

Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет (Часть 1)

Князькова И.И., доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является частым, прогностически неблагоприятным исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15 до 26% больных ХСН страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа) [2, 3]. Среди лиц старше 65 лет СД 2 типа встречается у 39% больных ХСН [4]. У больных СД 2 типа ХСН также встречается чаще, чем в общей популяции и составляет от 12 до 22,3% [5, 6]. При наличии СД относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,8-13,3 раз выше, чем у лиц без СД [7]. Наличие сопутствующего СД 2 типа значительно ухудшает течение, эффективность лечения и прогноз больных ХСН [8]. Так, около 36% больных СД 2 типа погибают в течение одного года после первой госпитализации по поводу ХСН [9]. При этом не следует забывать о возможности специфического диабетического поражения миокарда, часто называемого «диабетической кардиомиопатией», которая уже на ранних стадиях нарушений обмена глюкозы может сопровождаться ухудшением систолической и, гораздо чаще, диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [10]. В представленном обзоре суммированы особенности патофизиологии и лечения пациентов с ХСН в сочетании с СД.

Патогенетические предпосылки развития ХСН при СД

Риск развития ИБС у больных СД 2 типа в 2–4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) – в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [11]. При одинаковой выраженности ИБС у больных СД и без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после ОИМ [12, 13]. СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [10]. Атеросклероз при СД носит диффузный характер, а симптомы ИБС нередко стерты и отчетливо проявляются лишь при поражении уже нескольких коронарных артерий [14]. Продemonстрировано, что ИБС при СД 2 типа развивается в более молодом возрасте, как у мужчин, так 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 [15]. Больные СД 2 типа имеют более тяжелое течение ИБС, чаще страдают трехсосудистым коронарным поражением, поражением с вовлечением дистальных сегментов артерий [16].

Риск развития ХСН у больных СД в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета [17]. В исследовании van Melle J.P. [18], включавшем 839 больных ИБС отмечено, что СД увеличивает риск развития ХСН (отношение рисков (ОР) 2,17 [95% ДИ от 1,37 до 3,44]). После корректировки по возрасту, полу, расе, курению, физической активности, содержанию холестерина ЛПНП в сыворотке крови, наличию в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) и ожирения риск развития ХСН не изменялся. При этом СД оставался независимым предиктором сердечной недостаточности (СН) (ОР 3,34 [95% ДИ от 1,65 до 6,76]; $p=0,001$) даже при добавлении таких факторов риска развития ХСН, как фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), диастолическая дисфункция, С-реактивный белок и медикаментозная терапия. Таким образом, развитие ХСН у больных СД лишь частично объясняется увеличенным риском атеросклеротических и сердечно-сосудистых осложнений. Отягощающее действие СД 2 типа на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов, среди которых модуляция сигнальных путей инсулина и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, накопление конечных продуктов избыточного гликолиза и липидов [19].

Среди метаболических расстройств при СД в кардиомиоцитах главенствующее положение занимают нарушения энергетического обмена, обусловленные инсулиновой

недостаточностью [11]. Обмен глюкозы в миокарде снижен и из-за нарушения транспорта глюкозы в клетки. Согласно современным представлениям, характерной особенностью СД 2 типа является инсулинорезистентность, которая рассматривается как результат взаимодействия генетических и внешних факторов. В основе инсулинорезистентности лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Установлено, что протеинкиназа В (Akt) требуется для инсулин-индуцируемой транслокации транспортера глюкозы 4 (ГЛЮТ-4). Данные исследований [20] подтверждают снижение экспрессии ГЛЮТ-4 и ингибирование тирозинкиназы рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях. Другим эффектом нарушения утилизации глюкозы в сердце и скелетных мышцах является гипергликемия. Кроме того, гипергликемия ассоциируется с активацией симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [21].

Активации симпатической нервной системы усиливает липолиз, увеличивая концентрацию свободных жирных кислот и усугубляя инсулинорезистентность. Одним из ключевых патогенетических звеньев развития инсулинорезистентности является нарушение метаболизма свободных жирных кислот и повышение их концентрации в крови, что влияет на интенсивность утилизации глюкозы. Повышенный уровень свободных жирных кислот считают более ранним маркером инсулинорезистентности, который появляется задолго до нарушения толерантности к глюкозе и развития СД 2 типа [22]. Избыток СЖК оказывает специфическое влияние на метаболизм миокарда: угнетает процессы захвата кардиомиоцитами глюкозы, а также ингибирует ее окисление [23]. Таким образом, в энергетическом обмене миокарда резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислороднозатратному типу энергообмена [24]. Это делает больных СД чрезвычайно чувствительными к малейшему ограничению коронарного кровотока. Данные изменения в миокарде даже в условиях адекватного кровоснабжения аналогичны нарушениям обмена у пациентов с тяжелой формой ИБС.

Нарушение метаболизма жирных кислот миокарда приводит к ряду функциональных нарушений в деятельности сердца. При накоплении продуктов окисления жирных кислот отмечается снижение общей и регионарной сократительной функции [25], нарушение диастолического расслабления, укорачивается мембранный потенциал действия возбужденного кардиоцита [26]. Предполагается, что недоокисленные жирные кислоты и продукты их обмена являются, по-видимому, основными биохимическими медиаторами, вызывающими злокачественные нарушения ритма и развитие внезапной смерти [27]. Кроме того, повышенные концентрации свободных жирных кислот индуцируют апоптоз клеток миокарда через окислительный стресс [28], и ассоциируется с накоплением липидов в миокарде [29].

Эндотелиальная дисфункция и кровообращения в коронарных артериях. Эндотелиальная дисфункция занимает важное место в развитии микроангиопатии у больных СД. В исследовании, включавшем пациентов с СД, наблюдалось повышение фактора VIII (фактора фон Виллебранда), являющегося маркером дисфункции эндотелия и связанного с неблагоприятным прогнозом [30]. Эндотелию свойственна способность образования цитокинов и молекул адгезии, которые регулируют прямым способом процесс воспаления. В нормально функционирующем эндотелии сохраняется равновесие между репаративными и повреждающими процессами, прооксидантным и антиоксидантным действием, а также регуляция сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов, ремоделирование сосудов. Продемонстрировано увеличение экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и изменение вазореактивности у больных СД по сравнению с пациентами без диабета [31].

При СД наблюдается увеличение фактора некроза опухоли- α , ассоциирующегося с сосудистым воспалением и окислительным стрессом, и таким образом с эндотелиальной дисфункцией [32]. Результатом эндотелиальной дисфункции является преобразования эндотелиоцитов. При этом утолщение их цитоплазмы может быть столь значительным, что

просвет капилляра может перекрываться почти полностью. Со стороны просвета в капиллярах возможно образование мелких выпячиваний в виде ворсинок. Они также могут оказывать влияние на скорость кровотока в данном участке микрососуда. Несоответствие плотности капилляров миокарда может привести к ишемии и дисфункции миокарда.

Влияние на кальциевый обмен. Для целого ряда процессов, которые прямо или косвенно регулируют уровень кальция в цитоплазме, предпочтительным источником АТФ является гликолиз [33]. Весьма скромная доля АТФ, образующаяся в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для мембранного транспорта кальция и, в частности для Са-АТФазы ионного насоса саркоплазматического ретикулума [34]. Установлено, что подавление гликолиза приводит к постоянному, выраженному переизбытку кальция внутри клетки [35]. При этом саркоплазматический ретикулум оказывается неспособным поглощать кальций с нормальной скоростью [36]. Накопление кальция вызывает опасные последствия. Так, провоцируется миокардиальная контрактура. Гликолитическая фракция АТФ используется в реакциях сопряжения электрофизиологических и сократительных процессов миокарда [37]. Именно поэтому возникновение выраженных нарушений в системе гликолиза ведет к нарушению расслабления миокарда и возникновению ригидности сердечной мышцы [34]. Ухудшение кровотока, индуцируемое контрактурой, на фоне активизации кислородозатратных типов обмена, свойственных СД, может привести к необратимому повреждению миокарда. Кроме того, избыток митохондриального кальция провоцирует дефицит АТФ. Один из защитных механизмов, препятствующих накоплению кальция в цитоплазме, заключается в захвате избыточных ионов кальция митохондриями. При этом во внутримитохондриальное пространство поступают положительные заряды. Чтобы уравновесить эти изменения в заряде, митохондрии должны активно выкачивать протоны, усиленно потребляя необходимую для этого АТФ. Это приводит к уменьшению пула АТФ, который может быть использован для обеспечения сокращений миокардиоцитов. В-третьих, при избытке кальция активируются некоторые фосфолипазы, способствуя тем самым разрушению клеточных мембран и приводя к накоплению вредных поверхностно активных липолейцинов [38]. Избыток кальция способствует возникновению аритмий. Примером таких аритмий могут служить ишемические или реперфузионные желудочковые тахикардии. Гликолитически вырабатываемая АТФ требуется также для нормального функционирования адренергических нейронов миокарда [39].

Фиброз и накопление конечных продуктов избыточного гликолиза (advanced glycation endproducts - AGE). Предполагается, что образование конечных продуктов избыточного гликирования может быть важным фактором развития ХСН у пациентов с СД. Так, в исследовании, включавшем пациентов с ХСН и СД, при проведении биопсии миокарда установлено увеличение осаждения конечных продуктов избыточного гликирования и объемной фракции интерстициального коллагена [40]. Отмечено, что конечные продукты избыточного гликирования оказывают влияние на физиологические свойства белков в тканях, создавая дополнительные поперечные сшивки, и вызывают множественные сосудистые и тканевые изменения при взаимодействии с рецепторами конечных продуктов гликирования белков (AGE- Receptors) [41]. В последующем исследовании [42] у пациентов с ХСН выявлена прямая корреляция между растворимой формой рецептора конечных продуктов гликирования белков и выраженностью ИБС, тяжестью ХСН, а также уровнем В-типа натрийуретического пептида (BNP). В эксперименте [43] на модели крыс с СД по сравнению с животными без СД выявлено увеличение диаметра кардиомиоцитов, осаждение конечных продуктов избыточного гликирования в миокарде, снижение сократительности миокарда, замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда. Кроме того, экспериментально [44] установлено взаимодействие конечных продуктов избыточного гликирования с Са-АТФазой

саркоплазматического ретикулума, что может способствовать снижению контрактильности миокарда.

Активация нейрогормонов. 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 СД и без него значимо не отличалось [45]. У пациентов с СД выявлена корреляция между плазменными уровнями NT-про-МНУП и наличием диастолической дисфункции [46].

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 (HbA_{1c}), использование инсулина и большая длительность диабета, иллюстрирующим взаимосвязь между метаболизмом глюкозы и развитием СН.

В Аугсбургском когортном исследовании MONICA/KORA [47], включавшем 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 ЛЖ (23,7% против 9,34%), конечно-диастолического диаметра ЛЖ (6,95% против +0%), диаметра левого предсердия (12,7% против 4,50%), снижение ФВ ЛЖ (-4,92% против 3,02%) и более выраженные нарушения диастолической функции. В популяционном исследовании, проведенном From A. [49] и соавт., изучено изменение диастолической функции у больных СД. В исследование вошло 1760 пациентов с СД, из которых у 411 (23%) больных при проведении тканевой доплеровской эхокардиографии 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%, $p < 0,001$).

Лечение пациентов с ХСН и СД.

Основными целями лечения СД являются нормализация углеводного обмена, снижение АД и нормализация уровня липидов крови (табл. 1).

Таблица 1. Цели лечения СД (EASD/ADA, 2012; ESC, 2011; ADA, 2012) [50]

Показатель	Целевой уровень
Гликированный гемоглобин	6,5-7,0%
Глюкоза капиллярной крови натощак	3,9-7,2 ммоль/л
Глюкоза капиллярной крови после еды через 1-2 ч	<10 ммоль/л
АД	120-130/70-80 мм рт.ст.
ХС ЛПНП	<1,8-2,6 ммоль/л
ХС ЛПВП	>1,0 (м), >1,3 ммоль/л (ж)
Триглицериды	<1,7 ммоль/л
Альбуминурия	<30 мг/сут
СКФ	90-120 мл/мин

Сокращения: АД – артериальное давление; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

На основании мета-анализа рандомизированных исследований у пациентов с АГ и СД 2 типа представляется целесообразным поддерживать АД в диапазоне 130–135/80–90 мм рт. ст. [51].

Профилактика ХСН у пациентов с СД. Среди профилактических мероприятий особое место занимают мероприятия по модификации образа жизни больного, поскольку избыточная масса тела, гиподинамия, нерациональное питание и др. факторы являются мощными предикторами развития и СД и ХСН. Следует отметить, что кроме общих для всей популяции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ [52], дислипидемия, гиперкоагуляция, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, менопауза, гиподинамия [53], у больных СД имеются также и специфические факторы риска, характерные только для этого заболевания: гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, микроальбуминурия (протеинурия) вследствие диабетической нефропатии [54].

Как отмечалось ранее, повышенный уровень HbA_{1c} ассоциируется с более высоким риском развития ХСН. В то же время на сегодняшний день убедительных доказательства того, что интенсивный контроль гликемии снижает риск развития ХСН нет. По данным мета-анализа, проведенного Turnbull F.M. и соавт. [55], включавшего 4 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 кардиоваскулярных 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, СН, общую и кардиоваскулярную смертность. Данные недавнего анализа подтверждают [54], 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 [55] отмечено, что чем лучше контроль АД у пациентов с СД, страдающих АГ, тем ниже риск развития ХСН у этой категории больных ($p=0,0043$).

Лечение ИБС в сочетании с СД. Хорошо известно, что ИБС является наиболее частым сосудистым осложнением СД, развивающимся у 70-80% больных СД 2 типа и у 40% больных СД 1 типа [56-61]. Клинические проявления ИБС при СД характеризуются рядом особенностей (см. выше). Пациенты с СД предрасположены к диффузной и быстро прогрессирующей форме атеросклероза, что значительно увеличивает вероятность хирургической реваскуляризации миокарда. Продemonстрировано, что у больных с диффузным поражением при отказе от выполнения оперативного вмешательства риск неблагоприятного кардиального исхода уже в течение первого года может достигать 82,2% [62]. По данным предоперационной ангиографии, диффузное поражение определяли у 46% больных СД, в то время как во время операции – у 72% больных [63]. Такие различия объясняются известными ограничениями ангиографической оценки дистального коронарного русла и степени развития нестенозирующего атеросклероза.

При применении аортокоронарного шунтирования (АКШ), так и при использовании чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), частота внутригоспитальных осложнений, послеоперационная долгосрочная смертность и потребность в повторных реваскуляризациях среди больных СД достоверно выше, чем у лиц без диабета [64-66]. Это обусловлено тем, что у больных СД чаще имеют место многососудистые коронарные поражения, у них труднее достичь удовлетворительного уровня реваскуляризации и чаще возникают реокклюзионные поражения оперированных сосудов [67-69]. Уникальная патофизиология атеросклероза у пациентов с СД изменяет ответ на повреждение артерии вследствие чрескожного коронарного вмешательства. Многочисленные исследования показали, что СД является независимым фактором

развития рестеноза после успешной баллонной ангиопластики или стентирования коронарных артерий, значительно повышает потребность в повторной реваскуляризации миокарда и ухудшает клинические исходы. В то же время у больных СД при использовании рациональной тактики реваскуляризации миокарда может сопровождаться минимальной летальностью и частотой периоперационных осложнений, сравнимой с группой больных без нарушений обмена глюкозы [70]. В соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов [71] применение интервенционного вмешательства оправдано при наличии у пациентов стенокардии (или ее эквивалентов), несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию и/или при наличии значимых стенозов ствола левой коронарной артерии, проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, многососудистом поражении в сочетании с обширной зоной ишемии миокарда. При многососудистом поражении коронарного русла у больных СД рекомендуется проведение АКШ [71, 72].

Hlatky M.A. и соавт. [73] проанализировали данные 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 7812 пациентов, сравнивающих эффективность АКШ и коронарной ангиопластики. Период наблюдения составил в среднем 5,9 лет. Установлено, что смертность у больных СД, которым выполнена АКШ (615 больных) была на 30% ниже, чем в группе ЧТКА (618 больных). В то же время мета-анализ 5 исследований [74], сравнивающих исходы ЧТКА с применением стентов с лекарственным покрытием и АКШ у 1543 пациентов с СД и ИБС, не выявил прогностических преимуществ АКШ (общий период наблюдения 12–36 месяцев). Частота смертельных исходов и частота развития ИМ достоверно не различались. Однако в группе АКШ отмечалась более высокая вероятность цереброваскулярных осложнений ($p=0,06$).

В исследовании SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery) [75] проведено сравнение эффективности АКШ и ЧТКА с применением стентов с лекарственным покрытием при тяжелом атеросклерозе артерий сердца в подгруппе пациентов с СД ($n=452$). К концу 1-го года наблюдения в указанной когорте частота наступления конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) не отличалась в группах АКШ и чрескожного коронарного вмешательства (10,3% и 10,1% соответственно, $p=0,96$). В то же время, необходимость в повторной реваскуляризации в группе АКШ была достоверно меньше, чем в группе ЧТКА (6,4% и 20,3% соответственно, $p<0,001$). Однако в отдаленные сроки преимущества АКШ были очевидны только для подгруппы пациентов с многососудистыми поражениями коронарного русла.

Данные о влиянии хирургической реваскуляризации миокарда (профилактика) на развитие ХСН у пациентов с СД отсутствуют.