

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
ФГБУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ  
ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СО РАМН  
МБУЗ КЕМЕРОВСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР**

**Прогностическая значимость метаболического синдрома у больных острым  
коронарным синдромом**

*Методические рекомендации*

Кемерово 2012

«СОГЛАСОВАНО»  
Директор ФГБУ «НИИ КПСЗ»



«УТВЕРЖДАЮ»  
начальник областного  
Кемеровской области  
В. Цыган



**Прогностическая значимость метаболического синдрома у больных острым коронарным синдромом**

Методические рекомендации для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов.

КЕМЕРОВО 2013

Методические рекомендации рассмотрены и рекомендованы ученым советом ФГБУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г. к утверждению Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области.

#### **Методические рекомендации разработали:**

**Барбараш О.Л.**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

**Берис С.А.**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ГОУ ВПО МГМСУ; ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

**Никонорова Н.Г.**, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер».

**Осокина А.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

**Киприна Е.С.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

**Шмидт Е.А.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

**Южно Е.С.**, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии №2 МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер».

#### **Рецензенты:**

**Каретникова В.Н.**, доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО КеМГМА Росздрава.

**Голинская О.И.**, кандидат медицинских наук, заведующая эндокринологическим отделением ГУЗ КОКБ.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов и могут быть использованы для обучения врачей сертификационных циклов по специальностям внутренние болезни, кардиология.

## Содержание

Список сокращений.....	5-6
Введение.....	6
1. Распространённость острого коронарного синдрома.....	6-7
2. Частота встречаемости метаболического синдрома .....	7-8
3. Факторы сердечно-сосудистого риска у больных инфарктом миокарда в зависимости от окружности талии и наличия сахарного диабета 2 типа.....	8-12
4. Частота развития неблагоприятных исходов инфаркта миокарда в зависимости от окружности талии и наличия сахарного диабета 2 типа.....	12-14
5. Различия в содержании основных биомаркеров у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от показателей окружности талии и наличия сахарного диабета 2 типа....	14-25
6. Роль биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда.....	25-26
7. Дискриминантный анализ влияния биомаркеров на риск развития неблагоприятного течения постинфарктного периода больных инфарктом миокарда.....	26-27
8. Заключение.....	27-30
9. Практические рекомендации.....	30
10. Список литературы.....	31-33

## Список сокращений

АСБ	- Атеросклеротическая бляшка
АГ	- Артериальная гипертензия
АД	- Артериальное давление
АО	- Абдоминальное ожирение
БАП	- Баллонная ангиопластика
ВОЗ	Всемирной организации здравоохранения
вчСРБ	- Высокочувствительный С-реактивный белок
ДЭ	- Дисфункция эндотелия
ЖТ	- Жировая ткань
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
ИМ	- Инфаркт миокарда
ИМпST	- Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИЛ	- Интерлейкины
ИМТ	- Индекс массы тела
ИФН $\gamma$	- Интерферон- $\gamma$
КА	- Коронарная артерия
КТ	- Компьютерная томография
КШ	- Коронарное шунтирование
ЛЖ	- Левый желудочек
ЛПВП	- Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- Липопротеиды низкой плотности
МС	- метаболическим синдромом
МН	- метаболических нарушений
НТГ	- нарушением толерантности к углеводам
НКС	- Неблагоприятные коронарные события
НП	- Неоптерин
НРиП	- Нарушения ритма и проводимости
NO	- Оксид азота
ОКС	- Острый коронарный синдром
ОСН	- Острая сердечная недостаточность
ОТ	- Объем талии
ОШ	- Отношение шансов
ПНА	- Передняя нисходящая артерия
ССЗ	- Сердечно-сосудистые заболевания
СРБ	- С-реактивный белок
СД	- Сахарный диабет
СН	- Сердечная недостаточность
sCD40L	- Растворимый CD40- лиганд

ТЛТ	-	Тромболитическая терапия
ТТ	-	Тест толерантности к глюкозе
ТГ	-	Триглицериды
ФНО- $\alpha$	-	Фактор некроза опухоли – $\alpha$
ФР	-	Факторы риска
ФК	-	Функциональный класс
ФВЛЖ	-	Фракция выброса левого желудочка
ХС	-	Холестерин
ХС ЛВП	-	Холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП	-	Холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ	-	Чрескожное коронарное вмешательство
ЧТКА	-	Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭХО-КГ	-	Эхокардиография
ЭЗВД	-	Эндотелийзависимая вазодилатация

### Введение

За последние 10 лет заболеваемость и смертность от патологии сердечно-сосудистой системы стала одной из самых актуальных проблем современности [15]. Большинство осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) – повторные эпизоды ишемии миокарда, дисфункция левого желудочка, электрическая нестабильность (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярный блок и внезапная смерть), кардиогенный шок, повторный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или смерть – встречаются чаще у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Последнее обстоятельство объясняет повышенный интерес кардиологов к данной патологии [1, 2]. Наличие абдоминального ожирения приобретает не меньшую актуальность в данном контексте, так как основная масса больных СД 2 типа – это люди с избыточным весом [8].

#### 1. Распространённость и прогноз острого коронарного синдрома.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в индустриально развитых странах. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно умирает более 16 миллионов человек [9]. В соответствии с прогнозом, ССЗ останутся главной причиной смерти в мире, приводя к огромным экономическим потерям [27]. В России в структуре общей смертности на ССЗ приходится более 50%, из которых большинство (80%) связаны с болезнями, обусловленными атеросклерозом, при этом 70% приходится на долю ИМ [10].

Ожидается, что к 2020 г. ССЗ займут первое место в структуре смертности в развивающихся странах [46]. Среди ССЗ чаще всего встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая характеризуется высокой частотой осложнений, в том числе смерти. Клинические проявления ИБС включают в себя немую ишемию, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность и внезапную смерть. Боль в груди относится к числу основных причин неотложных госпитализаций в Европе. Диагностика ОКС у пациентов с болью в груди может быть достаточно трудной задачей, особенно при отсутствии характерных симптомов или электрокардиографических изменений. Несмотря на современное лечение, смертность, частота ИМ и повторных госпитализаций у пациентов с ОКС остаются высокими.

Результаты регистров показали, что ОКС без подъема сегмента ST встречается чаще, чем ОКС с подъемом сегмента ST [56]. Ежегодная заболеваемость составляет примерно 3 на 1000 населения, хотя она отличается в разных странах [34]. Госпитальная смертность у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST выше, чем у больных ОКС без подъема сегмента ST (7% и 3-5%, соответственно), однако через 6 месяцев смертность сопоставима при двух состояниях (12% и 13%, соответственно) [56, 44]. В отдаленном периоде смертность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST превышала таковую у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST: например, через 4 года она была в 2 раза выше [52]. Различия естественного течения вариантов ОКС могут отражать особенности пациентов: в частности, больные с ОКС без подъема сегмента ST обычно старше, у них чаще встречаются сопутствующие заболевания, особенно СД и почечная недостаточность. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ОКС без подъема сегмента ST нуждаются в интенсивном лечении не только в остром, но и в отдаленном периоде [25, 38].

## 2. Частота встречаемости метаболического синдрома

По данным ВОЗ ожирение рассматривают как неинфекционную эпидемию настоящего времени в связи с его широким распространением среди населения, высоким риском развития ССЗ, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью. ВОЗ констатирует, что  $\approx 30\%$  жителей планеты страдают избыточным весом, из них 16,8 % - женщины, 14,9 % - мужчины.

В ряде работ была выявлена прямая пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. Ожирение I ст. увеличивает риск развития СД 2 типа в 3 раза, II ст. – в 5 раз, III ст. – в 10 раз.

По данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study (1991-1993гг) среди больных с метаболическим синдромом (МС) риск развития ИБС оказался в 2,9-4,2 раза выше, смертность от ИБС – в 2,6-3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше, по сравнению с пациентами без метаболических нарушений (МН). В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано, что у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин – 1,52.

Результат мета-анализа трех проспективных исследований: IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), MCDC и SAHS (San Antonio Heart Study), продолжительностью 5-7,5 лет, в которых отслеживались инциденты развития СД у различных групп с МН показал, что у лиц с МС и нарушением толерантности к углеводам (НТГ) риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше, по сравнению с группой больных с НТГ без МС. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза больше, по сравнению с практически здоровыми людьми.

Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку с одной стороны это состояние является обратимым; при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой стороны, оно предшествует возникновению таких болезней как СД 2 типа и атеросклероз, которые в настоящее время служат основными причинами повышенной смертности населения.

*В настоящее время по данным ВОЗ критериями диагностики МС являются:*

1. Основной признак - ожирение, при котором ОТ (объем талии)  $>80$ см у женщин и  $>94$ см у мужчин.
2. Дополнительные критерии: АГ (артериальная гипертензия) – АД (артериальное давление)  $>140/90$  мм рт.ст.; повышение уровня ТГ (триглицериды)  $> 1,7$  ммоль/л; Снижение концентрации ХС ЛВП (холестерин липопротеинов высокой плотности)  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у

женщин; повышение содержания ХС ЛНП (холестерин липопротеинов низкой плотности) > 3,0 ммоль/л; Гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л; НТГ (нарушение толерантности к глюкозе) – глюкоза в плазме крови через 2 часа после ТТГ (тест толерантности к глюкозе) в пределах > 7,8 и 11,1 ммоль/л. Наличие у пациента основного признака и двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Вместе с тем, общее снижение за последние годы госпитальной и отдаленной смертности после перенесенного ИМ не характерно для пациентов с абдоминальным ожирением и СД 2 типа. Повышение уровня качества медицинской помощи не приносит им такую же пользу, как больным без ожирения и диабета.

### **3. Факторы сердечно-сосудистого риска у больных ИМ в зависимости от окружности талии и наличия СД 2 типа.**

Эффективное прогнозирование течения постинфарктного периода определяется адекватностью подхода к выявлению факторов риска (ФР) возникновения ИМ, ведения больных ИМ на госпитальном этапе, что позволяет обосновать необходимые меры медикаментозной и немедикаментозной постгоспитальной реабилитации. Традиционно, алгоритм выявления ФР ССЗ ограничивается, в основном, курением, СД, ожирением, гиперлипидемией, АГ и наличием ИБС в семейном анамнезе. Совокупность нескольких ФР, таких как: нарушение углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, абдоминальное ожирение, АГ обозначают термином «метаболический синдром» [13]. В настоящее время выделение пациентов с МС позиционируется как важный подход к первичной профилактике ИБС и СД, поскольку является обратимым состоянием [14]. Однако не ясно, имеет ли значение наличие данного синдрома в оценке клинической тяжести и прогноза течения уже свершившегося ИМ, и какие механизмы реализуют его влияние.

МС становится все более распространенным, в основном в результате увеличения количества пациентов с ожирением [14]. В представленной в настоящем исследовании выборке больных ИМ с подъемом сегмента ST выявлено 85 (83,3%) пациентов с МС, из них 43 пациента (84,3%) относились к группе с СД 2 типа и 42 (82,4%) – без него.

Абдоминальное ожирение (АО) – главный компонент МС и независимый фактор риска развития ССЗ. Однако до сих пор, не ясно является ли АО ФР развития неблагоприятного исхода у пациентов с уже перенесенным ИМ, и через какие механизмы реализуются его эффекты.

Ранее для количественной оценки тяжести АО использовали ИМТ – простой и достаточно информативный показатель, значение которого имеет прямую связь с риском сопутствующих осложнений и смерти. За норму принимают ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, за избыток массы тела – ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>, на ожирение указывает ИМТ – 30,0 кг/м<sup>2</sup> и более [14]. В проведенном исследовании среди всех больных ИМ (n=102) выявлено 17 человек с нормальными показателями ИМТ, 40 – с избытком ИМТ и 45 – с ожирением. Среди них в группе с СД: 8 пациентов – с нормой ИМТ, 19 – с избытком и 24 – с ожирением. В группе без СД: 9 – с нормой ИМТ, 21 – с избытком и 21 – с АО.

Согласно рекомендациям международной группы по ожирению ВОЗ (IOTF WHO) от 1997 года показатель ИМТ не является адекватным маркером ожирения для некоторых категорий лиц, в том числе для детей с незакончившимся периодом роста, людей старше 65 лет, спортсменов, для лиц с очень развитой мускулатурой, беременных женщин [12]. В настоящее время более достоверным критерием ожирения является ОТ. Еще более точным методом является количество абдоминально-висцерального жира, измеряемого с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, результаты которой хорошо соотносятся с ОТ [14].

Для выявления лиц с АО используются следующие критерии окружности талии: у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см [13]. Данные показатели ожирения, при



наличии АГ, атерогенной дислипидемии и нарушенной толерантности к глюкозе позволяют отнести пациента к категории лиц с МС [13]. При СД 2 типа критериями АО выступают следующие показатели ОТ: у мужчин более 102 см, у женщин – более 88 см [14]. Так как, больные с МС составили в данном исследовании 83,3%, представилось целесообразным рассмотреть группы с различными критериями абдоминального ожирения.

Определена частота выявления абдоминального ожирения у различных групп больных ОИМ, оцененного показателем окружность талии (рис.1). Первую группу составили 17 (16,7%) пациентов со значениями ОТ: у мужчин 93,9 см и менее, у женщин 79,9 см и менее, что соответствует нормативным значениям. Вторую группу – 40 больных (39,2%), соответственно с ОТ: у мужчин 94-102 см, у женщин – 80-88 см, что является пограничным значением ОТ. И наконец, третью группу - 45 пациентов (44,1%) с ОТ: у мужчин 102,1 см и более, у женщин 88,1 см и более, что указывает на наличие у пациентов АО.

Таким образом, большая часть пациентов с ИМ (83,3%) имеет увеличение показателя окружности талии, из них у половины выявляется ожирение.

Далее был проведен анализ показателей окружности талии больных с острым инфарктом миокарда, при делении на группы с сахарным диабетом 2 типа и без него.

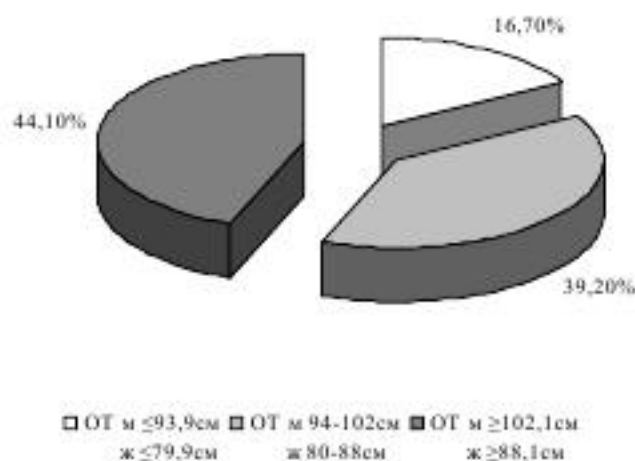


Рисунок 1 – Частота выявления абдоминального ожирения у всех больных острым инфарктом миокарда по показателям окружности талии

Ранее доказано, что наличие СД и АО – удел женщин [3]. В связи с этим, в настоящем исследовании пациенты с ИМ с наличием и отсутствием СД 2 типа подобраны по принципу «случай – контроль», так, что в анализируемых группах с СД и без него количество мужчин и женщин, а также возрастные характеристики не отличались.

При анализе отличий основных ФР ССЗ у пациентов с ИМ с различными значениями ОТ выяснено, что пациенты с ожирением оказались самыми молодыми. Наибольший возраст имели пациенты с пограничными значениями ОТ ( $P_{2,3}=0,01$ ) (табл. 1).

Других достоверно значимых различий в частоте выявления основных ФР у пациентов анализируемых групп выявлено не было, однако имела место тенденция к увеличению наличия СД 2 типа, артериальной гипертензии, постинфарктного кардиосклероза и гиперхолестеринемии в анамнезе по мере роста показателя ОТ.

Таблица 1 – ФР развития ССЗ с различиями по показателям окружности талии у больных с ИМ (n=102), Me (25%,75%)

Показатели	Окружность талии			P
	<i>норма</i> муж. ≤93,9см жен. ≤79,9см 1 подгр., n=17	<i>погр. значения</i> муж. 94-102см жен. 80-88см 2 подгр., n=40	<i>ожирение</i> муж. ≥102,1см жен. ≥88,1см 3 подгр., n=45	
Возраст, лет	69,0 (60,0:72,0)	71,0 (64,0:76,0)	63,0 (59,0:71,0)	P <sub>1-2</sub> =0,32 P <sub>1-3</sub> =0,31 P <sub>2-3</sub> =0,01
Пол: м., n (%) ж., n (%)	8 (47,1) 9 (52,9)	12 (30,0) 28 (70,0)	14 (31,1) 31 (68,9)	P <sub>1-2</sub> =0,31 P <sub>1-3</sub> =0,34 P <sub>2-3</sub> =0,92
Окружность талии: м., см ж., см	90,2 (89,1:93,5) 75,6 (74,9:79,1)	100,5 (96,1:101,8) 85,2 (84,5:87,5)	103,5(102,9:105,3) 89,5 (88,8:95,3)	P <sub>1-2</sub> =0,00 P <sub>1-3</sub> =0,00 P <sub>2-3</sub> =0,00 P <sub>1-2</sub> =0,00 P <sub>1-3</sub> =0,00 P <sub>2-3</sub> =0,00
ИМТ (кг/рост <sup>2</sup> )	22,89(21,97:23,8)	27,46(26,03:28,67)	31,34(31,11:35,1)	P <sub>1-2</sub> =0,00 P <sub>1-3</sub> =0,00 P <sub>2-3</sub> =0,00
СД 2-го типа, n (%)	8 (47,1)	19 (47,5)	24 (53,3)	P <sub>1-2</sub> =0,81 P <sub>1-3</sub> =0,99 P <sub>2-3</sub> =0,72
Курение в анамнезе, n (%)	5 (29,4)	9 (22,5)	7 (15,7)	P <sub>1-2</sub> =0,68 P <sub>1-3</sub> =0,40 P <sub>2-3</sub> =0,58
Семейный анамнез по ИБС, n (%)	5 (29,4)	9 (22,5)	9 (20,0)	P <sub>1-2</sub> =0,36 P <sub>1-3</sub> =0,19 P <sub>2-3</sub> =0,62
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	16 (94,6)	38 (95,9)	44 (98,9)	P <sub>1-2</sub> =0,69 P <sub>1-3</sub> =0,89 P <sub>2-3</sub> =0,98
Наличие ПИКС в анамнезе, n (%)	5 (27,0)	11 (28,5)	18 (40,0)	P <sub>1-2</sub> =0,91 P <sub>1-3</sub> =0,52 P <sub>2-3</sub> =0,32
Гиперхолестеринемия в анамнезе, n (%)	4 (23,5)	10 (25,0)	14 (31,1)	P <sub>1-2</sub> =0,66 P <sub>1-3</sub> =0,48 P <sub>2-3</sub> =0,75

Среди пациентов с СД наибольший возраст пациентов выявлен в группе без ожирения. Средние значения возраста пациентов уменьшались параллельно росту показателя ОТ. Других достоверно значимых различий в значениях ФР не обнаружили.

В отличие от пациентов с СД у больных без СД не выявлено достоверных различий по возрасту, хотя сохранялась тенденция к тому, что пациенты с пограничными значениями ОТ имеют и более старший возраст, чем пациенты с ожирением. Несмотря на отсутствие достоверных отличий, по мере увеличения ОТ более часто выявлялись в анамнезе АГ, ПИКС, гиперхолестеринемия, несмотря на самый молодой возраст группы пациентов с ожирением.

При сравнении частоты выявления различных ФР ССЗ среди пациентов с наличием и отсутствием СД с учетом показателя ОТ выяснилось, что среди пациентов с нормальными значениями ОТ и наличием СД в анамнезе  $n=5$  (62,5%) достоверно чаще выявлялся ПИКС по сравнению с пациентами без СД с соответствующими значениями ОТ  $n=0$ ,  $p=0,037$  (в связи с  $n<5$ , значение  $p$  рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера). Полученные отличия подтверждают роль СД 2 типа как решающего ФР возникновения сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от наличия ожирения.

Оценивая больных с точки зрения достоверности различий по ФР ССЗ, можно сделать вывод, что с увеличением показателя ОТ регистрируется тенденция к увеличению выявления тех или иных ФР. Однако достоверные различия регистрируются только в возрасте этих пациентов и в наличии ПИКС у больных с нормальными показателями ОТ.

Пациенты с ожирением более молодые, чем с пограничными и нормальными значениями ОТ, а наличие ПИКС у пациентов с нормальными значениями ОТ с СД 2 типа достоверно  $p=0,037$  выше, чем у таковых без диабета (рис. 2).

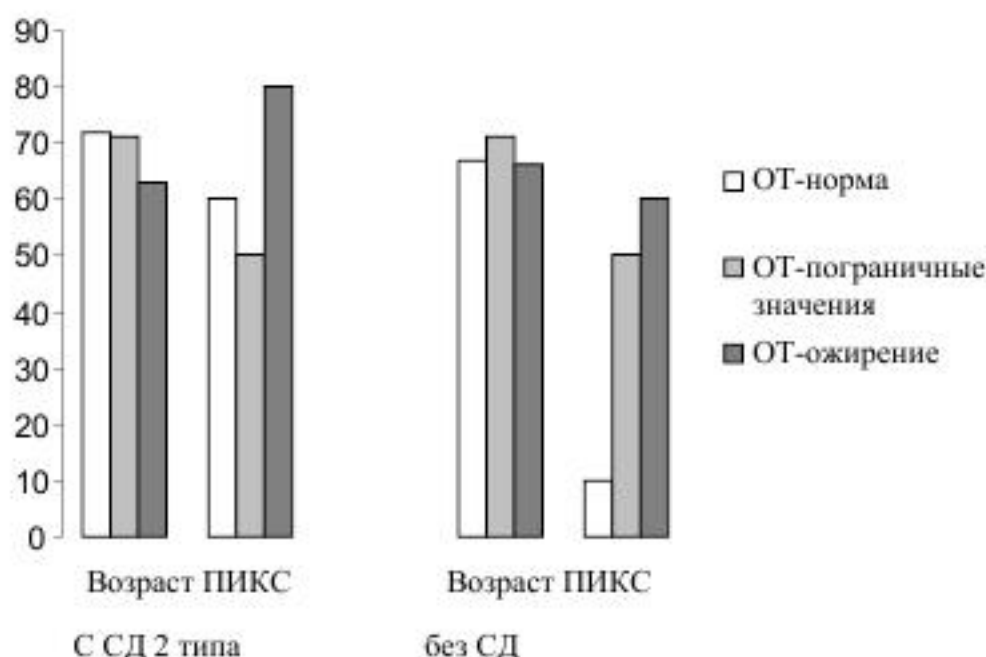


Рисунок 2 – Сравнение пациентов с ИМ с наличием и отсутствием СД 2 типа по среднему возрасту (лет) и частоте выявления ПИКС в анамнезе в зависимости от значений показателя ОТ.

Представленные данные о высокой частоте выявления лиц с повышенной массой тела и с проявлениями АО среди пациентов с ОКС соответствуют представлению о том, что ожирение является одним из мощных факторов, способствующих развитию, как самой ИБС, так и ее острых форм. Так, в одной из последних публикаций М. Benderly с соавторами [23] представили наблюдение более чем за 15 тысячами пациентов с ИБС. Продемонстрировано, что среди израильской популяции частота выявления лиц с повышенной массой тела составляет 66%, из них 21,2% – пациенты с ожирением. Данные регистра ИМ, проводимого в Корее в 2005-2006 годах также показали высокий процент пациентов с избыточной массой тела среди пациентов с острыми коронарными катастрофами (62%). Однако в данном исследовании процент лиц с АО среди всех пациентов имеющих избыточную массу тела составил всего 19 [39]. По результатам настоящего исследования нормальные показатели массы тела среди пациентов имеют всего 16,7% пациентов, а больше половины пациентов среди всех имеющих избыточную массу тела – больные с ожирением. По-видимому, данный факт характеризует именно

российскую популяцию пациентов.

Выявленная в настоящем исследовании закономерность, проявляющаяся в том, что пациенты с ожирением – наиболее молодая категория лиц с ИБС подтверждается и в других исследованиях. Так в исследовании [39] показано, что параллельно увеличению ИМТ снижается возраст пациентов. Данная тенденция была выявлена и в настоящем исследовании среди пациентов с СД. Авторы другого исследования [23] описывают U – образную зависимость возраста от ИМТ: лица с ожирением и нормальными показателями ИМТ достоверно моложе пациентов с пограничными значениями ИМТ. Данный факт был продемонстрирован и в настоящей работе среди пациентов без СД.

Наличие у пациентов СД принципиально не изменило соотношение больных с нормальной и избыточной массой тела. Можно думать о том, что пациенты с острыми коронарными катастрофами, даже не имеющие такого фактора риска, как СД, имеют проявления инсулинорезистентности, атрибутом которой у пациентов с ИМ является АО.

Анализируя полученные результаты, необходимо помнить, что в ранее проводимых исследованиях было доказано, что у пациентов с ИМ, независимо от наличия СД, нормальные показатели ОТ сводят к минимуму риск возникновения ССЗ. В то время как ожирение является достоверно значимым ФР развития ИМ и чем выше показатель ОТ, тем чаще встречаются и другие ФР сердечно-сосудистых осложнений [24]. Однако в настоящем исследовании, проведенном по принципу «случай-контроль» не выявлено такой достоверно-значимой закономерности, при сравнении групп с СД и без него. Между тем, сравнивая частоту выявления перенесенного ранее ИМ выясняется, что наличие у пациентов СД повышает вероятность выявления данного фактора практически в 2 раза по сравнению с пациентами, не имеющими СД.

Таким образом, среди пациентов с ИМ только 17% не имеют избыточную массу тела. Данный факт справедлив как для пациентов с СД, так и без диабета. Пациенты с АО – наиболее молодая группа больных, однако выявление у пациентов с ИМ избыточной массы тела ассоциируется с увеличением частоты регистрации перенесенных ранее ИМ. Наличие у пациентов СД повышает вероятность данного факта практически в 2 раза по сравнению с пациентами без СД.

#### **4. Частота развития неблагоприятных исходов ИМ в зависимости от окружности талии и наличия СД 2 типа.**

Следующий этап исследования предполагал сравнение годовых исходов ИМ в зависимости от показателей ОТ. Достоверно значимых различий в сравнении частоты развития «конечных точек» годового этапа выявлено не было. Вместе с тем имела место тенденция к увеличению частоты развития неблагоприятных исходов у больных с ожирением и в пограничной группе по показателю ОТ, в то время, как благоприятные исходы преобладали у больных без ожирения. Процентные соотношения исходов приведены далее (табл. 2).

Таблица 2 – Различия по исходам в течение года больных ИМ в зависимости от показателей окружности талии, Ме (25%, 75%)

Показатели	Окружность талии			P
	<i>норма</i> муж. ≤93,9см жен. ≤79,9см 1 подгр., n=10	<i>погр. значения</i> муж. 94-102см жен. 80-88см 2 подгр., n=30	<i>ожирение</i> муж. ≥102,1см жен. ≥88,1см 3 подгр., n=30	
Повторный ИМ, n (%)	2 (15,38)	9 (25,71)	8 (26,67)	P <sub>1,2</sub> =0,71 P <sub>1,3</sub> =0,68 P <sub>2,3</sub> =1,00
ОНМК, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	P <sub>1,2</sub> =0,12 P <sub>1,3</sub> =0,15 P <sub>2,3</sub> =1,00
Стенокардия высокого ФК (III-IV), n (%)	4 (30,8)	10 (33,3)	12 (44,4)	P <sub>1,2</sub> =1,00 P <sub>1,3</sub> =0,63 P <sub>2,3</sub> =0,56
СН III-IV ФК (NYHA), n (%)	0 (0)	4 (11,8)	2 (8)	P <sub>1,2</sub> =0,52 P <sub>1,3</sub> =0,82 P <sub>2,3</sub> =0,97
Летальный исход, n (%)	2 (14,3)	9 (24,3)	8 (22,2)	P <sub>1,2</sub> =0,69 P <sub>1,3</sub> =0,81 P <sub>2,3</sub> =0,06
Летальный исход в стационаре, n (%)	1 (1,9)	1 (2,5)	5 (11,1)	P <sub>1,2</sub> =1,00 P <sub>1,3</sub> =0,89 P <sub>2,3</sub> =0,26
Повторные госпитализации, n (%)	2 (16,7)	15 (41,7)	13 (41,9)	P <sub>1,2</sub> =0,23 P <sub>1,3</sub> =0,26 P <sub>2,3</sub> =1,00
Благоприятные исходы, n (%)	8 (57,1)	11 (29,7)	11 (30,6)	P <sub>1,2</sub> =0,14 P <sub>1,3</sub> =0,16 P <sub>2,3</sub> =1,00
Неблагоприятные исходы, n (%)	6 (42,9)	26 (70,3)	25 (69,4)	P <sub>1,2</sub> =0,14 P <sub>1,3</sub> =0,15 P <sub>2,3</sub> =1,00

Больные с диабетом продемонстрировали описанную в общей группе тенденцию. Больные без диабета так же показали наибольший процент неблагоприятных исходов (без достоверных отличий) в группах с ожирением и пограничной, в то время, как благоприятные исходы преобладали у пациентов без ожирения.

Сравнивая частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов с СД 2 типа и без него (рис. 3), в зависимости от значений ОТ, можно прийти к выводу о том, что у пациентов с нормальными значениями ОТ наличие СД 2 типа предопределяет в два раза ( $p_{1,4}=0,21$ ) больший риск развития повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти в течение 1 года после перенесенного ИМ по сравнению с пациентами без СД. А у пациентов с наличием ожирения эффект СД проявляется в более чем в 2-кратном ( $p_{3,6}=0,163$ ) увеличении риска развития повторного ИМ, в 1,8 раза выше ( $p_{3,6}=0,52$ ) наличия стенокардии высоких ФК. Во всех случаях в связи с  $n<5$ , значения p рассчитывались с помощью точного критерия Фишера.

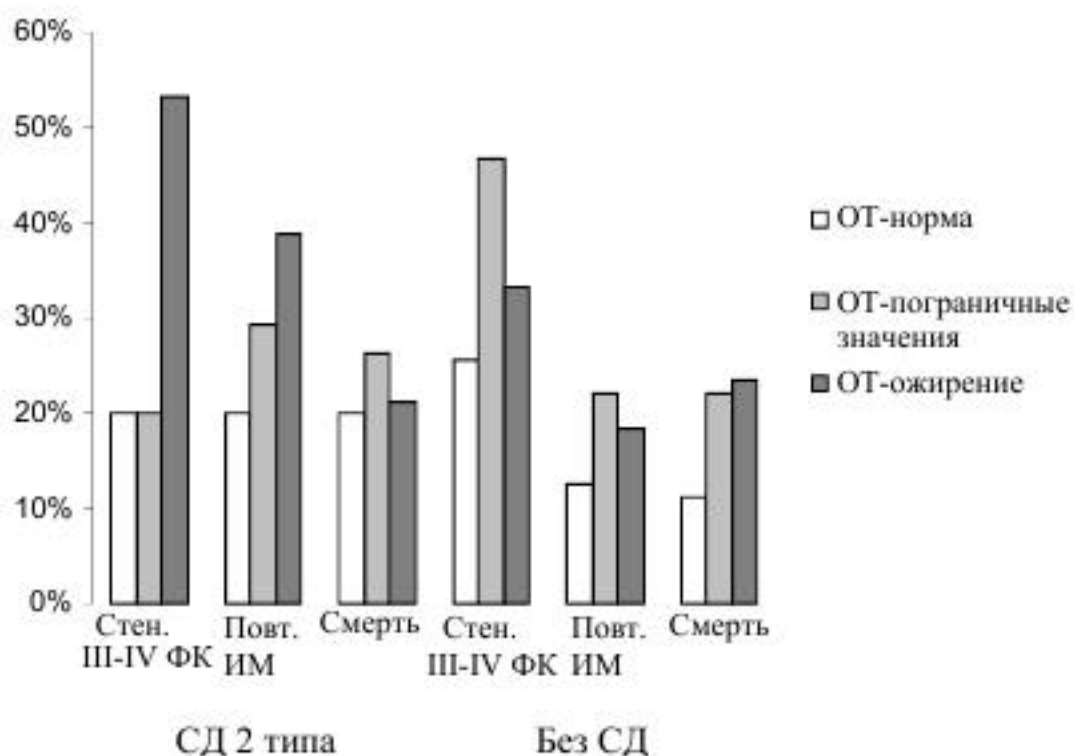


Рисунок 3 – Стенокардия III-IV ФК, повторный ИМ, смерть в течение года у пациентов с ИМ в зависимости от показателей окружности талии и наличия СД 2 типа.

Таким образом, несмотря на отсутствие достоверно значимых различий в частоте развития «конечных точек» у пациентов в зависимости от значений ОТ и наличия СД, повышение ОТ ассоциируется с прогрессивным увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года после перенесенного ИМ, а наличие СД удваивает эффекты в отношении развития повторных ИМ, тяжелых ФК стенокардии и сердечно-сосудистой смерти.

Представленные данные свидетельствуют о более высокой частоте развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с наличием избыточной массы тела, в том числе ожирения не показатели достоверности различий, что, по-видимому, объясняется небольшой выборкой. Однако данные ранее проводимых исследований свидетельствуют о том, что в остром периоде ИМ, при соблюдении всех принципов ведения пациента с ОКС ближайший прогноз не различается у пациентов в зависимости от наличия ожирения. Различия могут касаться только осложнений во время проведения тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств. Однако результаты долгосрочного прогноза утверждают, что сохранение избыточной массы тела у пациента после ОКС ассоциируется с достоверно более высоким риском развития таких осложнений как повторные эпизоды острых коронарных событий, сердечно-сосудистой смерти и декомпенсации СН [47, 36].

##### 5. Различия в содержании основных биомаркеров у пациентов с ИМ в зависимости от показателей окружности талии и наличия СД 2 типа.

Все больше факторов свидетельствуют о том, что в патогенезе атеросклероза важную роль играют реакции, которые принято относить к воспалительным. Доказано, что в плазме крови больных ССЗ, прежде всего ИБС, выявлены неспецифические маркеры

воспаления – интерлейкин (ИЛ)-1, -4, -6, -10, фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , фибриноген, С-реактивный белок (СРБ) [4, 5, 6, 32]. Однако наибольшее число публикаций посвящено СРБ. Доказано, что повышение уровня СРБ может быть маркером неблагоприятного прогноза не только у пациентов с ИМ [26], но и у больных с хроническими формами ИБС, а также у практически здоровых лиц [37]. Исследования последующих лет продемонстрировали, что помимо СРБ воспалительную реакцию при атеросклерозе можно оценить по содержанию в крови ИЛ, хемокинов, молекул межклеточной адгезии [35, 40]. Использование этих маркеров позволяет более информативно характеризовать различные стороны воспалительного процесса при атеросклерозе [41, 42].

Сравнительно недавно было показано, что в патогенезе некоторых нарушений углеводного обмена у взрослых важную роль также играет воспаление. Это подтверждается наличием повышенных уровней провоспалительных медиаторов в крови больных СД [7]. Кроме того, маркеры воспаления у практически здоровых лиц могут быть предикторами развития в будущем у них СД [18]. Представленные факты позволяют думать, что еще одним звеном, объединяющим СД и ССЗ, являются процессы субклинического воспаления. В связи с этим, следующей задачей исследования явился анализ различий между маркерами воспаления и дисфункции эндотелия, определяемыми на 10-14 сутки ИМ у пациентов с наличием и отсутствием СД.

Выбор в настоящем исследовании сроков определения биологических маркеров, характеризующих процессы субклинического неспецифического воспаления и дисфункции эндотелия для прогнозирования течения постинфарктного периода, определяется тем, что именно через 1 неделю после острого сосудистого события, сохраняющиеся высокие значения показателей воспаления способны прогнозировать дальнейшее течение атеросклероза. Данный факт был продемонстрирован в исследованиях, направленных на оценку оптимальных сроков прогнозирования течения ИМ при оценке уровня СРБ [10].

Все показатели биомаркеров больных ИМ, приведенные в настоящем исследовании, выявили значения выше, чем у обследованных здоровых людей (табл. 3). Видно, что показатели воспаления, эндотелиальной дисфункции и функциональной активности тромбоцитов достоверно не различались на данном этапе. Однако прослеживается тенденция к увеличению в группе больных СД 2 типа следующих биомаркеров: СРБ, sP-, sE-селектинов и неоптерина, что позволило думать о более высокой активности процессов воспаления и дисфункции эндотелия у больных ОКС с подъемом сегмента ST, ассоциированного с СД 2 типа.

Таблица 3 – Показатели воспаления и эндотелиальной дисфункции больных ИМ, ассоциированного с СД 2 типа и без него на 10-14 день госпитализации, Ме (25%,75%)

Показатели	Группы		p
	с СД 2 типа (n=51)	без СД 2 типа (n=51)	
СРБ, мг/л	16,1 (7,24:18,5)	15,6 (9,73:25)	0,46
ИЛ-6, пг/мл	4,75 (3,06:14,52)	5,64 (1,32:8,3)	0,34
ИЛ-8, пг/мл	3,53 (1,71:6,23)	4,14 (2,15:10,91)	0,15
ИЛ-12, пг/мл	109,5 (92,1:189,2)	112,3 (69,78:124,4)	0,66
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	9,42 (6,27:14,6)	10,15 (7,57:10,56)	0,85
sP-селектин, пг/мл	256,1 (183,48:380,05)	172,13 (68,6:293,6)	0,11
sE-селектин, пг/мл	62,3 (48,5:96,95)	60,7 (49,45:81,5)	0,67
Неоптерин, ммоль/л	11,08 (8,84:23,74)	10,29 (6,58:14,39)	0,66
Эндотелин, фмоль/л	0,44 (0,37:1,16)	1,43 (0,91:0,50)	0,50
sCD40L, нг/мл	7,85 (3,77:13,25)	8,2 (5,75:8,2)	0,55

Изучение показателей липидного метаболизма достоверных отличий в группах с ИМ, ассоциированным с СД 2 типа и без него не выявило, что связано с проводимой в стационаре терапией (группы сопоставимы по методам лечения).

В последние годы появилась серия исследований, демонстрирующих важную роль жировой ткани в развитии инсулинорезистентности, СД и атеросклероза [27]. Долгое время считалось, что основная роль жировой ткани состоит в депонировании энергетических запасов. В настоящее время доказано, что жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, интерлейкин-6, -8, ФНО- $\alpha$ , лептин, резистин и многие другие биологически активные вещества [27].

Однако данных о роли фактора ожирения в формировании воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИМ в настоящее время нет. Вместе с тем, принимая во внимание важную роль воспалительной реакции в формировании долгосрочного прогноза, является актуальным изучение этого вопроса. В связи с этим, в дальнейшем проанализирована активность субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной степенью АО как в целом в группе, так и в зависимости от наличия или отсутствия СД. Подбор биомаркеров в настоящем исследовании определялся доказанной ранее ауто-, пара- и эндокринной функцией жировой ткани [27] и наличием диабета у пациентов с ОКС.

Между большинством показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции достоверных отличий не выявлено. Однако выявляется достоверно значимое отличие показателя sP-селектина у больных ИМ между группами без ожирения и с наличием ожирения. Этот показатель у пациентов с ожирением в 3 раза превышает соответствующие значения у пациентов с нормальными значениями ОТ (85,8 [68,23:172,13] и 258,45 [127,82:311,93],  $p=0,03$ ).

Таким образом, наличие ожирения в целом у пациентов с ИМ ассоциируется с более высоким содержанием молекул адгезии – sP-селектина – основных маркеров эндотелиальной дисфункции, отражающих процесс активации эндотелиальных клеток и лейкоцитов [16]. Обращает на себя внимание, наличие у пациентов в целом с ожирением корреляционных связей между показателем возраста и уровнем маркера воспаления ИЛ-6 ( $r=0,66$ ;  $p=0,041$ ), что указывает на сопряженность возраста больных и процессов субклинического воспаления. Подобной связи не выявлено у пациентов с нормальными и пограничными значениями ОТ.

Дальнейшие исследования показали, что достоверных отличий показателей липидного спектра больных ИМ с наличием ожирения и без него в ходе исследования не выявлено, имеет место лишь тенденция к увеличению количества в сыворотке крови ХС ЛПОНП и ТГ у больных переходной группы и с ожирением. Отсутствие достоверных различий значений липидограммы между группами в проведенном исследовании объясняется проводимой в клинике терапией.

Данные, представляющие факторы риска, клиничко-анамнестические показатели и исходы ИМ, демонстрируют, что группы пациентов с различными значениями ОТ, с СД и без него отличаются по возрасту что, по-видимому, является главной характеристикой, определяющей различия по площади поражения миокарда и, соответственно, осложнениям острого периода заболевания.

В связи с этим, в дальнейшем для анализа маркеров воспаления анализируемые группы уравниваются по возрасту. Во вновь сформированных группах среди пациентов с СД и без СД не выявлено достоверных различий по возрасту и классу тяжести ОЧН (Killip) у пациентов, в зависимости от ОТ.



Таблица 4 – инфаркт миокарда, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа (n=35), Me (25%,75%)

Подгруппы	Окружность талии		
	норма муж. ≤93,9см жен. ≤79,9см 1 подгр., n=5	погр. значения муж. 94-102см жен. 80-88см 2 подгр., n=15	ожирение муж. ≥102,1см жен. ≥88,1см 3 подгр., n=15
Возраст (годы)	70 (69:72)	68 (63:71)	67 (61:70)
Пол: муж., жен.	2 (40) 3 (60)	6 (40) 9 (60)	6 (40) 9 (60)
Окружность талии: муж., жен.	92,5 (91,1:93,9) 75,6 (75,1:79,9)	100,9 (96,9:101,9) 85,8 (84,58:86,0)	I 104,5 (103,9:106,3) 89,0 (88,8:90,1)
Killip III-IV	1 (20)	4 (27)	5 (29)

Таблица 5 – инфаркт миокарда без сахарного диабета (n=35), Me (25%,75%)

Подгруппы	Окружность талии		
	норма муж. ≤93,9см жен. ≤79,9см 4 подгр., n=5	погр. значения муж. 94-102см жен. 80-88см 5 подгр., n=15	ожирение муж. ≥102,1см жен. ≥88,1см 6 подгр., n=15
Возраст (годы)	66 (58:70)	68 (64:70)	66 (61:70)
Пол: муж., жен.	2 (40) 3 (60)	6 (40) 9 (60)	6 (40) 9 (60)
Окружность талии: муж., жен.	92,2 (91,6:92,8) 76,8 (75,1:78,9)	100,9 (96,9:101,9) 84,9 (83,6:85,3)	104,9 (104,1:105,5) 91,0 (89,0:93,5)
Killip III-IV	0 (0)	1 (5)	1 (5)

В табл. 4 и 5 представлены основные характеристики пациентов с СД и без СД во вновь сформированных группах, уравненных по возрасту, полу и классу тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН), все показатели не имеют достоверных отличий.

Во вновь сформированных группах, среди пациентов с СД имела место тенденция к увеличению содержания глюкозы в крови при поступлении больных в стационар по мере увеличения ОТ (1 подгруппа – 15,6 (14,3:20,2), 2 – 16,9 (11,5:22,6), 3 – 18,04 (9,01:22,9)). Подобная тенденция проявилась и в отношении уровня гликированного гемоглобина в крови (Hb A<sub>1c</sub>): 1 подгруппа 7,5 (6,9:8,4), 2 – 8,9 (7,1:9,6), 3 – 10 (8,2:11,3).

У больных без диабета также была зарегистрирована гипергликемия при поступлении в стационар и выявлена тенденция к ее увеличению по мере роста ОТ: 4 группа 7.31 (6.6:9), 5 – 7.5 (6.84:9.55), 6 – 7.9 (6.05:8.7). Показатели Hb A<sub>1c</sub> в крови у больных без диабета были в пределах нормы. Однако с увеличением показателя ОТ в группах выявилась тенденция возрастания значений Hb A<sub>1c</sub>: 4 подгруппа – 4,5 (3,7:5,9); 5 – 4,8 (3,9:6,1); 6 – 5,1 (4,7:6,1).

Анализ корреляций между маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции продемонстрировал наличие положительной корреляционной связи между биомаркерами и возрастом пациентов (табл. 6). Однако у пациентов с СД 2 типа данные связи были более выражены.

Таблица 6 – Корреляционные связи в группе с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа, (r,p)

Корреляционные связи	r	p
в группе с СД 2 типа		
Возраст – ИЛ-6	0,71	0,03
Возраст – ИЛ-12	0,52	0,02
Возраст – sE-селектин	0,39	0,04
в группе без диабета		
Возраст – ИЛ-12	0,38	0,04
Возраст – ИЛ-6	0,40	0,04

Таким образом, на 10-14-е сутки перенесенного ИМ активность процессов воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных, как с СД, так и без него, оцениваемые такими маркерами, как ИЛ-6, ИЛ-12, sE-селектин стоит в прямой корреляционной зависимости от возраста, однако эти связи более выражены при наличии СД 2 типа.

Таблица 7 – Корреляционные связи в группах с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа, (r,p)

Корреляционные связи	r	p
в группе с СД 2 типа		
ОТ – ИЛ-6	0,57	0,01
ОТ – ФНО- $\alpha$	0,41	0,03
ОТ – ИЛ-8	0,49	0,04
ОТ – СРБ	0,36	0,04
ОТ – ИЛ-12	0,22	0,04
ОТ – sP-селектин	0,36	0,02
ОТ – неоптерин	0,45	0,04
в группе без диабета		
ОТ – ИЛ-6	0,34	0,04
ОТ – ИЛ-8	0,29	0,02
ОТ – sP-селектин	0,30	0,04
ОТ – sCD40L	0,21	0,02
ОТ – неоптерин	0,36	0,03

У больных, как с СД, так и без него прослеживаются также положительные корреляции между значениями маркеров воспаления и дисфункции эндотелия, с одной стороны, и показателями ОТ, с другой (табл. 7), что свидетельствует о прямой зависимости процессов воспаления от АО. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с СД связь показателя ОТ с маркерами воспаления более выраженная. Кроме того, у пациентов с СД имеет место прямая корреляционная связь между маркерами нарушения углеводного обмена (Hb A1 c) и такими маркерами воспаления как ФНО- $\alpha$  ( $r=0,31$ ;  $p=0,01$ ) и sCD40L ( $r=0,49$ ;  $p=0,02$ ), у пациентов без СД таких связей выявлено не было. Вместе с тем, у пациентов как с СД, так и без него выявлена прямая корреляционная связь уровня гликемии при поступлении в стационар и ИЛ-6 (с СД –  $r=0,29$ ;  $p=0,04$  и без СД –  $r=0,21$ ;  $p=0,04$ ). Приведенные данные указывают на то, что нарушения углеводного обмена в сочетании с АО являются важными факторами, определяющими активность процессов субклинического воспаления у пациентов с ИМ в конце госпитального периода. Вместе с тем, у пациентов с СД ОТ не коррелировала с содержанием sCD40L, хотя присутствовала у пациентов без СД.

На рисунке 4 представлены наиболее важные показатели, характеризующие маркеры воспаления в группах, уравненных по возрасту среди пациентов с ИМ, ассоциированным с СД 2 типа и без него и различными показателями ОТ.

Из рисунка 4 видно, что у пациентов с диабетом СРБ не обнаружил достоверных различий между группами, но больные с АО имеют тенденцию к увеличению содержания данного маркера как у больных с СД, так и без него. Выявлены достоверные различия концентраций ИЛ-6 в сыворотке у пациентов с СД:  $P_{1,2}=0,04$ ,  $P_{1,3}=0,04$ ,  $P_{2,3}=0,03$ ; ИЛ-8:  $P_{1,2}=0,04$ ,  $P_{1,3}=0,03$ ,  $P_{2,3}=0,04$  и ФНО- $\alpha$ :  $P_{1,2}=0,04$ ,  $P_{1,3}=0,03$ ,  $P_{2,3}=0,04$ . Причем, ИЛ-6 в сыворотке крови у больных с СД и АО был в два раза выше, чем у больных без СД с АО. Данные, представленные на рисунке 8 показывают, что у больных ОИМ без диабета только СРБ в сыворотке крови у пациентов с АО достоверно отличался от СРБ – пациентов без АО  $p_{4,6}=0,043$ . Прослеживалась тенденция к их увеличению по мере роста ОТ. Наличие у больных с ожирением с СД ассоциируется с повышением на 23,2%, ( $p_{1,3}=0,58$ ) содержания СРБ по сравнению с пациентами без СД с АО. ФНО- $\alpha$ , показав тенденцию к увеличению в зависимости от АО во всех группах, выявил лишь незначительные различия (1,5-8,8%) между больными с СД и без него.

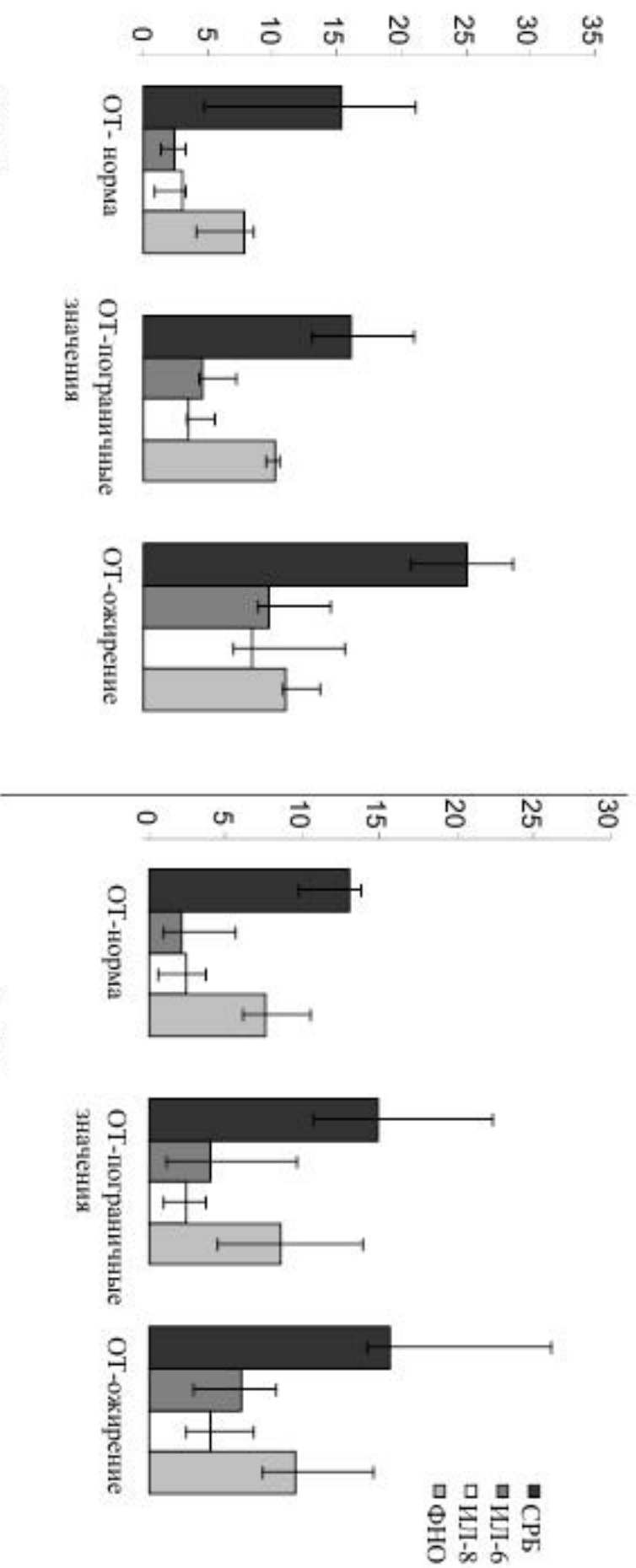


Рисунок 4 – Показатели маркеров воспаления у пациентов с инфарктом миокарда, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа и без диабета относительно значений окружности талии, определяемые на 10-14-е сутки с момента госпитализации

Показатели в сыворотке крови SE-селектина и ИЛ-12 (рис. 5, 6) в рассматриваемых группах достоверно значимых различий не продемонстрировали. Прослеживаются лишь тенденции к увеличению маркеров относительно увеличения ОТ как у больных с СД 2 типа, так и без него. sP-селектин в сыворотке больных СД 2 типа (рис. 5) с нормой ОТ достоверно отличался от показателей пациентов с СД и ожирением более, чем в 2 раза ( $p_{1,3}=0,039$ ). Кроме того, все рассматриваемые показатели у больных с СД 2 типа оказались выше значений таковых в группе без диабета.

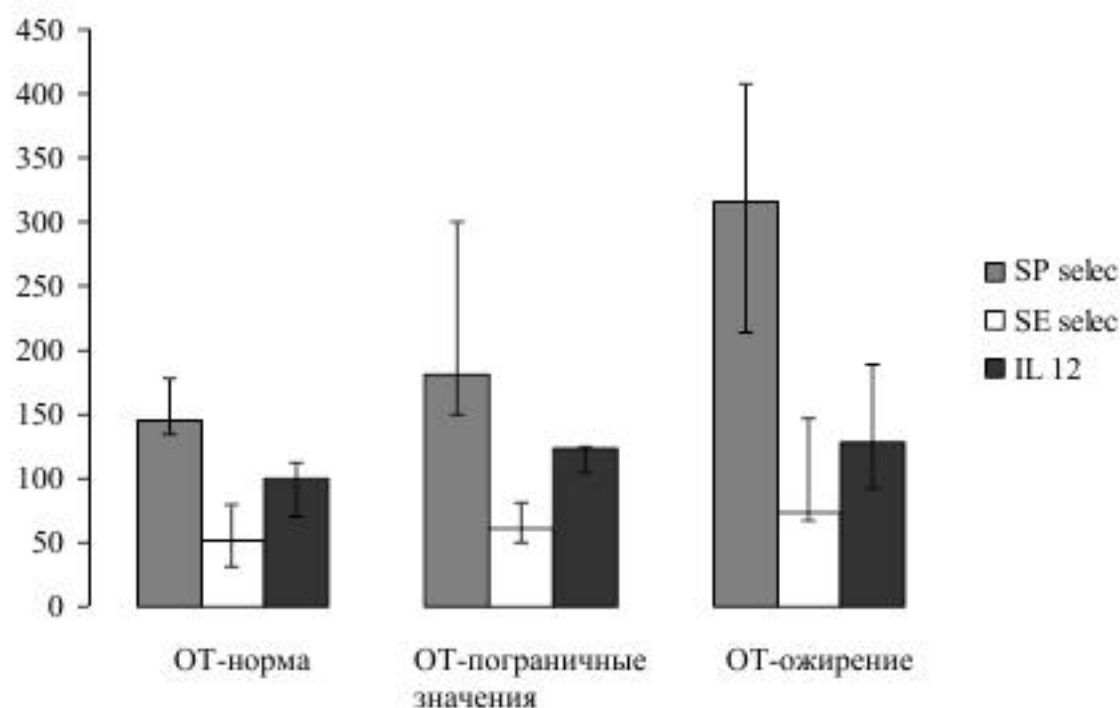


Рисунок 5 – Показатели маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда, ассоциированного с СД 2 типа относительно значений окружности талии, определяемые на 10-14-е сутки с момента госпитализации

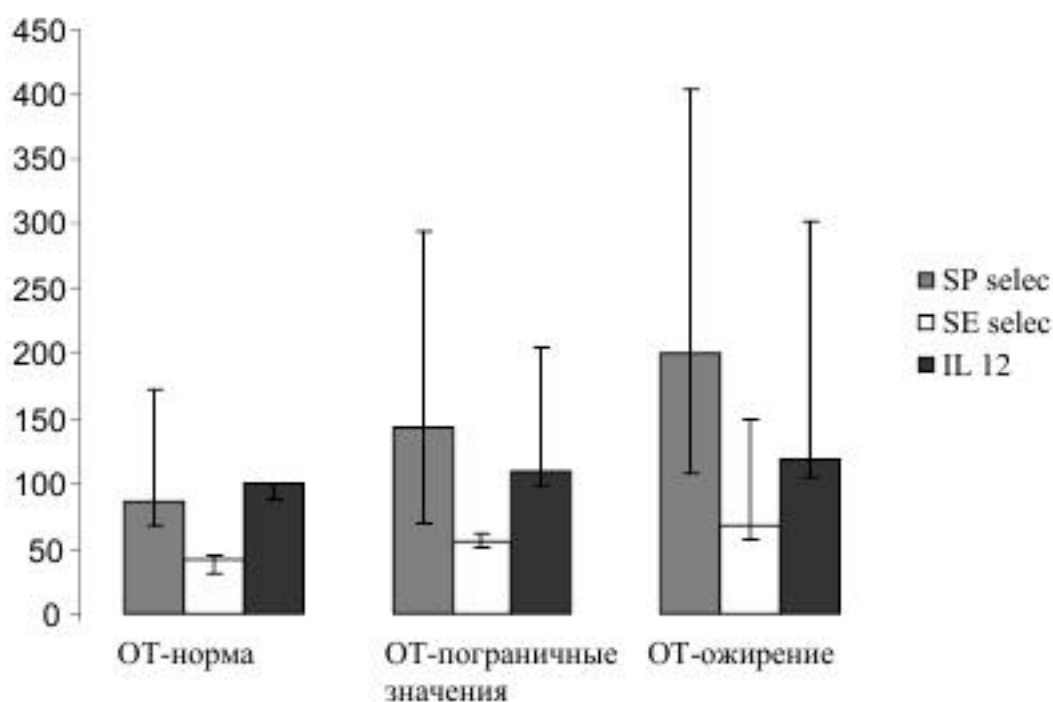


Рисунок 6 – Показатели маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда без диабета относительно значений окружности талии, определяемые на 10-14-е сутки с момента госпитализации

На следующем рисунке (рис. 7) представлены показатели содержания в сыворотке крови неоптерина, эндотелина и sCD40L. Достоверные различия у пациентов с СД 2 типа (рис. 7) изучаемых маркеров в зависимости от ОТ выявлены только между больными без ожирения и с ожирением по содержанию эндотелина ( $P_{1,3}=0,04$ ). Так, у пациентов с СД и ожирением содержание эндотелина в сыворотке крови оказалось на 21,6% выше, чем у пациентов с СД и с нормальными значениями ОТ. В группе пациентов без диабета (рис. 11) содержание в сыворотке крови неоптерина оказалось достоверно выше у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальными значениями ОТ ( $p_{4,6}=0,02$ ).

При сравнении больных с диабетом и без него выявилось, что значения sCD40L не зависят от наличия ожирения, но при СД 2 типа во всех аналогичных группах он оказался достоверно выше, чем без него:  $p_{1,4}=0,02$ ,  $p_{2,5}=0,04$ ,  $p_{3,6}=0,04$ . В группах без ожирения у больных с диабетом sCD40L отличался на 42,7% по сравнению с пациентами без ожирения и без диабета.

Итак, анализ лабораторных данных в группах пациентов с диабетом и без него, с разными показателями ОТ, выявил большее количество достоверно значимых различий, чем до уравнивания по возрасту, полу и классу ОН. Достоверные различия показателей в сыворотке крови в группе с диабетом, в зависимости от увеличения ОТ, обнаружены у ИЛ-6, 8, 12 и ФНО- $\alpha$ , что доказывает влияние ожирения на неспецифические процессы воспаления. Проведенные исследования с достоверностью показали, что ИЛ-6, 8 и ФНО- $\alpha$ , секретируемые ЖТ в совокупности с нарушенной толерантностью глюкозы усугубляют процессы неспецифического воспаления и наряду с традиционными факторами риска увеличивают опасность развития сердечно-сосудистых осложнений. Достоверно более высокие показатели СРБ в сыворотке крови больных без диабета ассоциируются с ожирением, а значит с наиболее тяжелым протеканием процессов воспаления при ОИМ.

Тенденция увеличения глюкозы в крови при поступлении и показателя компенсации сахарного диабета - Hb A<sub>1c</sub>, в зависимости от увеличения ОТ у пациентов с диабетом и

гипергликемия у больных без диабета подтверждают роль гипергликемии, как фактора неблагоприятного прогноза ОИМ. Ранее проведенные исследования утверждают, что относительный риск смерти в период пребывания пациента с ОИМ без диабета и с гипергликемией (более 6,1 ммоль/л) в стационаре в 3,9 раза выше, чем у больных без гипергликемии [11]. Гипергликемия, регистрируемая у пациентов без СД на момент поступления в клинику, может выступать в качестве фактора неблагоприятного прогноза ОИМ.

Достоверные отличия значений эндотелина в зависимости от увеличения ОТ у больных с СД 2 типа говорят о влиянии ожирения на регуляцию тонуса сосудов у больных с диабетом, а неоптерина - у больных без диабета.

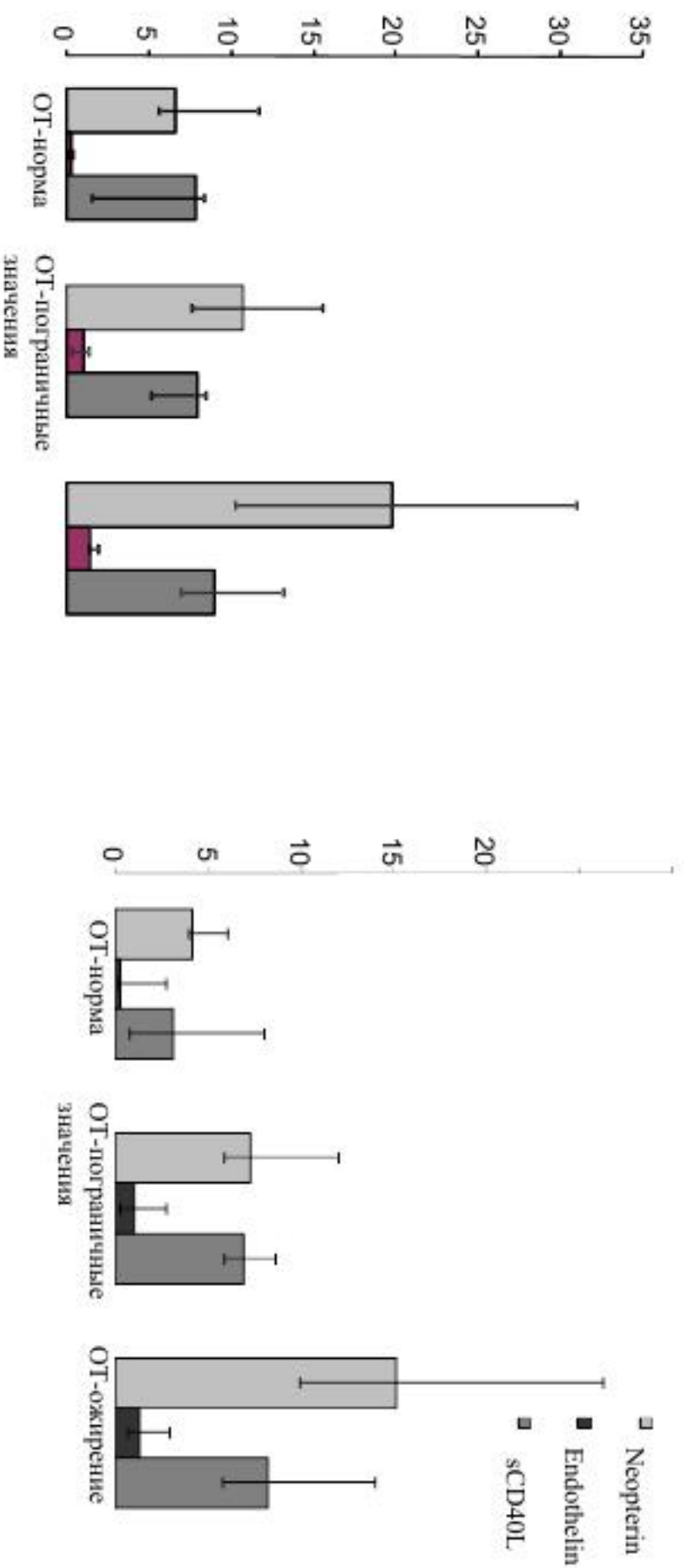


Рисунок 7 – Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда, ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа и без диабета относительно значений окружности талии, определяемые на 10-14-е сутки с момента госпитализации



Однако наиболее опасно сочетание ожирения и СД. Значения sCD40L в исследовании не выявили достоверно значимой зависимости от показателей ОТ, однако при СД 2 типа они оказались достоверно выше, чем без него.

Таким образом, наличие у пациентов ожирения ассоциируется с более высокой активностью процессов субклинического воспаления и, соответственно, и с более высоким уровнем биомаркеров воспаления, таких как СРБ и особенно секретируемых БЖТ – ИЛ-6, 8 и ФНО- $\alpha$ . Кроме того, ожирение оказывает прямое влияние на регуляцию тонуса сосудов, которое выражается высоким уровнем эндотелина у больных с диабетом. Однако сочетание СД и ожирения является наименее благоприятным в отношении развития дисфункции эндотелия, по сравнению даже с пациентами, имеющими ожирение, но без СД. Достоверно более высокие значения sCD40L у больных с СД 2 типа, вне зависимости от ОТ, является еще одним подтверждением патогенетической роли нарушений углеводного обмена в развитии гиперреактивности тромбоцитов, что является основой возникновения новых ишемических событий.

### 6. Роль биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ.

В настоящем исследовании с учетом величины выборки оценено место биомаркеров в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий только в общей группе пациентов с ОКС. Сравнительный анализ уровня биомаркеров на 10-14-е сутки ИМ у пациентов в зависимости от годового прогноза показал, что в целом у пациентов с неблагоприятным исходом выявлены более высокие значения данных показателей. Вместе с тем, только по уровню ИЛ-12, ФНО $\alpha$ , неоптерина и sCD40L в сыворотке крови выявлены достоверные различия. Уровни неоптерина и sCD40L у пациентов с неблагоприятным исходом были почти в 2 раза выше, чем у пациентов с благоприятным годовым исходом заболевания. Полученные данные представлены в таблице (табл. 8).

Таблица 8 – Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда на 10-14-й день заболевания в зависимости от течения постинфарктного периода, Ме (25%,75%)

Маркеры воспаления	Благоприятный исход, n=30 (29,4%)	Неблагоприятный исход, n=57 (55,9%)	P
СРБ, мг/л	14,9 (7,98:18,1)	16,8 (12,1:25,1)	0,51
ИЛ-6, пг/мл	3,96 (1,58:7,15)	7,49 (2,95:13,25)	0,30
ИЛ-8, пг/мл	3,89 (1,94:8,44)	4,6 (2,29:7,59)	0,65
ИЛ-12, пг/мл	92,1 (65,59:104,3)	128,0 (123,4:202,8)	0,01
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	9,04 (7,35:1019)	11,84 (8,9:15,31)	0,02
sP-селектин, пг/мл	172,13 (85,8:372,37)	256,1(170,91:311,93)	0,71
sE- селектин, пг/мл	51,19 (41,72:66,95)	68,45 (55,95:81,85)	0,90
Неоптерин, ммоль/л	9,94 (6,33:11,08)	15,74 (9,2:30,62)	0,02
Эндотелин, фмоль/мл	0,44 (0,26:1,41)	0,73 (0,37:1,43)	0,55
sCD40L, нг/мл	4,4 (2,5:8,45)	7,85 (4,2:13,25)	0,048
ОХ, ммоль/л	5,06 (4,44:6,03)	5,58 (4,67:6,42)	0,65

Обращают на себя внимание различия в показателях глюкозы (благоприятный – 6,7 (9:15,6) и неблагоприятный – 7,9 (11,2:16,8)) и фибриногена (благоприятный – 2,7 (3,2:4,2) и неблагоприятный – 3,0 (3,6:4,5)), в группах с разными годовыми исходами. Достоверной значимости они не выявили, однако прослеживалась тенденция к увеличению в группе с

неблагоприятными исходами. Такая же закономерность была замечена в показателях липидограммы. Необходимо отметить наличие у пациентов в целом с неблагоприятным исходом заболевания корреляционных связей между биомаркерами и показателями липидов и фибриногена, что отражено в таблице 9, и указывает на сопряженность нарушений липидного обмена, функциональной активности тромбоцитов и процессов субклинического воспаления. Подобные корреляционные связи в группе с благоприятным исходом заболевания отсутствовали.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что у пациентов с неблагоприятным прогнозом, в целом показатели окружности талии и индекса массы тела оказались достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным прогнозом – ОТ: 100,9 (96,7:105,3), 92,8 (79,2:99,8),  $r=0,98$ ,  $p=0,039$ ; ИМТ: 31,2 (25,9:35,11), 25,9 (22,8:30,9),  $r=0,96$ ,  $p=0,041$ .

Таблица 9 – Положительные корреляционные связи в группе с неблагоприятными исходами заболевания, (r, p)

<b>Корреляционные связи</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
ИЛ-6 – ХС ЛПОНП	0,79	0,02
sE-селектин – sCD40L	0,60	0,04
Фибриноген – ОХС	0,53	0,03

Итак, анализ влияния биомаркеров на исход ИМ показал, что неблагоприятные исходы характеризуются более высокими показателями биомаркеров. Достоверные отличия ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , неоптерин и sCD40L говорят о том, что биомаркеры, наряду с такими факторами, как пол, возраст пациента, класс тяжести ИМ могут быть использованы в качестве критериев неблагоприятного исхода заболевания в течение года после индексного события.

#### **7. Дискриминантный анализ влияния биомаркеров на риск развития неблагоприятного течения постинфарктного периода больных ИМ.**

В ходе статистической обработки лабораторных данных выявлены факторы, способные негативно влиять на течение постинфарктного периода. Для оценки показателей использовался пошаговый дискриминантный анализ, методом включения признаков, начиная с наиболее значимого. Дискриминантный анализ стал возможен только для общей группы больных ИМ, так как при последующем делении на группы не было достаточного количества используемых показателей для включения признаков в модель.

Изначально, в анализ были включены такие показатели как окружность талии, индекс массы тела, глюкоза и гликозилированный гемоглобин, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , sP-селектин, sE-селектин, неоптерин, эндотелин, sCD40L, возраст. Выбор факторов был обусловлен значимостью их влияния на прогноз развития неблагоприятного течения постгоспитального периода по результатам однофакторного анализа. В итоге, в конечную дискриминантную функцию было включено 7 параметров (таблица 10). Наибольшее влияние на развитие неблагоприятного прогноза у изучаемой группы пациентов оказывает высокое значение ИЛ-12 и общий холестерин, определяемые на 10-14-е сутки с момента развития острого коронарного синдрома.

Следующими по значимости влияния на прогноз у больных с ИМ оказались: ХС ЛПНП, ИЛ-8 и фибриноген, определяемые в тех же временных рамках. Высокие значения эндотелина и неоптерина по результатам дискриминантного анализа, также способны ухудшать прогноз острого инфаркта миокарда.

Таблица 10 – Результаты пошагового дискриминантного анализа для показателей, отражающих негативное влияние на постинфарктный период в течение года; Wilks' Lambda модели 0,748944,  $p < 0,0037$

Признаки	Шаг	Wilks' Lambda	p	Функции классификации	
				I	II
ИЛ-12	1	0,818986	0,004	0,175	0,212
ИЛ-8	2	0,755842	0,140	0,108	-0,048
Фибриноген	3	0,752831	0,172	2,160	2,459
Неоптерин	4	0,747345	0,254	0,210	0,278
Эндотелин	5	0,748944	0,226	0,705	0,841
ОХ	6	0,779752	0,032	6,875	8,010
ХС ЛПНП	7	0,758218	0,119	-0,411	-1,471
С-константа				-40,631	-46,027

Вероятность правильной классификации модели составила 79,31035% (табл. 11).

Таблица 11– Вероятность правильной классификации

	Процент правильной классификации	I	II
I	53,33333	16	14
II	92,98245	4	53
Общий	79,31035	20	67

Таким образом, у пациентов с ИМ с наличием нарушения углеводного обмена и с ожирением, связующим звеном развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ являются процессы неспецифического субклинического воспаления и дисфункции эндотелия.

## 8. Заключение

Данные представленного исследования демонстрируют, что пациенты с избыточной массой тела, особенно в сочетании с СД 2 типа – категории больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания после эпизода ОКС. Безусловно, увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением во многом обусловлено наличием АГ, дислипидемии и инсулинорезистентности (ИР). Вместе с тем, настоящее исследование, построенное по принципу «случай-контроль» исключило влияние многих факторов на основные изучаемые параметры. Так, не выявлено достоверных различий в частоте регистрации основных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с наличием СД и без него в зависимости от величины избыточной массы тела. Различия касались только возраста (ожирение – символ молодости) и частоты развития в анамнезе инфарктов миокарда. Между тем, даже после уравнивания по возрасту и классам тяжести пациенты с ИМ в сочетании с избыточной массой тела продемонстрировали высокие значения основных маркеров воспаления. Особенно ярко эта закономерность проявилась у пациентов с СД.

В последнее время все больше научных работ подтверждают, что одним из основных механизмов, ведущих к развитию ССЗ у пациентов с ожирением, является специфическая гормональная активность жировой ткани в организме (ЖТ) [19, 20, 50].

Более десятилетия назад было открыто, что ЖТ является не столько инертным местом хранения жировых отложений в организме в локальных жировых депо, сколько паракринным органом, продуцирующим десятки, а может и сотни биологически активных веществ, участвующих в регуляции чувства голода и насыщения, воспаления и

ангиогенеза, стимулирующих прогрессирование атеросклероза и поддерживающих протромботическое состояние [43, 22].

У людей прогрессирование ожирения приводит к отложению жира не только в типичных местах – подкожно-жировая клетчатка и брюшная полость (висцеральное жировое депо), но и вокруг таких органов, как сердце (эпикардальная жировая ткань), кровеносные сосуды (периваскулярная жировая ткань), почки (паранефральная жировая ткань) [45]. Локальные жировые депо вызывают не только механическое воздействие и давление на рядом расположенные органы, вызывая их дисфункцию, но и влияют на системные реакции организма через биологически-активные вещества (хемокины, цитокины).

Висцеральная ЖТ расположена вокруг брызжеечных петель, в большом и малом сальниках и в ретроперитонеальном пространстве. К настоящему времени проведено много исследований, демонстрирующих связь висцеральной ЖТ с МН и сердечно-сосудистым риском [28, 29, 30]. Обычно количество ЖТ оценивается при измерении ОТ, которая является основным критерием диагностики МС. Вместе с тем, золотым стандартом оценки количества висцеральной ЖТ является компьютерная томография (КТ), широкое применение которой с этой целью ограничено. В одном из исследований было показано, что существует положительная корреляционная связь между количеством висцеральной жировой ткани и эпикардальным жиром, оцениваемым с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [31], что более доступно в реальной клинической практике. Таким образом, можно косвенно судить о количестве эпикардального жира по оценке ОТ.

Доказано, что ЖТ секретирует большое количество факторов, стимулирующих неоангиогенез: ИЛ-6, ИЛ-8, monocyte chemoattractant protein (MCP-1), лептин и другие. Ангиогенез играет значительную роль в развитии атеросклероза. Новые сосуды, проникающие в атеросклеротическую бляшку, обеспечивают необходимую доставку кислорода, а также клеток воспаления, участвующих в развитии нестабильности покрышки [21]. Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов является ФНО- $\alpha$ . Этот цитокин продуцируется эпикардальной и периваскулярной БЖТ [54]. Были выявлены высокие концентрации ФНО- $\alpha$  в жировых депо. Доказано, что ФНО- $\alpha$  блокирует рецептор транспортера глюкозы GLUT4 в клетках, тем самым потенцируя развитие ИР. Кроме того, ФНО- $\alpha$ , секретируемый периваскулярной жировой тканью, ингибирует фермент NO-синтазу, что приводит к снижению концентрации оксида азота в сосудистой стенке и способствует прогрессированию атеросклероза. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что содержание в крови ФНО- $\alpha$  возрастало по мере увеличения ОТ. Однако данная закономерность была достоверна только для пациентов с СД. Важное значение данного маркера для риск-стратификации пациентов с ИМ является выявленная в настоящем исследовании корреляционная связь между уровнем гликированного гемоглобина и значениями ФНО- $\alpha$ . А также тот факт, что у пациентов с неблагоприятным годовым прогнозом на 10 суток заболевания значения ФНО- $\alpha$  достоверно превышало соответствующий показатель пациентов с благоприятным прогнозом.

Ранее доказано, что ИЛ-6 вместе с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 является цитокином, стимулирующим выработку белков острой фазы воспаления в печени и поступление их в общий кровоток. Ожирение ассоциируется с увеличением уровня ИЛ-6 в организме, тогда как снижение веса приводит к уменьшению его концентрации [49]. ИЛ-6 регулирует баланс между провоспалительными цитокинами и их антагонистами, он также стимулирует пролиферацию ГМК сосудов. Продукция ИЛ-6 в локальных жировых депо, вызывает развитие ИР в окружающих тканях. Данные нашего исследования продемонстрировали зависимость содержания ИЛ-6 от наличия СД и ожирения. У пациентов с СД содержание данного маркера увеличивалось параллельно росту ОТ. Данные различия оказались достоверными только для пациентов с СД. Вместе с тем, у пациентов с СД и ожирением содержание ИЛ-6 в периферической крови оказалось в 2 раза выше, чем у пациентов с ожирением, но без СД. Важным фактом, выявленным в настоящем исследовании, является

то, что гликемия при поступлении как у пациентов с СД 2 типа, так и без него коррелирует с содержанием ИЛ-6 в периферической крови на 10-14 сутки ИМ. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что гипергликемия, регистрируемая у пациентов без СД на момент поступления в клинику может выступать в качестве фактора неблагоприятного прогноза. Можно думать, что одним из механизмов неблагоприятного влияния на прогноз феномена гипергликемии при поступлении может явиться индукция воспалительного ответа.

Хемокины – это небольшие белковые субстанции, действуют местно, способствуют адгезии клеток на эндотелий, потенцируя и поддерживая сосудистое воспаление. Хемокины продуцируются местно ЖТ, лейкоцитами или клетками сосудистой клетки, оказывают паракринное действие и играют важную роль в воспалительных реакциях при атеросклерозе [55]. Таким образом, поддерживая и стимулируя воспаление в сосудистой стенке, хемокины, вырабатываемые ЖТ, способствуют прогрессированию атеросклероза. CXCL-8 или интерлейкин-8 (ИЛ-8) – хемокин, также продуцируемый ЖТ и участвующий в атерогенезе. ИЛ-8 стимулирует хемотаксис моноцитов, лейкоцитов, Т-клеток и базофилов в сосудистую стенку. Разные исследования подтвердили, что ИЛ-8 принимает участие в адгезии моноцитов на эндотелий сосудов и их трансформации в макрофаги. В макрофагах, выделенных из атеросклеротической бляшки, были обнаружены рецепторы к ИЛ-8. У людей с ожирением обнаружены высокие концентрации ИЛ-8, а также доказана его роль в сосудистом воспалении, пролиферации эндотелиальных клеток, атеротромбозе и неоангиогенезе [48]. Результаты нашего исследования также показали важную роль ИЛ-8 «в портрете» пациента с инфарктом миокарда. Значения данного маркера были достоверно более высокими у пациентов с СД с наличием ожирения по сравнению с пациентами с нормальными значениями ОТ. Кроме того, показатель ИЛ-8 вошел в финальную модель дискриминантного анализа в оценке прогноза обследованных нами больных, что также подтверждает важную роль данного маркера.

Содержание другого маркера воспаления – ИЛ-12 оказалось важным с позиции прогнозирования течения ИМ. Так, пациенты с неблагоприятным прогнозом постинфарктного периода имели значения данного показателя на 25% выше, чем пациенты с благоприятным годовым прогнозом. Кроме того, данный маркер занял первое место в дискриминантной модели анализа прогноза. Данные литературы о роли ИЛ-12 в прогрессировании атеросклероза немногочисленны. Так, Davenport P. в 2003 году и Lee T.S. в 1999 году с соавторами показали в экспериментах на мышах, что ИЛ-12 является независимым индуктором раннего развития и мощным фактором ускоренного прогрессирования атеросклероза. В 2005 году Hauer A.D. проведено экспериментальное исследование, раскрывающее некоторые аспекты атерогенеза: функциональная блокада эндогенного ИЛ-12 в течение 6 недель сопровождалась снижением на 68,5% ( $p<0,01$ ) уровня ХС ЛПНП, уменьшением на 57,8 % степени стеноза сонных артерии ( $p<0,01$ ) и на 66,7 % – толщины КИМ ( $p<0,01$ ) [23].

И, наконец, еще одним важным выводом настоящего исследования явился факт активации тромбоцитов и развитие дисфункции эндотелия у пациентов с ИМ, наиболее выраженный при наличии ожирения и избыточной массы тела.

Система CD40/CD40L в настоящее время считается одним из наиболее обсуждаемых показателей субклинического воспаления. Провоспалительные свойства системы CD40/CD40L обусловлены их способностью увеличивать синтез молекул клеточной адгезии и различных хемокинов, усиливать экспрессию тканевого фактора, а также матриксных металлопротеаз, ведущих к нестабильности АСБ. Так как основными клетками, экспрессирующими в кровь растворимые фрагменты лиганда CD40, являются тромбоциты, то высокие плазменные концентрации sCD40L служат маркерами повышенной тромбоцитарной активации и склонности к острым артериальным тромбозам [33]. В настоящем исследовании при сравнении больных с диабетом и без него выявилось, что значения sCD40L не зависят от наличия ожирения, но при СД 2 типа во

всех аналогичных группах он оказался достоверно выше, чем без него. В группах без ожирения у больных с диабетом sCD40L отличался на 42,7% по сравнению с пациентами без ожирения и без СД.

Эти факты свидетельствуют и значимости нарушений в системе sCD40L у пациентов именно с СД. Ряд исследований подчеркивает роль нарушений в системе sCD40L при гипергликемии и гиперинсулинемии, придавая этому звену нарушений в системе тромбообразования и воспаления [4, 53]. Так, в исследовании *in vitro* инкубация тромбоцитов в растворе с высоким содержанием глюкозы и инсулина (модель инсулинорезистентности) сопровождалась наибольшей экспрессией sCD40L, по сравнению с моделью, где раствор изолированно содержал высокие концентрации инсулина или глюкозы. Однако, наименьшая экспрессия данного маркера регистрировалась в растворе с нормальным содержанием глюкозы и инсулина. Существуют исследования, доказавшие повышение уровня sCD40L в крови у пациентов с СД 1 и 2 типа [17]. Таким образом, данный маркер не явился отражением активности воспаления с позиции выраженности избыточной массы тела, однако показал свое значение у пациентов с СД.

Содержание другого маркера дисфункции эндотелия – sP-селектина, наоборот оказалось наиболее высоким именно у пациентов с ожирением. Однако выявляется достоверно значимое отличие показателя у больных ОКС с подъемом сегмента ST между группами без ожирения и с наличием ожирения. Этот показатель у пациентов с ожирением в 3 раза превышал соответствующие значения у пациентов с нормальными значениями ОТ. Кроме того, выявлено, что у пациентов с СД повышение ОТ ассоциируется с достоверным ростом данного маркера, в то же время у пациентов без СД увеличение ОТ сопровождалось лишь тенденцией к росту sP-селектина.

Таким образом, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте выявления традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИМ и ожирением, наличие данного феномена предопределяет большую площадь поражения миокарда и высокую частоту развития тяжелых форм ОЧН в остром периоде. Данная закономерность особенно справедлива для пациентов с наличием СД. Избыточная масса тела, в том числе ожирение ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в течение года после перенесенного ИМ. Основным механизмом, ответственным за развитие сердечно-сосудистых катастроф у данной категории пациентов является активность субклинического неспецифического воспаления, которая находится в прямой зависимости от выраженности ожирения и декомпенсации нарушений углеводного обмена.

## 9. Практические рекомендации

1. С целью повышения объективности и информативности оценки тяжести течения и прогноза осложнений ИМ необходимо учитывать наличие АО и СД 2 типа.

2. Всем пациентам с ИМ рекомендуется расширять риск-стратификацию за счет включения показателей окружности талии и биомаркеров (ИЛ-6, -8, -12, ФНО- $\alpha$ , неоптерина, sCD40L). Показатель окружности талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин является прогностически неблагоприятным признаком ранних и отдаленных событий перенесенного ИМ. Увеличение концентраций интерлейкина-12 более 128,0 пг/мл, ФНО- $\alpha$  более 11,84 пг/мл, неоптерина более 15,74 мМоль/л, sCD40L более 7,85 нг/мл являются показанием для выделения пациентов в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Список литературы

1. Ажахангиров, Т. Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии / Т. Ш. Ажахангиров // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 55-61.
2. Александров, А. А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности её коррекции / А. А. Александров, И. И. Дедов // Качество жизни. Медицина. – 2003. – № 1. – С. 16-22. Барбараш, Н. А. Сердце женщины / Н. А. Барбараш, О. Л. Барбараш. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2010. – 217 с.
3. Влияние сахарного диабета 2 типа на цитокиновый профиль у коронарных больных / Н. В. Орлова, И. И. Чукаева, А. Л. Пухальский и др. // Человек и лекарство : тез. докл. 15-го Рос. нац. конгр. – М., 2008. – С. 253-254.
4. Дегтярева, О. В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / О. В. Дегтярева, О. В. Петюнина // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 1. – С. 41-44.
5. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты / В. В. Кухарчук, К. А. Зыков, В. П. Масенко и др. // Кардиол. вестн. – 2007. – № 2. – С. 5-13.
6. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: руководство для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М.: МИА, 2006. – 344 с.
7. Егаян, Р. А. Коррекция избыточной массы тела – необходимое условие профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Р. А. Егаян, А. М. Каменина // Терапевт. арх. – 2000. – № 9. – С. 22-25.
8. Зайчик, А. Ш. Патифизиология. В 2 т. Т. 1. Общая патифизиология (с основами иммунопатологии) / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 656 с.
9. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, Ф. А. Евдокимов и др. // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 5. – С. 30-35.
10. Кабалава, Ж. Д. Гипергликемия у пациентов с острым коронарным синдромом; современное состояние проблемы. Научные рекомендации комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца / Ж. Д. Кабалава, В. В. Толкачева // Кардиология. – 2009. – № 3. – С. 77-85.
11. Лечение ожирения: рекомендации для врачей / под ред. С. А. Бутровой. – М.: Ф. Хоффманн Ля Рош ЛТД, 2001. – 21 с.
12. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
13. Носков, С. М. Сахарный диабет / С. М. Носков. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 574 с.
14. Оганов, Р. Г. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме / Р. Г. Оганов, Н. Э. Закирова, А. Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15-19.
15. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектина) в развитии диабетических микроангиопатий / М. В. Шестакова, Т. В. Кочемасова, В. А. Горельшева и др. // Терапевт. арх. – 2002. – № 6. – С. 24-27.
16. CD40 лиганд у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О. П. Шевченко, О. Ф. Природова, О. В. Орлова, А. О. Шевченко // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 5. – С. 23-28.
17. Уровень в крови лиганда CD40 – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца / О. П. Шевченко, О. Ф. Природова, А. О. Шевченко и др. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 39-45.
18. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study / R. Schnabel, C. M. Messow, E. Lubos et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 649-657.

19. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers / D. Rothenbacher, H. Brenner, W. März et al. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 16. – P. 1640-1646.
20. Angiogenesis in atherogenesis / J. Herrmann, L. O. Lerman, D. Mukhopadhyay et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 9. – P. 1948-1957.
21. Brook, R. D. Obesity, weight loss, and vascular function / R. D. Brook // *Endocrine.* – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 21-25.
22. Benderly, M. Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease / M. Benderly, V. Boyko, U. Goldbourt // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, № 3. – P. 297-304.
23. Bray, G. A. Clinical evaluation and introduction to treatment of overweight / G. A. Bray // *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity.* – Newtown, 1998. – P. 131-166.
24. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660;
25. Coronary artery disease progression is associated with C-reactive protein and conventional risk factors but not soluble CD40 ligand / K. W. Liang, W. H. Sheu, W. L. Lee et al. // *Can. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 691-696.
26. Druce, M. The regulation of appetite / M. Druce, S. R. Bloom // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91. – P. 183-187.
27. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute : American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 3. – P. 433-438.
28. Despres, J. P. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease / J. P. Despres // *J. Endocrinol. Invest.* – 2006. – Vol. 29, № 3. – P. 77-82.  
Douketis, J. D. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction / J. D. Douketis, A. M. Sharma // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 25-33.
29. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk / G. Iacobellis, M. C. Ribaldo, F. Assael et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 11. – P. 5163-5168.
30. Felder neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction / F. Joseph, X. Zhi-Hua, X. Zhang et al. // *Am. J. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 791-797.
31. Freedman, J. E. CD40-CD40L and platelet function beyond hemostasis / J. E. Freedman // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 944-946.
32. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101
33. Genetic polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and the risk for premature myocardial infarction: effects on the release of sCD40L during the acute phase of premature myocardial infarction / C. Antoniades, D. Tousoulis, C. Vasiliadou et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1959–1966.
34. Habbu, A. The obesity paradox: fact or fiction? / A. Habbu, N. M. Lakkis, H. Dokainish // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 944-948.
35. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, & coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
36. Hamm CW, Mo"llmann H, Bassand JP, Van deWerf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu"schner TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009
37. Impact of body mass index and waist-to-hip ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry) / S. H. Lee, J. S. Park, W. Kim et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 8. – P. 957-965.



38. Increased plasma concentrations of soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome depend on in vitro platelet activation / B. T. Ivandic, E. Spanuth, D. Haase et al. // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 1231-1234.
39. Inflammatory and vasoactive factors in the aspirate from the culprit coronary artery of patients with acute myocardial infarction / Y. G. Ko, J. H. Jung, S. Park et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 112. – P. 66-71.
40. Influence of pre-analytical and analytical factors on soluble CD40L measurements / N. Varo, R. Nuzzo, C. Natal et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2006. – Vol. 111, № 5. – P. 341-347.
41. Juge-Aubry, C. E. Adipose tissue: a regulator of inflammation / C. E. Juge-Aubry, E. Henrichot, C. A. Meier // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 547-566.
42. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293.
43. Montani, J. P. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J. P. Montani, J. F. Carroll, T. M. Dwyer // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28, suppl. 4. – P. 58-65.
44. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
45. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, L. Bautista et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1640-1649.
46. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system / M. Straczkowski, S. Dzienis-Straczkowska, A. Stepień et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 10. – P. 4602-4606.
47. Ronti, T. The endocrine function of adipose tissue: an update / T. Ronti, G. Lupattelli, E. Mannarino // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2006. – Vol. 64, № 4. – P. 355-365.
48. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men / W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 7. – P. 1369-1377.
49. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrieci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713;
50. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
51. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after per cutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease / S. Turker, S. Guneri, B. Akdeniz et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 198-202.
52. Yudkin. J. S. «Vasocrine» signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease / J. S. Yudkin, E. Eringa, C. D. Stehouwer // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, № 9473. – P. 1817-1820.
53. Yamagishi, S. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy / S. Yamagishi, T. Imaizumi // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, № 18. – P. 2279-2299.
54. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155-2165.