

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП



© А.А. Гарганеева¹, Е.А. Кужелева¹, К.Н. Борель², Д.С. Кондратьева¹, С.А. Афанасьев¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

²ООО «АРМЕД», Сочи

ОБОСНОВАНИЕ. Проблема коморбидности сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца как двух наиболее распространенных неинфекционных патологий является одной из важнейших в современной медицинской науке и практике, учитывая их взаимное негативное влияние на прогноз и качество жизни больных.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние СД2 на отдаленный прогноз постинфарктных пациентов в различных возрастных категориях на основании популяционного Регистра острого инфаркта миокарда.

МЕТОДЫ. Основным источником информации, обеспечивающим популяционный масштаб исследования, явился Регистр острого инфаркта миокарда, функционирующий в г. Томске более 30 лет. В исследование включены 862 пациента с острым инфарктом миокарда. Наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 5 лет. Регистрировалась первичная конечная точка – смерть пациентов от любых причин в течение периода наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследуемая когорта была разделена на 2 группы в зависимости от возраста больных: 1 группу (n=358) составили пациенты старше трудоспособного возраста, 2 группу (n=504) – больные трудоспособного возраста. В представленной когорте у 208 пациентов было диагностировано сочетание ишемической болезни сердца и СД2, которое явилось прогностически неблагоприятным у пациентов пожилого и старческого возраста, приводя к существенному увеличению уровня летальности в течение 5 лет постинфарктного периода (p=0,0003). Вместе с тем у больных, перенесших инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте, факт наличия СД2 не оказал самостоятельного негативного влияния на отдаленный прогноз заболевания. Тогда как длительность СД значительно усугубляла течение постинфарктного периода в когорте трудоспособных больных (p=0,004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные клинические результаты по поводу неоднозначного прогностического влияния СД2 у пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, тесно перекликаются с экспериментальными данными, полученными в исследованиях на лабораторных животных. Необходим дальнейший комплексный анализ клинических и экспериментальных данных в изучаемой области для обеспечения персонализации и оптимизации терапевтических подходов в лечении коморбидных пациентов, страдающих СД2 и ишемической болезнью сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда; сахарный диабет; постинфарктный период; регистр

DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: PROGNOSTIC OPTIONS FOR INTERACTION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

© Alla A. Garganeeva¹, Elena A. Kuzheleva¹, Ksenia N. Borel², Dina S. Kondratyeva¹, Sergey A. Afanasiev¹

¹Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²ARMED Ltd., Sochi, Russia

BACKGROUND. Problems surrounding comorbidities of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease are some of the most important in medical science and practice, given their mutually negative impact on patients' prognoses and quality of life.

AIMS. To study the impact of type 2 diabetes on the long-term prognoses of patients of different age categories, status-post acute myocardial infarction. (Data obtained from the 'Register of Acute Myocardial Infarction'.)

MATERIALS AND METHODS. The main data source was the 'Register of Acute Myocardial Infarction', maintained in Tomsk for more than 30 years. The study included 862 patients with acute myocardial infarction. The patients were monitored for 5 years. The primary endpoint was death from any cause during the observation period.

RESULTS. We separated the study cohort into 2 groups depending on patients' ages: Group 1 (n = 358) included patients older than working age, Group 2 (n = 504) consisted of younger, employable patients. The combination of ischaemic heart disease and type 2 diabetes mellitus were diagnosed in 208 patients. The combination of ischaemic heart disease and type 2 diabetes was the cause of adverse prognosis among elderly patients and led to increased mortality rate during the 5-year post-infarction period (p = 0.0003). However, among younger, working patients who suffered myocardial infarction, the

presence of type 2 diabetes did not have an independent negative effect on long-term disease prognosis. While in employable patients, a long history of diabetes mellitus significantly aggravated the course of the post-infarction period ($p = 0.004$).

CONCLUSIONS. These data suggest an ambiguous prognostic effect of type 2 diabetes mellitus among working age and elderly patients status post myocardial infarction, in agreement with experimental studies conducted on laboratory animals. Further comprehensive analyses of the clinical and experimental data are needed to optimise therapies for patients who suffer from type 2 diabetes and comorbid ischaemic heart disease.

KEYWORDS: myocardial infarction; diabetes mellitus; post-infarction period; register

Современные достижения мировой медицинской науки и практики позволили добиться колоссальных успехов в лечении хронических неинфекционных заболеваний. Улучшение прогноза и качества жизни людей, страдающих наиболее распространенной социально значимой патологией системы кровообращения – ишемической болезнью сердца (ИБС), способствует прогрессивному постарению населения экономически развитых стран [1]. Четверть жителей Российской Федерации относятся к возрастной категории лиц старше трудоспособного возраста (по данным Федеральной службы государственной статистики). Такая демографическая ситуация, помимо прочего, обуславливает регистрируемый неуклонный рост заболеваемости населения метаболическими нарушениями, основным из которых является сахарный диабет 2 типа (СД2). Так, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигала 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будут страдать 642 млн человек. По данным Федерального регистра, в России в 2016 г. 4 млн человек находились на диспансерном учете по поводу СД2, что составило почти 3% населения. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания, а реальная численность пациентов с СД в РФ может достигать 8–9 млн человек (около 6% населения) [2, 3].

Отмечено, что более чем в 60% случаев у больных СД2 развиваются сердечно-сосудистые заболевания, и именно они являются причиной смерти большинства пациентов [4]. Известно, что риск развития острого инфаркта миокарда у больных СД2 в 6–10 раз выше, чем в популяции в целом [5]. Сочетание ИБС и СД является одним из наиболее неблагоприятных состояний и приводит к кратному увеличению сердечно-сосудистых осложнений и летальности больных.

Проблема коморбидности этих двух наиболее распространенных неинфекционных патологий традиционно обозначается преимущественно в когорте больных пожилого и старческого возраста. Однако в последнее время регистрируется «омоложение» СД2. Так, около 50% всех больных СД2 в мире приходится на возраст 40–59 лет, т.е. людей активного трудоспособного возраста, что значительно усугубляет экономический аспект данной проблемы [2].

Вместе с тем, несмотря на большой интерес научно-медицинского сообщества к проблеме коморбидности ИБС и СД2, изучение отдаленного постинфарктного прогноза больных остается крайне сложной задачей ввиду необходимости обеспечения оптимального размера выборки пациентов, сложностей преодоления искусственной селективности исследуемых групп, отсут-

ствия единой информационной базы лиц, перенесших инфаркт миокарда, и т.д. Наиболее оптимальным для изучения прогностического значения СД в отдаленном постинфарктном периоде является использование популяционных регистров, таких как Регистр острого инфаркта миокарда, поскольку таким образом может быть обеспечена наибольшая объективность полученных результатов [6].

ЦЕЛЬ

В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилось изучение влияния СД2 на отдаленный прогноз постинфарктных пациентов в различных возрастных категориях на основании популяционного Регистра острого инфаркта миокарда.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа представляет собой наблюдательное проспективное популяционное исследование. В исследуемую когорту включались все пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда и зарегистрированные в базе данных «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) в 2007 г. (больные старше трудоспособного возраста) и в 2003–2005 гг. (пациенты трудоспособного возраста).

Критерии соответствия

В исследование включены 862 пациента с острым инфарктом миокарда, верифицированным согласно современным рекомендациям. Наличие СД2 у пациентов исследуемой когорты устанавливалось на основании заключения эндокринолога. В исследование не включались лица моложе 20 лет.

Условия проведения

Основным источником информации, обеспечивающим популяционный масштаб исследования, явился РОИМ, функционирующий в г. Томске более 30 лет. Основной информационно-аналитической базы РОИМ является кодировочная таблица, составленная на базе специально разработанной «карты первичной регистрации», которая содержит все сведения о конкретном больном, привязанные к идентификатору личности (включая результаты устного опроса, данные истории болезни и других медицинских документов, протоколов патологоанатомических и судебно-медицинских исследований). База данных РОИМ аккумулирует информацию обо всех случаях острого инфаркта миокарда в г. Томске независимо от профиля лечебного учреждения, что является значительным преимуществом, поскольку пациенты, страдающие СД2, часто имеют атипичное течение ин-

фаркта миокарда, в связи с чем регистрируется высокая частота непрофильной госпитализации в данной когорте пациентов.

Продолжительность исследования

Наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 5 лет после перенесенной коронарной катастрофы. В процессе проспективного наблюдения анализировалась вся доступная медицинская документация пациентов, карты проспективного наблюдения РОИМ, осуществлялся активный вызов больных на прием к кардиологу, а также телефонное интервьюирование пациентов и их родственников. В случае наступления летального исхода в течение периода наблюдения анализировались протоколы патологоанатомических исследований и акты судебно-медицинских вскрытий.

Описание медицинского вмешательства

Поскольку исследование носило наблюдательный характер, никакого дополнительного медицинского вмешательства не проводилось.

Основной исход исследования

При наблюдении за пациентами на протяжении 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда был зарегистрирован 121 случай летального исхода среди пациентов старше трудоспособного возраста (33,8%) и 135 случаев – в когорте трудоспособных больных (26,8%; $p=0,026$).

Анализ в подгруппах

Исследуемая когорта ($n=862$) была разделена на 2 группы в зависимости от возраста больных: 1 группу ($n=358$) составили пациенты старше трудоспособного возраста (мужчины старше 60 лет и женщины старше 55 лет), 2 группу ($n=504$) – больные трудоспособного возраста (ст. 7 Федерального закона от 17 декабря 2001 г. № 173-ФЗ «О трудовых пенсиях в Российской Федерации»). В представленной когорте у 208 пациентов было диагностировано сочетание ИБС и СД2.

Методы регистрации исходов

Для анализа случаев летального исхода использовались результаты патологоанатомического и судебно-медицинского исследований.

Этическая экспертиза

Все пациенты до включения в исследование подписали форму информированного согласия. Протокол исследования был одобрен Комитетом по Биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «НИИ кардиологии» 18 октября 2011 г., протокол № 80.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался, поскольку исследование носило популяционный характер и предполагало включение в анализ всех случаев острого инфаркта миокарда, зарегистрированных в г. Томске за анализируемый временной интервал.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.). Описание количественных данных в случае нормального закона распределения осуществлялось в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($\mu \pm \sigma$). Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Для сравнения количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, в двух независимых выборках использовался t -критерий Стьюдента (однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью критерия Ливиня). Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Анализ выживаемости в исследуемых группах проводился методом Каплана-Мейера, сравнение двух кривых проводили с помощью лог-рангового критерия. Для выявления факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов. При проведении множественных попарных сравнений выборки достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Исследуемые группы значительно различались по основным клинико-anamnestическим показателям. Так, пациенты старшего возраста чаще страдали артериальной гипертензией, стенокардией напряжения. Каждый третий больной 1 группы перенес как минимум один инфаркт миокарда, у 12,8% пациентов старшего трудоспособного возраста в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения. Вместе с тем, большинство больных трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда, являлись курильщиками. Частота регистрации дислипидемии была сопоставима в обеих исследуемых группах и составила 79% и 76,6% случаев. СД2 одинаково часто регистрировался у пациентов обеих исследуемых групп – каждый четвертый пациент страдал данным заболеванием независимо от принадлежности к возрастной категории. Вместе с тем уровень гликемии натощак, определяемый в плазме крови, у больных старшего возраста был значительно выше, чем в когорте трудоспособных пациентов (табл. 1).

Основные результаты исследования

При наблюдении за пациентами на протяжении 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда зарегистрирован 121 случай летального исхода среди пациентов 1 группы (33,8%) и 135 случаев – во 2 группе (26,8%; $p=0,026$), при этом в структуре причин летальных исходов доля сердечно-сосудистых заболеваний была сопо-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от возраста

Показатель	1 группа (n=358)	2 группа (n=504)	p
Мужчины/женщины, n (%)	158/200 (44/56)	433/71 (86/14)	<0,001
Средний возраст больных, $\mu\pm\sigma$	71,7 \pm 8,1	51,01 \pm 5,57	<0,001
Инфаркт в анамнезе, n (%)	122 (34)	85 (17)	<0,001
Стенокардия в анамнезе, n (%)	255 (71,2)	204 (40)	<0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	46 (12,8)	36 (7)	0,005
Артериальная гипертензия, n (%)	320 (89,3)	323 (64)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	283 (79)	386 (76,6)	0,4
Курение, n (%)	113 (31,6)	403 (80)	<0,001
Наличие СД2	92 (26)	116 (23)	0,36
Уровень тощаковой гликемии в плазме крови, $\mu\pm\sigma$	6,49 \pm 1,9	5,99 \pm 1,93	0,0002
Индекс массы тела, $\mu\pm\sigma$	28,7 \pm 4,6	28,02 \pm 4,5	0,03
Атипичная клиническая картина инфаркта, n (%)	15 (4,2)	64 (12,7)	<0,001
Инфаркт с подъемом ST, n (%)	279 (78)	403 (80)	0,47

Примечание: $\mu\pm\sigma$ – среднее значение и среднеквадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости

ставима в исследуемых группах и составила 78% и 65% ($p=0,4$). Исследование времени дожития методом построения кривых Каплана-Майера в зависимости от наличия у больных СД2 продемонстрировало различные результаты в исследуемых группах.

Так, в группе больных старше трудоспособного возраста наличие СД2 значительно усугубляло отдаленный прогноз заболевания (рис. 1). При этом уровень отдаленной летальности среди больных СД2 увеличился более чем в 2 раза по сравнению с пациентами без данной метаболической патологии (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,47–3,4; $p=0,002$).

При проведении аналогичного анализа времени дожития методом построения кривых Каплана-Майера в когорте трудоспособных пациентов не было выявлено значимого влияния самого факта наличия СД2 на отдаленный постинфарктный прогноз пациентов. Так, уровень 5-летней летальности среди больных СД2 в дан-

ной группе составил 25% (за время наблюдения погибли 29 человек) и оказался сопоставимым с показателем летальности среди больных без патологии углеводного метаболизма, составившим 27,3% (погибли 106 человек). Время наступления летального исхода в постинфарктном периоде также не различалось между группами трудоспособных больных СД и пациентов без СД, что наглядно демонстрируют кривые Каплана-Майера (рис. 2).

Таким образом, в нашем исследовании в группе пациентов трудоспособного возраста, в отличие от пациентов старших возрастных групп, наличие патологии углеводного обмена в виде СД2 не продемонстрировало влияния на отдаленный прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда, что отчасти не согласуется с общепринятой точкой зрения о негативном влиянии СД на течение коронарной болезни сердца. Для проведения более детального анализа когорты трудоспособных больных, перенесших инфаркт миокарда и страдаю-

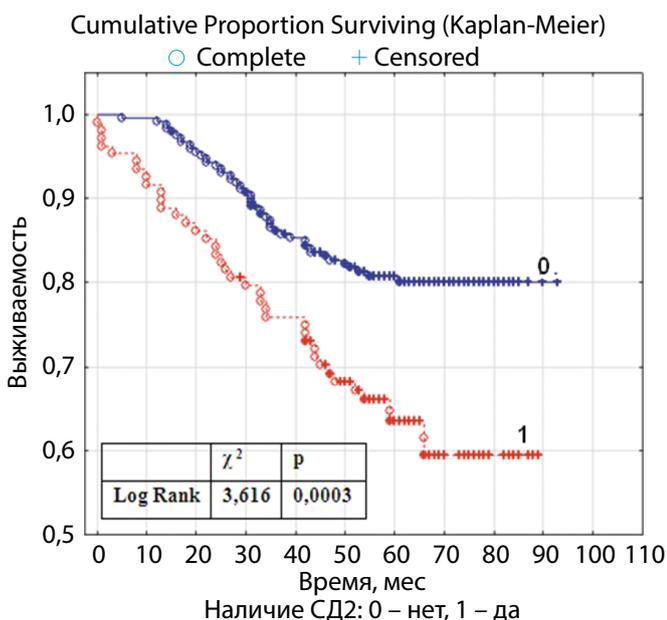


Рис.1. Влияние СД2 на отдаленный прогноз заболевания у пациентов старше трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда.

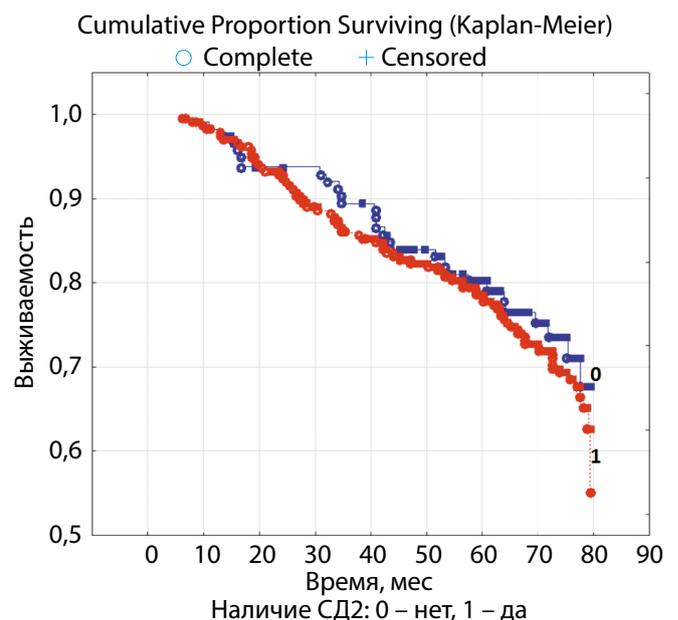


Рис.2. Влияние наличия СД2 на отдаленный прогноз заболевания у пациентов трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда.

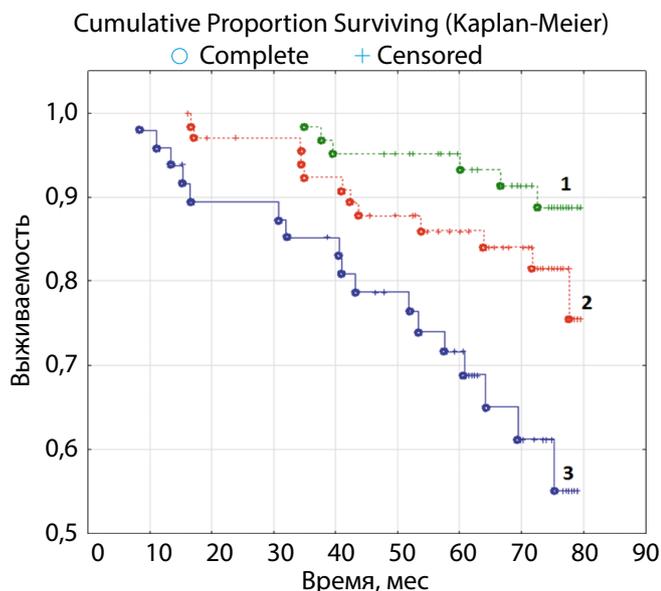


Рис.3. Выживаемость больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в зависимости от длительности сахарного диабета.

щих СД2, была разделена на 3 подгруппы в зависимости от длительности заболевания: 1 подгруппу составили пациенты с верифицированным СД2 до развития индексного инфаркта, 2 подгруппу – больные с впервые диагностированным нарушением углеводного обмена на момент развития острой коронарной недостаточности, 3 подгруппу – лица, у которых СД2 был диагностирован в процессе пятилетнего проспективного наблюдения. При внутригрупповом сравнении выживаемости среди пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от сроков верифицирования СД2 установлено, что выживаемость трудоспособных пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, была связана со временем развития патологии углеводного обмена ($p=0,004$). Худшие показатели выживаемости демонстрировали пациенты, у которых острая коронарная недостаточность развивалась на фоне более длительного анамнеза СД2 (рис. 3).

Таким образом, в когорте трудоспособных больных сочетание перенесенного инфаркта миокарда и СД2 не всегда приводило к однозначным общепринятым неблагоприятным прогностическим последствиям по сравнению с постинфарктными пациентами без СД2. Наличие СД2 у пациентов трудоспособного возраста при небольшой длительности заболевания в настоящем исследовании не влияло на отдаленный прогноз.

Нежелательные явления

Учитывая отсутствие дополнительного медицинского вмешательства в исследуемую когорту, нежелательных явлений, связанных с проведением исследования, не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают общепринятую и многократно дока-

занную гипотезу о неблагоприятном прогностическом влиянии СД2 на течение ИБС у лиц пожилого возраста. Вместе с тем нами была обнаружена неоднозначность влияния СД2 на отдаленный прогноз у пациентов трудоспособного возраста в зависимости от стажа заболевания СД.

Обсуждение основного результата исследования

Установленные показатели отдаленной летальности в данном исследовании являются достаточно высокими, однако сопоставимы с литературными данными [7, 8, 9]. Объяснить высокий уровень летальности можно, исходя из принципов формирования группы исследования, а именно, включением в анализ всех больных с подтвержденным инфарктом миокарда (получающих медицинскую помощь не только в специализированных центрах, но и в непрофильных стационарах), отсутствием в критериях исключения верхней возрастной границы, а также ограничений по коморбидной патологии.

В многочисленных исследованиях, проведенных ранее, показано, что наличие СД или повышенный гликемический статус крови при поступлении пациентов в стационар с острым инфарктом миокарда являются независимыми предикторами неблагоприятных как краткосрочных, так и долгосрочных исходов у пациентов [10]. Более того, в когортном исследовании The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) было обнаружено, что СД, как впервые, так и ранее диагностированный у пациентов, является независимым предиктором смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после инфаркта миокарда. Анализ этих данных литературы показал, что возраст пациентов, включенных в исследования, составлял 60 лет и более, что соответствует пациентам 1 группы в нашем исследовании – старше трудоспособного возраста. Механизмы неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД связывают с нарушением метаболических процессов, в том числе недостаточностью энергетической обеспеченности миокарда, активацией свободнорадикальных процессов, эндотелиальной дисфункцией и нарушением тромбообразования и фибринолиза [11]. Пациенты с СД более подвержены развитию атеросклероза, что приводит к диффузным и мультисосудистым поражениям коронарных артерий. Кроме того, согласно литературным данным, диабетическая кардиомиопатия может приводить к развитию более тяжелой формы сердечной недостаточности [11].

Вместе с тем наше исследование показало, что в более молодой возрастной группе пациентов наличие СД2 не ухудшает прогноз выживаемости, при этом прогноз зависит от длительности заболевания. Так, у пациентов, у которых СД2 развился после возникновения инфаркта миокарда, исходы оказались более благоприятными, чем у пациентов с СД2, диагностированным до или во время инфаркта миокарда. Несмотря на то что клинические результаты свидетельствуют об ухудшении прогноза кардиоваскулярных событий у больных СД, в экспериментальных исследованиях уже с начала 2000 гг. известно парадоксальное повышение устойчивости сердца у животных с СД к повреждающим действиям ишемии и ре-

перфузии [12, 13]. В ранее опубликованных работах нами также было показано, что при индуцировании СД у крыс через 2 нед после моделирования инфаркта миокарда сократительная функция изолированной папиллярной мышцы сохраняется на уровне интактных животных, при этом уровень кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов также сопоставим со здоровым миокардом [14]. Более того, нами было обнаружено, что изолированные трабекулы сердца пациентов с ИБС, имеющих небольшую длительность заболевания СД, сохраняли положительную ритмоинотропную реакцию миокарда, что коррелировало с более высоким уровнем Ca^{2+} -АТФ-азы СР в сравнении с такими же параметрами миокарда пациентов с ИБС без СД [15]. Поскольку Ca^{2+} -АТФ-аза СР является энергозависимым ферментом, эффективность его работы зависит не только от количества фермента, но и от доступности энергетического субстрата. При этом показано, что АТФ, образуемая в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для мембранного транспорта Ca^{2+} , в частности для Ca^{2+} -АТФ-азы – ионного насоса СР. При ИБС энергопродукция в кардиомиоцитах преобладает в процессе гликолиза [16]. В этих условиях, возможно, повышение доступности субстрата для гликолитических процессов способствует нормализации энергетической обеспеченности метаболических реакций патологической клетки. Согласно нашим ранее опубликованным данным, у крыс при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и СД в кардиомиоцитах используются в качестве энергетического субстрата как жирные кислоты, так и глюкоза, что является, несомненно, благоприятным фактором для энергообеспеченности кардиомиоцитов.

В соответствии с нашим исследованием в последнее время стали появляться клинические данные, в которых показано, что пациенты с СД имеют меньший риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с больными ИБС [17, 18]. В этих исследованиях отмечается, что у пациентов с СД смертность от острого инфаркта миокарда ниже по сравнению с больными ИБС вне зависимости от возраста, при этом возраст включенных в исследование пациентов составлял 30–80 лет. Однако при тяжелых формах СД или при длительности заболевания диабетом более 10 лет отмечен такой же неблагоприятный прогноз выживаемости после инфаркта миокарда, как и у пациентов с ИБС [17, 18]. Кроме того, повышенный уровень глюкозы в плазме крови при поступлении в стационар имеет неблагоприятное прогностическое значение у пациентов без диабета в анамнезе по сравнению с больными с установленным диагнозом СД [19]. Представленные данные позволяют по-новому взглянуть на проблему СД при сердечно-сосудистой патологии, а также на раскрытие механизмов, обуславливающих повышение устойчивости сердца к ишемическим повреждениям. Как известно, все экспериментальные работы, в которых обнаружен эффект кардиопротекции в условиях развития СД, выполнены на условно молодых животных, что соответствует пациентам трудоспособного возраста, представленным 2 группой в настоящем исследовании [12, 13, 20, 21]. Вместе с тем, как оказалось, стареющие крысы Goto-Kakizaki (модель СД2) имеют повышенную чувствительность к ишемиче-

ским повреждениям сердца [22]. Вероятно, на ранних сроках развития СД и у пациентов более молодого возраста происходит инициация так называемого «метаболического прекодиционирования». Механизмы этого феномена могут быть связаны с увеличением экспрессии факторов антиоксидантной защиты, ферментов PI3K/Akt сигнальных путей и, наоборот, со снижением экспрессии генов апоптоза, провоспалительных цитокинов (TNF- α), профибриногенного трансформирующего фактора роста β и α -актина-1 – маркера гипертрофии [20]. В настоящее время важная роль в реализации кардиопротективных эффектов отводится белку – АМФ-активируемой протеинкиназе – одному из основных ферментов, запускающих процесс энергосбережения в клетке. В эксперименте было выявлено, что СД сам по себе может приводить к активации этого белка – АМФ-киназы [23], кроме того, было обнаружено, что экспрессия транспортера глюкозы GLUT-1 в кардиомиоцитах диабетических животных на 15-й день после инфаркта была выше, чем у диабетических крыс без ишемических повреждений [20]. В качестве механизмов, снижающих повреждающие воздействия ишемии, можно отметить и усиление ангиогенеза до и после моделирования экспериментального инфаркта миокарда, сопровождающееся снижением процессов фиброза в условиях гипергликемии [20]. Большое значение в патогенезе развития ишемических повреждений имеет баланс функциональной активности симпатической нервной системы. Так, было обнаружено, что у диабетических крыс снижается дисфункция тонуса симпатической нервной системы, индуцированная инфарктом миокарда, при этом наблюдались повышение антиоксидантной защиты сердца и снижение активности прооксидантных ферментов [21].

Ограничения исследования

Исследование носило популяционный характер, основываясь на данных Регистра острого инфаркта миокарда. Данный факт вносит определенные ограничения в стандартизацию исследуемых групп, поскольку отражает ситуацию, сложившуюся в реальной клинической практике, без дополнительных критериев включения или исключения. Учитывая первоначальную ориентированность Регистра на изучение острого инфаркта миокарда, сложно оценить состояние углеводного обмена у больных СД2 на момент развития летального исхода, а также проводимую сахароснижающую терапию в каждой из анализируемых групп. Кроме этого, ограничением исследования является относительно малая выборка наблюдаемых пациентов с СД2 и число зарегистрированных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание СД2 и ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста явилось прогностически неблагоприятным, приводя к существенному увеличению уровня летальности в течение 5 лет постинфарктного периода. Вместе с тем у больных, перенесших инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте, факт наличия СД2 не оказал самостоятельного негативного влияния на отдаленный прогноз заболевания. Тогда как длительность СД2 значительно усугубляла течение постинфарктно-

го периода в когорте трудоспособных больных. Полученные клинические результаты по поводу неоднозначного прогностического влияния СД2 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, тесно перекликаются с экспериментальными данными, полученными в исследованиях на лабораторных животных. Таким образом, комплексный анализ клинических и экспериментальных данных в исследуемой области способен обеспечить разработку и обоснование системы стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД2 и ИБС, что создаст условия для персонализации терапевтических подходов с целью снижения воздействия повреждающих ишемических факторов на сердечно-сосудистую систему.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование исследования. Работа выполнена за счет бюджетных средств НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Гарганеева А.А. – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, рецензирование; Кужелева Е.А. – проспективное наблюдение за пациентами, анализ литературы, написание статьи; Борель К.Н. – проспективное наблюдение за пациентами, анализ литературы; Кондратьева Д.С. – анализ литературы, написание статьи; Афанасьев С.А. – концепция и дизайн статьи, анализ литературы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Белов В.Б., Роговина А.Г. Основные медико-демографические показатели здоровья населения России к 2013 г. // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2014. – №6. – С. 18-22. [Belov VB, Rogovina AG. The basic medical demographic indicators of population health of Russia up to 2013. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2014;(6):18-22. (In Russ.)]
2. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом // *Системные гипертензии*. – 2016. – Т. 13. – №3. – С. 43-47. [Zhernakova YV, Chazova IE. Control of cardiovascular risk in patients with diabetes. *Systemic Hypertension*. 2016;13(3):43-47. (In Russ.)]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова – 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №15. – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2017158
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5-22. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM201535-22
5. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-78. doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7C
6. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т. 94. – №6. – С. 463-466. [Garganeeva AA, Okrugin SA, Borel KN, et al. Myocardial infarction at the border of two centuries: demographic and social tendencies. *Klin Med (Mosk)*. 2016;94(6):463-466. (In Russ.)] doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-466
7. Богомолов А.Н., Козлов К.Л., Курочкина О.Н. Выживаемость пожилых больных, перенесших стентирование коронарных артерий в острый период инфаркта миокарда: ретроспективный анализ // *Успехи геронтологии*. – 2012. – Т. 25. – №3. – С. 468-473. [Bogachev AA, Kozlov KL, Kurochkin ON. Survival of elderly patients after coronary stenting in acute myocardial infarction during the eight years of observation: retrospective analyses. *Adv Gerontol*. 2012;25(3):468-473. (In Russ.)]
8. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС» // *Клиницист*. – 2011. – №1. – С. 24-27. [Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *Clinician*. 2011;(1):24-27. (In Russ.)]
9. Шульман В.А., Головенкин С.Е., Симулин В.Н., и др. Сравнительная оценка ближайшего и отдаленного прогноза больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия и времени возникновения патологического зубца Q // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2010. – Т. 6. – №6. – С. 812-817. [Shulman VA, Golovenkin SE, Simulin VN, et al. Prognostic value of pathological Q-wave and time of its appearance in patients with myocardial infarction: comparison study. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010;6(6):812-817. (In Russ.)]
10. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2043-2047. doi: 10.2337/dc11-2462
11. Young ME. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part II: Potential Mechanisms. *Circulation*. 2002;105(15):1861-1870. doi: 10.1161/01.cir.0000012467.61045.87
12. Waczulikova I, Ziegelhoffer A, Orszaghova Z, Carsky J. Fluidising effect of resorcylicidene aminoguanidine on sarcolemmal membranes in streptozotocin-diabetic rats: blunted adaptation of diabetic myocardium to Ca²⁺ overload. *J Physiol Pharmacol*. 2002;53(4 Pt 2):727-739.
13. Ziegelhoffer-Mihalovičová B, Waczuliková I, Šikurová L, et al. Remodelling of the sarcolemma in diabetic rat hearts: the role of membrane fluidity. *Mol Cell Biochem*. 2003;249(1-2):175-182. doi: 10.1023/a:1024703226034
14. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Rebroya TY, et al. Coupling of the Functional Stability of Rat Myocardium and Activity of Lipid Peroxidation in Combined Development of Postinfarction Remodeling and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-6. doi: 10.1155/2016/2548689
15. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Канев А.Ф., и др. Различия в динамике зависимости «интервал-сила» изолированного миокарда человека с ишемической болезнью сердца на фоне и без сахарного диабета 2 типа, роль Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума // *Физиология человека*. – 2017. – Т. 43. – №1. – С. 63-69. [Afanasiev SA, Kondratyeva DS, Kanev AF, et al. Differences in the Force-Interval Relationship of Isolated Human Myocardium with Chronic Coronary Artery Disease in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus and the Role of Ca²⁺-ATPase of Sarcoplasmic Reticulum. *Fiziol Cheloveka*. 2017;43(1):63-69. (In Russ.)] doi: 10.7868/S0131164616060023
16. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodeling in coronary artery disease and heart failure. *The Lancet*. 2014;383(9932):1933-1943. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60107-0
17. Mondesir FL, Brown TM, Muntner P, et al. Diabetes, diabetes severity, and coronary heart disease risk equivalence: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). *Am Heart J*. 2016;181:43-51. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.002
18. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):387-393. doi: 10.1007/s11606-015-3556-3
19. Mladenovic V, Zdravkovic V, Jovic M, et al. Influence of admission plasma glucose level on short- and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(4):291-295. doi: 10.2298/vsp1004291m
20. Malfitano C, Alba Loureiro TC, Rodrigues B, et al. Hyperglycaemia protects the heart after myocardial infarction: aspects of programmed

cell survival and cell death. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(7):659-667. doi: 10.1093/eurjhf/hfq053

21. Malfitano C, Barboza CA, Mostarda C, et al. Diabetic hyperglycemia attenuates sympathetic dysfunction and oxidative stress after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:131. doi: 10.1186/s12933-014-0131-x
22. Desrois M, Clarke K, Lan C, et al. Upregulation of eNOS and unchanged energy metabolism in increased susceptibility of the aging type 2 diabetic GK rat heart to ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1679-1686. doi: 10.1152/ajpheart.00998.2009
23. Шлякто Е.В. Молекулярные и генетические аспекты сердечной недостаточности при сахарном диабете // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2012. – №1. – С. 31-37. [Shlyakhto EV. Molecular and genetic aspects of heart failure in diabetic patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;(1):31-37. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор [Alla A. Garganeeva, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А [address: 111A Kievskaya str., Tomsk, 634012 Russian Federation];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>; eLibrary SPIN: 6774-7931; e-mail: aag@cardio-tomsk.ru

Кужелева Елена Андреевна, к.м.н. [Elena A. Kuzheleva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8070-2234>;
eLibrary SPIN: 9308-7490; e-mail: snigireva1209@rambler.ru

Борель Ксения Ншановна, к.м.н. [Ksenia N. Borel, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0607-6228>; eLibrary
SPIN: 2104-9184; e-mail: borel.ks@ya.ru

Кондратьева Дина Степановна, к.б.н. [Dina S. Kondratyeva, PhD in Biology];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4004-2497>; eLibrary SPIN: 4628-2021; e-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Афанасьев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Afanasiev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>; eLibrary SPIN: 7625-0960; e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп // *Сахарный диабет.* – 2018. – Т. 21. – №2. – С. 105-112. doi: 10.14341/DM8828

TO CITE THIS ARTICLE:

Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, Kondratyeva DS, Afanasiev SA. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(2):105-112. doi: 10.14341/DM8828