

Смирнова Е.С., Митьковская Н.П.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Smirnova E., Mitkovskaya N.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

# Прогнозирование риска развития сахарного диабета у пациентов с острым инфарктом миокарда

Prediction of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction

---

## Резюме

В ходе исследования проанализированы некоторые клинико-лабораторные, инструментальные характеристики у пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена в анамнезе, с острым инфарктом миокарда, осложненным стрессовой гипергликемией. Выделены факторы, влияющие на развитие сахарного диабета у данной категории пациентов на этапе стационарного лечения. К ним относятся: уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$ , С-пептида и индекс массы тела. Полученные результаты использованы при разработке математической модели прогнозирования вероятности развития сахарного диабета у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным развитием стрессовой гипергликемии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, гипергликемия, сахарный диабет.

---

## Abstract

We analyzed several clinical, laboratory and instrumental findings in patients without previous carbohydrate metabolism disorders, who suffered from acute myocardial infarction with stress hyperglycemia. There were defined the following factors that influence the development of diabetes mellitus: the level of tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-peptid and body mass index. These predictors were used for creation of mathematical model, which can predict diabetes mellitus in patients without previous carbohydrate metabolism disorders, who suffered from acute myocardial infarction with stress hyperglycemia.

**Keywords:** myocardial infarction, hyperglycemia, diabetes mellitus

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальность изучения острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST обусловлена распространенностью заболевания, высокими показателями летальности и инвалидизации пациентов, снижением качества жизни. В соответствии с данными

Европейской статистической службы по сердечно-сосудистым заболеваниям у половины всех умерших от болезней системы кровообращения причиной смерти является ишемическая болезнь сердца, которая обуславливает почти 2 млн смертей жителей Европы ежегодно. В Республике Беларусь инфаркт миокарда занимает особое положение в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы в связи с высокой летальностью [1, 2].

В последнее время большое внимание уделяется нарушениям углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с ОКС. Проведенные в течение последних лет клинические исследования продемонстрировали, что развитие гипергликемии у пациентов с различными патологическими состояниями, требующими оказания интенсивной терапии и реанимации, ухудшает течение и прогноз заболевания.

Острый инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается высоким уровнем летальности, а гипергликемия, развивающаяся у таких пациентов, в 3 раза увеличивает данный показатель. В остром периоде ИМ увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л ассоциировано с повышением летальности на 4% у пациентов без сахарного диабета (СД) в анамнезе [3–8].

В последнее время огромный интерес вызывают ранние нарушения углеводного обмена у пациентов с ИМ, так как их неблагоприятное прогностическое значение сопоставимо с таковым при СД 2-го типа, наличие которого приводит к удвоению риска смерти в раннем постинфарктном периоде. Высокая летальность у пациентов с СД, госпитализированных с ОКС, установлена во многих исследованиях и составляет 7–18% в первые 30 дней, 15–34% в течение 1 года и около 43% в течение 5 лет. Сочетание СД и ИМ в анамнезе увеличивает риск внезапной сердечной смерти до 45% в течение 7 лет. Частота повторного ИМ, инсульта и смерти в течение 1 года после острого инфаркта миокарда сопоставима в группах пациентов с впервые выявленным СД и при наличии данного заболевания в анамнезе [9–11].

Таким образом, одной из серьезных проблем при ИМ является стрессовая гипергликемия (СГ), выявление которой на фоне ИМ значительно повышает риск неблагоприятных исходов. Развитие СД у пациентов, перенесших острый ИМ с подъемом сегмента ST со стрессовой гипергликемией, является прогностически значимым фактором сердечно-сосудистого риска и неблагоприятного клинического исхода в постинфарктном периоде. В связи с этим важным аспектом представляется оценка вероятности развития СД у пациентов со стрессом ИМ, осложненным развитием СГ, для оптимизации ведения данной категории пациентов.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать метод оценки риска развития сахарного диабета у пациентов с острым инфарктом миокарда с развитием стрессовой гипергликемии и оценить частоту развития осложнений в зависимости от достигнутых уровней гликемии в остром периоде заболевания у данной категории лиц.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена в анамнезе, с острым ИМ с подъемом сегмента ST и развитием СГ.

ИМ диагностировали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов [12]. СГ диагностировалась в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов при выявлении уровня глюкозы более 8,0 ммоль/л у пациентов, поступивших в первые сутки с ИМ в отделение интенсивной терапии и реанимации [5].

В исследовании использовались клинические, антропометрические, инструментальные, лабораторные и статистические методы.

Пациентам проводилось измерение антропометрических показателей (определение роста и веса). Для выявления нарушений жирового обмена использовалось вычисление индекса массы тела (ИМТ). Проводился расчет значения ИМТ (индекса Кетле) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес (кг)}}{\text{Рост}^2 \text{ (м)}} , \quad (1)$$

Лабораторные методы исследования включали определение уровня лептина в первые сутки инфаркта миокарда, концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и С-пептида в конце острого периода заболевания. Уровни ФНО- $\alpha$ , лептина и С-пептида определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов DRG International, Inc., США.

С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на развитие СД у пациентов с ИМ, осложненным развитием СГ, проведен многофакторный (регрессионный) анализ полученных данных с включением в модель наиболее значимых признаков. При проведении регрессионного анализа была применена логит-модель, поскольку зависимая переменная является по своей природе бинарной величиной. Логит-преобразование позволяло перейти к интервалу  $[-\% - +\%]$ , вследствие чего возрастала чувствительность к изменению комбинаций, сочетаний разнообразных прогностических признаков. В логит-модели это достигалось применением регрессионного уравнения:

$$Y = \frac{\exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}{1 + \exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)} , \quad (2)$$

где Y- натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события, отражал вероятность принадлежности объекта к одной из двух групп;

exp – математическая константа, равная 2,71828;

$b_{0-n}$  – коэффициенты переменных, рассчитанные по логистической регрессии;

$X_{1-n}$  – значения независимых переменных.

На первом этапе исследовали матрицу корреляций между количественными переменными и исключили из дальнейшего рассмотрения

признаки, которые имели высокий коэффициент парной корреляции. Для нахождения наиболее существенных предикторов использовался метод последовательного исключения переменных.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность впервые выявленного СД у пациентов, перенесших ИМ с развитием СГ, составляла 35,0% (n=21). С целью выделения предикторов развития СД у пациентов с острым ИМ, осложненным развитием СГ, выполнен регрессионный анализ полученных данных. В качестве группирующей переменной принят категориальный показатель «развитие сахарного диабета», принимающий два возможных значения «да»/«нет».

В начальную модель регрессионного анализа вошли следующие факторы: «уровень лептина», «уровень с-пептида», «уровень ФНО-α», «пол» (1 – мужской, 2 – женский), «возраст», «ИМТ». Модель является адекватной:  $\chi^2=31,787$ ,  $p=0,0000<0,05$  (табл. 1). Значение AIC=29,324.

Для нахождения наиболее существенных предикторов использовался метод последовательного исключения переменных, т.е. из двух моделей, адекватность которых отличалась незначимо, избиралась модель, у которой было меньшее число переменных. В качестве критерия сравнения моделей использовался информационный критерий Акаике (AIC). Кроме того, для проверки гипотезы о различии двух моделей применялся  $\chi^2$  критерий. Таким образом, на каждом шаге из модели исключалась одна переменная, в результате чего новая модель имела меньшее значение AIC критерия и критерий  $\chi^2$  отвергал гипотезу различия моделей.

Последующий анализ с использованием метода последовательного исключения переменных позволил построить итоговую адекватную модель ( $\chi^2=30,559$ ,  $p=0,0000<0,05$ ), при значении AIC=24,55 и всех значимых коэффициентах, включавшую признаки: «уровень С-пептида», «уровень ФНО-α», «ИМТ» (табл. 2).

Для оценки качества полученной математической модели был проведен ROC-анализ для данной модели (см. рисунок). Количественная интерпретация ROC продемонстрировала, что показатель AUC – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, – составил 0,96.

**Таблица 1**  
**Статистика переменных, содержащихся в модели регрессионного анализа**

	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень	ДИ -95%	ДИ +95%
(Intercept)	-34,41	18,43	-1,87	0,06	-70,53	1,71
Лептин	0,11	0,16	0,71	0,48	-0,20	0,43
С-пептид	0,84	0,58	1,44	0,15	-0,31	1,98
ФНО-α	0,52	0,26	2,03	0,04	0,02	1,03
Пол	0,31	1,94	0,16	0,87	-3,49	4,10
Возраст	0,07	0,08	0,88	0,38	-0,08	0,22
ИМТ	0,81	0,46	1,76	0,08	-0,09	1,71

**Таблица 2**  
**Статистика переменных, содержащихся в итоговой модели регрессионного анализа**

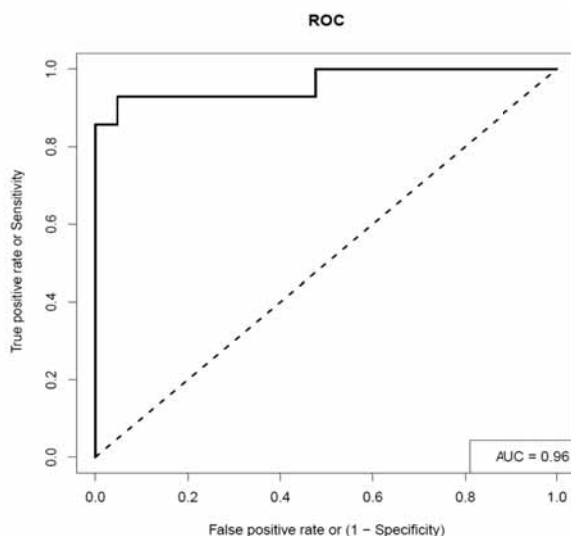
	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень	ДИ -95%	ДИ +95%
(Intercept)	-24,1346	10,3984	-2,321	0,0203	-44,5168	-3,7554
C-пептид	1,0733	0,5468	1,963	0,0497	0,0016	2,1457
ФНО-α	0,4672	0,2139	2,184	0,0290	0,0479	0,8864
ИМТ	0,6286	0,3206	1,961	0,0499	0,0004	1,2569

Оценка риска развития СД у пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена в анамнезе, при развитии острого ИМ, осложненного СГ, производилась с использованием математической модели путем расчета интегрального показателя, характеризующего вероятность развития сахарного диабета у данной категории пациентов. Вероятность (Y) того, что «развитие сахарного диабета» примет значение 1, вычислялось по математической формуле:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1 X_1 - b_2 X_2 - b_3 X_3)}, \quad (3)$$

где переменная  $b_0 = -24,1346$ ,  $b_1 = 1,0733$ ,  $b_2 = 0,4672$ ,  $b_3 = 0,6286$ ,  $X_1$  – С-пептид (нг/мл),  $X_2$  – фактора некроза опухоли-α (пг/мл),  $X_3$  – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>).

При расчетном значении Y более 0,601 модель позволяет прогнозировать высокий риск развития СД, при Y менее 0,601 – низкий риск. Процент верной классификации – 94,3%, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности предложенной модели.



**ROC-кривая для итоговой модели**

В ходе выполнения исследования проанализирована частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ с развитием СГ, в зависимости от достигнутых значений гликемии в остром периоде заболевания. Для этого среди пациентов с ИМ и СГ без нарушений углеводного обмена в анамнезе были выделены две подгруппы лиц: 33 пациента с ИМ и СГ со снижением гликемии до уровня 4,5–6,1 ммоль/л в остром периоде заболевания; 25 пациентов с ИМ и СГ со снижением гликемии до уровня 6,2–8,0 ммоль/л. При анализе конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 36 месяцев наблюдения были выявлены у 54,5% (n=18) пациентов с ИМ и СГ со снижением гликемии до уровня 4,5–6,1 ммоль/л и у 52,0% (n=13) пациентов в подгруппе лиц с ИМ и СГ со снижением гликемии до уровня 6,2–8,0 ммоль/л ( $p>0,05$ ).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного регрессионного анализа выделены следующие предикторы развития сахарного диабета у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным развитием стрессовой гипергликемии: уровень ФНО- $\alpha$ , уровень С-пептида, ИМТ. Разработана математическая модель, позволяющая оценить риск развития сахарного диабета у данной категории пациентов. У пациентов без нарушений углеводного обмена в анамнезе при развитии стрессовой гипергликемии на фоне крупноочагового инфаркта миокарда при расчетном значении  $Y>0,601$  формула позволяет прогнозировать высокий риск, при  $Y<0,601$  – низкий риск развития сахарного диабета.

В подгруппах пациентов с инфарктом миокарда и стрессовой гипергликемией со снижением гликемии до 4,5–6,1 и 6,2–8,0 ммоль/л статистически значимых различий не установлено при оценке частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев наблюдения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ratmanova A. (2008) Rekomendacii ESC po vedeniyu bol'nyh s infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST [Guidelines for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction]. *Medicine Review*, no 5, pp. 8–18.
2. Mit'kovskaya N. (2013) Ostryj koronarnyj sindrom s pod'emom segmenta ST u pacientov s vysokim riskom recidiviruyushhih koronarnyh sobytij [ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with recurrent coronary events]. *Cardiology in Belarus*, no 6, pp. 10–22.
3. Ekmekci A. (2014) Admission hyperglycemia predicts in-hospital mortality and major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention in patients without diabetes mellitus. *Angiology*, vol. 65, no 2, pp. 154–159.
4. Smirnova E., Mitkovskaya N., Danilova L., Kartun L. (2016) Glikemicheskij kontrol' u pacientov s infarktom miokarda [Glucose control in patients with myocardial infarction]. *Vesci NAN Belarusi. Ser. med. Navuk*, no 1, pp. 30–38.

5. Deedwania P. (2008) Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, vol. 117, pp. 1610–1619.
6. Stuart W. Zarich (2007) Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation*, vol. 115, pp. e436–e439.
7. Planer D. (2013) Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial. *International Journal of Cardiology*, vol. 167, no 6, pp. 2572–2579.
8. Lavi S. (2008) Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *International Journal of Cardiology*, vol. 123, pp. 117–122.
9. Tolkacheva V. (2008) Prognosticheskoe znachenie i vozmozhnosti korrekcii giperglikemii u pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Prognostic significance and possibilities of correction of hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 17, no 2, pp. 65–73.
10. Mkrtumyan A. (2009) Saharnyj diabet tipa 2 i ostryj infarkt miokarda [Diabetes mellitus and acute myocardial infarction]. *Endokrinologiya*, no 1, pp. 17–20.
11. Ramzi A., Grant J. (2007) Cardiovascular disease and insulin resistance. *Cardiovascular medicine*. London: Springer, pp. 2804–2812.
12. O’Gara P. (2013) ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, vol. 127, pp. e362–e425.

---

Поступила / Received: 30.05.2016

Контакты / Contacts: alena.sergeevna.smirnova@gmail.com