

В. Е. Дементьев, Р. М. Бицадзе, А. Г. Обрезан, О. Б. Крысюк

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Организация адекватной терапевтической помощи больным сахарным диабетом (СД) 2 типа является одной из актуальных задач современного здравоохранения. Причина этому — рост количества больных СД 2 типа, который в последние десятилетия наблюдается во всем мире. При распространенности СД 2 типа в мире от 6% до 8% населения [1], прирост СД каждые 10–15 лет удваивается [2, 3, 4, 5]. В России СД диагностирован у 8 млн. человек, а к 2025 г. число заболевших возрастет в полтора раза [3]. При этом СД 2 типа явно превалирует, составляя 80–95% всех случаев заболевания [6]. Ранняя летальность и инвалидность больных СД обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями, роль которых необходимо учитывать с самого начала курации больных. Наличие СД 2 типа обуславливает 2–4 кратное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8], в частности, развитие всех форм ишемической болезни сердца (ИБС) — внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии и безболевой ишемии миокарда. У больных СД в 20–25% случаев, т. е. в 2 раза чаще, чем обычно, встречается безболевой ИМ, что обусловлено автономной кардиальной невропатией [9, 10, 11, 12, 13].

Особенностью ИБС при сахарном диабете является развитие безболевой или «немой» ишемии миокарда. Частота безболевой формы ИБС при СД может быть результатом комбинации повышения порога болевой чувствительности, коронарной микроваскулярной дисфункции и диабетической ангиопатии. Из-за отсутствия адекватной клинической картины у больных СД заболевание протекает по атипичным вариантам — аритмическому, астматическому или церебральному [2, 10, 12, 14]. Диагностика безболевой ишемии сложна. Многие исследователи полагают, что патогенетические механизмы болевой и безболевой ишемии миокарда едины [10, 12, 13]. Это несоответствие коронарного кровотока повышению потребности миокарда в кислороде, спазм коронарных артерий, повышение агрегационных свойств тромбоцитов, спонтанные изменения тонуса сосудов [2, 15, 16]. Установлено, что у больных ИБС без острого инфаркта миокарда в анамнезе встречаются эпизоды как болевой, так и безболевой ишемии. Среди больных СД без клинических проявлений ИБС безболевая ишемия миокарда отмечается в 31–42% случаев, что в три раза превышает частоту безболевой ишемии миокарда у лиц с факторами риска ИБС, но без СД [10]. Установлено, что у больных СД с кардиальной автономной невропатией (КАН) безболевые эпизоды ишемии при проведении суточного мониторирования ЭКГ или проб с физической нагрузкой отмечаются значительно чаще [10].

У больных СД 2 типа с КАН безболевая ишемия миокарда имеет прямую связь со степенью нарушения автономной вегетативной иннервации сердца. У больных СД 2 типа с КАН в 46,4% случаев встречается безболевая ишемия миокарда, суточная продолжительность которой связана со степенью нарушения вегетативной иннервации сердца

[10]. Своевременное выявление и коррекция КАН является важным условием снижения количества тяжелых осложнений и увеличения продолжительности и качества жизни больных СД 2 типа.

Сочетание СД 2 типа и кардиологической патологии сопровождается прогностически неблагоприятными аритмиями, такими как хроническая фибрилляция предсердий (ФП) и пароксизмальная ФП, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высоких градаций и их сочетание. Декомпенсация углеводного обмена часто ассоциируется с желудочковыми нарушениями ритма [17]. Гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) у больных СД сопровождаются уменьшением синтеза структурных протеинов в миокарде, поглощением ионов кальция в кардиомиоцитах, уменьшением внутриклеточной концентрации калия, отложением глюкопротеидов в базальной мембране сосудов миокарда с последующим развитием микроангиопатий, что приводит к хронической гипоксии и метаболическим нарушениям в сердечной мышце [12, 13]. Таким образом, у больных СД возникают условия для нарушений ритма и проводимости сердца. Такими условиями являются расстройства микроциркуляции, хроническая гипоксия миокарда, повышение обменных процессов под влиянием катехоламинов, электролитные нарушения и др.

У больных СД повышен риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) — у женщин он в 8 раз, а у мужчин в 4 раза выше, чем при отсутствии СД [18, 19]. Развитие ХСН у больных СД происходит прежде всего из-за снижения энергообразования в миокарде за счет преобладания анаэробного обмена. Резкая гипертрофия миокарда с ишемией и гипокалиемией, в конечном итоге, приводит к нарушению диастолического наполнения левого желудочка. Диабетическая кардиальная нейропатия сопровождается тахикардией, неэффективным сокращением миокарда и истощением энергоресурсов. Гиперкинетический вариант центральной гемодинамики с увеличением объема циркулирующей крови, сопровождается повышением преднагрузки. Дезинтеграция функциональной симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой и альдостероновой систем приводит к нарушению водно-электролитного баланса в организме с задержкой натрия, вызывает развитие отечного синдрома [12]. Особенно неблагоприятно развивается ХСН при сочетании СД 2 типа с ожирением. При этом рано происходит уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка на фоне повышения конечного диастолического давления. Факторами, определяющими прогноз больных с ХСН, помимо медикаментозной терапии, являются этиология и тяжесть декомпенсации, выраженность гемодинамических расстройств, сократимость миокарда, активность нейrogормонов и катехоламинов, состояние центральной и периферической гемодинамики, нарушения ритма сердца [19]. В последнее время список прогностических факторов пополнился новыми предикторами прогноза. К «новым» факторам прогноза больных с ХСН относятся концентрация натрийуретических пептидов (мозговой натрийуретический пептид, предсердный натрийуретический пептид), фактор некроза опухоли альфа, резистентность к инсулину, концентрация мочевины. Диагностика сердечной недостаточности на ранних стадиях трудна, так как характерные для ХСН симптомы неспецифичны. К настоящему времени идентифицировано два пептида, синтезируемых миокардом в результате его напряжения и поступающих в кровоток — предсердный натрийуретический пептид и мозговой натрийуретический пептид (BNP). Эти пептиды — ключевые регуляторы солевого гомеостаза и экскреции воды, они важны для поддержания давления крови. Так, BNP синтезируется в желудочках миокарда в результате вентрикулярной перегрузки, высвобождается из сердца в ответ на растяжение миокарда и повышение давления. Он является наиболее показатель-

ным маркером желудочковой дисфункции. Содержание указанного маркера в крови повышается в прямой зависимости от степени сердечной недостаточности. Нормальная концентрация BNP исключает сердечную дисфункцию у пациентов с одышкой. Являясь сывороточным маркером, BNP не зависит от пола, возраста и функции почек [19, 20]. Он продуцируется в кардиомиоцитах изначально как неактивный прогормон. Под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению он расщепляется и поступает в циркулирующую кровь в виде физиологически активного гормона (BNP) и неактивных N-терминальных пептидов, из которых наибольшее клиническое значение имеет NT-proBNP. Изначально разработанные иммунохимические методы были направлены на распознавание BNP. Позже появились методы, определяющие аминотерминальный фрагмент гормона — NT-proBNP. Известно, что BNP разрушается эндапептидазой и выводится из кровотока достаточно быстро (период полувыведения составляет 20 минут). Период полувыведения NT-proBNP составляет 60–120 минут, но в связи с тем, что этот пептид выводится почками, существует мнение, что повышение его уровня у больных с почечной патологией не может быть критерием в диагностике сердечной недостаточности.

Артериальная гипертензия (АГ) значительно увеличивает и без того высокий риск смертности больных СД. Повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм. рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20% [5, 7]. Особенностью АГ у больных СД 2 типа является выраженное нарушение суточного ритма АД. У больных СД в отсутствие АГ выявляется более высокий уровень ночного АД по сравнению со здоровыми лицами и отсутствие ночного снижения АД. Для них характерна более высокая частота развития инсультов, а также гипертрофия левого желудочка и повышенная экскреция альбумина с мочой [5, 14, 22]. Нарушения суточного ритма АД обусловлены поражением автономной нервной системы, в результате чего теряется нормальная физиологическая способность сосудов к ауторегуляции их тонуса, а также извращением суточного ритма активности ренин-ангиотензиновой системы.

Другая особенность АГ у больных СД 2 типа — гипертония положения с ортостатической гипотонией. При этом состоянии определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положение сидя. Эти изменения связаны с автономной полинейропатией, вследствие которой нарушаются иннервация сосудов и поддержание их тонуса. Характерными жалобами больного являются: головокружение, слабость и потемнение в глазах при резком подъеме с кровати, иногда вплоть до обморочного состояния, учащение сердцебиения, иногда — появление тремора. Допустимым считается снижение систолического АД не более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического АД не более чем на 10 мм рт. ст. при перемене положения из горизонтального в вертикальное [5, 12].

Еще одна особенность АГ у больных СД 2 типа — высокая соль-чувствительность, представляющая собой существенное повышение уровня АД в ответ на высокое употребление соли с пищей. Возможно, это связано с антинатрийуретическим эффектом инсулина, в результате чего снижается экскретируемая фракция Na, в крови повышается объем циркулирующего Na, увеличивается реактивность сосудов в ответ на воздействие сосудосуживающих факторов [5].

Диабетическая КАН — одно из проявлений поражения нервного волокна при СД. Диабетическая КАН, наряду с миокардиодистрофией и ИБС является одним из вариантов поражения сердца в условиях гипергликемии. При этом КАН может оставаться в тени других осложнений диабета, ее клинические проявления часто трактуются

неправильно. Поэтому особые трудности возникают при диагностике КАН, что требует разработки новых подходов к ее выявлению. Развитие КАН не только ухудшает качество жизни этих пациентов, но и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, угрожающих жизни аритмий, внезапной смерти, безболевого инфаркта миокарда. По данным литературы известно, что летальность в первые 5 лет с момента выявления клинических симптомов кардиальной нейропатии достигает 50% [10, 22, 28]. Смертность больных сахарным диабетом с КАН составляет 24,2%, а при ее отсутствии — 4,1% (6:1) [10, 22, 28]. Данные эпидемиологических исследований показали, что в 20–25% случаев внезапной сердечной смерти проявление заболевания бывает первым и последним. Отмечено, что скорость прогрессирования КАН опережает формирование поздних сосудистых осложнений диабета [2].

Патогенетические механизмы поражения нервного волокна при СД 2 типа в настоящее время изучены не достаточно полно. Распространены следующие теории патогенеза диабетической нейропатии: теория полиол-сорбитолового шунта, теория недостаточности миоинозитола, теория эндоневральной микроангиопатии, теория оксидативного стресса, теория прямого глюкозотоксического действия. Декомпенсация СД увеличивает риск развития нейропатий [9, 23, 24, 25].

Клинические проявления диабетической КАН хорошо известны. Наиболее характерными признаками являются постоянная тахикардия (учащение ЧСС до 90–100, иногда 130 в минуту) клинически ничем другим не объяснимая и не поддающаяся лечению β -адреноблокаторами, возникающая при преимущественном поражении парасимпатического отдела, стойкая брадикардия (наблюдается гораздо реже, обусловлена преимущественным поражением симпатического отдела), фиксированный сердечный ритм или тотальная денервация сердца — отсутствие зависимости частоты сердечного ритма от фазы дыхания, когда глубокий вдох не сопровождается учащением сердечного ритма, как это наблюдается в норме. Этот симптом является наиболее ранним и присутствует у всех больных, что определяет его важное значение в диагностике вегетативных дисфункций при СД. К характерным признакам КАН относят гиперчувствительность к катехоламинам, способствующую развитию различных форм аритмий, ортостатическую гипотонию — один из достоверных признаков вовлечения сердечно-сосудистой системы в патологический процесс (определяется как снижение систолического АД на 20 и более мм. рт. ст. при переходе из горизонтального состояния в вертикальное). Этот симптом является самым опасным в плане прогноза и встречается от 10,5% до 15% больных с длительно текущим СД [5, 28]. Кроме того, при тяжелом поражении симпатической нервной системы возможно развитие кардио-респираторного синдрома Пейджа и Уоткинса, который проявляется внезапной остановкой сердца и дыхания, т. е. состоянием клинической смерти. Еще одним проявлением диабетической КАН является атипичное (безболевое) течение ИМ у больных СД.

Однако своевременная диагностика КАН затруднена. Известно, что КАН является одним из вариантов автономной нейропатии, т. е. расстройством симпатической и парасимпатической иннервации сердца. Специфическим механизмом формирования КАН является гликирование протеинов нервных и микрососудистых структур, поражение кардиомиоцитов. В последние годы накапливается все больше данных о роли нейро-эндокринной системы, в том числе симпатoadrenalовой и парасимпатической нервных систем, активности адрено-, баро- и других рецепторов в формировании электрической нестабильности миокарда [2]. Нарушение взаимоотношения парасимпатической и симпатической нервной системы сказывается на сосудистом тоне и ЧСС у пациентов с КАН. В первую очередь, при КАН нарушается функция парасимпатической нервной

системы [9, 23, 26]. Это приводит к тому, что вагус утрачивает свое сдерживающее влияние на ЧСС. Наблюдается фиксированная тахикардия, плохо поддающаяся терапии адреноблокаторами. Симпатическая денервация приводит к развитию ортостатической гипотонии [15, 27], которая, помимо обморока, может проявляться головной болью и резким снижением трудоспособности в утренние часы. Интенсивность головной боли снижается в лежачем положении, часто без подушки, вплоть до принятия положения головы ниже туловища. Применение анальгетиков и гипотензивных препаратов не уменьшает головную боль. Ортостатическая гипотензия как результат периферической вегетативной недостаточности встречается у 20% больных СД типа 2, при этом у 95% из них она имеет значимые клинические проявления [28]. Нарушение вегетативной афферентации резко снижает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам [2, 26, 29, 30, 31]. Кроме того, денервация сердца приводит к высокой частоте безболевой ишемии миокарда [2, 23, 28, 32]. Рассматриваемое многими исследователями временное поражение парасимпатической, а затем симпатической иннервации является искусственным упрощением механизма, нарушающего функцию автономной регуляции миокарда. Уже на ранних стадиях выявляется одновременное нарушение функции как парасимпатической, так и симпатической иннервации [2]. Для объективизации КАН в клинической практике используются различные пробы, направленные на провокацию и регистрацию нарушения вегетативного обеспечения изменчивости ЧСС и АД [27, 30]. Так, для диагностики парасимпатической недостаточности используют пробу Вальсальвы. При парасимпатической денервации не происходит увеличение ЧСС при повышении внутригрудного давления (натуживание). Для диагностики симпатической денервации используется ортостатическую пробу.

Известно, что повреждение сосудов при СД связано с дисфункцией эндотелиальных клеток. При этом ведущим фактором повреждения является высокий уровень глюкозы [2, 12, 33]. Дисфункция эндотелия — состояние, характеризующееся потерей нормальных свойств сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением тонуса сосудов, их проницаемости, изменением антифибринолитических и протромбатических свойств [2, 33]. Связь между патологией сосудов и СД остается не совсем ясной. Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [2, 12, 34]. Важное значение дисфункция эндотелия имеет и на поздних стадиях атеросклеротического поражения. Нарушение эндотелийзависимой релаксации (вазомоторной функции эндотелия) и повышение адгезивности эндотелия способствуют спазму сосудов, развитию бляшки с последующим разрывом ее поверхности. Нарушение эндотелийзависимой дилатации сосудов может лежать в основе развития как АГ и сердечно-сосудистой патологии, так и диабетической нефропатии [34]. Факторы, влияющие на развитие дисфункции эндотелия, многочисленны: оксид азота (NO), вазоконстрикторные простагландины, протеинкиназа, Na-K-зависимая АТФ-аза и др. Окислительный стресс и активирование процессов перекисного окисления липидов сопровождается ингибированием синтеза эндотелиального оксида азота, что увеличивает выраженность клинических симптомов, обусловленных дисфункцией эндотелия. Все эти изменения микроциркуляции сказываются на состоянии кардиомиоцитов. Неблагоприятное воздействие факторов риска атеросклероза во многом реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия [34, 35].

Основной неинвазивной методикой для оценки сосудодвигательной функции эндотелия является измерение реакции плечевой артерии на реактивную гиперемия во время ультразвуковой визуализации [34]. Преимущество метода — простота исполнения,

неинвазивность, возможность неоднократного повторного применения. Недостаток метода — косвенный характер информации и невозможность получить информацию о локальных различиях эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в разных сосудистых регионах. В то же время, наличие изменений в плечевой артерии, которая реже других подвергается атеросклеротическим изменениям, свидетельствует, что повреждение эндотелия носит системный характер.

Таким образом, представленные в данном обзоре особенности сердечно-сосудистой патологии диктуют необходимость разработки алгоритмов ранней диагностики ССЗ при СД 2 типа, особенно клинически неманифестированных форм — безболевого ишемии миокарда и латентной АГ. Вопросы профилактики и коррекции кардиологических нарушений у больных СД 2 типа следует учитывать в работе «школ диабета» и междисциплинарных бригад, оказывающих помощь на дому пациентам пожилого возраста, в том числе страдающим СД 2 типа.

Литература

1. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabet. Med.* 2003. Vol. 20:9:6. P. 93–720.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина, 2005. С. 5, 274, 356–357.
3. Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. 1998. № 1. С. 7–18.
4. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Экономические проблемы сахарного диабета в России // Сахарный диабет. 2000. № 3. С. 56–58.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. С. 8–9, 344.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Метод. рекомендации. М., 2003. С. 88.
7. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 1132–1133.
8. Business Briefing // *European Endocrine review*. 2006 / A report by W. J. M. Wientiens. P. 14.
9. Балаболкин М. И. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. № 10. С. 57–65.
10. Бурматов М. В. Безболевая ишемия миокарда у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2004. С. 20.
11. Мареев В. Ю. Метаболизм миокарда у больных ИБС // Сердечная недостаточность. 2003, № 1. С. 19–22.
12. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. М.: Медицина, 2002. С. 64–65, 68, 330–354, 416.
13. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. 2004. Т. 3, № 1. С. 5–8.
14. Чазова Т. Е., Катхурия Ю. Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика // Мед. помощь. 2001, № 5. С. 28–32.
15. Заславская Р. М., Тулемисов Е. У., Смирнова Л. В., Айтмагамбетова Б. А. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения) М.: Медпрактика, 2006. С. 34–36.
16. Балаболкин М. И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. С. 672.
17. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. 2004. Т. 3, № 1. С. 5–8.

18. Гуревич М. А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // Клиническая медицина. 2005. № 1. С. 4–9.
19. Беленков Ю. Н., Мареев В. Б., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2006. С. 40–41, 76–79.
20. Никулин Б. А. Пособие по клинической биохимии. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2007. С. 132–134.
21. Папанова Е. И., Корнева К. Г. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Клиническая медицина. 2006. № 7. С. 21–24.
22. Никитина О. В. Вариабельность сердечного ритма и результаты мониторингирования артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004.
23. Галстян Г. Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение // Русский медицинский журнал. 2002, № 27. С. 1266.
24. Янсен В., Бек Е. Лечение диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. 2002. № 27. С. 1271.
25. Vitholther H. Neuropathy // 1JM. 2001.
26. Рыбкина Г. В. Использование холтеровского мониторирования ЭКГ для диагностики ишемии миокарда у больных с различной сердечно-сосудистой патологией // Сердце. 2002. № 6. С. 283.
27. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: «Меди-Пресс-информ», 2002. С. 296.
28. Шкаляева Л. Н. Особенности вегетативной регуляции у больных артериальной гипертензией с ортостатическими нарушениями на фоне сахарного диабета 2 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004.
29. Лупанов В. П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ИБС // Сердце. 2002. № 6. С. 294.
30. Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления // Сердце. 2002. № 5. С. 240.
31. Гельдфанд Б. Р. Мониторинг в отделениях интенсивной терапии // Сердце. 2003. № 1. С. 20–28.
32. Лупанов В. П., Наумов В. Г. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение // Сердце. 2002. № 6. С. 276.
33. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30(2). P. 325–333.
34. Тожмакова А. Ю., Староверова Д. Н. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, № 3. С. 39–40.
35. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.: «МЕДпресс-информ», 2007. С. 119–120.

Статья поступила в редакцию 22 января 2010 г.