



Наталья Владимировна Казанцева — доц., канд. мед. наук, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград.  
E-mail: NKazantseva@kantiana.ru

Мария Андреевна Белецкая — асп., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград.  
E-mail: mariyabel@bk.ru

#### About the authors

Prof. Vladimir Izranov, Head of the Department of Fundamental Medicine, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.  
E-mail: VIzranov@kantiana.ru

Dr. Natalia Kazantseva, Ass. Prof., I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.  
E-mail: NKazantseva@kantiana.ru

Maria Beletskaya, PhD student, Department of Fundamental Medicine, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad.  
E-mail: mariyabel@bk.ru

УДК 616.127-065.8-009.72:616.153.455-008.61

### В. А. Королев

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*У больных с острым коронарным синдромом наблюдается гипергликемия, которая представлена повышенными уровнями гликемии плазмы натощак и гликированного гемоглобина. Обнаружено, что повышение уровня гликированного гемоглобина сопровождалось нарастанием содержания триглицеридов и общего холестерина сыворотки крови. При этом гликированный гемоглобин особенно выраженно коррелировал с показателями жирового обмена — общим холестерином сыворотки, липопротеидами высокой плотности, липопротеидами низкой плотности и триглицеридами. В то же время уровень гликированного гемоглобина в основном находился в значениях 7–8%, что соответствовало цифрам систолического артериального давления 140–160 мм рт. ст. и индекса массы тела 30 кг/м<sup>2</sup>, общего холестерина сыворотки крови 6,0–6,5 ммоль/л и фракции выброса 30–40%. Сделан вывод, что развивающаяся гипергликемия у больных с ОКС ассоциирована как с факторами риска ОКС, так и с проявлением и прогнозом данной патологии.*

*In patients with acute coronary syndrome, hyperglycemia is observed, which is represented by elevated fasting plasma glycemia and glycated hemoglobin levels. It was found that an increase in the level of glycated hemoglobin was accompanied by an increase in the level of triglycerides, total serum cholesterol. At the same time, glycated hemoglobin correlated especially with the parameters of fat metabolism — total serum cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins and triglycerides. At the same time, the level of*



*glycated hemoglobin mainly stayed in the values of 7–8 %, which corresponded to the figures of systolic blood pressure of 140–160 mm Hg; and a body mass index of 30 kg /m<sup>2</sup>, total blood serum cholesterol 6.0–6.5 mmol /l and an ejection fraction of 30–40 %. The article concluded that developing hyperglycemia in patients with ACS is associated with both risk factors of ACS, and with the manifestation and prognosis of this pathology.*

**Ключевые слова:** гипергликемия, острый коронарный синдром, патологический гемоглобин.

**Key words:** hyperglycemia, acute coronary syndrome, pathological hemoglobin.

## Введение

65

Гипергликемия (Гпг) выявляется у 25–60 % больных осложненным течением инфаркта миокарда (ИМ). Показано, что от 25 до 70 % пациентов с впервые выявленной Гпг на фоне острого коронарного синдрома (ОКС) имеют различные нарушения углеводного обмена (диабет или предиабет). Гпг на фоне ОКС является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых событий и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак в отношении госпитальной летальности в течение первого года наблюдений [3]. У пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией в группе с дисгликемией отмечено увеличение смертности по сравнению с больными с нормогликемией [20]. Интенсивная медикаментозная терапия и изменение образа жизни, составляющие оптимальную медицинскую терапию [10], становятся необходимыми для вторичной профилактики серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий после острого коронарного синдрома. Наряду с повышением уровня общего холестерина сыворотки крови (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), увеличением индекса массы тела (ИМТ) выше 24,9 кг/м<sup>2</sup>, возрастом старше 75 лет, повышением цифр артериального давления более 130/80 мм рт. ст. гипергликемия, особенно повышение уровня HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 %, являлась наиболее существенным фактором в риске развития сердечных и цереброваскулярных событий [18].

Цель настоящей работы – оценить Гпг по уровням гликемии плазмы натощак (ГПН) и ГликоHb у больных с ОКС.

## Материалы и методы

Обследовано 29 больных с ОКС, среди которых 17 женщин и 12 мужчин в возрасте от 50 до 90 лет. У больных были следующие патологии: ОКС без элевации сегмента S-T, преимущественно с нестабильной стенокардией, – 7 человек, ОКС и тромбоз легочной артерии – 2, гипертонический криз, осложненный ОКС, – 8. Для определения уровня глюкозы крови применяли глюкозогексокиназный метод, для выявления общего холестерина сыворотки и липопротеидов высокой и низкой плотности использовали иммуноферментные методы [6]. Уровень ГликоHb определяли иммунохимическим методом [12]. Всем



больным также проводили электрокардиографию (ЭКГ), мониторирование ЭКГ, эхокардиографию на аппарате *General Electric LCD*. Выполняли также коронароангиографию с применением контраста «Ультравист» в течение 6 часов от развития ОКС. Больные получали кардиотропную терапию, включающую двойную антитромбическую терапию, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ *Statistica 8.0 (StatSoft, США)*, программного обеспечения *SPSS17*. Применяли подсчет средней арифметической, ее ошибки, стандартного отклонения, распределение констант. Кроме того, использовали факторный анализ, оценку которого проводили по изучению факторной нагрузки на основе пяти факторов:

- 1 – показатели углеводного обмена – ГПН и ГликоНб;
- 2 – показатели контроля липидного обмена – ОХС, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды (Тригл);
- 3 – показатели контроля артериального давления (АД) – систолическое (АДсист) и диастолическое (АДдиаст);
- 4 – креатинин крови и С-реактивный белок;
- 5 – ИМТ и фракция выброса (ФВ).

### Результаты и их обсуждение

У обследованных больных с ОКС обнаружено изменение основных параметров. Так, отмечалось повышение уровней ГПН ( $6,96 \pm 0,49$  ммоль/л), ГликоНб ( $7,47 \pm 0,24$  %), цифр АДсист ( $142 \pm 3,18$  мм рт. ст.). При этом выявлен повышенный ИМТ ( $30,38 \pm 0,83$  кг/м<sup>2</sup>). У некоторых больных была снижена ФВ (табл. 1).

Таблица 1

#### Значения основных клинико-биохимических и инструментальных показателей у больных с острым коронарным синдромом

Показатель	Количество больных	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя арифметическая	Ошибка средней арифметической	Стандартное отклонение
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	29	4,55	15,01	6,9590	0,4869	2,6221
Гликированный гемоглобин, %	21	5,80	9,60	7,4667	0,2408	1,1033
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	29	3,35	7,56	5,0755	0,2359	1,2702
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	26	0,47	1,78	1,1200	0,2152	0,3169
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	26	1,53	5,68	3,2515	0,2180	1,1117
Триглицериды, ммоль/л	25	0,98	11,30	2,2720	0,4164	2,0820



Показатель	Количество больных	Минимальное значение	Максимальное значение	Средняя арифметическая	Ошибка средней арифметической	Стандартное отклонение
Креатинин крови, мкмоль/л	27	53,70	124,50	88,4556	3,3608	17,4632
С-реактивный белок	7	0,90	169,90	27,0429	23,8175	63,0152
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	29	105,00	170,00	142,7586	3,1835	17,1436
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	28	60,00	110,00	85,3571	2,3278	12,3175
Фракция выброса левого желудочка, %	23	25,00	68,00	53,9130	2,2728	10,9000
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26	22,27	37,66	30,3835	0,8236	4,1993

На рисунке 1 представлены данные распределения основных клинико-биохимических показателей углеводного, жирового, азотистого обмена, контроля артериального давления относительно уровней ГликоНв.

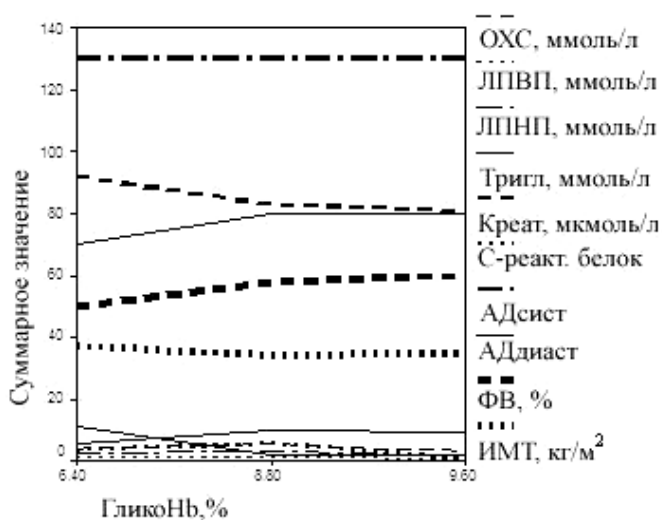


Рис. 1. Параллелизм клинико-биохимических и инструментальных показателей у больных с ОКС

Как видно из рисунка, повышение уровня ГликоНв сопровождалось незначительным нарастанием ОХС – до уровня ГликоНв 8,80 %, а затем незначительным снижением, небольшим увеличением АДдиаст, уровня Тригл, незначительным увеличением ФВ. Фактически не изменялись по отношению к уровню ГликоНв значения ИМТ, систолического АД.



Нами обнаружено, что первый показатель, а именно уровень ГПН, был более всего связан с фактором 1, а именно с показателями, которые отражают состояние углеводного обмена (табл. 2). Кроме того, уровень ГПН существенно коррелирует с фактором 2, отражающим состояние жирового обмена, и фактором 3, отражающим контроль АД. Уровень ГликоНв особенно выражено коррелировал с фактором 2 – показателями жирового обмена: ОХС, ЛПВП и ЛПНП, Тригл. Обнаружена также корреляционная связь ГликоНв с фактором 1, то есть с показателями углеводного обмена, фактором 3 – показателями контроля АД и фактором 5 – данными инструментальных исследований (ИМТ и ФВ). ОХС наиболее выражено был связан с показателями углеводного обмена, то есть с уровнем ГликоНв; также обнаружена корреляционная связь с фактором 4 – маркерами почечной недостаточности и воспаления, креатининов крови и С-реактивным белком, а соответственно, и фактором 5 – ИМТ и ФВ. ЛПВП наиболее выражено были связаны с фактором 5 – с ИМТ и ФВ. В то же время ЛПНП наиболее существенно коррелировали с фактором 1 – показателями углеводного обмена, а также с факторами 3 и 4. Следует отметить корреляционную связь маркера воспаления С-реактивного белка с фактором 1, а именно с ГПН и уровнем ГликоНв. Показатели контроля АД (АДсист и АДдиаст) наиболее существенно были связаны с факторами 1, 2 и 4, то есть с показателями углеводного и жирового обмена, а также с маркерами почечной функции (креатинин) и воспаления (С-реактивный белок). ФВ наиболее существенно была связана с показателями углеводного обмена, а ИМТ – с показателями азотистого обмена и воспаления, а также цифрами АД.

Таблица 2

## Оценка факторной нагрузки у больных ОКС

Показатель	Фактор				
	1	2	3	4	5
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	0,69	0,45	0,26	-0,13	0,06
Гликированный гемоглобин, %	0,39	0,68	0,28	-0,36	0,27
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	0,65	-0,63	-0,0003	0,28	0,13
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	-0,13	-0,37	-0,62	-0,27	0,13
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,74	-0,49	0,24	0,24	0,05
Триглицериды, ммоль/л	-0,19	-0,19	0,29	0,54	0,43
Креатинин крови, мкмоль/л	-0,1	-0,065	0,5	0,19	-0,72
С-реактивный белок	0,4	0,002	0,48	-0,09	0,18
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	0,31	0,51	-0,5	0,48	-0,08
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	0,58	0,37	-0,5	0,4	-0,09
Фракция выброса левого желудочка, %	0,43	-0,26	-0,02	-0,41	-0,04
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	-0,61	0,27	0,38	0,35	0,45



При изучении взаимосвязи основных показателей обследуемых больных нами обнаружено, что увеличение содержания ГликоНб сопровождалось ростом уровня ОХС, а показатель АДсист практически не изменялся. При этом увеличение содержания ГликоНб соответствовало снижению ФВ и нарастанию ИМТ (рис. 2).

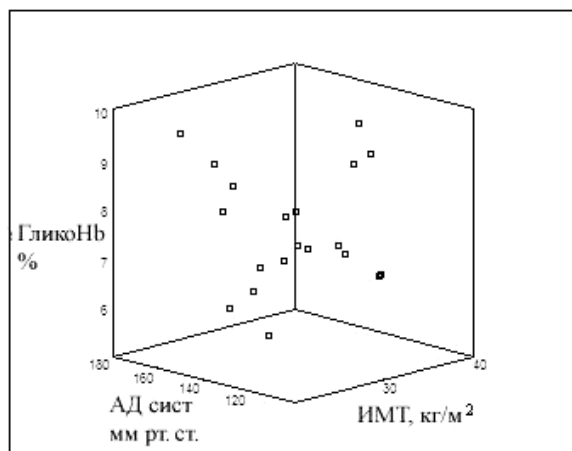


Рис. 2. Соотношение уровней ГликоНб, АДсист и ИМТ у больных с ОКС

При сопоставлении различных показателей нами обнаружено, что уровень ГликоНб варьировал в основном в значениях 7–8 %, что соответствовало цифрам АДсист 140–160 мм рт. ст., ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup>, ОХС 6,0–6,5 ммоль/л и ФВ 30–40 % (рис. 3).

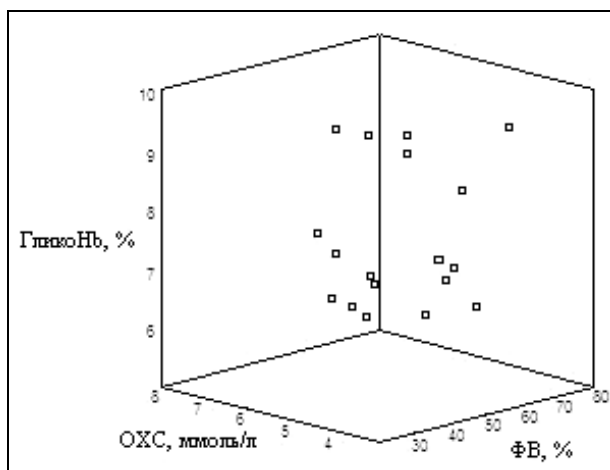


Рис. 3. Соотношение уровней ГликоНб, ОХС и ФВ у больных с ОКС

При этом изменение уровня ГликоНб несколько напоминало распределение ОХС, ЛПВП и ЛПНП, АДсист, АДдиаст, ФВ и ИМТ (рис. 4).

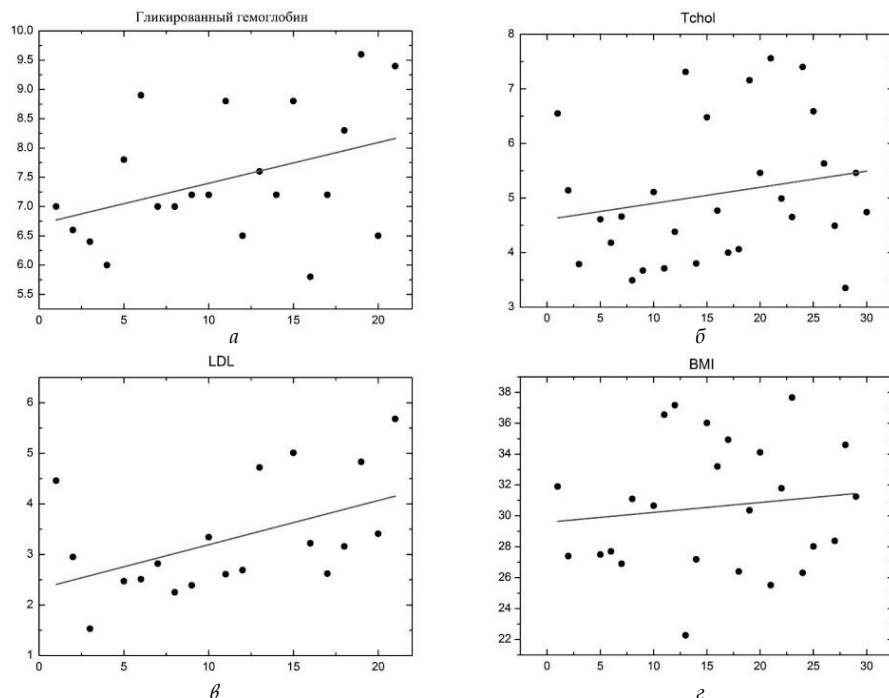


Рис. 4. Распределение основных клинических показателей у больных ОКС:

$a$  – распределение гликированного гемоглобина;  
 $\bar{b}$  – распределение общего холестерина сыворотки;  $\bar{b}$  – распределение  
липопротеидов низкой плотности;  $\bar{z}$  – распределение индекса массы тела

При десятилетнем обследовании 1,94 миллиона больных с инфарктом с элевацией и без элевации сегмента S-T обнаружено, что 17,1 % (120568 человек) имели сахарный диабет; 26,7 % больных (187875) умерли. При этом у больных инфарктом миокарда смертность была выше, чем в отсутствии диабета (35,8 и 25,3 % соответственно). Сделан вывод, что коморбидность инфаркта миокарда и сахарного диабета существенно повышают смертность в длительный период времени [9].

Механизмы влияния Гпг на исход заболевания могут быть различными. В основе неблагоприятного прогноза у пациентов с Гпг лежит нарушение микрососудистой циркуляции в миокарде, которое приводит к увеличению зоны инфаркта и замедляет восстановление миокарда после ишемического повреждения [14].

Нарушения углеводного обмена диагностируются у 97,7 % пациентов с впервые выявленной Гпг на фоне ОКС: на госпитальном этапе у 92,2 % пациентов и через 6 месяцев после перенесенного коронарного события у 5,5 % пациентов, у которых была нормогликемия при выписке из стационара. Среди выявленных нарушений углеводного обмена у 80 % пациентов диагностировался сахарный диабет. У обследованных больных отмечалось стойкое повышение уровня ГликоНб, ГПН, что является причиной образования активных форм кислорода, особенно



реакционного радикала  $\text{OH}\cdot$ , который обладает основным повреждающим действием в клетке [1] и может разрывать любую С-Н- и С-С-связь [2; 7; 8]. При наличии серьезного дисбаланса продукции свободных радикалов и ослабления антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс, приводящий к дальнейшей деструкции на клеточном, тканевом и организменном уровнях [4; 5; 13]. Проявляется нарастающий окислительный стресс развитием ангиопатий коронарных артерий, что становится причиной прогрессирования ИБС и возникновения ОКС.

Доказано, что ежемесячное определение уровня ГликоНб лучше выявляет кардиоваскулярный риск, чем традиционный (1 раз в 120 дней) контроль ГликоНб [17]. ГликоНб выше 7% считается существенным предиктором кардиоваскулярного риска, что может иметь первостепенное диагностическое значение у вновь обследуемых больных.

Выраженность Гпг у больных с нарушениями углеводного обмена и ОКС коррелирует с обширностью поражения миокарда (71,7% — трансмуральный ИМ), наличием осложненного течения ИМ (60,7%) и ассоциирована с повышенным риском госпитальной и годовой летальности ( $r_s = 0,475$ ,  $p < 0,002$ ) [3].

Результаты анализа 15 когортных исследований, из которых только в 4 сообщалось о средних концентрациях глюкозы у больных с различными исходами ИМ, показали, что на момент госпитализации средний уровень глюкозы был выше у умерших больных по сравнению с пациентами с благоприятным исходом [11].

Больные, у которых развивались сердечная недостаточность (СН) или кардиогенный шок, при поступлении имели более высокий уровень гликемии (выше 10 ммоль/л) по сравнению с теми, у кого СН не развивалась. В исследованиях, проведенных авторами работы [19], показано, что среди 1664 пациентов с впервые выявленной гипергликемией на фоне ОКС прогноз в отношении госпитальной и годовой летальности был в 2 раза хуже, чем у пациентов с сахарным диабетом (СД) второго типа [19].

В исследовании DIGAMI указывается на значительное повышение долгосрочной летальности у пациентов с СД второго типа с очень высокими концентрациями глюкозы крови при поступлении. Так, среди больных, у которых при поступлении уровень глюкозы в цельной крови превышал 16,5 ммоль/л, риск смерти был в 2 раза выше в сравнении с пациентами, чей уровень гликемии находился в пределах 13–16 ммоль/л. Значительное увеличение годовой летальности (до 44%) наблюдали в группе пациентов с показателем глюкозы крови при поступлении более 11 ммоль/л [15].

В наших исследованиях параллелизм Гпг, отображенный в основном уровнем ГликоНб, существенно ассоциировался с показателями креатинина крови, ЛПНП, АДдиаст и ИМТ. Эти корреляции повышают случаи летального исхода, сердечной недостаточности и дисфункции желудочка [16].





## Заключение

Таким образом, у больных с ОКС развивающаяся Гпг, выражающаяся в первую очередь повышением уровня ГликоНб, а также ГПН, ассоциирована как с факторами риска, так и с проявлением и прогнозом данной патологии.

## Список литературы

1. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Антиоксиданты в лечении и профилактике сахарного диабета // Сахарный диабет. 2001. №1. С. 47–52.
2. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6, №12. С. 13–19.
3. Голицына Т. Ю. Нарушения углеводного обмена у больных с острым коронарным синдромом : дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
4. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. Биологические и патофизиологические аспекты. М., 2001.
5. Лапшина Л. А. и др. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Укр. мед. часопис. 2009. Т. 29. С. 1–5.
6. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие. М., 2010.
7. Конторщикова К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Н. Новгород, 2000.
8. Щербатюк Т. Г. Свободнорадикальные процессы и их коррекция у животных с экспериментальными опухолями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород, 2003.
9. Alabas O. A., Hall M., Dondo T. B. et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study // J. Epidemiol Community Health. 2016. Jun 15.
10. Boden W. E., O'Rourke R. A., Teo K. K. et al. Optimal medical with and without PCI for stable coronary disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 1503–1516.
11. Capes S. E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H. C. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview // Lancet. 2000. Vol. 355, №9206. P. 773–778.
12. Gens S., Omer B., Avcan-Ustyol E. Evaluation of turbidimetric immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycated hemoglobin determination // J. Clin. Lab. Anal. 2012. Vol. 26. P. 481–485.
13. Johansen J. S., Harris A. K., Richly D. J., Erqui A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice // Cardiovasc. Diabetol. 2005. Vol. 29, №1. P. 5.
14. Kim S. H., Pork K. W., Kim Y. S. et al. Effects of acute hyperglycemia on endothelium-dependent vasodilatation in patients with diabetes mellitus or impaired glucose metabolism // Endothelium. 2003. Vol. 10, №2. P. 65–70.
15. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L. Glycometabolic state at Admission: important Risk Marker of mortality in conventionally Treated Patients with Diabetes Mellitus and Acute Myocardial infarction. Long-term Results From the Diabetes and insulin – Glucose infusion Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 2626–2632.



16. *Modenesi R.D., Pena F.M., Faria C.A. et al.* Influence on prognosis and prevalence of stress hyperglycemia in a cohort of patients with acute coronary syndrome // *Rev. Bras. Terintensiva*. 2012. Vol. 24. P. 352–356.

17. *Nichols G.A., Rosales A.G., Perrin N.A., Fortmann S.P.* The Association Between Different A1C-Based Measures of Glycemia and Risk of Cardiovascular Disease Hospitalization // *Diabetes Care*. 2013. Aug. 29.

18. *Noguchi K., Sakakibara M., Asakawa N. et al.* PASIFIC investigators // *Circ. J.* 2016. Vol. 19.

19. *Wahab N.N., Cowden E.A., Pearce N.* Is blood glucose and independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? // *J. AM. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, №10. P. 1748–1754.

20. *Yang S.W., Zhou Y.J., Tian X.F.* Association of dysglycemia and all-cause mortality across the spectrum of coronary artery disease // *Mayo Clin Proc.* 2013. Vol. 88(9). P. 930–941.

### Об авторе

Виталий Александрович Королев — д-р мед. наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Севастополя «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова».

E-mail: korolew71@yandex.ru

### About the author

Prof. Vitaliy Korolev, Sevastopol city hospital №1 named after N.I. Pirogov, Russia.

E-mail: korolew71@yandex.ru