

Диагностическая и прогностическая значимость гликемии в остром периоде инфаркта миокарда

И.Л. Телкова, Р.С. Карпов

ГНИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

Diagnostic and prognostic role of hyperglycemia in acute phase of myocardial infarction

I.L. Telkova, R.S. Karpov

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить диагностическую и прогностическую значимость гипергликемии у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) по данным проспективного 5-летнего наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 130 мужчин в возрасте $47,1 \pm 1,7$ лет. У 75 больных в остром периоде ИМ, спустя неделю и на 21–26 день заболевания исследовали содержание глюкозы в венозной крови. Через 5 лет прослежены исходы у 85,3% участников.

Результаты. Участников разделили на 2 группы в зависимости от уровня глюкозы в остром периоде ИМ: I ($n=43$) и II ($n=32$), с уровнями глюкозы $4,74 \pm 0,85$ ммМ/л и $8,35 \pm 2,50$ ммМ/л соответственно ($p < 0,00001$). Доля умерших спустя 5 лет во II группе составила 66,6% vs 48,6% в I ($\chi^2=2,79$; $p > 0,05$). В число неблагоприятных исходов вошла большая часть больных с гипогликемией в остром периоде ИМ (14,3% vs 7,1% в I). Наиболее высокие показатели выживания спустя 5 лет ассоциированы с изогликемией и/или умеренным повышением глюкозы. У больных с уровнем глюкозы > 7 ммМ/л, ОР летальности составило 1,56 (ДИ 1,14:3,46; $p < 0,05$). При гипогликемии ($< 3,9$ ммМ/л) ОР летальности был наиболее высоким – 1,74 (ДИ 1,14:3,46; $p < 0,05$).

Заключение. В остром периоде ИМ у 44,4% больных манифестирует транзиторная гипергликемия, у 11,3% – гипогликемия, у 44,3% сохраняется изогликемия. Гипер- и гипогликемия сопряжены с тяжестью клинических проявлений заболевания, структурных и метаболических нарушений в миокарде и имеют неблагоприятное прогностическое значение.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гипергликемия, диагностическая ценность, прогноз.

Aim. To study diagnostic and prognostic role of hyperglycemia in patients with acute phase of myocardial infarction (MI), according to five-year follow-up results.

Material and methods. In total, 130 men aged $47,1 \pm 1,7$ years were examined. In 75 patients, glucose level in venous blood was measured during acute MI phase, one week later, and after 21–26 days. Five-year follow-up data were available for 85,3% of the participants.

Results. All patients were divided into two clinical groups (cG), according to glucose level in acute MI phase: cG I ($n=43$) and cG II ($n=32$), with glucose levels of $4,74 \pm 0,85$ mM/l and $8,35 \pm 2,50$ mM/l, respectively ($p < 0,00001$). Five-year death rates in cG II and cG I were 66,6% and 48,6%, respectively ($\chi^2=2,79$; $p > 0,05$). Among patients with adverse outcomes, individuals with hypoglycemia during acute MI phase were prevalent (14,3% vs 7,1% in cG I). Maximal five-year survival was associated with isoglycemia and/or mild hyperglycemia. In patients with glucose level > 7 mM/l, death HR was 1,56 (CI 1,14:3,46; $p < 0,05$). For hypoglycaemia ($< 3,9$ mM/l), death HR was maximal – 1,74 (CI 1,14:3,46; $p < 0,05$).

Conclusion. In acute MI phase, transitory hyperglycemia was registered in 44,4% of the patients, hypoglycemia – in 11,3%, and isoglycemia – in 44,3%. Hyper- and hypoglycemia were associated with aggravated clinical course, structural and metabolic myocardial disturbances, and adverse prognosis.

Key words: Myocardial infarction, hyperglycemia, diagnostic value, prognosis.

Введение

Предпосылкой к настоящему исследованию послужила потребность анализа причин и следствий умеренно выраженной и не продолжительной по времени гипергликемии, которая имеет место у части больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ). В клинической практике на вопрос, насколько важна в диагностическом и прогностическом плане такая преходящая гипергликемия при ОКС, пока однозначного ответа нет. Об этом свидетельствуют публикации преимущественно зарубежных коллег, в которых сообщается о неблагоприятном прогностическом значении гипергликемии для отдаленных последствий ИМ [17,26,29,30], либо о ее индифферентности для прогноза заболевания [23]. В частности, в клиническом исследовании CARDINAL (the Complement And ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics) с участием 1469 больных, наблюдавшихся в течение 30-180 дней от развития острого ИМ (ОИМ), подтвержден неблагоприятный прогноз высоких уровней глюкозы, начиная с первых 24 часов заболевания [17]. Но такие долгосрочные клинические исследования, подтверждающие значимость гипергликемии для прогноза исходов ИМ у больных, не страдающих сахарным диабетом (СД), весьма немногочисленными [12,16]. Они по-своему уникальны во всем мире, в т.ч. и России. Остается не совсем ясной и диагностическая роль кратковременного повышения уровня глюкозы в клинических проявлениях острого и восстановительного периодов ИМ, как и механизмы ее формирования. Поэтому вопросы о том, надо ли нормализовать гипергликемию в остром периоде ИМ у лиц, не страдающих СД, а тем более, у имевших таковой в анамнезе, как и чем лучше это делать, остаются не решенными. Таким образом, обсуждаемая проблема актуальна, важна в теоретическом и практическом плане для врачей и патофизиологов, и ждет своего решения.

Цель настоящей работы — изучить диагностическую ценность гипергликемии в остром периоде заболевания ИМ и ее прогностическую значимость в процессе проспективного 5-летнего наблюдения больных после его развития.

Материал и методы

Настоящее исследование было когортным, проспективным и включало 130 мужчин в возрасте $47,1 \pm 1,7$ лет, находившихся на лечении в отделении реабилитации по поводу ОИМ и далее наблюдавшихся в течение 5 лет с контрольными обследованиями в течение первого года заболевания и через 1 и 5 лет после перенесенного ИМ. Диагноз ИБС и ИМ верифицировался по клиническим признакам и стандартным набором диагностических исследований. Последние включали регистрацию электрокардиограммы в динамике, ультразвуковое исследование сердца, у части больных — коронароангиографию и вен-

рикулографию, лабораторные исследования крови, в т.ч. общеклинические и биохимические: уровни трансаминаз — аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы (КФК) и мышечной КФК, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, мониторинг показателей коагулограммы. Лечение проводили согласно принятым Рекомендациям по лечению ОКС и ИМ. За время нахождения в стационаре содержание глюкозы в венозной крови исследовалось в остром периоде ИМ, второе — спустя неделю от начала заболевания, третье — на 21-26 сутки. Во всех случаях, кроме первого, кровь забирали натощак утром с 8 до 9 час из кубитальной вены. Содержание глюкозы определяли глюкозурическим методом. На 21-26 день заболевания ИМ и спустя 5 лет одновременно с повторным определением уровня сахара в крови радиоиммунным анализом оценивали содержание инсулина. Образцы крови забирались во время выполнения велоэргометрического теста на толерантность к физической нагрузке при достижении пороговой мощности и появлении критериев ее прекращения. У части больных с повышенным уровнем глюкозы выполняли тест толерантности к глюкозе — нагрузку водным раствором 75 г глюкозы *per os*. Таким образом, была возможность анализировать как тяжесть клинических проявлений ИМ, так и его отдаленные исходы в зависимости от состояния показателя гликемии на момент манифестации заболевания. Кроме того, это позволило выявить и исключить из исследования пациентов с нарушенным углеводным обменом и страдавших СД. Из этой группы обследованных в остром периоде ИМ уровни глюкозы были определены у 75 больных. Из них проследить исходы до конечной точки (5-летний контроль) удалось у 64 участников (85,3%). Критериями исключения из группы наблюдения служили: СД в анамнезе и/или другие эндокринопатии, а также отказ пациента от участия в программе. Протокол исследований был согласован с этическим комитетом ГНИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Статистическая обработка осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA [5]. Рассчитывалась достоверность различий по *t*-критерию Стьюдента и — при неправильном распределении — по Колмогорову-Смирнову и/или Вилкоксоу для независимых количественных переменных. Качественные показатели сравнивались по таблицам сопряженности с расчетом критерия Пирсона [1]. За достоверность различий принимали $p < 0,05$. Данные представлены в виде значений среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

Первоначально всех участников разделили на 2 клинические группы (кГ) в зависимости от уровня глюкозы в остром периоде ИМ. Их клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Диагностическая значимость гипергликемии. В I кГ вошли 43 пациента, с уровнем глюкозы от 2,4 до 5,9 ммоль/л (в среднем $4,74 \pm 0,85$ ммоль/л). Во II кГ ($n=32$) содержание глюкозы ранжировано от 5,9 до 15,5 ммоль/л (в среднем $8,35 \pm 2,50$ ммоль/л); ($p < 0,00001$). Обращало внимание, что пациенты II кГ были старше по возрасту и имели избыточную массу тела (МТ). У них чаще отмечали повторный

Таблица 1

Характеристика клинических групп в зависимости от уровня глюкозы в сыворотке венозной крови у больных в остром периоде ИМ

Показатели	Нормогликемия (I кГ)	Гипергликемия (II кГ)
Количество обследованных, n	43	32
Возраст, годы	48,7±6,5	45,6±7,7 *
ИМТ, кг/м ²	27,5±2,8	29,9±3,4*
Длительность стенокардии до ИМ, лет	1,38±1,20	1,56±1,15
Число лиц с повторными ИМ, n (%)	2 (5,1%)	4 (12,5%)
Сопутствующая АГ, n (%)	21 (48,8%)	18 (56,2%)
Курильщики, n (%)	35 (81,5%)	26 (81,2%)
Формы ИМ		
Мелкоочаговый, %	14,8	-
С подъемом ST, %	51,9	68,8
Q-образующий, %	33,3	31,2
Нарушения ритма сердца, n (%)	12 (29,6%)	8 (25%)
Функциональный класс ОН, у.е.	0,81±0,74	1,0±0,26
Развитие острой аневризмы, n (%)	6 (14,7%)	9 (29,4%)
Ранняя стенокардия, n (%)	13 (30,8%)	8 (25%)
Доля умерших больных, спустя 5 лет, %	48,6%	66,7%

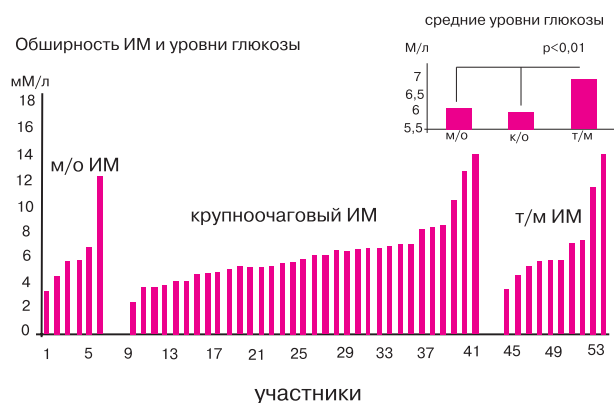
Примечание: абсолютные значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD); * - p<0,05.

ИМ — у 4 vs 2 пациентов в I кГ. Более длительным был анамнез стенокардии — 1,38±1,2 и 1,56±1,15 лет, соответственно (p>0,05). Острый период заболевания у пациентов с гипергликемией отличался большим числом тяжелых форм ИМ — крупноочаговой (с подъемом ST) и трансмуральной, Q-образующей (Q-ИМ), хотя статистическая значимость между подгруппами не была достигнута (p=0,08). Во II кГ чаще формировались хронические аневризмы левого желудочка (ЛЖ) сердца ($\chi^2=8,7$, p<0,05), диагностировались тяжелые проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) ($\chi^2=5,5$, p<0,05). Содержание глюкозы в сыворотке венозной крови в зависимости от тяжести повреждения миокарда в остром периоде заболевания оказалось неравномерным, колеблясь при каждой форме ИМ в достаточно широком диапазоне (рисунок 1). Однако среднее значение уровней глюкозы было статистически значимо выше у больных с Q-ИМ, составив 6,98±3,62 мм/л vs 6,14±3,0 и 6,04±2,35 мм/л при мелко- и крупноочаговых формах ИМ, соответственно (p₁₋₃—p₂₋₃<0,05). Размер ИМ коррелировал с уровнем глюкозы в остром периоде заболевания (r=0,22), наряду с возрастом (r=0,30), сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) (r=0,22) и индексом МТ (ИМТ) (r=0,26).

Значение гипергликемии для 5-летнего прогноза заболевания. Доля умерших спустя 5 лет во II кГ составила 66,6% vs 48,6% в I кГ ($\chi^2=2,79$, p>0,05). Была проанализирована зависимость 5-летнего выживания больных от показателя уровня гликемии в остром периоде заболевания, используя принцип метода Каплана-Мейера (рисунок 2). Анализ соотношений выживания не выявил статистически значимых различий между I и II кГ. Между тем, ретроспективный анализ содержания глюкозы в группах

выживших и умерших больных спустя 5 лет также показал, что у 59,3% выживших пациентов в остром периоде заболевания преобладала нормогликемия, тогда как среди умерших в течение ближайших 5 лет ее доля составила только 37,1% ($\chi^2=9,0$, p<0,01). Интересно, что в группу неблагоприятных исходов вошла большая часть больных, у которых в остром периоде ИМ имела место гипогликемия (14,3% vs 7,1% в I кГ). Это позволяет рассматривать показатель гликемии как самостоятельный прогностический фактор, независимо от качества и характера проводившейся медикаментозной терапии, которая у всех участников была сопоставима. Был выполнен анализ относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) неблагоприятного исхода у пациентов I и II кГ в отдаленном периоде заболевания [5]. Оказалось, что ОР во II кГ (с гипергликемией) составил 1,45 vs I кГ — доверительный интервал (ДИ) 1,08; 2,27 (p<0,05), а ОШ летального исхода в группе гипергликемии составило 2,36 — ДИ 1,21; 6,63 (p<0,05).

Оценивались линейные риски летальности и выживания в зависимости от содержания глюкозы в остром периоде ИМ (рисунок 3). Для этого стратифицировали больных по 3 уровням глюкозы: 2,4–3,9 мм/л; 4–6,9 мм/л и > 7 мм/л, в которых распределили больных 8, 28 и 27 соответственно. Установлено, что наиболее высокие показатели выживания пациентов в отдаленном периоде ИМ ассоциированы с изогликемией и/или умеренным повышением глюкозы. ОР летальности у таких больных оказался < 1 (ОР=0,63, ДИ -1,04; 1,75). В то же время у больных с уровнем глюкозы > 7 мм/л ОР летальности оказался в 1,56 раз выше такового при изогликемии (ДИ 1,14; 3,46, p<0,05), что практически соответствовало общегрупповому показателю 1,45. Нашел



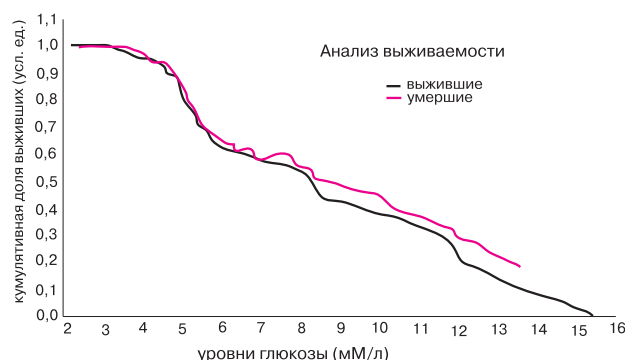
Примечание: Статистически значимо более высоким оказалось содержание глюкозы в подгруппе пациентов с Q-ИМ ($p < 0,05$).

Рис. 1 Индивидуальное распределение уровней глюкозы в сыворотке венозной крови в остром периоде ИМ в зависимости от размера ИМ (мелкоочаговый, с подъемом интервала ST, Q-ИМ).

подтверждение выявленный факт, что гипогликемия ($< 3,9$ мм/л) также связана с ухудшением прогноза выживания. Причем ОР летальности у этих пациентов был наиболее высоким и составил 1,74 (ДИ 1,14; 3,46, $p < 0,05$). Справедливости ради следует отметить, что число пациентов с низким содержанием глюкозы было небольшим ($n=8$), а потому делать категорические выводы представляется не корректным, хотя подобные результаты получены и в других исследованиях [17].

Обсуждение

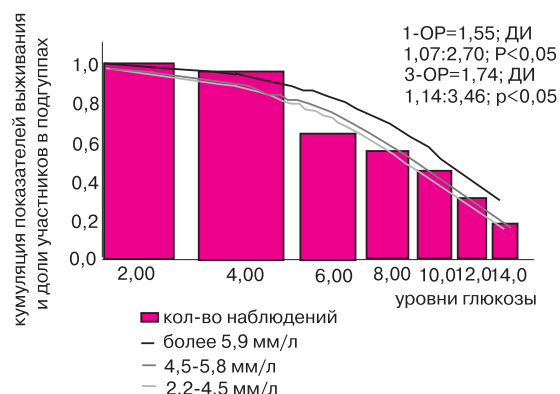
Раннее было показано, что клиническая манифестация ИБС происходит тогда, когда уровень потребляемого миокардом кислорода (O_2) снижается на ~ 40-45% [8]. Благодаря данным экспериментальных и клинических исследований особенностей метаболизма миокарда, обобщенным в обзоре [7], в настоящее время сложилось представление, что в здоровом миокарде для удовлетворения его энергетических потребностей основной объем потребляемого O_2 (70%) расходуется на окисление свободных жирных кислот (СЖК), несколько меньше — на утилизацию глюкозы. Менее чем 10% доставляемого к сердцу O_2 используется митохондриями для окисления продуктов, образуемых в процессе промежуточного метаболизма (лактата, пирувата, глицерола, кетонных тел и т.д.), либо поступающих в миокард извне (например, аминокислот). В связи с тем, что момент манифестации ИБС обусловлен снижением доставки в миокард адекватного потребностям сердца количества O_2 , логично предположить, что в результате развивающейся ишемии общая эффективность метаболизма миокарда сокращается настолько, что вырабатываемый кардиомиоцитами (КМЦ) объем аденозинтрифосфата (АТФ) перестает удовлетворять его энергетическим потребностям. В исследованиях метаболизма миокарда методом позитронно-эмиссионной томогра-



Примечание: Доля летальных исходов в группе нормогликемии составила 48,6%, тогда как в группе гипергликемии — 66,7% ($p > 0,05$). Число пациентов с нормогликемией и гипергликемией ($n=43$ и $n=32$ соответственно).

Рис. 2 Распределение выживаемости в зависимости от уровня глюкозы в остром периоде ИМ спустя 5 лет после развития ИМ.

фии с [^{18}F]-флуоридиоксиоглюкозой, [^{11}C]-пальмитатом, рядом других маркеров в условиях кратковременных, но повторяющихся эпизодов ишемии, тем более после окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) показано, что миокардиальный коронарный кровоток в инфарктированной зоне полностью не прекращается, но резко снижается его объемная скорость. При этом окисление СЖК сокращается вследствие гипоксического «ареста» реакции β -окисления в митохондриях [13,20-22,25,27,28]. Одновременно активизируется гликолитический путь синтеза энергии как более экономный в потреблении O_2 , но менее эффективный по производительности АТФ. Вероятно, благодаря этому, в условиях острой коронарной/кислородной недостаточности миокард в той или иной степени сохраняет свою жизнеспособность и функции [14,28]. Таким образом, при развитии ИБС глюкоза становится наиболее приоритетным источником АТФ для миокарда, т.к. способна окисляться как с участием O_2 (аэробный пентозофосфатный путь), так и без него (анаэробное окисление по пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса) [2,6,25,27,33]. Уровень глюкозы в крови регулируется многими гормонами, включая инсулин, кортизол, тиреоидные, соматотропин, глюкагон, адреналин и ряд других, а также их медиаторами [2,6,31]. В последние годы признано, что инсулин является одним из ведущих гормонов, отвечающих за транспорт глюкозы внутрь клеток [14,18,19]. Между тем установлено, что у больных ИБС уже на ранних стадиях заболевания формируется состояние латентной инсулинорезистентности (ИР), связанное, вероятно, с ремоделированием структуры венечных сосудов (их обменного звена) и развитием эндотелиальной дисфункции [7-9]. При стрессовых ситуациях, потенцирующих недостаток O_2 в миокарде, ИР проявляется базальной гиперинсулинемией (ГИ) [10]. В условиях стойкой либо преходящей повторяющейся ишемии ИР стано-



Примечание: Наиболее высокими оказались ОП летальности у больных с низкими (3) и высокими (1) уровнями глюкозы (n=8 и n=26 соответственно). Наиболее благоприятный прогноз имел место во 2 подгруппе больных (n=38 чел), в которой ОП < 1 (0,63).

Рис. 3 Оценка выживания и распределения ОП летальности больных ОИМ в зависимости от уровней глюкозы в остром периоде заболевания.

вится на какое-то время перманентной, что наблюдали в настоящем исследовании (данные были частично опубликованы [10]). В ходе анализа результатов работы отмечено, что индивидуальная реакция гормонов, регулирующих, в частности, миокардиальный метаболизм, в условиях ОИМ весьма неоднородна, что также подтверждается данными литературы [3,4]. Возможно, это связано с тем, что у каждого больного состояние гормонального гомеостаза, управляющего процессами метаболизма, определяется преморбидными условиями жизни, прежде всего конституциональными и анамнестическими «факторами риска» и, как следствие, метаболическим резервом организма на момент возникновения ИМ.

Хотя некроз миокарда чаще развивается при прекращении коронарного кровотока в бассейне инфаркт-связанной КА, однако не только калибр артерии и уровень окклюзии детерминируют формирование глубины и площади ИМ [28]. В не меньшей степени в развитии ИМ участвует микроциркуляторное (МЦ) звено коронарного русла. В зависимости от преобладания уровня нарушений — проксимальная окклюзия КА, МЦ звено и/или смешанные, — зона ИМ характеризуется разной степенью «мозаичности» своей структуры [11] и метаболической активности [15,19,20,25]. Получены доказательства, подтверждающие, что при ИМ энергетический баланс КМЦ поддерживается именно благодаря гиперфункции аэробного и/или анаэробного гликолиза [13,18-20,22,24,27]. В ишемизированных зонах миокарда увеличивается потребление глюкозы; соответственно возрастает необходимость ее доставки к КМЦ, а значит — и потребность в инсулине. В свете этих новых данных правомерно ожидать определенных взаимосвязей между тяжестью повреждений миокарда и теми метаболическими показателями, которые обеспечивают его энергетическую поддержку.

Действительно, в исследованиях такая взаимосвязь наблюдается. В условиях острой коронарной недостаточности, приведшей к развитию ИМ, у 44,4% пациентов манифестировала гипергликемия, особенно значимая у больных с тяжелыми формами заболевания и формированием зубца Q (рисунок 1). Данные КАГ свидетельствуют, что Q-ИМ чаще всего формируется при окклюзии субэпикардиальных КА в проксимальных отделах. Это сразу выключает из кровоснабжения значительную площадь миокарда. Возникающий в КМЦ дефицит O_2 сам по себе индуцирует компенсаторную гипергликемию и ГИ, т.к. в случае недостаточного поступления глюкозы развивается энергетический дефицит миокарда, сердечная слабость и несостоятельность его функций. В настоящем исследовании выраженная гипергликемия (≥ 7 мм/л) была установлена у 25,8% обследованных; она оказалась связанной не столько с размером ИМ, сколько с уровнем ГИ из-за развившейся ИР. Только у 1/5 больных обширность миокардиальных повреждений имела прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем глюкозы ($r=0,22$). В то же время у 11,3% больных наблюдалось снижение содержания глюкозы крови < 3,9 мм/л, что также не зависело от формы ИМ; однако и то, и другое состояние оказалось неблагоприятным прогностическим фактором выживания в ближайшие 1-5 лет, хотя механизмы таких изменений, вероятно, различны.

Заключение

Таким образом, в остром периоде ИМ у 44,4% больных манифестирует транзиторная гипергликемия ($\geq 6,1$ мм/л), еще у 11,3% имеет место гипогликемия (< 3,9 мм/л) и лишь у 44,3% сохраняется изогликемия. Показатели гипер- и гипогликемии сопряжены со степенью клинической выраженности заболевания, а также структурных и метаболических нарушений в миокарде, а потому могут служить маркерами тяжести последних. Нарушения углеводного метаболизма в остром периоде ИМ имеют неблагоприятное прогностическое значение для выживания у 66,6% больных в ближайшие 1-5 лет после его развития, не зависимо от проводимой стандартной терапии. Правильная оценка роли как гипергликемии, так и гипогликемии у больных ОКС, ИМ, их своевременное определение могли бы стать предпосылками для разработки патогномичной лечебной тактики коррекции нарушений миокардиального метаболизма в остром периоде заболевания. Необходимы изучение механизмов возникновения и учет этих состояний при создании адекватных реабилитационных программ на ранних и последующих этапах восстановительного лечения, что, возможно, поможет максимально сохранить жизнеспособность и функции миокарда у больных, перенесших ИМ, и продлить их жизнь.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. ПМ «Практика» 1999; 459 с.
2. Городецкий В.К. Патфизиология углеводного обмена. Клинический диагноз 2006; 2: 26-32.
3. Касаткина Л.В., Пивоваров В.Н., Маркова Е.В. и др. Гормоны крови при хронической ишемической болезни сердца и остром инфаркте миокарда. Кардиология 1979; 12: 93-8.
4. Оганов Р.Г., Александров А.А., Виноградова И.В. и др. Содержание иммунореактивного инсулина, катехоламинов в плазме крови и нарушение углеводного обмена у больных инфарктом миокарда. Кардиология 1975; 15(9): 91-100.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, Изд-во «Медиа Сфера» 2006; 2-е издание: 312 с.
6. Титов В.Н. Изогликемический интервал крови и механизмы его регуляции: факты и гипотезы (обзор литературы). Клинический диагноз 2001; 3: 3-10.
7. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. Обзор литературы. Клинический диагноз 2004; 3: 4-11.
8. Телкова И.Л., Крылов А.Л., Гольцов С.Г. и др. Гиперинсулинемия при микрососудистом поражении коронарных артерий как возможный диагностический критерий ишемической дисфункции миокарда. Клинический диагноз 2005; 6: 43-7.
9. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца. (обзор литературы). Кардиология 2005; 8: 61-8.
10. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. Клинические условия манифестации гиперинсулинемии у больных ишемической болезнью сердца. Клинический диагноз 2006; 4: 18-23.
11. Телкова И.Л., Фадеев М.В., Кондратьев М.Ю., Тепляков А.Т. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больного с микрососудистым поражением коронарных артерий. Клинический пример. Вест аритмол 2007; 47: 64-7.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). JACC 2004; 44: 671-719.
13. Apstein CS. Metabolic approaches in ischemic heart disease. Eur Heart J 1999; 1(Suppl.O): O1-11.
14. Devos P, Chiolerio R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischaemia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9(2): 131-9.
15. Gale CP, Kashinath C, Brooksby P. The association between hyperglycemia and elevated troponin levels on mortality in acute coronary syndromes. Diab Vasc Dis Res 2006; 3(2): 80-3.
16. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, et al. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocrin Pract 2004; 10: 77-82.
17. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. Eur Heart J 2006; 27(11): 1289-97.
18. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Terlizzi MD, et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282(5): E1163-71.
19. King LM, Opie LH. Glucose delivery is a major determinant of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. Cardiovasc Res 1998 Aug; 39(2): 381-92.
20. McNulty PH, Jagasia D, Cline GW, et al. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. Circulation 2000; 101: 917-22.
21. Ng DW, Sathish S, Khan A, et al. Identification of hibernating myocardium by acoustic microscopy. Ultrasound Med Biol 2004; 30(5): 693-6.
22. Opie LH. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92(12): 1755-60.
23. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in STEMI. Neth J Med 2007; 65(3): 95-100.
24. Remondino A, Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, et al. Altered expression of proteins of metabolic regulation after myocardial infarction. Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): 2025-34.
25. Schelbert HR. Linking myocardial metabolism and viability using radionuclide techniques. Eur J Cardiol 1999; 1(Suppl.O): O11-9.
26. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2005; 150(5): 1000-6.
27. Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. Am J Cardiol 1998; 82(5A): 54K-61.
28. Taegtmeyer H. Myocardial ischemia, fluorodeoxyglucose and severity of coronary artery stenosis: the complexities of metabolic remodeling in hibernating myocardium. Circulation 2004; 109(12): e167-70.
29. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non diabetic patients with myocardial infarction. Am Heart J 2004; 148(3): 399-404.
30. van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. Cardiovasc Diabetol 2007; 6: 2-6.
31. Young LH, Russell RR, Yin R, et al. Regulation of myocardial glucose uptake and transport during ischemia and energetic stress. Am J Cardiol 1999; 83(12A): 25H-30.

Поступила 10/08-2007