и через 3 мес.

Таблица 2

Показатели активности ПОЛ в группах больных			
Срок ОИМ	ОИМ + СД-2 (n = 32)	ОИМ (n = 31)	p
	ТБК-АП, мкмоль/л. Здоровые доноры – 9,26 (7,75–11,50)		
1-е сут	21,3 [17,2; 27,7]	22,1 [16,3; 25,3]	0,7
3-и сут	21,8 [17,4; 27,4]	24 [19,04; 35,19]	0,4
14-е сут	18,3 [14,2; 25,7]	22,9 [14,4; 32,9]	0,4
6 мес	18,6 [15,12; 25,1]	14,5 [12,2; 16,92]	0,002
	ДК, ΔЕ232/мл. Здоровые доноры – 0,6 (0,43–0,72)		
1-е сут	2,74 [2,155; 4,98]	2,33 [1,64; 3,16]	0,14
3-и сут	2,73 [1,96; 4,40]	2,26 [1,10; 3,20]	0,07
7-е сут	3,32 [2,16; 4,98]	2,32 [1,36; 3,32]	0,027
14-е сут	2,54 [1,74; 3,64]	2,69 [1,71; 4,80]	0,6
6 мес	1,69 [1,22; 2,68]	1,60 [0,86; 2,26]	0,22
	СЖК, мкмоль/л. Здоровые доноры – 0,28 (0,22–0,40)		
1-е сут	0,65 [0,35; 1,72]	0,63 [0,48; 0,85]	0,86
3-и сут	0,53 [0,34; 0,72]	0,38 [0,32; 0,76]	0,43
7-е сут	0,33 [0,26; 0,46]	0,25 [0,15; 0,40]	0,037
3 мес	0,42 [0,24; 0,61]	0,27 [0,16; 0,40]	0,007
6 мес	0,28 [0,18; 0,52]	0,22 [0,17; 0,34]	0,09

Влияние выполнения интенсивного контроля гликемии на параметры ПОЛ и СЖК описано нами ранее [12]. Применение ИИТ способствовало подавлению активности процессов ПОЛ в ранние сроки ОИМ (рис. 2 и 3).

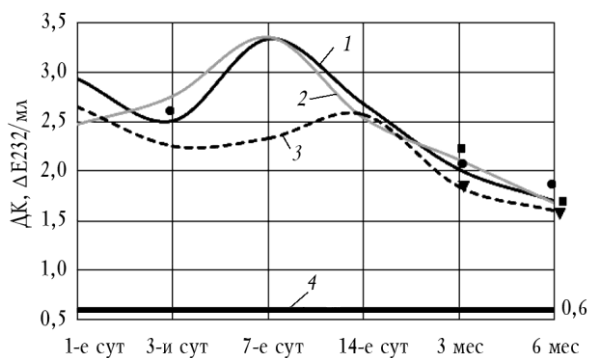


Рис. 2. Динамика концентрации ДК в группах больных ОИМ. Здесь и на рис. 3 – достоверность различия с показателем на предыдущем сроке наблюдения в группе: ● – ИИТ; ▼ – ТГТ; ■ – без СД-2; 1 – группа ОИМ + СД-2, ИИТ; 2 – группа ОИМ + СД-2, ТГТ; 3 – группа ОИМ без СД-2; 4 – группа контроля

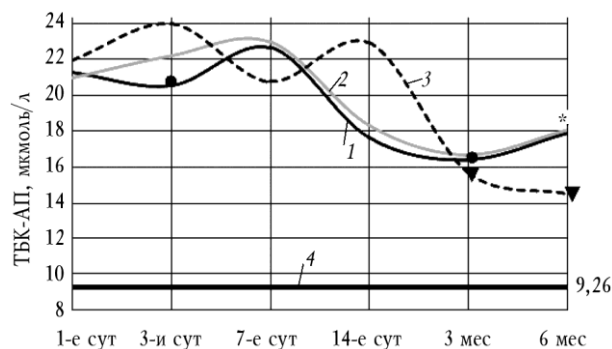


Рис. 3. Динамика концентрации ТБК-АП в группах больных ОИМ: * – различия между группой ОИМ и группами СД2 + ИИТ, ТГТ ($p < 0,005$)

По результатам корреляционного анализа из клинических и лабораторных показателей, связанных с госпитальным и 6-месячным неблагоприятными исходами ОИМ (достижение конечной комбинированной точки исследования), были выбраны показатели с наиболее высокой связью (коэффициентом R). Прогностическая значимость этих показателей для неблагоприятного исхода ОИМ оценивалась с помощью логистической регрессии. Было показано, что независимыми лабораторными предикторами неблагоприятного госпитального прогноза служат превышение нормального уровня С-пептида на 1-е сут и уровень гликемии при поступлении выше 10 ммоль/л. На неблагоприятный

6-месячный прогноз указывали повышенные концентрации С-пептида и вч-СРБ на 1-е сут ОИМ, уровень глюкозы крови при поступлении, превышающие норму показатели С-пептида и ДК на 7-е сут ОИМ. У больных СД-2 уровень глюкозы при поступлении терял свое прогностическое значение, тогда как у больных, не страдающих диабетом, уровень гликемии выше 10 ммоль/л увеличивал риск достижения комбинированной конечной точки через 6 мес в 4,3 раза (95%-й ДИ = 1,16–16,00, $p = 0,02$). Остальные показатели сохраняли прогностическую значимость независимо от наличия СД-2. Как и в других исследованиях, подтверждалось значение таких клинических предикторов неблагоприятного исхода ОИМ, как наличие СД-2, ОЛЖН класса Killip II–III, а также величина инфаркта (табл. 3). ROC-анализ показал удовлетворительные операционные характеристики методов. Площади под ROC-кривой для совокупности показателей, оказывающих влияние на госпитальный 6-месячный неблагоприятный исход, составили 0,78–0,79 ($p < 0,0001$) (рис. 4 и 5).

Таблица 3

Клинические предикторы неблагоприятного исхода ОИМ			
Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p
Предикторы наступления конечной точки на госпитальном этапе			

ОЛЖН Killip II–III	15	4,2–47,0	0,000
С-пептид, 1 сут более 1,9 мг/л	3,4	1,0–11,0	0,04
Глюкоза при поступлении более 10 ммоль/л	2,6	1,0–6,2	0,027
<i>Предикторы наступления конечной точки на 6-м мес</i>			
Наличие СД-2	3,9	1,4–10,1	0,008
ОЛЖН Killip II–III	4,6	1,3–16,0	0,013
S инфаркта, %	1,04	1,00–1,07	0,024
С-пептид, 1 сут более 1,9 мг/л	5,50	1,15–26,00	0,024
С-пептид, 7-е сут	1,70	0,92–3,00	0,013
СРБ, 1-е сут	3,00	0,75–11,00	0,04
ДК, 7-е сут	1,30	0,99–1,64	0,045
Глюкоза при поступлении более 10 ммоль/л	4,56	0,83–0,99	0,027

Уровень глюкозы при поступлении пациентов тесно свою прогностическую значимость в группе СД-2 и сохранял ее в группе без диабета. Пороговое предикторное значение составило 8,9 ммоль/л.

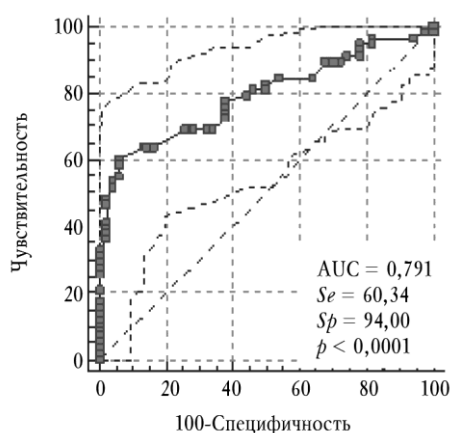


Рис. 4. Характеристическая ROC-кривая модели достижения госпитальной комбинированной конечной точки. Здесь и на рис. 5: AUC – значение площади под ROC-кривой; Se – диагностическая чувствительность; Sp – диагностическая специфичность

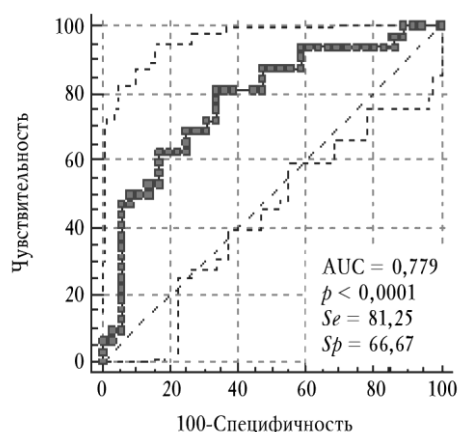


Рис. 5. Характеристическая ROC-кривая модели достижения 6-месячной комбинированной конечной точки

Корреляционный анализ показал, что выполнение ИИТ по разработанному протоколу имеет обратную связь с достижением госпитальной конечной точки у больных СД-2 ($r = -0,28$). По результатам регрессионного анализа установлено, что выполнение интенсивного контроля гликемии посредством ИИТ было связано со статистически значимым увеличением частоты благоприятного госпитального исхода (OR = 5,18, 95%-й ДИ 1,15–20,00, $p = 0,027$). AUC составила 0,64 (95%-й ДИ 0,50–0,76; Se 57,7; Sp 70,3; $p = 0,025$).

Обсуждение

Результаты исследования подтверждают неблагоприятное течение ОИМ и увеличение риска неблагоприятного 6-месячного исхода при сочетании с СД-2 [1, 2, 4, 5]. В настоящем исследовании было подтверждено наличие таких клинических факторов, объясняющих неблагоприятное течение ОИМ у больных диабетом, как тяжелая степень нарушения кровотока ТМБ в инфаркт-связанной коронарной артерии, высокая частота многососудистого поражения коронарного русла, наличие осложнений ЧКВ, неблагоприятный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, гипертриглицеридемия, ожирение). Имеются сведения о том, что неблагоприятный прогноз ОИМ у пациентов с СД-2 объясняется высокой частотой наличия предикторов неблагоприятного исхода, среди которых диффузный коронарный атеросклероз, гипертензия и дислипидемия [13]. Применение инфузионной инсулинотерапии в остром периоде ИМ позволило улучшить госпитальный прогноз больных СД-2 благодаря оптимизации контроля гликемии и связанному с этим подавлению процессов ПОЛ, а также снижению частоты гипогликемий. Можно предполагать, что благоприятное влияние также имело воздействие инсулина за счет восстановления энергообеспечения миокарда благодаря реализации противовоспалительного и антиоксидантного механизмов.

Уровень глюкозы при поступлении выше 8,9 ммоль/л в настоящем исследовании являлся прогностическим фактором неблагоприятного 6-месячного исхода ОИМ больных без диабета, для больных СД-2 прогностическое значение имел уровень выше 14,3 ммоль/л. Это подтверждает существующее мнение относительно того, что для больных ОИМ, не страдающих диабетом, гипергликемия обладает более выраженным неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку сигнализирует о более сильном стрессе и высокой тяжести заболевания [6]. Описаны такие механизмы повреждающего действия стрессовой гипергликемии, как индукция провоспалительных процессов.

тельных путей и свободнорадикальных процессов [7, 8, 14]. Мы подтвердили, что все перечисленные факторы вносят вклад в ухудшение прогноза ОИМ: после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов повышалась активность процессов свободнорадикального окисления липидов, воспаления и развивалась ИР, маркеры этих процессов являлись предикторами неблагоприятного течения ОИМ. Ранее выполненные исследования показали, что неблагоприятное течение ОИМ и отдаленный прогноз ассоциирован с гиперактивацией процессов ПОЛ и воспаления, которые являются одним из механизмов повреждающего действия гипергликемии [15]. Воспалительная реакция в зоне инфаркта может способствовать постинфарктной дилатации камер сердца и развитию сердечной недостаточности [12, 15]. Гиперактивация ПОЛ с развитием оксидативного стресса играет ключевую роль в постреперфузионном повреждении миокарда [16], неблагоприятном течении постинфарктного ремоделирования ЛЖ и ХСН. Механизмы неблагоприятного действия продуктов ПОЛ включают прямое повреждающее действие на миокард, а также опосредованное активацией провоспалительных механизмов. Уровень СРБ является мощным предиктором смерти при ОИМ и независимым предиктором систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [17]. При анализе литературы нам не удалось найти клинических исследований, оценивающих значение отдельных маркеров активности ПОЛ в отношении госпитального и отдаленного прогноза ОИМ. В отдельных работах доказано, что концентрация в крови ТБК-АП ассоциирована с функциональным классом тяжести ХСН [6].

Еще одним маркером неблагоприятного исхода ОИМ являлось повышение концентрации С-пептида в 1-е и 7-е сут заболевания. Как известно, уровень С-пептида считается одним из маркеров ИР, поскольку отражает компенсаторное нарастание выработки инсулина вследствие нарушения чувствительности клеточных рецепторов к действию инсулина. Инсулинорезистентность является характерным состоянием для больных ОИМ и связана главным образом со стрессовым выбросом катехоламинов [18]. С одной стороны, степень ИР зависит от выраженности стресса, т.е. от тяжести клинических проявлений ОИМ. С другой стороны, ИР ухудшает течение ОИМ, поскольку нарушает поступление глюкозы в миокард и снижает его энергообеспечение, индуцируя окислительные и воспалительные изменения в клетках [19]. Как следствие, происходит усугубление недостаточности коронарного кровотока и повреждение кардиомиоцитов [20]. Исследования показывают, что наличие ИР ассоциировано с неблагоприятным течением госпитально-

го и отдаленного периода ОИМ, с высокой частотой развития ХСН и коронарных событий [18]. В качестве предиктора неблагоприятного прогноза ОИМ показано значение индексов НОМА и QUICKI [15, 18].

Выводы

1. При ОИМ у больных с СД-2 и без диабета развиваются инсулинорезистентность, активация процессов ПОЛ и воспаления, которые персистируют на протяжении 6-месячного периода. Указанные отклонения в большей степени выражены у пациентов, перенесших ОИМ на фоне СД-2.

2. Выполнение интенсивного контроля гликемии посредством инфузионной инсулинотерапии в острый период ИМ способствует подавлению процессов перекисного окисления липидов и улучшает госпитальный исход.

3. Предикторами неблагоприятного госпитального прогноза ОИМ для больных с СД-2 и без диабета служат уровень глюкозы крови выше 10 ммоль/л при поступлении и повышение уровня С-пептида на 1-е сут; предикторами неблагоприятного 6-месячного прогноза служат повышение уровня С-пептида на 1-е и 7-е сут, вч-СРБ – на 1-е сут и диеновых конъюгатов – на 7-е сут ОИМ.

Литература

1. *Сергейкина Р.В., Ляшенко Г.Н., Шоенко Н.П. и др.* Особенности течения инфаркта миокарда у больных, страдающих сахарным диабетом // Медицина неотложных состояний. 2006. № 3 (4). С. 52.
2. *Arnold S.V., Lipska K.J., Li Y. et al.* Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.* 2014. Oct. Vol. 168 (4). P. 466–470. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.023.
3. *Koichi T., Minako K., Tsutomu T.* Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations // *Heart.* 2012. V. 98. P. 848–854. doi:10.1136/heartjnl-2012-301629.
4. *Hoebers L., Claessen B., Woudstra P. et al.* Long-term mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in patients with insulin-treated versus non-insulin-treated diabetes mellitus // *EuroIntervention.* 2014. May. V. 10 (1). P. 90–96. doi: 10.4244/EIJV10I1A15.
5. *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview // *Lancet.* 2000. Mar. 355 (4). P. 773–778.
6. *Ansley D., Wang B.* Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart // *J. Pathol.* 2013. Jan. V. 229 (2). P. 232–241. doi: 10.1002/path.4113.
7. *Rodrigues B., Mendrot D., Figueroa T. et al.* Short-term diabetes attenuates left ventricular dysfunction and mortality rates after myocardial infarction in rodents // *Clinics (Sao Paulo).* 2011. Aug. V. 66 (8). P. 1437–1442. doi: 10.1590/S1807-59322011000800022.

8. *Robbins M., Topol E.J.* Inflammation in acute coronary syndromes // *Acute coronary syndromes*. 2nd ed. N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001. P. 1–31.
9. *Duarte D.R., Minicucci M.F., Azevedo P.S. et al.* The Role of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Ventricular Remodeling Induced by Tobacco Smoke Exposure after Myocardial Infarction // *Clinics (Sao Paulo)*. 2009. Jul. V. 64 (7). P. 691–697. doi: 10.1590/S1807-59322009000700014.
10. *Wagner G.S., Freye C., Palmari S. et al.* The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size // *Circulation*. 1982. V. 65. P. 342–347.
11. *Федотова А.И., Катков В.А., Максимов И.В., Марков В.А.* Опыт применения протокола инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом // *Сиб. мед. журн.* 2011. Т. 4, № 26 (2). С. 132–135.
12. *Федотова А.И., Максимов И.В., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Марков В.А.* Состояние перекисного окисления липидов и уровень свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при проведении инсулинотерапии и интенсивного гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. № 2. С. 25–30.
13. *Krentz A.J.* Type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: do they share common antecedents? // *Circulation*. 2003. V. 108. P. 1527–1532. doi: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32.
14. *Suleiman M., Aronson D., Reisner S.A. et al.* Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Med.* 2003. V. 115. P. 695–701.
15. *Frangogiannis N.G.* The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities // *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2014. V. 63, № 3. P. 185–195. doi: 10.1097/FJC.0000000000000003.
16. *Rodrigo R., Prieto J.C., Castillo R.* Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications // *Clinical Science*. 2013. V. 124. P. 1–15. doi: 10.1042/CS20110663.
17. *Runnman E.M., Lamp S.T., Weiss J.N.* Enhanced utilization of exogenous glucose improves cardiac function in hypoxic rabbit ventricle without increasing total glycolytic flux // *J. Clin. Invest.* 1990. V. 86. P. 1222–1233.
18. *Мутьковская Н.П., Данилова Л.И., Статкевич Т.В. и др.* Гипергликемия в остром периоде инфаркта миокарда // *Медицинский журнал*. 2009. № 4. С. 67–70.
19. *Каретникова В.Н.* Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2010. 47 с.
20. *Еленская Т.С.* Клиническое и прогностическое значение показателей инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2012. 21 с.

Поступила в редакцию 27.08.2015 г.

Утверждена к печати 09.09.2015 г.

Федотова Алевтина Игоревна (✉) – аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Максимов Иван Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Реброва Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Гусакова Анна Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Суслова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Марков Валентин Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии; зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

✉ **Федотова Алевтина Игоревна**, e-mail: aish-co@mail.ru

THE EFFECT OF INTENSIVE GLYCEMIC CONTROL ON THE FACTORS DETERMINING PREDICTION COMPLICATIONS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Fedotova A.I.¹, Vorozhtsova I.N.^{1,2}, Maksimov I.V.^{1,2}, Rebrova T.Yu.², Afanasiev S.A.², Gusakova A.M.², Suslova T.Ye.², Markov V.A.^{1,2}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. To determine predictors of complications of myocardial infarction (MI) in patients with type 2 diabetes (2TDM) and its value of intensive glycemic control during insulin infusion.

Methods. The study included 112 patients with MI and 2TDM at first day of hospital admission with blood glucose level above 7.8 mmol/l. Prognosis of combined study endpoint included the death and major complications of MI for the hospital and long-term (6-month) stages. The statistical analysis was performed (Statistica 6.0 for Windows). The predictive value was assessed with ROC-curves analysis method.

Results. Intensive glycemic control with insulin infusion reduced the activity of lipid peroxidation and improve prediction of study endpoint. Predictors of adverse hospital prognosis of MI in association with type 2 diabetes were hyperglycemia on admission above 10 mmol/l, and increase of C-peptide. The increase of C-peptide in the 1st and 7th day, hs-CRP on day 1, diene conjugates on the 7th day and glucose level on admission above 8.9 mmol/l (patients without 2TDM) and 14.3 mmol/l (patients with 2TDM) had the 6-month predictive value.

Conclusion. The strict achievement of the target level of glucose in acute MI improves its prognosis at the hospital and at a 6-month prospective study.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, intensive glucose control, complications prognosis of myocardial infarction.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 91–99

References

1. Sergeikina R.V., Lyashenko G.N., Shoenko N.P. et al. Osobennosti techeniya infarkta miokarda u bolnih, stradauschih sahnim diabetom [Features of the course of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy – The Medicine of Emergency*, 2006, vol. 3, no. 4, pp. 52 (in Russian).
2. Arnold S.V., Lipska K.J., Li Y. et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.*, 2014, vol. 168, no. 4, pp. 466–470. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.023.
3. Koichi T., Minako K., Tsutomu T. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. *Heart*, 2012, vol. 98, pp. 848–854. doi:10.1136/heartjnl-2012-301629.
4. Hoebbers L., Claessen B., Woudstra P. et al. Long-term mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in patients with insulin-treated versus non-insulin-treated diabetes mellitus. *EuroIntervention*, 2014, vol. 10, no. 1, pp. 90–96. doi: 10.4244/EIJV10I1A15
5. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000, vol. 355, no. 4, pp. 773–778.
6. Ansley D., Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart. *J. Pathol.*, 2013, vol. 229, no. 2, pp. 232–241. doi: 10.1002/path.4113
7. Rodrigues B., Mendrot D., Figueroa T. et al. Short-term diabetes attenuates left ventricular dysfunction and mortality rates after myocardial infarction in rodents. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, vol. 66, no. 8, pp. 1437–1442. doi: 10.1590/S1807-59322011000800022
8. Robbins M., Topol E.J. Inflammation in acute coronary syndromes. *Acute coronary syndromes*. E.J. Topol. 2nd ed. N.Y., Marcel Dekker Inc., 2001, pp. 1–31.
9. Duarte D.R., Minicucci M.F., Azevedo P.S. et al. The role of oxidative stress and lipid peroxidation in ventricular remodeling induced by tobacco smoke exposure after myocardial infarction. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009, vol. 64, no. 7, pp. 691–697. doi: 10.1590/S1807-59322009000700014.
10. Wagner G.S., Freye C., Palmari S. et al. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. *Circulation*, 1982, vol. 65, pp. 342–347.

11. Fedotova A.I., Katkov V.A., Maksimov I.V., Markov V.A. Opyt primeneniya protokola infuzionnoy insulinoterapii v ostrom periode infarkta miokarda u pacientov s saharnim diabetom [The experience of insulin infusion treatment diabetes mellitus patients with acute myocardial infarction]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) – Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2011, vol. 26, no. 2, pp. 132–135 (in Russian).
12. Fedotova A.I., Maksimov I.V., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Markov V.A. Sostoyanie perekisnogo okisleniya lipidov i uroven svobodnih zhirnyh kislot u pacientov s saharnim diabetom 2 tipa pri provedenii intensivnogo glikemicheskogo kontrolya v ostrom periode infarkta miokarda [The status of lipid peroxidation and the level of free fatty acids in patients with type 2 diabetes mellitus with insulin therapy and intensive glycemic control in the acute period of myocardial infarction]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2015, no. 2, pp. 25–30 (in Russian).
13. Krentz A.J. Type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: do they share common antecedents? *Circulation*, 2003, vol. 108, pp. 1527–1532. doi: 10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32
14. Suleiman M., Aronson D., Reisner S.A. et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Med.*, 2003, vol. 115, pp. 695–701.
15. Frangogiannis N.G. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2014, vol. 63, no. 3, pp. 185–195. doi: 10.1097/FJC.0000000000000003.
16. Rodrigo R., Prieto J.C., Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clinical Science*, 2013, vol. 124, pp. 1–15. doi: 10.1042/CS20110663
17. Runnman E.M., Lamp S.T., Weiss J.N. Enhanced utilization of exogenous glucose improves cardiac function in hypoxic rabbit ventricle without increasing total glycolytic flux. *J. Clin. Invest.*, 1990, vol. 86, pp. 1222–1233.
18. Mitkovskaya N.P., Danilova L.I., Statkevich T.V. et al. Giperglikemiya v ostrom periode infarkta miokarda [Hyperglycemia in the acute period of myocardial infarction]. *Meditsinskiy Zhurnal – Medical Journal*, 2009, no. 4, pp. 67–70 (in Russian).
19. Karetnikova V.N. *Markyori neblagopriyatnogo prognoza u bolnyh ostrim infarktom miokarda s podjomom segmenta ST v sochetanii s narusheniyami uglevodnogo obmena*. Avtoref. Dis. dokt. med. nauk [Markers of poor prognosis in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction in combination with disorders of carbohydrate metabolism. Author. Diss. Dr. med. sci.]. Kemerovo, 2010. 47 p. (in Russian).
20. Yelenskaya T.S. *Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie pokazateley insulinorezistentnosti u bolnyh infarktom miokarda s podjomom segmenta ST*. Avtoref. Dis. kand. med. nauk [Clinical and prognostic value of measures of insulin resistance in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Author. Dis. cand. med. sci.]. Novosibirsk, 2012. 21 p. (in Russian).

Fedotova Alevtina I. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vorozhtsova Irina N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Maksimov Ivan V., Siberian State Medical University, Tomsk; Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Rebrova Tatiana Yu., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Afanasiev Sergey A., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Gusakova Anna M., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Suslova Tatiana Ye., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Markov Valentin A., Siberian State Medical University, Tomsk; Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Fedotova Alevtina I.**, e-mail: aish-co@mail.ru