

**А.Н. Беловол**, академик НАМН України, д.м.н., професор,  
**И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

## Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет

**Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой быстрорастущую медицинскую и социальную проблему во всех индустриально развитых странах. Распространенность СД 2 типа в мире превышает все теоретические прогнозы.**

Вызывает тревогу то обстоятельство, что показатели распространенности и частоты СД 2 типа в последние годы имеют тенденцию к росту в молодых возрастных группах. В то же время более 50% больных СД 2 типа даже не подозревают о наличии у них этого заболевания, так как в течение многих лет оно может протекать без видимой клинической симптоматики.

Критерии диагностики СД следующие.

1. Гликозилированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) ≥6,5%. Тест должен быть выполнен в лаборатории, с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

2. Глюкоза крови натощак ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл). Натощак — означает отсутствие потребления пищи как минимум в течение 8 ч.

3. 2-часовая глюкоза ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл) в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). ОГТТ следует проводить согласно описанию ВОЗ с 75 г безводной глюкозы.

4. У пациентов при наличии классических симптомов гипергликемии или гипергликемического криза и случайно выявленном уровне глюкозы плазмы крови ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл).

Важнейшей особенностью СД является значимая частота сердечно-сосудистых осложнений, высокий уровень смертности, а также стоимость лечения декомпенсированных больных. Причем, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин с СД в 2-3 раза, а у женщин — в 3-5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Продемонстрировано, что у больных СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2-4 раза, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета. Отмечено, что при СД 2 типа в 80% случаев формируется артериальная гипертензия (АГ). Необходимо подчеркнуть, что сам факт наличия СД увеличивает вероятность возникновения угрожающих жизни осложнений АГ до уровня высокого или очень высокого риска. Это означает, что в течение ближайших 10 лет у более чем 20% таких больных на фоне АГ разовьется инсульт или острый инфаркт миокарда (ИМ). При наличии СД относительный риск смерти от ССЗ в 2,8-13,3 раз выше, чем у лиц без диабета. В 60% случаев причиной смерти больных СД 2 типа являются кардиоваскулярные и в 10% — цереброваскулярные расстройства. При одинаковой выраженности ИБС у больных СД и без диабета у первых в 2-4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого ИМ. Внезапная смерть при СД у мужчин развивается на 50%, а у женщин на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета.

Причинами высокой заболеваемости и смертности пациентов с СД от ССЗ является наличие у них наряду с общими факторами риска ИБС, характерными для всей популяции, факторов риска, специфичных только для СД. К последним относятся гипергликемия (натощак, постпрандиальная), инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, вариабельность гликемии, микроальбуминурия (протеинурия) в связи с диабетической нефропатией. Доказано, что риск микрососудистых и макрососудистых осложнений СД ассоциируется с уровнем гликемии, вариабельностью гликемии, HbA<sub>1c</sub>.

В многочисленных многоцентровых исследованиях доказана связь выраженной хронической гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных СД, что заставляет рассуждать ее как ключевую причину формирования указанных состояний. Повреждающее воздействие гипергликемии на микроциркуляторное русло связано с активацией ряда биохимических процессов, приводящих к изменению свойств сосудистой стенки: неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь метаболизма глюкозы и накопление сорбитола, активация протеинкиназы C, повышенное образование свободных радикалов и оксидативный стресс.

Продемонстрировано, что постпрандиальная гипергликемия ассоциируется с риском летальных исходов и рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ у пациентов с СД. В исследовании UKPDS отмечено, что увеличение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% повышает риск смерти, связанный с СД, на 21%, ИМ — на 14%, болезней периферических сосудов — на 43%, микрососудистых осложнений — на 37%, экстракции катаракты — на 19%.

Среди других специфических факторов следует отметить ИР и гиперинсулинемию, которые ассоциируются не только с СД, но и с основными факторами риска ИБС, в частности дислипидемией, АГ, нарушением фибринолиза и воспалением (рис. 2). ИР, которая может наблюдаться за 8-10 лет до развития СД, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая в свою очередь запускает целый «каскад» патологических механизмов, ведущих к развитию АГ, дислипидемии и ожирения. Кроме того, предполагается, что эндогенный инсулин сам по себе, т.е. без «привлечения» резистентности к его действию, способен воздействовать на сердечно-сосудистую систему.

Риск развития ССЗ при ИР по меньшей мере частично связан с сопутствующим атерогенным липидным профилем. Инсулин не только регулирует процесс расщепления жиров и концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) в крови, но и играет существенную роль в регуляции обмена липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). ИР приводит к увеличению поступления в печень СЖК и глюкозы, тем самым способствуя образованию

ЛПОНП. Кроме того, при ИР нарушается супрессия гена ApoB, что способствует секреции ЛПОНП, а не их распаду. Результатом выработки в печени ЛПОНП и нарушения их периферического разрушения является развитие гипертриглицеридемии. Нарушение липолиза липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов приводит к снижению концентрации ЛПВП из-за сниженного переноса Apo белков и фосфолипидов. Кроме того, медленный распад ЛПОНП позволяет воздействовать на эти частицы белку-переносчику эфиров холестерина. Наконец, активация печеночной липазы, характерная для ИР, приводит к уменьшению частиц ЛПВП и увеличивает их клиренс.

Поскольку при СД преобладают мелкие плотные ЛПНП с низким содержанием ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Именно вследствие повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных СД «коронарный» риск существенно выше. Высокой атерогенности мелких плотных ЛПНП способствуют малые размеры частиц, что облегчает их проникновение в сосудистую стенку через слой эндотелия, а также гипергликемия. Кроме того, для них характерна повышенная окисляемость, а в условиях окислительного стресса, характерного для СД 2 типа, эта способность значительно возрастает. Активируемые мелкими плотными ЛПНП макрофаги захватывают окисленные мелкие плотные ЛПНП и превращаются в обогащенные холестерином «пенистые» клетки. Мелкие плотные ЛПНП обладают также способностью активировать процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки. Таким образом, создаются условия для формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием гладкомышечных клеток и повышенным содержанием в них активных макрофагов и большого липидного ядра. Это нестабильное образование состоит из эксцентрически расположенного липидного содержимого под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой, которая может разорваться при высокой нагрузке.

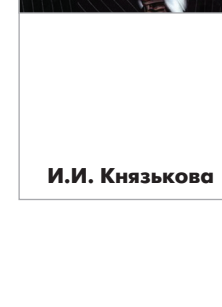
Атеросклероз при СД имеет ряд особенностей:

- 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.

Изменение любого показателя липидного спектра ведет к возрастанию сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа; он значительно возрастает при комбинированной дислипидемии.



А.Н. Беловол



И.И. Князькова



### Лечение дислипидемии

Целевые уровни показателей липидного обмена для пациентов СД 2 типа представлены в таблице.

Согласно современным стратегиям липидоснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа снижение ХС ЛПНП считается первичной целью лечения. Для пациентов с СД 2 типа без ИБС целевым уровнем ХС ЛПНП считается показатель ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л); при наличии ИБС установлен показатель ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). В консенсусе Американской диабетической ассоциации (ADA) (2013) отмечено, что терапия статинами рекомендуется:

1. Пациентам с СД независимо от исходных значений показателей липидного обмена в дополнение к мерам по изменению образа жизни необходимо назначать статины при:

- диагностированной ИБС;
- возрасте старше 40 лет без ИБС, но в случае наличия одного или нескольких факторов риска ИБС (семейный анамнез по ИБС, АГ, курение, дислипидемия или альбуминурия).

2. Пациентам с меньшим риском статины назначаются при уровне ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л.

3. Если с помощью максимально переносимых доз статинов у пациентов не удастся достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП, альтернативной терапевтической целью является снижение концентрации ХС ЛПНП на 30-40% от исходного уровня.

4. Целевой уровень триглицеридов в крови — <150 мг/дл (1,7 ммоль/л).

5. Не менее важным компонентом гиполипидемической терапии считается повышение ХС ЛПВП. Целевой уровень ЛПВП >40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и >50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин.

6. Если целевых уровней липидов не удастся достичь с помощью максимально переносимых доз статинов, может быть рассмотрена целесообразность назначения комбинации статинов с другим липидоснижающим препаратом. Однако следует отметить, что безопасность такой комбинированной терапии и ее влияние на кардиоваскулярные исходы в исследованиях не оценивались.

### Клинические особенности ИБС при СД

Продемонстрировано, что ИБС при СД 2 типа развивается в более молодом возрасте, с одинаковой частотой у мужчин и у женщин и сопряжена с трудностями в диагностике, поскольку сочетание данных заболеваний приводит к более частому бессимптомному течению ИБС, вплоть до развития безболевого ИМ. У больных СД 2 типа отмечается более тяжелое течение ИБС, они чаще страдают трехсосудистым коронарным



поражением, поражением с вовлечением дистальных сегментов артерий. Кроме того, характерен высокий риск внезапной смерти и высокая частота развития постинфарктных осложнений (кардиогенного шока, ХСН, нарушений сердечного ритма).

Высокая частота коронарной смерти среди пациентов с диабетом обусловлена прежде всего объективными трудностями ранней диагностики ИБС. Классические признаки стенокардии зачастую появляются у больных СД уже при наличии выраженного поражения коронарной системы. Диабетическая автономная нейропатия и ранняя десимпатизация миокарда приводят к высокой распространенности (30-48%) безболевых и атипичных вариантов течения ИБС при СД.

Существуют объективные трудности в диагностике ИБС с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Снижение возможностей выявления ишемии миокарда с помощью ЭКГ у больных СД можно объяснить нарушением формирования трансмембранного потенциала действия. Предполагается, что сдвиги углеводного обмена приводят к изменению мембранных транспортных потоков электролитов, формирующих потенциал действия. Кроме того, сахароснижающие препараты сульфаниламиды, воздействуя на калиевые каналы миоцитов, также влияют на процесс формирования трансмембранного потенциала действия.

Применение диагностических тестов повышает выявление коронарной патологии при СД. ADA с 1998 г. рассматривает нагрузочные тесты как обязательный компонент в диагностике ИБС у больных СД, имеющих два и более фактора риска развития этого заболевания. В связи с длительным латентным течением ИБС у больных СД в 2007 г. Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по изучению диабета предложен специфический алгоритм выявления ИБС и определения метаболических нарушений у пациентов с ИБС (рис. 1), модифицированный в 2010 г. (рис. 2).

Однако в консенсусе ADA 2013 г. отмечено, что больным СД с факторами риска, но без клинических симптомов ИБС не следует проводить специальных исследований для диагностики «немой» ИБС, поскольку эти пациенты в любом случае получают терапию по поводу факторов риска (АГ, дислипидемии, гипергликемии).

#### Артериальная гипертензия

Основным звеном патогенеза АГ при СД служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия. Выделяют ряд отличительных признаков АГ у больных СД 2 типа:

1. Часто выявляется увеличение пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. Более характерны повышенные цифры АД в ночное время. Отсутствие снижения АД ночью является феноменом, ассоциирующимся с более частым поражением органов-мишеней (в частности, сердца и почек).

3. Больные СД более склонны к ортостатической гипотонии, что осложняет проведение адекватного контроля АД.

4. При СД чаще регистрируется повышенное АД во время физической нагрузки, а также характерны значительные нарушения ауторегуляции АД.

Следует отметить, что указанные отличия могут частично объяснить более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с АГ.

Выбор антигипертензивной терапии составляет отдельную проблему для пациентов с СД 2 типа, так как современные требования к гипотензивным препаратам предполагают не только высокую антигипертензивную эффективность и метаболическую нейтральность, но и способность оказывать органопротекторный эффект.

В консенсусе ADA (2013) по контролю АД у пациентов с СД отмечено следующее.

1. Рекомендуется изменение образа жизни пациентам с систолическим АД 130-139 мм рт. ст. или диастолическим АД 80-89 мм рт. ст.

2. При недостижении таким образом целевого уровня АД на протяжении 3 мес показано назначение гипотензивных препаратов.

3. При систолическом АД более 140 мм рт. ст. или диастолическом АД более 90 мм рт. ст. показана антигипертензивная терапия.

4. Для достижения целевого уровня АД показана комбинированная терапия (2 и более препаратов в максимальной дозе).

5. При назначении ингибиторов АПФ, антагонистов АТ1-ангиотензиновых рецепторов или диуретиков следует проводить контроль скорости клубочковой фильтрации и содержания калия в сыворотке крови.

#### Хроническая сердечная недостаточность

Важно подчеркнуть, что СД вызывает развитие ХСН независимо от наличия или отсутствия ИБС за счет развития диабетической кардиомиопатии, связанной

с микроангиопатией и нарушением микроциркуляции, что ведет к нарушению биоэлектрической активности миокарда, снижению его сократительной способности и развитию диастолической дисфункции миокарда. Важным фактором развития ХСН у пациентов с СД является образование конечных продуктов избыточного гликозилирования.

Продемонстрировано, что у пациентов с ХСН и СД натрийуретические пептиды являются мощными предикторами неблагоприятного прогноза. Так, в указанной когорте больных отмечены более высокие значения плазменного уровня NT-про-МНУП в сравнении с пациентами с ХСН без диабета. При этом содержание других нейрогормонов в плазме крови больных ХСН с/без СД значимо не отличалось. У пациентов с СД выявлена корреляция между плазменными уровнями NT-про-МНУП и наличием диастолической дисфункции.

#### Прогнозирование развития ХСН у пациентов с СД

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что предикторами развития ХСН у пациентов с СД являются повышенный индекс массы тела, увеличение количества висцерального жира и нарушение функции почек. К другим важным прогностическим показателям развития ХСН у пациентов с СД относят высокий уровень гликозилированного гемоглобина, использование инсулина и большую длительность диабета, иллюстрирующие взаимосвязь между метаболизмом глюкозы и развитием ХСН.

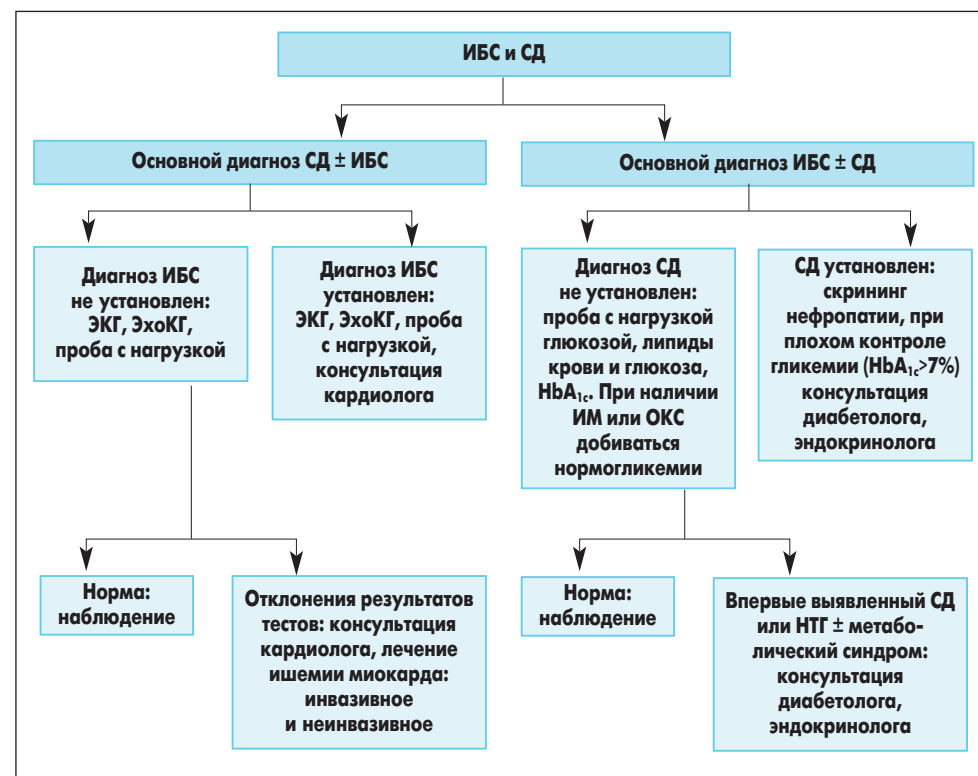


Рис. 1. Алгоритм обследования пациентов с ИБС и СД (ESC и EASD, 2007)

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

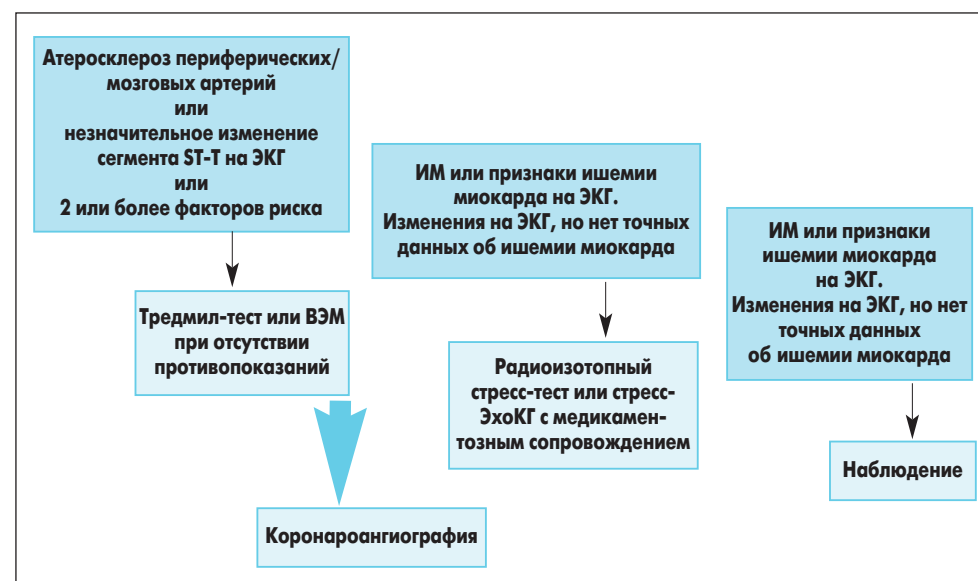


Рис. 2. Алгоритм диагностики ИБС при СД (Guidelines on myocardial revascularization ESC и EACTS, 2010)  
ВЭМ – велоэргометрия; ИМ – инфаркт миокарда; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография.

В Аугсбургском когортном исследовании MONICA/KORA, включившем 1005 взрослых в возрасте 25-74 лет, изучены особенности структурно-функционального состояния сердца у пациентов с СД. Длительность наблюдения составила 10 лет. У пациентов с СД наблюдалось более значимое увеличение массы миокарда левого желудочка (23,7 против 9,34%), его конечно-диастолического диаметра (6,95 против 0%), диаметра левого предсердия (12,7 против 4,50%), снижение фракции выброса левого желудочка (-4,92 против 3,02%) и более выраженные нарушения диастолической функции. В популяционном исследовании, проведенном From A. и соавт. (2010), изучено изменение диастолической функции у больных СД. В исследовании приняли участие 1760 пациентов с СД, из которых у 411 (23%) больных при проведении тканевой доплероэхокардиографии выявлена диастолическая дисфункция. При многофакторном анализе установлено, что пациенты с СД и диастолической дисфункцией имеют значительно более высокий риск развития ХСН в течение 5 лет по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции (36,9 против 16,8%,  $p < 0,001$ ).

Среди профилактических мер особое место занимают мероприятия по модификации образа жизни больного, поскольку избыточная масса тела, гиподинамия, нерациональное питание и другие факторы являются мощными предикторами развития и СД, и ХСН. Отмечено, что повышенный уровень  $HbA_{1c}$  ассоциируется с более высоким риском развития ХСН. В то же время на сегодняшний день убедительных доказательств того, что интенсивный контроль гликемии снижает риск развития ХСН нет. По данным метаанализа, проведенного Turnbull F.M. и соавт. (1998) и включившем четыре исследования (ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS) с участием 27 049 пациентов с СД 2 типа, интенсивная тактика контроля гликемии приводит к снижению частоты комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, включая внезапную смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) на 9% ( $p < 0,001$ ) и ИМ на 15% ( $p < 0,001$ ). Однако жесткий гликемический контроль не оказывал достоверного влияния на риск развития инсульта, ХСН, общую и сердечно-сосудистую смертность. Данные недавнего анализа (Boussageon R. et al., 2011) подтверждают, что интенсивный контроль гликемии по сравнению с обычным контролем не снижает общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшает риск микрососудистых осложнений и увеличивает частоту гипогликемии, что свидетельствует о многофакторности риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса при СД 2 типа. Важно подчеркнуть, что в исследовании UKPDS (1998) отмечено, что чем лучше контроль АД у пациентов с СД, страдающих АГ, тем ниже риск развития ХСН у этой категории больных ( $p = 0,0043$ ).

**Заключение.** Учитывая высокую распространенность СД в популяции, а также значительное увеличение риска развития ССЗ в этой когорте больных, проблема ведения пациентов с ССЗ на фоне СД является достаточно актуальной. Улучшение понимания патогенетических механизмов развития ССЗ при СД обеспечит новые перспективы для лечения больных с такой патологией. Адекватная терапия не только СД, но и ССЗ способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и повышает выживаемость данной категории пациентов.

Список литературы находится в редакции.