

□ Оригинальные научные публикации

Е. С. Смирнова¹, Н. П. Митьковская¹, Б. Б. Пискун²,
Ю. А. Сирош², Н. Б. Конончук^{1,2}, С. С. Галицкая^{1,3}

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ НА ФОНЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»²,
ГУ «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь³

В статье представлены результаты обследования 155 пациентов с гипергликемией в остром периоде инфаркта миокарда. Изучены структурно-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы и показатели гемостаза. Для пациентов с инфарктом миокарда и гипергликемией без нарушений углеводного обмена в анамнезе характерно течение заболевания на фоне прогностически неблагоприятных изменений показателей системы гемостаза, включающих более высокие значения фибриногена и Д-димеров. В группе пациентов с инфарктом миокарда и гипергликемией выявлена большая выраженность процессов раннего ремоделирования левого желудочка, установлены неблагоприятные корреляционные взаимоотношения повышения гемостатического потенциала крови со структурно-функциональными параметрами миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипергликемия.

**E. S. Smirnova, N. P. Mitkovskaya, B. B. Piskun,
Y. A. Sirosh, N. B. Kononchuk, S. S. Galitskaya**

CARDIOVASCULAR SYSTEM AND HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERGLYCEMIA AND MYOCARDIAL INFARCTION

Results of the examination of 155 patients with hyperglycemia and acute myocardial infarction are presented in the article. Structural and functional characteristics of cardiovascular system and hemostatis parameters were investigated. Hyperglycemia in case of myocardial infarction leads to prognostically unfavourable changes in hemostatis parameters including higher concentration of plasma fibrinogen and D-dimers. In patients with hyperglycemia and acute myocardial infarction we revealed more prominent early left ventricle remodeling and unfavourable association between hemostatis parameters and cardiovascular system parameters.

Key words: myocardial infarction, hyperglycemia.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности взрослого населения как экономически развитых, так и развивающихся стран. По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 47%. Инфаркт миокарда (ИМ) занимает особое положение в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы в связи с высокой летальностью. При этом в Республике Беларусь наблюдается тенденция к росту показателя общей заболеваемости ИМ [1]. Установлено, что даже через 10 лет риск повышенной смертности среди лиц, перенесших ИМ, в 3,5 раза выше, чем у лиц того же возраста без ИМ в анамнезе [2].

Повышение уровня глюкозы является широко распространенным признаком в остром периоде ИМ и наблюдается более чем у половины пациентов, независимо

от наличия сахарного диабета в анамнезе. Острый ИМ сопровождается высоким уровнем летальности, а в случае увеличения уровня глюкозы у пациентов с ИМ без сахарного диабета в анамнезе на 1 ммоль/л летальность повышается на 4% [7, 9]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что гипергликемия (ГГ) у пациентов с ИМ, даже в сравнении с другими используемыми методиками предсказания неблагоприятного исхода, является мощным и независимым прогностическим фактором летальности в раннем и отдаленном постинфарктном периоде [7–9]. Так, Angeli и соавт. [10] выполнили систематический обзор и метаанализ 24 проспективных исследований с целью изучения прогностического влияния гипергликемии на ближайшую и отдаленную летальность пациентов без сахарного диабета в анамнезе, которые были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома. В соответствии с резуль-

татами метаанализа, ГГ значительно увеличивала риск внутригоспитальной, 30-дневной и отдаленной летальности. Был сделан вывод о том, что у пациентов с ИМ без сахарного диабета в анамнезе, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, ГГ увеличивает риск летальности в ближайшем и отдаленном постинфарктном периодах. Поэтому изучение механизмов, объясняющих неблагоприятное влияние ГГ на течение и прогноз ИМ, является актуальным и имеет важное практическое значение ввиду возможности использования полученных результатов с целью усовершенствования лечебной и профилактической тактики у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить показатели системы гемостаза и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИМ и ГГ.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 155 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которые были доставлены в отделения интенсивной терапии и реанимации городских клинических больниц г. Минска. ИМ диагностировался на основании критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов (2000 г.). ГГ диагностировалась в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов при выявлении уровня глюкозы более 8,0 ммоль/л у пациентов, поступивших в 1-е сутки ИМ в отделение интенсивной терапии и реанимации [7].

Использовались следующие критерии исключения пациентов: ИМ и нарушения углеводного обмена в анамнезе; клапанные пороки сердца; некоронарогенные заболевания миокарда; перенесенное кардиохирургическое или интервенционное вмешательство; применение имплантируемых антиаритмических устройств, обеспечивающих постоянную кардиостимуляцию; острые инфекционные заболевания и обострение хронических воспалительных заболеваний, прогрессирующие заболевания печени и почек; онкологическая патология.

Указанные пациенты были разделены на 2 группы: 86 пациентов с ИМ и ГГ (исследуемая группа), 69 пациентов с ИМ без ГГ (группа сравнения).

Использовались клинические, антропометрические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы включало использование электрокардиографических методов, проведение селективной рентгенконтрастной коронароангиографии, ультразвукового исследования сердца. Ультразвуковое исследование сердца выполнялось с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц по стандартной методике. Исследование проводилось в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском. Проводилось определение следующих показателей: конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры полости левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖс, ЗСЛЖд) и межжелудочковой перегородки (МЖПс, МЖПд) в систолу и диастолу, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракция выброса ЛЖ (ФВ) в М-(Teichholz) и В-модальном (Simpson) режиме. Для оценки локальной сократимости миокарда согласно рекомендациям Американского общества кардиологов использовалось условное деление ле-

вого желудочка на 16 сегментов. Сократимость каждого сегмента оценивалась в баллах: 1 – сократительная способность сохранена, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез.

Лабораторное исследование включало проведение общеклинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, определение кардиоспецифических ферментов в динамике. Исследование системы гемостаза включало оценку уровня тромбоцитов, концентрации фибриногена в плазме крови, Д-димеров, величину активированного частичного тромбопластинового времени плазмы крови (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса (ПТИ). С целью определения уровня Д-димеров использовался набор TECHNOZYM D-Dimer ELISA фирмы Technoclone GmbH (Австрия), который предназначен для определения концентрации Д-димеров в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 10.0, Excel. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. В случае несоответствия распределения признака закону нормального распределения в исследуемых группах применялся критерий Манна-Уитни. При сравнении независимых выборок по качественным признакам проводилась оценка различия между группами с применением точного критерия Фишера, теста χ^2 . Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий в сравниваемых группах при анализе основных факторов сердечно-сосудистого риска не установлено (таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатель	ИМ и ГГ, (n = 86)	ИМ без ГГ, (n = 69)
Возраст, лет; Me (25–75%)	64 (54–73)	60 (53–67)
Мужской пол, % (n)	76 (65)	82 (56)
Курение, % (n)	38 (33)	35 (24)
АГ, % (n)	94 (81)	87 (60)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	19 (16)	16 (11)
ИМТ, кг/м ² ; Me (25–75%)	28 (26–32)	27 (25–30)

Примечание. Статистически значимые различия при сравнении с группой пациентов с ИМ без ГГ не выявлены; $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам исследований была продемонстрирована связь между гипергликемией и протромбогенным состоянием. У крыс с острой гипергликемией наблюдалась более низкая активность тканевого активатора плазминогена и более высокий уровень ингибитора активации плазминогена. Селективная гипергликемия, которая была моделирована в течение 24 часов, приводила к увеличению прокоагулянтной активности тканевого фактора. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа гипергликемия (но не эугликемия) была связана с усилением агрегации тромбоцитов и более высокой активностью тромбосана А2 и фактора Виллебранда. Результаты проведенных исследований, включавших здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом, свидетельствуют о способности острой гипергликемии вызы-

Оригинальные научные публикации

вать уменьшение периода полувыведения фибриногена и повышение агрегации тромбоцитов, что приводит к увеличению уровня фибринопептида А, протромбиновых фрагментов и фактора VII (все приведенные феномены указывают на активацию протромботических факторов) [5, 7, 9]. В исследовании *Derosa* и соавт. уровень фибриногена был выше в группе пациентов с острым коронарным синдромом с сахарным диабетом по сравнению с группой с острым коронарным синдромом без сахарного диабета [4]. В настоящее время весьма актуальным является изучение того, способна ли острая гипергликемия при ИМ оказывать влияние на систему гемостаза. В ходе настоящего исследования изучены основные показатели коагулограммы, характеризующие свертывающую систему крови, состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Выявлены достоверно более высокие уровни фибриногена в группе пациентов с ИМ и ГГ, чем в группе сравнения (таблица 2). В исследовании *Sorrola G.* и соавт. [6] на основании многофакторного анализа было выявлено, что уровни фибриногена плазмы крови при госпитализации у пациентов с ИМ характеризовались независимой связью с летальностью.

Таблица 2. Показатели коагулограммы пациентов исследуемых групп

Показатель	ИМ и ГГ, Ме (25–75%)	ИМ без ГГ, Ме (25–75%)
Тромбоциты, л ⁻¹	214 (185–260)×10 ⁹	207 (164–248)×10 ⁹
АЧТВ, сек	32,3 (24,4–76,9)	39,5 (28,2–76,3)
ПВ, сек	14,6 (13,9–15,8)	14,9 (14,0–16,2)
ПТИ	0,92 (0,8–1,05)	0,89 (0,73–0,98)
Фибриноген, г/л	4,2 (3,5–5,1)*	3,5 (2,9–4,1)

Примечание. * – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИМ без ГГ при $p < 0,001$.

Д-димеры являются продуктами деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином и отражают активацию фибринолиза, которому предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина, что характеризует интенсивность внутрисосудистой гемокоагуляции. Выявлены достоверно более высокие уровни Д-димеров в группе пациентов с ИМ и ГГ, чем в группе сравнения (рисунок). Паниным А. В. и соавт. установлено, что повышение уровня Д-димеров у пациентов с острым коронарным синдромом ассоции-

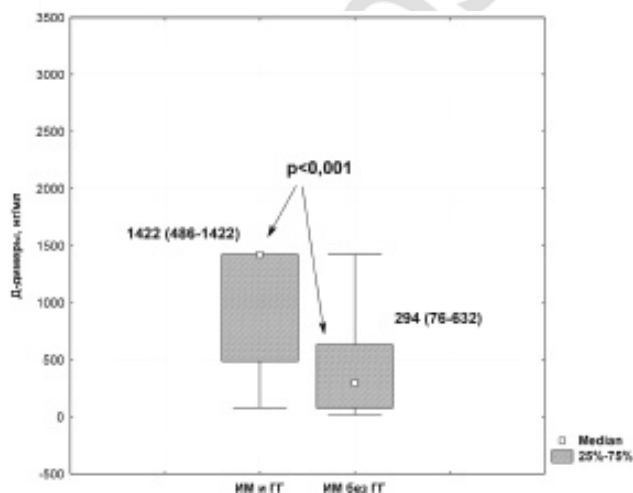


Рисунок. Значения Д-димеров в исследуемых группах

руется с последующим возникновением эпизодов нестабильной стенокардии, ИМ, инсульта и летальностью от сердечно-сосудистых причин [3].

По результатам эхокардиографии в группе пациентов с ИМ и ГГ установлены достоверно более низкие значения ФВ, более высокие значения КСР и КСО ЛЖ по сравнению с группой пациентов с ИМ без ГГ (таблица 3).

Таблица 3. Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа с ИМ и ГГ	Группа с ИМ без ГГ
КДР, см, $M \pm m$	5,4 ± 0,1	5,4 ± 0,08
КСР, см, $M \pm m$	3,9 ± 0,1*	3,6 ± 0,07
КДО, мл, $M \pm m$	147,1 ± 8,6	135,2 ± 8,9
КСО, мл, Ме (25–75%)	68 (54–88)*	50 (40–56)
ФВ ЛЖ, %, $M \pm m$	52 ± 1,1**	59 ± 1,6

Примечание. * – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИМ без ГГ при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,001$.

Оценивались также индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ), представляющий собой отношение общего числа баллов к количеству визуализированных сегментов, и суммарная сократимость пораженных сегментов (ССПС), представляющая собой сумму баллов сегментов с нарушенной сократимостью. Получены более высокие значения представленных выше расчетных показателей в исследуемой группе по сравнению с группой пациентов с ИМ без ГГ (таблица 4). При проведении корреляционного анализа установлено наличие обратной взаимосвязи умеренной силы между значениями Д-димеров и ФВ ЛЖ ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Также установлено наличие прямой умеренной взаимосвязи между значениями рассматриваемого показателя и ИЛСМ ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Таблица 4. Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа с ИМ и ГГ	Группа с ИМ без ГГ
ИЛСМ, Ме (25–75%)	1,31 (1,25–1,5)*	1,19 (1,125–1,25)
ССПС, Ме (25–75%)	10 (8–16)*	6 (4–8)

Примечание. * – достоверность различия показателей при сравнении с группой ИМ без ГГ при $p < 0,001$.

Для пациентов с ИМ и ГГ характерно течение заболевания на фоне прогностически неблагоприятных особенностей системы гемостаза, включающих более высокие значения фибриногена и Д-димеров, что отражает усиление гемокоагуляционного потенциала крови. На основании данных, полученных в ходе исследования, можно заключить, что у пациентов с ИМ и ГГ процессы раннего ремоделирования ЛЖ характеризовались большими размерами полости ЛЖ, более выраженной систолической дисфункцией и более выраженным нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ. Отрицательная прогностическая значимость изменений показателей гемостаза, а также установленные неблагоприятные корреляционные взаимоотношения повышения гемостатического потенциала крови со структурно-функциональными параметрами миокарда обуславливают необходимость коррекции выявленных нарушений у пациентов с ИМ и ГГ.

Литература

1. Достижения кардиологической службы Республики Беларусь / А. Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 4. – С. 8–21.
2. Кузьменко, А. Т. Введение / А. Т. Кузьменко, В. С. Камышников // Лабораторная диагностика острого инфаркта миокарда: учеб. пособие / А. Т. Кузьменко, В. С. Камышников. – М., 2009. – С. 3–5.
3. Прогностическое значение повышенного уровня D-димера плазмы крови у больных острым коронарным синдромом / Панина А. В. [и др.] // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2013. – Vol. 3, № 6. – P. 954.
4. Comparisson between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome / G. Derosa [et al.] // Heart Vessels. – 2007. – Vol. 22. – P. 361–370.
5. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand / V. Vaidyula [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55, № 1. – P. 202–208.

Оригинальные научные публикации

6. Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study / Coppola G. [et al.] // Ital Heart J. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 315–322.
7. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Deedwania [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1610–1619.
8. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial / Planer D [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 167, № 6. – P. 2572–2579.
9. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction / Stuart W. Zarich [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. e436–e439.
10. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis / F. Angeli [et al.] // Current Diabetes Review. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 102–110.

Поступила 5.06.2015 г.