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

Беленькова Ю. А.[1,2], Каретникова В. Н.[1,2], Дяченко А. О.[2], Груздева О. В.[1], Благовещенская О. П.[3], Молодцова Т. С.[3], Барбараш О. Л.[1,2]

Цель. Определить значение маркеров неспецифического воспаления для оценки риска развития неблагоприятного годового прогноза у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. В регистровое исследование включен 601 пациент с ИМпST, средний возраст составил 62,90 (32,0–94,0) лет. На 8–14-е сутки больным без установленных нарушений углеводного обмена (НУО) и уровнем гликемии натощак или постпрандиально менее 11,1 ммоль/л проводился пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). На 10–14-е сутки от развития ИМ все больным проведен анализ концентрации в крови маркеров воспаления (фибриногена, интерлейкина (ИЛ)–6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактора некроза опухоли (TNF)-α, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), sCD40L) с последующим контролем течения постинфарктного периода в течение 1 года. Концентрацию цитокинов определяли конкурентным иммуноферментным методом, вчСРБ исследовали твердофазным методом иммуноферментного анализа. С учетом данных КАГ, первичному ЧКВ подверглись 373 (62,06%) больных, для 228 (37,94%) выбрана неинвазивная тактика лечения.

Результаты. Пациенты с ИМпST были разделены на три группы: без НУО (n=429; 71,38%), с НТГ (n=32; 5,33%), с СД (n=140; 23,29%), из них у 16 (11,42%) был впервые выявленный СД. Установлено, что ЧКВ значимо улучшает прогноз у больных ИМпST с наличием и отсутствием НУО. Анализ маркеров воспаления у больных ИМ с сопутствующим СД и НТГ в сравнении с пациентами без НУО в конце госпитального периода показал достоверно более высокие значения ИЛ-6 и sCD40L, у пациентов с НТГ также достоверно выше оказался уровень ИЛ-12, по сравнению с больными без НУО и СД.

Заключение. Для пациентов с ИМпST в сочетании с НУО, подвергшихся ЧКВ, процессы воспаления ответственны за развитие сосудистых катастроф в ближайший год. Наличие сопутствующего СД или НТГ повышает прогностическую важность воспалительной реакции для реализации неблагоприятного прогноза.

Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 84–91

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, нарушения углеводного обмена, чрескожное коронарное вмешательство.

[1]ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; [2]ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово; [3]ГБУЗ Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово, Россия.

Беленькова Ю. А.— к.м.н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Каретникова В. Н.* — д.м.н., заведующая лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Дяченко А. О.— студент, Груздева О. В.— к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза, Благовещенская О. П.— к.м.н., заведующая отделением эндокринологии, Молодцова Т. С.— к.м.н, врач отделения эндокринологии, Барбараш О. Л.— д.м.н., профессор, директор ФГБУ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tori1071@mail.ru

БАП — баллонная ангиопластика, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИФН-γ — интерферон-гамма, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, НУО — нарушение углеводного обмена, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе, РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, sCD40L — лиганд CD40, TNF-α — фактор некроза опухоли — альфа.

Рукопись получена 03.10.2013
Рецензия получена 09.11.2013
Принята к публикации 18.11.2013

THE ROLE OF INFLAMMATION FOR THE WORSE OUTCOMES IN PATIENTS WITH ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION UNDERWENT TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, COMORBID WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

Belen'kova Yu. A.[1,2], Karetnikova V. N.[1,2], Djachenko A. O.[2], Gruzdeva O. V.[1], Blagoveshchenskaya O. P.[3], Molodtsova T. S.[3], Barbarash O. L.[1,2]

Aim. To evaluate the significance of non-specific inflammatory markers for estimation of the risk for poor annual prognosis in patients after myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) and diabetes mellitus (DM) 2 type or impaired glucose tolerance (IGT), underwent transcutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. Totally 601 STEMI patient included into registry study with mean age 62,9 (32,0–94,0). On 8–14th day all patients without any known glucose intolerance or postprandial glucose not higher than 11,1 mMpL underwent glucose tolerance test. On 10–14th day after MI blood samples were taken to measure inflammatory markers (fibrinogen, interleukines –6,—8,—12, tumor necrosis factor alpha TNF-α, high-sensitive C-reactive protein, sCD40L) with further control of postinfarction recovery during 1 year. The cytokine concentration was measured with competitive immunoferment assay, hs-C-rp was measured with solid-phase immunoferment analysis. With the data of angiography taken, primary PCI was done for 373 (62,06%) of patients, for 228 (37,94%) non-invasive treatment strategy was preferred.

Results. Patients with STEMI were divided into 3 subgroups: without IGT (n=429; 71,38%), with IGT (n=32; 5,33%), with DM (n=140; 23,29%), of those in 16 (11,42%) the diagnosis was first time. It was found out that PCI significantly improves prognosis of STEMI with and without IGT. The analysis of inflammatory markers in MI with DM or IGT comparing to those without IGT at the end of hospitalization showed significantly higher levels of IL-6 and sCD40L, and in patients with ICGT also there was significantly increased IL-12 comparing to the patients without IGT.

Conclusion. For the patients with STEMI and IGT, underwent PCI, processes of inflammation are responsible for the risk of negative vascular events during one year. Comorbidity of DM and IGT increases prognostic significance of inflammation for the negative outcome.

Russ J Cardiol 2014, 8 (112): 84–91

Key words: myocardial infarction, inflammation, impaired glucose metabolism, transcutaneous coronary intervention.

[1]FSBI Scientific-Practitioner Research Institute for the Complex Issues on Cardiovascular Diseases of Siberian Department of RAMS, Kemerovo; [2]SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo; [3]SBHI Kemerovo Region Clinical Hospital, Kemerovo; Russia.

Как известно, нарушения углеводного обмена (НУО) не только способствуют развитию всех форм ишемической болезни сердца (ИБС), но и существенно влияют на их прогноз [1]. По результатам многих исследований, госпитальная и постгоспитальная смертность при инфаркте миокарда (ИМ) значительно выше на фоне сахарного диабета (СД) [2], несмотря на применение современных методов лечения, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Доказано, что применение реваскуляризирующих процедур в остром периоде ИМ оптимизирует прогноз данной категории пациентов [3]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, наличие СД до сих пор является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [4]. Кроме того, имеются данные, подтверждающие негативное влияние воспаления и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), сопоставимое с СД, на прогноз у больных ИМ [5, 6].

При этом воспаление рассматривается в качестве общего патогенетического звена ИБС и НУО. Так, в последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что повышение в крови содержания ряда неспецифических маркеров воспаления ассоциируется с увеличением риска развития ИБС, а при уже существующем заболевании — с неблагоприятным прогнозом [7]. В ранее опубликованной нами работе было продемонстрировано, что высокий уровень некоторых маркеров воспаления характеризует больных ИМ не только с СД, но и с НТГ, что позволяет расценивать воспаление в качестве ведущего механизма реализации неблагоприятных сосудистых событий у пациентов как с клинически выраженными, так и субклиническими проявлениями нарушений углеводного обмена [8].

Однако до сих пор остается спорным вопрос о наиболее значимых маркерах воспаления для оценки риска развития неблагоприятных исходов у больных ИМ, подвергнутых ЧКВ, на фоне НУО.

Цель исследования — определить значение маркеров неспецифического воспаления для оценки риска развития неблагоприятного годового прогноза у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в сочетании с СД 2 типа и НТГ, подвергшихся ЧКВ.

Материал и методы

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинский исследований с участием человека” с поправками 2000г и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003г № 266.

Перед проведением исследования все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие ИМпST в пределах 24 часов от развития клиники, без возрастных ограничений. Критерии исключения: ИМ, осложнивший ЧКВ или коронарное шунтирование, терминальная почечная недостаточность, известная онкологическая патология, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни.

В регистровое исследование включен 601 пациент с ИМпST, поступивший в стационар в течение 24 часов от начала клинических проявлений в течение одного календарного года, средний возраст составил 62,90 (32,0–94,0) лет. Клинико-анамнестические данные пациентов, а также основные характеристики индексного ИМ и лечения на госпитальном этапе представлены в таблице 1.

При поступлении в стационар у всех пациентов определялся уровень гликемии. На 8–14-е сутки больным без установленных НУО и уровнем гликемии натощак или постпрандиально менее 11,1 ммоль/л проводился пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Впервые выявленный СД 2 типа диагностировали в течение госпитального периода лечения с учетом данных повторного определения уровня гликемии, а также по результатам проведенного ПТТГ, анамнестически СД учитывали по данным медицинской документации пациентов; НТГ диагностировали в течение госпитального периода по результатам ПТТГ [6].

В течение госпитального периода лечение больных проводили с учетом рекомендаций ВНОК 2007 года по диагностике и лечению больных острым ИМпST. Всем пациентам в кратчайшие сроки определяли метод реперфузии миокарда — баллонную ангиопластику, стентирование симптомзависимого поражения коронарной артерии, проведение интракоронарной тром-

болитической терапии (ТЛТ). При наличии противопоказаний для проведения экстренной коронароангиографии (КАГ) выполнялась системная ТЛТ. Основным противопоказанием для ТЛТ было позднее время (более 12 часов от начала клинических проявлений ИМ) поступления пациента, для ЧКВ — диффузное поражение коронарных артерий без возможности определения инфаркт-зависимой артерии.

Суммарное поражение коронарного русла оценивалось по балльной шкале The Syntax score, учитывающей локализацию поражения и ряд морфологических показателей стенозов (наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, протяженное поражение, кальциноз, интракоронарный тромбоз и др.) [9] с использованием on-line калькулятора (www.rnoik.ru).

В настоящем исследовании КАГ проведена 436 (72,55%) больным ИМпST. С учетом данных КАГ, первичному ЧКВ по поводу индексного ИМ подверглись 373 (62,06%) больных (табл. 1), для 228 (37,94%) пациентов была выбрана неинвазивная тактика лечения. Из 373 пациентов с успешно выполненным ЧКВ имплантацию стента провели 301 (80,70%) больному, 14 (3,75%) проведен интракоронарный тромболизис, баллонная ангиопластика (БАП) — 75 больным (20,10%).

В госпитальном периоде зарегистрировано 59 (9,81%) смертей — все от осложнений ИМ (разрывов сердца, кардиогенного шока, отека легких). У 15 (25,42%) умерших был выявлен СД, у 2 (3,38%) — НТГ.

В период стационарного лечения все пациенты получали комбинированную коронароактивную и антитромботическую терапию (антикоагулянты, дезагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антагонисты Са) с учетом индивидуальных противопоказаний. Всем больным с диагностированными НУО даны рекомендации по коррекции образа жизни, включая рациональную физическую активность, с учетом сроков ИМ; диету, нормализацию массы тела (при необходимости), по показаниям рекомендован прием сахароснижающих препаратов (бигуанидов), при необходимости осуществлен подбор доз инсулина.

Годовой прогноз оценен у 470 (86,72%) пациентов, с 72 (13,28%) не удалось установить контакт. Всего выявлено 155 (32,98%) конечных точек, 59 (12,55%) смертельных исходов, 86 (18,30%) повторных ИМ, 52 (11,06%) случая нестабильной стенокардии, 18 (3,83%) — острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), 20 (4,26%) госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), 40 (8,51%) — ЧКВ по экстренным показаниям.

С целью решения вопроса о клинической и прогностической значимости некоторых маркеров воспаления для развития сердечно-сосудистых событий

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных ИМпST (n=601)

Признаки	Значение
Пол женский, n (%)	226 (37,61)
Возраст, лет	62,90 (61,99–63,81)
Курение, n (%)	241 (40,09)
Артериальная гипертензия, n (%)	537 (89,35)
Сахарный диабет, n (%)	140 (23,29)
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	32 (5,32)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	166 (27,62)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	354 (58,90)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	64 (10,64)
Ожирение (ИМТ>25), n (%)	427 (71,04)
Фракция выброса левого желудочка, %	48,97 (48,11–49,84)
Дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ<46%), n (%)	161 (26,78)
Класс острой сердечной недостаточности при поступлении по Killip (II–IV), n (%)	123 (20,46)
Средний балл тяжести инфаркта миокарда по шкале TIMI	3,94 (3,71–4,16)
Коронароангиография, n (%)	436 (72,54)
Реперфузия, n (%): Стентирование Баллонная ангиопластика Интракоронарная ТЛТ	 301 (50,08) 75 (12,47) 14 (2,32)
Медикаментозное лечение в стационаре, n (%): -дезагреганты -β-блокаторы -ингибиторы АПФ -диуретики -статины -антагонисты Са	 567 (94,34) 509 (84,69) 510 (84,85) 240 (39,93) 152 (25,29) 395 (65,72)

после проведения ЧКВ в остром периоде ИМ, на 10–14-е сутки от развития ИМ проведен анализ концентрации в крови маркеров воспаления (фибриногена, интерлейкина (ИЛ)–6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактора некроза опухоли (TNF)-α, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), sCD40L) с последующим контролем течения постинфарктного периода в течение 1 года. Концентрацию цитокинов определяли конкурентным иммуноферментным методом, СРБ исследовали твердофазным методом иммуноферментного анализа с помощью реагентов фирм BIOMEDICA (Австрия) и BIOSOURCE (Бельгия) на аппарате ПИКОН (Россия).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета SPSS 21.0 (США). Для определения нормальности распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Большинство данных имело статистически значимые отклонения от нормального распределения, поэтому в качестве описательной статистики использовалась запись вида Me (25–75% выборки), где Me — медиана значений, 25–75% —

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика больных ИМпST в зависимости от наличия НУО

Признаки	Без СД (n=429) 1	СД (n=140) 2	НТГ (n=32) 3	p
Средний возраст, лет	61,0 (53,0–72,0)	66,0 (58,0–71,0)	59,5 (54,0–69,0)	p_{12}=0,106 p_{13}=0,304 p_{23}=0,027
Пол женский, n (%)	123 (28,67)	86 (61,42)	17 (53,12)	p_{12}=<0,001 p_{13}=0,007 p_{23}=0,506
Артериальная гипертензия, n (%)	375 (87,41)	133 (95,0)	29 (90,62)	p_{12}=0,018 p_{13}=0,592 p_{23}=0,799
Ожирение, n (%)	282 (65,73)	116 (87,22)	29 (90,62)	p_{12}=<0,001 p_{13}=0,027 p_{23}=0,819
ПИКС, n (%)	104 (24,24)	52 (37,14)	10 (31,25)	p_{12}=0,004 p_{13}=0,500 p_{23}=0,673
Стенокардия в анамнезе, n (%)	229 (53,37)	103 (73,57)	22 (68,75)	p_{12}=<0,001 p_{13}=0,134 p_{23}=0,740
ХСН в анамнезе, n (%)	27 (6,29%)	14 (10,0%)	3 (9,37%)	p_{12}=0,027 p_{13}=0,673 p_{23}=0,506
ОНМК в анамнезе, n (%)	36 (8,39)	21 (15,0)	7 (21,87)	p_{12}=0,036 p_{13}=0,027 p_{23}=0,493
Курение, n (%)	188 (43,82)	31 (22,14)	22 (68,75)	p_{12}=<0,001 p_{13}=0,011 p_{23}=<0,001
Фракция выброса левого желудочка,%	50,0 (43,0–56,0)	49,0 (44,0–55,0)	48,50 (40,0–55,50)	p_{12}=0,535 p_{13}=0,734 p_{23}=0,983
Дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ<46%), n (%)	136 (31,70)	41 (29,29)	10 (31,25)	p_{12}=0,666 p_{13}=1,000 p_{23}=0,996
Локализация инфаркта миокарда, n (%) *	1=205 (47,79) 2=200 (46,62) 3=10 (2,33) 4=14 (3,26)	1=70 (50,0) 2=55 (39,29) 3=1 (0,71) 4=14 (10,0)	1=19 (59,38) 2=13 (40,62) 3=0 (0) 4=0 (0)	p_{12}=0,006 p_{13}=0,416 p_{23}=0,274
Класс острой сердечной недостаточности при поступлении по Killip, n (%) **	1=331 (77,16) 2=70 (16,32) 3=16 (3,73) 4=12 (2,79)	1=90 (64,29) 2=22 (15,71) 3=21 (15,0) 4=7 (5,0)	1=20 (62,50) 2=10 (31,25) 3=2 (6,25) 4=0 (0)	p_{12}=<0,001 p_{13}=0,109 p_{23}=0,090
Средний балл тяжести инфаркта миокарда по шкале TIMI	3,0 (2,0–6,0)	4,0 (2,0–6,0)	3,5 (2,0–6,0)	p_{12}=0,184 p_{13}=0,934 p_{23}=0,857
SYNTAX	17,65 (15,34–20,05)	21,04 (17,56–23,78)	18,22 (15,82–22,15)	p_{12}=0,262 p_{13}=0,653 p_{23}=0,506

Примечание: * — 1- передний ИМ, 2 — задний ИМ, 3 — задний ИМ с захватом правого желудочка, 4 — циркулярный ИМ, ** — 1 — I, 2 — II, 3 — III, 4 — IV.

межквартильный размах, охватывающий 50% значений по обе стороны от медианы. Для проверки гипотез о различиях выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Анализ различий качественных переменных несопряженных выборок проводился с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Оценка частот встречаемости признаков в группах проводилась с помощью расчета отношения шансов. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты

По признаку наличия НУО пациенты с ИМпST были разделены на три группы: без НУО (n=429; 71,38%), с НТГ (n=32; 5,33%), с СД (n=140; 23,29%), из них у 16 (11,42%) был впервые выявленный СД.

При анализе клинико-анамнестических характеристик больных ИМпST в зависимости от наличия НУО самой “тяжелой” группой оказались пациенты с СД, самой “легкой” — без НУО, пациенты с НТГ имели “промежуточное” положение (табл. 2). У больных с наличием СД 2 типа в сравнении с группами без НУО чаще наблюдались артериальная гипертензия, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), стенокардия и застойная сердечная недостаточность (СН) в анамнезе, пациенты имели более высокий средний балл по шкале TIMI, чаще регистрировалась острая СН III и IV классов по Killip, наблюдалась большая частота ретромбозов в период стационарного лечения. В группе НТГ по сравнению с больными с СД и без НУО чаще выявлялись пациенты с ожирением, застойной СН и ОНМК в анамнезе. Кроме того отмечено преобладание женщин как в группе больных ИМпST с СД, так и среди пациентов с НТГ, по сравнению с группой без НУО.

Больные ИМ в сочетании с СД и НТГ характеризовались более высокой степенью суммарного поражения коронарных артерий (по шкале Syntax) в сравнении с группой больных без НУО, которые имели одинаково тяжелое суммарное поражение коронарного русла, однако эти различия не достигали статистической значимости (табл. 2).

Достоверных различий в отношении проведения КАГ и ЧКВ в группах сравнения не получено (табл. 3). Однако при анализе выполненного эндоваскулярного вмешательства по поводу индексного ИМ в группе СД отмечен меньший процент проведения стентирования, БАП и интракоронарной ТЛТ.

В период стационарного лечения у больных ИМпST с СД при сравнении с больными без НУО наблюдалась большая частота развития ранней постинфарктной стенокардии (РПИС), ретромбоза и рецидива ИМ (табл. 4). Пациенты с НТГ имели также более высокий процент развития РПИС и рецидива ИМ, как и больные СД, при сравнении с пациентами без НУО.

Таблица 3

Основные характеристики коронарных вмешательств в стационаре у больных ИМпST в зависимости от наличия НУО

Признаки	Без СД (n=429)	СД (n=140)	НТГ (n=32)	p
Коронароангиография, n (%)	309 (72,03)	104 (74,29)	23 (71,87)	p_{12}=0,681 p_{13}=1,000 p_{23}=0,955
ЧКВ, n (%)	274 (63,87)	79 (56,43)	20 (62,50)	p_{12}=0,140 p_{13}=1,000 p_{23}=0,668
Стентирование, n (%)	219 (51,05)	66 (47,14)	16 (50,0)	p_{12}=0,481 p_{13}=1,000 p_{23}=0,924
Баллонная ангиопластика, n (%)	58 (13,52)	12 (8,57)	5 (15,62)	p_{12}=0,162 p_{13}=0,946 p_{23}=0,380
ТЛТ (1 — системная, 2 — интракоронарная), n (%)	1–35 (8,16) 2–11 (2,56)	1–11 (7,86) 2–2 (1,43)	1–3 (9,38) 2–1 (3,12)	p_{12}=0,729 p_{13}=0,951 p_{23}=0,766

Таблица 4

Госпитальный прогноз у больных ИМпST в зависимости от наличия НУО

Признаки	Без НУО (n=429)	СД (n=140)	НТГ (n=32)	p
ККТ госпитальные, n (%)	81 (18,88)	36 (25,71)	7 (21,87)	p_{12}=0,106 p_{13}=0,855 p_{23}=0,821
Госпитальная смерть, n (%)	42 (9,79)	15 (10,71)	2 (6,25)	p_{12}=0,878 p_{13}=0,730 p_{23}=0,663
Рестеноз/ретромбоз, n (%)	15 (3,50)	16 (11,43)	2 (6,25)	p_{12}=0,001 p_{13}=0,756 p_{23}=0,587
РПИС, n (%)	23 (5,36)	15 (10,71)	3 (9,37)	p_{12}=0,045 p_{13}=0,581 p_{23}=1,000
Рецидив ИМ в стационаре, n (%)	26 (6,06)	19 (13,57)	4 (12,50)	p_{12}=0,007 p_{13}=0,292 p_{23}=1,000
ОНМК в стационаре, n (%)	1 (0,23)	0 (0)	0 (0)	p_{12}=1,000 p_{13}=1,000 p_{23}=1,000

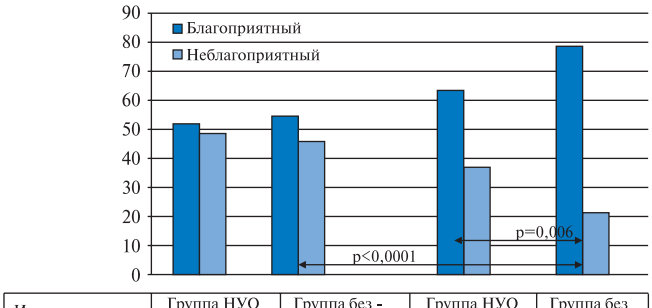
Таблица 5

Конечные точки через 1 год от начала наблюдения у больных ИМпST, в зависимости от наличия НУО (n=470)

Конечные точки	Без НУО (n=319)	СД (n=119)	НТГ (n=30)	p
ККТ, n (%)	92 (28,84)	52 (43,70)	11 (36,67)	p_{12}=0,005 p_{13}=0,491 p_{23}=0,624
Смерть, n (%)	39 (12,22)	18 (15,12)	2 (6,67)	p_{12}=0,520 p_{13}=0,544 p_{23}=0,360
ИМ, n (%)	49 (15,36)	31 (26,05)	6 (20,0)	p_{12}=0,015 p_{13}=0,686 p_{23}=0,653
ОНМК, n (%)	8 (2,50)	9 (7,56)	1 (3,33)	p_{12}=0,031 p_{13}=1,000 p_{23}=0,675
Прогрессирующая стенокардия, n (%)	29 (9,09)	18 (15,13)	5 (16,67)	p_{12}=0,101 p_{13}=0,310 p_{23}=1,000
Декомпенсация ХСН, n (%)	10 (3,14)	9 (7,56)	1 (3,33)	p_{12}=0,078 p_{13}=1,000 p_{23}=0,675
Экстренное ЧКВ, n (%)	18 (5,64)	16 (13,45)	6 (20,0)	p_{12}=0,012 p_{13}=0,009 p_{23}=0,538

При анализе исходов через 1 год после перенесенного ИМ выявлено, что пациенты с СД имели в 1,5 раза больше (p=0,005) конечных точек по сравнению с пациентами без НУО и в 1,3 раза больше — по сравнению с больными с НТГ (табл. 5). Несмотря на отсутствие различий по количеству конечных точек у больных ИМ с НТГ и без НУО, в группе с НТГ был наибольший процент госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии и чаще проводили экстренную реваскуляризацию в течение года. Таким образом, наличие не только СД, но и НТГ у пациентов с ИМ определяет более тяжелое течение индексного ИМ.

При анализе влияния ЧКВ, выполненного в остром периоде ИМ, на исходы в течение последующего года, установлено, что эндоваскулярная реваскуляризация значимо улучшает годовой прогноз у больных ИМпST с наличием и отсутствием НУО (рис. 1). Причем положительный эффект восстановления коронарного кровотока особенно ожидаем



Исход	Группа НУО без ЧКВ	Группа без НУО без ЧКВ	Группа НУО с ЧКВ	Группа без НУО с ЧКВ
Благоприятный	51,56	54,26	63,22	78,22
Неблагоприятный	48,44	45,74	36,78	21,28

Рис. 1. Годовой прогноз в группах в зависимости от проведения ЧКВ и наличия НУО.

у больных ИМ в сочетании с СД или НТГ. У пациентов с НУО нами выявлено значимое уменьшение числа неблагоприятных исходов в течение года по сравнению с больными без НУО. В этом отноше-

Таблица 6

Значения маркеров воспаления у больных ИМпST в зависимости от наличия НУО

Маркеры воспаления	Без СД (n=429)	СД (n=140)	НТГ (n=32)	p
Фибриноген, г/л	3,2 (2,58–4,2)	3,75 (2,84–6,05)	3,5 (2,34–5,08)	p_{12}=0,005 p_{13}=0,493 p_{23}=0,308
TNF-α, пг/мл	9,61 (7,24–11,99)	9,32 (6,16–13,68)	9,75 (7,05–12,79)	p_{12}=0,871 p_{13}=0,534 p_{23}=0,727
ИЛ-10, пг/мл	1,78 (1,06–2,72)	2,13 (1,22–3,31)	1,98 (1,15–3,05)	p_{12}=0,528 p_{13}=0,204 p_{23}=0,215
ИЛ-8, пг/мл	3,35 (1,65–5,73)	3,24 (1,88–5,84)	3,53 (1,74–5,96)	p_{12}=0,810 p_{13}=0,450 p_{23}=0,376
ИЛ-6, пг/мл	2,05 (0,44–5,68)	4,75 (0,79–7,46)	3,97 (0,56–6,49)	p_{12}=0,023 p_{13}=0,039 p_{23}=0,278
ИЛ-12, пг/мл	99,0 (64,07–120,3)	109,50 (95,63–128,0)	122,5 (107,30–133,50)	p_{12}=0,152 p_{13}=0,017 p_{23}=0,032
СРБ, мг/л	11,95 (6,57–19,75)	13,10 (5,52–18,0)	12,03 (5,47–17,56)	p_{12}=0,687 p_{13}=0,785 p_{23}=0,432
sCD40L, нг/мл	4,85 (2,16–8,42)	8,30 (5,77–10,44)	7,87 (3,55–9,79)	p_{12}=0,031 p_{13}=0,045 p_{23}=0,308

нии группа пациентов с НТГ сохраняла общие закономерности течения отдаленного постинфарктного периода, характерные для пациентов с СД.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что наличие как СД, так и НТГ у пациентов с ИМ в равной мере определяет не только более тяжелое течение индексного ИМ, но и неблагоприятный годовой прогноз. Вместе с тем, применение ЧКВ у больных ИМпST в сочетании с СД или НТГ имеет большую прогностическую "выгоду" по снижению частоты развития неблагоприятных исходов в течение одного года наблюдения.

Анализ маркеров воспаления у больных ИМ с сопутствующим СД и НТГ в сравнении с пациентами без НУО в конце госпитального периода показал достоверно более высокие значения ИЛ-6 и sCD40L. Кроме того, у пациентов с НТГ также достоверно выше оказался уровень ИЛ-12 по сравнению с больными без НУО и СД (табл. 6).

Чтобы обнаружить факторы, независимо влияющие на вероятность развития неблагоприятного годового прогноза, были рассчитаны отношения шансов (ОШ). Для пациентов без НУО определены следующие факторы, являющиеся статистически значимыми: женский пол, возраст более 70 лет, ИМ, стенокардия, ОНМК в анамнезе, высокий класс острой СН по Killip, дисфункция левого желудочка (ЛЖ), высокая концентрация маркеров воспаления (TNF-α, ИЛ-12, ИЛ-6) в крови на 10–14-е сутки от начала ИМ, уровень глюкозы при поступлении более 7,8 ммоль/л, рецидив ИМ в стационаре. В группе больных ИМ с сопутствующим СД ОШ развития неблагоприятного годового прогноза было статистически значимым для пациентов с высоким классом острой СН по Killip при поступлении, ХСН в анамнезе, дисфункцией ЛЖ и с высокой концентрацией в крови ИЛ-12. А в группе больных с НТГ к факторам, связанным с развитием неблагоприятного прогноза, относятся: стенокардия в анамнезе, уровень глюкозы при поступлении более 7,8 ммоль/л, высокая концентрация в крови ИЛ-12 (табл. 7). Прогностически неблагоприятные уровни маркеров воспаления и уровень глюкозы при поступлении определены при наилучшем соотношении чувствительности и специфичности.

Для всех больных ИМпST отношение шансов развития неблагоприятного годового прогноза было значимым в том случае, если ЧКВ не проводили. Для сравнительной оценки эффективности эндоваскулярной реваскуляризации среди исследуемых групп был также использован принцип отношения шансов. Для этого при расчетах экспонированной частью группы были выбраны больные ИМпST с проведенным ЧКВ, а контролируемым событием, частота которого зависит от наличия экспонированного фактора,— возникновение конечной точки в течение года наблюдения. Данные, представленные в настоящем исследовании, показали, что, применение реваскуляризирующих процедур в остром периоде ИМ оптимизирует годовой прогноз у всех трех групп пациентов (в группе больных без НУО ОШ=0,33, p<0,0001; в группе с СД ОШ=0,23, p=0,039; в группе с НТГ ОШ=0,20, p=0,022). Однако, интерпретируя полученные данные, следует отметить, что и в группе больных ИМ с НТГ, и в группе с сопутствующим СД, эффективность применения ЧКВ сравнительно выше, чем в группе больных с нормальным углеводным обменом.

Обсуждение

Обсуждая представленные данные следует, прежде всего, отметить продемонстрированный во многих исследованиях факт бóльшего эффекта от лечения у пациентов с ИМ в сочетании с СД по сравнению с больными без НУО. Этот факт во многом может быть обусловлен тем, что абсолютный риск развития сердечно-сосудистых событий среди больных ИМ в сочетании с СД больше, соответственно, и абсолютная польза от терапии увеличивается [10].

Однако следует учитывать и продемонстрированный в нашей работе [3] факт негативного влияния СД на исходы у больных ИМ при выполнении ЧКВ. Действительно, несмотря на обнадеживающие результаты, наличие СД до сих пор является факто-

Таблица 7

Факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятного годового прогноза

Признаки	Отношение шансов	95% ДИ	p
Без нарушений углеводного обмена:			
Соотношение женщин и мужчин	1,97	1,17–3,31	0,008
Соотношение числа больных старше и младше 70 лет	3,77	2,24–6,35	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,86	1,08–3,22	0,020
Стенокардия в анамнезе	2,02	1,23–3,32	0,007
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2,67	1,11–6,39	0,009
Фракция выброса ЛЖ<46%	3,81	2,26–6,45	<0,0001
Соотношение числа случаев СН по Killip II–IV и I	3,21	1,81–5,71	<0,0001
Глюкоза при поступлении более 7,8 ммоль/л	3,51	2,11–5,83	<0,0001
Проведение ЧКВ	0,33	0,20–0,55	<0,0001
Рецидив инфаркта миокарда в стационаре	3,20	0,84–7,21	0,029
Уровень TNF-α более 14,12 пг/мл	4,73	1,93–11,58	0,0001
Уровень ИЛ-6 более 8,05 пг/мл	3,14	1,29–7,67	0,007
Уровень ИЛ-12 более 110,01 пг/мл	5,18	1,54–7,37	0,009
Сахарный диабет:			
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	3,71	0,67–8,40	0,039
Фракция выброса ЛЖ <46%	4,01	1,35–8,37	0,034
Соотношение числа случаев СН по Killip II–IV и I	3,51	1,31–7,05	0,041
Проведение ЧКВ	0,23	0,15–0,69	0,039
Уровень ИЛ-12 более 110,01 пг/мл	5,57	1,01–9,34	0,033
Нарушенная толерантность к глюкозе:			
Стенокардия в анамнезе	1,37	0,61–3,09	0,044
Проведение ЧКВ	0,20	0,10–0,63	0,022
Глюкоза при поступлении более 7,8 ммоль/л	1,93	0,43–8,61	0,038
Уровень ИЛ-12 более 110,01 пг/мл	4,74	1,12–6,17	0,024

ром риска развития ранних и поздних осложнений после первичного ЧКВ [4]. Доказано, что у пациентов с СД высок риск рестеноза и повторных реваскуляризаций [11].

Следует подчеркнуть, что ранее нами получены данные, подтверждающие негативное влияние НТГ, сопоставимое с СД, на прогноз у больных ИМ [5].

Обсуждая механизмы менее благоприятного прогноза заболевания у пациентов с нарушенным углеводным обменом, необходимо помнить и то, что для пациентов с СД в условиях хронической гипергликемии и дислипидемии характерны проявления активности внутрисосудистого воспаления, что, наряду с повышенной активностью тромбоцитов, также свойственной пациентам с СД, является условием для более высоких темпов прогрессирования атеросклероза [12].

В ранее проведенном нами исследовании показана высокая значимость ИЛ-12 в прогнозировании сосудистых катастроф у пациентов с ИМпST в течение 12 месяцев наблюдения [13]. Для пациентов, обследованных в рамках настоящего исследования, данный маркер оказался важным для прогнозирования течения постинфарктного периода как при наличии, так и при отсутствии НУО. Таким образом, ИЛ-12 может быть самостоятельным маркером прогрессирования атеросклероза.

Представленный в настоящем исследовании еще один цитокин — ИЛ-6 — показал возможность использования его в отношении выделения группы повышенного риска новых сосудистых катастроф в течение 1 года у пациентов с ИМ, подвергшихся в остром периоде заболевания инвазивной тактике реперфузии.

Имеются данные о том, что повышение уровня TNF-α ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС [14]. Результаты, представленные в настоящем исследовании, показали роль данного маркера в прогнозировании неблагоприятных исходов у больных ИМ после ЧКВ. В исследованиях последних лет показано, что цитокины TNF-α и ИЛ-6, образующиеся в жировой ткани, могут влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Результаты изучения роли провоспалительных цитокинов (TNF-α и ИЛ-6, а также СРБ) в организме и их влияние на развитие сосудистых осложнений СД позволили высказать предположение об определенной роли воспаления в патогенезе инсулинорезистентности. Доказано, что гипергликемия

является одним из главных стимулов для экспрессии клетками эндотелия маркеров воспаления. Существуют убедительные экспериментальные и клинические исследования, доказавшие роль гипергликемии в повышении уровня СРБ, ИЛ-6 и TNF-α [15].

Результаты настоящего исследования выявили роль воспаления как общего патогенетического звена в развитии атеросклероза, атеротромбоза (инфаркта миокарда) и НУО, подтвердив взаимосвязь этих состояний и необходимость оценки провоспалительного статуса при стратификации риска у больных острым ИМ.

Данные настоящего исследования позволили сделать вывод о том, что для пациентов с ИМпST в сочетании с НУО, подвергшихся ЧКВ, процессы воспаления, сохраняющиеся после перенесенного ОКС, ответственны за развитие сосудистых катастроф в ближайший год после ИМ. Наличие сопутствующего СД или НТГ повышает прогностическую важность воспалительной реакции для реализации неблагоприятного прогноза.

Литература

1. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. Euro Heart Surveiy Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Surveiy on diabetes and the heart. Eur Heart J. 2004; 25: 1880–90.
2. Barr ELM, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance. Circulation 2007; 116: 151–7.
3. Belenkova Yu.A., Tavlueva E.V., Karetnikova V.N. et al. Prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction, in regard to the presence of Type 2 diabetes mellitus and selected treatment strategy in the acute period. Russ J Cardiol 2012; 5: 17–24. Russian (Беленькова Ю.А., Тавлуева Е.В., Каретникова В.Н. и др. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания. Российский кардиологический журнал 2012, 5: 17–24).
4. Goto K, Shiode N, Shirota K, et al. Impact of impaired renal function and diabetes on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute coronary syndrome. Inter. Med. 2008; 47: 907–13.
5. Karetnikova V.N., Barbarash O.L., Kvitkova L.V. et al. Early revealing of disturbances of the carbohydrate metabolism — the important marker of the long-time prognosis at the myocardial infarction. Pathology of circulation and heart surgery 2010; 2: 33–7. Russian (Каретникова В.Н., Барбараш О.Л., Квиткова Л.В. и др. Раннее выявление нарушений углеводного метаболизма — важный маркер отдаленного прогноза при инфаркте миокарда. Пат.кровообращения и кардиохирургия 2010, 2: 33–7).
6. Otsuka F, Hibi K, Kusama I, et al. Impaired Glucose Tolerance is Associated With Positive Coronary Artery Remodeling in Non-diabetic Patients with ST-elevation Acute Myocardial Infarction. Circulation 2008; 118: 1113.
7. Lowel GDO, Sweetham PM, Yarnell JWG, et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Studies. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24 (10): 1957–62.
8. Karetnikova V.N., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. The role of markers of inflammation in assessment of prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction combined with disturbances of carbohydrate metabolism. Kardiologija 2012; 8: 20–6. Russian (Каретникова В.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена. Кардиология 2012, 8: 20–6).
9. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroInterv. 2005; 1: 219–27.
10. Donahoe MS, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA. 2007; 298: 765–75.
11. Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. Diabetes Care 2004; 27: 990–4.
12. Barbarash O.L., Belenkova Yu. A., Karetnikova V.N. et al. Role of inflammation in the development of vascular complications after percutaneous coronary intervention in myocardial infarction patients with diabetes. Heart 2012; 3: 131–6.Russian (Барбараш О.Л., Беленькова Ю.А., Каретникова В.Н. и др. Роль воспаления в развитии сосудистых осложнений после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом. Сердце 2012, 3: 131–6).
13. Barbarsh O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V. et al. Prognostic value of various markers of inflammation in ST-elevation myocardial infarction. Kardiologija 2011; 3: 24–30. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология 2011, 3: 24–30).
14. Shreider EV, Shakhnovich RM, Kaznacheyeva EI, et al. Prognostic value of inflammatory markers and NT-proBNP in different treatment options for patients with acute coronary syndrome. Cardiol. vestn. 2008; 2: 44–53.
15. Chazova T.E., Masenko V.P., Zykov K.A. et al. The role of inflammation factors in development of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Therapeutic Archive 2007; 6: 60–5. Russian (Чазова Т.Е., Масенко В.П., Зыков К.А. и др. Роль факторов воспаления в развитии острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантностью к глюкозе. Тер Арх 2007, 6: 60–5).