

**Бедельбаева Г.Г., Мухамбетьярова С.А., Нурмаханова Ж.М.**  
**Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,**  
**г. Алматы, Казахстан**

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

## ТҰЖЫРЫМДАМА

**Зерттеу мақсаты:** миокард инфаркті жедел-деу ағымына ассоцирленген қант диабеті 2 тип факторларының анықталу басымдылығы.

**Материал және зерттеу әдістері:** барлығы жедел миокард инфаркті (фатальды емес) алған 135 науқас, оның ішінде қант диабеті 2 типімен 67 науқас және қант диабетісіз 2 типті 68 науқа сзерттелген. Науқастарға жасалынған зерттеу әдістері: шағымдары және анамнезі, биохимиялық анализдер, физикалы қжәне инструментальдық зерттеу, электрокардиограмма, эхокардиография ауруханаға түскен кезде, жедел кезеңі соңында және емделуінің соңында тексерілді.

**Қорытынды:** қант диабетімен ауыратын

науқастарда миокард инфарктінің алғашқы басталуында ауыру сезімсіз, кардиальды патологияның ауыр ағымы, жүрек жеткіліксіздігінің айқын көріністері, аритмия және инфарктен кейінгі стенокардия байқалады. Миокард инфарктінің ауырлығына диабетпен ұзақ уақыт ауыруы, гипергликемия, диабеттік нефропатия және нейропатия әсер етеді. Айқын декомпенсация, тең салыстырмалы аса жоғары емес гликирленген гемоглобин, жоғары жайылған IV класс ауырлықтағы миокард инфарктіде, сол қарынша лақтырысы төмендеуіне, инфаркттен кейінгі ерте стенокардияға алып келеді.

**Маңызды сөз:** миокард инфаркт, 2 типті қант диабеті, сол қарынша лақтыру фракциясы.

## ABSTRACT

**Aim:** identification 2 types of the factors burdening a current of the subacute period of a myocardial infarction associated with a diabetes mellitus.

**Materials and research methods:** it is surveyed 135 patients who have worried the acute period of a myocardial infarction (not fatal): with a diabetes mellitus 2 types - 67 patients and without a diabetes mellitus 2 types – 68. Inspection of patients included: the collecting of complaints and the anamnesis, physical inspection, biochemical analyses and tool methods of research, electrocardiogram registration, and echocardiography when entering in a hospital, to the extremity of the acute period and at completion of hospitalization.

**Conclusions:** the option of the beginning of a myocardial infarction, the serious course of cardiac

pathology caused by expression of a heart failure, by the larger frequency of development of arrhythmias and early postmyocardial infarction stenocardia is noted at patients with a diabetes mellitus myocardial ischemia without pain. Gravity of a myocardial infarction is aggravated with duration of a diabetic experience, a hyperglycemia, a diabetic nephropathy and a neuropathy. The expressed decompensation, as well as rather low values of a glycosylated hemoglobin are accompanied by high prevalence of the IV class of gravity of a myocardial infarction, depression of fraction of emission of a left ventricle, early postmyocardial infarction stenocardia.

**Keywords:** myocardial infarction, diabetes mellitus 2 types, fraction of emission of a left ventricle.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются распространенными и часто сочетающимися заболеваниями [1]. У больных инфарктом миокарда СД2 наблюдается в 20% случаев, что значительно выше его распространенности среди всей популяции, а лица без нарушения углеводного обмена среди больных ИМ составляют менее половины [2]. ИМ в 3 раза чаще развивается при СД 2 [3] и отличается большей тяжестью течения [4], встречается у более молодых пациентов [5], что обусловлено целым рядом факторов. Кроме того, что СД2 способствует прогрессированию коронарного атеросклероза, коронарная патология у этой категории больных протекает на фоне усугубляющего ее специфически диабетического поражения миокарда – диабетической кардиомиопатии, на фоне которой чаще развивается острая сердечная недостаточность (СН) со снижением глобальной сократимости миокарда вплоть до кардиогенного шока (КШ) [6], увеличивающего внутрибольничную смертность при ИМ более чем в 15 раз.

Хорошо известно, что риск смерти в результате ИМ у больных СД значительно выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. По данным регистра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у больных с ранее установленным диагнозом сахарный диабет, внутригоспитальная смертность от ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST и нестабильной стенокардии составляет соответственно 11,7; 6,3 и 3,9%. Эти показатели значительно выше соответствующих показателей у больных без СД – 6,4; 5,1 и 2,9% [7].

Повышенный риск смерти, отмеченный у больных СД в острый период ИМ, сохраняется в течение нескольких лет [5–8]. Смертность в 1-й год после ИМ у больных СД составляет 15–34% и достигает 45% в течение 5 последующих лет. Относительный риск общей смертности после учета основных клинических показателей, сопутствующих заболеваний и терапии при СД находится на уровне 1,3–5,4 усл. ед. и несколько выше у женщин, чем у мужчин.

Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, с электрической нестабильностью миокарда, с повторными инфарктами миокарда и инсультами [8].

Формирование выраженной миокардиальной

дисфункции у больных ИМ при СД ведет к развитию застойной СН [7], являющейся одной из причин высокой смертности. Эти больные характеризуются большей длительностью стационарного лечения и худшей выживаемостью как внутрибольничной, так и в последующие сроки [8]. Ассоциируясь с инсулинорезистентностью (ИР), дислиппротеинемией, артериальной гипертензией, гиперфибриногенемией, СД усиливает риск осложнений и неблагоприятных исходов ИМ [9]. Развитие острого коронарного синдрома часто провоцирует гипергликемию путем увеличения уровня вазоактивных цитокинов, которые могут усиливать ИР и уменьшать секрецию инсулина [10]. Дефицит инсулина уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде, вызывая сдвиг метаболизма в сторону жирных кислот, что приводит к повышению потребления кислорода миокардом и усугубляет явления гипоксии, утяжеляя течение ИМ, провоцируя осложнения острого и подострого периода, такие как КШ, аритмии [4]. Больные с СД и ИБС отличаются меньшей способностью к развитию коллатералей [6], в связи с чем у них отмечается более частое развитие постинфарктной стенокардии и распространения зоны некроза [5] со снижением насосной функции левого желудочка (ЛЖ) [7].

Многие факторы при сахарном диабете способствуют развитию такого неблагоприятного прогноза. Больные диабетом часто имеют диффузное, далеко зашедшее поражение коронарной системы сердца, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность крови, повышенную агрегацию тромбоцитов, автономную дисфункцию и, зачастую, признаки диабетической кардиомиопатии.

Таким образом, изучению ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа факторов, утяжеляющих течение инфаркта миокарда, посвящено большое количество исследований. При этом клинико-патогенетические особенности течения подострого периода инфаркта миокарда, результаты стационарного этапа лечения, их связь с особенностями острого периода у больных сахарным диабетом изучены еще недостаточно.

**Цель исследования** - Выявить ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа факторы, отягчающие течение подострого периода инфаркта миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 135 пациентов, переживших острый период ИМ (нефатальный ИМ). Наличие ИМ определялось по критериям Европейского общества кардиологов (2012 г.). Диагноз СД устанавливался по критериям Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (1999 г.).

Общая когорта представлена 2 группами пациентов: 1-я - выборка из больных с сочетанием ИМ и СД2 типа (I, основная группа) - 67 пациентов, а

2-я (контрольная, группа II) - из больных ИМ без СД2 типа - 68 человек. Возрастно-половые различия групп определяются популяционными характеристиками СД2 типа, неизбежно проявившимися в случайной выборке. Длительность СД2 варьировала от впервые выявленного до 30 лет, в среднем - 10,02 ± 7,6 лет.

Все больные на момент включения в исследование получали стандартное лечение ИМ: анти-

коагулянты, дезагреганты, нитраты,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II. По частоте их назначения сравниваемые группы достоверно не различались.

В процессе наблюдения за больными выделялись следующие этапы, на которых оценивались клиническая картина, лабораторные тесты, данные функциональной диагностики: при поступлении в стационар, к концу острого периода (5-7 день госпитализации), при завершении стационарного лечения (10-14 день). Обследование больных включало: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, биохимические анализы и инструментальные методы исследования. Всем больным проводилась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях при поступлении пациентов в стационар и в дальнейшем в динамике. Морфофункциональные параметры сердца изучались с помощью эхокардиографии, которые проводились в день госпитализации и далее в динамике на второй-третьей неделе. Изучался гликемический профиль (тощаковый уровень глюкозы капиллярной крови перед основными приемами пищи) путем определения ис-

тинной глюкозы в крови, которую определяли утром натощак в 7 часов и далее в течение суток в 11.00 (через 2 часа после еды), 13.00, 17.00, 21.00. Исследование гликированного гемоглобина (HbA1c) производилось методом хроматографии. Для диагностики ДН исследовалась моча на протеинурию и микроальбуминурию (МАУ). В крови исследовался уровень креатинина. По формуле Кокрофта-Голта рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Оценка нефропатии проводили по клинической классификации, рекомендованной национальными стандартами оказания помощи больным СД, 2002 г. Тяжесть нарушений гемодинамики в остром периоде ИМ оценивалась по классификации Т. Killip (1967). Оценка ФК ХСН проводилась с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) по Марееву В.Ю. (2000 г.), и на основании теста 6-ти минутной ходьбы.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», USA). При расчете коэффициентов корреляции использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки значимости различия долей применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистические различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У больных I группы кардиоваскулярный анамнез статистически чаще был отягощен в отношении артериальной гипертензии и ИБС, однако, частота предшествующего ИМ не различалась в исследуемых группах. Не выявлено статистически значимых различий в типе инфаркта миокарда: Q-ИМ наблюдался при сопутствующем СД2 в 47,76% случаев, а при отсутствии диабета - в 50,0% ( $p=0,79$ ).

При анализе клинических вариантов начала ИМ подтвержден известный факт, что при СД значительно реже встречается типичный ангинозный вариант начала ИМ, что обычно связывают со снижением болевой чувствительности вследствие развития диабетической нейропатии. У больных с сопутствующим СД2 статистически чаще встречался астматический вариант начала ИМ, что может свидетельствовать в пользу большей тяжести миокардиальной дисфункции у больных основной группы. Такое предположение хорошо коррелирует со структурой классов тяжести СН по Killip и фракции выброса (ФВ) ЛЖ у обследованных: большая выраженность СН - характерная черта у тех больных диабетом и ИМ, которые пережили острый период.

Наиболее часто (68,1%) имели место трансмуральные инфаркты, интрамуральные в 26,8%, субэндокардиальные в 5,1%. В 30,4% инфаркты локализовались в передней стенке левого желудочка с вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки и верхушки, 27,7% - задний и задне-боковой, 17,4% - в передней и переднебоковой стенках левого желудочка. Отмечались также инфаркты передних (6,5%) и задних (8,7%) стенок обоих же-

лудочков с вовлечением сосочковых мышц и межжелудочковой перегородки.

Анализ клинического течения ИМ показал большую тяжесть при СД, что согласуется с литературными данными. Эти больные отличались большей частотой повторных ИМ, протекающих с осложнениями острого периода в виде кардиогенного шока, аритмий сердца, ОШН, тромбоэмболических осложнений, тенденцией к большей частоте разрывов миокарда. Больные СД характеризовались более тяжелой острой сердечной недостаточностью по классификации Killip ( $p=0,001$ ), максимальными классами тяжести ИМ ( $p=0,002$ ).

Характерной особенностью больных СД был старший возраст - 69,9 лет и преобладание женщин - 66,0%,  $p=0,04$ . Анализ показал, что пожилой (>65 лет) возраст неблагоприятно сказывался на течении ИМ при наличии СД ( $p<0,05$ ). Выявлено также неблагоприятное влияние женского пола в основной группе пациентов в виде большей частоты таких осложнений, как аневризма левого желудочка (26,7 и 13,9%,  $p=0,02$ ), острая левожелудочковая недостаточность (25,4 и 11,1%,  $p=0,01$ ), выраженное снижение фракции выброса ( $p=0,04$ ).

Различия выявлены в частоте отека легкого, который заметно чаще наблюдался у больных ИМ с сопутствующим СД2 типа. Это соответствует представлению о большей приверженности этих пациентов ИМ развитию СН. При этом причиной отсутствия статистических различий в частоте кардиогенного шока является проведение анализа у пациентов, переживших КШ, которых среди больных СД2 типа мало. Среди других осложне-

ний достоверными оказались различия в ранней постинфарктной стенокардии, которые с большей частотой наблюдались у пациентов I группы. Различия в частоте аритмий статистически не значимы, хотя тенденция к их большей частоте в I группе заметна. Более значительное расстройство кровообращения и коронарного кровоснабжения, тенденция к большей частоте нарушений ритма сердца, обусловили и большую тяжесть ИМ.

На 5-7-й день госпитализации, когда наступала стабилизация состояния больных, в результате проведения оценки состояния кровообращения по ШОКС выявлено следующее: в конце острого периода ИМ у больных СД2 сохраняется более выраженная степень нарушения кровообращения, чем в группе II.

Хотя возрастно-половая структура (преобладание старших возрастных групп и женщин) является характеристикой субпопуляции пациентов с СД2, которая накладывается на клинические особенности ИМ у этих больных, была предпринята попытка оценить вклад именно этих факторов в гемодинамические нарушения. Выявились наличие слабой, но статистически значимой корреляции величины ШОКС с возрастом, как в I, так и во II группе. В отношении пола такой корреляции не выявлено.

При анализе вариантов начала ИМ получены те же закономерности, что и в общей группе, болевой вариант чаще встречался в контрольной группе, астматический – в основной,  $p=0,02$ . Тяжесть нарушений гемодинамики в остром периоде инфаркта миокарда выразилась следующим образом: в основной группе достоверно больше было пациентов с отеком легких, в контрольной – более стабильных пациентов с незначительными нарушениями гемодинамики ( $p=0,009$ ). При анализе осложнений острого периода и распределения больных по классам тяжести ИМ выявлено, что сохраняется достоверная разница по частоте ОЛЖН и частоте тяжелого течения ИМ.

Пациенты с длительностью СД >10 лет чаще относились к III-IV классу тяжести ИМ по Л.Ф.Николаевой и Д.М.Аронову (1988), это в первую очередь связано с более выраженной СН – почти у всех из них тяжесть СН превышала I класс по Т. Killip, ниже были ФВ ЛЖ и отмечалась более неблагоприятная структура ФК СН по NYHA на 5-7-й день госпитализации, отмечалась прямая корреляция с ШОКС ( $p=0,04$ ). Из осложнений ИМ достоверной оказалась связь только с частотой аритмий, которые чаще наблюдались у больных с длительностью СД 2 более 10 лет.

Наличие диабетической нефропатии, частого осложнения сахарного диабета, также связано с более тяжелым течением острого периода ИМ.

Исследовалось влияние предшествующего ИМ уровня гликемического контроля, оцениваемого по концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) в трех диапазонах: <7,0; 7,0-8,9%; >8,9%. Характер связи HbA1c с показателями, характеризующими тяжесть ИМ, часто носит нелинейный характер: IV класс тяжести ИМ в 62,5 % встретился у пациен-

тов с уровнем HbA1c >8,9%, реже (50%) у пациентов с HbA1c в диапазоне 7,0-8,9, но парадоксально чаще, в 91,7% случаев, у пациентов с HbA1c <7,0% ( $p=0,03$ ). Подобная закономерность выявляется в отношении ФВ ЛЖ и нарушений ритма, хотя в последнем случае можно говорить лишь о тенденции. В то же время для проявления, как ранняя постинфарктная стенокардия, а также ФК ХСН (NYHA) на 5-7 день госпитализации наблюдалась просто парадоксальная обратная зависимость.

Уровень гликемии при поступлении больных в клинику статистически значимо связан с более тяжелым течением острого периода ИМ, особенно в отношении нарушения кровообращения. При гликемии  $\geq 8$  ммоль/л преобладают более тяжелые классы сердечной недостаточности по Т. Killip и более тяжелые ФК ХСН (NYHA) на 5-7 день госпитализации.

Не выявлено достоверных различий в частоте нарушений ритма для значений больших и меньших 8 ммоль/л. Но для порога гликемии более 12 ммоль/л эти различия были более значительными (66,7 против 37,0%) и приближались к достоверным ( $p=0,06$ ).

При гликемии >9,5 ммоль/л достоверно чаще отмечалась острая левожелудочковая недостаточность в остром периоде ИМ (в 82,4%), в группе с гликемией < 6,5 ммоль/л – в 17,7%, от 6,5 до 9,5-0%, ( $p=0,03$ ), ранняя постинфарктная стенокардия (60% при гликемии >9,5 ммоль/л, 37,1% при < 6,5 ммоль/л, 2,86% при уровне глюкозы от 6,5 до 9,5,  $p=0,03$ ).

Обращали внимание выраженные метаболические нарушения в основной группе, и в первую очередь показатели гликемии, зарегистрированные при госпитализации в стационар. Исследование показывает связь тяжести течения ИМ и уровня гипергликемии. Так, среди больных СД с гликемией  $\geq 8,0$  ммоль/л чаще диагностировался Q ИМ – 57,1% ( $p=0,001$ ) и максимальный класс тяжести ИМ – 63,3% ( $p=0,002$ ), а также осложнение в виде кардиогенного шока – 26,5% ( $p=0,03$ ). Общая гиперхолестеринемия у пациентов СД 2 не увеличивала риск развития ИМ. Увеличение риска развития ИМ было выявлено при уровне ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л.

Корреляционный анализ подтверждает связь гипергликемии с некоторыми особенностями течения ИМ при СД, характеризующими его тяжесть: наличием Q ИМ ( $p=0,02$ ), классом тяжести ИМ ( $p=0,03$ ), наличием аритмий острого периода ( $p=0,02$ ), а также развитием кардиогенного шока ( $p=0,04$ ). Показатели гликемии  $\leq 5,5$  ммоль/л в остром периоде также были связаны с тяжелым течением ИМ. Так, выявлялась обратная корреляция с максимальным классом тяжести ИМ ( $p=0,02$ ), аритмиями ( $p=0,011$ ).

Больные СД отличались увеличением размеров левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки, массы миокарда левого желудочка, снижением фракции выброса (ФВ); при СД выявлялась большая частота митральной регургитации I-II степени – 37,3% и 23,4%,  $p=0,04$ .

Нарушение систолической функции миокарда с ФВ < 50% также зависело от гликемии при поступлении, больные со сниженной ФВ преобладали среди пациентов с уровнем гликемии > 9,5 ммоль/л (65,5%, против 27,3% при гликемии < 6,5 ммоль/л и 7,3% при уровне глюкозы от 6,5 до 9,5,  $p=0,04$ ).

Следовательно, не только повышенные, но и относительно невысокие (< 6,5 ммоль/л) показатели гликемии при госпитализации были связаны с более тяжелым течением ИМ у больных СД2 (частота ОЛЖН, ранней постинфарктной стенокардии), и минимальная частота осложнений ИМ

наблюдалась при гликемии в пределах 6,5-9,5 ммоль/л.

Величина ШОКС достоверно менялась на фоне лечения в обеих группах, при проведении теста 6-минутной ходьбы отмечалась значительная разница между пациентами с СД2 и без него. Достоверными оставались и различия в величине ФВ ЛЖ. Несмотря на одинаковые сроки пребывания в стационаре и однотипный характер лечения, по-прежнему группу больных с СД2 отличала более выраженная недостаточность кровообращения, угнетение систолической функции миокарда было более значительным.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, при сопутствующем сахарном диабете 2 типа у больных ИМ достоверно чаще отмечается безболевого вариант начала болезни ( $p=0,001$ ), характерно более тяжелое течение кардиальной патологии, обусловленное выраженностью сердечной недостаточности, большей частотой развития аритмий и ранней постинфарктной стенокардии. Тяжесть ИМ у больных СД2 типа усугубляется длительностью диабетического стажа, гипергликемией, диабетической нефропатией и нейропатией.

Связь тяжести ИМ и гипергликемии демонстрирует зависимость: выраженная декомпенсация, равно как и относительно невысокие значения HbA1c (< 7,0%) сопровождаются большей тяжестью течения ИМ, что проявляется высокой распространенностью IV класса тяжести ИМ, снижением ФВ ЛЖ, ранней постинфарктной стенокардией. Сопутствующий сахарный диабет 2 типа обуславливает снижение темпов восстановления функции миокарда к концу госпитального периода за счет структурно-функциональных нарушений в остром периоде.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечнососудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9. № 6. С. 4-9.
2. Bartnik M, Norhammar A, Rydén L. Hyperglycaemia and cardiovascular disease // Journal of Internal Medicine. 2007 Aug;262(2):145-56.
3. Booth GL, Kapral MK. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes // Diabetes Care. 2006 Jan; 29(1):32-7.
4. Корнева К.Г., Панова Е.И. Сахарный диабет 2-го типа и прогностически неблагоприятные факторы // Клиническая медицина, 2010.-№ 6.-С.43-47.
5. Александров А.А., Зволинская Е.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. 2010.-№8.-С.37-47.
6. Александров А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 2. С. 96-103.
7. Liew R, Sulfi S, Ranjadayalan K, Cooper J, Timmis AD. Declining case fatality rates for acute myocardial infarction in South Asian and white patients in the past 15 years // Heart. 2006 Aug;92(8):1030-4.
8. Mehta RH, Milford-Beland S. et al. Characterizing young patients with diabetes and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Diabetes Care. 2007 Mar;30(3):731-3.
9. Fang J, Alderman MH. Impact of the increasing burden of diabetes on acute myocardial infarction in New York City: 1990-2000 // Diabetes. 2006 Mar;55(3):768-73.
10. Yngen M, Norhammar A, Hjemdahl P, Wallén NH. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty // Diabetes and Vascular Disease Research. 2006 May;3(1):52-6.