

УДК 616.1

А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе

СТРУКТУРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК ОСОБОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, которая зачастую определяет прогноз, в том числе для жизни, у больных данной категории. Сердечно-сосудистые осложнения — причина смерти более 60 % больных СД 2-го типа [1, 2]. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с СД 2-го типа как причина смертности занимает лидирующее место практически во всех странах мира. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом 2-го типа в 2–4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда — в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [3, 4]. При одинаковой выраженности ИБС у больных с диабетом и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого инфаркта миокарда [1, 5–8].

В 50–80 % случаев СД 2-го типа сочетается с *артериальной гипертензией* (АГ), что существенно увеличивает риск развития осложнений [8]. Повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20 % [10–14]. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2-го типа и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. У пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением и без СД [14]. По данным литературы, АГ может являться как следствием, так, возможно, и причиной развития СД 2-го типа [10, 12, 15, 16]. Основным звеном патогенеза артериальной гипертензии при СД служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия. В патогенезе артериальной гипертензии, возникающей у больных с инсулинорезистентностью (ИР), принимает участие большое количество факторов.

- Блокирование вазодилатирующего эффекта инсулина и развитие гиперинсулинемии активизирует ряд механизмов, повышающих тоническое напряжение сосудистой стенки. Инсулин блокирует активность Na–K- и Ca–Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов возрастает чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов.

© А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе, 2008

- Гиперволемиа, задержка натрия в организме.
- Повышение уровня ангиотензина II.
- Активация нейрогуморальных систем (симптоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой). Основные эффекты активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в отношении сердечно-сосудистой системы состоят в периферической и почечно-артериальной вазоконстрикции, повышении чувствительности барорецепторов и активности симпатической нервной системы, стимуляции высвобождения ренина, альдостерона и вазопрессина, а также в увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержке воды в организме. В результате наблюдается повышение как систолического, так и диастолического артериального давления, что опосредуется через увеличение объема циркулирующей крови, минутного объема сердца и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Последующая структурно-морфологическая перестройка резистивных сосудов, включение других механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса приводит к стабилизации АД на высоком уровне.
- Нарушение функционирования механизмов трансмембранного транспорта ионов.
- Дисфункция эндотелия (нарушения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой релаксации; повышение тромбогенности эндотелиальной выстилки).
- Повышение уровня лептина.
- Повышение активности симпатических центров головного мозга. Стимуляция симпатической нервной системы (СНС) сопровождается увеличением сердечного выброса, ростом ОПСС, что приводит к повышению АД [6, 16].

СД ускоряет развитие *атеросклероза*, который служит морфологической основой *ИБС и цереброваскулярных заболеваний* [17–20]. Эндотелиальная дисфункция выявляется на ранних этапах атерогенеза и характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов. Причиной дисфункции эндотелия служит снижение оксида азота (NO). Именно NO-продуцирующая функция эндотелия является наиболее ранней при СД. Метаболические и гемодинамические нарушения, происходящие при СД, подавляют синтез молекулы NO и ускоряют ее распад. NO модулирует ряд физиологических процессов: уменьшает агрегацию тромбоцитов, ингибирует экспрессию молекул адгезии на поверхность эндотелия, подавляет пролиферацию и эмиграцию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии клеток эндотелия и циркулирующих в крови лейкоцитов, влияет на проницаемость эндотелиальных клеток для липопротеинов и других атерогенных молекул [18, 21].

В характерные для атеросклероза биохимические и морфологические изменения вовлечены главным образом субэндотелиальные клетки сосудистой стенки. В них происходит внутриклеточное накопление липидов с атерогенными свойствами, что стимулирует интенсивную при атеросклерозе пролиферативную активность клеток с активным синтезом коллагена и глюкозамингликанов. Формируется густая коллагеновая сеть с осевшими в ней липидными компонентами, в результате чего сосуд становится более подверженным спазму, который является важным патогенетическим механизмом ИБС. По мере накопления липидов в стенке сосудов нарушается целостность эндотелия, могут возникать изъязвления и разрывы фиброзного покрова атеросклеротической бляшки, приводящие к образованию тромбоцитарных агрегатов, микротромбообразованию в сосудистом русле [15, 18, 22, 23].

Воспаление играет важнейшую роль на разных этапах атерогенеза. Это относится к прикреплению и миграции лейкоцитов сквозь эндотелий, что сопровождается

повреждением сосуда. Выброс хемокинов и миграция моноцитов в «критическую» область атеросклеротической бляшки, повышение склонности бляшки к разрушению во время воспаления — очевидные этапы процесса развития атеросклероза. Цитокины могут стимулировать в гладкомышечных клетках экспрессию гена, вызывающего разрушение коллагена и разрыв фиброзной «шапочки» бляшки. Они повышают содержание в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, активируют коагуляцию и ухудшают липидный профиль [18].

В последние годы считается, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза [24, 25]. Однако точный механизм, посредством которого ИР ускоряет развитие атеросклероза, остается неясным. Влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза в значительной степени связано с воздействием на процессы свертывания крови. Отмечаются отклонения в системе гомеостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и депрессией, что может способствовать внутрикoronарному тромбозу, увеличением агрегации тромбоцитов, снижением фибринолитической активности, повышением синтеза и активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (РАI-1) [9, 26]. Также отмечается уменьшение способности эритроцитов к деформации в кровотоке, их гиперагрегационная активность, нарастание гиперфибриногенемии.

Важное место при этом отводится нарушениям функциональной взаимосвязи между метаболитами арахидоновой кислоты — простаглицлином и тромбоксаном. Тромбоксан (активная форма A_2), вырабатываемый главным образом тромбоцитами, является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и оказывает вазоконстрикторное действие. Простаглицлин, синтезируемый в основном интимой сосудов (эндотелием), обладает, напротив, выраженной антиагрегационной активностью и вызывает дилатацию коронарных артерий. Есть мнение, что при нарушении динамического равновесия между тромбоксаном и простаглицлином формируются тромбоцитарные агрегаты, усугубляющие расстройство коронарного кровообращения, прогрессирует ИБС и ее осложнения [15, 22, 23].

Атеросклероз при сахарном диабете имеет ряд особенностей [26, 27]:

- начинается на 8–10 лет раньше по сравнению с теми, у кого диабет отсутствует;
- распознается еще на стадии нарушения толерантности к глюкозе;
- значительно быстрее прогрессирует и протекает в более тяжелой форме;
- атеросклеротическое поражение носит двусторонний полисегментарный характер, чаще локализуется в сосудах среднего диаметра.

Вопросы диагностики и этногенеза *аритмий сердца* у больных сахарным диабетом стоят в первых рядах актуальных проблем диабетологии и кардиологии. При СД возможны различные расстройства сердечного ритма и проводимости: синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия, периодически возникающий нижнепредсердный ритм, частичное нарушение внутрижелудочковой и внутрипредсердной проводимости. Наличие СД 2-го типа сопровождается большей частотой прогностически неблагоприятных аритмий. Хроническая фибрилляция предсердий (ФП) и пароксизмальная ФП, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высоких градаций и их сочетание [27, 28]. Исследования, направленные на изучение нарушений ритма и проводимости сердца, принимают новые обороты по мере развития качественно новых диагностических технологий и накопления знаний в области аритмологии и диабетологии. Важнейшим механизмом возникновения и прогрессирования нарушений сердечного ритма считается диабетическая автономная нейрокардиопатия. Среди многочисленных факторов, обуславливающих риск возникновения аритмий сердца у больных СД, диабетическая кардиомиопатия заслуживает особого внимания.

СД, вне зависимости от ИБС и артериальной гипертензии, является причиной непосредственного поражения сердечной мышцы — *диабетической кардиомиопатии*, приводящей к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности [9, 22, 29, 30]. В настоящее время известно, что поражение миокарда при СД 2-го типа определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и наличием специфических изменений, свойственных «поздним» осложнениям диабета (микроангиопатия, нейропатия). Это поражение получило название диабетической кардиомиопатии. Диабетическая кардиомиопатия не имеет специфических признаков и часто протекает без субъективной симптоматики.

В соответствии с рекомендациями рабочей группы ВОЗ под кардиомиопатией понимают патологическое состояние часто неизвестной или неясной этиологии, проявляющееся кардиомегалией и сердечной недостаточностью. Первичная кардиомиопатия — это патология миокарда, развивающаяся независимо от внешних факторов и проявляющаяся нарушением как структуры, так и функции миокарда. Кардиомиопатию подразделяют на застойную (конгестивную, или дилатационную), гипертрофическую (с обструкцией или без нее) и облитеративную (рестриктивную). При сахарном диабете нарушения функций миокарда могут характеризоваться признаками, наблюдающимися при всех перечисленных видах кардиомиопатии, однако наиболее часто встречается кардиопатия, сочетающая черты рестриктивной и гипертрофической.

Патофизиологически диабетическая кардиопатия представляет собой изменения сосудов сердца в виде микроангиопатии. При этом нарушается микроциркуляция с морфологическими и функциональными изменениями миокарда [9, 22]. Особое значение придается нарушениям биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и развитию декомпенсации миокарда. Таким образом, у больных с диабетической кардиомиопатией создаются все условия для возникновения нарушений ритма и проводимости сердца. При оценке связи между длительностью диабета и аритмиями сердца не выявляется прямая зависимость, однако число и тяжесть аритмий зависят от тяжести диабета и степени выраженности кардиомиопатии. При оценке вариабельности сердечного ритма имеется прямая зависимость между выраженностью патологических изменений в миокарде и снижением вариабельности сердечного ритма, что является неблагоприятным фактором возникновения нарушений ритма и проводимости сердца, в том числе жизнеугрожающих аритмий [31, 32].

Кроме поражения сосудов изменяется также неврогенная регуляция сердца в связи с диабетической вегетативной невропатией. Сердечно-сосудистая система как никакая другая богата симпатической и парасимпатической иннервацией, поэтому ее нарушение даже в начальных стадиях в первую очередь отражается именно на деятельности сердца и системы сосудов. Диабетическая кардиальная нейропатия включает в себя специфические поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете. Она характеризуется постоянной тахикардией, ортостатической гипотонией, фиксированным сердечным ритмом. По данным ряда исследователей эволюция автономных дисфункций начинается с симпатической нервной системы, а потом присоединяются признаки поражения парасимпатической нервной системы. Обратного развития в данном процессе не описано. При этом отмечается адаптационная рефлекторная реакция сердечно-сосудистой системы на воздействие различных факторов, в том числе на физическую нагрузку, на переход из горизонтального в вертикальное положение [4, 9, 22, 33].

Диабетическая кардиальная нейропатия сопровождается тахикардией, неэффективные сокращения миокарда приводят к истощению энергоресурсов. Важным

патологическим фактором при СД, особенно в сочетании с ожирением, является гиперкинетический вариант центральной гемодинамики с увеличением объема циркулирующей крови. Эти изменения сопровождаются повышением преднагрузки и приводят к развитию недостаточности кровообращения. Не менее важный момент — дезинтеграция функциональной симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой и альдостероновой активности. Нарушение водно-электролитного баланса в организме с задержкой натрия вызывает развитие отечного синдрома [22].

По мнению ряда авторов, морфологически при СД отмечаются диффузное поражение миокарда, его гипертрофия и нарушение сократительной способности [32, 34]. Степень выраженности гипертрофии левого желудочка коррелирует с количеством и тяжестью хронических осложнений диабета [32]. Другие авторы считают главным патофизиологическим признаком поражения миокарда при СД развитие кардиомиопатии со снижением скорости диастолического расслабления миокарда [22]. При этом увеличивается количество коллагена в миокарде, что сочетается с нарушением функции сердечной мышцы. Рост содержания коллагена в сердечной мышце приводит к повышенной «жесткости» (потеря эластичности) мышц сердца. Это вызывает повышение диастолического давления и уменьшение ударного объема [9, 22].

Среди метаболических расстройств в кардиомиоцитах при сахарном диабете основную роль играет нарушение энергетического обмена. Именно поэтому ранние суждения о поражении сердца при сахарном диабете включали *диабетическую миокардиодистрофию*. Изменения в энергообразующей системе являются, вероятно, первичными и запускают механизм развития миокардиальной дисфункции. Компенсаторная гипертрофия миокарда у больных СД является важным фактором обеспечения повышенного минутного объема. Гиперфункция миокарда, проявляющаяся увеличением напряжения, влечет за собой выраженное повышение потребления кислорода, ресинтеза АТФ и не менее выраженную активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. В процессе непрерывной гиперфункции миокарда при СД возникает последовательная мобилизация энергетических и структурных резервов миокардиальных клеток с последующим ранним изнашиванием миокарда и нарушением его функций. Это приводит к развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения, на ранних стадиях страдает диастолическая функция сердца [20, 22, 30]. Диабетическую кардиомиопатию следует рассматривать в качестве специфического осложнения длительно текущего диабета, в основе которого лежат метаболические факторы, нарушение нервной регуляции (вегетативная нейропатия) и микроангиопатия.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетается с СД 2-го типа у 33 % больных [35]. При сахарном диабете ХСН в 2–3 раза превышает таковую у лиц без СД [36]. Ассоциации этих двух патологий существенно отягощает течение каждой из них. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что на момент установления диагноза СД 2-го типа у большинства пациентов уже имеются выраженные поражения сердечно-сосудистой системы. По результатам российского исследования ЭПОХА, наличие сердечной недостаточности — существенный предиктор развития в дальнейшем сахарного диабета. В общей популяции распространенность СД составляет 2,9 %, а у больных с ХСН III–IV функционального класса — 15,8 %. Патоморфологической и патофизиологической основами развития ХСН при сахарном диабете являются: миокардиодистрофия, структурное ремоделирование миокарда и сердца в целом, макроангиопатия коронарных артерий, нейрокардиопатия.

Таким образом, анализ литературы показывает, что несмотря на успехи в изучении кардиальной патологии при сахарном диабете, остаются не выясненными многочисленные

аспекты формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых поражений, сохраняются многочисленные разногласия во взглядах на возможные причины и механизмы инициации перечисленных нозологических форм, неизменно сопровождающих течения сахарного диабета.

Summary

Obrezan A. G., Bitzadze R. M. Structure of cardiovascular diseases of patients with 2nd type diabetes, diabetic cardiomyopathy as the special condition of myocardium.

Cardiovascular complications are a principal cause of death rate of patients with diabetes. Diabetes mellitus and arterial hypertension are major risk factors of cardiovascular complications. Coronary disease in diabetes mellitus type 2 is characterized by asymptomatic course, atypical course, frequent development of heart failure, high mortality after myocardial infarction. The combination of energy disbalance in cardiomyocytes with significant decrease in coronary reserve induced by microvascular dysfunction causes the high cardiovascular mortality of patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, arterial hypertension, hyperinsulinemia, diabetic micro- and macroangiopathy.

Литература

1. 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.
2. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // *Качество жизни: Медицина*. 2003. С. 16–21.
3. Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения). М., 2006. С. 34–36.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М., 2005. С. 274; 356–357.
5. Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000. С. 672.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Метод. рекоменд. М., 2003. С. 88.
7. *Betteridge D.J.* Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // *Medicographia*. 2001. Vol. 23. P. 95–99.
8. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // *Сахарный диабет*. 1998. № 1. С. 7–18.
9. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом // *Клинич. медицина*. 2005. № 1. С. 4–9.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония. М., 2006. С. 344.
11. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 1. С. 12–15.
12. Мычка В.Б., Чазова Е.И. Сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертония // *Сердце*. 2004. Т. 3. № 1. С. 13.
13. Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Батутина А.М. Лечение артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом и нефропатией: современные возможности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // *Артер. гипертенз*. 2003. Т. 9. № 6. С. 191–195.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 703–713.
15. *Ройтберг Г.Е.* Метаболический синдром. М., 2007. С.105–110; 112–116.
16. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М., 2004. С. 142.
17. Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии // *Пробл. эндокринолог.* 2005. Т. 51. № 3. С. 39–40.

18. Чазова Т.Е., Катхурия Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика // Мед. помощь. 2001. № 5. С. 28–32.
19. Арутюнов Г.Л. Сахарный диабет и атеросклероз: Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. 2004. Т. 3. № 1. С. 36–38.
20. Давыдов А.Л., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2 // Пробл. эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 38.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003. С. 220–222.
22. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., 2002. С. 64–65; 68, 330–354; 416.
23. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. СПб., 2005. С. 48–55.
24. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // Diabetes Obesity. Metab. 1999. Suppl. 1. S. 23–31.
25. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis // Coron. Artery Dis. 1999. Vol. 10. № 4. P. 241–256.
26. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет — коварный тандем // Сердце. 2004. Т. 3. № 1 (13). С. 9–12.
27. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. М., 2006. С. 79–82; 94–95.
28. Папанова Е.И., Корнева К.Г. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Клинич. медицина. 2006. № 7. С. 21–24.
29. Левина Л.И., Шаповалова А.Б. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Врачеб. ведомости. 2005. № 3. С. 33–37.
30. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. 2004. Т. 3. № 1. С. 5–8.
31. Никитина О.В. Вариабельность сердечного ритма и результаты мониторинга артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004.
32. Болатчиев Х.Л., Курданов М.А. Многоэтапный метод скрининга и мониторинга больных сахарным диабетом с использованием компьютерной электрокардиографии // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий: Тез. докл. междунар. симп. М., 1999. С. 56.
33. 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.
34. Caulfield J.B., Wolkowicz P.E. Myocardial connective tissue alterations // Toxicol. Pathol. 1990. Vol. 18. P. 488–496.
35. Бейтуганов А.А., Рылова А.К. Встречаемости СД 2 типа у больных ХСН // Сердечная недостаточность. 2005. № 6 (3). С. 114–116.
36. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R., Brown J.B. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor // Diabetes. Care. 2001. № 24. P. 1614–1619.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.