

## Факторы прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (по результатам регистра)

А.П. ГОЛИКОВ<sup>1</sup>, С.А. БЕРНС<sup>2,3</sup>, Р.И. СТРЮК<sup>3</sup>, Е.А. ШМИДТ<sup>2</sup>, А.А. ГОЛИКОВА<sup>3</sup>, О.Л. БАРБАРАШ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Москвы «НИИ институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить факторы, влияющие на годовой прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* (ОКСбпST) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2).

**Материалы и методы.** В регистр пациентов с ОКСбпST (инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, нестабильная стенокардия) включили 415 больных, из них 335 без нарушения углеводного обмена, 80 с СД-2. Период наблюдения, в течение которого оценивался прогноз у пациентов, составил один год, начиная с момента выписки из стационара после индексного ОКСбпST. Определяли показатели липидограммы, уровни эндотелина-1 (ЭТ-1), sP-селектина, sE-селектина, sPECAM в сыворотке крови на 10-е сутки от момента госпитализации. Всем больным выполняли коронарографию (КГ), ультразвуковую доплерографию периферических артерий во время пребывания в стационаре.

**Результаты.** Больные СД-2 по сравнению с пациентами без СД оказались достоверно старше, с более высоким индексом массы тела, среди них чаще встречались женщины; у них чаще отмечалась артериальная гипертензия, реже — курение. Наличие СД-2 ассоциировалось с достоверным увеличением толщины комплекса интима—медиа и более высокой оценкой по шкале GRACE ( $p=0,013$ ) по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. Получены достоверные различия по уровням липопротеидов высокой плотности, которые были ниже, а также по уровням триглицеридов и индекса атерогенности, которые у больных СД-2 были выше, чем у пациентов без СД. Кроме того, получены достоверные различия по уровням ЭТ-1, sP-селектина, sE-селектина, sPECAM, которые были достоверно выше в группе больных СД-2. Причем как в группе пациентов с СД, так и без СД-2 уровни ЭТ-1 и sPECAM были выше нормы. При оценке неблагоприятных исходов через год наблюдения установлено, что в группе пациентов с СД-2 смертность от сердечно-сосудистых причин достоверно выше, а коронарография проводилась значительно реже. Прогностически наиболее значимые факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом: мультифокальный атеросклероз, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 51%, повышение уровня ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл.

**Заключение.** В рамках регистрового исследования показано, что наличие СД-2 статистически значимо увеличивает сердечно-сосудистую смертность в течение года после индексного ОКС, при этом пациенты данной категории реже направляются на КГ для оценки степени поражения коронарного русла. Наиболее значимыми факторами развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД-2 в течение года после перенесенного ОКС являются наличие мультифокального атеросклероза, снижение сократимости миокарда (ФВ ЛЖ менее 51%) и повышенная вазоспастическая функция эндотелия (повышение уровня ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл).

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*, сахарный диабет, прогноз.

## Prognostic factors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with type 2 diabetes mellitus (according to the results of the registry)

A.P. GOLIKOV<sup>1</sup>, S.A. BERNIS<sup>2,3</sup>, R.I. STRYUK<sup>3</sup>, E.A. SHMIDT<sup>2</sup>, A.A. GOLIKOVA<sup>3</sup>, O.L. BARBARASH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; <sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To investigate factors that influence annual prognosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) concurrent with type 2 diabetes mellitus (DM2).

**Subjects and methods.** The registry of patients with NSTEMACS (non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), unstable angina) included 415 patients, of them 335 had no carbohydrate metabolic disorders, 80 had DM2. The follow-up period, during which the prognosis was evaluated in the patients, was one year after hospital discharge following the index NSTEMACS event. Lipidogram readings and the serum levels of endothelin-1 (ET-1), sP-selectin, sE-selectin, and sPECAM were determined on day 10 after admission to hospital. All the patients underwent coronary angiography (CA), Doppler ultrasound of peripheral arteries during their hospital stay.

**Results.** The patients with DM2 versus those without diabetes proved to be significantly older and to have a higher body mass index; among them there were more women, they were noted to have more frequently hypertension and less frequently smoked. The presence of DM2 was associated with significantly increased intima-media thickness and higher GRACE scores ( $p=0,013$ ) as compared to those in the patients with normal carbohydrate metabolism. There were significant differences in high-density lipoprotein levels that were lower, as well as in triglyceride levels and atherogenic index, which were higher in patients with DM2 than in those without this condition. In addition, there were significant differences in ET-1, sP-selectin, sE-selectin, and sPECAM levels that were significantly higher in the DM2 group. Moreover, the levels of ET-1 and sPECAM were above normal in both the DM and non-DM2 groups. Assessment of poor outcomes at one year of the observation established that cardiovascular mortal-



ity rates were significantly higher and coronary angiography was performed much less frequently in the DM2 group. The most significant prognostic factors associated with a poor prognosis were as follows: multifocal atherosclerosis, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 51%, and increased ET-1 levels more than 0.87 fmol/ml.

**Conclusion.** The register-based study has shown that the presence of DM2 statistically significantly increases cardiovascular mortality rates during a year after the index ACS event; the patients of this category are less commonly referred for CA for the estimation of the degree of coronary bed lesion. The most important factors of recurrent cardiovascular events in patients with DM2 within a year after prior ACS are multifocal atherosclerosis, reduced myocardial contractility (LVEF less than 51%), and increased vasospastic endothelial function (an increase in ET-1 levels more than 0.87 fmol/ml).

**Keywords:** non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, diabetes mellitus, prognosis.

АГ — артериальная гипертензия  
 ДИ — доверительный интервал  
 ДЭ — дисфункция эндотелия  
 ИА — индекс атерогенности  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
 ИМТ — индекс массы тела  
 КГ — коронарография  
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
 МФА — мультифокальный атеросклероз

НС — нестабильная стенокардия  
 НУО — нарушения углеводного обмена  
 ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST  
 ОШ — отношение шансов  
 ПИКС — постинфарктный кардиосклероз  
 СД-2 — сахарный диабет 2-го типа  
 ТГ — триглицериды  
 ХС — холестерин  
 ЭТ-1 — эндотелин-1

Несмотря на современные достижения медицины, сохраняется высокая смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). По данным Росстата, в 2014 г. вследствие ИБС умерли 492 303 человека [1]. Наиболее распространенной формой обострения ИБС является острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST), включающий нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). В течение 12 мес, по данным J. Birkhead и соавт. [2] с диагнозом ОКСбпST госпитализируются 3 человека на 1000 населения. Пациенты с ОКСбпST представляют неоднородную группу, которая характеризуется вариабельностью прогноза, в связи с чем для выбора оптимальной тактики лечения имеет значение ранняя стратификация риска [3]. В значительной части крупных исследований изучается когорта больных ИМбпST без учета пациентов с НС [4–6]. В исследовании Е.А. Марковой и соавт. [7] продемонстрировано, что у пациентов, госпитализированных с НС, неблагоприятный исход («конечная точка»), такой как смерть, острый ИМ, возвратная НС, угрожающие жизни нарушения ритма и проводимости ишемической природы, потребность в проведении срочных эндоваскулярных вмешательств или хирургической реваскуляризации миокарда, возник у 56,2% пациентов, причем более чем у 50% в первые 3 мес после выписки из

стационара [7]. Число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), по данным Атласа международной диабетической федерации, увеличилось со 156 млн в мире в 2000 г. до 366,3 млн в 2011 г., причем в 50% случаев СД-2 в настоящее время не диагностируется [8]. Доказано, что больные с сопутствующим СД-2 умирают от острого ИМ в 3–4 раза чаще, чем пациенты с нормальным углеводным обменом [9]. Это связано с характерным для СД-2 атеросклеротическим поражением дистального отделов коронарного русла, нарушениями в системе гемостаза, липидном обмене, а также высокой активностью адгезивной и сосудосуживающей функцией эндотелия [10–12]. В свою очередь СД-2 играет роль в увеличении риска развития острого ИМ [13]. В проведенных ранее исследованиях показана неблагоприятная прогностическая роль у больных ОКСбпST факторов дисфункции эндотелия (ДЭ), таких как эндотелин-1 (ЭТ-1), и молекул межклеточной адгезии [14].

Цель исследования: изучить факторы, влияющие на неблагоприятный прогноз у пациентов с острым коронарным ОКСбпST в сочетании с СД-2, по данным годичного наблюдения.

## Материалы и методы

В 2009–2010 гг. на базе НИИ КПССЗ создан регистр пациентов с ОКСбпST, в который включены 415 больных. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания пациентом информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Критериями включения служили НС IIIВ, IIIС классов по классификации Е. Braunwald и ИМбпST, развившийся в течение 24 ч до госпитализации. Диагноз ИМбпST устанавливали на основании наличия депрессии сегмента ST на электрокардиограмме и повышении маркеров повреждения миокарда (фракции МВ креатинфосфокиназы, превышающей 99-й перцентиль эталонной контрольной группы), дополнительно оценивали позитивную реакцию тропонина-Т. К критериям исключения относи-

### Контактная информация:

Голикова Анна Алексеевна — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова; e-mail: 414-05-17@mail.ru

### Сведения об авторах:

Голиков Алексей Петрович — акад. РАН, д.м.н., проф., г.н.с. отделения неотложной клинической кардиологии

Бернс Светлана Александровна — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, в.н.с. лаб. патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Стрюк Раиса Ивановна — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического факультета

Шmidt Евгения Александровна — к.м.н., с.н.с. лаб. патологии кровообращения

Барбараш Ольга Леонидовна — чл.-корр. РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»



лись тяжелая соматическая патология, подъем сегмента ST по данным электрокардиографии. Период наблюдения, в течение которого оценивались исходы, составил один год, начиная с момента выписки из стационара после индексного ОКС.

Критерием деления на группы послужило наличие или отсутствия СД-2. В каждой исследуемой группе оценивали наличие неблагоприятных исходов в течение срока наблюдения: смерть от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), нефатальный ИМ, госпитализации по поводу ИС, а также комбинированный показатель, включающий все перечисленные неблагоприятные исходы. Плановые реваскуляризации миокарда в данном исследовании не являлись неблагоприятным исходом заболевания, неплановые проводились в момент госпитализации по поводу ОКС либо повторного ИМ, поэтому не рассматривались как отдельный исход.

Группы пациентов не различались по качеству проводимой медикаментозной терапии, кроме приема сахароснижающих препаратов.

Определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в негемоллизированной плазме крови ферментативным фотометрическим методом (наборами реактивов Холестерин ФС «ДДС», Триглицериды ФС «ДДС» и «Холестерин ЛПВП», ЗАО «Диакон ДС»). Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Фривальда, индекс атерогенности (ИА) оценивали по формуле Климова. Для определения концентрации ЭТ-1, sP-селектина, sE-селектина, sPESAM образцы крови брали на 10-е сутки от момента госпитализации. Содержание ЭТ-1, sP-селектина, sE-селектина и sPESAM оценивали количественным методом твердофазного, иммуноферментного анализа набором Endothelin (1–21), для определения растворимого sP-селектина человека, sE-селектина и sPESAM в сыворотке крови использовали набор фирмы «Biomedica» (Австрия).

Коронарографию (КГ) проводили на ангиографической установке INNOVA 3100 (США) по методике Judkins. Ультразвуковую доплерографию периферических артерий выполняли в период пребывания больного в стационаре.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0, MedCalc. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью критерия U Манна–Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Прогностически значимый уровень количественных показателей определяли с помощью ROC-анализа. Многофакторный анализ проводили с использованием логистической регрессии с определением 95% доверительного интервала (ДИ) и указанием площади под ROC-кривой (AUC). Кривые дожития построены с использованием метода Каплана–Майера. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группу ОКСбпST в сочетании с СД-2 включили 80 пациентов из 415 (19,3%), без СД-2 — 335 (80,7%). Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты с СД-2 по сравнению с пациентами без СД оказались достоверно ( $p=0,0008$ ) старше, с более ( $p=0,00001$ ) высоким ИМТ, среди них больше ( $p=0,00004$ ) женщин, у них чаще имелась ( $p=0,011$ ) АГ, реже — курение ( $p=0,0001$ ). Наличие СД-2 ассоциировалось с достоверным ( $p=0,046$ ) увеличением толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) и более высокими оценками по шкале GRACE ( $p=0,013$ ) по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом.

При анализе показателей липидного обмена (табл. 2) установлено, что у пациентов обеих групп уровни общего ХС, ЛПНП, ТГ, ИА выше рекомендуемых. Наряду с этим получены достоверные различия по уровням ЛПВП ( $p=0,0014$ ), которые ниже, а также по уровню ТГ ( $p=0,023$ ) и ИА ( $p=0,048$ ), которые выше у больных СД-2.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика обследуемых групп пациентов с ОКСбпST

Признак	Пациенты с СД (n=80)	Пациенты без СД (n=335)	p
Женский пол	50 (62,5)	122 (36,4)	0,00004
Возраст, годы	64 (59; 70,5)	60 (53; 69)	0,0008
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 (27,1; 35,1)	28,1 (25,3; 31,4)	0,00001
ПИКС	35 (43,6)	118 (35,2)	0,155
АГ	78 (97,5)	295 (88,1)	0,011
Курение активное и в анамнезе	17 (21,3)	151 (45,1)	0,0001
ТИМ, мм	1,2 (1,1; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	0,046
Оценка по шкале GRACE, баллы	105,5 (91,1; 123,5)	98 (82,4; 120,6)	0,013

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с ОКСбпST

Признак	Норма	Пациенты с СД (n=80)	Пациенты без СД (n=335)	p
Общий ХС, ммоль/л	<4,0	5,5 (4,9; 6,5)	5,49 (4,7; 6,5)	0,86
ЛПНП, ммоль/л	<1,8	3,25 (2,7; 4,0)	3,36 (2,6; 4,2)	0,88
ЛПВП, ммоль/л	≥1,0–1,2	1,12 (0,97; 1,18)	1,26 (1,02; 1,43)	0,0014
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	2,36 (1,52; 3,74)	1,88 (1,45; 2,55)	0,023
ИА	<3	3,9 (2,8; 4,7)	3,3 (2,7; 4,2)	0,048
ЭТ-1, фмоль/л	0–0,26	2,09 (0,89; 3,75)	0,52 (0,34; 1,75)	0,016
sP-селектин, нг/мл	111–266	241,6 (203,4; 279,1)	181,2 (151,3; 233,1)	0,034
sE-селектин, нг/мл	21–186	89,5 (67,2; 100,1)	57,9 (44,5; 79,5)	0,007
sPESAM, нг/мл	42,8–91,0	127,3 (105,9; 231,5)	101,4 (66,7; 129,1)	0,024

Кроме того, в группе пациентов с СД-2 выявлены значительно более высокие уровни ЭТ-1 ( $p=0,016$ ), sP-селектина ( $p=0,034$ ), sE-селектина ( $p=0,007$ ) и sPECAM ( $p=0,024$ ). Причем как в группе пациентов с СД-2, так и без него уровни ЭТ-1 и sPECAM выше референсных.

Установлено (табл. 3), что пациенты с СД-2 подвергались КГ ( $p=0,083$ ) реже, чем пациенты без нарушения углеводного обмена (НУО). При проведении КГ выявлено, что наличие СД-2 достоверно ( $p=0,021$ ) ассоциировалось с большим количеством пораженных коронарных артерий и более частым ( $p=0,039$ ) выявлением стеноза 3 коронарных артерий. По частоте проведения реваскуляризирующих процедур достоверных различий между пациентами обследуемых групп не получено.

При оценке неблагоприятных исходов наблюдения (см. табл. 3) установлено, что в группе пациентов с СД-2 в течение года значительно чаще развивались смертельные исходы ( $p=0,087$ ), а также смертельные исходы от ССЗ ( $p=0,046$ ).

С целью выявления факторов, связанных с неблагоприятным исходом в течение года наблюдения, пациентов с СД-2 разделили на 2 группы: с наличием ( $n=33$ ) и отсутствием оцениваемых неблагоприятных исходов ( $n=40$ ). У 7 пациентов исход оказался неизвестен (табл. 4).

С помощью однофакторного анализа выявлены клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода в течение года наблюдения: увеличение ТИМ, более высокие оценки по шкале GRACE, наличие мультифокального атеросклероза (МФА) и высокий уровень ЭТ-1. Отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ у пациентов с СД-2 в группе с неблагоприятным прогнозом по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с благоприятным исходом. С помощью ROC-анализа определен прогностически значимый уровень количественных факторов (см. табл. 4).

С помощью логистического регрессионного анализа установлены три наиболее значимых фактора, влияющих на развитие неблагоприятных исходов в течение года наблюдения. Определено, что наличие МФА у больных СД-2, перенесших ОКСбпST, увеличивает риск развития неблагоприятных исходов, объединенных в комбинированный показатель, более чем в 30 раз (отношение шансов — ОШ 32,5 при 95% ДИ от 3,2 до 320,9), снижение ФВ ЛЖ менее 51% увеличивает риск почти в 8 раз (ОШ 7,9 при 95% ДИ от 2,2 до 28,7), а уровень ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл увеличивает риск неблагоприятного исхода в течение года в 4,5 раза (ОШ 4,5 при 95% ДИ от 1,2 до 16,2). Площадь под ROC-кривой модели AUC 0,822 при  $p < 0,0001$ .

Построены кривые дожития до наступления неблагоприятных исходов, объединенных в комбинированный показатель, у больных ОКСбпST и СД-2 в течение года при наличии каждого фактора (см. рисунок). Установлено, что при наличии МФА, снижении ФВ ЛЖ менее 51% и повышенном уровне ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл вероятность развития неблагоприятных исходов, объединенных в комбинированный показатель, статистически значимо выше на протяжении всего периода наблюдения.

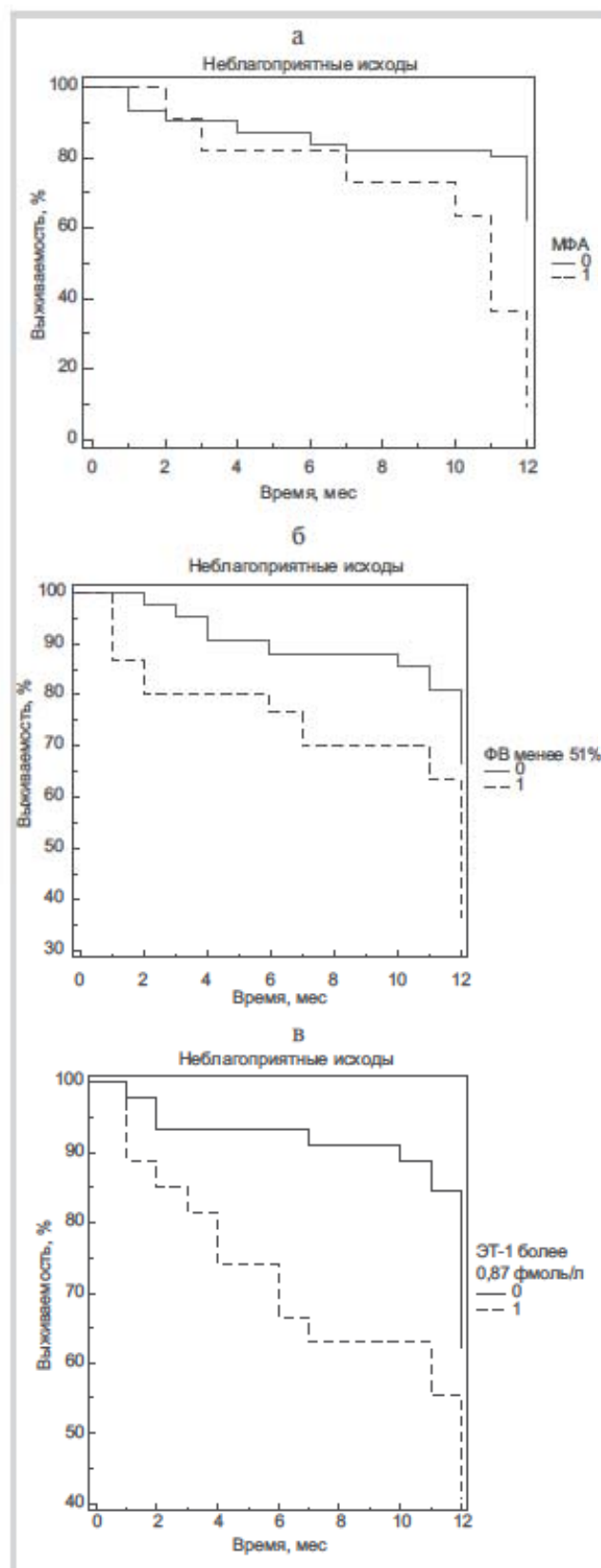
**Таблица 3. Особенности поражения коронарного русла и частота проведения реваскуляризирующих процедур у пациентов с ОКСбпST**

Признак	Пациенты с СД ( $n=80$ )	Пациенты без СД ( $n=335$ )	$p$
Ангиографические особенности коронарного русла			
КГ в стационаре	58 (72,5)	272 (81,2)	0,083
Число пораженных КА	3 (2; 5)	2 (1; 3)	0,021
Наличие стенозов 3 КА >50%	30 (51,7)	101 (37,1)	0,039
Процедуры реваскуляризации миокарда в течение года наблюдения			
ЧКВ госпитальное	24 (30)	128 (38,2)	0,171
ЧКВ плановое	42 (52,5)	157 (46,7)	0,364
Плановое КШ	4 (5)	31 (9,3)	0,156
Неблагоприятные исходы в течение года наблюдения			
Смерть от ССЗ	5 (6,8)	7 (2,21)	0,046
Смерть от всех причин	12 (15,0)	29 (8,6)	0,087
Комбинированный показатель	33 (41,3)	120 (35,8)	0,365
ИМ	4 (5,6)	12 (4,3)	0,372
НС	17 (21,2)	79 (23,5)	0,656

**Таблица 4. Факторы, связанные с развитием неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у пациентов с ОКСбпST в сочетании с СД-2**

Фактор	Благоприятный исход ( $n=40$ )	Неблагоприятные исходы ( $n=33$ )	$p$	Значимый уровень	Чувствительность (%) / специфичность (%)	$p$
GRACE, баллы	98 (82,5; 122,5)	113 (98; 123)	0,028	100	72,7/57,5	0,01
ТИМ, мм	1,2 (1,1; 1,3)	1,22 (1,2; 1,35)	0,049	1,1	80,8/40	0,06
ФВЛЖ, %	60,5 (49,5; 63,5)	50,0 (45,0; 61,0)	0,076	<51	57,6/70	0,044
МФА	3 (7,5)	16 (48,5)	0,0001	—	—	—
ЭТ-1, фмоль/мл	0,59 (0,4; 1,12)	2,4 (1,3; 3,61)	0,025	0,87	53,3/63,6	0,036





Кривые дожития до неблагоприятных исходов, объединенных в комбинированный показатель, в течение года наблюдения в зависимости от наличия МФА (а;  $p=0,004$ ), снижения ФВ ЛЖ менее 51% (б;  $p=0,01$ ) и уровня ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл (в;  $p=0,022$ ) у больных СД-2, перенесших ОКСбпСТ.

## Обсуждение

В ходе настоящего исследования установлено, что наличие СД-2 ассоциировалось с более старшим возрастом, ожирением, наличием АГ, женским полом. Данные предикторы развития СД-2 хорошо изучены [15–19] и выявление их в когорте больных, перенесших ОКСбпСТ, вполне закономерно. В нашем исследовании пациенты с СД курили достоверно реже, чем пациенты с нормальным углеводным обменом, что обусловлено большим количеством некурящих женщин в группе больных с СД-2. Увеличение ТИМ наряду с определением лодыжечно-плечевого индекса и обнаружением атеросклеротических бляшек в сонных артериях ассоциировано с наличием СД-2 и в проведенных ранее исследованиях [20–22]. Обращает внимание, что в нашем исследовании пациенты с СД-2 характеризовались достоверно более высокими оценками 6-месячного риска развития смертельных исходов и ИМ по шкале GRACE по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. Это еще раз подтверждает, что больные СД представляют более тяжелую группу больных.

Анализ липидного состава крови продемонстрировал достоверные различия по уровням ЛПВП, ТГ и ИА в исследуемых группах пациентов. Известно, что при СД-2 развивается целый ряд нарушений липидного люмена. Метаанализ проспективных эпидемиологических исследований показал, что гипертриглицеридемия приобретает особое значение при высоком (более 5) ИА. В этом случае риск развития ОКС возрастает более чем в 2 раза по сравнению с таковым у лиц с нормальным уровнем ТГ [15]. Повышение уровня ТГ при незначительном повышении концентрации ЛПНП и пониженном уровне ХС ЛПВП характерно для СД-2. Помимо этого известно влияние СД на количество жировой ткани, липидный состав крови и ДЭ, приводящее к дестабилизации ИБС. Поэтому уровни ЭТ-1, sP-селектина, sE-селектина и sPЕСАМ были значительно выше в группе пациентов с СД-2 в нашем исследовании.

У пациентов с СД часто снижен резерв вазодилатации, что свидетельствует о связи между повышенным уровнем глюкозы в крови и нарушением функции эндотелия. Проведенные ранее исследования доказали участие вазоконстрикторной и адгезивной функции эндотелия в развитии ССО [14, 23]. ДЭ усиливается при воздействии на сосудистый эндотелий окисленных липопротеидов, гликозилированных продуктов, образующихся при СД. В процессах ДЭ важную роль играют эндотелины, которые являются наиболее мощными сосудосуживающими веществами. ЭТ-1 синтезируется эндотелиальными клетками и рассматривается как маркер дестабилизации атеросклеротической бляшки у больных СД-2. В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких активирует рецепторы на гладких мышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Кроме того, эндотелин обладает выраженной митогенной активностью в отношении клеток эндотелия и гладких мышечных клеток. Из многих других эффектов эндотелина следует отметить его способность вызывать экспрессию молекул адгезии. По данным некоторых исследований, гипергликемия влияет на протромботическое состояние, вызывая повышение агрегации тромбоцитов, увеличение тромбосана  $A_2$ , активности фактора Виллебранда и sP-

селектина [24]. Развитие ДЭ у больных с ОКС в свою очередь является сильным стимулом к усилению экспрессии селектинов и молекул адгезии на поверхности эндотелиальной клетки. Эти молекулы связываются с циркулирующими в крови клетками воспаления и способствуют их проникновению в межклеточное пространство [20].

В ходе работы показано, что пациенты с СД-2 подвергались процедуре КГ реже, чем пациенты без НУО, несмотря на достоверно более выраженное поражение коронарного русла. В то же время частота проведения реваскуляризирующих процедур достоверно не различалась у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия НУО. Введение в клиническую практику интервенционного лечения позволило улучшить госпитальные и отдаленные исходы, особенно при ОКС с подъемом сегмента ST, в том числе у пациентов с СД-2. В то же время даже в эпоху активного применения стентов с лекарственным покрытием СД-2 ассоциируется с повышенным риском развития ССО и смерти [25, 26]. СД-2 рассматривается как предиктор высокого риска развития ОКС и его осложнений, однако, как показали данные регистра, больным СД значительно реже проводится процедура визуализации коронарного русла, что, возможно, негативно влияло на показатели летальности от ССО в течение года наблюдения. С одной стороны, больные СД имеют высокий риск развития тяжелых ССО, с другой — реже имеют возможность качественного обследования коронарного русла, хотя доказано, что проведение чрескожных вмешательств на коронарных сосудах у больных СД и ОКС в большей степени улучшает прогноз, чем у больных без НУО [27].

Проведенный многофакторный анализ выявил факторы, в наибольшей степени влияющие на развитие смер-

тельных исходов, нефатальных ИМ и госпитализаций с НС: наличие МФА, снижение ФВ ЛЖ менее 51% и повышенный уровень ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл. В нашем исследовании критерием МФА являлось наличие стенозов более 50% в трех сосудистых бассейнах (коронарные артерии, брахиоцефальные и периферические артерии нижних конечностей). Неблагоприятная прогностическая роль МФА у больных СД-2 доказана в проведенных ранее исследованиях [28, 29]. Кроме того, повышенная вазоконстрикторная способность эндотелия наряду с ослабленной глобальной сократимостью миокарда также увеличивает вероятность развития неблагоприятных исходов. Таким образом, неотъемлемой частью в работе с больными СД-2 является использование препаратов, способных повлиять на указанные прогностически неблагоприятные факторы (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, вазодилататоры), а также полный отказ от курения.

## Заключение

В рамках регистрового исследования показано, что наличие СД-2 значительно увеличивает сердечно-сосудистую смертность в течение года после индексного ОКС, при этом пациенты данной категории реже направляются на КГ для оценки степени поражения коронарного русла. Наиболее прогностически значимыми факторами развития повторных ССО у больных СД-2 в течение года после перенесенного ОКС являются наличие МФА, снижение сократимости миокарда (ФВ ЛЖ менее 51%) и повышенная вазоспастическая функция эндотелия (уровень ЭТ-1 более 0,87 фмоль/мл).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики <http://www.gks.ru/>
2. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236
3. Feldman L, Steg PG, Amsallem M, Puymirat E, Sorbets E, Elbaz M, Ritz B, Hueber A, Cattani S, Piot C, Ferrières J, Simon T, Danchin N. FAST-MI investigators. Medically managed patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction have heterogeneous outcomes, based on performance of angiography and extent of coronary artery disease [Electronic resource] *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016. Available at: <http://acc.sagepub.com/content/early/2016/01/08/204872615626354> doi:10.1177/2048872615626354
4. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK — Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755-2764. doi:10.1093/eurheartj/ehq326
5. ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. *Eur Heart J*. 2014; 37(8):21-22. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
6. Terkelsen CJ. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2004;26:18-26. doi:10.1093/eurheartj/ehi002
7. Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Русских И.И., Колядко М.Г. Стратификация риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. *Лечебное дело*. 2013;6(34):31-37.
8. Майоров А.Ю. Конгресс IDF—2011: представлен новый алгоритм лечения больных с СД 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;1:2-4.
9. Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М. Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена. *Сердце*. 2012;1:5.
10. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Учасова Е.Г., Каретникова В.Н., Федорова Т.С. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;3(107):87-94.
11. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатова В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;1:4-10.
12. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Клинико-морфологические особенности, прогноз и тактика лечения



- острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа *Сахарный диабет*. 2013;2:36-42.
13. Какорин С.В., Шашкова Л.С., Мкртумян А.М. Острый коронарный синдром у пациентов с нарушениями углеводного обмена. *Сердце*. 2012;11(1):8-12.
  14. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Юхно Е.С., Нагирняк О.А., Хомякова Т.А., Барбараш О.Л. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2015;55(4):14-18. doi:10.18565/cardio.2015.4.14-18
  15. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010;170:1566-1575. doi:10.1001/archinternmed.2010.334
  16. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-69. doi:10.2337/diacare.26.1.61
  17. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1413-1418. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.039
  18. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;3(107):7-61.
  19. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 2011;20:348-354. doi:10.3109/08037051.2011.587288
  20. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2012;3(95):47-50.
  21. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2012;35:1731-1735. doi:10.2337/dc12-0178
  22. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:1158-1162. doi:10.2337/diacare.28.5.1158
  23. Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;14(1):172-176.
  24. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-1754. doi:10.1016/s0735-1097(02)02483-x
  25. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет: острые и хронические осложнения*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
  26. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236
  27. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой 6-й выпуск. Москва; 2013.
  28. Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Мультифокальный атеросклероз как фактор неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013;53(4):12-18. doi:10.18565/cardio.2015.11.24-30
  29. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Максеева О.А., Голикова А.А., Иванова Т.Б., Нагирняк О.А., Барбараш О.Л. Связь полиморфизмов локусов G-1082A и C-592A гена *IL10* с мультифокальным атеросклерозом у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая медицина*. 2015;93(11):28-34.

Поступила 25.04.2016