

Груздева Ольга Викторовна

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА:
КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ,
ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ**

14.03.03 - патологическая физиология

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание
ученой степени доктора
медицинских наук

ТОМСК 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор

Федорова Татьяна Сергеевна

доктор медицинских наук,
профессор

Барбараш Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Котловский Юрий Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, руководитель центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Литвинова Лариса Сергеевна - доктор медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВПО "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта" ;

Руюткина Людмила Александровна - доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППС ГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск)

Защита состоится «29 » мая 2015 г. в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инсулинорезистентность (ИР) как патофизиологический феномен широко обсуждается при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда (ИМ), который является ведущей причиной инвалидизации и смертности населения (Драпкина О.М., 2009; Кляритская И.Л., 2009; Леванковская Е.И., 2010; Салмина А.Б., 2013; Opie L.H., 2009). Общая доля кардиологических больных с нарушением толерантности к глюкозе составляет 20-36%, а доля пациентов, у которых после ИМ развивается сахарный диабет (СД) 2 типа, может достигать 45-53% (Malmberg K., 1995; Lazzeri M., 2011).

Традиционно считается, что ключевым механизмом развития СД 2 типа является патология углеводного обмена с увеличением содержания глюкозы и нарушением инсулинсекреторной функции поджелудочной железы (Дедов И.И., 2006). Вместе с тем, при ИМ гликемия не является специфическим показателем прогрессирования ИР в силу многофакториальности процесса в условиях развития катехоламинового и глюкокортикоидного стресса (Cefalu W.T., 2001; Meigs J. B., 2002; Avogaro A., 2006). Экспериментальные данные позволяют предположить, что более специфическими для формирования ИР и СД могут быть показатели липолиза и факторы его регуляции, такие как свободные жирные кислоты (СЖК) (Opie L. H., 2009), адипокины (Arita Y., 1999; Yang R., 2007; Wallander M., 2008; Tomkin G. H., 2010), грелин (Kojima M., 1999; Yada T., 2008), а также маркеры воспаления и тромбогенного статуса (Shetty G. K., 2004; Berg A. H., 2005; Frangogiannis N., 2008). Среди перечисленных выше факторов снижают чувствительность к инсулину такие аналиты как СЖК, лептин, резистин, ретинолсвязывающий белок (РСБ), ингибитор активатора пламиногена (ИАП) 1 типа, провоспалительные цитокины и белки (Vaughan, D. E., 2005; Hajer G. R., 2008; Wallander, M., 2008; G. D. Lopaschuk, 2010). Протективным действием в отношении поджелудочной железы и кардиомиоцитов обладают адипонектин и грелин (Lee H. M., 2002; Spranger J., 2003; Blom W. A., 2005; Kadowaki T., 2006; Yada T., 2008; Li S., 2009).

С учетом сложности и многоаспектности патогенеза ИМ и СД 2 типа, экстраполяция экспериментальных данных, полученных в биологических моделях, затруднительна и не позволяет точно определить степень вовлеченности изучаемых факторов в патологический процесс у человека. Исследование взаимосвязи фундаментальных механизмов формирования ИР и СД 2 типа с типовыми реакциями проявления атеротромбоза при ИМ

является своевременным и перспективным, а полученные результаты могут быть востребованы научным обществом и в кардиологической практике.

В современной литературе активно дискутируются нежелательные последствия интервенции статинов (ингибиторов активности ключевого фермента синтеза холестерина (ХС) – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы) в углеводный обмен (Александров А. А., 2012; Драпкина О. М., 2012; Freeman D. J., 2001; Rajpathak S. N., 2009; Baker W. L., 2010; Sampson, U. K., 2011; Barylski M., 2013). Сообщается о случаях манифестации СД 2 типа на фоне приема статинов (Freeman D. J., 2001; Kearney P. M., 2008; Newman C. B., 2008; Preiss D., 2011; Sattar N., 2010; Preiss D., 2011), связанных с дозой препарата, возрастными и гендерными характеристиками пациентов, наличием факторов риска СД 2 типа (Shepherd J., 2006; Yamakawa T., 2008; Kryzhanovski V., 2011; Culver A. L., 2012; Ma T., 2012; Simsek S., 2012; Ma Y., 2013). Среди наиболее обсуждаемых механизмов диабетогенного действия статинов – способность последних оказывать негативное влияние на чувствительность к инсулину и его секрецию β -клетками поджелудочной железы (Culver A. L., 2012; Ma Y., 2013). Взаимосвязь между терапией статинами и частотой встречаемости впервые выявленного СД 2 типа, а также механизмы данного феномена изучены недостаточно.

Научная концепция диссертационного исследования заключается в выявлении дисрегуляции липидного и углеводного обменов, связанной с клиническими особенностями течения ИМ, степенью ИР, тромбогенезом, воспалением в зоне повреждения миокарда и формированием отдаленных осложнений. Определение и анализ направленности изменений маркеров липидного метаболизма, провоспалительных и прокоагулянтных белков, адипокинового статуса, в том числе при длительном применении статинов, может иметь теоретическое и практическое значение для стратификации риска развития осложнений ИМ и повышения качества жизни лиц, перенесших заболевание.

Степень разработанности исследования

Существенный вклад в исследование ИР и СД 2 типа как факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) внесли работы отечественных и зарубежных ученых: Дедова И. И. (2004), Балаболкина М.И. (2005), Шестаковой М. В. (2006); Драпкиной О. М., (2009); Барбараш О.Л. (2010); Быльевой А.А., 2012; DeFronzo R. A. (2000); Katz A. (2000); Cefalu W. T. (2001); Oliver M. F. (2009); Lazzeri M. (2009); Pirro M. (2011). Было показано, что у пациентов с СД 2 типа ИБС развивается в более раннем возрасте, ассоциируется с высоким риском развития стенокардии, ИМ, а также

внезапной сердечной смерти, и в целом характеризуется неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом.

Однако в 40% случаев при ИМ значения гликемии не достигают диагностических значений СД 2 типа, и таким пациентам выставляется диагноз нарушенной толерантности к углеводам (НТУ), что патогенетически проявляется как синдром ИР. Более того, ни одно из крупных международных клинических исследований - UKPDS (Великобритания, 1998), ACCORD (США, 2008), ADVANCE (США, 2008), VADT (США, 2009) - не показало существенных преимуществ агрессивного гликемического контроля с позиций сердечно-сосудистого прогноза, несмотря на снижение рисков микрососудистых осложнений (Dluhy R. G., 2008; Gerstein H. C., 2008; Patel A., 2008; Inzucchi S. E., 2012). По-видимому, гипергликемия, как традиционный маркер нарушения углеводного обмена при СД, не является единственной терапевтической мишенью при кардиоваскулярных заболеваниях. Вероятно, формирование СД 2 типа при ИМ связано с дезорганизацией взаимосвязи углеводного метаболизма с липидным обменом, нарушение которого рассматривается как основной фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Традиционный подход к изучению липидного обмена базируется на определении концентрации ХС и его транспортных форм. Между тем, в настоящее время созданы предпосылки для исследования механизмов регуляции липидного метаболизма при ССЗ посредством адипокинов и гормонов гастроинтестинальной системы, которые также участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы и инсулина (Arita Y., 1999; Wallander M., 2008).

В современной научной литературе появились сведения о том, что типовые патологические процессы при ССЗ – воспаление и атеротромбоз - могут иметь отношение к нарушению функции поджелудочной железы и трансформации ИР в СД 2 типа (Arita Y., 1999; Kojima M., 1999; Lee H. M., 2002; Frangogiannis N., 2008; Yada T., 2008; Wallander M., 2008; Park E. J., 2010). Однако, несмотря на то, что общие факторы, участвующие в механизмах ИМ и СД, активно изучаются, вопрос об относительной значимости какого-либо из них пока остается открытым. Изучение механизмов развития СД 2 типа с поиском других, более информативных показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях представляет собой актуальную научную проблему.

Превалирующее значение дислипидемии для патогенеза ССЗ обусловило включение препаратов коррекции метаболизма липидов в тактику

лечения такой категории пациентов. На сегодняшний день известен ряд медикаментов (статины, фибраты, ингибиторы β -окисления жирных кислот и др.), воздействующих практически на все стадии метаболизма липидов. Статины, ингибиторы синтеза ХС занимают в этом списке главенствующее положение и широко используются как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ (Митченко Е. И., 2010; Драпкина О. М., 2012; Newman C. B., 2008; Wang K. L., 2012). Благоприятные эффекты статинов обусловлены не только их гиполипидемическим действием, но и наличием у них противовоспалительных и антитромботических свойств (Miyagishima K., 2007). В то же время, гораздо меньше известно о механизмах диабетогенных эффектов статинов.

Цель исследования:

Оценить при инфаркте миокарда особенности развития инсулинорезистентности и ее трансформацию в сахарный диабет второго типа, разработать патогенетически обоснованные критерии коррекции метаболизма статинами.

Задачи:

1. Оценить частоту развития инсулинорезистентности, особенности ее клинического течения, связь с факторами риска и значимость для прогноза развития осложнений инфаркта миокарда.
2. Изучить динамику изменений основных биохимических показателей, отражающих ключевые механизмы инфаркта миокарда: липидного спектра, адипокинового, провоспалительного и прокоагулянтного статусов во взаимосвязи с наличием инсулинорезистентности в остром и раннем восстановительном периодах заболевания.
3. Определить наиболее информативные гормонально-метаболические показатели, ассоциированные с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда.
4. Оценить частоту выявления сахарного диабета 2 типа у пациентов с инфарктом миокарда в постинфарктном периоде. Определить клинико-биохимические параметры, в наибольшей степени, ассоциированные с манифестацией сахарного диабета 2 типа. Разработать модель клинико-лабораторной оценки риска развития сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде.
5. В ранний и отдаленный периоды инфаркта миокарда оценить влияние терапии аторвастатином в дозах 20 и 40 мг в сутки на липидный профиль, показатели адипокинового и протромботического статусов, инсулинорезистентности и воспаления.

6. Выявить связь между дозозависимой терапией аторвастатином и риском развития сахарного диабета 2 типа после инфаркта миокарда.

Научная новизна исследования

Определена высокая частота (до 77%) развития инсулинорезистентности и доказана ее самостоятельная клиничко-прогностическая значимость. Расширены представления об ассоциации инсулинорезистентности с рядом клиничко-анамнестических характеристик больных инфарктом миокарда.

Выявлена ассоциация инсулинорезистентности с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе, многососудистым поражением коронарного русла, высокими максимальными значениями МВ-фракции креатинфосфокиназы, преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда и меньшей сократительной способностью левого желудочка сердца.

Установлено, что инсулинорезистентность имеет тесную связь с наличием госпитальных осложнений инфаркта миокарда в виде нарушений ритма и проводимости сердца, ранней постинфарктной стенокардии, высокого класса острой сердечной недостаточности, а также с развитием неблагоприятного прогноза заболевания через 12 месяцев после инфаркта миокарда. Наличие инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда сопряжено с семикратным возрастанием риска развития неблагоприятного кардиоваскулярного исхода. С помощью регрессии Кокса с учетом наличия маркеров инсулинорезистентности создана модель индивидуального прогнозирования неблагоприятных отдаленных исходов у больных с инфарктом миокарда.

Полученные в результате проведенного исследования фактические данные расширяют существующие представления о том, что инсулинорезистентность проявляется не только нарушением углеводного обмена, но формируется многообразным комплексом взаимообусловленных патологических механизмов, вовлекающихся в развитие инфаркта миокарда, - дислипидемии, атеротромбоза, активации воспаления и дисфункции адипоцитов.

Установлено, что среди показателей липидного метаболизма для выявления инсулинорезистентности в острый и подострый периоды инфаркта миокарда наибольший диагностический интерес представляет определение концентрации свободных жирных кислот. Повышение сывороточной концентрации свободных жирных кислот в 9 раз в остром периоде инфаркта миокарда повышает вероятность нарушения тканевой чувствительности к инсулину в среднем в 3 раза. Диагностическая ценность определения

свободных жирных кислот для оценки риска развития инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда возрастает при их определении в комбинации с инсулином и грелином.

Установлено, что при инфаркте миокарда характер изменения баланса в системе адипокинов, проявляющегося увеличением концентрации лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину, и снижением защитного действия адипонектина, соответствует степени выраженности инсулинорезистентности. Наиболее информативным показателем с высокой специфичностью и чувствительностью для выявления инсулинорезистентности в остром периоде инфаркта миокарда является грелин. Снижение концентрации грелина в сыворотке крови в среднем в 4 раза повышает риск верификации инсулинорезистентности на 78%.

На основании полученных данных впервые разработаны дискриминантные модели диагностики ИР в остром и подостром периодах ИМ, включающие определение маркеров адипокинового, гастроинтестинального и провоспалительного статусов.

Впервые оценен феномен манифестации сахарного диабета 2 типа у больных в течение года после перенесенного инфаркта миокарда. Наиболее информативными клиническими показателями, ассоциированными с риском развития сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде, являются тяжесть острой сердечной недостаточности и размер инфаркта миокарда. В ряду биохимических показателей наиболее статистически значимыми параметрами являются адипонектин, ретинолсвязывающий белок, грелин, фактор некроза опухолей альфа и ингибитор активатора плазминогена. Дефицит адипонектина и грелина в госпитальном периоде ИМ увеличивает шансы развития СД 2 типа в среднем на 50% и 80% соответственно.

Впервые установлено, что профицит провоспалительных факторов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6), ретинолсвязывающего белка и ингибитора активатора плазминогена сопряжен с риском развития СД 2 типа. С помощью логистической регрессии создана модель индивидуального прогноза СД 2 типа, которая включает в качестве независимых биохимических предикторов СЖК, адипонектин и ретинолсвязывающий белок; клинических показателей – возраст и фракцию выброса левого желудочка, отражающую дисфункцию и постинфарктное ремоделирование кардиомиоцитов.

Показано, что аторвастатин является эффективным дозозависимым модификатором углеводного обмена, но наиболее благоприятное действие он

оказывает в малых дозах. В дозе 20 мг/сут аторвастатин улучшает чувствительность тканей к инсулину, нивелирует адипокиновый дисбаланс и дефицит грелина. В дозе 40 мг/сут в большей степени проявляются негативные эффекты статина: снижение секреции инсулина, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень лептина, дефицит грелина и манифестация на этом фоне СД 2 типа.

Практическая и теоретическая значимость исследования

В настоящем исследовании научно обоснованы критерии формирования группы больных повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета в отдаленном (1 год) периоде после ИМ с учетом наличия не только нарушений углеводного обмена, но и дислипидемии, дисадипокинемии, активации провоспалительного и протромбогенного статусов. Определена необходимость скринингового обследования всех пациентов с инфарктом миокарда для выявления инсулинорезистентности как фактора, отягощающего течение заболевания и его прогноз. Предложена модель оценки индивидуального риска развития СД 2 типа в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, включающая уровень свободных жирных кислот, адипонектина, ретинолсвязывающего белка, возраст и фракции выброса левого желудочка. В связи с большей вероятностью развития СД 2 типа на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сутки, эффективность терапии статинами следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Клиническое использование статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний требует взвешенного подхода и оценки соотношения риска и пользы терапии. Необходим тщательный мониторинг углеводного и липидного обменов, оценка адипокинового статуса особенно у пациентов с наличием факторов риска СД 2 типа.

Внедрение результатов работы

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделений МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА, в учебный процесс кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ в раздел «Молекулярные и биохимические маркеры в лабораторной медицине».

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе ФГБНУ НИИ Комплексных

проблем сердечно-сосудистых заболеваний (директор – д.м.н., профессор О.Л. Барбараш) было проведено исследование, включающее несколько последовательных этапов. Основной задачей первого этапа являлась оценка патогенетической взаимосвязи между гормонально-метаболическими показателями и наличием ИР у пациентов с ИМ. Второй этап исследования предполагал изучение клинико-прогностической значимости ИР в реализации неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. Кроме того, оценивали степень вовлеченности клинико-лабораторных факторов в процесс трансформации ИР в СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Третий этап исследования заключался в оценке особенностей фармакологической коррекции аторвастатином биохимических параметров, оценкой связи между дозозависимой терапией статином и риском развития сахарного диабета 2 типа после инфаркта миокарда. Результаты проведенного исследования подвергали статистической обработке.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инсулинорезистентность, впервые выявленная в госпитальный период инфаркта миокарда, имеет тесную связь с клинико-анамнестическими особенностями пациентов и развитием неблагоприятных ранних и отдаленных осложнений заболевания. Инсулинорезистентность ассоциирована с кластером лабораторных маркеров, отражающих профицит свободных жирных кислот, провоспалительных (С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухолей альфа), протромбогенных (ингибитор активатора плазминогена типа 1) факторов, адипокинов, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину (лептин, резистин и ретинолсвязывающий белок) и депрессию антидиабетических факторов (адипонектин, грелин).

2. Манифестация сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде предопределяется тяжестью течения инфаркта миокарда на госпитальном и постгоспитальном этапах. Патогенетическими факторами, детерминирующими дебют сахарного диабета, наряду с инсулинорезистентностью является наличие в госпитальном периоде инфаркта миокарда дислипидемии, активации системного воспаления и антифибринолитической активности, дисбаланса адипокинов и снижения уровня грелина.

3. Статины являются дозозависимыми модификаторами не только липидного, но и углеводного метаболизма, адипокинового и провоспалительного статусов. Длительная терапия аторвастатином в дозе 40

мг/сутки у больных инфарктом миокарда имеет преимущества во влиянии на липидный метаболизм и снижении уровня С-реактивного белка перед терапией в дозе 20 мг/сутки. Коррекция инсулинорезистентности и адипокинового дисбаланса наиболее значима при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сутки. Увеличение дозировки статина до 40 мг/сутки способствует ухудшению инсулинорезистентности и манифестации сахарного диабета 2 типа в течение года после ИМ.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют достаточная выборка больных, применение современных методов исследования, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование адекватных методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра (Кемерово, 2010), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии» (Кемерово, 2010), XV юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011), II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2011), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению» (Томск, 2012), Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии» (Кемерово, 2012), 13-ой специализированной выставке «Мединтекс» (Кемерово, 2013), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), IV международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), XVII форуме «Национальные дни лабораторной медицины России - 2013» (Москва, 2013 г.), ESC Congress (Amsterdam, 2013), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2013).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из которых 33 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 5 статей в зарубежной печати, изданы 3 методических рекомендаций, получено 2 патента на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 261 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 21 рисунком. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, содержит выводы, практические рекомендации и указатель литературы, включающий 50 ссылок на отечественные и 517 ссылок на зарубежные источники.

Личный вклад автора

Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке его цели и задач. Автором совместно с сотрудниками отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний выполнены клиничко-лабораторные исследования; получены, проанализированы и интерпретированы эмпирические данные; подготовлены к публикации статьи и тезисы по теме диссертации.

Оценка клиничко-лабораторной эффективности длительной терапии аторвастатином у пациентов с ИМ выполнена совместно с ассистентом кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская академия" Минздрава России А.А. Силоновой. Автор выражает искреннюю благодарность д.м.н., профессору кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии В.Н. Каретниковой и заведующему лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ» к.м.н. В.В. Кашталапу за консультативную помощь при оценке данных клинических исследований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 368 больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в течение 24 часов от начала клинических проявлений, в период одного календарного года.

Протокол исследования одобрен Объединенным Локальным Этическим Комитетом НИИ КПССЗ. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось информированное согласие. Критерии включения:

наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику без возрастных ограничений. Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование, терминальная почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин), впервые выявленный СД 2 типа и диабет в анамнезе, известная онкологическая патология, а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни (в том числе системные заболевания соединительной ткани). Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2007 года. Электрокардиографию (ЭКГ) («Siemens», Германия) выполняли в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) («Acuson», Германия), коронарографию проводили в условиях рентгеноперационной на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) по методике Judkins. Для верификации диагноза достаточным считали наличие как минимум двух критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда (тропонина Т, общей креатинкиназы (КФК) и ее кардиальной изоформы (КФК-МВ)). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

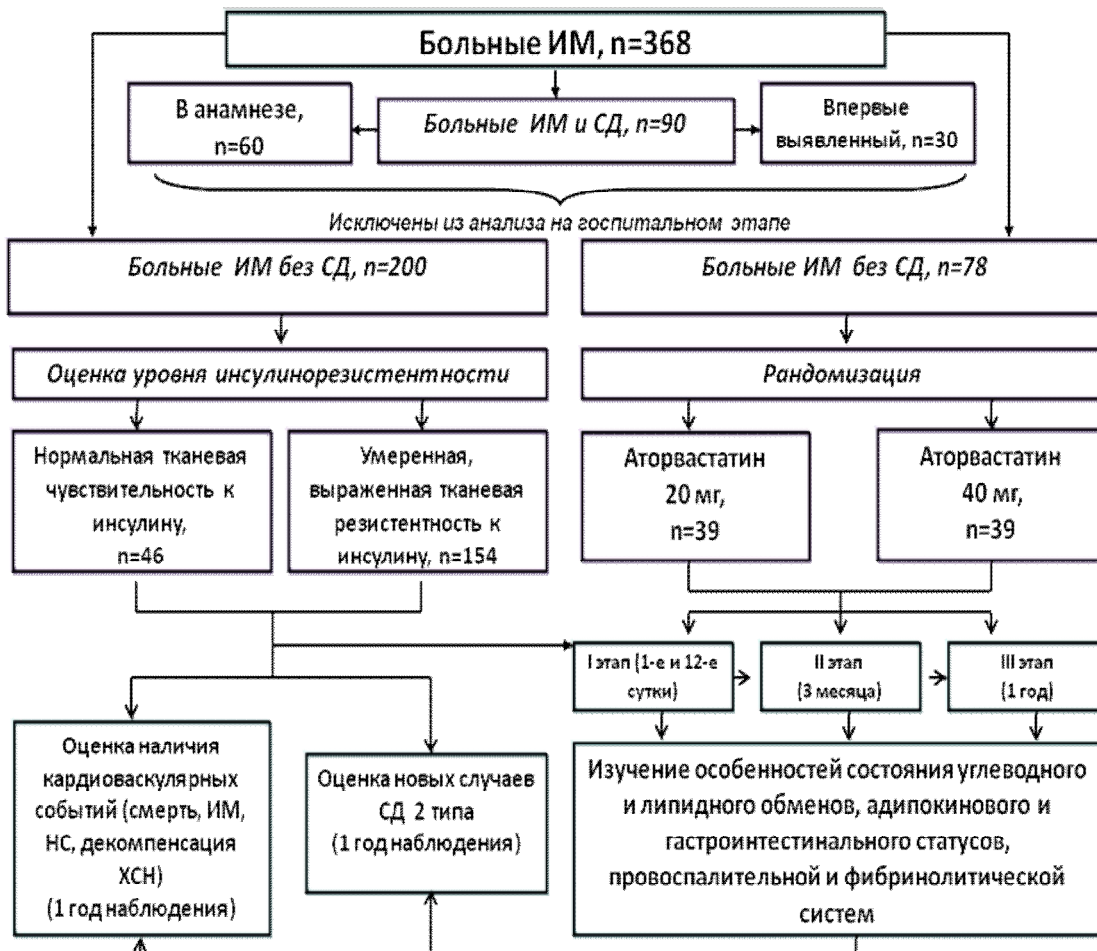


Рисунок 1. Дизайн исследования

Клинико-anamнестическая характеристика представлена в таблице 1. В подавляющем проценте случаев включенные в исследование пациенты имели в анамнезе такие кардиоваскулярные факторы риска, как артериальная гипертензия и ожирение. Несколько реже встречались дислипидемия и СД 2 типа.

Таблица 1 – Основные клинико-anamнестические характеристики обследованных больных, n (%)

Признак	n=368	%
Пол – женский/мужской	132/236	35,87/65,2
Возраст, лет	63,4 (56,5;70,7)	
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	74	20,11
Курение	166	45,11
СД 2 типа в анамнезе/впервые выявленный в госпитальном периоде	60 – в анамнезе 30 – впервые выявленный	16,30 8,15
Ожирение	262	71,19
Артериальная гипертензия	333	90,49
Дислипидемия в анамнезе	49	13,32
Стенокардия в анамнезе	182	49,46
ИМ в анамнезе	100	27,17
Застойная сердечная недостаточность в анамнезе	41	11,14
Инсульт в анамнезе	29	7,88

У 173 (47 %) больных было выявлено поражение передней стенки левого желудочка, у 185 (50,2 %) - задней стенки.

Преобладали пациенты, соответствующие I и II классу острой СН, оцененной по классификации Killip (1967). Для характеристики хронической СН, использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). При оценке функционального класса стенокардии применяли Канадскую классификацию. У 90 пациентов с ИМ был выявлен СД 2 типа (у 60 человек – в анамнезе; у 30 пациентов СД 2 типа впервые верифицировали в госпитальном периоде ИМ). В дальнейшем пациенты этой группы были исключены из анализа. Основную группу исследования составили 200 пациентов (136 мужчин и 64 женщины в возрасте $61,4 \pm 1,12$ лет) с ИМ, которых с учетом значения индекса ИР QUIСКИ распределили в две группы. Первую группу составили 154 больных ИМ с ИР, вторую группу - 46

пациентов с отсутствием ИР. Контрольную группу составили 30 человек без заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Оценка ИР проводилась в госпитальном периоде ИМ с помощью структурной математической модели на основе определения концентрации инсулина и глюкозы плазмы натощак с вычислением индекса QUICKI (Katz A. et al., 2000). $QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл), G_0 – базальная гликемия (мг/дл). Среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, принимали за нормальную тканевую чувствительность к инсулину; значение QUICKI, равное $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$ относили к умеренной и выраженной степени тканевой ИР. Впервые выявленный СД 2 типа диагностировали в течение госпитального периода с учетом данных повторного определения уровня гликемии, а также по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Анамнестически СД 2 типа учитывали по данным медицинской документации пациентов. НТУ диагностировали в течение госпитального периода по результатам ПГТТ, который оценивали согласно диагностическим критериям СД 2 типа и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2006).

На 1 и 12 сутки ИМ провели сравнительное исследование маркеров углеводного, липидного, адипокинового, провоспалительного и протромбогенного статусов. Для оценки прогноза через 1 год анализировали следующие конечные точки: показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных ИМ, прогрессирования стенокардии, декомпенсации СН, выявление новых случаев СД 2 типа – данные события расценивали как неблагоприятный исход.

В течение госпитального периода лечение больных проводили с учетом рекомендаций ВНОК (2007). Первичное ЧКВ выполнено у 200 (47,28 %) пациентов, в том числе с имплантацией стента – у 200 (47,28%), у 14 больных (3,31%) проведен интракоронарный тромболизис.

Оценку клинико-лабораторной эффективности аторвастатином проводили в открытом проспективном и ретроспективном рандомизированном сравнительном контролируемом трехэтапном исследовании, в которое включили 78 мужчин, получавших аторвастатин с 1-х суток появления симптомов ИМ: из них 39 человек принимали аторвастатин в дозе 20 мг/сутки (1-я группа), 39 человек — в дозе 40 мг/сутки (2-я группа). Рандомизацию к приему различных доз аторвастатина проводили с помощью метода «конвертов». При этом дозу препарата в течение года не повышали. Возраст больных 1-й группы— 58 (54–69) лет, 2-й группы — 59 (55–67) лет. Все пациенты были сопоставимы по наличию

факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), таких как АГ и курение. Более чем у 30% больных обеих групп был отягощенный семейный анамнез ИБС. Контрольную группу составили 30 мужчин в возрасте 58 (53–68) лет с индексом массы тела (ИМТ) 23,5 (22,6–24,7) кг/м² без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Более чем у 70% пациентов обеих групп диагностирован Q-образующий ИМ, при этом преобладало повреждение задней стенки левого желудочка. Большинство пациентов не имели клинических признаков острой СН при поступлении и во время госпитального периода наблюдения. В то же время у трети больных обеих групп было обнаружено нарушение ритма сердца (НРС). На всем протяжении периода наблюдения и лечения в стационаре (в среднем 12 дней) пациенты обеих групп с одинаковой частотой получали коронароактивные, антигипертензивные и антитромботические препараты.

В госпитальном (1-е и 12-е сутки) и постгоспитальном (3 месяца и 1 год после ИМ) периодах проводили биохимические исследования, включающие оценку углеводного и липидного обменов, уровней маркеров адипокинового, гастроинтестинального, провоспалительного и протромбогенного статусов.

Определяли содержание глюкозы с использованием тест-систем фирмы «ThermoFisherScientific» (Финляндия), инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c) быстрым ионообменным методом, ПТТГ. Липидный спектр включал определение концентрации СЖК, общего ХС, триацилглицеролов, ХС липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, аполипопротеинов В и А₁ с помощью тест-систем фирмы «ThermoFisherScientific» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Содержание лептина, резистина, РСБ, адипонектина в сыворотке крови проводили с использованием тест-систем фирмы Bachem Group (США) и Immundiagnostik AG (Германия), соответственно. Содержание фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы BIOSOURCE (Бельгия) и BIOMEDICA (Австрия).

Маркеры грелин (гастроинтестинальная система), ИАП 1 типа (протромбогенная активность) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) (дисфункция левого желудочка) в плазме крови определяли с использованием стандартной тест-системы фирмы Technoclone (Австрия) и Bachem Group (США).

Статистическая обработка материала

Для оценки и анализа полученных данных применялись непараметрические критерии: две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или метода Колмогорова-Смирнова, три и более независимые группы – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Две зависимые группы анализировали с использованием критерия Вилкоксона. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерия (хи квадрат) с поправкой Йетса. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля [Me (25;75)]. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для учета независимых предикторов развития неблагоприятных исходов выбран метод логистической регрессии. С помощью регрессии Кокса была проведена оценка прогнозирования риска неблагоприятного события, установлено влияние независимых переменных – предикторов на этот риск. Оценка выживаемости (развития неблагоприятного исхода) проводилась с использованием метода Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05. Для выявления показателей, определяющих межгрупповые различия и оценки их прогностической значимости использовали линейный пошаговый дискриминантный анализ с вычислением канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ), значений центроидов кластеров и качества распознавания событий посредством сопоставления предсказанной и наблюдаемой классификации в обучающей матрице (процент классификации), чувствительности и специфичности. Точность количественных тестовых переменных оценивалась рабочей характеристической ROC-кривой (receiver-operator characteristic curve). Выбор точек деления подтверждался оценкой достоверности расхождения концентрационных кривых Каплана-Мейера по превалированию стратификационного признака. Для определения диагностической ценности прогностического значения показателя рассчитаны следующие операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и значение площади под ROC-кривой (С-статистика). Диагностически значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического течения инфаркта миокарда при инсулинорезистентности

Согласно результатам проведенного исследования у 154 (77%) пациентов с ИМ в госпитальном периоде заболевания обнаружены существенные изменения углеводного обмена: базальная и постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия и низкий индекс QUICKI, что характерно для умеренной и выраженной степени ИР. ИР была ассоциирована с артериальной гипертензией, гиперхолестеролемией, избыточной массой тела, отягощенным семейным анамнезом по ИБС и хронической сердечной недостаточности (таблица 2). У пациентов с ИМ и ИР чаще встречался Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка с обширным повреждением миокарда, о чем свидетельствовал высокий уровень тропонина Т. Среди госпитальных осложнений ИМ у пациентов с ИР чаще, по сравнению с пациентами без ИР, выявлялся II класс острой сердечной недостаточности и нарушения ритма сердца.

Таблица 2 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
Мужчины, n (%)	29 (63,04)	90 (58,44)	0,21
Возраст, годы	58,15 (44,00;73,50)	59,43 (48,00;72,10)	0,07
ИМТ	25,86 (23,20;30,10)	29,97 (26,85;34,50)	0,04
Избыточная масса тела, n (%)	14 (30,43)	117 (75,97)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (39,13)	93 (60,39)	0,03
Дислипидемия, n (%)	18 (39,13)	80 (51,94)	0,02
Курение, n (%)	23 (50,00)	75 (48,70)	0,35
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%)	15 (32,61)	66 (42,86)	0,04
Клиника стенокардии до развития ИМ, n (%)	28 (60,87)	83 (53,89)	0,54
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (17,39)	52 (33,77)	0,04
ХСН в анамнезе, n (%)	23 (50,00)	60 (38,96)	0,04
Характеристики ИМ			
Глубина поражения:			
- Q-образующий	28 (60,87)	106 (68,83)	0,04
- Q-необразующий	12 (26,09)	54 (35,06)	0,05
Локализация ИМ:			
- задняя стенка ЛЖ	9 (19,57)	60 (38,96)	0,03
- задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	3 (6,52)	9 (5,84)	0,56

- передняя стенка ЛЖ	12 (26,09)	69 (44,81)	0,04
Биохимические маркеры повреждения миокарда			
Тропонин Т, нг/мл	0,58 (0,17;2,00)	1,01 (0,20;3,04)	0,02
Госпитальные осложнения инфаркта миокарда			
Класс острой левожелудочковой недостаточности при поступлении, n (%)			
Killip I	29 (63,04)	84 (54,54)	0,03
Killip II	9 (19,57)	44 (28,57)	0,03
Killip III	6 (13,04)	25 (16,23)	0,08
Killip IV	2 (4,35)	1 (0,65)	0,53
Нарушения ритма сердца, n (%)	3 (6,52)	60 (38,96)	0,02
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	8 (17,39)	6 (3,89)	0,65
Рецидив ИМ, n (%)	2 (4,35)	15 (9,74)	0,54

Примечание: p - уровень статистической значимости

На более выраженную дисфункцию миокарда в группе пациентов с ИР также указывали повышенная концентрация BNP и низкая ФВ левого желудочка, оцененные при поступлении в стационар. Так в группе пациентов с ИМ и ИР уровень BNP превышал аналогичные показатели пациентов без ИР в 1,24 раза; ФВ левого желудочка – в 1,23 раза (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация натрийуретического пептида в плазме крови и показатели фракции выброса левого желудочка в зависимости от наличия инсулинорезистентности в госпитальном периоде заболевания, Ме (25;75)

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
BNP, пкг/мл (1-е сутки)	110,90 (48,20;206,80)	137,40 (52,40;229,40)	0,02
ФВ левого желудочка, % (1-е сутки)	59,00 (48,00;64,00)	48,00 (43,00;55,00)	0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости

Нарушение чувствительности к инсулину было сопряжено с более выраженным атеросклеротическим поражением коронарного русла. Так, в группе пациентов с ИР чаще встречалось поражение трех коронарных артерий и более (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика поражения коронарного русла у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия инсулинорезистентности, Ме (25;75)

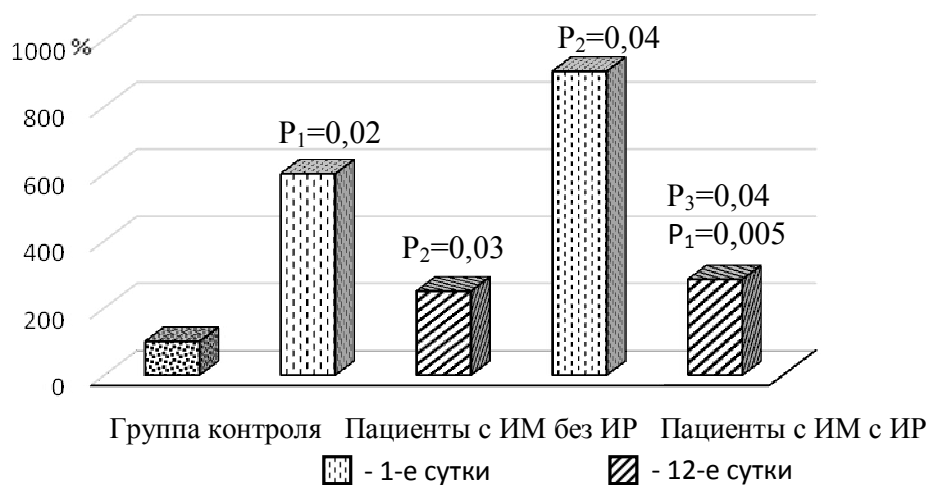
Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
1-сосудистое поражение КА, n (%)	9 (19,58)	23 (14,81)	0,01
2-сосудистое поражение КА, n (%)	17 (36,95)	39 (25,32)	0,02
3-сосудистое поражение КА, n (%)	20 (43,47)	92 (59,74)	0,04

Примечание: p - уровень статистической значимости

Тяжелое клиническое течение ИМ, характерное для больных с ИР, может быть связано с особенностью метаболических процессов и индивидуальной реакцией на катехоламиновый стресс. Следует отметить, что в группе больных с ИР преобладали больные с избыточной массой тела. Известно, что адипоциты синтезируют провоспалительные и тромбогенные факторы (Wallander, M., 2008), которые могут оказывать существенное влияние на госпитальный период инфаркта миокарда.

Особенности биохимических параметров у пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью

Наряду с нарушениями углеводного обмена при ИР выявлены изменения показателей липидного обмена. ИР при ИМ сопровождалась интенсивным увеличением липолиза: концентрация СЖК повышалась на 1-е сутки – в 9 раз по сравнению с контролем и в 1,5 раза, по сравнению с больными без ИР. К 12-м суткам заболевания у пациентов обеих групп наблюдалось снижение концентрации СЖК по сравнению с 1-ми сутками, но показатели оставались выше значений контрольной группы более, чем в 2 раза (рисунок 2).



P_1 – с группой контроля

P_2 – между показателями на 1-е и 12-е сутки

P_3 – между группами пациентов

Рисунок 2 – Концентрация свободных жирных кислот у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде (в % от контрольной группы).

Повышение концентрации СЖК имеет неблагоприятный эффект, т.к. в сочетании с гипергликемией индуцирует апоптоз β -клеток поджелудочной железы (Orie, L. H., 2009), повреждает митохондрии кардиомиоцитов с нарушением энергетических процессов, способствует

избыточной генерацию активных форм кислорода, увеличивает концентрацию кальция и натрия в клетках миокарда (Orie, L. H., 2009). В целом, активация липолиза с увеличением СЖК способствует развитию ИР и нарушению функциональной активности кардиомиоцитов.

Известно, что концентрация СЖК в кровотоке определяется балансом регуляторных медиаторов жировой ткани – адипокинов, контролирующих липолиз и окисление жирных кислот (Labayen, I., 2011). При анализе параметров адипокинового статуса было установлено, что у больных с ИР возростала концентрация лептина, резистина и РСБ, соответственно, в 2 раза, 1,4 раза и 5 раз по сравнению с контролем и в 1,5, 1,4 и 1,9 раза - относительно показателей больных без ИР (таблица 5). Возрастание концентрации адипокинов оказывает неблагоприятное действие на углеводный обмен: РСБ индуцирует в печени фермент глюконеогенеза фосфоэнолпируват-карбоксикиназу и нарушает сигнализацию инсулина в мышцах, резистин угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями, лептин усиливает окисление СЖК, которые в свою очередь инициируют ИР (Erikstrup S., 2009). Кроме того, при ИР снижалось содержание адипонектина, улучшающего тканевую чувствительность к инсулину (Mikkelsen M. M., 2010), по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с без ИР в течение всего периода наблюдения (таблица 2). Низкий уровень адипонектина может быть вызван ингибированием транскрипции его гена медиаторами воспаления, которые выделяются клетками иммунной системы и адипоцитами (Hivert M. F. 2008; Li S. 2009). В целом, изменение концентрации указанных адипокинов может оказать негативное влияние на синтез, секрецию и клеточный сигналинг инсулина, что вероятно потенцирует ИР при ИМ.

В последнее время в патогенезе ИР активно обсуждается роль грелина – гастро-интестинального эндокринного пептида, важного регулятора секреции гормона роста, индукции приема пищи и энергетического гомеостаза (Labayen I., 2011). В настоящем исследовании концентрация грелина была существенно снижена у пациентов с ИМ, по сравнению с контрольной группой на протяжении всего госпитального периода, причем у пациентов с ИР изменения носили более выраженный характер (таблица 5). Грелин модулирует секрецию инсулина, способствует экспрессии α -и β -субъединиц рецептора инсулина (Labayen I., 2011) и снижение его концентрации, наряду с дисбалансом в системе

адипокинов, очевидно, сопровождается дисфункцией инсулинсекретирующих клеток поджелудочной железы, нарушением липидного метаболизма и манифестацией ИР.

Известно, что развитие ишемии миокарда влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, продукции провоспалительных цитокинов – ФНО альфа и ИЛ 6, которые наряду с провоспалительными и кардиодепрессивными эффектами, обладают аутокринными и паракринными свойствами (Charles V. A., 2011) и, возможно, участвует в формировании ИР. Полагают, что молекулярные механизмы, лежащие в основе опосредованной ФНО альфа и ИЛ 6 резистентности к инсулину, могут включать активацию провоспалительных серин/треонин стресс-киназ, белков-супрессоров сигнализации цитокинов и протеин-тирозиновых фосфатаз, действующих как физиологические негативные регуляторы инсулина (Russell J. C., 2008). Главная функция цитокинов заключается в активации синтеза острофазных белков (СРБ), ограничивающего очаг повреждения и ремоделирование миокарда (Barret T., 2002).

При оценке ключевых маркеров воспаления было установлено, что в 1-е сутки у пациентов с ИМ и нормальной тканевой чувствительностью к инсулину концентрация ИЛ-6, ФНО-альфа и СРБ возрастала в 3,7, 9,6 и 19,7 раза соответственно (таблица 5). Вместе с тем у пациентов с ИР изменения изучаемых показателей были более выраженными: концентрация ИЛ-6 возрастала в 4,42 раза, ФНО-альфа в 18,25 раза, а СРБ – в 24,3 (таблица 5). На 12-е сутки заболевания в обеих группах пациентов уровень ФНО-альфа статистически значимо увеличивался, в то время как концентрации ИЛ-6 и С-реактивного белка снижались, но превышали значения контрольной группы. У пациентов с ИР уровень провоспалительных маркеров на протяжении всего срока наблюдения был выше, чем у пациентов без ИР.

В последние годы установлено, что некоторые провоспалительные факторы (в частности ИЛ-6) способны стимулировать генерацию *in vitro* различными клетками ИАП-1 - ключевого компонента системы фибринолиза и маркера ИР (Wallander M., 2008; Park E. J., 2010).

В настоящей работе обнаружено повышение концентрации ИАП-1 в обеих группах пациентов, но вместе с тем у больных с ИР на 1-е сутки ИМ увеличение концентрации ИАП-1 в среднем в 1,3 раза превышало аналогичные показатели пациентов ИР (таблица 5). На 12-е сутки от начала ИМ уровень ИАП-1 достоверно снижался у пациентов обеих групп, однако не достигал значений контрольной группы.

Таблица 5 – Показатели адипокинового, гастроинтестинального, провоспалительного и протромбогенного статусов у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода

Параметры	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ без ИР (n=46)		Пациенты с ИМ с ИР (n=154)	
		1 сутки	12 суток	1 сутки	12 суток
Лептин, нг/мл	6,98 (4,51;9,75)	10,82 (8,01;25,92) ^a	9,2 (7,27;13,0) ^b	15,44 (8,62;30,07) ^a	15,62 (8,37;25,29) ^d
Резистин, нг/мл	7,00 (3,81;9,80)	6,64 (3,82;11,15)	6,86 (3,74;10,5)	9,94 (8,48;10,78) ^{ac}	9,19 (7,98;12,08) ^d
Адипонектин, мкг/мл	12,36 (7,30;13,53)	11,35 (9,7;16,56)	12,2 (9,80;17,0)	9,88 (8,40;15,20) ^{ac}	9,90 (8,34;14,70) ^d
РСБ, мкг/л	47,50 (20,02;76,71)	121,85 (103,7;182,5) ^a	139,85 (102,1;160,1)	236,75 (202,86;273,20) ^{ac}	240,80 (205,88;265,93) ^d
Грелин, нг/мл	55,20 (31,61;90,21)	18,36 (18,14;18,43) ^a	18,21 (17,89;18,73)	15,07 (13,81;17,59) ^{ac}	14,97 (13,57;17,60) ^d
ИЛ-6, пкг/мл	3,90 (1,30;4,30)	14,45 (10,87;17,46) ^a	9,61 (7,41;11,92) ^b	17,25 (6,91;24,8) ^{ac}	14,81 (12,44;23,43) _{bd}
С-РБ, мг/мл	1,15 (0,57;1,55)	22,61 (14,10;39,10) ^a	6,01 (5,00;12,0) ^b	27,93 (11,42;51,28) ^{ac}	13,00 (4,04;22,22) _{bd}
ФНО альфа, пкг/мл	1,20 (0,90;2,10)	11,52 (10,72;12,56) ^a	18,75 (10,84;22,36) ^b	21,90 (17,82;26,23) ^{ac}	29,78 (18,52;35,65) _d
ИАП 1 типа, нг/мл	35,25 (9,21;41,30)	91,75 (51,10;136,12)	60,14 (26,93;81,49) ^b	121,10 (79,68;145,51) ^a	75,55(37,24;108,10)

Примечания: ^a - статистически значимые различия параметров с группой контроля, (p≤0,05);

^b - статистически значимые различия параметров на 1-е и 12-е сутки, (p≤0,05);

^c - статистически значимые различия между группами на 1-е сутки, (p≤0,05);

^d - статистически значимые различия между группами на 12-е сутки, (p≤0,05).

По-видимому, при ИМ избыточно синтезируемый ИАП-1 приводит не только к торможению фибринолиза, накоплению фибрина и продуктов его деградации и тем самым к микрососудистым тромбозам, но и вовлекается в формирование ИР, активирующей протромботический статус (Alessi, M., 2006). Недавно установлено, что ИАП-1 модулирует инсулиновую сигнализацию в фибробластах и адипоцитах, предотвращая связывание витронектина с avb3 рецепторами, что, в свою очередь, снижает инсулин-индуцированное фосфорилирование протеинкиназы В (Lopez-Aleman R., 2003).

Таким образом, биохимическая характеристика ИМ при ИР выражается нарушением углеводно-липидного метаболизма и его регуляторов, провоспалительных и протромбогенных факторов.

Оценка вклада биохимических показателей в развитие ИР в госпитальном периоде ИМ

Наиболее информативными маркерами ИР среди показателей углеводного метаболизма были концентрация глюкозы, инсулина и С-пептида, измеренные на 12-е сутки развития ИМ. Увеличение уровня глюкозы и инсулина повышало шансы выявления ИР в 2,8 и 3,65 раза соответственно, а повышение концентрации С-пептида – в 2 раза (таблица 6).

В ряду параметров липидного обмена только содержание СЖК имело независимую связь с верификацией ИР при ИМ (таблица 6). Повышение уровня СЖК в сыворотке крови в 1-е сутки на 1 ммоль/л увеличивало шансы выявления ИР в 2,9 раза. Однако этот показатель не отличался высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой (AUC), равная 0,7 и соответствующая среднему качеству модели (таблица 6). Однако при совместном использовании СЖК и инсулина площадь под кривой AUC повышается до 0,93 и соответствует отличному качеству математической модели.

Выявлены тесные ассоциации повышенных уровней в крови РСБ и ИР в остром и раннем восстановительном периодах ИМ, однако диагностические специфичность и чувствительность данного маркера были невысокими.

По площади под кривой наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР явился грелин, особенно в ранние сроки ИМ. Низкий уровень грелина на 1-е сутки ИМ увеличивал шансы развития ИР на 78%. Установлено пороговое значение концентрации грелина, оцененное на 1-е сутки, для определения наличия ИР по ROC-кривой, которое составило 17,6 нг/мл; чувствительность – 71,2%, специфичность – 62,1%. Площадь под ROC кривой=0,780, 95% ДИ=0,649, 0,910, $p=0,002$. Среди маркеров воспаления наиболее тесная связь с ИР была определена для фактора некроза опухоли альфа (таблица 6), как в остром, так и в раннем восстановительном периодах заболевания.

Таблица 6 – Отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при выявлении ИР у пациентов с инфарктом миокарда (биохимические маркеры)

Показатель	1-е сутки ИМ				12-е сутки ИМ			
	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC
ОХС, ммоль/л	1,31	0,75-2,31	0,12	0,58	2,10	0,99-4,48	0,06	0,52
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,98	0,98-0,99	0,13	0,68	0,74	0,40-1,35	0,32	0,67
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,29	0,08-0,98	0,08	0,54	0,21	0,01-4,45	0,31	0,49
ТАГ, ммоль/л	1,23	0,58-2,61	0,59	0,67	4,81	2,00-10,11	0,10	0,59
Глюкоза, ммоль/л	1,17	0,97-1,40	0,09	0,58	2,8	1,6-4,32	0,00	0,79
Инсулин, мМЕ/мл	1,10	1,04-1,17	0,02	0,76	3,65	1,79-7,41	0,00	0,98
С-пептид, нг/мл	1,08	0,72-1,62	0,71	0,58	2,10	1,02-3,33	0,04	0,64
СЖК, мкмоль/л	2,90	1,38-6,11	0,01	0,70	1,82	0,60-5,51	0,29	0,56
Адипонектин, мг/мл	0,94	0,88-1,01	0,11	0,61	0,97	0,91-1,02	0,23	0,63
Лептин, нг/мл	1,01	0,98-1,05	0,38	0,57	1,06	1,01-1,11	0,02	0,66
Растворимый рецептор к лептину, нг/мл	1,20	1,98-1,20	0,05	0,69	1,11	1,1-1,20	0,05	0,70
Резистин, нг/мл	0,96	0,90-1,03	0,24	0,66	0,91	0,85-0,99	0,12	0,70
РСБ, мкг/л	1,01	1,01-1,02	0,03	0,74	1,01	1,00-1,02	0,00	0,75
Грелин, нг/мл	0,22	0,09-0,52	0,01	0,87	0,57	0,42-0,76	0,00	0,82
ФНО- α , пкг/мл	2,60	1,90-7,49	0,04	0,82	2,81	1,09-7,25	0,03	0,82
СРБ, мг/мл	1,01	0,99-1,03	0,29	0,535	1,04	1,0-1,08	0,03	0,603
ИЛ-6, пкг/мл	1,03	0,99-1,07	0,14	0,542	1,06	0,97-1,04	0,871	0,621
ИАП 1 типа, нг/мл	1,00	0,99-1,00	0,99	0,518	1,07	0,99-1,01	0,12	0,608

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля

С помощью дискриминантного анализа рассчитаны КЛДФ для ИР в сравнении с группой, не имеющей таковую. Информативными показателями для классификации ИР у пациентов с ИМ на 1-е сутки развития заболевания оказались концентрации адипонектина, грелина, ИЛ-6 и ФНО альфа:

$$\text{КЛДФ}_{1\text{-сутки}} = -3,877 + 0,095 \cdot \text{адипонектин} + 0,246 \cdot \text{грелин} - 0,025 \cdot \text{ИЛ-6} - 0,053 \cdot \text{ФНО} \quad (\text{формула 1})$$

На 12-е сутки такими показателями была концентрация лептина и содержание ФНО альфа:

$$\text{КЛДФ}_{12\text{-сутки}} = -1,607 + 0,011 \cdot \text{лептин} + 0,097 \cdot \text{ФНО} \quad (\text{формула 2})$$

Математическая модель позволяла диагностировать наличие ИР у пациентов с ИМ на 1-е и 12-е сутки заболевания, при этом рассчитанное значение КЛДФ должно быть максимально приближено к соответствующему центруиду. Центроиды кластеров для $\text{КЛДФ}_{1\text{-сутки}}$ и $\text{КЛДФ}_{12\text{-сутки}}$, соответственно, были равны $-0,561; 1,470$ и $-1,311; 0,515$. Модели оценки ИР на 1-е и 12-е сутки ИМ согласно ROC-кривым, демонстрировали «отличные» классификационные свойства. Площадь под кривой для модели 1 была равна $0,914$ (95% ДИ $(0,867-0,962)$) и модели 2 – $0,894$ (95% ДИ $(0,838-0,950)$). Диагностическая чувствительность и специфичность моделей составляет более 80 %.

Инсулинорезистентность и годовой прогноз инфаркта миокарда

Было установлено, что наличие ИР у пациентов с ИМ, сопровождалось более частым развитием нестабильной стенокардии, повторного ИМ и декомпенсации ХСН в течение года после перенесенного ИМ (рисунок 3).

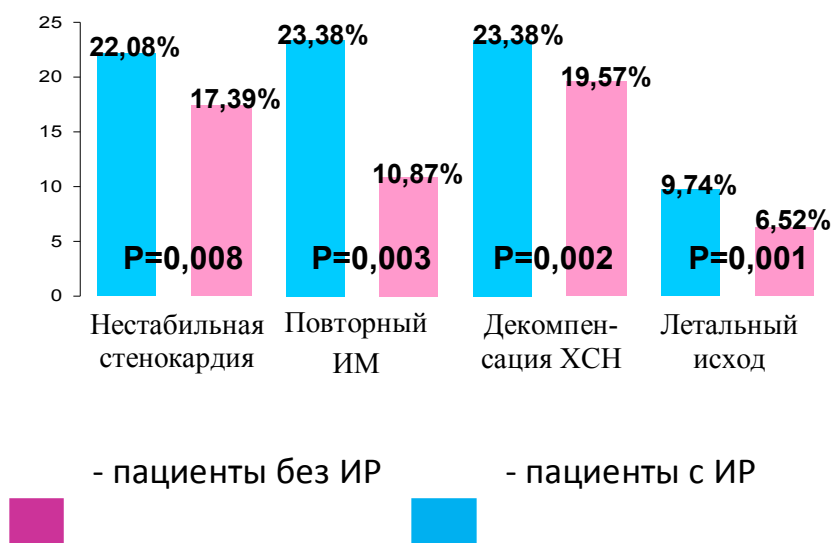


Рисунок 3. Неблагоприятные кардиоваскулярные исходы у больных с наличием и отсутствием инсулинорезистентности в течение года после

перенесенного инфаркта миокарда

В целом, частота неблагоприятных исходов у пациентов с ИР была более высокой, чем у пациентов, не имевших ИР. Так, в группе с ИР она составила 40,3%, в то время как у пациентов без ИР 28,3% ($p=0,02$).

Тесную ассоциацию ИР и неблагоприятного годового исхода ИМ подтверждают результаты логистического регрессионного анализа (таблица 4). Индекс ИР QUIСКИ был включен в анализ наряду с такими показателями, как возраст пациентов, размер ИМ, определяемый по концентрации кардиоспецифических маркеров, класс Киллип, наличие ИМ в анамнезе и факт проведения ЧКВ. Из метаболических показателей анализировали гликемию и инсулинемию в остром и раннем восстановительном периодах заболевания. Выявлено, что наличие ИР в госпитальном периоде увеличивало шансы развития неблагоприятного исхода в 7,7 раза (таблица 7) и занимало третье место по прогностической значимости после факта наличия ИМ в анамнезе и непроведения реперфузионной терапии (ЧКВ). При этом показатели гликемии и инсулинемии, оцененные на начальном и конечном этапах стационарного периода не обладали существенной прогностической значимостью.

Таблица 7 – Отношения шансов развития отдаленного неблагоприятного исхода у пациентов с инфарктом миокарда

Показатели	ОШ	95%-й ДИ	p
Возраст	1,17	0,97-1,40	0,10
ИР	7,70	1,87-31,65	0,02
Размер ИМ	1,06	1,00-1,10	0,01
Класс Killip	2,90	1,35-6,13	0,01
Наличие ИМ в анамнезе	8,90	2,50-22,10	0,01
ЧКВ	0,25	0,08-0,80	0,02
Гликемия в 1-е сутки, моль/л	1,04	0,99-1,10	0,33
Гликемия на 12-е сутки, моль/л	1,00	0,87-1,20	0,94
Инсулинемия в 1-е сутки, мкМЕ/мл	1,07	0,90-1,80	0,40
Инсулинемия на 12-е сутки, мкМЕ/мл	1,00	1,00-1,20	0,50

Примечания: *ОШ* – отношение шансов; *ДИ* – доверительный интервал; *p* – достигнутый уровень значимости.

Принимая во внимание тесную связь ИР и неблагоприятного исхода ИМ, с помощью регрессии Кокса был рассчитан индивидуальный риск

развития неблагоприятного исхода в течение 1,3 года после перенесенного ИМ:

$$h(t)=h_0(t)\times\exp(2,041\times IP),$$

где $h(t)$ – кумулятивная функция риска развития неблагоприятного исхода для конкретного пациента; $h_0(t)$ – базовый риск, одинаковый для всех пациентов, с течением времени возрастает с 0,01 до 1,68; 2,041 – коэффициент β_1 – показывает влияние предиктора на функцию риска: при увеличении значения предиктора X_j на единицу риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз; IP – предиктор X_1 , соответственно, значение индекса $QUICKI$; $\exp(\beta_1 X_1)$ – экспоненциальная функция, показывает вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска.

Применение модели позволило рассчитать на основании определения индекса IP в госпитальном периоде риск развития неблагоприятного исхода у конкретного больного ИМ в течение года после индексного события. Теоретические расчеты были подтверждены практически, у 85 лиц с высоким риском развития неблагоприятного исхода были выявлены кардиоваскулярные события.

Клинико-биохимические предикторы манифестации СД 2 типа в отдаленном периоде инфаркта миокарда

ИМ продолжает ассоциироваться с высокой вероятностью верификации СД в остром периоде заболевания. В среднем 19-23% больных с ИМ страдают СД 2 типа (Александров А. А., 2012). Однако у значительной части пациентов диагностируется нарушение толерантности к глюкозе. Данная категория больных представляет группу высокого риска развития не только кардиоваскулярных осложнений (Кобалава, Ж. Д., 2009), но и СД, значительно ускоряющего прогрессирование атеросклероза и его клинических проявлений (Кобалава, Ж. Д., 2009).

Через год после перенесенного ИМ у 29 пациентов (14,5%) верифицирован диагноз СД 2 типа, развитию которого в постгоспитальном периоде способствовало наличие в анамнезе факторов риска ССЗ и СД 2 типа. Инициации СД в отдаленном периоде ИМ предшествовало более тяжелое течение госпитального и постгоспитального периодов заболевания: у пациентов с ИМ и СД 2 типа чаще в течение года регистрируются случаи нестабильной стенокардии, повторного ИМ и декомпенсации СН, потребовавшие госпитализации, при этом различий в проводимой терапии на постгоспитальном этапе не было выявлено.

У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа через год после

перенесенного ИМ в госпитальном периоде ИМ с помощью ПГТТ обнаружена НТУ, которую характеризовали закономерно более выраженная базальная и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия, а так же нарушенная резистентность к инсулину. В группе пациентов с впервые выявленным СД 2 типа индекс QUICKI составил $0,293 \pm 0,012$ и соответствовал выраженной тканевой ИР, через год индекс QUICKI снижался и составил $0,280 \pm 0,014$ ($p=0,004$), что свидетельствует об усилении степени ИР.

Кроме нарушений углеводного обмена обнаружены изменения липидного метаболизма. Так у пациентов с дебютом СД 2 типа наблюдалось увеличение концентрации СЖК, ТАГ, ХС-ЛПОНП, индекса апоВ/апоА и снижение ХС-ЛПВП по сравнению с показателями пациентов без СД 2 типа и лиц контрольной группы. Манифестация СД 2 типа в течение года после ИМ сопровождалась дисбалансом адипокинового статуса, снижением уровня грелина, активацией провоспалительного и протромбогенного потенциала крови в остром периоде заболевания (рисунок 4).

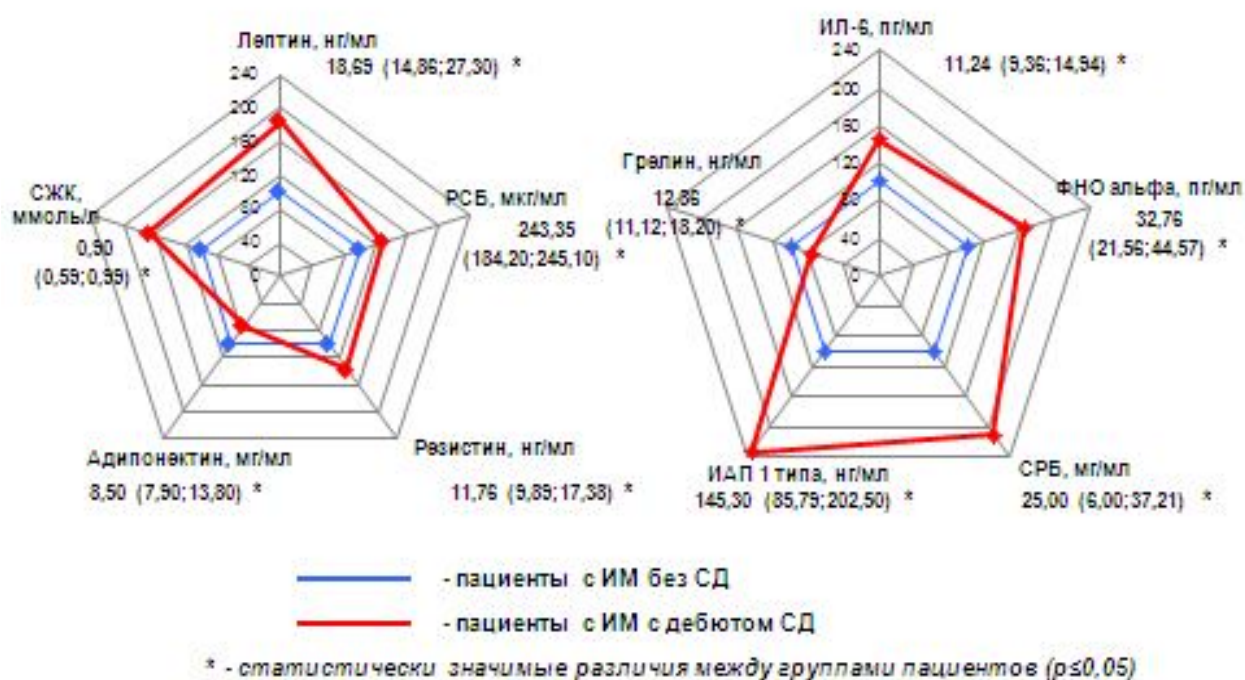


Рисунок 4 – Адипокины, грелин, СЖК, маркеры воспаления и протромбогенного статуса у пациентов на 1 сутки с ИМ, у которых через год был выявлен СД 2 типа, (в % к показателям больных без СД 2 типа)

На 12-е сутки госпитального периода у больных с манифестацией СД 2 типа изучаемые показатели оставались существенно выше контрольных значений и показателей больных без СД 2 типа.

В ряду клинических показателей наиболее тесную связь с манифестацией СД 2 типа в течение года после перенесенного ИМ продемонстрировали тяжесть острой СН, размер ИМ и отсутствие ЧКВ. Однако наличие ИР в госпитальном периоде вносило наиболее весомый вклад и в 4 раза увеличивало риск развития СД 2 типа через год после перенесенного ИМ (таблица 8).

Таблица 8 – Отношение шансов развития сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда (клинические данные)

Показатели	ОШ	95% ДИ	AUC	p
Возраст, годы	0,99	0,74-3,57	0,46	0,77
Класс Killip	1,63	1,01-1,81	0,53	0,02
Количество пораженных артерий	1,38	0,91-3,67	0,59	0,18
Фракция выброса левого желудочка	1,01	0,99-1,14	0,52	0,81
ИМТ	1,10	1,21-2,74	0,61	0,03
Размер ИМ	1,20	1,04-2,10	0,50	0,02
ЧКВ	0,26	0,10-0,90	0,75	0,04
Инсулинорезистентность	4,17	1,12-15,58	0,91	0,03

Примечания: *ОШ* – отношение шансов; *ДИ* – доверительный интервал; *AUC* - площадь под характеристической ROC-кривой *p* – достигнутый уровень значимости.

Наиболее информативными маркерами СД 2 типа среди показателей углеводного метаболизма были концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида, измеренные на 12-е сутки развития ИМ. Увеличение уровня глюкозы и инсулина повышало риск ИР в среднем в 3 раза, а С-пептида – в 1,5 раза. Из параметров липидного обмена концентрация СЖК имела независимую связь с развитием ИР при ИМ. Повышение уровня СЖК в 1-е сутки на 1 ммоль/л увеличивало шансы развития СД в 1,8 раза, на 12-е сутки в 2 раза (таблица 9). По площади под кривой ($AUC > 0,75$) наиболее чувствительными и специфичными маркерами оказались адипонектин, грелин, РСБ, ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИАП-1. Низкий уровень адипонектина в госпитальном периоде ИМ увеличивал шансы развития СД в среднем на 50%, грелина - на 80%. Высокий уровень ФНО-альфа, ИЛ-6, РСБ и ИАП-1 увеличивал риск развития СД в 1,5; 1,4; 1,8 и 2 раза соответственно.

Таблица 9 – Отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при развитии сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда (биохимические маркеры)

Показатели	1-е сутки				12-е сутки			
	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC
Лептин, нг/м	1,02	1,01-1,09	0,25	0,55	1,02	1,01-1,06	0,36	0,54
Резистин, нг/мл	1,06	0,99-1,12	0,12	0,63	1,12	1,00-1,02	0,01	0,78
Адипонектин, мг/мл	0,41	0,39-1,02	0,01	0,84	0,53	0,49-1,44	0,04	0,83
РСБ, нг/мл	1,61	0,95-1,22	0,03	0,86	1,99	0,93-1,35	0,03	0,89
Грелин, нг/мл	0,19	0,85-2,70	0,03	0,93	0,22	0,93-1,03	0,04	0,94
ИЛ-6, пг/мл	1,35	1,06-4,49	0,02	0,79	1,42	0,35-1,84	0,03	0,78
СЖК, ммоль/л	2,90	1,38-6,11	0,01	0,70	1,82	0,60-5,51	0,29	0,56
СРБ, мг/мл	1,03	0,44-1,53	0,01	0,60	1,01	0,98-3,41	0,59	0,53
ФНО альфа, пг/мл	1,54	1,01-1,08	0,03	0,81	1,52	0,67-1,28	0,03	0,76
ИАП-1, нг/мл	1,80	0,10-1,66	0,01	0,87	2,10	1,29-2,88	0,01	0,88

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля

С помощью регрессии Кокса был рассчитан индивидуальный прогноз риска развития сахарного диабета в течение 1,7 года, после перенесенного ИМ. В качестве переменных в уравнение вошли концентрация СЖК, адипонектин и РСБ оцененные на 12-е сутки, ИР, возраст и фракция выброса (ФВ) левого желудочка:

$$h(t)=h_0(t)\times\exp(1,571\times\text{СЖК } 12 \text{ сутки} + (-0,019) \times\text{адипонектин } 12 \text{ сутки} +(-1,686) \times\text{ИР} +0,001\times\text{РСБ } 12 \text{ сутки} + 0,023\times\text{возраст} + (-0,44) \times\text{ФВ},$$

где $h(t)$ – кумулятивная функция риска развития СД для конкретного пациента; $h_0(t)$ – базовый риск, одинаковый для всех пациентов, с течением времени возрастает с 0,098 до 27,02; 1,571, -0,019, -1,686, 0,001, 0,023, - 0,44 – коэффициенты $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$ - показывают влияние каждого предиктора на функцию риска: при увеличении значения предиктора X_j на единицу риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз; *СЖК, адипонектин, РСБ, индекс ИР, возраст, фракция выброса* – предикторы $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ соответственно; $\text{Exp}(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$ - экспоненциальная функция, показывающая вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска.

Применение модели позволяет прогнозировать на основании биохимических данных в госпитальном периоде риск развития сахарного диабета у конкретного больного ИМ. Ниже представлены примеры практического использования модели.

Пациент №1, 49 лет. Дата госпитализации 25.04.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка неосложненного течения (Killip I). Анамнез отягощен АГ, гиперхолестеремией, стенокардией I функционального класса. Сопутствующей патологии не выявлено, ФВ-68 %. Лабораторные данные на 12 сутки: СЖК – 0,47 мкмоль/л (норма до 0,6 мкмоль/л); адипонектин – 11,2 мг/мл (норма 11,35 (7,3;13,5) мг/мл), РСБ-149,85 нг/мл (норма 47,5 (20,0;76,7) нг/мл), индекс QUISKI-0,379.

Пациент №2, 59 лет. Дата госпитализации 18.03.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка осложненного течения (Killip III) с фракцией выброса (ФВ) 40%, содержание СЖК и РСБ адипонектина на 12-е сутки составило, соответственно, 1,1 ммоль/, 270 нг/мл и 9,5 мг/мл. Индекс QUISKI – 0,287.

Подставив значения показателей в функцию, получаем индивидуальный накопленный риск манифестации СД к рассматриваемому моменту времени (рисунок 6). Через год после перенесенного ИМ кумулятивный риск больного № 2 составляет 0,286, что было в 5 раз выше, чем у пациента № 1. Действительно, через год при плановом визите к эндокринологу был верифицирован диагноз СД.

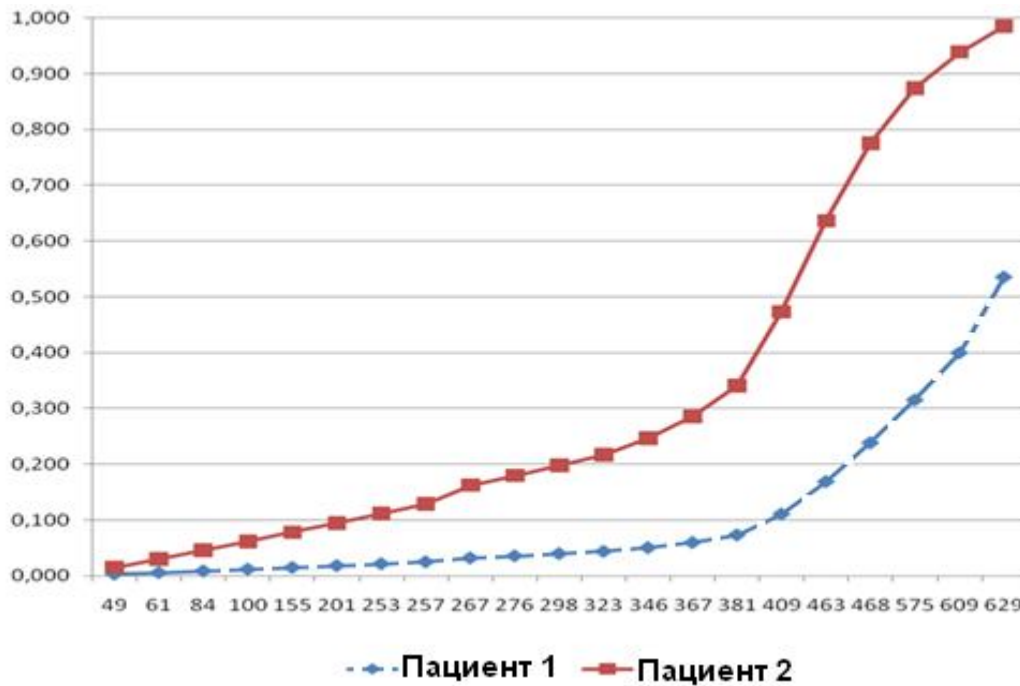


Рисунок 6 – Индивидуальный накопленный риск развития сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда

Кроме того, пациент №2 был госпитализирован с приступом нестабильной стенокардии в профильный центр. У пациента №1, напротив, за весь период наблюдения у пациента № 1 не было выявлено базальной и постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии.

Клинико-лабораторный мониторинг эффективности длительной терапии аторвастатином у больных с инфарктом миокарда

Статины широко используются как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ (Koenig W., 1999; Yarnell J. W., 2000; Hedblad B., 2002; Granger C. B., 2003; Juhan-Vague I., 2003). Ингибируя активность ключевого фермента синтеза ХС, ГМГ-КоА-редуктазу, статины нормализуют уровень липидтранспортных форм холестерина, предупреждают прогрессирование атеросклероза и развитие его клинических осложнений. В тоже время диабетогенные эффекты аторвастатины менее изучены. Основная задача данного раздела работы заключалась в оценке дозозависимых эффектов аторвастатина на параметры углеводного обмена, липидного, адипокинового, провоспалительного и протромбогенного статусов у пациентов в течение года после перенесенного ИМ.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии

гипохолестеринемического эффекта уже на 12 сутки ИМ на фоне терапии аторвастатином в обеих группах, однако более выраженного в группе пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Гиполипидемический эффект аторвастатина в дозе 40 мг/сутки сохранился к 3 месяцам терапии, а также к году лечения.

Согласно полученным данным, в госпитальном периоде ИМ из всех параметров липидного спектра наиболее выражено и значимо снизился уровень СЖК: на фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг – на 53,4%, в дозе 20 мг – на 36,1% ($p < 0,05$). В динамике через 3 месяца и 1 год от развития ИМ отмечалось дальнейшее снижение СЖК, более выраженное на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сут соответственно: на 40,0% и 10,0%, чем при лечении в дозе 20 мг/сутки: на 14,1% ($p < 0,05$) и 5,5% ($p > 0,05$), соответственно. Однако показатели в обеих группах были более высокими, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с ИМ в 1-е сутки заболевания выявлена умеренная степень ИР: индекс QUICKI был ниже в среднем на 19,07%, а концентрация глюкозы, инсулина и С-пептида — выше соответственно на 23%, 34%, 22% по сравнению с показателями здоровых лиц (таблица 10). Применение в течение года после перенесенного ИМ аторвастатина в дозе 20 мг/сут ассоциировалось со снижением степени ИР: значение индекса QUICKI к 12-му месяцу терапии возросло на 21% по сравнению с 1-ми сутками и соответствовало нормальному.

Об уменьшении степени ИР на 12-е сутки заболевания у пациентов, принимавших 20 мг/сут аторвастатина, свидетельствовало и снижение уровней глюкозы на 16,1%, инсулина — на 9,3%, С-пептида — на 2,3% (таблица 7). К 3-му месяцу лечения у больных данной группы наблюдалось статистически значимое снижение концентрации инсулина на 21,23%, С-пептида — на 10,65 % по сравнению с 1-ми сутками. Через 12 месяцев лечения содержание инсулина и С-пептида статистически значимо не отличалась от параметров здоровых лиц, хотя сравнению с 3-м месяцем не изменилось (таблица 10). В отличие от терапии низкими дозами препарата, лечение аторвастатином в дозе 40 мг/сут к 12-му месяцу приема сопровождалось уменьшением индекса QUICKI до 0,301, свидетельствовавшим о развитии выраженной ИР. К этому же сроку возросли концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида: через год после перенесенного ИМ они превышали контрольные значения в 1,16, 1,32 и 1,31 раза соответственно. Следует отметить, что в этот же период на фоне приема 40 мг/сут аторвастатина уровень глюкозы был на 16%, а инсулина — на 32% выше, чем у пациентов 1-й группы (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином, Ме (25;75)

Параметр	Контроль	Аторвастатин 20 мг				Аторвастатин 40 мг			
		1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год	1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (4,90;5,40)	6,20 (5,50;8,70) P _{1,2} =0,0001	5,20 (4,80;6,20) P _{1,3} =0,05 P _{2,3} =0,001	5,30 (4,90;5,90) P _{3,4} =0,052	5,50 (4,60;6,20)	6,30 (5,30;7,40) P _{1,6} =0,0003	5,60 (5,00;6,20) P _{1,7} =0,007 P _{6,7} =0,001	5,50 (5,00;6,20) P _{1,8} =0,003	5,90 (5,00;7,70) P _{1,9} =0,001 P _{5,9} =0,024 P _{8,9} =0,002
Инсулин, мкМЕд/мл	9,62 (7,60;12,20)	12,95 (8,50;14,60) P _{1,2} =0,045	11,75 (7,50;16,00) P _{2,3} =0,052	10,20 (7,10;15,10) P _{3,4} =0,005	9,96 (7,40;12,7)	12,50 (8,90;15,92) P _{1,6} =0,014	10,81 (6,40;16,05) P _{3,7} =0,005 P _{6,7} =0,019	11,46 (9,70;13,26) P _{4,8} =0,013	12,67 (9,64;15,70) P _{1,9} =0,01 P _{5,9} =0,001 P _{8,9} =0,03
QUICKI	0,38 (0,37;0,39)	0,31 (0,31;0,31) P _{1,2} =0,0002	0,32 (0,31;0,32) P _{2,3} =0,011	0,36 (0,36;0,37) P _{3,4} =0,002	0,38 (0,37;0,38)	0,31 (0,30;0,31) P _{1,6} =0,004	0,34 (0,32;0,36) P _{6,7} =0,002	0,31 (0,31;0,32)	0,30 (0,29;0,30) P _{1,9} =0,024 P _{5,9} =0,044 P _{7,9} =0,035 P _{8,9} =0,026
С-пептид, нг/мл	1,75 (1,41;2,30)	2,16 (1,55;2,75) P _{1,2} =0,042	2,11 (1,47;2,66)	1,93 (1,44;2,31) P _{3,4} =0,005	1,97 (1,47;2,34)	2,11 (1,60;3,11) P _{1,6} =0,032	1,87 (1,41;3,09) P _{6,7} =0,008	2,03 (1,75;2,93) P _{1,8} =0,02 P _{7,8} =0,07	2,29 (1,72;3,98) P _{1,9} =0,01 P _{8,9} =0,04

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

Длительная терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут существенно не повышала постпрандиальных уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, изменения которых находились в пределах референтных значений. В то же время у пациентов, принимавших 40 мг/сут аторвастатина, через год терапии наблюдалась постпрандиальная гипергликемия, которая сопровождалась снижением постпрандиального уровня инсулина. В целом, выявленные у больных 2-й группы изменения базальных и постпрандиальных концентраций глюкозы, инсулина и С-пептида соответствуют изменениям, наблюдаемым при ИР и СД 2 типа. Действительно, в ходе исследования выявлено преобладание случаев дебюта СД 2 типа на фоне терапии 40 мг/сут аторвастатина (8 (20,5%) и 1 (2,6%) - 20 мг/сут).

На 1-е сутки ИМ у пациентов наблюдались низкие уровни адипонектина и грелина и высокие концентрации лептина и резистина. У пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут, к 12 месяцам лечения содержание лептина снизилось на 60,18% относительно 1-х суток, при этом отмечено увеличение концентрации адипонектина в 1,58 раза (таблица 11). Через год в 1-й группе уровень адипонектина статистически значимо не отличался от значений контрольной группы.

Терапия 20 мг/сут аторвастатина сопровождалась возрастанием концентрации грелина к 12-му месяцу в 2,32 раза относительно исходного значения, хотя она и не достигала значения контрольной группы (была ниже в среднем на 30,97%).

Действие аторвастатина в дозе 40 мг/сут на адипокиновый статус и уровень грелина было менее выраженным. Так, за год лечения концентрация лептина у пациентов 2-й группы уменьшилась лишь на 23% по сравнению с исходным значением и оставалась выше, чем в контрольной и 1-й группах, в среднем в 1,8 и 2 раза соответственно. Под влиянием аторвастатина в дозе 40 мг/сут у обследованных больных на всем протяжении лечения не было обнаружено существенного роста уровней адипонектина и грелина (таблица 11). К 12-му месяцу терапии концентрация адипонектина выросла на 21,8%, грелина — на 38,3 %. На фоне приема препарата в дозе 40 мг/сут показатели оставались ниже, чем в 1-й группе: адипонектина — в 1,4 раза, грелина — в 1,6 раза. Аторвастатин в изучаемых дозировках не оказывал существенного влияния на уровень резистина на протяжении всего периода наблюдения. Его концентрация оставалась высокой как в госпитальном, так и в постгоспитальном периодах.

Таким образом, на фоне лечения аторвастатином в дозе 40 мг у пациентов с ИМ обнаружены повышение концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида и прогрессирование ИР после года терапии, о чем свидетельствовали увеличение индекса QUICKI и выявление новых случаев СД 2 типа.

Таблица 11 – Динамика показателей адипокинового статуса у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином, Ме (25;75)

Параметры	Контроль	Аторвастатин 20 мг				Аторвастатин 40 мг			
		1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год	1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лептин, нг/мл	5,20 (4,60;5,30)	11,30 (8,80;14,50) P ₁₂ <0,001	7,60 (4,20;11,10) P ₁₃ =0,004 P ₂₃ =0,0002	4,80 (3,00;8,80) P ₃₄ =0,0001	4,50 (3,20;7,10)	11,90 (5,10;16,50) P ₁₆ =0,0001	8,90 (5,30;13,20) P ₁₇ =0,00007 P ₆₇ =0,017	8,80 (3,80;13,30) P ₁₈ =0,002 P ₄₈ =0,013	9,20 (5,10;13,40) P ₁₉ =0,049 P ₅₉ =0,00002
Резистин, нг/мл	7,50 (7,20;8,10)	10,60 (7,70;14,50) P ₁₂ =0,0004	9,80 (8,10;15,20) P ₁₃ =0,0006	10,20 (7,48;14,10) P ₁₄ =0,0003	10,80 (7,45;15,40) P ₁₅ =0,0005	10,0 (8,38;15,60) P ₁₆ =0,00003	10,30 (8,50;12,20) P ₁₇ <0,00001	10,90 (8,21;13,80) P ₁₈ =0,00004	10,10 (9,30;11,40) P ₁₉ <0,00001
Адипонектин мкг/мл	13,40 (9,40;14,50)	9,10 (7,10;12,40) P ₁₂ =0,004	11,00 (7,30;13,90) P ₂₃ =0,0002	13,50 (10,60;16,50) P ₃₄ <0,0001	14,40 (10,70;17,00) P ₂₅ =0,02	8,70 (5,50;12,80) P ₁₆ =0,001	9,90 (6,80;12,90) P ₁₇ =0,002	10,80 (8,80;13,90) P ₁₈ =0,045 P ₄₈ =0,002	10,60 (7,40;12,80) P ₁₉ =0,01 P ₅₉ =0,0001
РСБ, мкг/мл	58,33 (55,4;62,6)	240,1 (215,4;283,5) P ₁₂ <0,0001	198,6 (152,4;242,8) P ₂₃ =0,02 P ₁₃ =0,0006	213,6 (269,0;276,2) P ₁₄ =0,0003	255,1 (200,7;312,6) P ₁₅ =0,003	231,9 (185,4;297,6) P ₁₆ =0,001	200,1 (137,5;258,4) P ₆₇ =0,01 P ₁₇ =0,001	220,8 (158,4;283,4) P ₁₈ =0,004	247,3 (192,9;310,6) P ₁₉ =0,001
Грелин, нг/мл	55,20 (31,60;90,20)	16,40 (15,10;18,40) P ₁₂ =0,004	18,40 (17,80;21,90) P ₁₃ =0,004	25,70 (15,10;35,10) P ₁₄ =0,0004	38,10 (19,10;62,40) P ₁₅ =0,0004 P ₂₅ =0,024 P ₃₅ =0,041 P ₄₅ =0,038	16,70 (18,10;18,40) P ₁₆ =0,0004	16,90 (14,9;17,1)	17,90 (15,90;18,9)	23,10 (19,30;28,60) P ₅₉ =0,01

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

Манифестации СД 2 типа способствовали высокий уровень лептина и дефицит грелина. Нормализация углеводного обмена, снижение концентрации лептина и возрастание уровня грелина под влиянием 20 мг/сут аторвастатина оказывала протективное действие в отношении манифестации СД 2 типа.

Заключение

ИР имеет мультифакториальный характер и тесно сопряжена с ведущими звеньями патогенеза ИМ: тромбозом, воспалением, активацией липолиза, нарушением липидного статуса и его регуляции (рисунок 7). Очевидно, что первопричиной развития ИМ является тромбоз коронарных артерий на фоне повышения концентрации ИАП-1. При манифестации ИМ развивающийся катехоламиновый стресс индуцирует, в свою очередь, гипергликемию и активацию липолиза. Гипергликемия наряду с дисфункцией поджелудочной железы приводит к нарушению адипокинового статуса, что проявляется увеличением факторов, способствующих ИР (лептина, РСБ, резистина) и снижению протективных показателей (алипонектина и грелина). Активация липолиза при ИМ влечет за собой многократное увеличение концентрации СЖК, также способствующее дисфункции адипоцитов, грелина и ИР. Диагностическая ценность СЖК усиливается при их определении в комбинации с грелином, дефицит которого увеличивает риск развития ИР в 4,4 раза.

Немаловажное значение имеет увеличение концентрации провоспалительных факторов (ФНО альфа, ИЛ 6, СРБ) в госпитальном периоде инфаркта миокарда, которое может потенцировать ИР при ИМ. При этом ФНО альфа является наиболее информативным показателем для ИР. Возрастание концентрации ФНО альфа повышает вероятность верификации ИР в 2,6 раза.

Показано, что ИР тесно ассоциирована с развитием неблагоприятных ранних и отдаленных кардиоваскулярных исходов инфаркта миокарда с превалированием прогрессирующей стенокардии, возможно, обусловленной также многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и активацией воспаления. Наряду с этим сердечно-сосудистые осложнения связаны с манифестацией СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Определяющую роль в процессе трансформации ИР в СД 2 типа играет нарушение механизмов гомеостаза глюкозы и липидов с превалированием регуляторов-адипокинов, индуцирующих гипергликемию и профицит СЖК.



Рисунок 7. Причины и следствие развития инсулинорезистентности при инфаркте миокарда (результаты собственных исследований)

Существенная роль нарушений липидного обмена в развитии СД 2 типа подтверждается результатами применения аторвастатина. Установлено, что аторвастатин является весьма эффективным модификатором не только липидного, но и углеводного обменов. В низкой дозе, 20 мг/сут, аторвастатин улучшает чувствительность тканей к инсулину, нивелирует адипокиновый дисбаланс и дефицит грелина.

В более высокой дозе, 40 мг/сут, аторвастатин проявляет негативные эффекты – снижает секрецию инсулина, индуцирует гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе, что способствует манифестации СД 2 типа.

Таким образом, метаболические и нейроэндокринные нарушения, опосредованные ИР тесно связаны с особенностями клинического течения инфаркта миокарда, тромбогенезом, воспалением в зоне повреждения миокарда и формированием отдаленных осложнений. Разработанные модели верификации ИР и манифестации СД 2 типа открывают широкие перспективы для внедрения методологических подходов прогнозирования исхода заболевания, а также контролируемого применения методов направленной коррекции, позволяющих проводить персонализированную терапию острого коронарного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде инфаркта миокарда у 77 % больных верифицируется инсулинорезистентность, которая ассоциирована с наличием в анамнезе факторов сердечно-сосудистого риска, неблагоприятным клиническим течением заболевания, обширным повреждением миокарда и многососудистым поражением коронарного русла. Инсулинорезистентность в госпитальном периоде инфаркта миокарда является независимым предиктором неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза в течение года после перенесенного инфаркта миокарда и увеличивает шансы развития неблагоприятного исхода в 7,7 раза (ОШ = 7,7 95% ДИ 1,87-31,65 $p=0,005$).

2. В ранние сроки инфаркта миокарда имеют место дефицит грелина и адипокиновый дисбаланс, проявляющийся увеличением концентрации лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину, и снижением защитного действия адипонектина. У пациентов с инсулинорезистентностью адипокиновый дисбаланс выражен в большей степени, чем у пациентов, не имеющих таковую.

3. Характерной особенностью острого и раннего восстановительного периодов инфаркта миокарда является увеличение уровня провоспалительных

факторов (фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина 6, С-реактивного белка), и протромбогенной активности, имеющих прямую связь со степенью выраженности инсулинорезистентности. Повышение активности системного воспаления у больных с инфарктом миокарда коррелирует с показателями адипокинового и протромбогенного статусов, дефицитом грелина.

4. Наиболее информативными показателями, характеризующими наличие инсулинорезистентности в остром периоде инфаркта миокарда, являются концентрация свободных жирных кислот, грелина и фактора некроза опухоли альфа. При повышении концентрации свободных жирных кислот и фактора некроза опухолей альфа вероятность верификации инсулинорезистентности возрастает в 3 и в 2,6 раза соответственно. Дефицит грелина на фоне высокой концентрации свободных жирных кислот увеличивает вероятность верификации инсулинорезистентности до 78%.

5. В отдаленном периоде инфаркта миокарда сахарный диабет 2 типа дебютирует у 14,5% пациентов. Манифестация сахарного диабета 2 типа ассоциирована с тяжестью течения инфаркта миокарда на госпитальном и постгоспитальном этапах и сочетается с нарушением не только углеводного, но и липидного обмена, особенно возрастанием концентрации свободных жирных кислот.

6. Наличие инсулинорезистентности в госпитальном периоде в 4 раза увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. Манифестацию сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде можно прогнозировать по разработанной модели, включающей оценку клинических (возраст и фракция выброса левого желудочка) и лабораторных (СЖК, адипонектин, РСБ, ИР) параметров.

7. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами манифестации сахарного диабета 2 типа в отдаленном периоде инфаркта миокарда являются адипонектин, грелин, ретинол-связывающий белок, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин 6 и ингибитор активатора плазминогена. Низкий уровень адипонектина в госпитальном периоде ИМ увеличивает шансы развития СД в среднем на 50%, грелина - на 80%. Высокий уровень фактора некроза опухолей альфа, ИЛ-6, РСБ и ИАП-1 увеличивал риск развития СД в 1,5; 1,4; 1,8 и 2 раза соответственно.

8. На фоне 12-месячного лечения аторвастатина (20 мг/сутки) имеют место снижение степени ИР, нормализация углеводного обмена и адипокинового статуса, что сопровождается увеличением содержания адипонектина и грелина в сыворотке крови и снижением концентрации лептина. Лечение аторвастатином в дозе 40 мг/сутки оказывает более значимое влияние на нормализацию показателей липидного профиля и снижение уровня

СРБ, чем прием дозы 20 мг/сутки, но способствует ухудшению метаболизма глюкозы, инсулина и прогрессированию ИР через год от начала развития ИМ ($p < 0,05$). Отсутствуют дозозависимые различия в отношении снижения концентрации интерлейкина 6, ИАП-1 типа и фактора некроза опухолей альфа в течение года ($p > 0,05$).

9. Использование аторвастатина в дозе 40 мг в сутки в течение года после ИМ сопровождается более частым развитием СД, по сравнению с применением статина в дозе 20 мг в сутки (20,5% и 2,6%, соответственно ($p = 0,029$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных ИМ целесообразна верификация ИР, включающая, наряду с определением «традиционных» базальной, постпрандиальной гликемии и инсулинемии, оценку уровня СЖК, адипонектина, грелина, ИЛ-6 и ФНО-альфа.

2. Для выделения группы высокого риска развития сахарного диабета у больных в подостром периоде заболевания целесообразно использовать модель, включающую оценку уровня СЖК, адипонектина, РСБ, ИР, возраст и фракцию выброса левого желудочка.

3. Эффективность и безопасность терапии статинами следует оценивать индивидуально для каждого пациента вследствие высокого риска развития СД на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сутки. При использовании и выборе дозы аторвастатина в терапии инфаркта миокарда следует учитывать состояние адипокинового статуса больных и характер изменений биохимических маркеров инсулинорезистентности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Взаимосвязь свободных жирных кислот и маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* – 2010 - № 1. - С. 17-21. ИФ РИНЦ 0,407
2. Клинико-лабораторная оценка липидтранспортной функции крови у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / О.В. Груздева, Е.И. Паличева, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, Ю.А. Дылева, А.А. Салахова, Е.А. Шурыгина, Л.С. Барбараш // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2010. - №4. – С.36-41. ИФ РИНЦ 0,279
3. Раннее выявление нарушений углеводного метаболизма – важный маркер отдаленного прогноза при инфаркте миокарда / В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш,

- Л.В. Квиткова, О.В. Груздева, Т.С. Еленская, О.П. Благовещенская, А.В. Осокина, Л.С. Барбараш // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2010. - №2. – С.33-37. ИФ РИНЦ 0,279
4. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап, О.В. Груздева, С.А. Бернс, В.Н. Каретникова, Л.С. Барбараш // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** - 2010. - №6. – С.20-26. ИФ РИНЦ 0,108
5. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Роль CD40-лиганда / О.Л. Барбараш, А.В. Осокина, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, Е.В. Тавлуева, М.В. Зыков, А.В. Клименкова, О.В. Груздева // **Медицина в Кузбассе.** – 2010. - №2. – С.11-16. ИФ РИНЦ 0,126
6. Гендерные различия маркеров воспаления у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Е.В. Тавлуева, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш // **Сибирское медицинское обозрение.** - 2011. - №2. – С. 21-26. ИФ РИНЦ 0,149
7. Гендерные и возрастные особенности регуляции эндотелиальной функции у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом типа 2 / Е.В. Тавлуева, М.В. Зыков, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш // **Сибирский медицинский журнал** (г. Томск). - 2011. - Т. 26(№ 3-1). - С. 38-43. ИФ РИНЦ 0,106
8. Определение окислительно-модифицированных липопротеинов и антител к ним при осложненном течении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, Е.И. Паличева, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева, А.С. Салахова, Е.А. Шурыгина, В.В. Кашталап, Е.В. Тавлуева, Л.С. Барбараш // **Клиническая лабораторная диагностика.** - 2011. - №7. - С. 14-17. ИФ РИНЦ 0,427
9. Роль свободных жирных кислот в оценке клинического течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, Е.И. Паличева, О.Е. Акбашева, Т.С. Федорова, Ю.А. Дылева, Е. А. Шурыгина, В. В. Кашталап, Н.Г. Бразовская, Л.С. Барбараш // **Сибирский медицинский журнал** (Иркутск). – 2011. - № 2. – С. 29-32. ИФ РИНЦ 0,163
10. Взаимосвязь ингибитора активатора плазминогена и свободных жирных кислот с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, О.Е. Акбашева, Т.С. Федорова, Е.И. Паличева, В.В. Кашталап, Ю.А. Дылева, А.А. Силюнова, Е.В. Силюнина, Е.Г. Учасова // **Сахарный диабет.** – 2011. – № 4. – С. 18–23. ИФ РИНЦ 0,958
11. Маркеры инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. В. Груздева, О. Л. Барбараш, О. Е. Акбашева, Е. И. Паличева, В.В. Кашталап, Ю.А. Дылева, А.А. Силюнова, Е. В. Тавлуева // **Российский кардиологический журнал.** – 2011. – № 6. – С. 9–13. ИФ РИНЦ 0,606
12. Роль свободных жирных кислот в развитии клинических осложнений атеросклероза / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, Е.И. Паличева, Ю.А. Дылева, В.В. Кашталап, О.М. Поликутина, О.Е. Акбашева // **Атеросклероз.** – 2011. - Т.7(№1). –

С.19-25.

13. Предикторы тромбоза стента у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся первичной процедуре на коронарной артерии / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Е.С. Киприна, О.Л. Барбараш, А.В. Веремеев, О.В. Груздева, Г.В. Моисеенков // **Кардиология.** - 2011. - №4. – С. 10-15. ИФ РИНЦ 0,759

14. Особенности углеводного обмена у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А. А. Силонова, Л. В. Квиткова, О. Л. Барбараш, О.В. Груздева // XV Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция «Многопрофильная больница: проблемы и решения»: сб. тез. – Ленинск-Кузнецкий, 2011. – С. 291–292.

15. Роль индексов НОМА-IR и QUICKI в оценке инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А. А. Силонова, Е. В. Стрельцова, О. В. Груздева и др. // **Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов»:** сб. тез. – СПб., 2011. – С. 80–81.

16. Распространенность компонентов метаболического синдрома у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А. А. Силонова, О. Н. Жаркова, О. В. Груздева и др. // II Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сб. тез. – Тюмень, 2011. – С. 290.

17. Влияние аторвастатина на липидтранспортную функцию крови, маркеры инсулинорезистентности и показатели воспаления у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода / О.В. Груздева, А. А. Силонова, О. Е. Акбашева, Е. И. Паличева, В. Н. Каретникова, Е.Г. Учасова, Л.В. Квиткова, В.В. Кашталап, О. Л. Барбараш // **Сердце.** – 2012. – Т. 11(№ 6). – С. 330–336. ИФ РИНЦ 0,283

18. Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Н. Каретникова, Ю.А. Беленькова, М.В. Зыков, В.В. Кашталап, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш // **Кардиология.** - 2012. - №1. – С. 26-31. ИФ РИНЦ 0,759

19. Роль маркеров субклинического воспаления в оценке прогноза больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена / В.Н. Каретникова, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш // **Кардиология.** - 2012. - №8. - С. 20-26. ИФ РИНЦ 0,759

20. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О.Л. Барбараш, Е.Н. Усольцева, К.С. Шафранская, М.В. Зыков, О.В. Груздева, О.М. Поликутина, В.В. Кашталап // **Российский кардиологический журнал.** - 2012. - № 3. – С. 12-18. ИФ РИНЦ 0,606

21. Метаболические признаки абдоминального ожирения у больных острым инфарктом миокарда с нормальной и повышенной массой тела / Л. В. Квиткова, Д. А.

- Бородкина, О.В. Груздева, А. А. Силонова, О. Н. Жаркова, О. Л. Барбараш // **Проблемы эндокринологии.** – 2012. – Т. 58(№ 4). – С. 27–31. ИФ РИНЦ 0,489
22. Маркеры инсулинорезистентности и воспаления при инфаркте миокарда / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, О.Е. Акбашева, Е.И. Паличева, Ю.А. Дылева, В.В. Кашталап, Е.Г. Учасова, Т.Б. Печерина, Е.В. Сионова, А.А. Силонова // **Цитокины и воспаление.** – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 44–51. ИФ РИНЦ 0,506
23. Оценка влияния терапии атомаксом на липидный спектр, провоспалительные факторы, адипокины и инсулинорезистентность у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в динамике госпитального периода / А. А. Силонова, Л. В. Квиткова, О. В. Груздева и др. // Материалы III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сб. тез. – Тюмень, 2012. – С. 211–212.
24. Оценка степени инсулинорезистентности по индексу QUICKI у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в остром и рубцующемся периодах / А. А. Силонова, О. В. Груздева, Л. В. Квиткова и др. // Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов с междунар. участием «Современные технологии в эндокринологии»: сб. тез. – М., 2012. – С. 371.
25. Ранние дозозависимые эффекты аторвастатина на липидтранспортную функцию крови, маркеры инсулинорезистентности и показатели воспаления у пациентов с инфарктом миокарда / О. В. Груздева, О. Л. Барбараш, А. А. Силонова и др. // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению»: сб. тез. – Томск, 2012. – С. 65–67.
26. Дозозависимые эффекты аторвастатина у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде / О.Л. Барбараш, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Т.С. Федорова, А.А. Силонова, Е.И. Паличева, Е.Г. Учасова, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап // **Российский кардиологический журнал.** – 2013. – Т. 101(№ 3). – С. 85–92. ИФ РИНЦ 0,606
27. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Л.В. Квиткова, Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, А.А. Силонова, О.С. Терлецкая // **Проблемы эндокринологии.** – 2013. – Т. 59(№ 3). – С. 8–12. ИФ РИНЦ 0,489
28. Определение лептина и метаболических маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, Е.И. Паличева, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, Е.Г. Учасова, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап // **Клиническая лабораторная диагностика.** - 2013. - №2. - С.12-16. ИФ РИНЦ 0,427
29. Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда / О.В. Груздева, В.Н.

- Каретникова, О.Е. Акбашева, Т.С. Федорова, Е.В. Белик, Е.И. Паличева, Е.Г. Учасова, Ю.А. Дылева, Н.Г. Бразовская, О.Л. Барбараш // **Вестник РАМН**. - 2013. - №7. - С.13-20. ИФ РИНЦ 0,755
30. Relationship between free fatty acids, insulin resistance markers, and oxidized lipoproteins in myocardial infarction and acute left ventricular failure / O.V. Gruzdeva, E.G. Uchasova, Y.A. Dyleva, E.V. Belik, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2013. - №6. – P.103-111.
31. Insulin resistance and inflammation markers in myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva, E. Belik, E. Shurygina, O. Barbarash // *Journal of Inflammation Research*. – 2013. - №6. – P.83-90.
32. Plasminogen activator inhibitor, free fatty acids, and insulin resistance in patients with myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva, E. Belik, E. Shurygina, O. Barbarash // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. - 2013. - №6. – P. 293–300.
33. Прогностическая значимость маркеров липидного метаболизма у пациентов с ИМнСТ / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, В.Н. Каретникова // **Врач**. – 2013. - №10. - С.72-76. ИФ РИНЦ 0,303
34. Свободные жирные кислоты и многососудистое поражение коронарного русла при инфаркте миокарда / О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, Ю.А. Дылева, Е.И. Паличева, О.Е. Акбашева, Е.Г. Учасова, Е.В. Белик, А.А. Шилов, О.Л. Барбараш // **Российские медицинские вести**. - 2013. - Т. XVIII (№ 4). - С. 34-41. ИФ РИНЦ 0,316
35. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т.Б. Печерина, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // **Кардиология**. - 2013. -Т. 53(№6). – С.18-24. ИФ РИНЦ 0,759
36. Маркеры липидтранспортной системы крови и годовой прогноз инфаркта миокарда/ О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева, Е.И. Паличева, Е.Г. Учасова, Е.В. Белик, Н.Г. Бразовская, О.Л. Барбараш // **Клиническая лабораторная диагностика**. - 2014. - № 1. - С. 16-21. ИФ РИНЦ 0,427
37. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance / O. Gruzdeva, E. Uchasova, E. Belik, Y. Dyleva, E. Shurygina, O. Barbarash // *BMC Cardiovascular Disorders*. - 2014. - №14. – P. 1-7. Available at: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2261-14-7>. ИФ Web of Science 1,5
38. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids, oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva, E. Belik, V. Karetnikova, A. Shilov, O. Barbarash // **Lipids in Health and Disease**. – 2014. – V.13(№111). – P. 1-9. Available at: <http://www.lipidworld.com/content/13/1/111> ИФ Web of Science 2,31
39. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда / О.Л. Барбараш, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Е.И. Паличева, Е.Г. Учасова, В.Н. Каретникова, Т.С. Федорова // **Российский кардиологический журнал**. - 2014. - №3. - С. 87-94. ИФ РИНЦ 0,606
40. Особенности действия статинов при лечении пациентов с инфарктом миокарда

/ О.Л. Барбараш, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Е.Г. Учасова, А.А. Силонова, Т.С. Федорова // **Доктор.ру.** - 2014. - №4. - С.18-24. ИФ РИНЦ 0,197

41. Роль воспаления в развитии неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета / Ю. А. Беленькова, В. Н. Каретникова, А.О. Дяченко, О.В. Груздева, О.П. Благовещенская, Т. С. Молодцова, О.Л. Барбараш // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. - №.8. – С. 84–91. ИФ РИНЦ 0,606

42. Гликемия при поступлении и особенности госпитального периода у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.В. Белик, О.В. Груздева, В.Н. Каретникова // **Сибирский медицинский журнал** (Иркутск). – 2014. - № 4. – С. 25-28. ИФ РИНЦ 0,163

43. Биохимические показатели, ассоциированные с развитием сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда / Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Каретникова В.Н., Федорова Т.С. // **Клиническая медицина.** - 2014. - № 11. С. 52-59. ИФ РИНЦ 0,573

44. Role of plasminogen activator inhibitor and free fatty acids in diagnosis of insulin resistance in patients with myocardial infarction / O.V. Gruzdeva, E.G. Uchasova, Y.A. Dyleva, E.V. Belik, E.A. Shurygina, O.L. Barbarash // **Eur. Heart J.** – 2013. - № 34. – P. 5498. ИФ Web of Science 14,723

45. Ghrelin and its relationship with insulin resistance markers in myocardial infarction complicated with acute heart failure / O. Barbarash, E. Uchasova, O. Gruzdeva, E. Belik, Y. Dyleva, E. Shurygina // **Diabetologia.** – 2013. - V.56. – P. 335-336 ИФ Web of Science 6,88

46. Инсулинорезистентность в практике врача многопрофильной больницы: диагностика, принципы лечения: метод. рекомендации / Л. В. Квиткова, А. А. Силонова, Д. А. Бородкина, О.В. Груздева – Кемерово, 2013. – 37 с. (1 п.л.).

47. Роль параметров липидного спектра крови в оценке госпитального прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: метод. рекомендации / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш – Кемерово, 2014. – 27 с. (1 п.л.).

48. Клинико-лабораторная значимость параметров липидного спектра крови в оценке отдаленного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш – Кемерово, 2014. – 25 с. (1 п.л.).

49. Способ прогнозирования ранней постинфарктной стенокардии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в госпитальном периоде. Заявка № 2014108095/15(012859). Положительное решение о выдаче патента.

50. Способ выявления инсулинорезистентности у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем госпитальном периоде. Заявка № 2013156393/15(087907) Положительное решение о выдаче патента.

Благодарность:

Автор диссертации выражает глубокую благодарность профессорам О.Л. Барбараи, Т.С. Федоровой, О.Е. Акбашевой, В.Н. Каретниковой без поддержки которых выполнение данной работы было бы невозможным.

Список сокращений

- АГ** – артериальная гипертония
- ДС** - диагностическая специфичность
- ДЧ** - диагностическая чувствительность
- ИАП** – ингибитор активатора плазминогена
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ** – интерлейкин
- ИМ** – инфаркт миокарда
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИР** – инсулинорезистентность
- КЛДФ** - каноническая линейная дискриминантная функция
- КФК** – креатинкиназа
- КФК-МВ** – кардиальная изформа креатинкиназы
- НРС** – нарушение ритма сердца
- НТУ** – нарушенная толерантность к углеводам
- ПГТТ** – пероральный глюкозотолерантный тест
- РСБ** – ретинолсвязывающий белок
- СД** – сахарный диабет
- СЖК** – свободные жирные кислоты
- СН** – сердечная недостаточность
- СРБ** – С-реактивный белок
- ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания
- ФНО** – фактор некроза опухоли
- ХС** – холестерол
- ХС ЛПВП** - холестерол липопротеинов высокой плотности
- ХС ЛПНП** – холестерол липопротеинов низкой плотности
- ХС ЛПОНП** – холестерол липопротеинов очень низкой плотности
- ХСН** – хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство