

# ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК 616.127—005.8+616.379—008.64—037

Поступила 1.07.2010 г.



**Е.И. Панова**, д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС<sup>1</sup>;  
**Н.Е. Круглова**, врач-ординатор кардиологического отделения<sup>2</sup>;  
**Л.Г. Стронгин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС<sup>1</sup>;  
**О.А. Коченюк**, зав. кардиологическим отделением<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №5, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучение особенностей и прогностической значимости состояния  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа (СД2).

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 27 пациентов с ИМ и СД2 и 21 пациента — с ИМ без СД2 с количественной оценкой  $\beta$ -АРМ.

**Результаты.** Выявлено, что у больных ИМ при СД2 показатель  $\beta$ -АРМ ниже, что свидетельствует о повышенной чувствительности рецепторов к эндогенным катехоламинам. Уменьшение показателя  $\beta$ -АРМ ассоциируется при СД2 с более длительным диабетическим анамнезом, диабетической нефропатией, а также с более тяжелым течением ИМ в виде увеличенной частоты аритмий и с худшим потенциалом восстановления систолической функции миокарда левого желудочка. У пациентов без СД2 пониженные значения  $\beta$ -АРМ также связаны с большей тяжестью течения ИМ в виде увеличенной частоты максимального (IV) класса тяжести ИМ, рецидивов ранней постинфарктной стенокардии и выраженной миокардиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа,  $\beta$ -адренорецепция клеточных мембран эритроцитов.

## English

## The characteristics and prognostic significance of sympathoadrenal activity in patients with myocardial infarction and diabetes mellitus type 2

**E.I. Panova**, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Endocrinology and Therapy, FOA<sup>1</sup>;

**N.E. Kruglova**, Physician, the Cardiological Department<sup>2</sup>;

**L.G. Strongin**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Endocrinology and Therapy, FOA<sup>1</sup>;

**O.A. Kochenyuk**, Head of the Cardiological Department<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No.5, N. Novgorod

**The aim of the investigation** is to study the characteristics and prognostic significance of  $\beta$ -adrenoreception of erythrocytes cell membranes ( $\beta$ -ARM) in patients with myocardial infarction (MI) with and without diabetes mellitus type 2 (DM2).

**Materials and Methods.** There was carried out complex clinicolaboratory examination of 27 patients with MI and DM2 and 21 patients with MI and without DM2 with  $\beta$ -ARM quantitative assessment.

**Results.**  $\beta$ -ARM index in patients with MI and DM2 was stated to be lower. It gave evidence of an increased receptor sensibility to endogenic catecholamines.  $\beta$ -ARM index decrease in DM2 was associated with a longer diabetic anamnesis, diabetic nephropathy, as well as the more severe MI in the form of the more frequent arrhythmias and the worst recovery potential of systolic function of the left ventricular myocardium. Decreased  $\beta$ -ARM indexes in patients without DM2 was also associated with the more severe MI as IV degree of MI, recurrences of early postinfarction angina pectoris and marked myocardial dysfunction.

**Key words:** myocardial infarction, diabetes mellitus type 2,  $\beta$ -adrenoreception of erythrocytes cell membranes.

Для контактов: Панова Елена Ивановна, тел. моб. +7 960-164-80-28; e-mail: elpanova2005@yandex.ru.

Инфаркт миокарда (ИМ) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) отличается, как известно, особой тяжестью течения с высоким риском осложнений на разных этапах и неблагоприятных исходов [1, 2]. Выявлены факторы,отягощающие течение ИМ при сочетанной патологии: декомпенсация углеводного обмена, наличие осложнений СД2, в частности диабетической нефропатии (ДН). Определенный интерес вызывает изучение у больных с острым ИМ как при наличии, так и при отсутствии СД2 особенностей реакций сердечно-сосудистой системы. Это в первую очередь относится к адренергическим механизмам, участвующим в регуляции сердечно-сосудистой системы, поскольку сердце является органом преимущественно с  $\beta$ -, а сосуды — с  $\alpha$ -адренергической регуляцией. Установлено, что в условиях инсулинорезистентности, присущей пациентам с СД2, повышается активность симпатoadреналовой системы [3, 4]. Это сопряжено с рядом сердечно-сосудистых реакций (повышение артериального давления, учащение сердечного ритма, возникновение аритмий), что может быть достаточно опасным у больных с тяжелой коронарной патологией. Исследование показателя  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран эритроцитов ( $\beta$ -АРМ) позволяет судить о тоне симпатoadреналовой системы и о чувствительности к катехоламинам на клеточном уровне.

**Цель исследования** — изучить особенности и прогностическую значимость состояния  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран у больных инфарктом миокарда при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа.

**Материалы и методы.** Выполнено исследование  $\beta$ -АРМ у 27 пациентов с ИМ и СД2 (1-я группа) и у 21 пациента с ИМ без СД2 (2-я группа). Обследование больных помимо клинического включало регистрацию ЭКГ, эхокардиографию на аппарате SIM 7000 plus ф. «Росбиомедика» (Москва), исследование углеводного обмена (гликемии) глюкозооксидазно-пероксидазным колориметрическим методом, глюкозурии, гликированного гемоглобина (HbA1c) колоночным методом аффинной хроматографии с помощью реактива «Диабет-тест» (АО «Фотосорб», Москва). Выявление ДН основывалось на исследовании мочи на микроальбуминурию и протеинурию, скорость клубочковой фильтрации вычислялась по формуле Кокрофта—Голта.

Проведена количественная оценка адренореактивности организма путем определения величины  $\beta$ -АРМ с использованием феномена десенситизации. Определение выполнялось по методу, разработанному И.Г. Длусской, Р.И. Стрюк (1995), с помощью набора « $\beta$ -АРМ» (ф. «АГАТ-мед», Москва), в венозной крови путем оценки резистентности эритроцитов в присутствии адренореактивного вещества способом спектрофотометрирования. Полученный результат выражался в условных единицах (усл. ед.) показателя  $\beta$ -АРМ. Проведен анализ тяжести течения ИМ в зависимости от уровня  $\beta$ -АРМ. У всех больных ИМ разделен на 4 класса тяжести по критериям Л.Ф. Николаевой, Д.М. Аронова [5], используемым для дифференцированных про-

грамм физической реабилитации пациентов. Для больных СД2, что в целом является их особенностью, была характерна большая степень тяжести ИМ. Так, частота встречаемости I, минимального, класса тяжести ИМ в 1-й и 2-й группе составила соответственно 6,0 и 14,7% ( $p=0,001$ ), II и III классов — 16,4 и 26,5% ( $p=0,03$ ), максимального, IV класса, — 61,2 и 32,3% ( $p=0,022$ ).

Для оценки функционального класса хронической сердечной недостаточности проводился тест 6-минутной ходьбы на 16—24-й день госпитализации.

Выполнено обсервационное исследование пациентов в течение 18 мес после выписки из стационара с целью изучения выживаемости и факторов, значимо влияющих на нее.

Статистическая обработка полученных данных произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 с расчетом медианы и квартилей, при оценке различий частот в группах использовался критерий Фишера. При расчете коэффициентов корреляции использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Анализ выживаемости больных проводился методом Каплана—Майера. При исследовании влияния одного фактора на выживаемость использовался критерий Гехана—Вилкоксона.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст больных в группах составил соответственно 69,9 (44,7; 72,2) и 67,4 (42,9; 76,5) года,  $p=0,2$ ; гликемия при госпитализации равнялась 9,5 (7,4; 11,1) и 5,4 (3,9; 5,6) моль/л,  $p=0,01$ ; гликированный гемоглобин (HbA1c) в 1-й группе — 7,9 (6,0; 8,9)%.

Значение показателя  $\beta$ -АРМ в 1-й группе составило 38,76 (24,5; 51,0) усл. ед., а у пациентов без сопутствующего СД2 — 53,68 (36,5; 60,0) усл. ед. Помимо того, что показатели  $\beta$ -АРМ в 1-й группе статистически значимо ниже ( $p=0,049$ ), они существенно более вариабельны.

Согласно исследованиям Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [6], у больных острым ИМ пониженные значения величины  $\beta$ -АРМ свидетельствуют о высокой чувствительности к катехоламинам на клеточном уровне и могут служить маркерами осложненного течения заболевания (ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующее течение ИМ). В то же время высокие значения  $\beta$ -АРМ могут свидетельствовать о благоприятном течении болезни с защитной десенситизацией клеточных мембран. Таким образом, больные СД2 оказались в группе с гиперчувствительностью к эндогенным катехоламинам — с более высоким риском осложнений ИМ, чем пациенты без СД2, что вполне соответствует общепризнанным представлениям об особенностях течения острого ИМ при СД2.

В зависимости от значения  $\beta$ -АРМ в основной группе больных (медиана — 38,7 усл. ед.) проведено сравнение частот некоторых клинических показателей (табл. 1). Интересно, что с низкими (<38,7 усл. ед.) значениями  $\beta$ -АРМ в этой группе четко ассоциирована большая частота аритмий. Возможно, большая чувствительность адренорецепторов и является одной из причин высокой распространенности нарушений ритма у больных СД2, как показано во многих работах [7—9], при этом данная особенность сочетается с повышен-

Таблица 1

**Зависимость некоторых клинических показателей от уровня β-АРМ у больных ИМ с сопутствующим СД2, %**

Показатель	Значения β-АРМ		p
	<38,7 усл. ед. (n=13)	≥38,7 усл. ед. (n=14)	
Q-ИМ	35,71	53,85	0,34
Аневризма левого желудочка	14,3	30,8	0,3
ОЛЖН*	21,43	23,08	0,9
Артериальная гипертензия	85,71	76,92	0,5
Ранняя постинфарктная стенокардия	69,2	42,9	0,075
Аритмии	69,2	7,1	0,0009
Дистанция при пробе с 6-минутной ходьбой ≤200 м	61,9	28,5	0,039
ФВЛЖ≤50%	69,2	69,2	1
IV класс тяжести ИМ	53,8	50,0	0,4

\* ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность.

Таблица 2

**Зависимость некоторых клинических показателей от уровня β-АРМ у больных ИМ без сопутствующего СД2, %**

Показатель	Значения β-АРМ		p
	<57 усл. ед. (n=13)	≥57 усл. ед. (n=8)	
IV класс тяжести ИМ	46,2	12,5	0,044
ФВЛЖ<50%	61,5	25,0	0,047
Частота аритмий	23,1	37,5	>0,1
Частота ранней постинфарктной стенокардии	53,8	12,5	0,02

ной чувствительностью к β-адреноблокаторам [10], что диктует необходимость осторожного их применения (в адекватных дозах под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений).

Несмотря на то, что класс тяжести ИМ и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в остром периоде не имели ассоциации с уровнем β-АРМ, этот показатель выявляет связь с состоянием кровообращения при завершении стационарного лечения. Так, 61,9% пациентов с уровнем β-АРМ <38,7 усл. ед. имели дистанцию при пробе с 6-минутной ходьбой не более 200 м, в то время как среди пациентов с большим показателем β-АРМ доля таких больных была лишь 28,5% (p=0,039). Таким образом, уровень показателя β-АРМ имеет прогностическое значение для оценки потенциала восстановления функции миокарда, который оказался значительно ниже у больных с СД2.

У больных ИМ без СД2 (2-я группа) в зависимости от значений β-АРМ выделены две подгруппы: <57 усл. ед.

(13 пациентов) и ≥57 усл. ед. (8 пациентов). Согласно полученным данным (табл. 2), значения β-АРМ <57 усл. ед. у пациентов без СД2 ассоциировались с высоким классом тяжести, более значительными нарушениями систолической функции и большей частотой ранней постинфарктной стенокардии.

Корреляционный анализ показал наличие у больных основной группы связи β-АРМ с некоторыми характеристиками СД2. Так, выявлена обратная корреляция с наличием ДН (r=-0,2; p=0,049) и диабетической полинейропатии (r=-0,27; p=0,02).

При анализе связи некоторых характеристик СД2 с уровнем β-АРМ (табл. 3) замечено, что для больных с длительным стажем СД2 характерны низкие значения β-АРМ, инсулинотерапию также чаще получали пациенты в группе с уровнем β-АРМ <38,7 усл. ед., в то время как более легкое течение СД2, компенсируемое диетой, соответствовало высоким значениям β-АРМ (≥38,7 усл. ед.). Больные с ДН также относились к группе с уровнем β-АРМ <38,7 усл. ед. В группе с повышенной чувствительностью к катехоламинам — со значимо высоким риском осложнений ИМ — оказались больные с более тяжелым и длительным течением СД2, требующим инсулинотерапии.

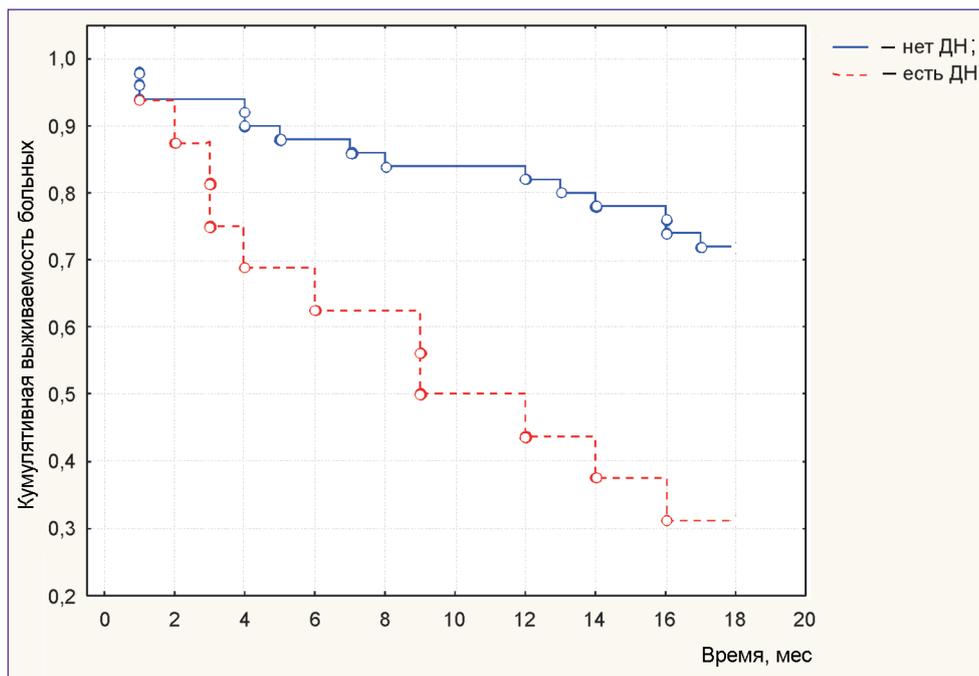
Динамическое наблюдение за пациентами в течение 18 мес и оценка факторов, влияющих на выживаемость, показали, что при СД2 значимыми факторами, ассоциированными с пониженными показателями

Таблица 3

**Связь показателей β-АРМ с клинико-функциональными характеристиками больных СД2, %**

Характеристики СД2	Уровень β-АРМ, усл. ед.		p	
	<38,7	≥38,7		
Стаж менее 10 лет	30,70	71,43	0,03	
Стаж 10 лет и более	69,30	28,57	0,027	
Терапия СД2	Инсулин	23,08	0	0,049
	ПСП*	61,54	50,0	0,5
	Инсулин+ПСП	15,38	14,29	0,9
	Диета	0	35,71	0,01
Уровень HbA1c, %	<7	33,30	35,71	0,56
	7,0—8,9	58,30	42,86	0,05
	>8,9	8,30	21,46	0,06
Гликемия при поступлении, моль/л	<6,5	23,1	28,6	0,5
	6,5—9,5	15,4	7,1	0,7
	>9,5	61,5	64,3	0,8
Диабетическая нефропатия	30,7	0	0,02	
Диабетическая ретинопатия	23,08	14,29	0,5	
Диабетическая полинейропатия	23,08	21,43	0,9	

\* ПСП — пероральные сахароснижающие препараты.



Выживаемость больных ИМ и СД2 в зависимости от наличия диабетической нефропатии,  $p=0,003$

$\beta$ -АРМ и ухудшающимися отдаленные исходы, являются аритмии и наличие ДН. Так, выживаемость больных с аритмиями составила 0,49 (0,62; 0,36), без аритмий — 0,72 (0,84; 0,60),  $p=0,02$ . Выживаемость пациентов в зависимости от наличия и отсутствия ДН (см. рисунок) составила соответственно 0,31 (0,43; 0,18) и 0,72 (0,83; 0,61),  $p=0,003$ .

**Заключение.** Исследование  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран эритроцитов у больных с ИМ показало, что при наличии СД2 этот показатель статистически значимо ниже, чем при его отсутствии, что может свидетельствовать о повышенной чувствительности клеточных рецепторов к катехоламинам. Относительно пониженные показатели  $\beta$ -АРМ, ассоциирующиеся с гиперчувствительностью адренорецепторов, сопровождаются большей тяжестью течения ИМ как при наличии, так и при отсутствии СД2. Так, среди больных основной группы выявлена связь этих показателей с осложнениями в виде аритмий, являющихся прогностически неблагоприятным фактором при СД2, а также с худшим потенциалом восстановления систолической функции миокарда левого желудочка, определенного в конце стационарного лечения по тесту 6-минутной ходьбы. Пониженные показатели  $\beta$ -АРМ ассоциируются с большой (10 лет и более) длительностью диабетического анамнеза и с наличием осложнения в виде диабетической нефропатии.

У больных ИМ без СД2 показатели  $\beta$ -АРМ, не превышающие уровня медианы, также связаны с большей степенью тяжести течения ИМ в виде большей частоты максимального (IV) класса тяжести ИМ, рецидивов ранней постинфарктной стенокардии и с выраженной миокардиальной дисфункцией по данным фракции выброса левого желудочка.

## Литература

1. Александров А.А. Сахарный диабет — болезнь «взрывающихся» бляшек. *Consilium Medicum* 2001; 3: 464—468.
2. Bartink M., Malmberg K., Hamsten A. et al. Abnormal glucose tolerance — a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004; 256(4): 288—297.
3. Landsberg L. Insulin resistance, energy balance and sympathetic nervous system activity. *Clin Exp Hypertens* 1990; 12(5): 817—830.
4. Young J.B. Effect of experimental hyperinsulinemia on sympathetic nervous system activity in rats. *Life Sci* 1998; 49: 193—200.
5. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М: Медицина; 2003; 160 с.
6. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003; 160 с.
7. Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2005; 11: 46—49.
8. Панова Е.И., Корнева К.Г. Особенности аритмий у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клиническая медицина* 2006; 7: 21—24.
9. Панова Е.И., Круглова Н.Е. Факторы, ассоциированные с аритмиями сердца у больных сахарным диабетом 2 типа и инфарктом миокарда. *Клиническая медицина* 2008; 1: 23—26.
10. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1997; 8: 110—130.