

К вопросам течения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом

Марданов Б. У., Мамедов М. Н., Ахмедова Э. Б., Оганов Р. Г.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Статья посвящена вопросам, касающимся особенностей течения отдельных заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Проведен обзор многоцентровых, клинических и экспериментальных исследований, где показано, что сопряженное течение СД способствует значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности в сравнении с больными без СД. Доказана взаимосвязь между гипергликемией, сократительной функцией и электрической нестабильностью миокарда. При этом отмечены гендерные различия в течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД, а также прогнозе у больных. Вместе с тем, сохраняется ряд вопросов, касающихся клинической распространенности СД-2 среди больных ССЗ, течения отдельных нозологических форм (стабильная и нестабильная ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сер-

дечная недостаточность) на фоне гипергликемии, особенностей прогноза больных ССЗ, сопряженных с СД, в т.ч. во взаимосвязи с полом. Малоизученными остаются также проблема нарушений ритма сердца у больных СД, а также влияние вида терапии на качество и продолжительность жизни больных с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, прогноз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 83–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-83-89>

Поступила 20/11-2014

Принята к публикации 04/12-2014

Following the problem of prognosis and course of cardiovascular diseases and diabetes

Mardanov B. U., Mamedov M. N., Akhmedova E. B., Oganov R. G.

FSBI State Scientific-Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare. Moscow, Russia

The article takes into consideration the issues related to the specifics of clinical course of some cardiovascular diseases in diabetes mellitus patients 2nd type (DM2). The review of multicenter clinical and experimental studies has been done, where it was shown that comorbidity with DM leads to the significant increase of cardiovascular mortality comparing to those without DM. The interrelation of hyperglycemia, contractility and electrical instability of myocardium is shown. Also the gender differences are highlighted in clinical course, as in prognosis. By the way, some questions remain unanswered about clinical prevalence of DM2 among CVD patients, as about clinical course of some nosological

forms (stable and unstable ischemic heart disease, myocardial infarction, chronic heart failure) at the background of hyperglycemia, specifics of CVD with DM prognosis, including gender specifics. Understudied are the problem of rhythm disorders in DM and the influence of therapy on quality and duration of life in patients with comorbidities.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, complications, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 83–89
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-83-89>

ДИ — доверительный интервал, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ[↓]ST — инфаркт миокарда без подъема ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН-ССФ — сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Сердечно-сосудистые последствия сахарного диабета (СД): обзор международных исследований

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в т.ч. трудоспособного возраста. В последнее время уделяется все больше внимания проблеме коморбидности больных ССЗ, в частности — сопутствующего СД. Согласно данным Международной феде-

рации диабета (IDF) на 2011г у ~360 млн. человек был выявлен СД, среди которых 95% — СД 2 типа (СД-2). Этот показатель прогрессивно увеличивается с прогнозом в 552 млн. человек к 2030г [1]. Будучи распространенным “социальным” заболеванием, СД рассматривается и как фактор риска (ФР) развития ССЗ, так и значительно отягощающий их течение [2, 3]. У больных СД риск развития инфаркта миокарда (ИМ) в 2 раза выше по сравне-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: mb_sky@inbox.ru

[Марданов Б. У.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, Ахмедова Э. Б. — м.н.с. лаборатории, Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний].

нию с лицами с нормальным гликемическим профилем, при этом первые характеризуются также более низкой выживаемостью [4]. Одно из первых весомых подтверждений роли СД как ФР возникновения ССЗ было получено при анализе результатов знаменитого Фремингемского исследования. Показано, что ежегодная заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями составляла 76 и 65 случаев на 1 тыс. пациентов с СД — мужчин и женщин, соответственно, что превышало аналогичные показатели у лиц без СД в 2,2 раза у мужчин, и в 3,7 раза у женщин [5]. Убедительные данные о значении гипергликемии как независимого ФР были получены в исследовании San Antonio Heart Study, где была отмечена прямая взаимосвязь между гликемией и сердечно-сосудистой смертностью. В этом исследовании больные СД с высокими значениями глюкозы натощак имели риск сердечно-сосудистой смертности в 4,7 раза выше, чем пациенты с скорректированным уровнем гликемии. Данное повышение риска сохранялось с учетом поправки на остальные потенциальные ФР [6]. Влияние СД на смертность больных ишемической болезнью сердца (ИБС) демонстрирует мета-анализ 37 проспективных, когортных исследований (n=447064 больных), который показал более высокий показатель летальности при наличии СД, чем без него — 5,4 и 1,6%, соответственно [7]. Изучали влияние СД на развитие субклинического повреждения миокарда путем двукратного определения титров Тропонина Т высокочувствительным методом [8]. Анализировались данные 9331 пациента, включенных в исследование ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) без СД, с пре- и СД, при отсутствии установленной ИБС, в т.ч. признаков ишемии миокарда по электрокардиограмме (ЭКГ). Было доказано, что у 11% больных СД-2 в последующие 6 лет наблюдения отмечался рост концентраций кардиоспецифического фермента. При этом данная категория больных характеризовалась достоверным превалянием частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) (ОР — 6,37), ИБС (ОР — 3,84) и смертности (ОР — 4,36) [8].

Острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ) и СД

Результаты исследований, посвященных проблеме изучения клинических особенностей острых коронарных состояний при сочетании с СД, показывают существование достаточно тесной взаимосвязи между течением и исходом, в частности ИМ и уровнем гипергликемии как на стационарном этапе, так и при длительном периоде наблюдения [9].

Гипотеза о влиянии гипергликемии на исходы ИМ была подтверждена результатами крупного исследования VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), в которое были вклю-

чены 14703 пациента с ИМ, рандомизированных в группы в зависимости от наличия сопутствующего СД. В отдельную группу были объединены пациенты с впервые выявленным СД, диагноз которого был установлен в среднем в сроки 4,9 сут после развития ИМ. Дизайн настоящего исследования предполагал изучение исходов ИМ в зависимости от уровня глюкозы в крови в остром периоде заболевания. У пациентов с ИМ и впервые выявленным СД исходы заболевания оказались достоверно хуже, чем у пациентов без СД. Полученные результаты авторы объясняют возможным повреждающим действием острой гипергликемии, которая имела место у этой группы пациентов [10]. Влияние СД на отдаленный прогноз больных доказано по результатам мета-анализа известного британского 30-летнего исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Анализ данных по 1967 больным показал, что у 326 (16,6%) из них имел место мало или бессимптомный ИМ. Эти больные отличались более старшим возрастом, а также среди них преобладали лица женского пола и не курящие. Характерно также, что среднее АД в группе больных ИМ было выше, несмотря на более агрессивную антигипертензивную терапию, при превалянии микрососудистых осложнений. Делается вывод — у 1 из 6 больных, включенных в исследование UKPDS, имел место бессимптомный ИМ. При этом, наличие данного состояния независимо коррелировало с развитием в дальнейшем фатального ИМ и увеличения показателя смертности ото всех причин [11]. Путем анализа результатов ретроспективного когортного исследования (>118 тыс. пациентов), изучали 30-суточную и 1-летнюю смертность больных острым ИМ на фоне СД. Было показано достоверное преваляние частоты развития обеих конечных точек у больных, страдающих СД по сравнению с пациентами без СД. Показатель смертности от ИМ у больных СД, находившихся на терапии инсулином, оказался выше, чем у больных, которые контролировали гликемию пероральными сахароснижающими препаратами [12]. Несколько схожие данные, касающиеся выбора медикаментозной тактики коррекции гипергликемии в первые сут ОКС, получены в другом исследовании с участием 5974 больных с и без СД и уровнем глюкозы крови при госпитализации ≥ 11 ммоль/л. Показано, что внутривенные инфузии инсулина оказывали положительный эффект в отношении выживаемости только у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST) и не известным ранее СД. Применение же подобной тактики контроля гликемии у больных ИМ \uparrow ST и установленным СД не имело преимуществ в сравнении с рутинными методами коррекции. И, наконец, использование внутривенных инфузий инсулина

у больных ИМ без подъема ST (ИМ↓ST), наоборот, снижало их выживаемость вне зависимости от наличия/отсутствия СД [13].

В рамках исследования Cooperative Cardiovascular Project (США) анализировали прогноз больных ИМ с СД и без него в зависимости от уровня гликемии при поступлении. Проведен анализ 141680 пациентов за период 1994-1996гг. Удельный вес больных с выраженной гипергликемией (>240 мг/дл) составил 26%. Пациентов анализировали в различных группах в зависимости от уровня глюкозы: ≤ 110 ; 110-140; 140-170; 170-240 и ≥ 240 мг/дл. Выявлено, что смертность в течение 30 сут. среди больных СД и гликемией >240 мг/дл составила 24%, в то время как у пациентов с выраженной гипергликемией при поступлении, но без установленного ранее СД данный показатель был равен 39% ($p < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что показатель 30-суточной летальности для больных, без диагностированного ранее СД повышался практически для всех уровней глюкозы крови, в то время как у больных с установленным СД — только при значениях ≥ 240 мг/дл. Показатель 1-летней смертности межгрупповых различий не выявил [9]. Значения гликемии при поступлении выделены в качестве независимого предиктора смерти больных с ОКС по результатам проведенного голландскими учеными исследования. Было показано, что увеличение концентрации сахара крови на 1 ммоль/л (при исходных значениях >9 ммоль/л) способствует увеличению риска смерти на 10%. При этом показатели 30-суточной летальности среди больных с СД и без СД, соответственно, составили 16,8% и 5,2%, соответственно [14].

Влияние СД на отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ, изучалось в другом проспективном исследовании. Анализировались данные 1935 больных, госпитализированных в 45 медицинских центрах. У 21% больных имел место установленный СД. 320 (17%) больных умерли в течение среднесрочного периода наблюдения (3,7 лет). Наличие сопутствующего СД способствовало достоверному увеличению риска развития летальных исходов (ОР — 2,4; 95% ДИ 1,9-3,0). Прогностическая значимость СД не зависела от курения, возраста, проведения тромболитической, вида гипогликемической терапии, но риск смерти, ассоциированный с СД, оказался достоверно выше у лиц женского пола — ОР 2,7 vs 1,3 ($p = 0,01$) [15].

Относительно механизмов негативного влияния СД на течение ИМ можно отметить следующее. В экспериментальных исследованиях доказано повреждающее действие гипергликемии на эндотелиальную функцию, развитие коллатерального кровообращения, а также повышение микроваскулярной дисфункции [16]. Острая гипергликемия также может ухудшать коагуляционные свойства крови, повышая

склонность к тромбообразованию [17]. Исследователи из научного центра здоровья (Оклахома, США) на культуре клеток пупочной вены показали, что высокая концентрация глюкозы может являться триггером апоптоза. В дальнейшем они доказали свою гипотезу и на моделях мышечной стрептозототин-индуцированным СД [18]. Вместе с тем ряд исследований подчеркивают клиническую и прогностическую значимость обратного состояния, а именно — гипогликемии у больных СД и острым повреждением миокарда. Известно, что гипогликемические состояния ведут к развитию гиперкатехоламинемии, которая вызывает повреждение миокарда в большей степени, чем гипергликемия [2]. О негативном воздействии выраженной гипогликемии на течение ИМ у больных СД также говорят результаты других исследований, в соответствии с которыми у таких больных могут развиваться фатальные аритмические осложнения, такие как фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия. Негативное влияние выраженной, особенно ятрогенной гипогликемии на сократительную способность миокарда было отмечено при введении неадекватных доз инсулина во время инсулинотерапии больных СД [19]. Неоднозначность в вопросе о возможных механизмах влияния гипер- и гипогликемии на течение ИМ у больных СД поддерживает интерес исследователей к дальнейшему изучению данного вопроса.

Нарушения ритма у пациентов СД: возможные механизмы и прогноз

Будучи заболеванием с широким спектром влияния, СД также оказывает действие на электрофизиологические процессы у больных заболеваниями сердца. Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий достоверно чаще встречались у больных ИБС и СД с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<7\%$, а также с более частым развитием гипогликемических состояний. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипогликемия является провоцирующим фактором, прежде всего, суправентрикулярных аритмий. Среди больных с показателями гликемии <4 ммоль/л по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ только у 23,3% пациентов наблюдались единичные предсердные или желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), а у 72,7% — различные суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма ($p < 0,001$). Среди последних достоверно чаще (68,8%) наблюдалась ФП, у 18,8% — другие виды суправентрикулярных тахикардий и только у 12,4% были зарегистрированы ЖЭ высоких градаций. Приведенные данные подтвердили предположение авторов о существовании взаимосвязи между показателями гликемии и нарушениями сердечного ритма. Напротив, повышение уровня $HbA_{1c} >8,5\%$ сопровождалось увеличением желудочковой аритмии, что отражалось в статистически значимых различиях по относительным показателям и положительной корреляции

уровня HbA_{1c} с количеством ЖЭ ($r=-0,918$; $p<0,03$). Среди пациентов с уровнем HbA_{1c} 7-8,5% были отмечены более прогностически и гемодинамически благоприятные наджелудочковые аритмии, а также наименьшее число лиц с нестабильным течением ИБС. На основании полученных результатов, авторы полагают, что состояние гипогликемии может способствовать более тяжелому течению ИБС, а в плане нарушений ритма сердца — вызывать в большей степени суправентрикулярные аритмии. Тогда как гипергликемия в основном влияет на возникновение желудочковых аритмий [20].

Взаимосвязь компенсации СД и ЭКГ изменений показана в результатах других исследований [21, 22]. Уровни гликемии $<3,9$ ммоль/л способствовали учащению регистрации ишемических эпизодов по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, а также достоверному увеличению длительности интервала QT и связанных с ней нарушений ритма сердца у больных, в т.ч. СД 1 типа. Гипогликемия, возможно компенсаторно активизирует симпатoadреналовую систему, и как следствие — гиперкатехоламинемия, что может вызывать патологические изменения в миокарде, которые, в свою очередь, приводят к возникновению аритмий. Другим механизмом развития нарушений ритма сердца при гипогликемии можно рассматривать негативное влияние последней (в особенности остро развившейся) на миокардиальный кровоток [23]. Но с другой стороны, длительная гипергликемия также способна вызывать нарушения сердечного ритма, особенно рецидивирующие тахикардии, развитие которых обусловлено аномальным автоматизмом [24]. Гипергликемия наряду с накоплением продуктов метаболического дисбаланса при СД может являться причиной нарушения функций клеточных мембран. Это в свою очередь приводит к дисбалансу электролитов и молекул воды, что является причиной изменения потенциала покоя, процессов деполяризации и реполяризации, что в свою очередь служит основой для развития эктопических очагов и нарушений проводимости [25]. Важной особенностью этих аритмий является их возникновение на фоне декомпенсации СД-2 и дестабилизации состояния больного. Финские исследователи изучали особенности параметров холтеровского мониторирования у больных СД. В течение 3-12 мес. после проведения коронароангиографии был обследован 1001 больной, из которых 526 имели СД. Анализировали турбулентность сердечного ритма и альтернацию зубца Т как мощных предикторов, в т.ч. фатальной аритмии у больных ИБС. Достоверное превалирование нарушений указанных параметров отмечалось у больных ИБС и СД — 58% vs 24% ($p<0,001$) и при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<50\%$ [26]. Взаимосвязь между нарушенной толерантностью к глюкозе, СД и развитием внезапной сердечной смерти изучали

в рамках исследования Honolulu Heart Program. Анализировалась внезапная смерть в течение 1-24 часов после появления острых симптомов. Отношение рисков смерти в течение 24 ч с поправками на индекс массы тела, гипертрофию ЛЖ, липидный спектр, гипертонию, курение у больных с высокими нормальными значениями гликемии (151-224 мг/дл), бессимптомной гипергликемией (>225 мг/дл) и СД в сравнении с лицами без СД составило 1,59, 2,22 и 2,76, соответственно, (все $p<0,05$). Подобная взаимосвязь выявлена и при анализе развития внезапной смерти в течение 1 ч. Наличие более сильной связи между СД и внезапной смертью в течение 1 ч, авторы связывают с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у этой категории больных, нежели коронаротромбозом [27]. Было проведено интересное с патогенетической точки зрения исследование (2012). Основываясь на гипотезе, что длительная ФП, приводя к микротромбозам, капиллярной недостаточности и как следствие — системному воспалению, в т.ч. поджелудочной железы, может способствовать развитию СД. Наблюдение за 40494 больными, из которых 29% страдали постоянной формой ФП, показало, что случаи вновь выявленного СД достоверно превалировали именно в группе с нарушением ритма сердца — 18,3% vs 13,2% ($p<0,01$) [28].

На моделях трансгенных мышей с помощью имплантируемой ЭКГ телеметрии попытались объяснить причину развития аритмий при гипергликемии. Увеличение внутриклеточной концентрации липидов в кардиомиоцитах и гиперэкспрессия рецепторов-активаторов пролиферации пероксисом, наблюдаемые у больных СД и ожирением, приводят к удлинению интервала QT и ассоциированным с ним спонтанных желудочковых аритмий, в т.ч. полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [29]. Канадские исследователи изучали частоту и характер желудочковой аритмии во взаимосвязи с электролитным балансом у 750 больных >18 лет, жителей провинции Квебек. Результаты показали более чем двукратное превалирование частоты желудочковой аритмии у больных с концентрацией Mg плазмы $<0,7$ ммоль/л по сравнению с пациентами без гипомagneмии — 50% vs 21% ($p<0,015$). При этом у всех больных с гипомagneмией и ЖЭ имел место СД. Многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст, ожирение, употребление алкоголя, курение, прием антигипертензивных и липид-снижающих препаратов показал, что риск развития аритмии среди больных СД и концентрацией Mg $>0,7$ ммоль/л составил 0,24 (95%, ДИ: 0,06-0,98; $p=0,046$) [30].

Сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность

СД достаточно часто приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН),

как сопряженной с АГ и ИБС, так и в результате непосредственного влияния на функцию и морфологию сердца [31]. Среди этиологических факторов ХСН СД-2 делит 3-4 место с хронической обструктивной болезнью легких согласно Национальным рекомендациям ВНОК/ОССН третьего пересмотра [32]. Известно, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз у мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных СД составляет от 10% до 22%, что в 4 раза превышает распространенность в общей популяции [33]. В результатах опубликованного исследования, в которое были включены 210 больных ИМ, показано, что гипергликемия, возникающая в первые 24 ч заболевания, ассоциируется с развитием дисфункции ЛЖ, что является мощным предиктором худшего длительного прогноза за счет развития тяжелой СН. Многофакторный анализ показал, что гипергликемия в первые 24 ч заболевания является независимым ФР развития дисфункции ЛЖ и, соответственно, развития ХСН и неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ [26]. Сравнительно недавно были опубликованы результаты крупного, шведского регистра госпитальных выписок и случаев смерти. Приведены данные по 404480 пациентам, госпитализированным по причине ХСН с 1987г по 2004г, 73153 (18%) из которых страдали СД. Показатель 3-летней смертности у больных ХСН и СД оказался на 28% выше. При этом этот параметр для мужчин с СД и <65 лет оказался практически вдвое меньше сравнительно больных >65 лет [34].

При оценке глобальной сократимости ЛЖ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 4998 больных 45-84 лет без клинических признаков ИБС. 13% пациентов имели нарушенную толерантность к глюкозе, 12% — СД. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием СД и снижением фракции укорочения ЛЖ, в последующем в 96 случаях развивалась ХСН, на основании чего высказано предположение, что можно в качестве предиктора развития диабетической кардиомиопатии рассматривать именно фракцию укорочения, нежели ФВ и массу миокарда ЛЖ [35]. Впечатляющие результаты получены в крупном исследовании, где изучалась взаимосвязь контроля гипергликемии и развития ХСН у больных СД. Регистр стартовал в 1994г с включением 48858 больных СД (преимущественно СД-2) обоих полов >19 лет без известного анамнеза ХСН. Первичными конечными точками исследования явились случаи госпитализации по причине СН, а также смерти по всем и ХСН причинам. После проведения анализа с поправкой на ряд факторов, в т.ч. возраст, пол, гипертонию, ожирение, прием алкоголя, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторов, а также случаи интрамураль-

ного ИМ выявлено, что прирост концентрации HbA_{1c} на каждые 1% способствовал увеличению риска ХСН на 8%. А уровни $HbA_{1c} \geq 10$ относительно значений $HbA_{1c} < 7$, характеризовались увеличением риска развития ХСН в 1,56 раз [36]. В рамках исследования RELAX изучалась клинико-функциональная характеристика больных ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ (СН-ССФ). Соотношение больных с и без СД составило 93 и 123, соответственно. Показано, что больные СД характеризовались сравнительно низким индексом пикового потребления кислорода и дистанцией теста 6-минутной ходьбы, сопровождавшихся превалированием количества госпитализаций по сердечно-сосудистым и ренальным причинам. Выявлены межгрупповые различия также в гуморальных показателях. У больных с СН-ССФ и СД концентрация Цистатина С, С-реактивного протеина и Галектина-3, являющегося маркером окислительного стресса, оказалась достоверно выше сравнительно больных без СД. Полученные результаты демонстрируют вклад СД в развитие и течение ХСН-ССФ [37]. В качестве основных причин развития ХСН у больных СД рассматриваются 2 механизма: потенцирование процесса атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда и непосредственное поражение мышцы сердца (развитие диабетической кардиомиопатии). Влияние гиперлипидемии на атерогенез связано с модификацией липопротеидов низкой плотности конечными продуктами гликозилирования, эндотелиальной дисфункцией, повышением агрегации тромбоцитов, синтезом липопротеидов низкой плотности. Поражение непосредственно миокарда на фоне гипергликемии опосредовано микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот [38, 39].

Гендерные особенности ССЗ у больных СД: результаты собственного исследования

В большинстве проведенных исследований, по которым проведен настоящий обзор, описаны четкие гендерные особенности течения СД и сердечно-сосудистой патологии, а также прогноза. Однако существуют разные мнения по этому вопросу. Согласно результатам приведенного выше мета-анализа 36 проспективных, когортных исследований, проведенных с 1966г по 2005г, относительный риск неблагоприятного прогноза при ИБС, при наличии или отсутствии СД был существенно выше у женщин (ОР 3,50; 95% ДИ 2,70-4,53), чем у мужчин (ОР 2,06; 95% ДИ 1,81-2,34) [7]. Однако в другом исследовании изучение 2-летнего прогноза больных с ОКС и СД не выявил межполовых различий в достижении комбинированных конечных точек при сопоставимой частоте тромбоза стента и геморрагических осложнений [40]. И если по результатам когортного исследования был пока-

Половозрастная и клиническая характеристика больных ССЗ и СД

Показатели	Больные ССЗ и СД (n=68, 16,8%)		p
	♀, n=37	♂, n=31	
Средний возраст, лет	67,2±12,4	61,4±9,17	<0,05
Госпитализация по причине ОКС, n	16	5	0,03
ФП, n	6	2	0,38
Госпитальная смерть, n	4	2	0,8

зан достоверно высокий риск развития ИМ у лиц женского пола с СД, то мета-анализ исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) не выявил гендерных различий в частоте развития бессимптомного поражения миокарда у больных СД [41, 42]. В рамках крупного шведского исследования по изучению прогноза больных после ИМ (1995-2002гг), 70882 больных обоих полов в возрасте <80 лет, 18% из которых страдали СД, оценивались также гендерные особенности прогноза больных СД и без него. Обнаружено, что наиболее неблагоприятный прогноз имел место у пациентов женского пола и в возрасте <65 лет [43]. Сообщают, что риск развития ХСН имел мощную связь с гипергликемией, напротив, у лиц мужского пола [36]. Опубликованные данные свидетельствуют об отсутствии единодушного мнения среди исследователей о значимости пола в прогнозе больных ССЗ и СД.

За 6-месячный период текущего (2014) года в отделение кардиологии Домодедовской центральной городской больницы были госпитализированы 406 пациентов. Из них 226 женщин (55,6%) и 180 больных мужского пола. 92 (22,6%) пациента прошли курс стационарного лечения с диагнозами ИМ↑ST, ИМ↓ST и нестабильной стенокардии (таблица 1). Количество больных СД составило 68 (16,7%), из них 1 (1,5%) — с СД 1 типа. Средний возраст больных СД — 66,9±12,5 лет.

При этом лица женского пола характеризовались достоверно старшим возрастом по сравнению с мужчинами — 67,2±12,4 лет и 61,4±9,17 лет, соответственно, (p<0,05).

Литература

- International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>.
- Kolchin YN, Karpenko AI, Bezuglova SV. Hyperglycemia at patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary artery disease. *Internal Medicine* 2007; 2(2): 42-8. Russian (Колчин Ю.Н., Карпенко А.И., Безуглова С.В. Гипергликемия у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Внутренняя медицина* 2007; 2(2): 42-8).
- Mamedov MN. Diabetes and cardiovascular disease. М.: Media press 2012; 173 p. Russian (Мамедов М.Н. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. М.: Медиа-пресс 2012; 173 с).
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114-26.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115: 1544-50.
- Wei M, Gaskill S, Haffner S, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167-72.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
- Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes, Pre-Diabetes and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation* 2014; 16(130): 1374-83.
- Prakash D, Kosiborod M, Barrett E. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610-19.

Анализ гендерного распределения показал, что преобладали больные СД женского пола — 54% vs 46% ($\chi^2=0,207$; p=0,649). В 30,8% случаев причиной госпитализации больных СД явились острые ишемические состояния (нестабильная стенокардия и ИМ). Вместе с тем, ОКС достоверно чаще имел место у больных СД женского пола — 16 случаев vs 5 ($\chi^2=4,6$; p=0,03). ФП, как наиболее часто встречающаяся из нарушений ритма сердца имела место в 11,8%, также с преобладанием у лиц женского пола — 6 и 2, соответственно, ($\chi^2=0,75$; p=0,386).

Показатель госпитальной смертности по причине ИМ за 6 мес. составил 13 случаев. Среди больных СД от осложнений ИМ умерли 6 (8,8%) больных ($\chi^2=3,43$; p=0,06 для различий между больными без СД и с СД).

Заключение

Таким образом, обзор литературы, демонстрируя актуальность проблемы, сохраняет ряд вопросов, касающихся клинической распространенности СД среди больных с ССЗ, течения отдельных нозологических форм: стабильная и нестабильная ИБС, ИМ, ХСН, на фоне гипергликемии, особенностей прогноза больных ССЗ, сопряженных с СД, в т.ч. во взаимосвязи с полом. Малоизученными остаются также проблема нарушений ритма сердца у больных СД, а также влияние тактики лечения, в т.ч. контроля гликемии на качество и продолжительность жизни больных с коморбидными состояниями, что требует дальнейших исследований.

10. VALIANT study group Newly Diagnosed and Previously Known Diabetes Mellitus and 1-Year Outcomes of Acute Myocardial Infarction: The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1572-8.
11. Davis TE, Coleman RL, Holman RR, et al. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2013; 127: 980-7.
12. Berger AK, Breall JA, Gersh BJ, et al. Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (the Cooperative Cardiovascular Project). *Am J Cardiol* 2001; 87(3): 272-7.
13. Birkhead J, Weston C, Timmis A. The effects of intravenous insulin infusions on early mortality for patients with acute coronary syndromes who present with hyperglycaemia: A matched propensity analysis using data from the MINAP database 2008–2012. *Eur Heart J*. Published online before print. September 8, 2014, doi:10.1177/2048872614549733
14. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2013; 2(4): 306-13.
15. Imamura F, Mukamal KJ, Meigs JB, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus preceded by β -cell dysfunction, insulin resistance, or both in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2013; 177(12): 1418-29.
16. Popov D. Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modification, ultrastructural alteration, and potential clinical outcomes. *Int J of Diab Mellitus* 2010; 2: 189-95.
17. Lamekes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1663-9.
18. Song P, Wu Y, Xu J, et al. Reactive Nitrogen Species Induced by Hyperglycemia Suppresses Akt Signaling and Triggers Apoptosis by Upregulating Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10) in an LKB1-Dependent Manner. *Circulation* 2007; 116: 1585-95.
19. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009; 95: 721-7.
20. Strogina LG, Kornev KG, Panov EI. Rhythm disturbances and metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Cardiology* 2005; 11: 46-9. Russian (Строгин Л. Г., Корнева К. Г., Панова Е. И. Нарушения ритма и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2005; 11: 46-9).
21. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes. The Role of Hypoglycemia. *Circulation* 2011; 123: 342-8.
22. Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the "dead in bed" syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52: 42-5.
23. Rana O, Byrne CD, Kerr D, et al. Acute Hypoglycemia Decreases Myocardial Blood Flow Reserve in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and in Healthy Humans. *Circulation* 2011; 124: 1548-56.
24. Anikin VV, Savin VV. The features of manifestations of the arrhythmias at CAD combined with type II diabetes. *Problems of Endocrinology* 1999; 12: 24-7. Russian (Аникин В. В., Савин В. В. Особенности проявления аритмий при стенокардии, сочетающейся с сахарным диабетом второго типа. *Проблемы эндокринологии* 1999; 12: 24-7).
25. Tzamaloukas AH, Ing AH, Siamopoulos KC, et al. Body fluid abnormalities in severe hyperglycemia in patients on chronic dialysis: theoretical analysis. *J Diab Complications* 2007; 21(6): 374-80.
26. Perkiomaki J, Piira O, Lepojarvi S, et al. Arrhythmia Risk Profiles in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. *Circulation* 2012; 126: A11036.
27. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Sudden Death, Impaired Glucose Tolerance, and Diabetes in Japanese American Men. *Circulation* 1995; 91: 2591-5.
28. Tomas JB, May HT, Bair TL. Atrial Fibrillation is Associated with Long-Term Incidence of Diabetes. *Circulation* 2012; 126: A13713.
29. Morrow JP, Katchman A, Ni-Huiping S, et al. Mice With Cardiac Overexpression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Have Impaired Repolarization and Spontaneous Fatal Ventricular Arrhythmias. *Circulation* 2011; 124: 2812-21.
30. Del Gobbo L, Song Y, Elin R, et al. Prevalence of Ventricular Premature Beats Decreases With Serum Magnesium in Adults with Type 2 Diabetes. *Circulation* 2012; 125: AP120.
31. Lityaeva TY. Treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes in clinical practice. *Bulletin of the Siberian Medicine* 2011; 4:119-22. Russian (Литяева Т. Ю. Лечение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины* 2011; 4: 119-22).
32. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines (3th ed.) *Heart Fail J* 2010; 11(3): 3-62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2010; 11(1): 3-62).
33. Fonarow GC. Diabetes Medications and Heart Failure: Recognizing the Risk. *Circulation* 2014; published online before print September 4 2014
34. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation* 2012; 125: AP208.
35. Bertoni AG, Akwo EA, Bleumke DA, et al. Myocardial Contraction Fraction, Diabetes, and Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 125: AP243.
36. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-73.
37. Lindman BR, McNulty S, Fuentes L, et al. Clinical, Physiologic, and Functional Characterization of Patients With Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Data From the Heart Failure Network RELAX Study. *Circulation* 2013; 128: A11961.
38. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MV, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes care* 2004; 27: 699.
39. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. Mar 2010; 11(1): 31-9.
40. Fath-Ordoubadi F, Barac Y, Abergel E, et al. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome at patients treated with drug-eluting stents. *The Am J of Card* 2012; 110(5): 636-42.
41. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2008; 51(9): 1639-45.
42. Stiles MC, Seaquist ER, Yale JF, et al. Is silent myocardial infarction more common in women with type 2 diabetes than in men? *J Diab Complications* 2012; 26(2): 118-22.
43. Norhammar A, Stenestrand U, Wallentin L. Acute coronary syndromes: Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart* 2008; 94: 1565-70.