

УДК 616./.9

Е.И. ЗАЛЮБОВСКАЯ, к. мед. н., доцент; Ю.Ю. БОРЗОВА, к. мед. н., доцент;
А.Ю. ТИТОВА, к. мед. н., доцент; О.И. ШУШЛЯПИН, к. мед. н.

/Харьковский национальный медицинский университет/

Клинические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа при наличии метаболического синдрома: пути терапевтической коррекции

Резюме

Статья посвящена практическим вопросам и теоретическому обоснованию применения лекарственных средств при ишемической болезни сердца с метаболическим синдромом и сахарным диабетом с целью коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром, эндотелийзависимые вазоактивные медиаторы

Наиболее распространенным, тяжелым и неблагоприятным осложнением ишемической болезни сердца (ИБС), несмотря на определенный прогресс в изучении патогенеза, клиники и лечения, остается хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН). Поэтому изучение патогенетической общности сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний, особенностей лечения и вторичной профилактики ишемической болезни сердца у больных СД при наличии хронической сердечной недостаточности является важным направлением медицинских исследований, которые должны базироваться на комплексном подходе с учетом особенностей течения как ИБС с наличием ХСН, так и СД.

Цель работы состоит в повышении эффективности лечения больных с ИБС при наличии СД 2-го типа на основе изучения у них особенностей эндотелиальной дисфункции с дальнейшей ее коррекцией путем использования различных доз ингибиторов АПФ, карведилола и β -адреноблокаторов.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования из 196 больных, находившихся на лечении в городской клинической больнице №27 г. Харькова по поводу ИБС, отобрано 106 пациентов с проявлениями ХСН II – III функционального класса (ФК). Средний возраст обследованных – $58,3 \pm 1,04$ года.

В исследование не включали больных с печеночной или почечной недостаточностью, при наличии хронических воспалительных процессов. Все лица принадлежали к европейской популяции.

В контрольную группу были включены 10 практически здоровых лиц аналогичного возраста без клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, наследственной отягощенности по СД.

По факту наличия СД 2-го типа все 106 больных ИБС, которые имели признаки ХСН, были распределены на две группы:

- 1) группа А – 15 больных ИБС с проявлениями ХСН,
- 2) группа В – 91 пациент с ИБС и проявлениями ХСН, сопутствующим СД 2-го типа с наличием метаболического синдрома (МС).

С целью определения особенностей течения ИБС с признаками ХСН при наличии СД 2-го типа и МС по сравнению с больными СД 2-го типа и МС без наличия ИБС и проявлений ХСН была сформирована группа С – 14 больных СД 2-го типа с МС без ИБС и проявлений ХСН.

Наличие ИБС диагностировано согласно Рекомендациям Европейской организации кардиологов на основании комплексного изучения клинических проявлений заболевания с использованием опросника Роуза, особенностей липидного обмена, инструментального исследования сердца и магистральных сосудов (электрокардиография (ЭКГ) в покое, стандартизированное велоэргометрическое исследование, эхокардиография с применением доплерографии).

Клиническая стадия ХСН и ФК больных групп В и С была установлена по клиническим критериям и объективизирована инструментальными исследованиями согласно классификации Национального Конгресса кардиологов Украины в сентябре 2000 г., утвержденной приказом МОЗ Украины № 54 от 14.12.2002 г.

Наличие СД 2-го типа диагностировалось согласно Рекомендациям ВОЗ.

С целью диагностики нарушений углеводного обмена всем обследованным определялся уровень глюкозы крови натощак (ГКН), а больным при отсутствии нарушений этого показателя проводили стандартизированный тест на определение толерантности к глюкозе (ОТПГ).

Оценку результатов ОТПГ проводили по обобщенному критерию δ : $\delta = \alpha_1(\gamma_1 - \gamma_{1n}) + \alpha_2(\gamma_2 - \gamma_{2n}) + \alpha_3(\gamma_3 - \gamma_{3n})$ где: $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ – уровень гликемии натощак и через 1, 2, 3 часа после нагрузки глюкозой обследуемого пациента; $\gamma_{1n}, \gamma_{2n}, \gamma_{3n}$ – средние значения уровня гликемии здорового, рассчитанные на основании общепринятых критериев нормогликемии (4,44; 6,66; 4,44); $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – постоянные коэффициенты: 3,6; 6,1; 8,3.

Полученные значения δ от 0 до 15 расценивались как нормальное состояние системы регуляции ГКН. Значение δ от 16 до 25 – снижение толерантности к глюкозе, связанное с изменениями функционального состояния органов и систем, не принимающих участия в регуляции уровня глюкозы крови. Величины δ от 26 до 40 расценивались как более глубокие изменения в системе регуляции углеводного обмена и указывали на нарушение толерантности к глюкозе. Все полученные значения $\delta > 40$ расценивались как диабетический тип гликемической кривой. Количественную оценку гликемических ответов на нагрузку глюкозой проводили расчетным путем.

Наличие МС диагностировалось согласно Рекомендациям ВОЗ [1]. К характерным признакам такого патологического состояния относят следующие феномены: абдоминальный тип ожирения, дислипотеинемия, АГ и инсулинорезистентность. Диагноз МС выставлялся при наличии у больного СД двух из вышеприведенных признаков.

Степень выраженности метаболических нарушений оценивалась путем определения ИМТ по G. Brey. Характер распределения жировой ткани определялся по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Отложение жировой ткани в области передней стенки живота, плечевого пояса и соотношение ОТ/ОБ $> 0,85$ расценивалось как андройдный тип ожирения. Геноидный тип ожирения определялся при отложении жировой ткани в области бедер и ягодиц, при значении ОТ/ОБ $< 0,85$.

Средний возраст больных группы А составил $60,9 \pm 1,09$ года, группы В – $55,1 \pm 1,10$ года, группы С – $61,3 \pm 1,07$ года. Длительность заболевания ИБС больных группы А превышала 6,8 года, а группы В – 3,3 года. Длительность периода после перенесенного инфаркта у пациентов группы А была более 1,3 года, группы В – более 1,4 года.

По данным предыдущих и собственных обследований больных группы А наличие стенокардии II ФК было диагностировано у 6 пациентов (40%), стенокардии III ФК – у 9 пациентов (60%). Среди больных группы В данные показатели составляли 42 человека (46,15%) и 49 человек (53,85%) соответственно.

У 4 больных (26,67%) группы А диагностирована ХСН II А стадии, у 11 больных (73,33%) – ХСН II В стадии. ХСН II А стадии имела место у 19 (20,88%) лиц группы В, ХСН II В стадии – у 72 (79,12%) больных этой группы.

Гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии диагностирована у 100% больных, как группы А, так и групп В и С. Диагностика ГБ проводилась в соответствии с Рекомендациями Европейской организации по гипертензии [2]. Проводилось суточное мониторирование АД (определение среднесуточного систолического давления (САД) и среднесуточного диастолического давления

(ДАД)) с использованием системы для суточного мониторирования АВРМ «Meditech».

При общеклиническом обследовании проводилось определение содержания общего холестерина (ХС) ферментативным методом (реагенты фирмы «Новохол»), триглицеридов (ТГ) ферментативным методом (реагенты фирмы «Lachema»), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – с помощью набора реагентов производства ОАО «Вектор – Бест».

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывался по формуле [77]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} \times 2,29/5.$$

Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) также определялся по формуле:

$$\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ} \times 2,29/5.$$

Расчет коэффициента атерогенности (КА) проводился по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной защиты организма оценивали по результатам определения в сыворотке крови обследуемых лиц содержания диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), оксидиеновых конъюгатов (ОК), тетраеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) и по уровню восстановленного глутатиона.

С целью оценки состояния углеводного обмена проводилось определение уровня ГКН, ОТПГ, постпрандиальной гликемии (ППГ) – глюкозооксидазным методом, а также гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) с помощью набора «Диабет-тест». Для оценки инсулинемии определялся уровень иммуореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак радиоиммунологическим методом с помощью набора реагентов рию-ИНС-ПГ-1125. Коэффициент инсулинорезистентности рассчитывали с помощью алгоритма Homeostatic Model Assessment (индекс НОМА).

Определение эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось иммуоферментным методом с помощью набора реагентов Endothelin-1 E/A Kit (Catalog № 58315) производства Cayman Chemicals Company в соответствии с инструкциями. Уровень простаглицлина изучался по содержанию его стабильного метаболита 6-кето-ПГФ_{1 α} ; уровень вазоконстрикторного простааноида тромбоксана А2 (TxA2) – по содержанию его стабильного метаболита (TxB2). Совместно с определением циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) эти параметры исследовались радиоиммунологическим методом при помощи наборов фирмы «Amersham».

Уровень цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) в сыворотке крови также определяли методом иммуоферментного анализа с помощью тест-систем фирмы «ProCon» и «Diaclone».

Больным проводилось электрокардиографическое обследование в покое с использованием стандартных, усиленных и грудных отведений (скорость движения ленты 50 мм/с) с помощью электрокардиографа «Cardimax».

Также всем больным был проведен тест 6-минутной ходьбы по общепринятой методике, велоэргометрическая проба в положении сидя с использованием комплекса для нагрузочного тестирования. Применялась модель непрерывно растущей нагрузки с линейным наращиванием нагрузки 12,5 Вт/мин при

условии отсутствия клинических и ЭКГ-признаков неадекватности нагрузки.

Для определения показателей внутрисердечной гемодинамики обследованным проводилось эхокардиографическое обследование на аппарате фирмы ULTIMA-SE линейным датчиком с частотой 3,5 мГц. Определялись наиболее информативные показатели, объективно характеризующие состояние диастолической и сократительной функции левого желудочка: время изоволюметрического расслабления (IVRT), отношение скорости раннего быстрого наполнения к скорости позднего наполнения (E/A), время торможения раннего диастолического наполнения (DT), конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы; конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры. Ударный объем (УО) рассчитывали как разницу между КДО и КСО; фракцию выброса (ФВ) – как отношение УО к КДО. Также измеряли толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ).

Результаты и их обсуждение

У больных, принимавших участие в исследовании, наиболее частыми жалобами были: выраженная общая слабость – 106 человек (100%); одышка при физической нагрузке – 106 человек (100%), отеки нижних конечностей – (100%), тяжесть в области правого подреберья – 73 человека (68,87%), тахикардия – 79 человек (74,53%), ночной кашель – 78 человек (73,64%).

У 79 пациентов (74,52%) отмечали болевой синдром – боль в области сердца или/ и грудины давящего характера после физического или психоэмоционального перенапряжения, 97 человек (91,51%) – от воздействия холода. Боль иррадиировала в левую лопатку у 50 человек (47,17%), в левую руку – у 48 человек (45,28%).

Прекращение физической нагрузки, устранение психо-эмоционального напряжения, прием нитроглицерина (от 2 до 8 таблеток в неделю) приводило к снижению болевого синдрома.

У больных ИБС с проявлениями ХСН и наличием СД 2-го типа с МС, выделенных в группу В, отмечались также дополнительные жалобы, значительно ухудшавшие их общее состояние: ощущение сухости во рту – 76 человек (83,52%), учащенное мочеиспускание – 69 человек (75,82%), повышенная жажда – 68 человек (74,73%). О вероятном наличии у больных на момент исследования осложненной сахарного диабета свидетельствовали: онемение конечностей у 59 пациентов (64,84%), резкое снижение зрения в течение последнего года у 20 обследованных (21,98%).

Больные группы В на 13,44% чаще отмечали тахикардию, перебои в работе сердца, что с большой долей вероятности указывает на имеющуюся у них нейровегетодистрофию.

У 50,55% (46 человек) группы В кроме типичной стенокардической боли отмечалась боль, характерная для кардиалгии с локализацией в области верхушки сердца и левой подключичной области. Боль чаще носила ноющий характер, продолжалась длительное время (до нескольких часов), без иррадиации, купировалась седативными средствами, а не приемом нитроглицерина. Наличие данных жалоб значительно ухудшало состояние больных группы В и свидетельствовало, вероятно, о сочетании у данных пациентов коронарного атеросклероза и диабетической дистрофии миокарда.

Следует также отметить, что у 11 человек (12,08%) группы В имела место безболевого форма стенокардии, в группе А таковых больных не было.

У больных группы В при психоэмоциональном перенапряжении возникновение давящей боли в области сердца или грудины отмечалось чаще по сравнению с больными группы А, в то время как у больных группы А эти жалобы чаще появлялись под воздействием физической нагрузки.

На наличие аритмии в работе сердца жаловались также и больные группы С.

По данным ЭКГ-обследования больных группы С у 6 человек (30%) выявлено нарушение функций автоматизма в виде синусовой тахикардии; у 3 человек (21,43%) – предсердной экстрасистолии; у 1 человека (7,14%) – синусовой брадикардии, что на 14,95; 52,88; 13,04% соответственно ниже, чем у больных группы В, и на 9,95; 17,7; 10,18% ниже, чем у больных группы А. Наличие такого нарушения проводимости как атрио-вентрикулярная блокада I-II степени, зарегистрировано у 4 больных (4,4%) группы В, в то время как в группе А и С больных с такими нарушениями не было.

У больных группы В и С величина интервалов R-R мало или совсем не зависела от фазы дыхания, что свидетельствует о наличии у больных этих групп нарушения вегетативной регуляции синусового ритма. В основе данного нарушения лежит дистрофический процесс, обусловленный обменными нарушениями, свойственными СД.

Наличие артериальной гипертензии значительно ухудшало общее состояние исследуемых. При наличии СД 2-го типа, МС иотягощенной по ГБ наследственности, развитие ГБ наблюдалось в более раннем возрасте – в среднем в возрасте 43,7±1,8 года, в то время как у больных без патологии углеводного обмена – в среднем в возрасте 54,8±1,4 года.

С учетом того, что средний возраст возникновения СД 2-го типа у больных, отобранных для исследования, составлял (47,6±1,6) года, можно говорить о том, что возникновение СД 2-го типа при наличии МС у лиц группы В предшествовало возникновению ГБ в среднем на 4 года.

У больных группы С, ГБ диагностировалась в возрасте 59,8±1,7 года, т.е. в среднем около 1 года до начала исследования. Длительность ГБ до возникновения ИМ у больных группы А составляла 7 лет, у больных группы В – 3,2 года.

Таким образом, можно предположить, что на возраст, в котором возникает ГБ, влияет совокупность факторов: наследственная отягощенность по ГБ, наличие СД 2-го типа и МС. Наличие СД 2-го

Таблица 1. Особенности массы тела у больных исследованных групп ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатель	Частота			
	Здоровые лица, %	Группа А, %	Группа В, %	Группа С, %
ИМТ 25–26,9 кг/м ²	90,00	86,67	0	0
Ожирение 1 степени ИМТ 30–34,9 кг/м ²	10,00	13,33	30,77	64,29
Ожирение 2 степени ИМТ 35–39,9 кг/м ²	0	0	67,03	35,71
Ожирение 3 степени ИМТ >40,0 кг/м ²	0	0	2,20	0
Абдоминальный тип ожирения (ОТ/ОБ >0,96)	0	60,00	91,20	21,43

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

типа и МС у больного может служить косвенным признаком, указывающим на возможность более быстрого развития у них ИМ при наличии ГБ и ИБС.

Признаки застоя как в большом (у 14,99% пациентов), так и одновременно большом и малом круге кровообращения (у 85,71% пациентов) ухудшали общее состояние больных группы В по сравнению с группой С.

В ходе данного исследования была проанализирована и частота в каждой из групп такого фактора кардиоваскулярного риска, как ожирение (табл. 1).

Для больных диабетом (группы В и С) характерна большая частота ожирения как по сравнению со здоровыми лицами, так и с больными группы А. При этом у больных СД 2-го типа с МС при присоединении ХСН и ИБС частота ожирения II–III степени резко возрастает, что, вероятно, является следствием как ухудшения метаболической ситуации у данной категории больных, так и значительного сокращения их двигательной активности.

Выявлена общая тенденция у больных сахарным диабетом к достоверному росту такого фактора кардиоваскулярного риска, как соотношение ОТ/ОБ ($p < 0,001$) по сравнению с больными группы А (см. табл. 1).

У больных группы В соотношение ОТ/ОБ составляло – 1,11, (в группе С оно составляло 1,06), что может указывать на более глубокие нарушения метаболизма у пациентов с наличием ИБС и ХСН. Это подтверждает роль данного вида ожирения, как фактора риска ИБС, о чем свидетельствует частота абдоминального ожирения, которая более чем в 1,52 раза выше в группе В по сравнению с группой А, и в 4,26 раза выше, чем в группе С.

Для больных группы В, включенных в исследование, наиболее свойственно ожирение II степени абдоминального типа, в то время как для больных группы С и А – I степени с равномерным распределением подкожножировой клетчатки.

У больных ИБС с наличием ХСН и сопутствующими СД 2-го типа и МС на 12,08% чаще регистрируется безболевого форма стенокардии.

Среди лиц группы В по данным ЭКГ обследования чаще на 14,95%, чем у больных группы С выявлены нарушения функции автоматизма в виде синусовой тахикардии; на 52,88% – предсердной экстрасистолии; на 13,04% – синусовой брадикардии. В группе А такие нарушения встречались реже на 9,95; 17,17; 10,18% соответственно. Данные факты свидетельствуют об углублении дистрофических изменений сердечной мышцы у больных ИБС при наличии СД 2-го типа и МС.

Одним из основных звеньев патогенеза сердечной недостаточности в постинфарктный период является прогрессирующая дилатация как пораженной области миокарда, так и здоровых его участков, ассоциированная с развитием прогрессирующей дисфункции левого желудочка. Наиболее информативным, безопасным и неинвазивным методом диагностики и количественной оценки систолической и диастолической функции желудочков, хронических форм ИБС, исследования архитектоники сердца является эхокардиография, поэтому больным ИБС, с проявлениями ХСН и сопутствующим СД 2-го типа при наличии МС обязательно проводилось исследование состояния внутрисердечных структур и гемодинамики при помощи метода эхокардиографии (Эхо-КГ).

Таблица 2. Показатели, характеризующие архитектуру сердца по данным УЗИ сердца в исследованных группах ($\bar{X} \pm S_x$)

Группа наблюдения, количество больных	Статистический показатель	Диаметр аорты на уровне корня, см	ММЛЖ, г	ТЗСЛЖ, Мм	ТМЖП, см
1 группа Здоровые лица n=10		2,48±0,17	109,24±10,17	13,20±0,70	12,01±0,63
2 группа А n=15	P ₁₋₂	2,90±0,12 <0,001	266,34±16,12 <0,001	15,06±0,08 <0,05	13,03±0,81 >0,05
3 группа В n=91	P ₁₋₃ P ₂₋₃	3,37±0,02 <0,001 <0,001	298,37±18,01 <0,001 <0,001	16,40±0,05 <0,05 <0,05	12,20±0,04 >0,05 >0,05
4 группа С n=14	P ₁₋₄ P ₂₋₄ P ₃₋₄	2,55±0,12 <0,05 <0,05 <0,001	107,41±8,17 >0,05 <0,001 <0,001	13,01±0,11 >0,05 <0,001 <0,001	12,80±0,15 <0,05 <0,05 <0,001

Примечание: ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; p – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

Основными показателями, характеризующими состояние внутрисердечных структур, являются диаметр аорты на уровне ее корня, ТЗСЛЖ и ТМЖП.

ТЗСЛЖ у пациентов группы В была достоверно больше, чем у лиц групп А и С, что свидетельствует о более выраженной гипертрофии левого желудочка у больных сочетанной патологией.

По результатам Эхо-КГ исследования у всех больных групп А и В выявлено атеросклеротическое поражение стенок аорты и клапанного аппарата. Средний диаметр аорты больных группы В превышал 3,35 см и достоверно отличался от диаметра аорты больных группы А (табл. 2). Это указывает на большую степень атеросклеротического поражения аорты у больных ИБС с проявлениями ХСН и сопутствующим СД 2-го типа при наличии МС по сравнению с больными ИБС без СД 2-го типа и МС.

ТЗСЛЖ у больных группы В также была достоверно выше, чем у больных как в группе А ($p < 0,05$), так и группе С ($p < 0,001$), что указывает на более выраженную гипертрофию левого желудочка у больных с сочетанной патологией.

Систолическая функция левого желудочка оценивается рядом показателей, основное место среди которых занимает ударный объем (УО) и фракция выброса (ФВ).

Уровень КСО у больных группы В был достоверно выше аналогичного показателя как больных групп С и А, так и здоровых лиц, соответственно ($p < 0,001$), ($p < 0,05$) и ($p < 0,001$). У больных группы В этот показатель был на 159,51% выше, чем у больных группы С, на 14,02%, чем у лиц группы А и на 153,59% выше, чем у здоровых лиц.

Такой параметр как КСР у больных группы В был также достоверно более высоким как по сравнению с больными группы С на 47,39% ($p < 0,001$), так и со здоровыми лицами на 45,36% ($p < 0,001$).

Изменения КСО и КСР у больных группы В свидетельствуют о снижении систолической способности миокарда, по сравнению с больными групп А и С и со здоровыми лицами. На это указывают и результаты исследования УО и ФВ: у больных группы В по сравнению с группой здоровых лиц эти показатели снизились на 23,72 и 42,56% соответственно, по сравнению с пациентами группы А – на 15,94 и 19,83% соответственно.

Объемные показатели являются наиболее информативными количественными характеристиками систолической функции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда,

имеющих различные проявления СН. С точки зрения прогноза течения заболевания у лиц, перенесших инфаркт миокарда, наиболее информативным показателем систолической функции левого желудочка является ФВ – один из важных независимых предикторов смертности [1].

Основной концепцией многофакторного подхода к профилактике СД является выделение значительной группы пациентов, совокупность патологических проявлений у которых близка к понятию метаболического синдрома (МС) [13]. Это объясняется тем, что большинство симптомов, описываемых в рамках МС, являются, по данным эпидемиологических исследований, факторами риска развития СД 2-го типа, ИБС, гипертрофии миокарда левого желудочка гипертонивного генеза и в дальнейшем ХСН [14]. В США частота МС среди больных СД 2-го типа составляет 23,7% и повышается до 43% у лиц в возрасте старше 60 лет [1], в Великобритании МС регистрируется у 25% больных. При обследовании 1697 больных СД 2-го типа жителей Финляндии и Швеции признаки МС диагностированы у 78% обследованных [9]. Есть все основания считать, что объединяющим фактором всех симптомов МС, а именно тканевой инсулинорезистентности (ИР) с последующей компенсаторной гиперинсулинемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, дислипидемией, артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, является такой патофизиологический феномен, как ИР [13]. Проатерогенный эффект ИР в значительной мере определяется изменениями метаболизма липидов, активацией симпатoadrenalовой системы, повышением реабсорбции ионов натрия и воды в почечных канальцах, стимуляцией факторов клеточного роста в сосудах и миокарде, что влияет в будущем на развитие артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, ремоделирование сердца [12], то есть возникновение прогрессирования ИБС и ХСН. Однако, хотя значимость ИР и МС в патогенезе ИБС и такого ее осложнения, как ХСН, в настоящее время не оспаривается, остается много нерешенных вопросов патогенетической общности этих важнейших компонентов [7]. На современном этапе развития медицины все больше подтверждений получает гипотеза, в соответствии с которой фактором, связующим нарушение обмена липидов и углеводов, является системное воспаление [6], а ХСН рассматривается как системное воспалительное заболевание, при котором наряду с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем, важное значение отводится провоспалительным цитокинам, в первую очередь фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) [14]. Несмотря на то, что патогенетическая связь между активностью цитокинов и ХСН не вызывает сомнений, не выясненными остаются причины и механизмы такой повышенной активности этих нейромедиаторов у больных ХСН, характер взаимосвязи цитокинов и эндотелиальной дисфункции. В последние годы были получены данные, свидетельствующие о возможном участии цитокинов и в развитии МС. Так, установлено, что ФНО- α способен ингибировать сигнальные пути инсулина в сосудистых гладкомышечных клетках, тем самым, вероятно, способствуя развитию инсулинорезистентности [10]. Некоторые исследователи рассматривают ФНО- α , интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6) как медиаторы инсулинорезистентности q [1]. Однако сообщений об исследованиях взаимосвязи уровня ФНО- α и ИЛ-6 с показателями, характеризующими углеводный и липидный обмен, функцию эндотелия у больных ХСН при наличии МС, не найдено. Это указывает на актуальность исследований в данном направлении. Учитывая цитокиновую концепцию развития

ХСН, правомочно говорить о разработке антицитокиновой стратегии лечения данного патологического состояния. На современном этапе, наряду с поиском новых препаратов, которые прямо влияют на цитокиновый баланс организма, в медицине активно изучаются свойства препаратов, которые уже используются для лечения ХСН. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что даже однократное введение препаратов, способных ингибировать ангиотензинпревращающий фермент, приводит к снижению активности ФНО- α . Некоторые представители группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) оказывают прямое модулирующее влияние на синтез эндотелиального фактора релаксации [8], а при регулярном употреблении даже снижают частоту развития СД 2-го типа [7]. Последний факт имеет важное значение, так как на данный момент существует мнение, что традиционные принципы лечения больных ИБС недостаточно эффективны для лиц с сопутствующим СД [14]. Но остается ряд вопросов, связанных с эффективностью различных доз ИАПФ при лечении таких осложнений ИБС, как ИМ, ХСН [5]. В пользу применения высоких доз карведилола с целью нормализации функции левого желудочка свидетельствуют результаты такого клинического испытания, как HOPE [2]. Однако они противоречат результатам исследований NETWORK, SHIPS, HEDS, доказавших отсутствие преимуществ высоких доз ИАПФ по сравнению с более низкими [7]. Таким образом, существующие данные не дают возможности определить оптимальные дозы ИАПФ для терапии ХСН [13]. Следует отметить, что изучение характера дозозависимого влияния препаратов этой группы при лечении больных ХСН с наличием СД 2-го типа и МС в комплексе с таблетированными сахароснижающими препаратами вообще не проводилось.

В литературе имеются сообщения о ряде исследований, которые доказали высокую эффективность применения ИАПФ в комплексе с β -адреноблокаторами. Возможно, это объясняется наличием мощного нейрогуморального и кардиопротекторного действия последних [4]. Однако, по мнению многих исследователей, сегодня еще не до конца выяснен характер связи положительного эффекта β -адреноблокаторов при лечении ХСН с величиной поддерживающей дозы препарата [3]. Исследование в этом направлении проводилось М.А. Тучинской [11]. При его проведении не учитывалось наличие у больных с ХСН МС и СД, однако, опираясь на результаты, полученные этим автором, можно с достаточно высокой вероятностью предположить, что схема лечения, включающая ИАПФ в комплексе с β -адреноблокатором будет положительно влиять на основные патогенетические аспекты ХСН у больных СД 2-го типа при наличии МС: липидный обмен, нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы, сократительную способность левого желудочка. Сообщений об изучении влияния различных доз ИАПФ в комплексе с β -адреноблокатором у данной категории больных не найдено, а изучения влияния данного комплексного лечения на функциональное состояние эндотелия, процессы перекисидации липидов с учетом изменений цитокинового баланса при лечении больных с данной сочетанной патологией вообще не проводилось.

Таким образом, актуальность работы обуславливается отсутствием схем лечения больных ИБС с проявлениями ХСН и СД 2-го типа при наличии МС с учетом патогенетически обоснованных и эффективных доз ИАПФ в комплексе с β -адреноблокатором.

Список использованной литературы

1. Аметов А.С., Овсянников К.В. Актуальные вопросы терапии сахарного диабета 2-го типа // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – №12. – С. 40–43.
2. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Украинский медицинский часопис. – 2001. – У/УІ, № 3 (23). – С. 12–17.
3. Амосова Е.Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журнал АМН України. – 2000. – № 3. – С. 508–517.
4. Амосова Е.Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журнал АМН України. – 2000. – № 3. – С. 508–517.
5. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування і діагностика. – 2000. – №2. – С. 7–12.
6. Забелина В.Д., Земсков В.М., Мкртумян А.М. и соавт. Особенности иммунной системы у больных с метаболическим синдромом // Тер. арх. – 2004. – №5. – С. 66–72.
7. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболического синдрому // Нова медицина, 2004. – №4. – С. 20–24.
8. Ситникова М.Ю., Козлова С.Н., Т.А. Максимова и др. Эндотелиальная дисфункция и некоторые маркеры иммунной активации при сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии ингибиторами АПФ и карведилолом // Артериальная гипертензия. – 2001. – Т.7, №1. – С. 52–6.
9. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002. – 416 с.
10. Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 16–34.
11. Тучинська М.А. Дозозалежний вплив інгібіторів АПФ та бета-блокаторів на функцію ендотелію та процеси ремоделювання міокарда у хворих, що перенесли інфаркт міокарда: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11/ Харківський Державний медичний університет. – Харків, 2004. – 20 с.
11. Bristow M., Gilbert E.M., Abraham W.T. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure // Circulation. – 1996. – Vol. 94, №11. – P. 2807–2816.
12. Lonn E. Dose response of ACE inhibitors: implications of the SECURE trial // Curr. Control Trials. Cardiovasc. Med. – 2001. – Vol. 2, № 4. – P. 155–159.
13. Nanas J.N., Alexopoulos G., Anastasiou-Nana M.I. et al. for the High Enalapril Dose Study Group.: Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, №7. – P. 2090–2095.
14. Packer M.L., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 21. – P. 1349–1355.

Резюме

Клінічні особливості хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-го типу за наявності метаболічного синдрому: шляхи терапевтичної корекції

Є.І. Залюбовська, Ю.Ю. Борзова, А.Ю. Титова, О.І. Шушляпін

У статті представлені практичні питання та теоретичні обґрунтування щодо застосування лікарських засобів при ішемічній хворобі серця з метаболічним синдромом і цукровим діабетом з метою корекції ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, метаболічний синдром, ендотеліалізалежні вазоактивні медіатори

Summary

Clinical Features of Chronic Heart Failure in Patients With Coronary Heart Disease with Concomitant Diabetes Type 2 in the Presence of Metabolic Syndrome: the Way of Therapeutic Correction

E.I. Zalyubovskaya, Yu.Yu. Borzova, A.Yu. Titova, O.I. Shushlyapin

The article is devoted to practical issues and theoretical justification of drug administration for coronary heart disease with metabolic syndrome and diabetes mellitus for the purpose of the endothelial dysfunction correction.

Key words: coronary heart disease, congestive heart failure, diabetes mellitus, metabolic syndrome, endotheliumdependent vasoactive mediators