

УДК 616.379 – 008.64:617.005.4.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Росул М.М., Кишко М. М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, атеросклероз, перекисне окислення ліпідів

Протягом останніх 10 – 15 років перше місце в структурі смертності населення працездатного віку займають серцево-судинні захворювання. Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема інфаркт міокарду (ІМ), залишається однією з найбільш поширених причин смертності в економічно розвинутих країнах. Віддалений прогноз після ІМ визначається частим розвитком реінфарктів, прогресуванням ІХС та серцевої недостатності [10].

Не меншої актуальності набула за останнє

десятиліття і проблема цукрового діабету (ЦД), що обумовлено високою частотою інвалідизації, високою смертністю населення, значною розповсюдженістю захворювання (5 % усього населення) та постійним зростанням числа хворих на ЦД [3]. ЦД є одним із найпоширеніших та найнебезпечніших захворювань. На сьогодні у світі налічується понад 100 млн. хворих ЦД, а в Україні цих хворих близько 1 млн. Частота захворювань на цукровий діабет зростає з віком: у людей віком 65 років вона складає 10%, а при

тривалості життя до 80 років діабет уже становитиме 17%. Кількість хворих на ЦД подвоюється кожні 10-15 років. З 14 млн. хворих на ЦД близько у 90% діагностують інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЦД).

Сучасні методи лікування дозволили суттєво знизити смертність від ком та інфекцій, збільшити тривалість життя хворих на ЦД на 18–25 років. В клінічній картині ЦД стала переважати серцево-судинна патологія. Летальність внаслідок серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД досягає 77% [11]. У віці від 30 до 55 років від ускладнень ішемічної хвороби серця помирає до 35% хворих цукровим діабетом, в той час як в загальній популяції кардіоваскулярні ускладнення є причиною смерті 8% чоловіків та 4% жінок даної вікової категорії [15].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) у хворих на ЦД спостерігається частіше, ніж у загальній популяції [6]. Результати 18-річного Фремінського дослідження (1979 р.) показали, що частота ІХС у чоловіків та жінок, хворих на ЦД відповідно у 1,7 та 2,1 рази вища, ніж у людей без ЦД. Ризик смерті від інфаркту або іншої судинної катастрофи у хворих ЦД в 4–5 раз вищий, ніж у інших людей. Аналіз проведених досліджень показав, що у людини із ЦД II типу, яка ніколи не мала проблем з серцем, ризик розвитку ІМ такий самий, як і в людини без діабету, що перенесла ІМ в минулому [1]. Крім того, у хворих на цукровий діабет прогноз при інфаркті міокарду значно гірший, ніж у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарду, але не страждають на цукровий діабет. У контингенту хворих з цукровим діабетом, що перенесли інфаркт міокарду, смертність вища як у стаціонарі, так і через рік і більше після розвитку інфаркту міокарда. Це пов'язано із більш вираженою у цих хворих дисфункцією лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда та більш частим розвитком повторних, часто фатальних, інфарктів [9]. Це можна пояснити:

- більш раннім і дифузним розвитком атеросклерозу у хворих ЦД з переважним ураженням дрібних коронарних судин;

- передуючою інфаркту дисфункцією лівого шлуночка на фоні діабетичної кардіопатії;

- розвитком у хворих на цукровий діабет периферичної нейропатії, яка обумовлює порушення як вегетативної регуляції ритму серця, так і сприйняття болю;

- сповільненням репаративних процесів й подовженням періоду рубцювання.

Результати аналізу особливостей клінічного перебігу ІМ у хворих на ЦД на основі ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнтів, що надійшли в Центральну міську клінічну лікарню м. Києва [2] за 1996–1998 рр. в порівнянні з історіями хворих ІМ в поєднанні з ЦД, що знаходились в ЦМКЛ в 1984–1985 рр., коли в лікуванні ІМ на відміну від 1-ї групи не використовувалися ІАПФ, допамін, добутамін, тромболітики і обмежено використовували β-адреноблокатори, показує, що, не зважаючи на

сучасні методи лікування, в 1-й групі в порівнянні з 2-ю, супутній ЦД значно обтяжує протікання ІМ. При порівнянні госпітальної летальності хворих, що знаходились в ЦМКЛ в 1996–1998 рр. та 1984–1985 рр., виявилось, що сучасна терапія сприяє значному зниженню летальності хворих без ЦД (на 31,5 %, $p < 0,05$), тоді як у хворих з ЦД цей показник достовірно не змінювався (34,4 % в більш ранньому періоді та 30,4 % в більш пізньому).

Наявність ЦД та змін, що викликаються ним (розвиток макро- та мікроангіопатії, ураження вегетативної нервової системи, гіперінсулінізм), змінюють характер перебігу ІХС. На сьогодні ЦД є важливим незалежним фактором ризику ІХС та смертності від неї. Результати досліджень показали, що інфаркт міокарду у людей з діабетом розвивається, як правило, у більш молодому віці, ніж у іншій частині населення. Відмічено, що у хворих на ЦД частіше (у 2–3 рази) зустрічаються безболівові форми ІХС у порівнянні із хворими на ІХС без діабету, що може, як це вже вказувалося вище, бути пов'язано з ураженням нервової системи по типу «діабетичної нейропатії», яка обумовлює «дефектність сигнальної системи» [1]. При чому ряд дослідників відмічають чіткий зв'язок частоти ІХС з атипичним безболівовим протіканням із важкістю ЦД. Серед хворих ІХС без ЦД безболівова форма ІХС відмічалася у 8 %, при легкій формі ЦД – 45 %, а при ЦД середньої і важкої степені – число безболівових форм ІХС майже в 3 рази перевищувало дані порівняльної групи.

Виявлена тенденція до збільшення важкості протікання ІХС у даного контингенту хворих: для них є характерними частий розвиток серцевої недостатності, повторних інфарктів міокарду, висока летальність. Численні дослідження показали, що після інфаркту міокарду у хворих цукровим діабетом смертність майже у два рази вища, а застійна серцева недостатність розвивається в три рази частіше у порівнянні з пацієнтами без діабету [13].

Цукровий діабет – єдине захворювання, при якому зникають статеві відмінності в частоті ІХС. Дані проведених досліджень показують, що у жінок прояви ІХС рідко виникають до менопаузи. Проте, при наявності ЦД частота серцевих приступів є однаковою для жінок та чоловіків в будь-якому віці [8].

Розвитку ІХС при цукровому діабеті сприяють [13]:

- порушення ліпідного обміну, підвищення рівня холестерину;

- порушення в системі згортання крові – при ЦД спостерігається гіперкоагуляція;

- зміна функції внутрішньої оболонки судин, що сприяє відкладанню в ній атеросклеротичних мас;

- високий артеріальний тиск;

- порушення метаболізму міокарду (зменшення окислення глюкози, посилення окислення жирних кислот);

- надлишкова маса тіла;
- гіперінсулінізм.

Основною причиною ураження судин при ІХС є атеросклероз, який супроводжується структурними змінами судинної системи, а саме артерій, що проявляється накопиченням ліпідів та глікозаміногліканів, а також розростанням сполучної тканини і відкладанням в ній кальцію. Міжнаціональні дослідження ураження судин при ЦД показали, що атеросклероз є важливим фактором в розвитку уражень серця (Комітет експертів ВОЗ з цукрового діабету) [4].

Аналіз літератури показує, що наявність ЦД прискорює процеси атерогенезу в організмі. Атеросклероз у хворих ЦД розвивається на 10-12 років раніше, ніж у загальній популяції, протікає важче, з більшою розповсюдженістю і обумовлює 75 – 80 % летальних наслідків [13]. Частота уражень судин при ЦД складає 68 – 91,3 % [2]. При чому, атеросклеротичне ураження судин у хворих на ЦД має свої особливості. По-перше, звуження коронарних артерій різної ступені виявлялися значно частіше в групі хворих ІХС та цукровим діабетом у порівнянні з числом уражень коронарних артерій у хворих ІХС без діабету. По-друге, встановлено, що у хворих діабетом частіше спостерігається одночасне ураження декількох коронарних артерій. За даними досліджень, ураження трьох і більше коронарних артерій спостерігалось у 66,7 % хворих діабетом і у 30,6 % хворих ІХС без діабету ($p < 0,05$). По-третє, характерною особливістю коронарного атеросклерозу є наявність множинних стенозів, розміщених в одній артерії, як в дистальній, так і в проксимальній частині судини. По-четверте, в групі хворих з діабетом виявлена тенденція до збільшення числа сегментів артерій з оклюзіями в загальній кількості стенозуючих уражень у порівнянні з групою хворих ІХС без діабету (39,4 % оклюзій та 27,3 % оклюзій відповідно ($p < 0,1$)). По-п'яте, в групі хворих цукровим діабетом виявлено достовірне збільшення кількості дрібних стенозів, що характеризуються звуженням просвіту артерії менше 50 % (із загальної кількості атеросклеротичних уражень коронарних судин повні оклюзії і стенози більше 50 % просвіту артерії відмічалися у 68,7 % хворих ІХС з діабетом, тоді як в групі хворих ІХС без ЦД – 87,2 % ($p < 0,05$)). Вказані відмінності можуть бути однією з можливих пояснень більш частого розвитку гострих ускладнень ІХС у хворих на ЦД.

Більшість дослідників вважають, що розвитку атеросклерозу при ЦД сприяє обумовлене останнім порушення ліпідного обміну. Підвищений рівень тригліцеридів, холестерину, зокрема холестерину, який входить в склад ліпопротеїдів низької щільності, β -холестерину, сприяє швидкому розвитку та прогресуванню атеросклеротичних змін [12].

Однак, за останній час активно вивчається і другий механізм атерогенезу – активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [10], продукти якого змінюють структуру мембрани, її

проникність, руйнують білки, інактивують або трансформують ферменти, спричиняють порушення мікроциркуляції та інші патологічні зміни, а також зниження активності антиоксидантної системи (АОС) організму, яка запобігає руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин. Проте, незважаючи на значну кількість робіт, дане питання є все ще недостатньо висвітлено і потребує подальшого вивчення.

Вперше ідея про можливість протікання реакцій вільно-радикального ПОЛ в біологічних системах була представлена в кінці 50-років Б. Н. Тарусовим та Н. М. Емануелем. Проведені в подальшому дослідження показали, що окислювально-відновні процеси в організмі складають важливу частину будь-якої ланки метаболізму і є необхідними як для поповнення енергетичних потреб, так і для постачання та утилізації кисню в тканинах. Вільно-радикальне окислення складає необхідну ланку таких життєво важливих процесів, як окислювальне фосфорилування в мітохондріях, проведення нервового імпульсу, тканинне дихання тощо. ПОЛ постійно протікає в клітинних мембранах, змінює їх ліпідний склад і тим самим активність ліпід-залежних мембранозв'язаних ферментів, до яких по суті відносяться всі основні ферментні системи організму. Процеси ПОЛ проходять в клітині безперервно, за рахунок чого ліпідний склад клітинних мембран не тільки постійно поновлюється, але й знаходиться під загрозою пошкодження [3].

Наявний експериментальний матеріал свідчить про те, що реакції ПОЛ в клітині контролюються різними регуляторними системами. Відмічено, що регуляція стаціонарної концентрації перекисів ліпідів в біологічних мембранах здійснюється значною мірою за рахунок збалансованої взаємодії реакцій утворення цих продуктів – реакцій окисації а також механізмів контролю, які ведуть до гальмування їх утворення – реакцій антиоксидації. Оксиданти та антиоксиданти мають велике значення для життєдіяльності організму в підтримці певного балансу між процесами утворення та розпаду перекисних сполук [11].

За даними проведених експериментальних та клінічних досліджень, процеси ПОЛ не тільки відіграють важливу роль в нормальній фізіології клітини, але і можуть часто виступати як одна із ключових ланок патогенезу багатьох захворювань. Посилення ПОЛ є типовим мембранним механізмом патогенезу патологічних процесів та хвороб [5]. Наявна в організмі антиоксидантна система (АОС) запобігає руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин. Багатостадійність процесу ПОЛ дозволяє регулювати його і при певних умовах обмежувати на різних етапах. Абсолютне або відносне зниження антиоксидантної системи призводить до посилення ПОЛ.

Клінічні спостереження підтвердили посилення вільно-радикального окислення (ВРО) ліпідів у

хворих інсулінзалежним та інсуліннезалежним ЦД. Активність процесів ПОЛ відмічено також і у хворих ІХС [3]. Існує думка, що ліпоперекиси беруть участь в процесі розвитку атеросклерозу [5]. Посилення ВРО ліпідів показано також і у хворих ішемічною хворобою серця з супутнім цукровим діабетом [3].

Судинна стінка (ангіопатії – найбільш часте ускладнення цукрового діабету) представляє собою найбільш вразливий об'єкт індукування ВРО ліпідів, що обумовлено високим рівнем кисню в крові та низькою його утилізацією. Вільно-радикальна теорія патогенезу атеросклерозу дозволяє припустити єдність перекисних механізмів в розвитку діабетичних ангіопатій та атеросклеротичних змін судинної стінки [3].

Виділяють наступні основні причини активації вільно-радикального окислення в тканинах [3]:

- зниження надходження до організму екзогенних антиоксидантів аліментарним шляхом (токоферол, аскорбінова кислота, біофлавоноїди та інші);
- стрес різного походження;
- надходження до організму прооксидантів (медикаменти-окислювачі, пестициди та інші);
- надлишкове надходження жирів та вуглеводів при недостатньому їх використанні;
- зниження активності антиоксидантних ферментів (вікове, вроджене);
- гіпокінезія з її низьким рівнем біологічного окислення;
- фізичні фактори (радіоактивний фон, УФ-випромінювання, електромагнітне поле).

Індукція ВРО ліпідів у хворих із ЦД із судинними ускладненнями може бути обумовлена декількома причинами. За даними проведених експериментальних та клінічних досліджень, порушення функціонування антиоксидантної системи у хворих цукровим діабетом та у хворих ІХС може відігравати суттєву роль в патогенезі цих захворювань. У хворих ЦД виявлено зниження забезпеченості вітамінами антиоксидантної дії. Дефіцит ретинолу та каротиноїдів виявлений у 36 % хворих інсулінзалежним ЦД та 74 % хворих інсуліннезалежним ЦД, вітаміну Е – відповідно у 54 % та 67,3 % осіб. Розвиток ЦД корелює із дефіцитом в організмі аскорбінової та нікотинової кислот. Зниження забезпеченості аскорбіновою кислотою спостерігалось у 71,4 % хворих цукровим діабетом та мало тенденцію до збільшення по мірі прогресування судинних ускладнень [3].

У даний час в дослідженнях у людини в якості антиоксидантів застосовуються жиророзчинні α -токоферол, β -каротин, пробукол, розчинна у воді аскорбінова кислота.

Проводилися та проводяться дослідження з використання α -токоферолу та інших антиоксидантів в експерименті на тваринах. Вчені встановили кардіопротекторний ефект антиоксиданту α -токоферолу. Він приводить практично до нормалізації ЕКГ, рівня ПОЛ активності АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинінфосфокінази та до зменшення

зони некрозу та гістологічних змін в серці.

Клінічні дослідження показали, що вітамінна недостатність (С, Е, А) та β -каротину є фактором ризику гострого інфаркта міокарду, а антиоксиданти-вітаміни можуть бути використані для первинної та вторинної профілактики ішемічної хвороби серця [14]. Аналіз наявної літератури показує, що при атеросклерозі антиоксиданти перешкоджають ліпідній інфільтрації стінки судин і процесам їх деструкції та кальцинозу, а також діють на мікроциркуляторну ланку патогенезу атеросклерозу [11].

За даними клінічних досліджень, використання антиоксидантів в комплексній терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень сприяло зниженню інтенсивності ВРО, підвищенню антиоксидантної забезпеченості та поліпшенню клінічного стану хворих [2].

За останні роки сформувалася та закріпилася думка про інсулін як атерогенний гормон, який, стимулюючи ліпогенез і гальмуючи ліполіз, створює (при його надлишку) сприятливі умови для розвитку атеросклерозу, що показано у великій кількості робіт. Однак, крім впливу інсуліну на ліпідний спектр крові, існують дані про прямий вплив інсуліну на судинну стінку. Показано, що надлишок інсуліну в плазмі крові стимулює синтез жирних кислот в судинній стінці, посилює синтез холестерину із ацетату в гладком'язевих клітинах. Крім того, в зонах порушення цілісності епітелію інсулін, що є фактором росту, стимулює проліферацію гладком'язевих клітин та фібробластів, транспорт та накопичення в них ліпідів, що також сприяє атерогенезу [1].

Підвищення рівня інсуліну та порушення толерантності до вуглеводів відмічено у хворих коронарним атеросклерозом. Серед осіб з гіперінсулінемією розповсюдженість ІХС у 2 рази вища, ніж серед осіб, які мають нормальний вміст інсуліну в крові. Частіше всього гіперінсулінемія виявляється у хворих інсуліннезалежним цукровим діабетом, при якому в 2 – 3 рази частіше розвивається ІХС [13].

Підсумовуючи усе вище сказане, слід відмітити, що на даний час проблема розвитку ІХС у осіб з супутнім цукровим діабетом (особливо ЦД II типу) стала не тільки медичною, але й медико-соціальною проблемою. По новому трактуються патогенез змін міокарду, особливості формування та протікання коронарної недостатності, діагностики та лікування серцево-судинної патології, зокрема ІХС, при цукровому діабеті. Розробка мір профілактики та лікування даних патологій можлива тільки при розумінні причин та механізмів їх виникнення. Зокрема, подальшого дослідження потребують різні сторони механізму виникнення та розвитку порушень в системі ПОЛ біологічних мембран при ІХС з супутнім цукровим діабетом. Отримані результати, за даними літератури, свідчать про перспективність дослідження ролі зниження антиоксидантного захисту організму в активації процесів ПОЛ та розробки нових методів лікування та профілактики

ІХС у хворих на ЦД з включенням в комплексну терапію препаратів антиоксидантної дії.

Не менш важливим є питання про роль гіперінсулінемії в розвитку атеросклеротичних

змін організму і, як наслідок підвищення ризику розвитку ІХС при інсуліннезалежному цукровому діабеті, що потребує подальших поглиблених досліджень даної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Благодонная Я.В., Красильникова Е. И. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулинзависимым сахарным диабетом. // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 30 – 33.
2. Амосова Е. Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журн. Академії медичних наук України. – 2000. – № 3. – С. 508 – 517.
3. Бобырева Л. Е. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии. // Пробл. эндокринологии. – 1996. – № 6. – С. 14 – 20. 7
4. Боднар П. Н. Сердце при сахарном диабете. // Проблемы эндокринологии. – 1987. – № 4. – С. 77 – 81.
5. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз. // Кардиология. – 1988. – Т. 21, № 6. – С. 118 – 123.
6. Гасилин В. С., Попов В. Г., Мартынов А. И., Розова Н. К. и др. Особенности течения ишемической болезни сердца и сахарного диабета при их сочетании. // Вестник Академии Медицинских наук СССР. – Москва, Медицина. – 1989. – № 5 С. 51 – 54.
7. Исаченко Е. Болезни сердца и диабет. // Диабет. Образ жизни. – 1999. – № 4. – С. 40 – 43.
8. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. // СПб: Питер. – 1995. – С. 297.
9. Крижанівський В. О. Діагностика та лікування інфаркту міокарда. – Київ, Фенікс. – 2000. – С. 165.
10. Петрова М.М., Айвазян Т.Ф., Фандюхин С.А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 65 – 66.
11. Симоненко В. Б. Антиоксиданты в комплексной терапии инфаркта миокарда. // Клиническая медицина. – 1998. – № 11. – С. 20 – 25.
12. Туев А. В., Смирнов Е.Н. Влияние сахароснижающей терапии на атерогенез у больных сахарным диабетом. // Клиническая медицина. – 1992. – № 1. – С. 57 – 59.
13. Славина Л. С., Кудрякова С. В., Романовская Г. А., Мазовецкий А. Г., Ratzmann K., Witt S., Hildmann W., Schuls B. Взаимосвязь α – холестерина и триглицеридов в крови у больных сахарным диабетом с ишемической болезнью сердца и без неё // Тер. архив. – 1984. – № 10. – С. 98 – 101.
14. Singh R. B., Niaz M. A., Rastogi S.S. Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction // Amer. Cardiol. – 1996. – Vol. 77, № 4. – P. 232 – 236.
15. Stamler. J., Vaccaro O., Neanon J. D. Diabetes, other risk factors and 12 – yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. – 1993. – № 16. – P 434 – 444.

SUMMARY

ISCHEMIC HEART DISEASE PECULIARITIES ON THE BASIS OF DIABETES MELLITUS

Rosul M. M., Kyshko M. M.

The article deals with modern views of pathogeny mechanisms, peculiarities of ischemic heart disease on the basis of diabetes mellitus. We have given the epidemiological, experimental and clinic research data of the given problem. We also have given our own research data about the clinic of post- heart attach condition of people having diabetes mellitus.

Key words: ischemic heart disease, diabetes mellitus, atherosclerosis, peroxidizing oxidation of lipids.