 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**СКИБЧИК ВАСИЛЬ АНТОНОВИЧ**

УДК: 616.127-005.8-06:616.379-008.65)-092-036-08+313.001.57:616-037-06

**ІНФАРКТ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА**

**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ:**

**ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферет дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті

імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий консультант доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України **НЕТЯЖЕНКО Василь Захарович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **МАНЬКОВСЬКИЙ Борис Микитович,** Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу профілактики та лікування цукрового діабету

доктор медичних наук, професор **СВІЩЕНКО Євгенія Петрівна**, Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” АМН України, м. Київ, завідувач відділу гіпертонічної хвороби

доктор медичних наук, професор **ЄНА Лариса Михайлівна,** Інститут геронтології АМН України, м. Київ, завідувач відділу клінічної і епідеміологічної кардіології

Захист відбудеться “19“ червня 2008 р. о 1400 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.003.08 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця за адресою: 01601, м. Київ, проспект Перемоги, 34.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (01057, м. Київ, вулиця Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий “ 16“ червня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент Т. Й. Мальчевська

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** В Україні серцево-судинна захворюваність та смертність, зокрема, від ішемічної хвороби серця (ІХС) продовжує зростати (В.М. Коваленко, 2004; В.З. Нетяженко, 2005). Найбільший приріст частоти виникнення ІХС припадає на її гострі форми, особливо у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, який є важливим незалежним фактором ризику розвитку ІМ і смерті від нього. ЦД асоціюється з більшою госпітальною летальністю, високою загальною смертністю як у перші 30 діб після перенесеного ІМ, так і в наступні 1-5 років (К.М. Амосова, 2001; K. Franklin et al. 2004; J.R. Timmer et al., 2005; A. Kapur, R. De Palma, 2007). Все це зумовлює високу актуальність проблеми ІМ, поєднаного із ЦД, як для окремої особи, так і суспільства загалом. Вона не втратить своєї актуальності і впродовж наступних десятиліть, зважаючи на наростаючі світові темпи поширення ЦД 2 типу (P. Zimmet et al., 2003; S. Wild et al., 2004; L. Ryden et al., 2007).

В даний час досягнуті значні успіхи у вивченні патофізіології ЦД 2 типу та розумінні його несприятливого впливу на розвиток атеросклерозу, ІХС та ІМ з позицій пануючої сьогодні концепції «сумарного ризику». (Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко, 2001; Л.М. Ена и др., 2006; Б.Н. Маньковский, 2006; B. Buse et al., 2007). Згідно неї поєднання декількох факторів ризику сприяє інтенсивнішому ушкодженню судинної стінки і стрімкому розвитку фатальних судинних ускладнень при ЦД (P. Caede et al., 2003; R.V Nesto, 2004; S. M. Donahoe et al., 2007). Водночас багато питань залишаються нез’ясованими (R.V. Nesto et al., 2004; L. Monnier et al., 2006). Зокрема, актуальним є встановлення особливостей зв’язків між окремими патогенетичними механізмами прискореного атерогенезу, що дозволить розширити можливості терапевтичного впливу на ці процеси. Сьогодні немає й одностайної думки щодо ролі інсулінорезистентності, лептинемії, порушень вуглеводного, жирового, пуринового та ліпідного обміну, системного запалення, метаболізму оксиду азоту та оксидативного стресу в розвитку, дестабілізації атеросклеротичного процесу та подальшого виникнення ІМ у хворих на ЦД **(**A Ceriello, Motz E., 2004; А.С. Аметов и др., 2005;. Brennan et al., 2007). Недостатньо вивчені взаємозв’язки цих чинників із ліпідними порушеннями. Не визначено вплив кожного окремого патогенетичного маркеру на клінічний перебіг та виникнення ускладнень у цих хворих.

Інсулінорезистентність негативно впливає на ліпідний та вуглеводний обмін, відіграє суттєву роль в механізмах системного запалення, метаболізмі оксиду азоту, оксидативному стресі та процесах судинного ремоделювання і тим самим бере безпосередню участь в основних патогенетичних ланках ураження артерій при ІХС (C. Kragelund et al., 2004; И.Л. Телкова др., 2006). Однак, значення ІР у патогенезі розвитку гострого ІМ та його перебігу на даний час до кінця не встановлене.

Роль оксиду азоту (NO) в патофізіології серцево-судинних захворювань, зокрема, при судинному ремоделюванні з наступним розвитком ІХС та ІМ всебічно вивчається (А.А. Мойбенко, 2005; О.М. Драпкина и др., 2005). Однак, до цього часу не має єдиної думки науковців щодо окремих ланок метаболізму NO в організмі хворих з гострим коронарним синдромом.

Пацієнти з гострим ІМ і супутнім ЦД 2 типу (раніше діагностованим або вперше виявленим) мають високий ризик розвитку ускладнень (W.L. Lee et al., 2000; K. Malmberg et al., 2005). Тому вивчення особливостей клінічного перебігу ІМ на тлі ЦД 2 типу та встановлення предикторів ускладненьмає важливе значення для покращання прогнозу в цих пацієнтів.

Потребують уточнення діагностичні критерії гіперглікемії першої доби ІМ (P. Deedwania et al., 2008), поширеність якої згідно епідеміологічних досліджень у пацієнтів з ІМ становить від 25% до 50% і більше (N.N. Wahab et al., 2002). Залежно від її вираженості однорічна смертність зростає від 7% до 46%   
(M. Kosiborod et al., 2005). Вимагають удосконалення диференційовані підходи до корекції порушень вуглеводного обміну у хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу при виявленні в них інсулінорезистентності та гіпертригліцеридемії (A. Tenerz et al., 2003; L. Visser et al., 2005; R. Lautamäki еt al., 2006). Це дозволить суттєво знизити ризик ускладненого перебігу ІМ та покращити віддалений прогноз (S.P. Johnsen et al., 2006; C. Weston et al., 2007). Вирішенню зазначених проблем і присвячена дана робота.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив професійних шкідливостей на клінічний перебіг, систему імунітету, зсідання крові і фібриноліз у хворих із гострими формами ішемічної хвороби серця працездатного віку» (№ держреєстрації 0101U009230) і Проблемної комісії «Кардіологія і ревматологія» МОЗ та АМН України (протокол засідання № 6 від 10.06.2005 р.).

**Мета дослідження.**

На основі вивчення патогенетичних механізмів, особливостей клінічного перебігу удосконалити діагностику та лікування ускладнених форм ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу, та встановити їх найбільш значущі прогностичні фактори.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити особливості порушення вуглеводного обміну, діагностичну й прогностичну роль глікозильованого гемоглобіну у хворих на ІМ із супутнім ЦД   
   2 типу.
2. З’ясувати стан ліпідного обміну у хворих на ІМ і ЦД 2 типу, його взаємозв’язок із вуглеводним обміном, артеріальною гіпертензією, ожирінням, статтю та віком.
3. Встановити зв’язок інсулінорезистентності та лептинемії з ліпідним, вуглеводним, пуриновим обміном, системним запаленням, метаболізмом оксиду азоту та оксидативним стресом, визначити їх вплив на клінічний перебіг ІМ і ЦД 2 типу.
4. Вивчити роль системи генерації оксиду азоту, системного запалення, оксидативного стресу в патогенезі ІМ при супутньому ЦД 2 типу, встановити їх взаємозв’язок із ліпідним та вуглеводним обміном.
5. Дослідити частоту виявлення ЦД 2 типу у хворих на ІМ залежно від статі та віку.
6. Виявити особливості клінічного перебігу ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу.
7. Оцінити клінічну ефективність комбінованої терапії інсуліном із метформіном при корекції порушень вуглеводного обміну у хворих на ІМ і ЦД   
   2 типу з інсулінорезистентністю.
8. Опрацювати спосіб корекції гіпертригліцеридемії статинами у поєднанні із препаратом омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω3-ПНЖК) у хворих на ІМ і ЦД 2 типу із порушеною функцією печінки.
9. Визначити найбільш значущі прогностичні фактори виникнення ускладненого перебігу ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу, а також ранньої постінфарктної стенокардії та застійної серцевої недостатності (СН).

**Об’єкт дослідження.** Гострий ІМ за наявності супутнього ЦД 2 типу.

**Предмет дослідження.** Динаміка показників ліпідного, вуглеводного, жирового та пуринового обміну, системного імунного запалення, метаболізму оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, їх взаємозв’язки та. клініко-анамнестичні, лікувальні, прогностичні підходи у хворих на ІМ і ЦД 2 типу.

**Методи дослідження.** Вивчення стану вуглеводного та жирового обміну включало визначення глікозильованого гемоглобіну (НbА1С) спектрофотометричним, глікемії – глюкозооксидантним, інсуліну, С-пептиду, лептину – імуноферментним методами. Дослідження показників оксидативного стресу: активність перекисного окислення (ПОЛ) та антиоксидантної системи (церулоплазмін, глутатіон відновлений, малоновий діальдегід, дієнові кон’югати плазми та еритроцитів, антиоксидантна активність плазми та еритроцитів); стану пуринового обміну (сечова кислота плазми); функції печінки (γ-глютамілтранспептидаза) проводилось спектрофотометричним методом. Визначення показників системного запалення (фактору некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-4, С-реактивного білка) та метаболізму оксиду азоту (загальний оксид азоту) – імуноферментним методом. Стан ліпідного спектру крові (загальний холестерин, холестерин високої, низької та дуже низької густини, тригліцериди, хіломікрони) визначали ферментативним, аполіпопротеїн-А1 та аполіпопротеїн-В – імунотурбідиметричним методами. Використовували статистичний (ретроспективний аналіз даних карт стаціонарних хворих і протоколів розтинів), загальноклінічні (анамнез, об’єктивне дослідження, антропометричні виміри (ріст, вага, об’єм талії та стегон) та інструментальні методи (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), ультразвукове дослідження печінки). Для аналізу отриманих результатів і створення багатофакторних програм прогнозування – математичні та статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі проведеного наукового дослідження:

* встановлено роль комплексу порушень вуглеводного, ліпідного, пуринового та жирового обміну, системного запалення, метаболізму оксиду азоту та оксидативного стресу в патогенезі ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу;
* розкрито патогенетичне значення інсулінорезистентності, її взаємозв’язків із дисліпідемією, оксидативним стресом, системним запаленням та метаболізмом оксиду азоту у прогнозуванні ускладненого перебігу ІМ із ЦД 2 типу;
* доведено, що рівень НbА1С більше 10% свідчить про вираженість атерогенних змін ліпідного спектру крові у хворих на ІМ і ЦД 2 типу;
* запропоновано використання тесту на НbА1С у першу добу ІМ із метою диференціації транзиторної «стресової» гіперглікемії та вперше виявленого ЦД 2 типу;
* опрацьовано новий підхід до фармакотерапії інсулінорезистентності у хворих на ІМ і ЦД 2 типу за допомогою комбінації інсуліну з метформіном;
* розроблено та апробовано спосіб корекції гіпертригліцеридемії у хворих на ІМ із ЦД 2 типу з порушеною функцією печінки шляхом поєднаного застосування симвастатину з ω3-ПНЖК;
* встановлено п’ять незалежних найбільш значущих предикторів ускладненого перебігу ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу: рівень креатиніну понад 0,14 ммоль/л, вміст церулоплазміну понад 500 мг/л, індекс інсулінорезистентності MсAuley менше   
  7,0 ум.од, фракція викиду менше 45%, вік більше 55 років та визначено найважливіші прогностичні фактори ранньої постінфарктної стенокардії і розвитку застійної СН.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Запропоновано використовувати у першу добу гострого ІМ тест на вміст НbА1С, результати якого дозволяють відокремити «стресову» гіперглікемію від недіагностованих ЦД 2 типу та порушення толерантності до глюкози (ПТГ).

Розроблено індекс ХС ЛПНГ×ТГ, що є критерієм порушень одночасно холестеринового і тригліцеридного обміну. Величина індексу нижче 4,3 од свідчить про ефективність медикаментозної корекції дисліпідемії у хворих на ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу.

Впроваджено у практику спосіб корекції гіпертригліцеридемії у хворих на ІМ і ЦД 2 типу з порушеною функцією печінки шляхом застосування симвастатину у поєднанні омега – ω3-ПНЖК.

Запропоновано критерії та схеми для диференційованої фармакотерапії хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу залежно від наявності чи відсутності інсулінорезистентності.

Визначені прогностичні фактори, які доцільно використовувати для виділення груп високого ризику виникнення ускладнень ІМ, поєднаного із ЦД.

Згідно результатів проведеного дослідження у співавторстві видано   
2 навчальні посібники: «Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних захворювань у роботі сімейного лікаря» (Київ, 2003) та «Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті» (Львів, 2005), методичні рекомендації із грифом МОЗ України «Атеросклероз: причини виникнення, патогенез, клінічні прояви та методи лікування» (Київ, 2003). Отримано 4 патенти: деклараційний патент України на винахід «Спосіб лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q» (Україна 42437 А, 22.02.2001); деклараційний патент України на винахід «Пристрій для експрес – некропсії серця» (Україна 64293 А, 16.02.2004); деклараційний патент України на винахід «Застосування способу визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (НbА1С) як способу діагностики вперше виявленого цукрового діабету ІІ типу у хворих з гострим інфарктом міокарда» (Україна 68218 А, 15.07.2004); деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб лікування дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда, які мають порушену функцію печінки» (Україна 6149, 15.04.2005).

**Результати роботи впроваджені** у практику клінічної лікарні Львівської залізниці, Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру, міської клінічної комунальної лікарні швидкої медичної допомоги та міської клінічної лікарні № 8 м. Львова, Волинської обласної клінічної лікарні, Луцької міської клінічної лікарні, міської клінічної багатопрофільної лікарні № 1 та міської поліклініки № 12 м. Луганська, Тернопільської обласної клінічної лікарні та комунальної міської лікарні № 2, Івано-Франківського обласного кардіологічного диспансеру, Мукачівської, Стрийської, Хустської, Яворівської центральних районних лікарень; у навчальний процес кафедр: сімейної медицини, клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації ЛНМУ імені Данила Галицького; кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; факультетської терапії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; внутрішньої медицини з курсом сестринської справи Івано-Франківського державного медичного університету; сімейної медицини ФПО Ужгородського національного університету; загальної практики, сімейної медицини, поліклінічної справи з курсом ЛФК Луганського державного медуніверситету; пропедевтики внутрішніх хвороб Донецького національного медуніверситету імені М. Горького.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно визначено тему роботи, проведений літературний та патентний пошук, розроблена програма та методологія дослідження. Самостійно проведено ретроспективний аналіз даних карт стаціонарних хворих, виконано всю клінічну частину, що включала добір хворих, огляд, об’єктивне обстеження, аналіз результатів інструментально-лабораторних досліджень. Дисертантом особисто розроблено способи корекції дисліпідемії (гіпертригліцеридемії), інсулінорезистентності у хворих на ІМ і ЦД 2 типу. Автор брав безпосередню участь у розробці, підготовці, оформленні та отриманні деклараційних патентів, навчальних посібників, методичних рекомендацій. Здобувачем особисто сформована й проаналізована комп’ютерна база даних, розроблена оригінальна система різнобічного статистичного аналізу та проведено узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації, проведена підготовка наукових даних до публікацій, написані всі розділи дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи викладені у вигляді доповідей на наступних конференціях, з’їздах, симпозіумах: VІ Конгрес кардіологів України (Київ, 2000), І з’їзд сімейних лікарів України (Львів, 2001), 18th European Congress of the International Socety of Non-Invasive Cardiology (Краків, 2001), науково-практична конференція «Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів» (Київ, 2001); пленум правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів «Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії» (Київ, 2001); науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної фармакології в практиці лікаря внутрішньої медицини» (Львів, 2002); ІІ міжнародна наукова конференція «Мікроциркуляція та її вікові зміни» (Київ, 2002); науково-практична конференція «Профілактика і лікування артеріальної гіпертонії в рамках реалізації національної програми» (Київ, 2002); науково-практична конференція «Артериальная гипертония и ассоциированная сосудистая патология (гериатрические аспекты)» (Київ, 2002); всеукраїнська науково-практична конференція «Сімейна медицина – досягнення і перспективи» (Київ-Харків, 2002); науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові напрямки в діагностиці, лікуванні і профілактиці артеріальної гіпертензії та її ускладнень» (Харків, 2002); Пленум Асоціації ендокринологів України «Актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної ендокринології» (Львів, 2003); науково-практична конференція «Новітні досягнення в діагностиці та лікуванні захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2003); Конгрес асоціації кардіологів країн СНД «Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии»   
(Санкт-Петербург, 2003); Пленум правління українського наукового товариства кардіологів «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень» (Київ, 2003); міжнародна науково-практична конференція «Управління і первинна медико-санітарна допомога» (Ужгород, 2003); 5-th International Congress on Coronary Artery Disease «From Prevention to Intervention – ICCAD» (Флоренція, 2003); XV з’їзд терапевтів України (Київ, 2004); I Українська конференція з міжнародною участю «Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування»   
(Київ, 2004); Всеукраїнська науково-практична конференція «Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої» (Харків, 2004); VII Національний Конгрес кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004); Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес «Ліки та життя» (Київ, 2005), І Національний конгрес лікарів внутрішньої медицини (Київ, 2005); ІV Національний конгрес геронтологів і геріатрів України (Київ, 2005); українська науково-практична конференція «Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії» (Київ, 2006); VIII, ІХ, Х та ХІ Конгреси світової федерації українських лікарських товариств (Луганськ, 2002; Чернівці, 2004; Київ, 2005; Полтава, 2006); об’єднаний Пленум правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України «Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань» (Київ, 2006).

Апробація дисертації відбулась на спільному засіданні кафедр сімейної медицини та клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 139 від 24.01.2008) та на засіданні апробаційної вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Загальні питання внутрішніх хвороб» (протокол № 107 від 21.02.2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 69 наукових праць, з них – 41 стаття (36 – у виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – в інших виданнях),   
21 тезу у матеріалах конгресів, з’їздів, конференцій, у тому числі 4 – у закордонних виданнях. Отримано 4 патенти, видано 1 методичні рекомендації і 2 навчальні посібники із грифом МОЗ України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 360 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису методик дослідження, 7 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік джерел літератури містить 648 найменувань, з яких кирилицею – 237, латиницею – 411 (64 сторінки). Робота ілюстрована 19 рисунками та 59 таблицями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Для вивчення предикторів виникнення ІМ, його клінічного перебігу, поширеності ускладнень залежно від статі та віку протягом 2001-2007 рр. обстежено 356 пацієнтів (168 жінок і 188 чоловіків) з діагнозом гострий ІМ і ЦД 2 типу та 122 особи (88 чоловіків та 34 жінки) з ІМ без ЦД 2 типу.

Для створення диференційованих програм прогнозування перебігу ІМ та виділення предикторів ризику виникнення ускладнень на стаціонарному етапі лікування хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 проведено аналіз бази даних у виборці з 223 пацієнтів віком від 43 до 86 років (середній вік 61,3±0,70 років), з яких 132 чоловіків (59,2%) (середній вік 58,8±0,91 років) та 91 жінок (40,1%) (середній вік 64,2±0,94 років).

З метою вивчення частоти виявлення ЦД 2 типу, статевих і вікових особливостей, госпітальної летальності та причин смерті у хворих на ІМ проведено дослідження, що включало ретроспективний статистичний аналіз даних 1593 карт стаціонарних хворих та 181 протоколів розтинів осіб, які із січня 2001 р. до листопада 2003 р. перебували на лікуванні в інфарктному відділенні клінічної комунальної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб (20 чоловіків та   
5 жінок) віком 42-65 років (середній вік 56,2±1,1 років). У дослідження не включались пацієнти на гострий ІМ із супутнім ЦД 1 типу.

Діагноз Q-ІМ встановлювали на основі клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріїв у відповідності до вимог Європейського Товариства кардіологів (2003) щодо визначення і лікування гострого ІМ із підйомом сегмента ST; діагноз не Q-IM – відповідно до вимог Керівництва Європейського Товариства кардіологів (2002), діагноз ЦД 2 типу – на основі анамнестичних даних та у випадках неодноразового виявлення рівня глюкози в плазмі крові натще 7,0 ммоль/л і вище (ВООЗ, 1999).

Програма дослідження включала збір паспортних, антропометричних даних, з’ясування факторів ризику, особливостей розвитку та клінічного перебігу захворювання, проведення лабораторних та інструментальних обстежень, вивчення стану ліпідного, вуглеводного, жирового, пуринового обміну, системного імунного запалення, метаболізму оксиду азоту, ПОЛ та антиоксидантного захисту, ЕКГ, ЕхоКГ. Забір венозної крові проводився у пацієнтів натще в 1-у та 21-у доби ІМ та через 3 місяці. Дослідження здійснювали на біохімічному аналізаторі ФП-901 (Фінляндія), спектрофотометрі СФ-46 та апараті для електрофорезу ЭПАУ-20-50.

Оцінку станувуглеводного обміну здійснювали шляхом визначення рівня глюкози у капілярній крові за допомогою глюкозооксидантного методу натще й декілька разів впродовж доби (глікемічний профіль), а також рівня глюкози у плазмі крові. У хворих визначали вміст у крові НbА1С за Gabbay K.H. et al. (1979, реактиви фірми Lachema) та іонообмінної спектрофотометрії за методикою набору реактивів фірми «DAC-SpectroMed S.R.L» (Moldova). У підгострий період ІМ серед хворих із проміжним рівнем НbА1С (6,8-8,0%) проводили тест із 75 г глюкози. За його результатами констатували ПТГ при рівні глюкози у плазмі ≥7,8 ммоль/л і <11,1 ммоль/л через 2 години після навантаження, достовірний ЦД 2 типу – при її концентрації понад 11,1 ммоль/л (ВООЗ,1999). Рівень С-пептиду (нг/мл) визначали за допомогою набору реактивів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина).

Для встановлення інсулінорезистентності (ІР) визначали рівень імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще з використанням реактивів фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина) та обчислювали загальноприйняті індекси, що характеризують ІР: а) індекс HOMA (інсулін сироватки натще (мклОД/мл)×глюкоза крові натще (ммоль/л)/22,5; б) індекс QUICKI (1/log інсуліну (мклОД/мл)+log глюкози (мг/дл); в) індекс McAuley(EXP (2,63–0,28×LN (інсуліну натще [мклОд/мл]))–0,31×LN (тригліцериди[ммоль/л]); г) індекс Caro (глюкоза (ммоль/л )/інсулін (мклОд/мл));   
д) індекс Bennetta 1/LN (глюкоза (ммоль/л)×інсулін (мклОд/мл).

Стан ліпідного обміну досліджували шляхом визначення рівнів загального холестерину (ЗХС) за C.C. Allain et al. (1974, в модифікації Labsystems, Finland), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) – в α-ліпопротеїдах, тригліцеридів (ТГ) – методом Fletcher (1968, в модифікації Lachema), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) та дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), коефіцієнту атерогенності (КА), ХС не-(ЛПВГ) – шляхом розрахунку: рівень   
ХС ЛПНГ – за формулою Фрідвальда (ХС ЛПНГ=ЗХС–(ХС ЛПВГ+ТГ/2,2) (ммоль/л)), КА – за формулою Клімова (КА=(ЗХС–ХС ЛПВГ)/(ХС ЛПВГ)),   
ХС не-(ЛПВГ)=ЗХС–ХС ЛПВГ (ммоль/л). Вміст аполіпопротеїнів А1 (апо-А) та   
В (апо-В) визначали імунотурбідиметричним методом (Orion Diagnostica (Фінляндія)).

Стан пуринового обміну оцінювали шляхом визначення вмісту у крові сечової кислоти за Marimont (1965) у модифікації А.М. Горячковского (1998). При вивченні жирового обміну в сироватці крові методом ELISA твердофазного імуноферментного аналізу визначали рівень лептину «DRG Instruments GmbH» (Німеччина).

Перекисне окислення ліпідів досліджували шляхом визначення рівня в крові малонового діальдегіду (МДА) за методом Е.Н. Коробейнікової (1989), дієнових кон’югат плазми (ДКп) та еритроцитів (ДКе) – методом І.Д. Стальної зі змінами за В.П. Верболовичем (1989). Стан системи антиоксидантного захисту – шляхом визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) методом Ревина в модифікації С.В. Бестужева і В.Г. Колб (1982), глутатіону відновленого (ГВ) в еритроцитах крові – методом Э. Батлер, О. Дюбон, Б. Келли, антиоксидантної активності плазми (АОАп) та еритроцитів (АОАе) – тіобарбітуровим методом на спектрофотометрі СФ-46.

Активність системного запалення оцінювали методом ELISA – твердофазного імуноферментного аналізу, яким визначали вміст у крові інтерлейкіну–4 (ІЛ-4) та фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) за допомогою моноклональних антитіл реактивів фірми «Diaclone» (Франція); С-реактивний білок (СРБ) «Diagnostic Automation Inc» (США) та загальний фібриноген (ЗФ) – методом Р.А. Рутберга (1961). Оцінку метаболізму оксиду азоту (NO) здійснювали шляхом визначення рівня в крові загального оксиду азоту (Total NO) з допомогою реактивів фірми «R&D Systems Inc» (США).

Для встановлення розладів функції печінки у хворих на ІМ та супутній ЦД 2 типу визначали активність γ-глютамілтранспептидази (γ-ГТП) (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1982).

В обстежених осіб вимірювали ріст, масу тіла, об’єм живота та стегон. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: маса тіла/ріст2 (кг/м2) та індекс абдомінального ожиріння (ІАО) (см) шляхом визначення відношення об’єму живота на рівні пупка до об’єму стегон на рівні великих вертлюгів стегнових кісток.

Ехокардіографічне дослідження проводили на ультразвуковому діагностичному апараті SIEMENS SONOLINE SL-1. Визначали кінцево-діастолічний та систолічний розмір (КДР, КСР) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ, розмір лівого передсердя і правого шлуночка, розраховували кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми (КДО, КСО) ЛШ. Фракцію викиду обчислювали за методом Simрson.

Таблиця 1

**Перелік проведених спеціальних методів дослідження хворих**

**на ІМ з і без ЦД 2 типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дослідження | Кон-троль | Хворі на ІМ і ЦД | Хворі на ІМ без ЦД |
| Ліпідний спектр крові :  а) ЗХС, ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ, ТГ, ХС ЛПДНГ;  б) апо-А, апо-В | 25  11 | 173  78 | 90  70 |
| Вуглеводний обмін:  а) НbА1С  б) Інсулін, С-пептид | 25  11 | 171  84 | 122  27 |
| Пуриновий обмін (сечова кислота) | 15 | 104 | 50 |
| Показники ПОЛ  а) МДА  б) ЦП | 15 | 120  74 | 90  70 |
| Показники запалення та метаболізму оксиду азоту (Total NO, ФНП-α, ІЛ-4) | 11 | 63 | 50 |
|  |  |  |  |
| Визначення СРБ | 11 | 90 | 48 |
| Жировий обмін (лептин) | 12 | 64 | 15 |
| Визначення γ-ГТП | 25 | 171 | 90 |
| Ехокардіографія | 25 | 196 | 90 |

Отримані результати обробляли за допомогою статистичних пакетів «Excel» і «STATISTICA 5.5». Параметричні дані подано у вигляді M±m (середніх значень показників та їх похибок) після перевірки на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували непарний t-критерій Стьюдента для неперервних величин і непараметричний критерій Манна-Уітні для рангових характеристик. При визначенні зв’язків між показниками використовували лінійний кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона (r), при порівнянні таблиць частот – точний критерій Фішера для таблиць 2х2 і *х2* для більших. Достовірними вважали відмінності при р<0,05. У ході прогнозування ускладнень ІМ (досягнення кінцевої точки) було проведено послідовний аналіз Вальда з виведенням кількісної характеристики у балах. Для тих ознак, які мали значущий зв’язок із досягненням комбінованої кінцевої точки принаймні в одній із груп порівняння, визначали міру інформативності Кульбака та виведенням відносного ризику (Relative risk, RR) події з 95% довірчим інтервалом. Для виявлення незалежних предикторів досягнення кінцевої точки і створення прогностичної моделі було проведено багатофакторний покроковий дискримінантний аналіз.

**Результати дослідження.**

У результаті ретроспективного аналізу даних 1593 карт стаціонарних хворих на гострий ІМ (611 (38,4%) жінок та 982 (61,6%) чоловіки) за трирічний період встановлено, що частка осіб із ЦД 2 типу становить 15,1%. При цьому у жінок із гострим ІМ супутній ЦД 2 типу виявляється майже у двічі частіше, ніж у чоловіків (відповідно у 20,1% і 12,1%). Істотне зростання частоти виникнення ІМ на фоні ЦД   
2 типу зафіксовано у пацієнтів віком 45-60 років, незалежно від статі, найчастіше – серед осіб старших 50 років. У цьому віці ІМ і супутній ЦД 2 типу виявлено у 44 (26,2%) жінок, що у 1,3 рази більше ніж серед пацієнтів без ЦД (19,8%) (p>0,05), а у чоловіків – у 87 (46,2%) і 316 (36,5%) відповідно (р>0,05). Питома вага чоловіків віком 45-60 років з ІМ і ЦД 2 типу майже у 2 рази більша, ніж жінок (p<0,001). У подальшому частота хворих на ІМ і ЦД 2 типу зростає і при цьому суттєво збільшується частка жінок. Зокрема, у віковому періоді 61-75 років ІМ і ЦД 2 типу виявлено у 95 (56,5%) жінок і 78 (41,5%) чоловіків (p<0,01). У старечому віці (від 75 років) питома вага жінок із поєднаною патологією перевищує вдвічі таку у чоловіків (р<0,05).

**Госпітальна летальність** серед хворих на ІМ і ЦД 2 типу вдвічі вища, ніж без ЦД (відповідно 23,2% і 12,1%). Серед жінок вона становила 24,4%, у чоловіків досягала 22,0%, що майже вдвічі більше ніж у групах пацієнтів відповідної статі без ЦД (відповідно 14,1% і 10,8%; р<0,01). Найпоширенішою безпосередньою причиною смерті пацієнтів із ЦД 2 типу був кардіогенний шок (33,3% жінок і 34,6% чоловіків), який у більшості випадків ускладнював перебіг первинного трансмурального або циркулярного ІМ. Другою за частотою причиною смерті виявилась застійна СН (26,7% жінок і 23,1% чоловіків), яка виникала переважно у хворих із повторним ІМ та частими рецидивами лівошлуночкової недостатності при первинному ІМ.

**Аналіз клінічних проявів** у період маніфестації ІМ засвідчив, що у значної частини хворих виникала передінфарктна стенокардія та інші продромальні симптоми. У жінок, порівняно із чоловіками, фон, на якому розвинувся ІМ, був значно важчим. Зокрема, стенокардія напруження в анамнезі зазначалась у 61,3% жінок і 50,5% чоловіків (р<0,05), АГ – 91,1% і 73,4 % відповідно (р<0,001). Більше ніж у 30% хворих на ЦД 2 типу ІМ розвивався повторно. Повторний ІМ встановлено у 36,7% чоловіків та у 39,9% жінок, що достовірно перевищувало аналогічні показники у хворих без ЦД (26,8% та 31,5% відповідно; р<0,05). Саме в осіб із ЦД   
2 типу зазначено високу ймовірність розвитку повторного ІМ впродовж першого року. У жінок вона була вищою, ніж у чоловіків (41,7% та 36,2% відповідно; р>0,05). За даними проведеного дослідження, частка пацієнтів з ожирінням (ІМТ більше 30,0 кг/м2) серед хворих на ІМ і ЦД 2 типу становить 47,5%. Окрім того, у 40,0% осіб з ІМ і супутнім ЦД 2 типу виявлено надлишкову вагу. Серед жінок надлишкова вага й ожиріння спостерігались у 95,1% осіб, серед чоловіків – у 81,6% (p<0,001).

За даними клінічного спостереження у групі хворих із ЦД 2 типу ІМ вперше розвинувся у 60,1% жінок і 63,3% чоловіків. З них QS-ІМ спостерігався в 48,2% жінок і 44,7% чоловіків. Більше ніж у третини всіх хворих відмічали розвиток Q-ІМ, приблизно у кожного восьмого – ІМ без зубця Q (13,7% жінок і 13,3% чоловіків). Водночас, дуже складно, а іноді неможливо, визначити глибину ураження ІМ у хворих із супутнім ЦД через значну частку повторних ІМ. Аналіз локалізації вогнищ некрозу в міокарді загалом засвідчив відсутність істотної відмінності щодо розвитку ІМ по передній чи задній стінках ЛШ у чоловіків та жінок. Характерним було те, що у більшості хворих, незалежно від статі, зазначали одночасне ураження декількох стінок ЛШ. Виявлена особливість є свідченням поширеного, множинного ураження артерій у осіб із ЦД 2 типу, які тривалий час зазнають впливу гіперглікемії. Додатковим підтвердженням цього є частіший розвиток у них тромбоішемічного інсульту, як наслідку втягнення у процес інших судинних басейнів. Перенесений інсульт, переважно за ішемічним типом, встановлено у 11,9% чоловіків, що значно перевищувало відповідний показник у жінок 5,9% (p<0,05).

У 27,9% жінок і 19,1% чоловіків початок ІМ на фоні ЦД 2 типу був атиповим. Атипові прояви на початку ІМ відзначались частіше у жінок, ніж у чоловіків (p<0,05). Серед атипових форм переважав астматичний, малосимптомний, безбольовий варіанти дебюту ІМ. У більшості хворих на ЦД 2 типу було встановлено поєднання класичного ангінозного нападу і вираженого астматичного варіантів – 64,3% жінок та 52,1% чоловіків, p<0,05. Відсутність типового болю за грудиною у хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу зумовила те, що лише 72,0% жінок та 77,1% чоловіків були госпіталізовані у перший день розвитку хвороби.

Ризик розвитку ускладнень у хворих з ІМ значно підвищувався за умови наявності у них супутнього ЦД 2 типу. У хворих з ІМ і ЦД 2 типу частіше ніж у пацієнтів на ІМ без ЦД у дебюті захворювання виникала гостра лівошлуночкова недостатність – відповідно 57,9% і 40,9% осіб (р<0,01), переважно ІІ ступеня за Killip. Вона розвивалась у 1,9 рази частіше у пацієнтів із ІМ і ЦД 2 типу, ніж у недіабетичних хворих (р<0,002). У переважній більшості випадків гостра СН у подальшому трансформувалася у застійну СН, яка спостерігалась у кожного третього пацієнта з ІМ і ЦД 2 типу та лише у кожного шостого – без ЦД 2 типу (p<0,05). У частини пацієнтів прогресування застійної СН призводило до появи плеврального випоту, який частіше виявляли у хворих із ЦД 2 типу, ніж без діабету (11,8 % і 2,2 % відповідно; р<0,05), та виникнення гідроперикарду (4,2 % і 1,1 % відповідно; р<0,05). Аналіз виявлення низки ускладнень ІМ: загрозливих для життя аритмій – фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, пароксизмів надшлуночкової тахікардії, блокад ніжок пучка Гіса, рецидивів ІМ, постінфарктної стенокардії тощо, засвідчив відсутність значних відмінностей між цими показниками у хворих обох груп.

Оцінка стану **вуглеводного обміну** показала, що тривалість ЦД 2 типу у хворих на ІМ становила в середньому 7,5 років (від 1 до 30 років). Частка пацієнтів із тривалістю ЦД 2 типу до 5-ти років була високою і складала 53,4%, що є ще одним аргументом прискорення розвитку ІМ за наявності ЦД. Значно менше було пацієнтів, які мали в анамнезі ЦД 2 типу від 5-ти до 10-ти років та більше 10-ти років. Зокрема, тривалість ЦД 2 типу від 5-ти до 10-ти років констатовано у 47 (22,8%), а більше 10-ти років – у 49 (23,8%) осіб. За рівнем НbА1С компенсація ЦД 2 типу у жінок була істотно нижчою, порівняно із чоловіками: у жінок середній рівень НbА1С становив 9,62±0,31%, у чоловіків – 8,79±0,24%, р<0,01.

У 43,6% хворих на ІМ вперше виявлено підвищений рівень глюкози. У ході дослідження був розроблений і апробований спосіб визначення рівня НbА1С, з метою диференціації «стресової» гіперглікемії та недіагностованого раніше вперше виявленого ЦД 2 типу. Запропоновані критерії: при рівні НbА1С нижче 7,0% діагноз ЦД заперечується, підвищення рівня понад 7,0% свідчить про наявність ЦД або ПТГ, що розвинулися ще задовго до виникнення ІМ (принаймні до 3-х місяців).

Вперше виявлений ЦД 2 типу або ПТГ діагностовано у 26,0% обстежених (рис. 1).



# **Рис. 1. Розподіл хворих із гіперглікемією в гострий період ІМ за результатами визначення вмісту НbА1С у крові.**

Як засіб діагностики вперше виявленого ЦД 2 типу, визначення вмісту НbА1С найбільш інформативне у випадках, коли його рівень значно перевищує норму. Зокрема, за відсутності даних щодо ЦД в анамнезі в обстежених хворих цієї групи він становив 8,1–17,9% (в середньому – 9,9±0,48%). При регулярному контролі глікемії під час лікування в стаціонарі також стабільно фіксували високий рівень глюкози крові (в середньому – 8,6±1,0 ммоль/л). На нашу думку, це свідчить про наявність у цих пацієнтів ЦД 2 типу. У 17,6% хворих констатовано гіперглікемію, зумовлену стресовою реакцією на розвиток ІМ. У цих хворих НbА1С був у межах норми (до 7,0%). Незважаючи на наявність гіперглікемії протягом перших діб, діагноз ЦД не підтверджувався і потреби у призначенні гіпоглікемізуючої терапії не було. Така інтерпретація результату тесту на НbА1С надалі повністю себе виправдала. Рівень глікемії в цих хворих протягом найближчого тижня нормалізувався.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що більш ніж у 80% пацієнтів з ІМ і ЦД 2 типу виявлено значне відхилення від цільових значень показників **ліпідного обміну**, рекомендованих ESC і EASD (2007). У понад 75% хворих відзначено підвищення ЗХС і ХС ЛПНГ, у кожного третього – виражена гіперхолестеринемія (ЗХС>6,2 ммоль/л, ХС ЛПНГ>4,1 ммоль/л), і майже у кожного другого – гіпертригліцеридемія (ТГ>2,0 ммоль/л). Більш ніж у половини пацієнтів виявлялася гіпо-альфа-холестеринемія (ХС ЛПВГ<1,2 ммоль/л у жінок і <1,0 чоловіків).

Встановлено, що абсолютний рівень ЗХС, ХС ЛПНГ, ТГ достовірно вищий у пацієнтів на ІМ і ЦД 2 типу, порівняно із хворими на ІМ без ЦД. Лише у 8,3% пацієнтів із гострим ІМ і ЦД 2 типу рівень основного атерогенного показника ХС ЛПНГ відповідав цільовому (<2,5 ммоль/л), а ТГ були в межах норми (<1,7 ммоль/л), що достовірно рідше ніж у пацієнтів без ЦД 2 типу (17,7%). Надмірне патологічне підвищення ЗХС понад 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНГ – вище 4,1 ммоль/л, ТГ – вище   
2,0 ммоль/л виявлялось у значно більшої кількості хворих із ЦД, ніж в осіб без ЦД (p<0,01). Гіпертригліцеридемію (рівень ТГ>2,0 ммоль/л) відмічали в половини з усіх хворих зі ЦД і майже в третини пацієнтів на ІМ без ЦД (p<0,05). Патологічне зниження антиатерогенного ХС ЛПВГ (нижче 1,0 ммоль/л) і підвищення ТГ (вище   
2,0 ммоль/л) виникало у 2,4 рази частіше у хворих на ЦД 2 типу, ніж без ЦД (p<0,05).

Результати аналізу порушень **ліпідотранспортної системи** залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу свідчать про значне зростання апо-В в обох групах хворих на ІМ, але в більшій мірі серед хворих з ЦД. Зокрема, рівень апо-В у крові цих пацієнтів був на 27,3% достовірно вищим, ніж у обстежених на ІМ без ЦД (відповідно 2,16±0,16 і 1,57±0,14 г/л, p<0,05). Збільшення рівня апо-В, що перевищує припустимі межі норми, удвічі частіше (1,82 г/л у жінок і 1,86 г/л у чоловіків) спостерігалось серед пацієнтів на ІМ і ЦД, ніж у хворих без ЦД (відповідно у 44,8% і 21,1% осіб, p<0,01). Щодо протиатерогенного захисту, то відмінності у рівнях апо-А залежно від наявності супутнього ЦД не зазначено. Рівень апо-А в однаковій мірі патологічно знижений у пацієнтів на ІМ як із ЦД, так і без нього.

При порівнянні показників ліпідного обміну за приналежністю до певної статі підтверджено більш виражений атерогенно змінений обмін у жінок. Зокрема, якщо серед пацієнток з ІМ та ЦД 2 типу середній рівень ЗХС становив 6,16±0,22 ммоль/л, то в групі чоловіків із таким же діагнозом – 5,32±0,15 ммоль/л, р<0,001; ХС ЛПНГ – відповідно 4,00±0,21 і 3,25±0,13 ммоль/л, р<0,001; КА – 4,55±0,30 та 3,66±0,17 од, р<0,01; ХМ – 2,27±0,11 і 2,02±0,07%, р<0,05; ХС не-(ЛПВГ) – 4,90±0,24 і 4,11±0,15 ммоль/л, р<0,01; апо-В – 2,03±0,12 і 1,72±0,12 г/л, р<0,05. Хоч такі показники, як   
ХС ЛПДНГ, ТГ, індекс ТГ/ЛПВГ, коефіцієнт апо-В/апо-А були вищими, а ХС ЛПВГ і апо-А – нижчими серед жінок, проте, відмінність за приналежністю до певної статі виявилась статистично недостовірною.

Надмірно підвищений ЗХС понад 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНГ – вище 4,1 ммоль/л,   
ТГ – вище 2,0 ммоль/л виявляли у 2,5 рази частіше у жінок, ніж у чоловіків (p<0,05). Виражену гіперхолестеринемію відзначали в кожної третьої жінки та в кожного п’ятого чоловіка (p<0,05). Характерна ознака діабетичної дисліпідемії (ДЛП) – патологічне зниження антиатерогенного ХС ЛПВГ (нижче 1,0 ммоль/л у чоловіків і   
1,2 ммоль/л у жінок) та підвищення ТГ (вище 2,0 ммоль/л), також була більш властива жінкам. В останніх її констатували в п’ять разів частіше, ніж у чоловіків (p<0,001).

Відстежено взаємозв’язок між вираженістю порушень вуглеводного обміну, критерієм якого є патологічно підвищений рівень НbА1С, та змінами ліпідного спектру крові в пацієнтів із гострим ІМ та ЦД 2 типу. У хворих із рівнем НbА1С понад 10%, порівняно із групою пацієнтів з НbА1С у межах 7–8%, рівень ЗХС був вищий на 13,9%, ХС ЛПНГ – на 20,8%, ХС ЛПДНГ – на 20,7%, КА – на 32,4%, ТГ – на 18,6%, ХМ – на 19,1%, ХС не-(ЛПВГ) – на 21,8%, а рівень ХС ЛПВГ був знижений на 10,0% (усі відмінності достовірні, р<0,05).

Проаналізовано ліпідний спектр крові залежно від наявності АГ. Встановлено, що середні рівні основних показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з АГ значно перевищують аналогічні в осіб без АГ. Наприклад, якщо в групі пацієнтів без АГ середній рівень ЗХС становить 4,87±0,21 ммоль/л, то в групі хворих з АГ – 5,80±0,22 ммоль/л (р<0,05); ХС ЛПНГ – відповідно, 3,03±0,39 ммоль/л і 3,84±0,21 ммоль/л (р<0,05); ХС ЛПДНГ – 0,78±0,04 і 0,89±0,03 ммоль/л (р<0,05); ТГ – 1,73±0,08 і 1,99±0,07 ммоль/л (р<0,05); ХС не-(ЛПВГ) – 4,11±0,31 і 4,90±0,15 ммоль/л (р<0,05); КА – 3,44±0,35 і 4,33±0,33 од (р<0,05); індекс ЗХС/ХС ЛПВГ – 4,24±0,16 і 5,00±0,16 од (р<0,05); індекс ТГ/ХС ЛПВГ – 1,53±0,06 і 1,76±0,06 од (р<0,05) індекс ХС ЛПНГ×ТГ – 7,78±0,56 і 5,89±0,36 од (р<0,05).

У пацієнтів з ІМ і ЦД 2 типу ступінь ожиріння, на відміну від порушення вуглеводного обміну та наявності АГ, суттєво не впливав на вираженість атерогенних змін ліпідного спектру крові.

Результати проведеного дослідження показали, що у пацієнтів на ІМ і ЦД   
2 типу існує взаємозв’язок між вираженістю змін показників ліпідного обміну, які належать до різних класів. Зокрема, зростання холестеринвмісних показників спричиняло погіршення тригліцеридвмісних, і навпаки. У цих хворих зазначено помірну кореляційну залежність між ЛПНГ і ТГ (r=0,4). Враховуючи встановлені закономірності, для проведення оцінки ліпідного обміну впродовж виконання дослідження також розроблено і запропоновано індекс ХС ЛПНГ×ТГ, який одночасно характеризує холестериновий і тригліцеридний обмін. Рівень індексу ХС ЛПНГ×ТГ нижче 4,3 одможе свідчити про ефективність медикаментозної корекції ДЛП у хворих на ІМ із ЦД 2 типу.

Серед обстежених хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу **інсулінорезистентність** за індексом HOMA більше 2,9 ум од діагностували у 48,8% осіб. Проведене дослідження засвідчило значно гірший стан вуглеводного обміну у хворих на ІМ і ЦД 2 типу з ІР. Зокрема, у групі з ІР, порівняно без ІР, рівень глікемії був вищим на 34,8% (р<0,05), НbА1С – на 11,1% (р<0,05), індексу НОМА – у 4,5 рази, інсуліну – у 3 рази. Індекс QUICKI, відповідно, виявився нижчим на 26,8%, індекс McAuley – на 40,7%, індекс Caro – у 5,2 рази (рис. 2). Достовірної різниці щодо тривалості ЦД 2 типу між групами встановлено не було (відповідно 4,83±1,24 та 5,96±1,33 роки).



Рис. 2. Показники інсулінорезистентності у хворих на ІМ і ЦД 2 типу залежно від рівня індексу HOMA.

Виявилось, що найсуттєвіші зміни ліпідного спектру крові спостерігали в осіб, у яких діагностовано ІР. І навпаки, найменш виражені прояви ДЛП відзначались у пацієнтів, у яких рівень імунореактивного інсуліну, індекси HOMA, QUICKI, McAuley та Caro не вказували на наявність ІР. У порівнянні з пацієнтами без ІР, рівень ЗХС у групі з ІР був вищий на 19,0% (р<0,05), ХС ЛПНГ – на 24,3% (р<0,05), ХС ЛПДНГ – на 21,7% (р<0,05), КА – на 30,2% (р<0,05), ТГ – на 24,8 % (р<0,05), ХС не-(ЛПВГ) – на 25,9% (р<0,05), ХМ – на 28,2% (р<0,05), апо-В – на 25,7% (р<0,05). При цьому рівень ХС ЛПВГ, апо-А та індекс апо-В/апо-А змінювалися недостовірно.

На думку **K.A. McAuley** та співавторів (2001), найкращим способом виявлення ІР у загальній популяції населення є розрахунок індексу, що базується на визначенні рівнів ТГ та інсуліну натще. Результати проведеного дослідження вказують, що існує достовірний зворотний зв’язок між індексом McAuley та концентрацією СРБ (r= –0,44; p<0,01), ФНП-α (r= –0,28; p<0,05), а також прямий – із ІЛ-4 (r=0,23; p<0,05). Щодо ЗФ, то між останнім та індексом McAuley достовірного зв’язку не спостерігалось. Результати дослідження також вказують, що існує достовірний зворотний зв’язок між індексом McAuley та концентрацією в крові таких ліпідних показників, як ЗХС (r= –0,51; p<0,01), ХС ЛПНГ (r= –0,47; p<0,01), ХС ЛПДНГ   
(r= –0,64; p<0,01), КА (r= –0,51; p<0,01), ТГ (r= –0,64; p<0,01), ХС не-(ЛПВГ)   
(r= –0,52; p<0,01), ХМ (r= –0,65; p<0,01), Aпо-В (r= –0,37; p<0,01), індексом ЗХС/ХС ЛПВГ (r= –0,51; p<0,01), індексом ТГ/ХС ЛПВГ (r= –0,61; p<0,01). Щодо ХС ЛПВГ, апо-А, то між останніми та індексом McAuley достовірного зв’язку не спостерігалось.Таким чином**,** ІР взаємопов’язана з порушеннями ліпідного обміну та активацією системного запалення.

Частота виявлення ІР була у 1,8 рази більша у жінок ніж у чоловіків (67,5% і 37,3% відповідно, р<0,05) та у 2 рази більша в осіб з АГ ніж у пацієнтів без АГ   
(58,6 % і 27,2 % відповідно, р<0,05).

Результати проведеного дослідження показали, що у хворих на ІМ і ЦД 2 типу при виявленні ІР значно гірший перебіг ІМ на тлі ЦД 2 типу. Зокрема, лише у 17,5% пацієнтів на ІМ з ІР (2-а група) спостерігався неускладнений перебіг ІМ, що значно рідше, ніж серед хворих на ІМ без ІР (1-а група) – 36,5% (р<0,05). Порівняно з пацієнтами 1-ї групи, у хворих з ІР (2-а група) частіше виникали постінфарктна стенокардія (відповідно 27,5% і 7,3%). Достовірно встановлено, що у пацієнтів з ІР частіше виявлялась супутня АГ. Інфаркт міокарда супроводжувався суттєвим зростанням артеріального тиску при госпіталізації, а також періодичним підвищенням впродовж стаціонарного етапу лікування.

Дослідження **лептину** у хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу засвідчило, що у частини пацієнтів його рівень у сироватці крові перевищував контрольні показники. Інша частина пацієнтів, навпаки, мала знижений рівень лептину. Залежно від зростання чи зниження вмісту лептину відносно контрольних показників хворі на ІМ і ЦД 2 типу були розділені на групи: 1-а група – середній рівень лептину становив 6,91±0,56 нг/мл і був значно нижчий від контролю 9,97±0,77 нг/мл;   
2-а група – пацієнти з вищим рівнем лептину 14,41±0,98 (нг/мл), ніж у контролі. Ознаки ДЛП були найбільш вираженими в осіб 1-ї групи, у яких виявлено нижчий рівень лептину, ніж у контролі. Зокрема, порівняно з 2-ю групою, рівень ЗХС у   
1-й групі був вищий на 30% (p<0,05); ХС ЛПНГ – на 38,2% (p<0,05); ХС ЛПДНГ – на 37,9% (p<0,05); КА – на 51,6% (p<0,05); ТГ – на 37,4% (p<0,05); ХС не-(ЛПВГ) – на 41,7% (p<0,05); ХМ – на 32,5% (p<0,05); індекс ЗХС/ХС ЛПВГ – на 37,8% (p<0,05); індекс ТГ/ХС ЛПВГ – на 45,9% (p<0,05); апо-В – на 24,2% (p<0,05). Рівень ХС ЛПВГ та апо-А змінювався недостовірно.

У групі хворих із зниженим рівнем лептину (1-а група), порівняно з особами з підвищеним його вмістом (2-а група), показники метаболізму NO та системного запалення змінювались більш суттєво. Зокрема, у хворих 1-ї групи рівень Total NO становив 100,49±9,41 мкмоль/л, у той час як у пацієнтів 2-ї групи – 81,17±9,50 мкмоль/л (р<0,05); рівень ФНП-α – відповідно 102,66±11,89 пг/мл та 68,87±9,22 пг/мл (р<0,05); рівень ІЛ-4, відповідно – 12,28±0,89 пг/мл і 8,20±0,55 пг/мл (р<0,05); рівень СРБ, відповідно – 9,56±0,56 мг/л і 6,87±0,62 мг/л (р<0,05).

Хоч рівень НbА1С достовірно не відрізнявся між групами порівняння, проте серед пацієнтів на ІМ і ЦД 2 типу гірший стан показників ІР виявлено в 1-й групі.   
І навпаки, найменш виражені прояви погіршення обміну інсуліну спостерігались у пацієнтів 2-ї групи із гіперлептинемією. У 1-й групі, порівняно з 2-ю групою, були вищими рівні індексів HOMA, Bennetta та імунореактивного інсуліну, і нижчими – рівні індексів QUICKI, McAuley. Зокрема, у 1-й групі, порівняно з 2-ю групою, рівень інсуліну та індекс НОМА були вищими у 2 рази (р<0,05), а індекс Bennetta – на 63% (р<0,05). У цій же групі індекс QUICKI був нижчим на 15,2% (р<0,05), індекс McAuley – на 37,0% (р<0,05).

Хворі на ІМ і ЦД 2 типу з ожирінням достовірно частіше реєструвались у   
1-й групі (61,2%), порівняно з особами 2-ї групи (33,3%). Крім того, у даній роботі виявлено достовірний зворотний кореляційний зв’язок між лептином та ІМТ   
(r= –0,27; р<0,05).

Результати дослідження **метаболізму NO** показали, що незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, у обстежених пацієнтів у першу добу гострого ІМ відзначали зростання рівня Total NO. Середній вміст цього показника достовірно (р<0,001) перевищив його рівень у контрольній групі. Крім того, встановлено, що у хворих з ІМ та ЦД 2 типу, а також – з ІР, порівняно із хворими на ІМ без ЦД, цей показник зростав ще в більшій мірі. Зокрема, у хворих на ІМ і ЦД 2 типу рівень Total NO становив 89,66±5,07 мкмоль/л, у пацієнтів на ІМ і ЦД з ІР (HOMA>2,9 ум. од) – 105,15±10,75 мкмоль/л, у хворих на ІМ без ЦД – 58,81±6,44 мкмоль/л (р<0,05)   
(табл. 2).

Таблиця 2

# Показники системного запалення та метаболізму оксиду азоту у пацієнтів з ІМ залежно від наявності ЦД 2 типу та інсулінорезистентності

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль (n=11) | ІМ без ЦД  1-а група (n=27) | ІМ із ЦД  2-а група  (n=62) | ІМ з ІР,  3-я група  (n=28) |
| Total NO (мкмоль/л) | **21,62±1,23** | **58,81±6,44** | **89,66±5,07**\* | **105,15±10,7** \* # |
| СРБ (мг/л) | 2,92**±**0,28 | 6,52**±**0,58 | 6,83**±**0,66 | 10,04±0,76 **\* #** |
| ФНП-α (пг/мл) | 2,36**±**0,16 | 43,23**±**6,59 | 85,79**±**5,07**\*** | 100,15±10,75 **\* #** |
| ІЛ-4 (пг/мл) | 4,69**±**0,38 | 8,85**±**1,19 | 10,62**±**0,67 | 9,58±1,08 |
| ЗФ (г/л) | 2,37**±**0,12 | 3,13**±**0,19 | 3,83**±**0,13 **\*** | 4,18±0,16 **\*#** |

Примітки:

1. \* p<0,05 – достовірність різниці, у порівнянні з показниками 1-ї групи;

2. # p<0,05 – достовірність різниці, у порівнянні з показниками 2-ї групи.

Рівень Total NO був достовірно вищий при передній локалізації ІМ, порівняно із задньою (відповідно 92,62±6,6 мкмоль/л і 74,56±5,69 мкмоль/л, р<0,05); у жінок, порівняно із чоловіками (відповідно 98,31±7,41 мкмоль/л і 80,09±5,63 мкмоль/л, р<0,05), у хворих віком понад 60 років, порівняно з молодшими 60 років (відповідно 109,51±7,78 мкмоль/л і 80,16±6,10 мкмоль/л, р<0,05), при концентрації НbА1С>8%, порівняно з НbА1С<8%, (відповідно 103,10±6,37 мкмоль/л і 71,32±6,60 мкмоль/л, р<0,05).

Встановлено прямий достовірний зв’язок між Total NO та показниками системного запалення: концентрацією СРБ (r=0,48; p<0,01), ФНП-α (r=0,64; p<0,01), ЗФ (r=0,34; p<0,05). Щодо показника системного запалення ІЛ-4 – цитокіну, який має одночасно про- та протизапальні властивості, то між ним та Total NO достовірного зв’язку не відзначали. Аналіз кореляцій Total NO та МДА (r=0,78; p<0,01) підтвердив його тісний зв’язок із процесами ПОЛ. У роботі продемонстровано достовірний прямий зв’язок між Total NO та концентрацією у крові ЗХС (r=0,23; p<0,05), ХС ЛПНГ (r=0,24; p<0,05), КА (r=0,27; p<0,05), індексом ЗХС/ХС ЛПВГ (r=0,27; p<0,05), апо-В (r=0,37; p<0,05). Виявлено достовірний зворотний зв’язок між Total NO та показником ліпідного спектру крові – ХС ЛПВГ (r= –0,33; p<0,05). Проте, не всі показники ліпідного спектру крові достовірно корелювали із рівнем Total NO. Достовірного зв’язку між ним та рівнями ТГ, апо-А не встановлено.

В обстежених хворих на гострий ІМ із ЦД 2 типу із погіршенням вуглеводного обміну та наростанням ІР підвищується рівень Total NO, про що свідчить позитивна кореляція між ним та концентрацією у крові основних показників вуглеводного обміну – глюкозою (r=0,47; p<0,01), НbА1С (r=0,39; p<0,01), індексом HOMA (r=0,21; p<0,05), C-пептидом (r=0,33; p<0,01).

В обстежених пацієнтів у першу добу гострого ІМ відзначали зростання показників **системного запалення** – ФНП-α, ІЛ-4, СРБ, ЗФ (табл.2). Середній вміст усіх цих показників достовірно (р<0,001) перевищив аналогічні у контрольній групі. Однак, у хворих з ІМ та ЦД 2 типу (2-а група), а також з ІР (3-я група), порівняно з особами без ЦД (1-а група), показники системного запалення змінювались більш суттєво. Зокрема, у хворих 2-ї групи рівень ФНП-α становив 85,79±5,07 пг/мл, у пацієнтів 3-ї групи – 100,15±10,75 пг/мл, у той час, як у пацієнтів 1-ї групи – 43,23±6,59 пг/мл (р<0,001); концентрація ЗФ, відповідно – 3,83±0,13 г/л, 4,18±0,16 г/л і 3,13±0,19 г/л (р<0,05). У хворих 2-ї та 3-ї груп, порівняно із 1-ю групою, спостерігався вищий рівень ІЛ-4 – відповідно 10,62±0,67 пг/мл, 9,58±1,08 пг/мл і 8,85±1,19 пг/мл, та СРБ, відповідно – 6,83±0,66 мг/л, 10,04±0,76 мг/л і 6,52±0,58 мг/л. Проте, достовірної різниці між хворими із ІМ і ЦД (2-а й 3-тя група) та пацієнтами із ІМ без ЦД виявлено не було. Однак, найсуттєвіше достовірне зростання показників системного запалення (ФНП-α на 16,7% (р<0,05), СРБ на 46,9% (р<0,001), ЗФ на 9,1% (р<0,05), порівняно з пацієнтами 2-ї групи), відзначали насамперед у хворих на ІМ та ЦД 2 типу з ІР (HOMA>2,9 ум. од) (3-я група). Ймовірно, що наявність ІР поглиблює системне запалення.

Результати аналізу показників **ПОЛ та антиоксидантного захисту** засвідчили, що у пацієнтів із ЦД 2 типу ІМ виникає на фоні важкого оксидативного стресу. Встановлено, що у хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу середньогрупові рівні основних показників ліпопероксидації зростають помітніше, ніж у пацієнтів на ІМ без ЦД 2 типу. Зокрема, якщо в групі хворих на ІМ і ЦД 2 типу рівень МДА становив 4,95±0,07, то в групі без ЦД – 4,63±0,09 нмоль/мл, р<0,02; ДКп відповідно – 4,58±0,11 та 3,86±0,17 нмоль/мл, р<0,01.

Зниження показників **антиоксидантної системи** в осіб із ЦД 2 типу досягло достовірності, порівняно з пацієнтами без ЦД. Зокрема, у пацієнтів на ІМ і ЦД   
2 типу АОАп досягала 7,57±0,24%, а пацієнтів на ІМ без ЦД – 8,37±0,34%, що виявилось на 9,6% нижче (р<0,05); АОАе, відповідно – 30,72±0,67% та 34,55±1,12% (на 11,1%, р<0,02). Достовірно нижчим ніж в осіб без ЦД 2 типу (на 6,3%) виявився також рівень ГВ (1,34±0,02 ммоль/мл і 1,45±0,05 ммоль/мл відповідно, р<0,05). Щодо ЦП, то його рівень навпаки не знижувався, а більш істотно зростав у хворих на ІМ із ЦД 2 типу, ніж в осіб без ЦД. Зокрема, у пацієнтів із гострим коронарним синдромом і ЦД 2 типу рівень ЦП досягав 568,7±15,9 мг/л, а у хворих на ІМ без   
ЦД – 518,2±16,5 мг/л, р<0,05.

У пацієнтів на ІМ і ЦД 2 типу в дебюті захворювання при виникненні у них гострої лівошлуночкової недостатності ІІ-ІІІ класу за Killip середній рівень МДА і ЦП був достовірно вищий, ніж у хворих на ІМ і ЦД 2 типу без вираженої гострої СН (І клас за Killip) (МДА відповідно 5,48±0,17 нмоль/мл і 4,83±0,08 нмоль/мл (p<0,01), а ЦП – 614,9±19,9 мг/л і 492,3±27,4 мг/л (p<0,001)). Також зазначено, що у жінок прояви оксидативного стресу важчі, порівняно із чоловіками. Зокрема, якщо у жінок середній рівень МДА становив 5,46±0,14 нмоль/мл, то в групі хворих чоловіків – 5,02±0,08 нмоль/мл (р<0,01), рівень ЦП відповідно 619,7±29,1 мг/л і 494,1±20,9 мг/л (р<0,001). Вміст показників оксидативного стресу – МДА та ЦП у крові хворих на ІМ і ЦД 2 типу суттєво підвищувався в залежності від погіршення вуглеводного обміну. Тобто зі наростанням рівня НbА1С вміст МДА збільшується: у крові хворих із концентрацією НbА1С >8% він достовірно вищий (5,40±0,10 нмоль/мл), ніж у хворих із НbА1С <8% (4,92±0,10 нмоль/мл), р<0,01). Проте, щодо ЦП відмінність у залежності від умісту НbА1С виявилась статистично недостовірною. Проаналізовано рівень показників оксидативного стресу в залежності від вираженості ІР. Виявилось, що у хворих із ЦД 2 типу концентрація АДА у крові значно вища при рівні індекс HOMA більше 2.9 ум.од. При цьому, якщо із ІР середній рівень МДА становить 5,47±0,12 нмоль/мл, то в групі пацієнтів без ІР – 4,93±0,06 нмоль/мл (p<0,01). Аналіз середнього значення ЦП залежно від наявності ІР, загалом не виявив достовірної міжгрупової різниці, хоч його підвищення відзначали у групі хворих із ІР.

Встановлено прямий достовірний зв’язок між МДА та показниками системного запалення: концентрацією СРБ (r=0,23; p<0,05), ФНП-α (r=0,37; p<0,05), ЗФ (r=0,34; p<0,05). Щодо показника системного запалення ІЛ-4, то між ним та МДА зазначили достовірний обернений кореляційний зв’язок (r= –0,24; p<0,05). Проте найвищий рівень взаємозв’язку спостерігався між МДА і Total NO (r=0,78; p<0,01).

У результаті дослідження виявлено достовірний прямий зв’язок між МДА та концентрацією в крові холестеринзв’язаних та тригліцеридзв’язаних показників: із ЗХС (r=0,50; p<0,01), ХС ЛПНГ (r=0,49; p<0,01), КА (r=0,52; p<0,01), ТГ (r=0,39; p<0,01), ХМ (r=0,46; p<0,01), ХС не-(ЛПВГ) (r=0,51; p<0,01), індексом ЗХС/ХС ЛПВГ (r=0,52; p<0,01), індексом ТГ/ХС ЛПВГ (r=0,41; p<0,01), апо-В (r=0,54; p<0,01), відношенням апо-В/апо-А (r=0,47; p<0,01). Крім того, відзначали достовірний зворотний зв’язок між МДА та антиатерогенним показником ліпідного спектру крові – ХС ЛПВГ (r= –0,31; p<0,05).

В обстежених хворих на гострий ІМ із ЦД 2 типу активація системи ПОЛ та пригнічення антиоксидантного захисту відповідає істотному погіршенню вуглеводного обміну та наростанню ІР, про що свідчить позитивна або негативна кореляція між показником вільнорадикального окислення ліпідів – МДА та концентрацією у крові основних показників вуглеводного обміну: глюкозою (r=0,42; p<0,01), НbА1С (r=0,31; p<0,01), інсуліном (r=0,23; p<0,05), індексами HOMA (r=0,29; p<0,05), QUICKI (r= –0,22; p<0,05) та McAuley (r=– 0,23; p<0,05). Важливим для усвідомлення ролі процесів ПОЛ у патогенетичних механізмах пришвидшеного розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу є встановлення прямої достовірної кореляції між МДА у 1-шу добу госпіталізації та вмістом у крові сечової кислоти (r=0,48, р<0,01). Водночас, на відміну від показників ліпідного, вуглеводного обміну та системного запалення, не виявлено достовірного взаємозв’язку між рівнем МДА та показниками жирового обміну – лептином (r=0,08, р>0,05) та ІМТ (r=0,16, р>0,05). Таким чином, у хворих на ІМ і ЦД 2 типу прояви оксидативного стресу пов’язані із вираженістю порушення метаболізму NO, системного запалення, ліпідного та вуглеводного обміну. Тому в клінічній практиці для покращання прогнозу у пацієнтів на ІМ і ЦД 2 типу слід оцінювати й корегувати весь цей комплекс патологічних змін.

**Корекція вуглеводного обміну у хворих на ІМ і ЦД 2 типу із ІР.**

На сьогодні немає однозначного підходу до корекції гіперглікемії у хворих із ЦД 2 типу при виникненні гострого ІМ (P. Deedwania et al., 2008),. Переважно у більшості спеціалізованих установ із лікування ІМ хворих із ЦД переводять на дробне три-чотиразове введення невеликих доз інсуліну короткої дії. Такий підхід зумовлений тим, що інсулін при ІМ не тільки знижує рівень глікемії, а й проявляє метаболічну, фібринолітичну, антиоксидантну, протизапальну, вазодилатуючу дію (F. Gao et al., 2002; V.W. Wong et al., 2004; R. Lautamäki et al., 2006). Однак у деякої частини хворих, а саме – при ожирінні, метаболічному синдромі, традиційне призначення інсуліну у відповідності до рівня глікемії не завжди дозволяє ефективно її корегувати через наявність у пацієнтів ІР.

Для вивчення ефективності корекції гіперглікемії та ІР обстежені пацієнти були розподілені на дві групи. Основну (1-шу) групу (19 пацієнтів) склали хворі на ІМ і ЦД 2 типу, яким з 9–10-го дня разом із інсуліном короткої дії (у середньому 34,0±2,2 Од на добу) призначали метформін у початковій дозі 500 мг 2 рази на добу (в обід і ввечір). Надалі поступово впродовж 2–3-х днів підвищували дозу до підтримуючої – 2000 мг на добу у 2 приймання. До контрольної (2-ї) групи увійшли 22 пацієнти з ІМ і ЦД 2 типу, які продовжували отримувати монотерапію інсуліном. Оцінка показників вуглеводного обміну та ІР, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення, метаболізму NO, лептину, оксидативного стресу, антропометричних вимірів (ІМТ, ІАО), функціонального стану печінки достовірної різниці між групами не зазначила.

Вивчення впливу різних схем фармакотерапії на показники гіперглікемії та ІР у пацієнтів на ІМ і ЦД 2 типу засвідчило істотні переваги комбінованої терапії. У групі пацієнтів, яким призначали інсулін у поєднанні з метформіном (1-а група), через три тижні від початку лікування спостерігалось достовірне зниження концентрації глюкози в крові – на 17,0% (p<0,05), а у 2-й групі – на 12,6% (p<0,05), інсуліну – на 45,7% (p<0,05) і 43,3% (p>0,05), індексу HOMA – на 61,2% (p<0,05) і 39,1% (p<0,05), індексу Bennetta – на 34,0%(p<0,05) і 8,5% (p>0,05). Інший показник ІР – індекс **McAuley** у 1-й групі достовірно покращився на 30,3% (p<0,05), у 2-й групі – на 9,7% (p>0,05), вміст С-пептиду – на 42,9% (р<0,05) і 29,0% (р<0,05). Отже, кількісне значення індексів HOMA **McAuley** вказувало на збереження проявів ІР у пацієнтів 2-ї групи на кінець стаціонарного етапу лікування. Рівень С-пептиду в цій групі хворих зріс теж несуттєво і перед випискою зі стаціонару залишався у двічі нижчим від контролю.

Отримані у даному дослідженні результати показали, що в кінці стаціонарного етапу лікування на фоні комбінованої фармакотерапії відбулось достовірне покращення процесів, пов’язаних із ПОЛ. Зокрема, рівень МДА у пацієнтів 1-ї групи достовірно знизився на 9,2% (з 5,53±0,20 ммоль/л до 5,02±0,12 ммоль/л, р<0,05), тоді як у хворих 2-ї групи змінювався недостовірно.

На фоні комбінованої терапії інсуліном і метформіном, на відміну від монотерапії інсуліном, у хворих на ІМ і ЦД 2 типу із ІР істотно знижувався рівень показників обміну тригліцеридів. Показники обміну тригліцеридів до і після лікування інсуліном у комплексі з метформіном (1-а група) змінювались наступним чином: концентрація ТГ знизилась на 21,4% (р<0,05); ХС ЛПДНГ, які містять значну кількість ТГ, – на 20,6% (p<0,05); ХМ – на 20,0% (p<0,05); індекс ТГ/ХС ЛПВГ – на 22,5% (p<0,05). У пацієнтів 2-ї групи, які протягом 3-х тижнів отримували монотерапію інсуліном, зазначалась тенденція лише до поліпшення тригліцеридного ліпідного обміну: середній рівень ТГ знизився на 10,3 %, ХС ЛПДНГ – на 10,3 %,   
ХМ – на 13,0 %, індекс ТГ/ ХС ЛПВГ – на 13,0 %.

Призначення метформіну не викликало погіршення функції печінки. Навпаки, рівень γ-ГТП, що є найбільш чутливим її показником, у хворих 1-ї групи, які додатково вживали метформін, в середньому знизився вдвічі (з 68,75±16,29 од/л до 35,73±3,7 од/л, р<0,05). Лише в одного пацієнта (5,3%) у кінці дослідження відмічалось збільшення γ-ГТП з 18,1 од/л до 32,4 од/л, що суттєво не відрізнялось від контрольного значення (28,35±5,11 од/л).

Поєднання інсуліну з метформіном у більшості хворих переноситься задовільно. На початку лікування лише у трьох хворих виникли побічні реакції з боку травного тракту: нудота, дискомфорт у ділянці шлунку, діарея. Через кілька днів без корекції доз ЛЗ всі ці явища зникли. Позитивним ефектом запропонованої комбінованої терапії є зменшення дози інсуліну вдвічі та покращання клінічного перебігу у хворих 1-ї групи.

Вивчення впливу поєднаної терапії інсуліном із метформіном на вуглеводний, жировий, ліпідний обмін та системне запалення, метаболізм NO, оксидативний стрес дало можливість розробити диференційований підхід до призначення цих ЛЗ. Комбіновану терапію інсуліном із метформіном перш за все слід призначати хворим на ІМ і ЦД 2 типу при виявленні у них вираженої ІР. Інформативними маркерами ІР і ступеня її вираженості є розрахункові індекси HOMA (більше 2,9 ум. од.), McAuley (нижче 6 ум. од.), QUICKI (нижче 0,33 ум. од), рівень імунореактивного інсуліну (більше 10-12 мкОД/мл), індекс ІАО (відношення об’єму талії до об’єму стегон – ОТ/ОС більше 1,0), ІМТ більше 30 кг/м2, а також високий вміст ТГ у крові (вище   
2-2,3 ммоль/л) (схема 1).



Схема 1. Алгоритм ведення хворих на ІМ і ЦД 2 типу із ІР.

При призначенні метформіну слід врахувати прямі протипоказання до його застосування. Через загрозу виникнення молочнокислого ацидозу метформін з 1-ї доби гострого ІМ не використовувався. В середньому на 9-10-й день виникнення ІМ стан хворих стає стабільним і небезпека розвитку молочнокислого ацидозу зникає. Саме із цього часу є всі підстави додавати до інсуліну ЛЗ із групи бігуанідів – метформін із метою корекції не лише гіперглікемії, але й ІР.

**Корекція порушень обміну тригліцеридів у хворих на ІМ і ЦД 2 типу.** Одним із завдань дослідження було шляхом поєднаного застосування із симвастатином препаратів ω3-ПНЖКу хворих на ІМ і ЦД 2 типу з помірно порушеною функцією печінки (γ-ГТП – 69,78±7,56 од/л), досягти бажаного гіполіпідемічного ефекту у зниженні показників обміну ТГ при використанні нижчих доз симвастатину, запобігти погіршенню її функції. Методом випадкової виборки сформовані дві групи хворих. Основна (1-а група) складалась із 21 особи, які отримували комбіновану фармакотерапію препаратами ω3-ПНЖК (1500 мг на добу) та симвастатином (у середньому 15,2±2,1 мг на добу). Група порівняння   
(2-а група) – із 22 особи, які приймали лише симвастатин (у середньому 15,6±2,2 мг на добу).

Через три місяці лікування у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось достовірне зниження рівня ТГ, порівняно з 2-ю групою. Вкінці терміну фармакотерапії практично однаковий у двох групах початковий рівень ХС ЛПДНГ знизився у 1-й групі на 21,0%, а в 2-й групі – на 12,5% (р<0,05); ТГ – на 25,5% і 14,2% (р<0,05); індекс ТГ/ХС ЛПВГ – 31,8 % і 19,6 % (р<0,05); ХС не-(ЛПВГ) – на 32,3 % і 19,1% (р<0,05); ХМ – на 29,7 % і 16,6 % (р<0,05). Рівень ХС ЛПНГ знизився достовірно у 1-й групі на 24,6 %, у 2-й спостерігалась лише чітка тенденція до його зниження (на 13,7%). Загалом за цим показником через три місяці фармакотерапії не встановлено статистично достовірної міжгрупової відмінності. Ймовірно ліпідознижуюча терапія у пацієнтів з ІМ і ЦД 2 типу повинна бути більш тривалою. Нормальні рівні показників тригліцеридного ліпідного обміну були досягнуті у третини хворих, які приймали симвастатин (2-а група), та в половини пацієнтів, які отримували комбіновану гіполіпідемічну терапію (1-а група). У решти хворих обох груп показники ліпідного спектру крові мали чітку тенденцію до покращення.

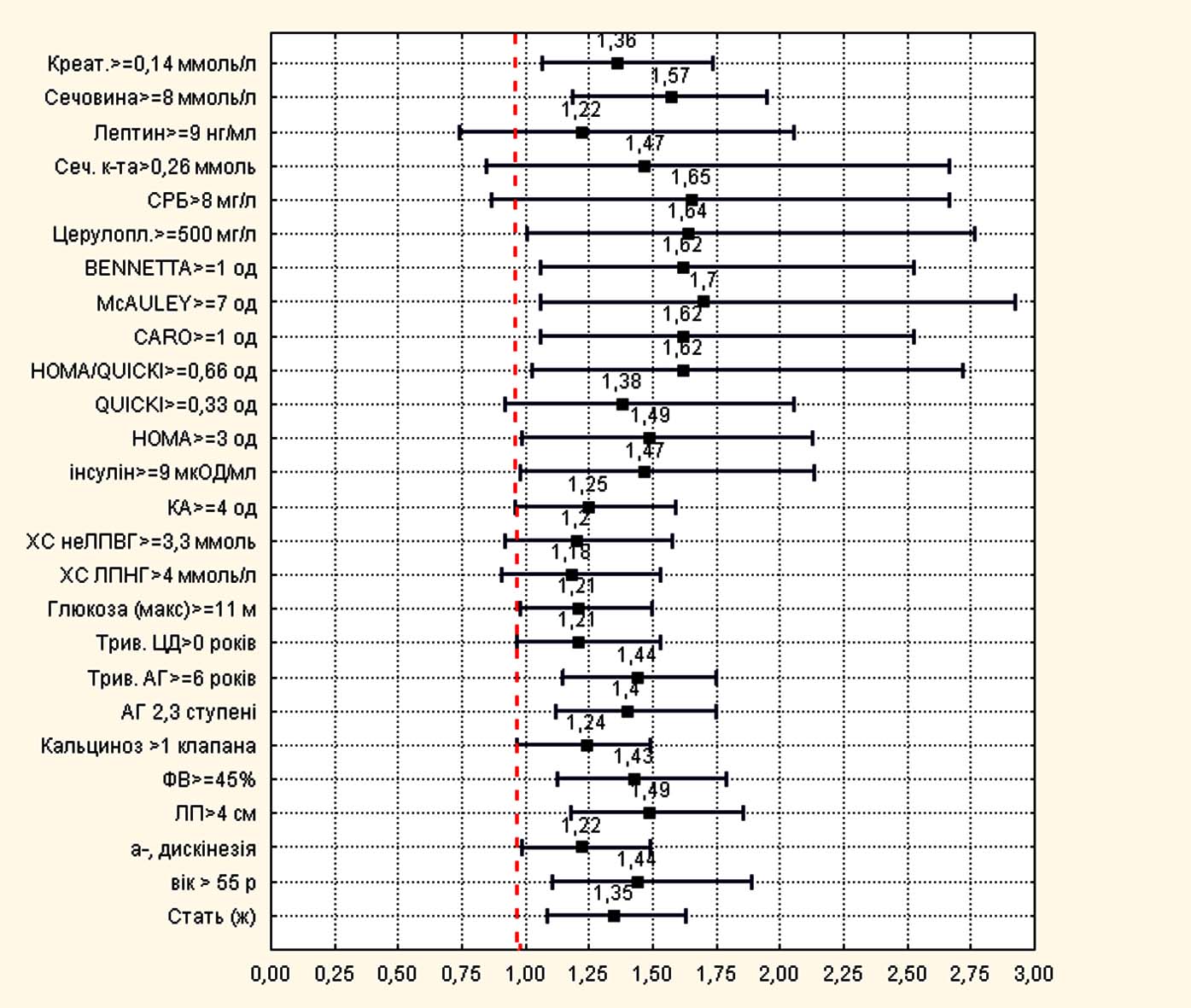
У результаті трьохмісячного курсу фармакотерапії симвастатином у поєднанні з ω3-ПНЖК у хворих після перенесеного ІМ з помірним порушенням функції печінки (1-а група) відбулось достовірне зниження вмісту γ-ГТП у крові з 69,46±10,24 од/л до 36,27±4,09 од/л, р<0,05. У хворих 2-ї групи, які впродовж трьох місяців отримували симвастатин, показник функціонального стану печінки – γ-ГТП в середньому зменшився незначно, лише на 9% (з 70,64±10,16 од/л до 64,27±4,09 од/л), і практично не відрізнявся від початкового рівня.

У групі хворих, які крім симвастатину одержували препарати ω3-ПНЖК значно покращились результати тримісячної реабілітації у порівнянні з монотерапією статином, істотніше покращилось загальне самопочуття та толерантність до навантаження.

Для з’ясування предикторів підвищеного **ризику виникнення ускладнень** на стаціонарному етапі лікування хворих на гострий ІМ із супутнім ЦД   
2 типу проведено аналіз бази даних у вибірці із 223 пацієнтів. Монофакторний аналіз якісних, рангових і параметричних характеристик дав можливість виділити низку предикторів, які достовірно (р<0,05) пов’язані із погіршенням прогнозу і розвитком ускладненого перебігу ІМ. Визначали міру інформативності Кульбака – показник, який дає змогу кількісно оцінити інформативність кожного критерію. Для кількісних характеристик було визначено порогові точки, при поділі за якими інформативність була найвища. Для виявлених предикторів виникнення ускладнень ІМ було також визначено відносний ризик (ВР – RR).

На основі проведеного однофакторного аналізу (рис. 3) з використанням міри інформативності Кульбака і показника ВР виникнення подій встановлено, що у хворих на ІМ і ЦД 2 типу важливим прогностичним фактором виникнення ускладнення, були: індекси ІР – MсAuley (<7 ум.од) і HOMA (≥3 ум.од), рівень ЦП у крові (≥500 мг/л), креатинін (>0,14 ммоль/л), сечовина (≥8 ммоль/л), дилатація лівого передсердя (>4 см), ФВ (<45%). Дещо менший, але також статистично достовірний вплив на прогноз мали вік (>55 років), важкість АГ (2-3 ступінь), тривалість АГ (>6 років), рівень інсуліну (>9 мклОД/мл ), а-, дискінезія ЛШ, приналежність до жіночої статі.

ВР(95% ДІ)



**краще гірше**

Рис. 3. Відносний ризик виникнення ускладнень ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу.

Характеристики, які при монофакторному аналізі засвідчили статистично значущий зв’язок із виникненням ускладнень ІМ у хворих на ЦД 2 типу, було включено у багатофакторний покроковий дискримінантний аналіз. У результаті створено модель, яка включала 5 незалежних значущих предикторів щодо **передбачення ускладненого перебігу ІМ**. До цих факторів належали: рівень креатиніну (порогове значення >0,14 ммоль/л), вміст ЦП (>500 мг/л), індекс MсAuley (<7,0 ум.од), ФВ (<45%), вік більше 55 років. Чутливість цієї моделі сягає 83,3%, специфічність – 85,7%, загальна точність – 84,4%. Важливо, що 4 із 5-ти наведених предикторів можна цілеспрямовано корегувати і, тим самим, профілактично попереджувати виникнення ускладнень ІМ.

Результати проведеного однофакторного аналізу і показника ВР виникнення подій (рис. 4) засвідчили, що найбільш значущими прогностичними факторами розвитку **застійної СН** у хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу є: креатинін   
(>0,13 ммоль/л); СРБ (>8 мг/л); γ-ГТП (>50 од/л); ФВ (<40%); максимальний рівень глюкози (>15,0 ммоль/л); ФНП-α (>60 пг/мл); вік понад 55 років. Крім того, дещо менший, але також достовірний вплив на прогноз мають НвА1С, тривалість ЦД, Total NO, дискінезія ЛШ та приналежність до жіночої статі.

ВР(95% ДІ)

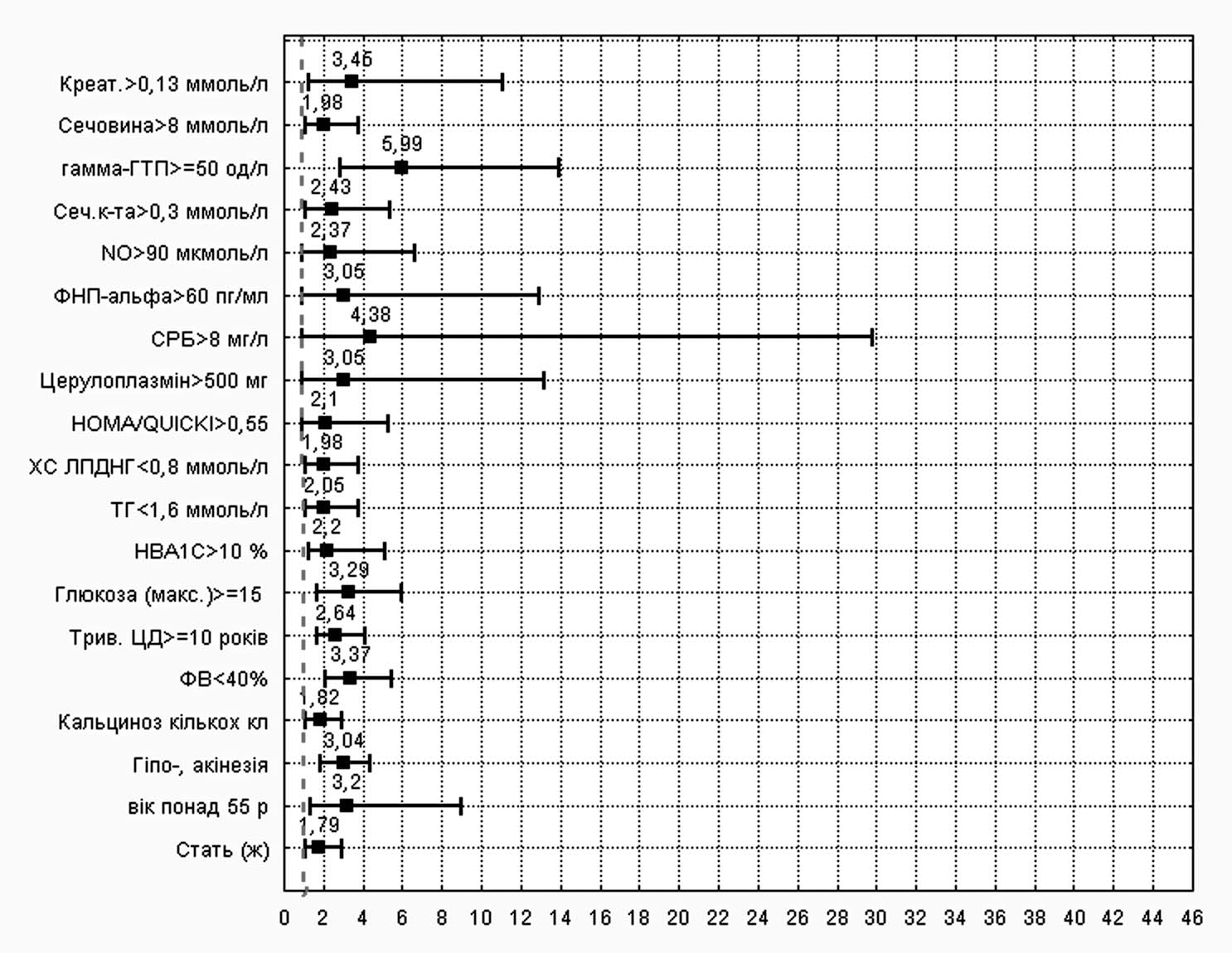


Рис. 4. Відносний ризик виникнення застійної СН у хворих на ІМ і ЦД 2 типу.

Проведений багатофакторний аналіз дозволив створити **модель розвитку застійної СН**, що включає 5 предикторів (вік понад 55 років, максимальний рівень глюкози понад 15 ммоль/л, тривалість ЦД понад 10 років, ФВ менша 40% та рівень креатиніну понад 0,13 ммоль/л) із передбачуваною точністю моделі 90,2%.

Предиктори розвитку **постінфарктної стенокардії** були іншими, ніж у загальній моделі прогнозування ускладнень ІМ та у моделі прогнозування застійної СН. Міра інформативності Кульбака прогностичних предикторів для постінфарктної стенокардії, подібно до моделі прогнозування застійної СН, була значно вищою від загальної моделі прогнозу ускладнень.

Найвагомішим предиктором виникнення ранньої постінфарктної стенокардії виявилась ІР, а саме показники, що її характеризують: індекс HOMA більше 4 ум.од (міра інформативності (МІ) Кульбака 2,5, р<0,001); індекс McAuley нижче 6 ум. од (МІ 2,06, р<0,05); рівень інсуліну у крові більше 10 мкОД/мл (МІ 1,32, р<0,0001).   
У модель також були вибрані наступні критерії: наявність АГ (МІ 0,42, p<0,05) та її тривалість більше 5 років (МІ 0,58, р<0,01), основні показники оксидативного стресу – МДА більше 5 нмоль/мл (МІ 1,68, р<0,0001), ЦП вище 500 мг/л (МІ 1,41, p<0,05) та холестеринвмісні показники – (ХС не-(ЛПВГ) більше 6 ммоль/л (МІ 1,33, р<0,001), ХС ЛПНГ більше 3 ммоль/л (МІ 0,57, р<0,01), ЗХС більше 5 ммоль/л (МІ 0,57, р<0,05)).

На основі проведеного нами одновимірного аналізу з використанням міри інформативності Кульбака і показника ВР (рис. 5) встановлено, що найбільш значущими предикторами ризику виникнення ранньої постінфарктної стенокардії у хворих на ІМ і ЦД 2 типу є 4 предиктори (рівень інсуліну більше 10 мкОД/мл, індекс HOMA більше 4 ум.од, вміст МДА більше 5,0 нмоль/мл та ХС ЛПНГ більше 3 ммоль/л).

ВР(95% ДІ)

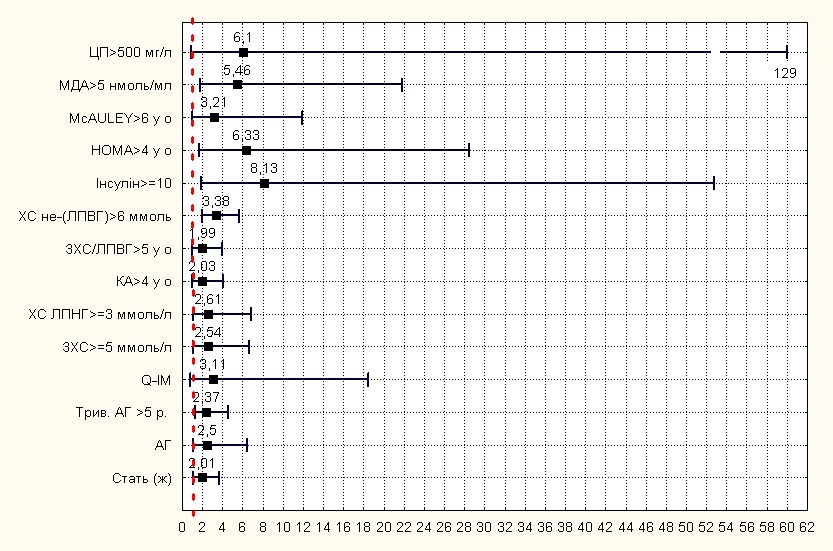


Рис. 5. Відносний ризик виникнення ранньої постінфарктної стенокардії у хворих на ІМ і ЦД 2 типу.

**ВИСНОВКИ**

На основі комплексного клінічного дослідження вирішено актуальну наукову проблему кардіології – з’ясовано особливості патогенезу (порушення ліпідного, вуглеводного, жирового, пуринового обміну, оксидативного стресу, системного запалення, метаболізму оксиду азоту), клінічного перебігу ІМ у хворих на ЦД   
2 типу, і на цій підставі вдосконалено методи діагностики, лікування та прогнозування ускладнень.

1. У 43,6% хворих на ІМ вперше виявляється підвищений рівень глюкози у крові. Тест на вміст у крові глікозильованого гемоглобіну у першу добу ІМ дозволяє віддиференціювати «стресову» гіперглікемію від вперше виявлених ЦД 2 типу або порушення толерантності до глюкози за наступними критеріями: при рівні глікозильованого гемоглобіну нижче 7,0% діагноз ЦД 2 типу відсутній; підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну понад 7,0% свідчить про наявність ЦД 2 типу або порушення толерантності до глюкози.
2. У 80% пацієнтів на гострий ІМ із супутнім ЦД 2 типу реєструються проатерогенні зміни показників ліпідного обміну: підвищений вміст у крові ЗХС, ЛПНГ, ТГ, ХС не-(ЛПВГ), апо-В та зниження – ХС ЛПВГ, апо-А, що достовірно частіше, ніж в осіб без ЦД. Виявлені зміни ліпідного спектру крові більш характерні для хворих середнього й похилого віку, а також вираженіші у жінок. Передінфарктна гіперглікемія та артеріальна гіпертензія асоціюються з вираженими атерогенними змінами ліпідного обміну.
3. Інсулінорезистентність (індекс HOMA більше 2,9 ум.од) констатована у 48,8% хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу, пов’язана з більшою ймовірністю ускладненого перебігу ІМ, що проявляється післяінфарктною стенокардією та резистентною до корекції артеріальною гіпертензією. У всіх хворих інсулінорезистентність корелює з показниками системного запалення, метаболізму оксиду азоту, атерогенними змінами ліпідного спектру крові, оксидативного стресу та лептинового обміну, артеріальною гіпертензію.
4. У хворих із низьким рівнем лептину вираженість діабетичної дисліпідемії, системного запалення, метаболізму оксиду азоту, інсулінорезистентності достовірно вища, порівняно з особами з високим рівнем лептинемії.
5. Підвищення загального NO в плазмі крові (вище 90 мкмоль/л) у першу добу ІМ із супутнім ЦД 2 типу є маркером ризику розвитку застійної серцевої недостатності. Рівень NO прямо корелює з порушеннями вуглеводного обміну (рівнем глікемії, глікозильованого гемоглобіну, індексом інсулінорезистентності HOMA), ліпідного спектру крові (показниками ЗХС, ХС ЛПНГ, апо-В), перекисного окислення ліпідів (концентрацією МДА), системного запалення (СРБ, ФНП-α), що свідчить про тісний взаємозв’язок системи генерації NO із метаболічними порушеннями, активністю системного запалення та оксидативним стресом. Встановлено більш інтенсивні зміни порушення метаболізму NO в осіб старше   
   60 років, а також у пацієнтів із переднім ІМ, передінфарктною гіперглікемією (рівень глікозильованого гемоглобіну понад 8,0%).
6. У всіх пацієнтів на ІМ, поєднаний із ЦД 2 типу, показники системного запалення в сироватці крові значно підвищені, зокрема, СРБ – у 2,3 рази, ФНП-α –   
   у 36,4 рази, ІЛ-4 – у 2,2 рази, ЗФ – у 1,6 разів. Рівні СРБ та ФНП-α були достовірно вищі у групі хворих на ІМ і ЦД 2 типу, порівняно з особами без ЦД, але найбільші – у пацієнтів із інсулінорезистентністю.
7. У всіх хворих на ІМ та ЦД 2 типу виявлено високі рівні показників оксидативного стресу. Більш виражена активація процесів ліпопероксидації відзначена у пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю, порушеннями вуглеводного обміну (рівень глікозильованого гемоглобіну понад 8%) та гострою серцевою недостатністю (ІІ-ІII клас за Killip). Встановлено, що збільшення рівня церулоплазміну понад 500 мг/л у крові є маркером ускладненого перебігу ІМ (застійної серцевої недостатності, аритмій, повної атріовентрикулярної блокади тощо), вмісту МДА крові понад 5 нмоль/мл – ранньої постінфарктної стенокардії.
8. У хворих на ІМ супутній ЦД 2 типу виявляється у 15,1 % випадків, причому у жінок – у 1,7 рази частіше, ніж у чоловіків (відповідно у 20,1% і 12,1%). У віці 45-60 років частка чоловіків з ІМ і ЦД 2 типу у 2 рази більша, ніж жінок.   
   У 61 – 75 років – навпаки, жінок більше ніж чоловіків у 1,4 рази, в старечому – вдвічі. У жінок із ЦД, порівняно із чоловіками, ІМ частіше виникає на тлі постінфарктного кардіофіброзу, стенокардії напруги, артеріальної гіпертензії та абдомінального ожиріння.
9. У 56,7% пацієнтів із ЦД 2 типу в період маніфестації ІМ спостерігається поєднання класичного ангінозного і вираженого астматичного приступів. У 23,3% – початок захворювання атиповий із переважанням астматичного, малосимтомного, безбольового варіанту, що є причиною часто запізнілої госпіталізації та збільшення маси ураженого міокарда. За наявності ЦД частота розвитку повторних ІМ значно вища, а перебіг – гірший. Достовірно частіше, ніж у пацієнтів без ЦД, розвиваються: гостра та прогресуюча серцева недостатність, гостра аневризма та тромби у лівому шлуночку, плевральний випіт та гідроперикард.
10. Інсулін у комбінації із метформіном у хворих на ІМ і ЦД 2 типу із інсулінорезистентністю доцільно призначати з 9-10 доби їх перебування в стаціонарі, що сприяє ефективнішій корекції порушень вуглеводного, ліпідного обміну та оксидативного стресу, ніж застосування лише інсуліну.
11. Поєднане застосування симвастатину у дозі 10-20 мг із препаратом ω3-ПНЖК (1500 мг/добу) протягом трьох місяців, порівняно з монотерапією симвастатину, інтенсивніше знижує рівні основних показників обміну тригліцеридів у хворих на ІМ і ЦД 2 типу із підвищеним рівнем останніх або гіпертригліцеридемією, значно покращує результати постінфарктної реабілітації хворих при збереженні функціонального стану печінки.
12. Ризикускладненого перебігу ІМ, поєднаного із ЦД 2 типу, з точністю до 85% (чутливість – 83,3%, специфічність – 85,7%) визначають рівень   
    креатиніну >0,14 ммоль/л, церулоплазміну >500 мг/л, індекс інсулінорезистентності MсAuley <7,0 ум.од., ФВ <45%, вік >55 років; застійної СН – вік понад 55 років, глюкоземія понад 15 ммоль/л, гіперкреатинемія понад 0,13 ммоль/л, тривалість ЦД більше 10 років, ФВ менше 40%; постінфарктної стенокардії – рівень   
    інсуліну >10 мкОД/мл, індекс HOMA >4 ум.од, вміст МДА >5,0 нмоль/мл та   
    ХС ЛПНГ >3 ммоль/л.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У першу добу ІМ при наявності гіперглікемії доцільно визначати вміст НвА1С – тест ретроспективної оцінки середнього рівня глікемії протягом останніх   
   2–3-х місяців. При рівні НвА1С вище 7,0% у хворого констатують ЦД 2 типу або ПТГ, нижче 7,0% – «стресову» гіперглікемію. В осіб із ЦД 2 типу рівень НвА1С дозволяє оцінити ступінь його передінфарктної компенсації та ефективність попередньої терапії.
2. Хворим на ІМ із супутнім ЦД 2 типу рекомендовано визначати індекс   
   ХС ЛПНГ×ТГ, що є критерієм порушень одночасно і холестеринового, і тригліцеридного обміну. Величина індексу менше 4,3 од свідчить про ефективність медикаментозної корекції дисліпідемії.
3. Для прогнозування та запобігання ускладненого перебігу ІМ у пацієнтів із супутнім ЦД пропонується використовувати багатофакторну статистичну модель із врахуванням п’яти основних чинників (рівень креатиніну понад 0,14 ммоль/л, вміст ЦП більше 500 мг/л, індекс інсулінорезистентності McAuley нижче 7,0 ум од,   
   ФВ менше 45%, вік понад 55 років); застійної СН – п’яти чинників (вік понад   
   55 років, максимальний рівень глюкози більше 15 ммоль/л та креатиніну більше   
   0,13 ммоль/л, тривалість ЦД понад 10 років, ФВ менше 40%,); постінфарктної стенокардії – чотирьох чинників (рівень інсуліну більше 10 мкОД/мл, індекс HOMA більше 4 ум од, вміст МДА більше 5,0 нмоль/мл , ХС ЛПНГ більше 3 ммоль/л).
4. Для корекції вуглеводного обміну хворим на ІМ і ЦД 2 типу із інсулінорезистентністю рекомендовано призначати комбіновану терапію інсуліном короткої дії підшкірно (3–4 рази на добу з 1-ї доби) із метформіном (з 9–10 дня у початковій дозі 500 мг 2 рази на добу (в обід і ввечір), у подальшому дозу останнього слід поступово впродовж 2–3 днів підвищувати до підтримуючої 2000 мг на добу у 2 приймання). Показання до такої фармакотерапії є рівень одного із наступних індексів інсулінорезистентності: HOMA – більше 2,9 ум од, MсAuley – менше 6,0 ум од; вміст ТГ у крові – вище 2-2,3 ммоль/л, а також індекс ІАО (відношення об’єму талії до об’єму стегон ) – більше 1,0 од та ожиріння – ІМТ більше 30 кг/м2.
5. Для корекції підвищеного рівня ТГ (понад >1,7 ммоль/л) у хворих на ІМ і   
   ЦД 2 типу з нормальною і порушеною функцією печінки рекомендовано застосовувати препарати ω3-ПНЖК (епадол 1500 мг – 1 капсула (500 мг) 3 рази на добу) у поєднанні зі статинами (симвастатин 10-20 мг) з 1-ї доби впродовж не менше 3-х місяців. Порівняно з монотерапією симвастатином, комбінована фармакотерапія більш суттєво покращує показники тригліцеридного обміну, результати постінфарктної реабілітації та не погіршує функціональний стан печінки.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вітенко І.С., Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А., Зачик Л.М. Сімейна медицина та її роль у профілактиці ішемічної хвороби серця / Лікарська справа. – 2002. – №2. – С. 126-130 (*Здобувач взяв участь у формулюванні основних положень роботи та підготовці до друку*)*.*
2. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі) // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №1. – С. 14-21 (*Здобувач провів аналіз й узагальнення даних літератури*).
3. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Кияк Ю.Г., Скибчик В.А., Топілко О.Ю. Основні напрямки профілактики серцево-судинних захворювань у роботі сімейного лікаря // Сімейна медицина. – 2003. – № 1-2 (6). – С.122-128 (*Здобувач* – *співавтор ідеї статті, опрацював її основні положення*).
4. Нетяженко В., Скибчик В., Соломенчук Т., Барна О. Проблеми атеросклерозу: роль діабетичної дисліпідемії // Ліки України. – 2003. – № 9. – С. 4-8 (*Здобувач* – *співавтор ідеї статті, опрацював її основні положення cформулював висновки*).
5. Нетяженко В., Барна О., Скибчик В., Соломенчук Т. Атеросклероз при цукровому діабеті ІІ типу: стратегія лікування дисліпідемій // Ліки України. –   
   2003. – № 10. – С. 4-10 (*Здобувач* – *співавтор ідеї статті, опрацював її основні положення, провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
6. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу: статеві особливості предикторів виникнення, клінічного перебігу та причин смерті // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 1. –   
   С. 45-51 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
7. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Особливості перебігу інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет ІІ типу залежно від статі та віку // Український медичний часопис. – 2004. – № 2. – С. 115-118 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
8. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діагностична цінність тесту на глюкозильований гемоглобін у хворих з гіперглікемією в гострий період інфаркту міокарда // Практична медицина. – 2004. – № 2. – С. 34-37 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
9. Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Динаміка розподілу стаціонарних хворих на гострий інфаркт міокарда за віком, статтю і професійною належністю за період з 1985 до 1999 р. // Серце і судини. – 2004. – № 2. – С. 84-88 (*Здобувач взяв участь в аналізі даних літератури, формулюванні висновків*).
10. Скибчик В.А. Соломенчук Т.М. Корекція дисліпідемії симвастатином та омега-3 у хворих на гострий інфаркт міокарда з порушеннями функції печінки // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – №  2-3. – С. 91-95 (*Здобувач здійснив збір первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів*).
11. Скибчик В.А. Соломенчук Т.М. Бета-адреноблокатори в лікуванні серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет: більше «за», ніж «проти»// Серце і судини.– 2004.– №  4.– С. 79-86 (*Здобувач провів огляд даних літератури, клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
12. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Інфаркт міокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №  4. – С. 89-94 (*Здобувач взяв участь в аналізі даних літератури, формулюванні висновків*).
13. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Поєднане застосування препарату поліненасичених жирних кислот ω–3 та симвастатину – засіб ефективної корекції дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда з помірно порушеною функцією печінки // Ліки України. – 2004. – №  11. – С. 104-106 (*Здобувач і співавтор в рівних частках є учасниками досліджень, та узагальненні їх результатів*).
14. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Топілко О.Ю., Скибчик В.А., Заремба-Федчишин О.В. Організація і оцінка ефективності диспансерного спостереження мешканців дільниці сімейного лікаря при патології серцево-судинної системи // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2004. –   
    Вип. 23. – С. 206-208 (*Здобувач взяв участь в аналізі даних літератури, формулюванні висновків*).
15. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування // Український медичний часопис. – 2005. – №  1. – С. 26-33 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, представив власні результати, сформулював висновки*).
16. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Вперше виявлений цукровий діабет ІІ типу у хворих в гострий період інфаркту міокарда: діагностична цінність тесту на глікозильований гемоглобін // Український медичний часопис. – 2005. – №  2. –   
    С. 41-44 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
17. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Омега-3 як засіб корекції помірної гіперліпідемії у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда // Сімейна медицина. – 2005. – №  2. – С. 83-85 (*Здобувач і співавтор в рівних частках є співавторами ідеї, учасниками досліджень та узагальненні їх результатів*).
18. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Побічні ефекти бета-адреноблокаторів у хворих на цукровий діабет: міфи і реальність // Серце і судини.– 2005. – №  2. –   
    С. 97-101 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, сформулював висновки*).
19. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Глікозильований гемоглобін – маркер прогресування діабетичної дисліпідемії та ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу // Український медичний часопис. – 2005. – №  4. – С. 66-69 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
20. Скибчик В.А. Ліпідний обмін у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2 типу // Ліки України. – 2005. – Додаток. – С. 82-83.
21. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Глікозильований гемоглобін – фактор підвищеного ризику мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет // Український медичний часопис. – 2005. – №  5. – С. 81-88 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, сформулював висновки*).
22. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Особливості ліпідного обміну у хворих на інфаркт міокарда і цукровий діабет типу ІІ: вплив статі, віку, тяжкості розладів вуглеводного обміну та артеріальної гіпертензії // Сімейна медицина. – 2006. –   
    №  1. – С. 82-87 (*Здобувач провів клінічні дослідження, статистичну обробку, узагальнення отриманих результатів, підготував статтю до друку*).
23. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Порушення обміну тригліцеридів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда та ефективний спосіб їх корекції // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №  2 – С. 78-83 (*Здобувач здійснив збір первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформулював висновки*).
24. Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Атерогенна дисліпідемія чи ксенобіотики: що насамперед визначає кардіоваскулярний ризик в осіб віком до 50 років? // Український медичний часопис. – 2006. – №  3. – С. 84-89 (*Здобувач взяв участь в аналізі даних літератури, формулюванні висновків*).
25. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Тригліцериди і ризик розвитку ішемічної хвороби серця: сучасний стан проблеми **//** Український медичний часопис.– 2006.– №  4.– С. 56-61 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, сформулював висновки*).
26. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія у пацієнтів з інфарктом міокарда: статеві і вікові особливості // Український кардіологічний журнал. – 2006. – №  5. – С. 35-38 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
27. Скибчик В.А. Клінічні аспекти гіпертригліцеридемії та її корекція **//** Український медичний часопис. – 2006.– №  5.– С. 98-106.
28. Скибчик В.А Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування **//** Український медичний часопис. – 2006.– №  6.– С. 61-68.
29. Скибчик В.А Інсулінорезистентність: сучасний стан проблеми // Ліки України – 2006. – № 106/2007.– № 107.– С. 57-64.
30. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення **//** Український медичний часопис. – 2007.– №  2.– С. 72-77.
31. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Хронічна серцева недостатність і цукровий діабет Аналіз рекомендацій «Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання» Європейського товариства з кардіології (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) // Український медичний часопис. – 2007. –   
    №  3. – С. 17-23 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, сформулював висновки*).
32. Скибчик В.А. Оксид азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу **//** Український медичний часопис. – 2007. – №  4. – С. 72-78.
33. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність та ліпідний обмін у хворих з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу **//** Кровообіг та гемостаз – 2007. – №  4.– С. 63-67.
34. Скибчик В.А Стратегія «агресивного» лікування атеросклерозу у хворих на цукровий діабет // Ліки України. – 2007.– № 113. – С. 5-13.
35. Скибчик В.А. Гормон жирової тканини лептин в нормі і при патології серця і судин // Ліки України. – 2007.– № 115 – 116. – С.39-42.
36. Скибчик В.А., Скибчик Я.В. Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях **//** Український медичний часопис. – 2007.– №  6.– С. 45-51 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури*).
37. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Атеросклероз як одна із форм артеріосклерозу: дискусійні питання // Серце і судини. – 2003. – № 1. – С. 101-106 (*Здобувач провів огляд даних літератури, взяв участь у формулюванні висновків).*
38. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Ефективність симвастатину та Омега-3 при лікуванні дисліпідемії у хворих з помірно порушеною функцією печінки, які перенесли гострий інфаркт міокарда // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – Додаток. –   
    С. 176-178 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, підготував роботу до друку*).
39. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Комплексное применение эпадола и симвастатина – возможность эффективной коррекции дислипидемии у больных с острым инфарктом миокарда и умеренно нарушенной функцией печени // Doctor. –2005. – №  1. – С. 63-65 (*Здобувач здійснив клінічні дослідження, провів аналіз результатів, сформулював висновки*).
40. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Диагностика сахарного диабета в остром периоде инфаркта миокарда // Клиническая медицина. – 2005. – №  9. – С. 27-29 (*Здобувач провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулював висновки*).
41. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Риск микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом: значение теста на гликозилированный гемоглобин //Международный эндокринологический журнал. – 2006. – №  1. –   
    С. 61-68 (*Здобувач провів огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, сформулював висновки*).
42. Деклараційний патент на винахід №  42437 Спосіб лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q А61К9/52 / Заремба Є.Х., Кияк Ю.Г., Cкибчик В.А., Копчак Л.М., Мриглоцька О.М. // №  2001021269.Заявлено 22.02. 2001; Опубл. 15.10.2001. – Бюл. №  9 (*Здобувач – співавтор ідеї, взяв участь в клінічних дослідженнях, аналізі результатів та розробці патенту*).
43. Деклараційний патент на винахід №  64293. Пристрій для експрес-некропсії серця А61В 10/00/ Кияк Ю.Г., Соломенчук Т.М., Чнгрян Г.В., Скибчик В.А., Медведик Л.О. / №  2003043917. Заявлено 29.04.2003; Опубл. 16.02.2004. – Бюл. № 2 (*Здобувач здійснив патентний пошук,взяв участь в оформленні патенту*).
44. Деклараційний патент на винахід №  68218. Застосування способу визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (НвА1С) як способу діагностики вперше виявленого цукрового діабету ІІ типу у хворих з гострим інфарктом міокарда А61В5/00 / Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. – №  20031/10508. Заявлено: 21.11.2003; Опубл. 15.07.2004. – Бюл. № 7 (*Здобувач взяв участь в клінічних дослідженнях, аналізі результатів та розробці патенту*).
45. Деклараційний патент на корисну модель №  6149. Спосіб лікування дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда, які мають порушену функцію печінки А61К31/00 / Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. – №  20041008241. – Заявлено: 11.10.2004; Опубл. 15.04.2005. – Бюл. № 4 (*Здобувач – співавтор ідеї, взяв участь в клінічних дослідженнях, аналізі результатів та розробці патенту*).
46. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Топілко О.Ю., Скибчик В.А., Заремба-Федчишин О.В. Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних захворювань у роботі сімейного лікаря: Навчальний посібник. – К., 2003. – 70 с. (*Здобувач* – *співавтор ідеї, опрацювала основні положення роботи*).
47. Заремба Є.Х., Скибчик В.А., Соломенчук Т.М., Перепелиця М.В., Заремба О.В . Атеросклероз: причини виникнення, патогенез, клінічні прояви та методи лікування: Методичні рекомендації. – К., 2003. – 65 с. (*Здобувач* – *автор ідеї, основних положень роботи, взяв участь в підготовці видання до друку*).
48. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті: Навчальний посібник. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2005. – 167 с. (*Здобувач – автор ідеї, узагальнив дані літератури та написав всі розділи роботи*).
49. Skybchyk V., Zaremba E., Molchko O., Kosovan G., Levchuk N. Utilization of metoprolol in patients with acute myocardial infarction and heart failure // 18th European Congress of the International Society of Non-Invasive Cardiology. Krakow, 2001, Poland. – Р. 46 (*Здобувач – автор ідеї, провів клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, підготував роботу до друку*).
50. Скибчик В.А. Лікування цукрового діабету 2 типу у хворих з гострим інфарктом міокарда // Тези доп. ІХ Конгресу СФУЛТ. – Луганськ – Київ – Чикаго, 2002. – С. 348.
51. Скибчик В.А. Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда / Тез. докл. Конгресса ассоциации кардиологов стран СНГ «Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии». – Санкт-Петербург, 2003 (Кардиология СНГ. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 265).
52. Zaremba E.H., Solomenchuk T.M., Skybchyk V.A., Molchko O.Yu., Levchuk N.A . The peculiarities of the immune status of young-aged patients with acute myocardial infarction // The Journal of Coronary Artery Disease. – 2003. – V. 5, N 1. – P. 111 (*Здобувач провів аналіз й узагальнення результатів*).
53. Скибчик В.А. Тактика ведення хворих з гострим інфарктом міокарда та супутнім цукровим діабетом // Тези доп пленуму Асоціації ендокринологів України. – Львів, 2003. – С. 102-103.
54. Скибчик В.А. Ліпідний обмін у хворих на гострий інфаркт залежно від ступеня компенсації цукрового діабету 2-го типу Тези доп. об’єднаного пленуму правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України «Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень, можливості інтервенційних втручань». – К., 2006. – С. 56-57.
55. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Вплив артеріальної гіпертензії на стан ліпідного обміну хворих на інфаркт міокарда і цукровий діабет ІІ-го типу // Тези доп. укр. наук.-практ. конференції «Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії». – К., 2006. – С. 147-148 (*Здобувач провів дослідження і узагальнення результатів, підготував роботу до друку*)*.*

За матеріалами дисертації опубліковано ще 14 тез, які через значний обсяг не увійшли в автореферат.

**АНОТАЦІЯ**

**Скибчик В.А. Інфаркт міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу: особливості патогенезу, клінічного перебігу, лікування та прогнозування ускладнень** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України. – Київ, 2008.

Обстежено 356 хворих на ІМ із ЦД 2 типу та 122 хворих на ІМ без ЦД 2 типу, проаналізовано 1593 карт стаціонарних хворих та 181 протоколів розтинів з метою вивчення патогенетичних механізмів, особливостей клінічного перебігу та лікування хворих на інфаркт міокарда (ІМ) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.   
У порівнянні із пацієнтами без ЦД, у хворих на ІМ і ЦД 2 типу реєструються більш виражені порушення ліпідного, вуглеводного, пуринового та жирового обміну, активація вільнорадикального окислення та метаболізму оксиду азоту, що мають комплексний системний характер і взаємопов’язані між собою. Найвагоміша роль у розвитку означених розладів належить інсулінорезистентності (ІР), яка суттєво впливає на ризик ускладненого перебігу ІМ при ЦД 2 типу. Запропоновано: тест на глікозильований гемоглобін (НвА1С) в якості критерію диференціації «стресової» гіперглікемії та вперше виявленого ЦД 2 типу; схеми та критерії проведення раціональної фармакотерапії порушень вуглеводного обміну; спосіб корекції гіпертригліцеридемії у хворих на ІМ із ЦД 2 типу з помірно порушеною функцією печінки. Встановлені незалежні найбільш значущі предиктори ускладненого перебігу ІМ.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, ліпідний, вуглеводний, пуриновий, жировий обмін, інсулінорезистентність, запалення, оксидативний стрес, оксид азоту, схеми лікування, прогнозування ускладнень.

**АННОТАЦИЯ**

**Скибчик В.А. Инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза, клинического течения, лечения и прогнозирования осложнений.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольця МЗ Украины. – Киев, 2008.

Диссертация посвящена решению актуальной научно-практической проблемы кардиологии – на основании изучения патогенетических механизмов и особенностей клинического течения усовершенствованы диагностика, прогнозирование и лечение инфаркта миокарда, развившегося на фоне сопутствующего сахарного диабета (СД)   
2 типа. Работа основана на данных комплексного обследования 356 больных острым ИМ и СД 2 типа, 122 больных ИМ без СД 2 типа, статистического анализа 1593 карт стационарных больных и 181 протокола вскрытий умерших от ИМ лиц, находившихся на лечении в инфарктном отделении клинической больницы скорой медицинской помощи г. Львова.

У больных ИМ с сопутствующим СД 2 типа, в сравнении с пациентами без СД, регистрируются более выраженные нарушения липидного, углеводного, пуринового и жирового обменов, активация воспалительных, свободнорадикальных процессов и метаболизма оксида азота. Изученные патогенетические звенья взаимосвязаны между собой и имеют комплексный системный характер. Наиболее весомая роль в развитии нарушений липидного обмена, а также активации оксидативного стресса, системного воспаления и нарушения метаболизма оксида азота принадлежит инсулинорезистентности. Она оказывает существенное влияние на риск осложненного течения ИМ при СД 2 типа. У больных с сопутствующим СД 2 типа обоснована роль в прогнозировании застойной сердечной недостаточности пяти факторов: возраста более 55 лет, глюкоземии свыше 15 ммоль/л, гиперкреатининемии более 0,13 ммоль/л, длительности СД свыше 10 лет, ФВ менее 40%. Доказано, что уровень показателя углеводного обмена – гликированного гемоглобина (НвА1С) более 10% свидетельствует о выраженности атерогенных изменений липидного спектра крови у больных ИМ и СД 2 типа.

С целью дифференциации «стрессовой» гипергликемии и впервые выявленного СД 2 типа предложено использовать тест на НвА1С в первые сутки ИМ. При уровне НвА1С выше 7,0% у больных констатируют сопутствующий СД 2 типа либо нарушение толерантности к глюкозе, ниже 7,0 % – «стрессовую» гипергликемию.

Для коррекции углеводного обмена у больных ИМ с сопутствующим   
СД 2 типа и инсулинорезистентностью предложено схему лечения – инсулин с первых суток ИМ в комбинации с метформином, назначаемым с 9–10 дня заболевания. Сочетанное применение лекарственных средств более эффективно, чем традиционная монотерапия инсулином, корригирует уровень глюкозы крови, показатели инсулинорезистентности и липидного спектра крови, положительно влияет на маркеры системного воспаления и оксидативного стресса.

Разработан и апробирован способ коррекции гипертриглицеридемии у больных ИМ и СД 2 типа с нормальной и умеренно нарушенной функцией печени, предусматривающий сочетанное применение препарата ω3-ПНЖК и умеренных доз симвастатина.

С целью прогнозирования развития осложнений ИМ у пациентов с сопутствующим СД 2 типа для их своевременной профилактики предложено использовать многофакторную статистическую модель, учитывающую 5 основных факторов (уровень креатинина выше 0,14 ммоль/л, церулоплазмина – более 500 мг/л, индекса инсулинорезистетности McAuley – ниже 7,0 ус. ед., фракции выброса – менее 45%, возраст – свыше 55 лет). Данная модель обеспечивает предвиденную прогностическую точность 84,4%. Выявлены факторы прогнозирования ранней постинфарктной стенокардии и развития застойной сердечной недостаточности.

Проведенное исследование показало, что у больных ИМ сопутствующий   
СД 2 типа выявляется в 15,1% случаев, причем у женщин – в 1,7 раза чаще, чем у мужчин. Госпитальная летальность в 2 раза выше, чем среди пациентов без   
СД 2 типа. На фоне сопутствующего СД 2 типа более часто регистрируется безболевой и атипичный варианты дебюта ИМ, возрастает удельный вес лиц с осложненным течением заболевания – достоверно чаще, чем среди пациентов без СД, развивается острая и прогрессирующая сердечная недостаточность.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, липидный, углеводный, пуриновый, жировой обмен, инсулинорезистентность, воспаление, оксидативный стресс, оксид азота, схемы лечения, прогнозирование осложнений.

**ANNOTATION**

**V.A. Skybchyk Myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus: peculiarities of pathogenesis and clinical course, treatment and prognostication of complications.** – Manuscript.

Thesis for a Doctor of Medical Sciences degree in speciality 14.01.11 – cardiology. – National O.O.Bogomolets Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Kyiv, 2008.

The thesis is devoted to elucidation of pathogenic mechanism, peculiarities of clinical course and treatment in patients with myocardial infarction (MI) and accompanying type 2 diabetes mellitus (T2DM). Investigation is based on examination of 356 patients with MI and T2DM and 122 patients with MI and without T2DM, statistical analysis of 1593 medical cards and 181 section protocols of persons.

The role of the complex of carbohydrate, lipid, purine, adipose metabolism disturbances, systemic inflammation, nitric oxide metabolism, oxidative stress in MI pathogenesis during T2DM is studied. We have determined that one of the main pathogenic factors is insulin resistance, which is connected with dyslipidemia, oxidative stress, activation of systemic inflammation, nitric oxide metabolism disturbances and essentially increases the risk of MI complicated course during T2DM. Glycosylated hemoglobin (НвА1С) test in first 24 hours of MI as a criterion of stress hyperglycemia and firstly diagnosed T2DM differentiation: schemes and criteria for the pharmacotherapy treatment of carbohydrate metabolism disturbances; the method of hypertriglyceridemia correction in patients with MI and T2DM with normal and moderately disturbed liver function were proposed. Differential multifactorial prognostic models of MI complications in combination with T2DM were developed.

**Key words:** myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, lipid, carbohydrate, purine, adipose metabolism, insulin resistance, inflammation, oxidative stress, nitric oxide, treatment schemes, prognostication of complications.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АОАе – антиоксидантна активність еритроцитів

АОАп – антиоксидантна активність плазми

апо-А – аполіпопротеїн-А

апо-В – аполіпопротеїн-В

ВР-RR – відносний ризик

ГВ – глутатіон відновлений

ДКп – дієнові кон’югати плазми

EASD – європейська асоціація з вивчення діабету

ESC – європейське товариство кардіологів

НbА1С – глікозильований гемоглобін

γ-ГТП – γ-глютамілтранспептидаза

ДЛП – дисліпідемія

ЗХС – загальний холестерин

ЗФ – загальний фібриноген

ІЛ – інтерлейкін

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІАО – індекс абдомінального ожиріння

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛЗ – лікарський засіб

ЛШ – лівий шлуночок

МДА – малоновий диальдегід

Total NO – загальний оксид азоту

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

СРБ – С-реактивний білок

СН – серцева недостатність

ТГ – тригліцериди

ФВ – фракція викиду

ФНП-α – фактор некрозу пухлин – альфа

ХМ –хіломікрони

ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини

ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини

ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини

ЦП – церулоплазмін

ЦД – цукровий діабет

ω3-ПНЖК – ω3-поліненасичені жирні кислоти

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>