На правах рукописи

**Еленская Татьяна Сергеевна**

**КИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.02 - эндокринология

14.01.05 – кардиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор Квиткова Людмила Владимировна,

доктор медицинских наук, профессор Барбараш Ольга Леонидовна

**Официальные оппоненты:**

Руяткина Людмила Александровна доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профессиональной патологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Аверко Нина Николаевна доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздравсоцразвития России

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «28» сентября 2012 г. в 14 час. на заседании совета Д 001.029.01 при ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богатова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН

Автореферат разослан «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета Кузнецов А.А.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность исследования**

Несмотря на достигнутые успехи в изучении факторов риска инфаркта миокарда, совершенствование методов немедикаментозной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), применение современных методов терапевтического и хирургического лечения, острый коронарный синдром остается одним из основных сердечно-сосудистых нарушений, поддерживающих высокую смертность (30-40%) во всех возрастных группах, особенно среди мужчин (Чазов Е.И., 2011). Лечение данной категории больных тяжелым бременем ложится на плечи государства. Так, стоимость лечения в течение года одного больного инфарктом миокарда составляет 22 тыс. руб., общая стоимость лечения больных, перенесших острый инфаркт миокарда (около 190 тыс. человек в год) составляет 4,2 млрд. руб. в год (Аганбегян А.Г., 2007). Рост распространенности инфаркта миокарда в современной популяции побуждает к поиску наиболее значимых факторов риска и способов эффективной их коррекции.

В последнее десятилетие активно обсуждается роль инсулинорезистентности, как одного из факторов риска атеросклероза и прогрессирования ИБС (Zavarony I., 1989; Шестакова М.В., 2006; Рагино Ю.И., 2011). Установлена взаимосвязь инсулинорезистентности с эндотелиальной дисфункцией, неспецифическим воспалением, атерогенезом, репликацией ДНК и необратимой гипертрофией левого желудочка, артериальной гипертензией, гиперкоагуляцией (Lissner I., 1992; Festa A., 2000; Galvan A.Q., 2000; Reed D., 2003; Czernichow S., 2005; Беляева О.Д., 2009). Однако, несмотря на доказанную значимость инсулинорезистентности в развитии инфаркта миокарда, вопрос о ее распространенности среди данных больных, влиянии инсулинорезистентности на прогноз постинфарктного периода продолжает оставаться открытым. Выявление инсулинорезистентности и назначение эффективных способов ее коррекции не входит в современные алгоритмы диагностики и лечения ишемической болезни сердца. Инсулинорезистентность не расценивается как прогностический маркер неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда. Не установлен допустимый безопасный уровень повышения гликемии в остром периоде инфаркта миокарда, что не позволяет оптимизировать прогнозирование постинфарктных осложнений у больных с неотягощенным диабетическим анамнезом. Эти нерешенные вопросы явились предпосылкой для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования:** Оценить распространенность инсулинорезистентности у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и определить ее прогностическую значимость в госпитальном периоде и в течение следующего года.

**Задачи исследования**

1. Установить частоту выявления инсулинорезистентности и впервые возникших нарушений углеводного обмена у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в госпитальном периоде.

2. Выявить связь между развитием осложнений инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в госпитальном периоде, а так же кардиоваскулярных событий в течение последующего года и наличием инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена, их сочетанием.

3. Оценить прогностическую значимость изменений показателей углеводного обмена (гликозилированного гемоглобина, гликемии при поступлении в стационар) и разработать модель прогнозирования осложнений госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин.

4. Разработать модель прогнозирования кардиоваскулярных событий в течение года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин с учетом определения инсулинорезистентности и впервые диагностированных нарушений углеводного обмена.

**Научная новизна**

Впервые показано, что 69% мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, ранее не имевших нарушений углеводного обмена являются инсулинорезистентными и 45% имеют впервые возникшие нарушения углеводного обмена. Впервые показано, что инсулинорезистентность у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциирована с острой сердечной недостаточностью, а так же является независимым прогностическим фактором, увеличивающим риск кардиоваскулярных событий в течение года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Впервые установлен максимально допустимый уровень гликемии для больных, поступивших в стационар с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, определен наиболее благоприятный уровень НвА1с для прогноза госпитального периода у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, инсулинорезистентностью и неотягощенным диабетическим анамнезом. Оптимизирована методика прогнозирования осложненного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и кардиоваскулярных событий в течение следующего года у мужчин, основанная на балльной системе оценки риска и отраженная в оценочно-прогностических таблицах.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Инсулинорезистентность выявляется у 69,1% мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST , ассоциирована с тяжестью течения инфаркта миокарда и является независимым фактором риска осложнений в ближайшем и отдаленном постинфарктных периодах.

2. Впервые возникшие нарушения углеводного обмена диагностируются у 45,1% мужчин в госпитальном периоде инфаркта миокарда с подъемом ST, чаще у лиц с инсулинорезистентностью – 57,6%, сохраняются к концу первого года и неблагоприятно отражаются на прогнозе.

3. Выявление инсулинорезистентности и впервые возникших нарушений углеводного обмена в госпитальном периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин позволит выделить группы повышенного риска и оптимизировать профилактику осложнений раннего и позднего постинфарктных периодов.

**Практическая значимость**

В настоящем исследовании научно обоснованы критерии выделения группы мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, без нарушений углеводного обмена в анамнезе, имеющих повышенный риск осложнений раннего и позднего постинфарктных периодов с учетом наличия инсулинорезистентности и впервые возникших нарушений углеводного обмена.

Выявлено многофакторное влияние инсулинорезистентности и впервые возникших нарушений углеводного обмена на формирование прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Доказана необходимость скринингового обследования всех пациентов мужского пола в госпитальном периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на наличие инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена, как впервые возникших, так и ранее не диагностированных.

Выявлены референсные значения НвА1с ≥ 5,0%, гликемии при поступлении в стационар > 10,0 ммоль/л у больных, не имевших ранее нарушений углеводного обмена, отклонение от которых ассоциируется с осложненным течением госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Разработаны оценочно-прогностические таблицы риска, позволяющие определять прогноз в госпитальном периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и в течение следующего года.

**Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику отделений МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, г. Кемерово, ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница» г. Кемерово. Полученные данные используются при обучении студентов, врачей на кафедрах кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии, факультетской терапии, проф. болезней, клинической иммунологии и эндокринологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России.

**Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международных курсах постдипломного образования Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (С-Пб., 2007), на Всероссийской научно практической конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные проблемы современной эндокринологии» (Москва, 2008), на III Сибирском съезде эндокринологов с международным участием (Красноярск, 2009), на межрегиональной научно-практической конференции памяти профессора Е.Б. Кравец "Актуальные вопросы эндокринологии" (Томск, 2010), на Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва , 2010), на первом интернациональном симпозиуме журнала Hormone molecular biology and clinical investigation (Tyrol, Austria, 2010).

**Публикации результатов исследования**

По результатам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 1 статья в зарубежном издании.

**Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных наблюдений и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 11 рисунков, 29 таблиц. Библиографический список включает 237 источников, из них 161 – зарубежный.

**Личный вклад автора**

Анализ литературы по теме диссертационного исследования, клинический осмотр, анализ истории болезни, амбулаторной карты и последующая курация 133 пациентов, систематизация первичных клинических материалов, изучение отдаленных результатов, их статистическая обработка и написание работы выполнены лично автором. Лечение пациентов в госпитальном периоде осуществлялось врачами инфарктного отделения Кемеровского кардиологического диспансера. Определение лабораторных показателей осуществлялась совместно с врачами биохимической лаборатории МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», сотрудниками ЦНИЛ ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России.

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал исследования.** Проспективное, динамическое, двухэтапное (I этап – госпитальный период ИМспST, II этап – через год после ИМспST) исследование выполнено на базе МУЗ Кемеровский кардиологический диспансер в 2007-2008г.г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера.

Критерии включения: 1. Установленный, согласно критериям ВНОК (2007), диагноз ИМ с подъемом сегмента ST длительностью не более 24 часов от начала заболевания, 2. Подписание информированного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения: 1.Женский пол 2. Инфаркт миокарда, осложнивший чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование, 3. Сахарный диабет в анамнезе 4. Уровень НвА1с > 6,0% 5. Клинически значимые состояния: онкологическая патология, ХОБЛ, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность, инфекционные заболевания, психические заболевания, обострение имеющихся хронических заболеваний. Дополнительным критерием исключения явился НвА1с 5,7-6,0% у пациентов с выявленными нарушениями углеводного обмена, свидетельствующий о ранее существующей, но не диагностированной нарушенной толерантности к глюкозе.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.















****

****

****

****

****

****

****



















Рисунок 1 – Дизайн исследования

Во избежание систематической ошибки, связанной с отбором (различная госпитальная смертность от инфаркта миокарда у мужчин и женщин, анатомические различия коронарных артерий, влияющие на прогноз), а так же сведения к минимуму вмешивающихся факторов (сопутствующие заболевания, абдоминальное ожирение чаще выявляются у женщин, курение – у мужчин) в настоящее исследование включены только пациенты мужского пола (Wenger N.K. 1999; Sheifer S.E., 2000; Kim C. et al., 2001; Mokdad A.H., 2003).

Согласно значениям НвА1с, оцененных на 1-2 сутки ИМспST в исследование включено 133 пациента мужского пола. Средний возраст обследованных 58 (52-65) лет. В анамнезе у 106 (79,6%) больных регистрировалась артериальная гипертензия, у 20 (19,5%) – инфаркт миокарда, у 16 (10,5%) – острое нарушение мозгового кровообращения, у 74 (55,6%) – стенокардия. Более половины больных – 69 (51,8%) имело ожирение, из них I ст. – 48 (36,0%), II ст. – 16 (12%), Ш ст. – 5 (3,7%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка < 40% выявлена у 17 (12,8%) больных.

Согласно наличию инсулинорезистентности сформированы две группы больных: основная – пациенты с инсулинорезистентностью (n=92), сравнения – пациенты без инсулинорезистентности (n=41). У всех больных регистрировались осложнения ИМспST: нарушения ритма выявлены у 69 (51,8%), нарушения проводимости – у 43 (32,3%), рецидив инфаркта миокарда в госпитальном периоде – у 12 (9,0%), ранняя постинфарктная стенокардия – у 19 (14,2%), острая аневризма левого желудочка – у 3 (2,2%), острая сердечная недостаточность Killip II-IV – у 17 (12,8%) больных. В течение госпитального периода лечение проводили с учетом рекомендаций ВНОК 2007 года. Тромболитическую терапию получили 15 (13,1%) пациентов, чрезкожному коронарному вмешательству подверглись 71 больной (53,3%). На I этапе умерли 4 пациента (3,0%): у 1 больного диагностирован кардиогенный шок, у 3 – отека легких.

Кардиоваскулярные события годичного периода изучены у 114 (85,7%) пациентов. Оценивались показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных инфарктов миокарда, декомпенсацию сердечной недостаточности (использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), острые нарушения мозгового кровообращения, прогрессирование стенокардии, комбинированные события. Результаты анализа выявили: общую смертность у 7 (6,1%), сердечно-сосудистую смертность у 6 (4,5%), повторные инфаркты миокарда у 4 (3,5%), декомпенсацию сердечной недостаточности у 9 (7,9%), острое нарушение мозгового кровообращения у 2 (1,7%), прогрессирование стенокардии у 18 (15,7%), повторные, экстренные реваскуляризации у 3 (2,6%) и комбинированные события у 14 (12,2%) больных. Плановому чрезкожному коронарному вмешательству и АКШ подверглись 6 (5,3%) пациентов. Пациенты с впервые возникшими на госпитальном этапе нарушениями углеводного обмена, при выписке из стационара получали лечение в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи (Дедов И.И., 2009), в том числе, гипогликемические средства назначены всем больным с СД (73,0% – метформин, 23,0% – гликлазид, 3,8% – инсулин). Кардиоваскулярные события анализировались без учета пациентов, принимающих сахароснижающие препараты и перенесших АКШ и ЧКВ. У 15 больных оценить годовой прогноз не удалось: потеря связи – 10 человек, отзыв согласия больного – 3, смерть по причине травм (ДТП) – 1, госпитализации в онкологический диспансер – 1 пациент.

**Методы исследования**. Схема обследования включала сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись ЭКГ, контроль активности МВ изофермента креатинкиназы, анализ показателей системной гемодинамики, значений гликемии, креатинина, холестерина, НвА1с крови, проведение эхокардиографического исследования с определением зон гипокинезии и фракции выброса левого желудочка, коронароангиографии у 106 (79,6%) пациентов. Определение НbА1с проводили с помощью аппарата «Гликогемотест», нормальные значения 4-6% (Дедов И.И., 2009). Изучение гликемии при поступлении проводилось согласно результатам исследования JACSS (Ishihara, M., 2005) в плазме венозной крови. Диагностика нарушений углеводного обмена и выявление инсулинорезистентности проводилась на 8-12-е сутки от начала ИМспST на основании результатов стандартного ПТТГ (ВОЗ, 1999). Больным с диабетическим уровнем гликемии натощак проводилось определение постпрандиальной гликемии. Уровень глюкозы в ходе ПТТГ оценивали лабораторно, в цельной капиллярной крови глюкозооксидазным методом c использованием анализатора глюкозы и лактата АГКМ-1. Нормальные показатели сахара крови натощак 3,5-5,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой/постпрандиально <7,8 ммоль/л (ВОЗ, 1999). Показатели иммунореактивного инсулина (ИРИ) изучались в плазме венозной крови в ходе ПТТГ и определялись c применением наборов Mercodia insulin Elisa. Физиологическими считали значения инсулина натощак – до 12,5 мЕД/л, через 2 часа после углеводной нагрузки – до 28,5 мЕД/л. Инсулинорезистентность диагностировалась по значениям индекса НОМА = базальный уровень инсулина сыворотки (мкЕд/мл) × гликемия натощак (ммоль/л) / 22,5. При индексе НОМА > 2,77 пациентов считали инсулинорезистентными (Алишева Е.К., 2002;Яськова К.Н., 2003**)**.

Дислипидемию диагностировали в случае повышения уровня общего холестерина более 4,5 ммоль/л; ЛПНП более 2,5 ммоль/л; ТГ 1,7 ммоль/л и выше; а также при снижении уровня ЛПВП менее 1,0 – у мужчин (ВНОК, 2007). Использовали наборы реактивов «Холестерин ФС «ДДС»», «Триглицериды ФС «ДДС»» и «Холестерин ЛПВП» ЗАО «Диакон ДС». Полученные в результате обработки статистических карт качественные и количественные данные составили компьютерную базу данных.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 6.0, Epi Info™ для Windows (Версия 3). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75 перцентиль). Выявленное ненормальное распределение данных (методами Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки) объясняло использование непараметрических методов при сравнении независимых групп – Манна-Уитни, медианный тест Краскэла-Валлиса. Во избежание проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился после построения таблиц сопряженности, где оценивался точный критерий Фишера, а так же «вероятностного калькулятора», тест – двусторонний. Сравнение трех групп по бинарному признаку проводилось методом Манна-Уитни в обратном применении. Изучение взаимосвязи признаков проводилось с использованием метода Спирмена. Прогностическую ценность факторов выявляли при построении вероятностных моделей с использованием логистического регрессионного анализа с пошаговым отбором (Петри А., 2003; Реброва О.Ю, 2006; Халафян А.А., 2007)

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Установлена значительная распространенность инсулинорезистентности среди пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ИМспST – 69,1% больных. У 68,4% пациентов инсулинорезистентность сохранялась к концу года. Больные с инсулинорезистентностью чаще имели факторы риска инфаркта миокарда: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию. Так, высокая ОТ выявлена у 67(72,8%), повышенный индекс ОТ/ОБ – у 77(83,6%) больных с инсулинорезистентностью. У пациентов без инсулинорезистентности показатели составили соответственно: 13(31,7%) (р=0,000) и 15(36,5%) (р=0,000). При инсулинорезистентности артериальная гипертензия выявлялась с частотой 81(88,0%), при ее отсутствии – с частотой 25(70,7%) (р=0,000). Дислипидемия у больных с инсулинорезистентностью выявлялись чаще – 30(32,6%), чем без инсулинорезистентности – 5(14,6%) (р=0,018) и носила атерогенный характер, проявляясь повышением ТГ, средние значения – 1,62 (1,5-2,6) ммоль/л и ЛПНП, средние значения – 2,47 (2,1-3,48) ммоль/л. У больных без инсулинорезистентности данные показатели были ниже: ТГ – 1,45 (1,23-1,6) ммоль/л (р=0,019), ЛПНП – 2,0 (1,65-2,20) ммоль/л (р=0,001). Пациенты с инсулинорезистентностью чаще имели в анамнезе инфаркт миокарда – 18(19,5%) и инсульт – 15(16,3%), чем больные с нормальной чувствительностью к инсулину – 2(4,9%) (р=0,034) и 1(2,4%) (р=0,022) соответственно. Данные коронароангиографии показали, что инсулинорезистентность ассоциирована с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий: поражение 3 и более артерий выявлено у 59(86,7%) больных с инсулинорезистентностью и у 14(36,8%) больных без инсулинорезистентности (р=0,000).

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии прямой связи между количеством пораженных коронарных сосудов и уровнем инсулина как натощак (r=0,376, р<0,001), так и через 2 часа после еды (r=0,395, р<0,001), а также индексом НОМА (r=0,427, р<0,001).

Результаты ПТТГ указывали на серьезные изменения углеводного обмена в остром периоде ИМспST практически у половины больных – 45,1%: у 19,5% пациентов впервые зарегистрирован СД, у 21,0% – НТГ, у 4,5% – НГН. Через год нарушения углеводного обмена диагностированы у 56 (49,1%) пациентов: сахарный диабет сохранился у 25 (96,1%), нарушение толерантности к глюкозе и гликемии натощак у 27(81,4%), появились впервые у 4(3,5%) больных.

Нарушения углеводного обмена чаще развивались у пациентов с инсулинорезистентностью – 57,6%, чем без инсулинорезистентности – 17,0% (р=0,000). Большинство больных с СД (96,1%) и другими нарушениями углеводного обмена (82,3%) имели высокий индекс НОМА (р=0,000). При отсутствии нарушений углеводного обмена инсулинорезистентность диагностирована у более половины больных – 53,4% больных.

При наличии инсулинорезистентности, независимо от состояния углеводного обмена, риск осложнений госпитального периода ИМспST в 2,3 [1,3;3,9] раза, а последующих кардиоваскулярных событий в 2,9 [1,08;7,9] раза выше, чем при отсутствии инсулинорезистентности. У больных с инсулинорезистентностью чаще выявлялись осложнения госпитального периода ИМспST – у 66,6% (в основном за счет острой сердечной недостаточности, выявляемой в 9 раз чаще) и последующие кардиоваскулярные события – у 41,9% больных, чем у пациентов без инсулинорезистентности – 29,4% (р=0,021) и 14,2% (р=0,005) соответственно.

На течение госпитального периода ИМспST неблагоприятное влияние оказывали впервые возникшие нарушения углеводного обмена: риск осложнений ИМспST увеличивался в 1,7 раза [1,3;2,2]. Так, острая сердечная недостаточность Killip II-IV, диагностирована с частотой 54,2%, ранняя постинфарктная стенокардия – 23,3%, рецидивы инфаркта миокарда – 18,4%. У пациентов без нарушений углеводного обмена данные осложнения встречались реже – 15,0% (р=0,000), 6,8% (р=0,011), 1,4% (р=0,001) соответственно. Смертность выявлена только среди лиц с нарушениями углеводного обмена – 6,7% больных.

Наименее благоприятный прогноз раннего и позднего постинфарктных периодов выявлен у больных ИМспST с сочетанием инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена, по сравнению с изолированной инсулинорезистентностью. Указанное сочетание приводило к увеличению частоты осложнений госпитального периода ИМспST на 18,3%: острой сердечной недостаточности Killip II-IV на 37,3%, ранней постинфарктной стенокардии на 16,9%, рецидивов инфаркта миокарда на 18,2% (табл. 1) и последующих кардиоваскулярных событий на 52,2%: прогрессирование стенокардии на 31,5% и комбинированных событий на 28,8% (табл. 2).

Таблица 1 – Осложнения госпитального периода ИМспST в зависимости от состояния углеводного обмена и наличия инсулинорезистентности

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Признак | I этап (госпитальный период), n=133 | | | | Р |
| Есть ИР (n=92) | | Нет ИР (n=41) | |
| Есть НУО  n=53  1 | Нет НУО  n=39  2 | Есть НУО  n=7  3 | Нет НУО  n=34  4 |
| Всего  осложнений | 45  (84,9%) | 26  (66,6%) | 3  (42,8%) | 10  (29,4%) | Р = 0,040\*\*  Р1,2 = 0,047\*  Р1,3 = 0,024\*  Р2,4 = 0,001\* |
| ОСН KillipII-IV | 32  (60,3%) | 9  (23,0%) | 1  (14,2%) | 1  (2,9%) | Р = 0,011\*\*  Р1,2 = 0,0005\*  Р1,3 = 0,038\*  Р2,4 = 0,012\* |
| РПИС | 13  (24.5%) | 3  (7,6%) | 1  (14,2%) | 2  (5,8%) | Р = 0,049\*\*  Р1,2 = 0,050\* |
| Рецидив ИМ | 11  (20,7%) | 1  (2,5%) | - | - | Р = 0,014\*\*  Р1,2 = 0,011\* |

Примечания: \* – точный тест Фишера; \*\* – тест Краскэла-Валлиса; НУО – нарушения углеводного обмена; ИР – инсулинорезистентность

Таблица 2 – Кардиоваскулярные события в течение года после ИМспST в зависимости от состояния углеводного обмена и наличия инсулинорезистентности

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Признак | II этап (через год), n=89 | | | | Р |
| Есть ИР n=53 | | Нет ИР n=36 | |
| Есть НУО  n=20  1 | Нет НУО n=33  2 | Есть НУО  n=7  3 | Нет НУО  n=29  4 |
| Всего  кардиоваскулярных событий | 19  (95,0%) | 13  (39,3%) | 3  (42,8%) | 4  (13,7%) | Р = 0,033\*\*  Р1,2 =0,000\*  Р1,3 =0,008\*  Р2,4 =0,044\* |
| Прогрессирование стенокардии | 15  (51,7%) | 3  (9,0%) | 2  (33,3%) | 2  (6,9%) | Р = 0,011\*\*  Р1,2=0,000\* |
| Комбинированные события | 6  (35,2%) | 2  (6,4) | - | 1  (3,5%) | Р=0,009\*\*  Р1и2=0,016\* |

Примечания: \* – точный тест Фишера; \*\* – тест Краскэла-Валлиса

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты подтверждают данные литературы об эволюции инсулинорезистентности: развитие атеросклероза (на примере инфаркта миокарда), затем – нарушений углеводного обмена, ухудшающих сердечно-сосудистый прогноз (Reaven G.M., 1988; Шестакова М.В., 2002; Аметов А.С., 2007). Частота осложнений ИМспST, согласно полученным данным, проявляется восходящей кривой на каждом последующем этапе эволюции инсулинорезистентности (рис. 2).

Рисунок 2 – Распространенность осложнений госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и последующего года на разных этапах эволюции инсулинорезистентности

Установлено, что при поступлении в стационар у половины больных (50,3%) уровень НвА1с был ≥ 5,0% и сочетался с большей частотой осложнений ИМспST в госпитальном периоде – 76,1%, чем НвА1с < 5,0% – 50,0% (р=0,002). Так, острая сердечная недостаточность Killip II-IV была диагностирована у 41,7% больных с НвА1с ≥ 5,0% и у 19,6% больных с НвА1с < 5,0% (р=0,004). Зависимость частоты осложнений ИМспST от уровня НвА1с подтверждена результатами корреляционного анализа (r=0,438, р=0,001). Среди пациентов с НвА1с ≥ 5,0% чаще выявлялась инсулинорезистентность – 85,0%, чем при значениях НвА1с < 5,0% – 53,0% больных (р=0,001). При этом частота нарушений углеводного обмена существенно не отличалась у больных с НвА1с ≥ 5,0% – 49,2% и НвА1с < 5,0% – 37,8% (р=0,222). У больных без инсулинорезистентности частота осложнений ИМспST не отличалась при разных значениях НвА1с: ≥ 5,0% – 50,0% и < 5,0% – 29,0% (р=0,267). Таким образом, полученные данные подтверждают литературные сведения (Hadjadj S., 2004., Kay-Tee K., 2004; Nakanishi S., 2005; Deborah J.,2008) о прогностической значимости НвА1с ≥ 5,0% в развитии осложнений ИМспST, главным образом, у больных с инсулинорезистентностью.

Уровень гликемии при поступлении в стационар > 10,0 ммоль/л выявлен у 27,0% больных, средние значения 11,9(10,5 – 22,1) ммоль/л, 7,4-10,0 ммоль/л у 34,5%, средние значения 8,1(7,7-9,5) ммоль/л, менее 7,4 ммоль/л у 38,3%, средние значения 5,0(4,1-7,4) ммоль/л. Высокие значения гликемии при поступлении сохранялись и в последующем. Так, нарушения углеводного обмена в госпитальном периоде ИМспST чаще диагностировались у больных с гликемией при поступлении в стационар более 10,0 ммоль/л – 63,8%, чем у пациентов с гликемией при поступлении менее 10,0 ммоль/л – 38,7% (р=0,029). При этом пациенты с восстановившимся углеводным обменом были моложе – 45 (45-52) лет, чем больные с сохранившимися нарушениями углеводного обмена – 57 (55-64) лет (р=0,002). Наименее благоприятное течение госпитального периода выявлено у лиц с гликемией при поступлении > 10,0 ммоль/л: осложнения ИМспST наблюдалось у 88,8% больных (острая сердечная недостаточность Killip II-IV, выявлена у более ½ пациентов – 58,3%, смерть у каждого девятого больного). Наиболее благоприятное течение госпитального периода ИМспST выявлено у пациентов с гликемией при поступлении < 10,0 ммоль/л – 53,7% осложнений (р=0,000).

С целью прогнозирования риска развития ранних и поздних осложнений ИМспST использована логистическая регрессия с учетом: возраста, факта курения, злоупотребления алкоголем, наличия артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и ОНМК в анамнезе, показателя индекса массы тела, индекса ОТ/ОБ, объема талии, фракции выброса левого желудочка, уровня КФК, тропонина, НвА1с, гликемии при поступлении, гемоглобина, лейкоцитов, показателей липидного профиля и числа пораженных коронарных сосудов.

Итогом проведенного исследования явилась разработка модели прогнозирования риска осложнений госпитального периода ИМспST и кардиоваскулярных событий в течение года после ИМспST. Согласно полученной модели (β0 = 4,13, р модели=0,000, 2=40,9), вероятность осложнений госпитального периода ИМспST определяется формулой:

Р =1/1+е 4,13-1,16 х Х1 – 1,80 х Х2

и зависит от значений фракции выброса левого желудочка на 1-2 сутки от начала ИМспST и уровня гликемии при поступлении в стационар.

Составленные уравнения регрессии свидетельствуют, что сумма баллов, определенная по оценочной таблице риска осложненного течения ИМспST (табл. 3) равная 2 определяет 29,0% вероятности осложнений госпитального периода ИМспST, 3 балла – 40,0%, 4 балла – 48,0%, 5 баллов – 58,5%, 6 баллов – 62,0%, 7 баллов – 72,0%, 8 баллов – 82,3%, 9 баллов – 90,5%, 10 баллов – 98,0%.

Таблица 3 – Оценочная таблица риска осложненного течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в госпитальном периоде

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фракция выброса  левого желудочка | баллы | Гликемия  при поступлении в стационар | баллы |
| менее 30% | 4 | более 10,0 ммоль/л | 2 |
| 30-39% | 3 | 7,4-10,0 ммоль/л | 1 |
| 40-49% | 2 | менее 7,4 ммоль/л | 0 |
| 50-59% | 1 |
| 60 и более % | 0 |

Так, каждый балл значений фракции выброса левого желудочка (10%) увеличивает риск осложнений ИМспST в 3,1 [1,4;6,8] раза, а каждый балл уровня гликемии при поступлении в 2,6 [1,5;4,8] раза.

В ходе изучения годового прогноза (β0 = 6,227, р модели = 0,000, χ2 = 89,0) независимыми прогностическими факторами кардиоваскулярных событий явились: степень острой сердечной недостаточности Killip II-IV, степень нарушений углеводного обмена и значения индекса НОМА. Так, каждый балл степени острой сердечной недостаточности Killip увеличивает риск кардиоваскулярных событий в 3,4 [1,3;9,2] раза, каждый балл степени нарушений углеводного обмена (СД, НТГ или НГН) в 6,5 [2,1;8,3] раз, высокий индекс инсулинорезистентности НОМА в 6,6 [2,0;8,6] раз. Вероятность кардиоваскулярных событий определяется формулой:

Р = 1/1+е6,227 - 1,057хХ1 - 0,422 х Х2 – 0,410 х Х3

Составленные уравнения регрессии свидетельствуют, что сумма баллов, определенная по оценочной таблице риска кардиоваскулярных событий в течение года после ИМспST (табл. 4) равная 6 соответствует 8,0% вероятности кардиоваскулярных событий, 8 баллов – 10,6%, 10 баллов – 53%, 12 баллов – 56%, 14 баллов – 94,0%, 16 баллов – 98,5%, 18 баллов – 100%.

Таблица 4 – Оценочная таблица риска кардиоваскулярных событий в течение года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень Killip | сумма  баллов | Степень НУО | сумма  баллов | Индекс НОМА | сумма  баллов |
| I  II  III  IV | 2  4  6  8 | Норма  НТГ или НГН  СД | 2  4  6 | Менее 2,77  Более 2,77 | 2  4 |

Таким образом, результаты сравнительного анализа полученных данных показали, что определение инсулинорезистентности и выявление нарушений углеводного обмена позволяют повысить объективность и информативность прогнозирования течения госпитального периода и последующего года у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Объективными критериями неблагоприятного прогноза являются: степень гликозилирования гемоглобина у больных с инсулинорезистентностью, значения гликемии при поступлении, натощак и постпрандиально, показатель индекса НОМА, фракции выброса левого желудочка, наличие острой сердечной недостаточности, оценку которых необходимо учитывать в разработке дифференцированных программ ведения данной группы больных.

**ВЫВОДЫ**

1**.** Установлена высокая частота выявления инсулинорезистентности – 69,1% и впервые возникших нарушений углеводного обмена – 45,1 % у мужчин больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

2. Наличие инсулинорезистентности, диагностированной методом НОМА у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциировано с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом: 66,6% осложнений госпитального периода, 39,3% - последующих кардиоваскулярных событий. Сочетание нарушений углеводного обмена с инсулинорезистентностью определяет наименее благоприятный прогноз - 84,9% и 95,0% осложнений соответственно. Наиболее благоприятный прогноз определен у пациентов без инсулинорезистентности и без нарушений углеводного обмена – 29,4% осложнений в госпитальном периоде и 13,7% - в течение последующего года.

3**.** У мужчин с неотягощенным диабетическим анамнезом критериями неблагоприятного прогноза госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST служат: уровень гликемии >10,0 ммоль/л при поступлении в стационар; уровень гликозилированного гемоглобина > 5,0% для больных с инсулинорезистентностью.

4. Разработанная модель прогнозирования осложненного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин основана на определении гликемии при поступлении в стационар и оценке значений фракции выброса левого желудочка на 1-2 сутки и позволяет своевременно определять прогноз госпитального периода инфаркта миокарда, дифференцированно подходить к профилактике осложнений.

5. Разработанная модель прогнозирования кардиоваскулярных событий в течение года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у мужчин, основана на учете степени острой сердечной недостаточности, нарушений углеводного обмена и значений индекса НОМА, оцененных в госпитальном периоде и позволяет своевременно оценивать годовой прогноз, дифференцированно подходить к профилактике отдаленных осложнений.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при поступлении в стационар необходима оценка степени гликозилирования гемоглобина и уровня гликемии, так как 17,4% мужчин, поступающих с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST имеют недиагностированные ранее нарушения углеводного обмена, а показатель гликемии при поступлении более 10,0 ммоль/л у данной группы больных является критерием неблагоприятного прогноза в госпитальном периоде.

2. На госпитальном этапе всем лицам мужского пола с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, имеющим нормальные значения НвА1с, необходимо выявление инсулинорезистентности и впервые возникших нарушений углеводного обмена, так как наличие инсулинорезистентности у лиц с НвА1с более 5,0% является критериями неблагоприятного прогноза. Сочетание инсулинорезистентности и впервые возникших нарушений углеводного обмена определяет наиболее неблагоприятный прогноз в госпитальном периоде и в течение последующего года.

3. С целью повышения объективности и информативности выявления групп повышенного риска неблагоприятного прогноза в госпитальном периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и в течение следующего года необходимо использовать разработанные оценочно-прогностические таблицы, включающие показатели фракции выброса левого желудочка и постпрандиальной гликемии для оценки прогноза осложнений госпитального периода и степени острой сердечной недостаточности, нарушений углеводного обмена в сочетании со значениями индекса НОМА – для оценки прогноза кардиоваскулярных событий в течение последующего года.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

***Публикация в журналах, рекомендованных ВАК***

1. Квиткова, Л. В. Инсулинорезистентность и факторы её определяющие / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 12-16.

2. Раннее выявление нарушений углеводного метаболизма – важный маркер отдаленного прогноза при инфаркте миокарда / В. Н. Каретникова, О. Л. Барбараш, Л. В. Квиткова и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 2. – С. 33-37.

3. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская,   
О. П. Благовещенская и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. –   
С. 9-13.

4. Эволюция инсулинорезистентности на примере больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 161-164.

***Материалы конференций***

5. About the issue of sugar-reducing therapy of the patients with type 2 diabetes and Q-constitutive myocardial infarction / T. S. Elenskaya, L. V. Kvitkova, O. P. Blagoveschenskaya et al. // Первые международные курсы последипломного образования Европейской ассоциации по изучению диабета : материалы конф. – СПб., 2007. – С. 25.

6. Еленская, Т. С. К вопросу о распространенности инсулинорезистентности у больных Q-образующим инфарктом миокарда / Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова // Актуальные проблемы современной эндокринологии : материалы Всерос. науч.- практ. конф. молодых ученых и специалистов. – М., 2008. – С. 106.

7. Еленская, Т. С. К вопросу о роли инсулинорезистентности у больных Q-образующим инфарктом миокарда / Т. С. Еленская, Л. В. Квиткова, О. П. Благовещенская // Балтийский форум современной эндокринологии : тез. докл. – СПб., 2008. – С. 54.

8. Квиткова, Л. В. К вопросу о распространенности инсулинорезистентности и ее коррекции у больных с инфарктом миокарда при сахарном диабете 2 типа / Л. В. Квиткова, О. П. Благовещенская, Т. С. Еленская // Эндокринология Сибири : материалы Ш Сибирского съезда эндокринологов с междунар. участием. – Красноярск, 2009. – С. 21.

9. Состояние углеводного обмена в остром периоде Q-образующего инфаркта миокарда у лиц, не имеющих диабетического анамнеза / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская и др. // Эндокринология Сибири : материалы Ш Сибирского съезда эндокринологов с междунар. участием. – Красноярск, 2009. – С. 169.

10. Благовещенская, О. П. Влияние нарушений липидного обмена на прогноз пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда / О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская // V Национальный конгресс терапевтов, посвящённый 115-летию со дня рождения Е. М. Тареева, 24-26 ноября 2010 г.: сб. материалов. – М., 2010. – С. 33.

11. Взаимосвязь между состоянием углеводного обмена и прогнозом инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / О. П. Благовещенская, Т. С. Еленская, Л. В. Квиткова и др. // Сборник научных статей, посвященный пятидесятилетию кафедры факультетской терапии, профболезней, клинической иммунологии и эндокринологии Кемеровской Государственной медицинской академии. – Кемерово, 2010. – С. 80.

12. К вопросу о роли инсулинорезистентности в развитии атеросклероза коронарных артерий / Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова и др. // V Национальный конгресс терапевтов, посвящённый 115-летию со дня рождения Е. М. Тареева, 24-26 ноября 2010 г. : сб. материалов. – М., 2010. – С. 90.

13. Прогностическая роль впервые возникших нарушений углеводного обмена на отдаленный прогноз Q-образующего инфаркта миокарда у женщин / Т. С. Еленская, Л. В. Квиткова, О. П. Благовещенская и др. // Актуальные вопросы эндокринологии : сб. тез. межрегион. науч.- практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти проф. Е.Б. Кравец. – Томск, 2010. – С. 10-11.

14. Сравнительная оценка показателей гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при различных исходах инфаркта миокарда / О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская и др. // Актуальные вопросы эндокринологии : сб. тез. межрегион. науч.- практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти проф. Е. Б. Кравец. – Томск, 2010. – С. 15-16.

15. Predictors of isulinresistance and coronarography at the myocardial infarction against the diabetes mellitus type 2. / L. V. Kvitkova, O. P. Blagoveschenskaya, T. S. Elenskaya et al. // First international symposium of journal : Hormone molecular biology and clinical investigation. – Seefeld, Tyrol, Austria, 2010г. – P. 231.

16. Роль гликированного гемоглобина в развитии осложнений госпитального периода ИМспST у больных с инсулинорезистентностью, не имевших нарушений углеводного обмена в анамнезе / Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова и др. // VI Национальный конгресс терапевтов, посвящённый 135-летию со дня рождения Н. Д. Стражеско : сб. тез. – М., 2011. – С. 76.

17. Роль инсулинорезистентности в развитии сердечно – сосудистых событий постинфарктного периода / Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова и др. // Кардиология в Беларуси. – 2011. – Т. 18, № 5. – С. 104.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ИМспST | **–** | инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST |
| ОСН | **–** | острая сердечная недостаточность |
| РПИС | **–** | ранняя постинфарктная стенокардия |
| ЛПНП | **–** | липопротеиды низкой плотности |
| ЛПВП | **–** | липопротеиды высокой плотности |
| ТГ | **–** | триглицериды |
| ИР | **–** | инсулинорезистентность |
| НОМА | **–** | индекс инсулинорезистентности НОМА |
| НУО | **–** | нарушения углеводного обмена |
| ПТТГ | **–** | пероральный тест толерантности к глюкозе |
| СД | **–** | сахарный диабет |
| НТГ | **–** | нарушенная толерантность к глюкозе |
| НвА1с | **–** | гликированный гемоглобин |
| ОТ | **–** | объем талии |
| ОТ/ОБ | **–** | индекс объем талии/ объем бедер |