

Беляева Н. Г., Стронгин Л. Г.

Прогностическое значение нарушений углеводного обмена у пациентов с Острым коронарным синдромом и Сахарным диабетом 2 типа

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения российской Федерации, г. Нижний Новгород

Beliaeva N. G., Strongin L. G.

The prognostic value of glycemic changers in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus

Резюме

Гипергликемия является наиболее характерным проявлением сахарного диабета, значение которого показано во многих исследованиях. Однако, однозначного мнения, является ли гипергликемия фактором риска развития осложнений Острого коронарного синдрома (ОКС) или всего лишь индикатором остроты процесса, до сих пор не существует. В обзоре проанализирована роль нарушений углеводного обмена, в возникновении неблагоприятных событий у пациентов с ОКС и Сахарным диабетом 2 типа. Проведена оценка влияния различных вариантов гликемического контроля на результаты лечения с использованием новейших методов, у больных, с сочетанной патологией на примере российских и международных исследований, проведенных за последние 5 лет.

Ключевые слова: Острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, гликемический контроль

Summary

Hyperglycemia is common for patients with type 2 diabetes mellitus. But it is still largely unknown if hyperglycemia is a multifactorial risk factor, associated with increased risk of mortality or represents only the activity of the process in patients with acute coronary syndrome (ACS). The variability of glycemic changes and prognostic value in patients with ACS and type 2 diabetes mellitus were analyzed in review. Although the potential cardiovascular benefits and safety of different variants of glycemic control for novel strategies of treatment were established on base of international studies, which were performed during the last 5 years.

Keywords: Acute coronary syndrome, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, glycemic control

Роль гипергликемии при ИМ у пациентов с СД 2 типа

Гипергликемия у пациентов с инфарктом миокарда развивается у 25-50 % пациентов, являясь, весьма распространенным явлением [1,2,3,4]. Однако однозначного мнения, является ли гипергликемия фактором риска развития осложнений инфаркта миокарда или всего лишь индикатором остроты процесса, до сих пор не существует [1,2]. Основными причинами гипергликемии являются: сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, а так-же стрессорная гипергликемия, возникающая у 40% пациентов, независимо от пола и возраста [1,2,3].

Гипергликемия является наиболее характерным проявлением СД, значение которого, как фактора риска показано во многих исследованиях. Роль этого потенциально управляемого фактора, естественно привлекает самое пристальное внимание [1,2,5,6,7,8].

В Корее в течение четырех лет, проводилось иссле-

дование, включавшее 12625 пациентов с острым инфарктом миокарда, средний возраст которых составил 64,0 ± 12,6 года. Из них 4367 больных страдали СД 2 типа, а у 8228 этот заболевание диагностировано не было. Внутригоспитальная смертность ожидаемо была выше в группе пациентов с СД 2 типа (5,0% против 3,4%, $p < 0,001$). Интересен тот факт, что пациенты с гипергликемией, но без диабета, смертность имели более высокую, по сравнению с пациентами с СД 2 типа (17,4% против 7,2%, $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что гипергликемия сама по себе, является более сильным неблагоприятным фактором, нежели наличие СД, обуславливая нежелательный прогноз пациентов. Кроме того, было показано, что в группе с гипергликемией, но без СД 2 типа, даже такие осложнения, как кардиогенный шок ($p < 0,001$), ОНМК ($p = 0,012$), атриовентрикулярные блокады ($p < 0,001$) и желудочковая тахикардия ($p = 0,007$) наблюдались чаще, нежели чем у пациентов с СД 2 типа. Согласно выводам

данного исследования, неблагоприятное влияние стрессорной гипергликемии может превосходить даже влияние СД 2 типа [2].

С другой стороны, исследование, проведенное в Израиле не доказало негативной роли стрессорной гипергликемии у пациентов без СД 2 типа, находящихся в критических состояниях [9].

Некоторые исследователи пошли дальше, пытаются установить, какой из уровней гликемии является наиболее прогностически неблагоприятным, избрав для этого пациентов с наиболее серьезным осложнением ИМ - кардиогенным шоком. Больные были разделены на 5 групп: в первую, входили пациенты с уровнем глюкозы при поступлении менее 4 ммоль/л (2%), во вторую с результатами от 4 до 7, 9 ммоль/л (26%), в третью, с незначительной гипергликемией были набраны пациенты, с уровнями от 8 до 11,9 ммоль/л (27%), в четвертую от 12 до 15,9 ммоль/л (19%) и последнюю пятую, составили пациенты с тяжелой гипергликемией и показателями гликемии более 16 ммоль/л (25%). Исследователи доказали, что тяжелая гипергликемия пациентов пятой группы, сопровождавшаяся лейкоцитозом, гиперлактатемией и более низким уровнем рН, по сравнению со всеми другими группами пациентов ($p < 0,001$). Внутригоспитальная смертность была самой высокой в первой группе пациентов с гипогликемией (60%) и в пятой группе, с наиболее высокими показателями уровней глюкозы крови (56%), ($p < 0,01$). Тяжелая гипергликемия, также как и гипогликемия являлись независимым фактором риска внутригоспитальной летальности ($p = 0,02$). А значит, в лечении данной группы пациентов необходимо избегать как гипогликемий, так и выраженных гипергликемий [6].

Группой пациентов с кардиогенным шоком заинтересовались и в исследовании Balloon Pump in Cardiogenic Shock II, которое со всей очевидностью показало, что пациенты, уровни глюкозы которых при поступлении были более 11,5 ммоль/л имели более высокую 30 - дневную летальность и смертность в течении года, ($p=0,011$), причем вне зависимости от того, страдали ли они СД 2 типа или нет [10].

Значительное количество исследователей показывают неблагоприятную роль гипергликемии при проведении хирургической ревазуляризации у пациентов с ОКС [11-18].

В небольшом польском исследовании с участием 336 пациентов, в возрасте ($60,4 \pm 11,5$ лет), изучалось влияние гипергликемии на прогноз пациентов после ЧКВ. СД 2 был диагностирован у 58,2% пациентов, при этом у 17% пациентов глюкоза крови при поступлении превышала 11,1 ммоль/л. Ученые доказали, что уровень гликемии свыше 8,75 ммоль/л при поступлении являлся причиной повышения летальности в течение первых 180 дней после ИМ, ($p = 0,033$) [11].

В Российском исследовании, в течение 10 лет также проводилось изучение влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). В исследование были набра-

ны более 1000 больных: В основную группу включили пациентов с уровнем гликемии более 7,77 ммоль/л. В группу сравнения вошло 579 пациентов с уровнем гликемии менее 7,77 ммоль/л. Оказалось, что смертность у пациентов с гипергликемией выше, чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы крови (6,5 и 2,6% соответственно; $p=0,002$). Основные неблагоприятные кардиальные исходы, включающие смерть, рецидив инфаркта и тромбоз стента, чаще определялись у пациентов с гипергликемией (7,6 и 4,3%; $p=0,020$). В исследовании было выявлено, что у пациентов с гипергликемией смертность была статистически значимо выше (6,7 и 2,6%; $p=0,011$), по сравнению с группой пациентов с нормальными показателями глюкозы крови. В связи с этим, был сделан вывод, что гипергликемия у пациентов с ОИМпST, даже при проведении ЧКВ сопровождается развитием основных неблагоприятных кардиальных исходов, являясь независимым предиктором смерти на госпитальном этапе [12].

Роль гликозилированного гемоглобина, как прогностического фактора у пациентов с Сахарным диабетом 2 типа и ОКС

Гликозилированный гемоглобин HbA1C, представляет собой результат медленной неферментативной реакции между гемоглобином А и глюкозой. Скорость гликозилирования определяется средним уровнем глюкозы, который существует на протяжении всей жизни эритроцита (120 суток). Поэтому этот показатель характеризует среднее содержание глюкозы в крови на протяжении 3 месяцев. Уровень гликемического контроля может играть решающую роль в возникновении тяжелых осложнений у пациентов с СД, несколько исследований фокусируются на гликозилированном гемоглобине, как факторе риска, развития осложнений, у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Данное исследование, проведенное в Китае поставило своей целью изучение влияния гликемического уровня у пациентов с СД и ИМ без подъема сегмента, с полной окклюзией одной из коронарных артерий, которым было проведено ЧКВ, и влияние уровня гликозилированного гемоглобина на прогноз. В исследование было включено 202 пациента. Конечными точками были выбраны: кардиогенный шок, ишемический ОНМК, массивное кровотечение, а также смерть. Уровень гликозилированного гемоглобина изучался при поступлении, а также на шестой и на двадцать первой неделе после выписки. Наблюдение за пациентами продолжалось 2,5 года. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $62,4 \pm 11,8$, из них, 76% были мужчинами. ИМ в анамнезе, низкая фракция выброса, а также высокий уровень гликозилированного гемоглобина, являлись независимыми факторами неблагоприятного исхода в течение 2, 5 лет ($p=0,023$). Причем высокий уровень гликозилированного гемоглобина при поступлении ассоциировался с развитием неблагоприятных событий уже в период госпитализации. ($p=0,036$) [19].

Уровень гликозилированного гемоглобина, как фактора, определяющий риск возникновения таких осложнений как повторный ИМ, острая левожелудочковая недо-

статочность, смертность, был изучен у 628 пациентов с острым инфарктом миокарда. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 2 лет. Было показано влияние уровня гликозилированного гемоглобина на выраженность и количество стенозов, как в группе больных страдающих СД 2 типа ($p=0,04$), так и в группе пациентов без него ($p=0,03$). Однако влияние этого показателя на долгосрочный прогноз и развитие осложнений в этом исследовании доказано не было [20].

Коллатеральный кровоток является альтернативным источником питания ишемизированного миокарда, уменьшая зону повреждения при ИМ, тем самым улучшая выживаемость. В одном из наблюдений, была изучена возможность влияния уровня HbA1C на степень развития коллатерального кровотока. В исследование было включено 300 пациентов, в возрасте $70,1 \pm 11,9$ лет, большая часть которых ($n=239$) страдали СД 2 типа. Пациенты были разделены на 3 группы: в первую вошли больные с недостаточным развитием коллатералей, ($n=171$), в группу сравнения - с хорошо развитым коллатеральным кровотоком ($n=68$). Исследование не показало влияния уровня гликозилированного гемоглобина на развитие коллатералей, ($p=0,22$). Однако было доказано, что стеноз более 75% в левой верхней нисходящей коронарной артерии чаще сопровождается хорошо развитым коллатеральным кровотоком, в не зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа ($p=0,01$), [21].

Другие исследователи напротив, утверждают, что маркеры кардиальной дисфункции в большей степени, нежели метаболической определяют выживаемость в группе пациентов с СД 2 типа, перенесших ОКС [9].

В двухлетнем наблюдении за 7226 пациентами было доказано, что к факторам, оказывающим неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов в критических состояниях относятся: возраст пациентов, частота сердечных сокращений, уровень гемоглобина при поступлении, предыдущие ЧКВ, инфаркт миокарда в анамнез, в то время, как уровень гликозилированного гемоглобина, как фактора определяющего прогноз пациентов имеет меньшую прогностическую ценность [9].

Механизмы, определяющие глюкозотоксичность при ОКС

Доказано, что гипергликемия приводит к дополнительной метаболической, структурной и функциональной перестройке сердечно-сосудистой системы при ОКС, угнетая адаптационные механизмы [22]. Повышение уровня гликемии может индуцировать электро-физиологические изменения миокарда, благоприятствующие возникновению фатальных аритмий. Это согласуется с данными, свидетельствующими, что гипергликемия вызывает удлинение интервала QT, даже у пациентов, не страдающих СД [23,24]. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в сердечно-сосудистой патологии, являясь характерной чертой перенесенного ИМ. Было доказано, что гипергликемия ухудшает функцию эндотелия, приводя к микроциркуляторной дисфункции и расширению зоны некрозов кардиомиоцитов. Это обусловлено

сокращением высвобождения оксида азота и увеличением выработки супероксида в эндотелии и ускоренной пролиферацией гладкомышечных клеток в сосудистой стенке и их миграции [25]. Кроме того, было доказано, что гипергликемия блокирует феномен ишемического преколлагинообразования. У пациентов с ОКС отмечается более выраженное ремоделирование сердечной мышцы [26]. Следствием острой гипергликемии является также нарушения гомеостаза за счет повышения активности тромбоцитов, их усиленной агрегации и адгезии. Механизм, посредством которых острая гипергликемия реализует свои неблагоприятные воздействия, во многом реализуется через производство свободных радикалов. Гипергликемия приводит к снижению антиоксидантной активности сыворотки и увеличению маркеров окислительного стресса. В конечном счете, окислительный стресс приводит к разрыву атеросклеротической бляшки и активации эндотелиального апоптоза [27].

Несмотря на всю очевидность значимости данной проблемы, в условиях реальной клинической практики контроль гликемии у лиц с острым коронарным синдромом в палатах интенсивной терапии не является приоритетным и зачастую уходит на второй план.

Гипогликемия, как фактор определяющий прогноз пациентов с СД 2 типа при ОКС

Критерии диагностики гипогликемии в разных странах существенно отличаются. Согласно критериям Американской диабетической ассоциации, для верификации гипогликемии является уровень менее 3,9 ммоль/л. Рекомендации Европейского медицинского агентства предлагают в качестве критерия гипогликемии уровень менее 3 ммоль/л. Согласно Национальным алгоритмам специализированной помощи больным под гипогликемией понимают уровень глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптомов [28,29]. При этом подчеркивается, что мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать уже при уровне глюкозы плазмы менее 3,9 ммоль/л. Обоснованием выбора данного показателя является то, что при нем начинает активироваться система нейрогуморального ответа, кроме того данный уровень является порогом, после преодоления которого дальнейшее снижение уровня глюкозы формирует нарушенный контррегуляторный ответ на гипогликемические состояния. Ввиду того, что такой уровень гликемии является выше, чем порог у здоровых людей и у лиц с хорошей компенсацией СД 2 типа, данный показатель обеспечивает необходимый запас времени, в течении которого проводятся манипуляции по предотвращению усугубления состояния пациента и недопущению гипогликемической комы [30,31].

Известно, что гипогликемия стимулирует симпатно-адреналовую систему, приводит к активации прокоагулянтных и проаритмогенных факторов, а также усугубляет нарушение функции эндотелия. Гипогликемия запускает каскад нейрогуморальных реакций с

высвобождением катехоламинов и глюкокортикоидов надпочечниками, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, повышению АД, к увеличению сократительной способности миокарда левого желудочка, увеличивая минутный объем, приводя к повышению потребности миокарда в кислороде, усугубляя уже имеющуюся у пациентов с СД 2 типа и ИБС ишемию миокарда. Снижение синтеза оксида азота эндотелиоцитами и нарушением способности артериол и артерий к дилатации значительно увеличивают риск развития ИМ у больных с СД 2 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [30,31,32,33,34].

В Китае было проведено исследование, в которое было включено 164 пациента, с ИМ с подъемом сегмента ST, не страдающих СД 2 типа, которым проводилось ЧКВ. В течение трех суток больным одновременно проводилось холтеровское мониторирование и мониторирование уровня гликемии с помощью CGMS. В течении наблюдения у пациентов было выявлено 280 эпизодов гипогликемий, в 50 случаях они сопровождались также ишемическими изменениями, ($p=0,01$), в то время как ни гипергликемии ни нормогликемии не имели схожей корреляции, кроме того гипогликемические эпизоды сопровождались достоверно частыми желудочковыми нарушениями ритма, как экстрасистолиями, так и желудочковой тахикардией, чего не встречалось в группах с гипергликемией и нормальным уровнем глюкозы крови [33].

В моделях на животных также было доказано, что гипогликемия увеличивает зону инфарктирования как у животных с СД, так и без него ($p < 0,01$) [34].

К опосредованным механизмам негативного влияния гипогликемии на развития ИМ относятся активация факторов воспаления, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок, что не только способствует прогрессированию атеросклероза артерий, но и может дестабилизировать состояние атеросклеротической бляшки, способствуя тем самым возникновению тромбозов и тромбозомболий артерий различной локализации [30,31,35].

Другой причиной повышенной летальности у больных ИБС и СД 2 типа является высокий риск развития фатальных нарушений ритма сердца у пациентов, перенесших тяжелую гипогликемию. Основными механизмами аритмогенеза на фоне гипогликемии считается совокупное влияние таких факторов, как ишемия миокарда, снижения уровня калия в крови и кардиомиоцитах, а также вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатических влияний. Патогенетическое значение повышенной эктопической активности миокарда как фактора риска внезапной смерти подтверждает выявленное в ряде исследований удлинение у больных СД 2 типа на фоне гипогликемии интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), что является общепризнанным предиктором развития фатальных аритмий [36,37,38,39,40].

В немецком исследовании с участием 119 здоровых добровольцев в возрасте $47,5 \pm 13,4$ лет, изучалось влияние индуцированной с помощью инсулина гипогликемии 0,1-0,25 МЕ/кг на изменения ЭКГ. Было выявлено,

что гипогликемия сопровождается удлинением интервала QT, вызывает гипокалиемию, стимулирует симпатическую активность, что может провоцировать возникновение желудочковых аритмий [36].

В турецкое исследование были включены 275 пациентов с СД 2 типа. Исследование продемонстрировало, что не только гипогликемия, но и повышение вариабельности гликемии сопровождается удлинением и даже депрессией сегмента QT, которые наблюдались у 21% пациентов с нарушением вариабельности ($p < 0,05$) [38].

В исследовании, проведенном в США было доказано появление такой жизнеугрожающей аритмии, как пируэтная тахикардия (torsades de pointes) на фоне тяжелой гипогликемии) [39].

Вместе с тем доказательная база для окончательного признания гипогликемии, как основного фактора повышенной летальности больных ИБС и СД 2 не является безусловной. Поддержание уровней гликемии в пределах целевых показателей у пациентов с ИБС и особенно в критических состояниях является труднодостижимой целью. Важность ее обусловлена опасностью развития гипергликемии, и ее неблагоприятных событий. В тоже время, чем ближе гликемический контроль к нормальным значениям, тем выше риск гипогликемии, с которой также связано ухудшение прогнозов пациентов. Важной задачей эндокринологии является разработка возможностей коррекции гипергликемии одинаково безопасных и эффективных.

В исследовании, проводившемся в Бельгии, в тридцати пяти отделениях неотложной терапии разных госпиталей, были включены пациенты с гипергликемией, которым проводилась инсулинотерапия. Больные были разделены в 2 группы, в одной уровень гликемии контролировался каждые 5-15 минут, в другой - осуществлялся рутинный гликемический контроль. Было доказано, что в группе постоянного контроля количество гликемий было статистически меньше, по сравнению с группой традиционного контроля ($0,4\% \pm 0,9\%$ против $1,6\% \pm 3,4\%$; $p < 0,05$) [41].

В Японии было проведено исследование, в котором наблюдение за каждым пациентом с СД составило 7 лет, в течение этого периода больным осуществлялся гликемический контроль, и оценивалось его влияние на возникновение макрососудистых осложнений. Интересно, что исследование проводилось на пациентах, у которых не было в анамнезе никаких макрососудистых осложнений. Оказалось, что в группе больных с наиболее жестким контролем ($HbA1c < 6\%$) в течении первых пяти лет наблюдения не было отмечено возникновения ни ОНМК ни ИБС. Однако, с возрастом уровня гликозилированного гемоглобина, возрастало и количество макрососудистых осложнений. Так, при уровне $HbA1c < 6\%$ в течении 7 лет наблюдения только у 4,5% пациентов возникли макрососудистые осложнения, при уровне $HbA1c$ от 6 до 7% - риск возникновения составил 6,0%; в интервале от 7% до 8% - риск составил 7,2%; а при уровне $HbA1$ более 8% риск получился - 10,7%. Кроме того, исследователи доказали, что длительность СД и уровень гликози-

лированного гемоглобина являются факторами риска возникновения ИБС, в то время как на риск возникновения ОНМК эти факторы влияния не оказывают [42].

Контроль гликемии у пациентов с ОКС и сахарным диабетом

Гипергликемия при ОКС является значимым и независимым предиктором отсроченной смертности у больных СД 2 типа. В то же время существует мнение о наличии U-образной зависимости между смертностью при ОКС и уровнями гликемии, которая выявляется при анализе широкого спектра гликемии, а также оценки гипогликемии [10,11,15,41]. Более того, при хорошем контроле показателей углеводного обмена прогноз у больных СД 2 типа может быть улучшен до уровня прогноза больных даже без нарушения толерантности к глюкозе [10,11,15,41]. Эти факты обосновали принципиальность тщательного контроля глюкозы крови при лечении ОКС.

Точные целевые уровни гликемии при ОКС остаются предметом дискуссий. АНА (American Heart Association) рекомендует считать целевыми уровнями гликемию от 5,0-7,8 ммоль/л при условии, что достижение таковых значений не чревато развитием гипогликемии (уровень доказательности C) [29]. ADA (American Diabetic Association) предлагает в качестве целевого диапазон гликемии 7,8-10 ммоль/л с уровнем доказательности (A) [43,47]. ESC и EASD в совместных рекомендациях по ведению диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний [44] указывают, что жесткий контроль гликемии с помощью инсулинотерапии показан преимущественно критическим пациентам и при кардиоваскулярном хирургическом вмешательстве. Эксперты отмечают, что сложно установить единый нижний порог гликемии из-за того, что у разных пациентов этот показатель может существенно различаться. Например, смещение порога уровня глюкозы плазмы крови к более низким значениям происходит у больных, перенесших недавно повторные эпизоды гипогликемии. Напротив, смещение порога глюкозы плазмы крови к более высоким значениям отмечается у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа и редкими эпизодами гипогликемий. По – этому, в качестве целевых уровней гликемии предлагаются более высокие значения, что связано с риском гипогликемий и их доказанным негативным влиянием на кардиологический прогноз при использовании инсулина или секретагогов.

В соответствии с принятыми на настоящий момент алгоритмами, уровень гликемии должен находиться в пределах 6,5-7,8 ммоль/л [28,48-49]. При этом делается оговорка, что при наличии медицинских, организационных или социальных факторов, препятствующих достижению указанных значений, допускается периодическое повышение гликемии до уровней 10 ммоль/л.

Оптимальным способом достижения целевых гликемических диапазонов является непрерывная инфузия инсулина, на фоне ежечасного контроля уровней глюкозы плазмы.

Больные СД с ОИМ, находящиеся в сознании, гемодинамики стабильные, при сохранении способности к

самостоятельному приему пищи, могут оставаться на подкованном, интенсифицированном введении, при условии, поддержания целевых уровней глюкозы крови и низких рисках возникновения гипогликемических состояний [28].

У пациентов с СД 2-го типа, при уровне гликемии стабильно ниже 11 ммоль/л, а также при низком риске смерти от ИМ (согласно прогностическим шкалам оценки риска при ОКС: шкала TIMI II — для ОИМ с подъемом ST, шкалы TIMI I, GRACE — для ОИМ без подъема ST) у больных с СД 2-го типа возможен пероральный прием сахароснижающих препаратов сульфанилмочевины или глинидов, при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. При этом бигуаниды и тиазолидиндионы должны быть немедленно отменены [28,44-46].

Метформин противопоказан любым больным СД 2 типа с острым коронарным синдромом из-за вероятности развития лактатацидоза вследствие имеющейся тканевой гипоксии и недостаточно изученного влияния на ранние клинические исходы ОИМ, его следует отменять за 48 часов до момента проведения коронарографии, а также на 48 часов после ее применения [28,47].

Показаниями для инсулинотерапии у больных СД и ОКС являются [8,29,47, 50].

- СД 1 типа
- Гипергликемия при поступлении стойко выше 10 ммоль/л
- Диабетический кетоацидоз
- Гипергликемическая гиперомолярная кома
- Терапия высокими дозами стероидов
- Парентеральное питание
- Общее тяжелое или критическое состояние
- Кардиогенный шок, выраженная застойная сердечная недостаточность, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотония, тяжелые нарушения сердечного ритма
- Любая степень нарушения сознания
- Периперационный период, в том числе предстоящая в ближайшие часы хирургическая реваскуляризация коронарных артерий.

Заключение

Накопленные данные эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований со всей очевидностью показали ассоциацию высокой гипергликемии при поступлении и неблагоприятного прогноза ОКС, а также подтвердили данные о негативном воздействии гипогликемии как на риск развития инфаркта миокарда, так и на возникновение прогностически неблагоприятных аритмий, как основных причин смерти у больных СД 2., поставив на повестку дня проблему контроля гипергликемии у пациентов с Сахарным диабетом 2 типа.

Хотя известно, что достижение компенсации углеводного обмена улучшает исходы ИМ у больных СД, общепринятый целевой диапазон гликемии у больных с ОКС окончательно не определен, что требует дополнительных исследований в группе пациентов с ОКС и СД 2 типа.■

Беляева Н. Г., - к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения российской Федерации, г. Нижний Новгород, Стронгин Л. Г.-д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения российской Федерации, г. Нижний Новгород, Автор, ответственный за переписку — Беляева Наталья Геннадьевна, 603087, Нижний Новгород, ул. Композитора Касьянова 5-20. Телефон +79101276777 E-mail: beliaeva_ng@mail.ru

Литература:

1. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47: 185-202.
2. Kim EJ, Jeong MH, Kim JH, Ahn TH, Seung KB, Oh DJ. Clinical impact of admission hyperglycemia on in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients. *Int J Cardiol.* 2017; 236: 9-15.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галустьян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19: 104-112.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017; 20: 1-13.
5. Chia DB, Wong LY, Liu DYK. Predictive factors of developing type 2 diabetes mellitus, Acute Myocardial Infarction and stroke in a cohort with Impaired Fasting Glucose in Singapore. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 132: 59-67.
6. Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J, Cardoso J, Mebazaa A, Køber L, et al. The association of admission blood glucose level with the clinical picture and prognosis in cardiogenic shock—results from the CardShock Study. *Int J Cardiol.* 2017; 226: 48-52.
7. Savonitto S, Morici N, Nozza A, Cosentino F, Perrone Filardi P, Murena E, Morocutti G, Ferri M, Cavallini C, Eijkemans MJ, Stähli BE, Schrieks IC, Toyama T, Lambers Heerspink HJ, Malmberg K, Schwartz GG, Lincoff AM, Ryden L, Tardif JC, Grobbee DE. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15: 1-14.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). *Сахарный диабет.* 2018; 14: 3-72.
9. Kozyrman L, Brotfain E, Erblat A, Kovalenko I, Reina YY, Bichovsky Y, Borer A, Friger M, Frenkel A, Klein M. The impact of the blood glucose levels of non-diabetic critically ill patients on their clinical outcome. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018; 50: 1-20.
10. Abdin A, Pöss J, Fuernau G, Ouarrak T, Desch S, Eitel I, de Waha S, Zeymer U, Böhm M, Thiele H. Revision: prognostic impact of baseline glucose levels in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock—a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Clin Res Cardiol.* 2018; 8: 6-78.
11. Kalińczuk L, Zieliński K, Pregowski J, Przyłuski J, Karcz M, Bekta P, Ciszewski M, Dzielińska Z, Witkowski A, Demkow M. Higher admission glycaemia independently of diagnosed or unrecognised diabetes mellitus is a risk factor for failed myocardial tissue reperfusion and higher mortality after primary angioplasty. *Kardiologia Pol.* 2018; 76: 3-594.
12. Бессонов И.С., Кузнецов В. А., Потолинская, И. П. Зырянов, С. С. Сапожников Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST DOI. *Терапевтический архив.* 2017; 89: 9-25.
13. Golikov AP, Berns SA, Stryuk RI, Shmidt EA, Golikova AA, Barbarash OL. 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). *Ter Arkh.* 2017; 89: 3-65.
14. Kloner RA, Dai W, Hale SL. No-Reflow Phenomenon. A New Target for Therapy of Acute Myocardial Infarction Independent of Myocardial Infarct Size. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018; 23: 3-273.
15. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J.* 2017; 3: 58-475.
16. Wang L, Qian X, Wang M, Tang X, Ao H. Which factor is the most effective one in metabolic Syndrome on the outcomes after coronary artery bypass graft surgery? A cohort study of 5 Years. *J Cardiothorac Surg.* 2018; 4: 13-1.
17. Wang R, Mei B, Liao X, Lu X, Yan L, Lin M, Zhong Y, Chen Y, You T. Determination of risk factors affecting the in-hospital prognosis of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Disord.* 2017; 12: 6-17 Li HR, Hsu CP, Sung SH, Shih CC, Lin SJ, Chan WL, Wu CH, Lu TM. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Diabetic Nephropathy and Left Main Coronary Artery Disease. *Acta Cardiol Sin.* 2017; 33: 2-119.
18. Xing Z, Zhang L, Liu Z, He P, Yang Y, Wulasihan

- M. Prognostic value of glucose metabolism for non-ST-segment elevation infarction patients with diabetes mellitus and single concomitant chronic total occlusion following primary percutaneous coronary intervention. Medicine. 2017; 96:45-836.*
20. She J, Deng Y, Wu Y, Xia Y, Li H, Liang X, Shi R, Yuan Z. Hemoglobin A1c is associated with severity of coronary artery stenosis but not with long term clinical outcomes in diabetic and nondiabetic patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;8:7-97.
 21. Cheng G, Mahmoudi H, Chokshi B, Fernandez M, Kazemi V, Lamaa N. The relationship between fasting blood glucose variability and coronary artery collateral formation in type 2 diabetes patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2017; 28:6-486.
 22. Olariu E, Pooley N, Danel A, Miret M, Preiser JC. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS One.* 2018; 6:4-13.
 23. Su JB, Yang XH, Zhang XL, Cai HL, Huang HY, Zhao LH, Xu F, Chen T, Cheng XB, Wang XQ, Lu Y. The association of long-term glycaemic variability versus sustained chronic hyperglycaemia with heart rate-corrected QT interval in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2017; 28: 3-12.
 24. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, Dobric M, Trenell MI, Lalic N, Seferovic PM, Jakovljevic DG. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016; 53:5-773.
 25. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis.* 2018;25:5-119.
 26. Rezabakhsh A, Montazersaheb S, Nabat E, Hassanpour M, Montaseri A, Malekinejad H, Movassaghpour AA, Rahbarghazi R, Garjani A. Effect of hydroxychloroquine on oxidative/nitrosative status and angiogenesis in endothelial cells under high glucose condition. *Bioimpacts.* 2017; 7: 4-219.
 27. Smolková B, Bonassi S, Buociková V, Dušinská M, Horská A, Kuba D, Džupinková Z, Rašlová K, Gašparovič J, Sliž I, Ceppi M, Vohnout B, Wsólová L, Volkovová K. Genetic determinants of quantitative traits associated with cardiovascular disease risk. *Mutat Res.* 2015; 778: 18-25.
 28. Дедов Н.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2017; 13: 3- 72.
 29. Wsólová L. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. 2017; 40: 1-93.
 30. Yale JF, Paty B. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2018; 42: 104-108.
 31. Bloomgarden Z, Einhorn D, Handelsman Y, Misra A, Zonszein J, Grunberger G, Jellinger PS, Garber AJ. Diabetes Guidelines Turn Back the Clock. Conflating Good HbA1c with Hypoglycemia. *J Diabetes.* 2018; 14: 1-56.
 32. Lash RW, Lucas DO, Illes J. Preventing Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 5: 6-10.
 33. Zhang JW, Zhou YJ. Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 26:5-16.
 34. Pælestik KB, Jespersen NR, Jensen RV, Johnsen J, Bøtker HE, Kristiansen SB. Effects of hypoglycemia on myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury and preconditioning in hearts from rats with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 9: 2-148.
 35. Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2018; 42:2-104.
 36. Kacheva S, Karges B, Göller K, Marx N, Mischke K, Karges W. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;12: 165-172.
 37. Chow E, Bernjak A, Walkinshaw E, Lubina-Solomon A, Freeman J, Macdonald IA, Sheridan PJ, Heller SR. Cardiac Autonomic Regulation and Repolarization During Acute Experimental Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2017; 66:5-1322.
 38. Sertbas Y, Ozdemir A, Sertbas M, Dayan A, Sancak S, Uyan C. The Effect of Glucose Variability on QTc Duration and Dispersion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2017; 33:1-22.
 39. H, Shah K, Ali I, Kumar S, Zakaria K.A. Case of Hypoglycemia-induced QT Prolongation Leading to Torsade de Pointes and a Review of Pathophysiological Mechanisms. *Clin Pract.* 2017; 15: 7-960.
 40. Graham B, Burrage L, Lai YC, Scaglia F, Miyake C, Yang Y. Related Metabolic Encephalopathy and Arrhythmias. *Lalani SR. GeneReviews.* 2018; 25: 6-67.
 41. Preiser JC, Lheureux O, Thoost A, Brimiouille S, Goldstein J, Vincent JL. Near-Continuous Glucose Monitoring Makes Glycemic Control Safer in ICU Patients. *Crit Care Med.* 2018;19: 3-34.
 42. Kimura T, Kaneto H, Kanda-Kimura Y, Shimoda M, Kamei S, Anno T, Kawasaki F, Hashiramoto M, Matsuki M, Mune T, Kaku K. Seven-year Observational Study on the Association between Glycemic Control and the New Onset of Macroangiopathy in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes. *Intern Med.* 2016; 55: 11-141.
 43. Reboussin DM et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation European Heart Journal. 2017; 20: 1-66.
 44. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME. Systematic review for the 2017 ACC/AHA Focused Update Guideline for the Management of Heart Failure. *Am Coll Cardiol.* 2017; 28: 4-56.

45. 45. Новикова Е.С., Комаров А.Л., Гуськова Е.В. Достаточно ли шкалы SYNTAX для оценки риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Атеротромбоз*. 2017; 1:4- 80.
46. 46. Baeza-Román A, de Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, Carrillo-López A. Predictive power of the grace score in population with diabetes. *Int J Cardiol*. 2017; 248:7-76.
47. 47. Kirkwood M, Cefalo WT, Barkins G., Boulton A. *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care*. 2017; 40:1-120.
48. 48. Gajos G. *Diabetes and cardiovascular disease: from new mechanisms to new therapies*. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 29: 6-128.
49. 49. Li PI, Wang JN, Guo HR. A long-term quality-of-care score for predicting the occurrence of macrovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 ;24:3-139.
50. 50. Velasco-Contreras ME. Evolution of the type 2 diabetes mellitus epidemic in insured population at the IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016; 6:3- 54.