

© М. И. Кожин, Е. Ю. Борзова, Е. С. Вороненко, С. И. Борзова-Коссе

УДК 616. 127-005. 8-036. 11:616. 13/. 14:616. 379-008. 64

**М. И. Кожин, Е. Ю. Борзова, Е. С. Вороненко, С. И. Борзова-Коссе**

## **РОЛЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Стаття виконана згідно з планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології «Роль клітинних, імунізапальних і нейрогуморальних механізмів хронічної серцевої недостатності в реалізації ефектів нейро-модуючої терапії», номер державної реєстрації 0105U002753.

В течение последних десятилетий во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В экономически развитых странах распространенность СД составляет 5-6%. Это заболевание в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в первую очередь, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения, которые, в свою очередь, являются ведущей причиной смерти этих пациентов.

Большое количество проводимых исследований посвящено изучению сочетания СД 2 типа и ОИМ, в частности, влияния эндовазкулярных нарушений, имеющих при СД 2 типа, на развитие, течение и прогноз коронарной патологии.

В исследовании, проведенном S. M. Haffner с соавторами, при проспективном наблюдении было установлено, что риск развития ОИМ в течение 7 лет составил 3,5% у людей, не болеющих СД 2 типа и не имеющих инфаркта в анамнезе, 18,8% – у лиц, перенесших инфаркт миокарда, но не болеющих диабетом, 20,2% – у больных с диабетом без указания на поражение коронарных сосудов в прошлом, и 45,0% – у больных сахарным диабетом и инфарктом миокарда в анамнезе [7]. Кроме того, ОИМ не только чаще развивается, но и тяжелее протекает у лиц с СД 2 типа по сравнению с пациентами, не имеющими этого заболевания.

Течение ОИМ у больных СД 2 типа имеет ряд клинических особенностей [2]:

- тромбоз коронарных артерий наблюдается вдвое чаще, чем в отсутствие СД;
- у 23-40% больных наблюдается безболевого начало ОИМ, связанное с нарушением вегетативной иннервации сердца (так называемый, синдром «кардиальной гипестезии» В. М. Прихожана), что повышает риск «внезапной смерти», в то время как у пациентов без СД 2 типа безболевого форма встречается лишь в 6% случаев;
- течение ОИМ более тяжелое, так как он чаще осложняется кардиогенным шоком,

тромбоэмболией легочной артерии, аневризмой левого желудочка, разрывом сердца;

- ОИМ чаще бывает трансмуральным и повторным;
- постинфарктный период протекает более длительно и тяжело, чем у лиц без СД 2 типа: увеличивается частота развития постинфарктных осложнений в виде застойной сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма;
- смертность вследствие перенесенного ОИМ в течение первой недели (острая фаза) или первого месяца (фаза выздоровления) в 2 раза превышает таковую у больных, не страдающих СД 2 типа.

При ОИМ высокая внутрибольничная смертность среди больных с СД 2 типа обусловлена, в первую очередь, более частым развитием застойной сердечной недостаточности. Отмечается у этих больных снижение компенсаторной способности здорового миокарда, обусловлено исходной застойной сердечной недостаточностью, вызванной диабетической кардиомиопатией, тяжелой ишемической болезнью сердца, уменьшением вазодилатационного резерва эпикардиальных и резистивных артерий и нарушением метаболизма миокарда, нарушением функций вегетативной нервной системы [18]. По данным регистра GRACE, у больных с ранее установленным диагнозом СД 2 типа внутригоспитальная смертность от ОИМ с подъемом сегмента ST, ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии составляет 11,7%; 6,3% и 3,9% соответственно. Эти показатели значительно выше таковых у больных без СД 2 типа – 6,4%; 5,1% и 2,9% соответственно [8].

Повышенный риск смерти, отмеченный у больных СД 2 типа в острый период ИМ, сохраняется в течение нескольких лет. Относительный риск общей смертности после учета основных клинических показателей, сопутствующих заболеваний и терапии при СД 2 типа находится на уровне 1,3-5,4 условных единиц и несколько выше у женщин, чем у мужчин. В крупном исследовании FINMONICA смертность через 1 год после перенесенного ОИМ была 42% и 36,9% у мужчин и женщин, болеющих СД 2 типа, по сравнению с 32,6% и 20,2% у мужчин и женщин без диабета, соответственно [23]. В исследовании GUSTO-1, проведенном в Швеции, смертность через 5 лет после перенесенного ОИМ составила 55% у больных СД 2 типа и 30% у лиц без СД [8].

Нарушения углеводного обмена, даже впервые обнаруженные во время ОИМ, существенно влияют на прогноз больных. Очевидно, что чем выше степень имеющихся нарушений толерантности к

глюкозе в остром периоде ИМ, тем больше сердечно-сосудистых осложнений. Однако при сравнении прогноза у больных с впервые выявленным и ранее диагностированным СД 2 типа, худший сердечно-сосудистый прогноз отмечается у лиц с длительно существовавшим заболеванием. Это подчеркивает особую значимость для сердечно-сосудистого прогноза ОИМ степени сопутствующей инсулиновой недостаточности, которая, безусловно, больше выражена у лиц с длительно существующим СД 2 типа.

Многие факторы при СД 2 типа способствуют развитию такого неблагоприятного прогноза. Часто у таких больных имеется серьезное и диффузное атеросклеротическое поражение коронарной системы сердца, сниженный вазодилатационный резерв, сниженный уровень рН крови, эндотелиальная дисфункция, нарушения нейрогуморальной активации (активирована симпатoadреналовая система) и признаки диабетической кардиомиопатии [5].

Результаты крупномасштабных исследований с применением ангиографии и патологоанатомические исследования свидетельствуют о том, что у больных СД 2 типа и установленной ИБС коронарный атеросклероз развивается в более молодом возрасте и имеет более тяжелое течение, также отмечается значительно более тяжелое поражение проксимальных и дистальных сегментов коронарных артерий [4, 18].

В патогенезе атеросклероза при СД 2 типа участвуют гормональные, метаболические, иммунологические и генетические факторы, а также факторы внешней среды. У больных инсулиннезависимым СД уже на ранних стадиях болезни отмечается гиперлиппротеидемия, чаще на фоне декомпенсации углеводного обмена. При этом в сыворотке крови повышается уровень холестерина, общих липидов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. С гиперлиппротеидемией при СД тесно связаны нарушения кислородно-транспортной функции крови, вызывающие гипоксию.

Проведенные исследования, направленные на изучение регуляции гемостаза у больных с ОИТ на фоне СД 2 типа, установили, что у таких больных тромбоциты реагируют на введение различных агонистов повышением адгезивности и агрегационной способности. Процент активированных тромбоцитов в крови больных с СД 2 типа возрастает и при отсутствии клинических проявлений сосудистых поражений. Повышается также активность метаболического пути арахидоновой кислоты, вследствие чего синтез тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах увеличивается. Активация тромбоцитов более выражена у больных с диабетической ангиопатией. Однако она наблюдается и у больных с впервые выявленным СД 2 типа, т. е. изменение функции тромбоцитов может быть следствием метаболических сдвигов, вторичных по отношению к диабету [22].

Важнейшую роль в регуляции гемостаза и взаимодействии между клеточными и неклеточными компонентами циркулирующей крови играет эндотелий. При повышенном артериальном давлении у больных атеросклерозом и СД 2 типа эндотелий

модулирует действие вазоактивных субстанций: катехоламинов, брадикинина, серотонина и ангиотензина. Повреждение эндотелиальных клеток вследствие артериальной гипертензии сопровождается последующей пролиферацией клеток гладких мышц средней оболочки, что воздействует на тромбоциты, которые прилипают к поврежденной поверхности и выделяют пластиночный фактор роста [22]. Полученные недавно данные указывают на то, что повышенное содержание ингибитора 1 активатора плазминогена (PAI-1; основного физиологического ингибитора активатора тканевого плазминогена, также продуцируемого эндотелиальными клетками) снижает вероятность восстановления проходимости артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, даже после тромболитической терапии с использованием рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (t-PA). Сниженная фибринолитическая активность плазмы, обусловленная повышенным содержанием PAI-1, – характерный признак резистентности к инсулину и гиперинсулинемии. Проинсулин и инсулин усиливают экспрессию гена PAI-1. Таким образом, повышенная активность PAI-1 в крови при СД 2 типа с гиперинсулинемией может частично объяснять более низкую частоту реперфузии у таких больных. В исследовании R. P. Grayetal у больных с СД 2 типа, госпитализированных по поводу ОИМ, выявили взаимосвязь между повышенным уровнем PAI-1 в крови и неэффективностью реперфузионной терапии (что было подтверждено ферментативными методами) и развитием повторного, внутрибольничного ИМ. Особый интерес при лечении ОИМ у больных с СД 2 типа представляют новые активаторы плазминогена с повышенной фибринолитической активностью и более высокой устойчивостью к подавляющему влиянию PAI-1 [6].

Расширение эпикардиальных артерий при гипоксии связано главным образом с высвобождением эндотелийзависимого релаксирующего фактора [21, 22]. Для СД 2 типа характерно нарушение эндотелийзависимого расслабления различных сосудов, в том числе коронарных артерий. Первичный медиатор нарушения функции эндотелия при диабете – гипергликемия. Нарушение эндотелийзависимого расслабления вызывается даже кратковременным (в течение нескольких часов) воздействием высоких концентраций глюкозы и может быть устранено трансплантацией островков поджелудочной железы, что свидетельствует скорее о нарушении метаболизма эндотелиальных клеток, чем об их необратимом повреждении. Считается, что нарушение функции эндотелия обусловлено в первую очередь повышенной продукцией свободных радикалов и присутствием продуктов поздних стадий гликозилирования, инактивирующих окись азота [9, 16].

Изменение вазодилатационных ответных реакций при СД 2 типа распространяется также на сосуды микроциркуляторного русла. Расширение микрососудов, регулируемое местными механизмами, обеспечивает эффективное распределение кровотока в миокарде [20]. Коронарные артериальные микрососуды расширяются в ответ на ступенчатое снижение коронарной перфузии. Эта

ауторегуляторна реакція ослаблена у живих тварин з експериментальною гіперглікемією [10,14] і у хворих з СД 2 типу [13]. Данне функціональне розлад також може бути пов'язано з порушенням функції ендотелію [6] і може ускладнюватися структурними аномаліями коронарного мікроциркуляторного русла [24].

В світє вищеизложеного обговорєння виникає запитанє: чому у хворих з СД 2 типу не розвиваються бєльє обширні інфаркти? Результати проведенних недавно дослідвань на живих тварин дозволяють передположити, що при СД 2 типу серце бладает підвищеною стійкістю к острой ішемії, в частині к оклюзії коронарних артерій [1]. Хоча механізм такої захити неізнєстен, он може бути пов'язан з поступенною адаптацією серця к ішемії.

Общє вплив острой оклюзії коронарних артерій отчасти бдєрєдется вираженністю ішемічної бєлезні серця і впливом оклюзії на сократимість житнєспбного міокарда. Если сосуди, кровоснабжающие непораженные участки миокарда, стенозированы бєльє чем на 50%, гіперкінезія в этих участках бдєтсутствует [5, 17]. В дослідвань GUSTO [17] і TAMI [11] показано, що наявність ішемічної бєлезні серця з поразенням нескількох коронарних артерій дозволяє з бєльшою долей вєроятності прогнозувати ранню смерть бєльних после ОИМ.

В Великобританії завершили дослідвань UKPDS, являвшееся найбільє крупним проспективним бдєрєденням в області СД 2 типу [19]. Оно включало бєльє 5 тисяч пацієнтів з впервє

виявлєним заббєванням, у котрих існодно не було поразєнєя серця ілї сосудів і котріє бдєблудались в середнє в течєніє 7-9 лєт. В результєтє дослідвань бєли установлєні слєдующіє фактори рїска кардіоваскулярних заббєваній при СД2 типу (приведєні в порядкє значимості):

- зувєличєніє содєржанія холєстерїна нїзкої плотності: зростаніє на 1 ммоль/л зувєличєває рїска сердєчно-сосудїстїх заббєваній на 57%, а змєньшеніє на 1 ммоль/л приводїт к снїженію указанного рїска на 36%;
- снїженіє содєржанія холєстерїна вїсокої плотності: змєньшеніє на 0,1 ммоль/л вєдєт к зростанію рїска кардіоваскулярних бєлезнєй на 15%;
- гіперглікемія: зростаніє уровнєя глікозілірованного гемоглобіна на 1% приводїт к зувєличєнію смертності от сердєчно-сосудїстїх заббєваній на 11%;
- повїшеніє артеріального давлєннєя: зростаніє систолїчного давлєннєя на 10 мм рт. ст. повїзанє с 15% зувєличєнієм рїска заббєванємоствї ішемічної бєлезнєю серця;
- курєніє приводїло к зувєличєнію рїска розвитку кардіоваскулярної патології на 41% по сравнєнію с некурєщими пацієнтами.

Нєсмотря на значїтєльнє успіхї, достїгнутє в ізнєчєнні проблемє сочєтанія двух таких тяжєльєх заббєваній, як СД 2 типу і ОИМ, бдєтєсть ряд сущєствєннїх вббєрєствєнєх запитань, касаюцїхся патогєнеза, течєннєя і лєчєннєя данної патології, котріє трєбуют дальнєйшого ізнєчєннєя і рєшєннєя.

### Список літератури

1. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. S80-S82.
2. Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in diabetic patients / H. Beck-Nielsen, L. Rytter, S. Troelsen // *Diabetes Care*. – 1985. – Vol. 8. – P. 230-234.
3. Cohen R. A. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus / R. A. Cohen // *Circulation*. – 2008. – Suppl 5. – P. 67-76.
4. Fuster V. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with arterial fibrillation / V. Fuster, L. E. Ryden, R. W. Asinger [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 1979-2030.
5. Granger C. B. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group / C. B. Granger, R. M. Califf, S. Young [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 920-925.
6. Grines C. L. Prognostic implications and predictors of enhanced regional wall motion of the noninfarct zone after thrombolysis and angioplasty therapy of acute myocardial infarction. The TAMI Study Groups / C. L. Grines, E. J. Topol, R. M. Califf [et al.] // *Circulation*. – 2010. – P. 245-253.
7. Griffith T. M. EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels / T. M. Griffith, D. H. Edwards, R. L. Davies [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 329. – P. 442-445.
8. Haffner S. M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S. M. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 339. – P. 229-234.
9. Herlitz J. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction / J. Herlitz, K. Malmberg, B. W. Karlson [et al.] // *Acta Med. Scand.* – 2009. – Vol. 224. – P. 31-38.
10. Johnstone M. T. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / M. T. Johnstone, S. J. Creager, K. M. Scales [et al.] // *Circulation*. – 2009. – P. 2510-6.
11. Kersten J. R. Impaired microvascular response to graded coronary occlusion in diabetic and hyperglycemic dogs / J. R. Kersten, L. A. Brooks, K. C. Dellsperger // *Am. J. Physiol.* – 2010. – Vol. 268(4 Pt2). – P. H1667-74.
12. Muller D. W. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group / D. W. Muller, E. J. Topol, S. G. Ellis [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. Vol. 121 (4 Pt 1). – P. 1042-9.
13. Mueller H. S. Predictors of early mortality and morbidity after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II / H. S. Mueller, L. S. Cohen, E. Braunwald [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 85. – P. 1254-64.

14. Nasher P. J. Jr. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus / P. J. Jr. Nasher, R. E. Brown, H. Oskarsson [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 91. – P. 635-40.
15. Sebbag L. Effect of experimental non-insulin requiring diabetes on myocardial microcirculation during ischemia in dogs / L. Sebbag, R. Forrat, E. Canet [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 24. – P. 686-90.
16. Stein B. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty / B. Stein, W. S. Weintraub, S. P. Gebhart [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 91. – P. 979-89.
17. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction / B. Tesfamariam // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 383-91.
18. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 329. – P. 1615-22.
19. Translated, with permission of the American College of Physicians, from: Aronson D., Rayfield E. J. and Chesebro J. H. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Umans J. G., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // *Ann. Rev. Physiol.* – 2009. – Vol. 57. – P. 771-90.
20. Turner R. C. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) / R. C. Turner, H. Milns, H. A. W. Neil [et al.] // *B. M. J.* – 2009. – Vol. 316. – P. 823-828.
21. Umans J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // *Ann. Rev. Physiol.* – 2009. – Vol. 57. – P. 771-790.
22. Umans J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // *Ann. Rev. Physiol.* – 2007. – Vol. 57. – P. 152-167.
23. Vigorito C. Severity of coronary artery disease in diabetic patients mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 nondiabetic patients / C. Vigorito, S. Betocchi, G. Bonzani [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2007. – Vol. 100(6 Pt 1). – P. 782-7.
24. Woodfield S. L. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-1 experience / S. L. Woodfield, C. F. Lundegran, J. S. Reiner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1661-1669.
25. Zarich S. W., Nesto R. W. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2010;118(5 Pt 1):1000.

УДК 616. 127-005. 8-036. 11:616. 13/. 14:616. 379-008. 64

### **РОЛЬ ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ В РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

**Кожин М. І., Борзова О. Ю., Вороненко О. С., Борзова-Коссе С. І.**

**Резюме.** Протягом останніх десятиліть в усьому світі відзначається стрімке зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, який у декілька разів збільшує ризик розвитку серцево-судинних катастроф, в першу чергу – гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Крім того, ГІМ не тільки частіше розвивається, але й має більш тяжкий перебіг в осіб з ЦД 2 типу в порівнянні з пацієнтами, що не мають цього захворювання. Результати численних досліджень свідчать про те, що саме ендovasкулярні порушення, наявні при ЦД 2 типу, суттєво впливають на розвиток, перебіг і прогноз коронарної патології.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, ендovasкулярні порушення.

УДК 616. 127-005. 8-036. 11:616. 13/. 14:616. 379-008. 64

### **РОЛЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Кожин М. И., Борзова Е. Ю., Вороненко Е. С., Борзова-Коссе С. И.**

**Резюме.** В течение последних десятилетий во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа, который в несколько раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в первую очередь, острого инфаркта миокарда (ОИМ). Кроме того, ОИМ не только чаще развивается, но и имеет более тяжелое течение у лиц с СД 2 типа по сравнению с пациентами, не имеющих этого заболевания. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что именно эндovasкулярные нарушения, имеющиеся при СД 2 типа, существенно влияют на развитие, течение и прогноз коронарной патологии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, эндovasкулярные нарушения.

UDC 616. 127-005. 8-036. 11:616. 13/. 14:616. 379-008. 64

### **The Role Of Endovascular Disorders In The Development And Course Of Acute Myocardial Infarction In Patients With Type 2 Diabetes**

**Kozhin M. I., Borzova E. Y., Voronenko E. S., Borzova-Kosse S. I.**

**Summary.** In recent decades, the world celebrated the rapid increase in incidence of diabetes mellitus (DM) type 2, which is several times increased risk of cardiovascular events, mainly acute myocardial infarction (AMI). In addition, AMI is not only more likely to develop, but also severe the patients with type 2 diabetes compared with patients, who do not have the disease. Numerous studies suggest that this endovasvascular disorders, are available for type 2 diabetes, significantly affect the development, course and prognosis of coronary heart disease.

**Key words:** acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, endovasvascular disorders.

Стаття надійшла 2.07.2012 р.

Рецензент – проф. Катеринчук І. П.