ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА МИОКАРД ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И. Н. Ворожцова^{1, 2}, О. В. Будникова^{2*}, С. А. Афанасьев², Д. С. Кондратьева²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Перечень наиболее значимых социальных проблем в течение длительного времени возглавляет ассоциация сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца. Несмотря на успехи в диагностике и лечении этих двух патологий, при их взаимодействии некоторые клинические признаки приобретают атипичное течение. Так, для пациентов с коморбидной патологией характерно безболевое, быстро прогрессирующее течение коронарных событий. При сахарном диабете 2-го типа глюкозотоксичность и липотоксичность способствуют дисфункции миокарда, нарушается вегетативная иннервация, что приводит к развитию специфического поражения миокарда, так называемой, диабетической кардиопатии. Диабет способствует прогрессированию атеросклероза и ишемии миокарда, на этом фоне усиливается тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Понимание патогенетических механизмов влияния сахарного диабета на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца позволит определить ключевые точки для подбора патогенетической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, глюкозотоксичность, безболевая ишемия миокарда, диабетическая кардиомиопатия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ворожцова И. Н., Будникова О. В., Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(1): 14–20. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20

INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES ON THE MYOCARDIUM OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I. N. Vorozhtsova^{1, 2}, O. V. Budnikova^{2*}, S. A. Afanasyev², D. S. Kondratieva²

¹ Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

The list of the most significant social problems for a long time is leaded by the association of type 2 diabetes and ischemic heart disease. Despite the good progress in the diagnosis and treatment of these two pathologies, in case of their interaction some clinical signs acquire atypical course. In patients with comorbid pathology it is characterized by painless, rapidly progressing course of coronary events. In type 2 diabetes mellitus, glucose toxicity and lipotoxicity contribute to myocardial dysfunction, vegetative innervation is disrupted, and specific myocardial damage — diabetic cardiopathy also develops. Diabetes contributes the progression of atherosclerosis and myocardial ischemia, and this increase the severity of the cardiovascular pathology. Understanding the pathogenetic mechanisms of the diabetes effect on the myocardium of patients with ischemic disease allows identifying of key points for the selection of pathogenetic therapy.

Keywords: diabetes mellitus, ischemic heart disease, glucose toxicity, painless myocardial ischemia, diabetic cardiomyopathy

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Vorozhtsova I. N., Budnikova O. V., Afanasyev S. A., Kondratieva D. S. Influence of Type 2 Diabetes on the Myocardium of Patients with Ischemic Heart Disease. Siberian Medical Journal. 2018; 33(1): 14–20. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2016 г., сохраняется рост распространенности сахарного диабета в нашей стране, как и во всем мире, преимущественно за счет сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1, 2]. Лидирующие позиции среди причин смерти пациентов с СД2 продолжают занимать сердечно-сосудистые заболевания. Развитие коморбидной патологии объясняется глобальным старением населения, особенностями характера питания, малоподвижным образом жизни, избыточной массой тела [3].

Особенностью СД2 является отсутствие клинических признаков заболевания в течение длительного времени. Так, по данным международных исследований, установление диагноза СД2 опаздывает на 7–12 лет от начала заболевания [4]. Длительное латентное течение СД2 с его патологическими процессами способствует раннему развитию различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Так, примерно у 50% пациентов к 50-летнему возрасту возникает как минимум одно из них — нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, угрожающие жизни нарушения сердечного ритма, при этом хроническая сердечная недостаточность развивается быстрее [5]. Хроническая гипергликемия, диабетическая полинейропатия и ранняя десимпатизация миокарда приводят к высокой распространенности (30–48%) безболевых и атипичных вариантов течения ИБС [6]. Анализ клинических признаков поражения миокарда позволил Американской кардиологической ассоциации поставить знак равенства между СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [7]. На этом основании предполагали, что пациентов с СД2 следует лечить так же, как пациентов с установленной ИБС. Однако относительно недавно проведенные исследования, такие как Kaiser Permanente Northern California (с участием 1 586 061 пациента) [8] и REGARDS (The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke), с участием 30239 пациентов [9], показали, что СД2 не во всех случаях сопровождается нарушением функции сердечно-сосудистой системы. И только при тяжелом течении диабета, требующего использования инсулина и/или сопровождающегося альбинурией, больные диабетом имели такой же уровень риска возникновения инфаркта миокарда, как и пациенты с ИБС.

В своей работе мы постарались представить данные об адаптационных способностях миокарда при коморбидной патологии.

Влияние гликемии на миокард. Пусковым фактором метаболических изменений при СД2 является гипергликемия. В исследовании ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial) увеличение гликированного гемоглобина на 1% (начальный уровень HbA1c от 6,5%) вдвое повышало риск микрососудистых осложнений (поражение сосудов мелкого калибра — капилляров, артериол и венул), а при исходном уровне HbA1c от 7% возрастал риск развития макрососудистых заболеваний (поражение сосудов среднего и крупного калибра) на 38% [10]. О том, что гипергликемия повышает риск развития

сердечной катастрофы, свидетельствуют данные, полученные в исследовании ARIC (Atherosclerosis Riskin Communities) [11]. В процессе исследования изучены данные 9662 участников без ИБС или инфаркта миокарда в анамнезе. В процессе исследования определили соотношение между уровнем HbA1c как маркера нарушения углеводного обмена и уровнем кардиального тропонина Т, маркера повреждения миокарда. По результатам обследования, при уровне HbA1c $\geq 6,5\%$ повышение значений кардиального тропонина Т определяли почти в два раза чаще, чем у лиц с низкой концентрацией HbA1c.

Гипергликемия натошак более 6,5 ммоль/л и после еды более 7,9 ммоль/л способствует развитию эффекта глюкозотоксичности [4]. При данном состоянии активируются факторы сердечно-сосудистых повреждений, работающих через различные механизмы, такие как активация протеинкиназы С, полиола и гексозамина, повышенного производства конечных продуктов гликирования. В дополнение дисфункция митохондрий и эндоплазматического ретикулума приводят к накоплению активных форм кислорода. Активные формы кислорода могут непосредственно повреждать липиды, белки или ДНК и модулировать внутриклеточные сигнальные пути, такие как митоген-активированные протеинкиназы и редокс-чувствительные факторы транскрипции, вызывающие изменения экспрессии белка и, следовательно, необратимые окислительные модификации [12]. Индуцированный гипергликемией окислительный стресс вызывает эндотелиальную дисфункцию, которая играет центральную роль в патогенезе микро- и макрососудистых заболеваний [13]. В процессе инициации окислительного стресса гипергликемией происходит активация эндотелия. Эндотелий в таких условиях продуцирует провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, которые являются молекулами клеточной адгезии. Они стимулируют клеточную пролиферацию и тромбообразование, вызывают адгезию моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками. Все это приводит к снижению биодоступности оксида азота, в связи с чем снижается вазорелаксация и повышается вазоконстрикция [14].

Глюкоза оказывает токсическое действие не только при гипергликемии, но и при гипогликемических состояниях, а также вариабельности гликемии. Метаанализ проспективных и ретроспективных когортных исследований продемонстрировал, что тяжелая гипогликемия связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф. На тяжелую гипогликемию симпатическая нервная система реагирует повышением уровня катехоламинов, что приводит к активации тромбоцитов, лейкоцитов. Воспаление и эндотелиальная дисфункция как ответ на острую гипогликемию играют роль в развитии атеросклероза [15]. Кроме того, катехоламины увеличивают сократимость сердечной мышцы, ударный объем, сердечный выброс и, следовательно, потребность миокарда в кислороде. Это может индуцировать ишемию миокарда у больных с ИБС в анамнезе. Во время гипогликемии возникает нарушение процессов реполяризации

миокарда с удлинением интервала QT, что лежит в основе развития нарушений ритма сердца (желудочковой экстрасистолы, неустойчивой желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий) и независимым фактором развития внезапной смерти [16]. Вариабельность гликемии является независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 [17]. Высокая (>5 ммоль/л) амплитуда суточных колебаний гликемии более чем в два раза повышает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов с СД2 [18]. Моделирование вариабельности гликемии у здоровых лиц и у больных СД2 в условиях эуинсулинемического гипергликемического клэмпа показало, что периодические подъемы концентрации глюкозы от 5 до 15 ммоль/л в большей степени, чем стабильная гипергликемия на уровне 10 или 15 ммоль/л, активируют свободнорадикальные процессы и ухудшают потокзависимую вазодилатацию [19].

Влияние дислипидемии на миокард. Комбинация повышенного синтеза липидов в гепатоцитах и повышенного липолиза в адипоцитах приводит к повышению уровня циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов у пациентов с СД2. Особое значение при СД2 имеют нарушения липидного обмена, которые сохраняются у этих больных и после коррекции уровня гликемии. Эти нарушения получили название диабетической дислипидемии [20]. Компонентами ее являются гипертриглицеридемия, снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличение процентного содержания малых плотных частиц липопротеинов низкой плотности. Повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) в сочетании с гипергликемией и/или инсулинорезистентностью служат факторами риска поражения сердца, так как СЖК и продукты их окисления оказывают прямое токсическое действие на миокард, что может вызывать развитие диабетической кардиомиопатии. Окисленные липопротеины низкой плотности токсичны для клеток эндотелия, поскольку они препятствуют вазодилатации через инактивацию оксида азота и вызывают разрушение эндотелия [21]. Избыток СЖК оказывает специфическое влияние на метаболизм миокарда: угнетает процессы захвата кардиомиоцитами глюкозы, а также ингибирует ее окисление. Вытеснение глюкозы из окислительного процесса облегчается тем, что транспортировка жирных кислот в митохондрии при СД2 резко повышена. Повышение уровня жирных кислот в крови и их усиленное поступление в митохондрии при активно функционирующем процессе β -окисления приводят к избыточному накоплению в митохондриях конечного продукта процесса — ацетил-КоА [22]. Считается, что такие промежуточные соединения являются токсичными, компрометируя продукцию АТФ и общую жизнеспособность клеток.

Повышенное окисление СЖК в течение длительного периода может нарушить транспортную цепь электронов и активность митохондриального окислительного фосфорилирования. Однако существует исследование,

результаты которого показали, что среди пациентов с СД2, у которых был гипергликемический кризис с кетозом (но не ацидозом), была более низкая смертность, чем у тех, у кого нет нарушения углеводного обмена. Предполагается, что кетоз является потенциально защитным при диабете. Может быть, что повышенный метаболизм кетонов в миокарде при СД2 компенсирует недостатки в митохондриальной трансдукции энергии, связанной с острым дефицитом инсулина [23].

Денервации сердца при СД2. На фоне хронической гипергликемии, ассоциированной с патологическими метаболическими изменениями, наблюдается диабетическая полинейропатия. По результатам ряда исследований показано, что при манифестации СД2 у 3,5–7,5% пациентов уже имеются признаки диабетической нейропатии. Через 5 лет от начала заболевания она выявляется у 12,5–14,5% больных, через 10 лет — у 20–25% и через 25 лет — у 55–65% больных СД2 [24]. На этом фоне развивается диабетическая кардионейропатия, которая опасна возникновением внезапной смерти вследствие желудочковых нарушений ритма сердца, синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна, безболевых форм ишемии и инфаркта миокарда, «кардиореспираторных арестов». Пятилетняя выживаемость с момента манифестации клинической симптоматики диабетической кардиомиопатии составляет 50% [25].

Хроническая гипергликемия и эпизоды преходящей ишемии миокарда оказывают потенцирующий негативный эффект и приводят к повреждению нервных волокон, развитию и прогрессированию диабетической кардионейропатии (ДКН) [26]. Интенсификация неферментативного гликирования белков сопровождается быстрым накоплением в клетках токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ). Содержание КПГ в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных СД2 существенно выше, чем в норме, и, более того, коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, КПГ, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и уменьшению продукции NO, сопровождающемуся снижением реактивности сосудов и развитием ишемии [27].

Согласно результатам многочисленных исследований, в условиях персистирующей гипергликемии парасимпатический и симпатический отделы вегетативной системы сердца одновременно вовлекаются в патологический процесс. Straznicky N. E. наблюдал снижение активности симпатической нервной системы при СД, которое опережало наступление дисбаланса парасимпатического контроля [28]. При ИБС особого внимания заслуживают активация симпатoadренальной системы и снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной структурной перестройкой миокарда [29]. Известно, что вагусное влияние понижает порог возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и обеспечи-

ваает антиаритмическую защиту, возможно, это один из кардиозащитных механизмов коморбидной патологии.

Условия развития безболевого ишемии миокарда. В процессе ишемии преобладает анаэробный гликолиз, что приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к накоплению соединений (недоокисленные продукты, биологически активные вещества), которые раздражают нервные окончания в миокарде. Импульсы от нервных окончаний достигают сердечного сплетения, симпатических ганглий, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. Формируются болевые ощущения, которые соответствуют клиническим проявлениям стенокардии [30]. У пациентов с СД2 ИБС часто протекает без «предупреждающего симптома» — боли. Это можно объяснить вегетативной нейропатией и пролонгацией порога ангинального восприятия [31]. Богданова Е. А. и соавт. изучили результаты суточного мониторирования электрокардиограммы 183 пациентов. В ходе исследования установлено, что средняя продолжительность эпизода безболевого ишемии миокарда была значимо дольше у больных СД2, чем у больных ИБС без сопутствующего СД2. Обнаружены статистически значимые прямые взаимосвязи общей продолжительности ишемии миокарда с концентрацией гликированного гемоглобина и уровнем гликемии натощак, а также между средней продолжительностью эпизода безболевого ишемии миокарда и уровнем гликемии натощак [32].

Диабетическая кардиомиопатия. Хроническая гипергликемия способствует морфофункциональным перестройкам миокарда, приводящим к диабетической кардиомиопатии. Исчерпывающее определение этому процессу в своей статье дали Марданов Б. У. и соавт. (2015), определив диабетическую кардиомиопатию как совокупность нарушений механических свойств миокарда, электрофизиологических процессов и функций рецепторов в результате длительной гипергликемии и катехоламинемии [33]. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) описывается как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, при этом первой отличительной чертой является диастолическая дисфункция в сочетании с концентрической сердечной гипертрофией. Диастолическая дисфункция считается первым идентифицируемым функциональным изменением при ДКМ; хотя на цикл сокращение – расслабление могут влиять несколько факторов (например, возраст и ИМТ), в некоторых исследованиях показано, что у пациентов с диабетом наблюдается дисфункция левого желудочка даже при отсутствии ИБС или артериальной гипертензии [34]. У некоторых пациентов на ранней стадии не может быть отсутствие клинических симптомов и/или есть признаки умеренной диастолической дисфункции, а при прогрессировании патологического процесса у пациентов могут развиваться следующие симптомы: одышка, усталость, слабость и отек лодыжек [35]. Интерстициальный и периваскулярный фиброз является гистологическим признаком диабетической кардиомиопатии, а степень фиброза коррелирует с гипертрофией миокарда [36]. Учитывая пато-

физиологические особенности, эхокардиографические изменения, серологические биомаркеры, можно предположить, что начальная стадия ДКМ характеризуется смешанным гипертрофическим и рестриктивным фенотипом. На этой стадии микроангиопатия и артериальная гипертензия способствуют развитию диастолической дисфункции, с прогрессированием которой ухудшается систолическая функция вследствие выраженной дилатации, фиброза, микро- и макроангиопатии.

Ишемическое прекондиционирование в условиях сахарного диабета 2-го типа. Существует множество клинических эквивалентов ишемического прекондиционирования. Наиболее важными являются нестабильная стенокардия, которая предшествует инфаркту миокарда, баллонная ангиопластика, стенокардия «разминки» и операция шунтирования коронарных артерий сосудистым трансплантатом [37].

В условиях СД2 предполагается, что препараты, которые блокируют К-АТФ-зависимые каналы, могут препятствовать формированию ишемического прекондиционирования (ИП). Некоторые пероральные сахароснижающие препараты, такие как препараты сульфонилмочевины, также могут блокировать такие каналы в экстрапанкреатических местах, например в сердце [38].

Однако, несмотря на то, что некоторые пероральные сахароснижающие препараты могут влиять на ИП, пока неясно, могут ли метаболические изменения при СД2 влиять на клеточные механизмы этого кардиозащитного явления. Экспериментальные и клинические исследования, направленные на изучение этого вопроса, показали противоречивые результаты.

Так, эксперимент, проведенный Malfitano С. [39], показал кардиозащитный эффект коморбидной патологии. Авторы объясняют полученный результат тем, что увеличение доступности глюкозы в состоянии стресса играет ключевую кардиопротекторную роль гипергликемии при ишемии. Диабет способствует заметному увеличению уровня глюкозы в плазме и уровня свободных жирных кислот, что увеличивает доступность этих метаболитов тканям и органам, включая сердце.

Существует ряд клинических исследований, которые оценивали возможное влияние диабета на ишемическое прекондиционирование. Некоторые из них изучали биопсийный материал миокарда пациентов, другие оценивали клинические результаты.

Ghosh S. и соавт. изучали повреждение миокарда у пациентов с ИБС и СД2 и пациентов с ИБС без СД2 путем изучения биопсийного материала ушек правого предсердия [40]. Авторы оценивали высвобождение маркеров некроза миокарда и процент жизнеспособности тканей миокарда. Исследователи продемонстрировали одинаковую интенсивность кардиопротекции у пациентов с и без диабета. Однако было обнаружено понижение уровня защиты у пациентов с сахарным диабетом, которые принимают инсулин или пероральные антидиабетические препараты, в отличие от пациентов с СД2, находящихся на диетотерапии.

В исследовании, проведенном Rezende P. C., оценивали ишемическое прекондиционирование путем использования стресс-тестирования на беговой дорожке пациентов с ИБС с СД и без диабета. В результате обнаружено, что у пациентов с сочетанной патологией сохранялся эффект ИП в большей степени [41].

Другое исследование, проведенное Bilinska M. и соавт., также предполагало участие двух групп пациентов с ИБС и СД2 и пациентов с моновариантным течением ИБС [42]. Участники проходили последовательные тесты с физической нагрузкой. По результатам исследования, ИП сохраняется у больных СД2, находящихся на диетотерапии, частично сохранился у пациентов, получающих гликлазид, и отсутствовал у больных, получающих глибенкламид.

Lee T.-M. и Chou T.-F. оценивали действие гипогликемических агентов на ИП [43]. У пациентов с ИБС и СД2 и пациентов с ИБС без СД2 авторы оценивали интенсивность стенокардии, отклонение сегмента ST по электрокардиографии и уровень лактата как маркера ишемии. Авторы отмечают, что у пациентов с СД2, получавших глимеиприд, уровень лактата был выше по сравнению с пациентами без СД2. Данный показатель указывал на отсутствие ИП.

Ishihara M. и его группа исследователей оценивали проявление ИП как отсутствие маркеров некроза миокарда у пациентов с СД2 и без диабета, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда. У пациентов, не страдающих диабетом, авторы обнаружили более низкие пики маркеров некроза, лучшее восстановление функции левого желудочка, а также снижение госпитальной летальности. В группе пациентов с диабетом они не обнаружили каких-либо различий в этих параметрах [44]. Таким образом, четкого представления об отсутствии или проявлении ИП при коморбидной патологии нет. Возможно, компенсаторные возможности миокарда при коморбидной патологии проявляются длительным латентным течением, и поэтому ИП сложно изучить у таких пациентов, поскольку диагностика в основном полагается на клинические признаки заболевания.

Заключение

В медицинском сообществе сложилось мнение, что СД2 является одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Статистика распространенности СД2 и прогнозы Международной диабетической федерации служат мрачным напоминанием о том, что усилия по предотвращению СД2, а также его влияние на сердечно-сосудистые заболевания остаются крайне важными.

Развитие таких патологических состояний, как глюкозотоксичность, липотоксичность, деиннервация, диабетическая кардиомиопатия, приводит к атипичному течению патологии сердца. Зачастую диагностика запаздывает на десятки лет, и, как следствие, пациент не получает должного лечения. Но так ли однозначно утверждение, что процессы на стадии нестойких гликемических нарушений приводят к кардиальной катастрофе?

Возможно, что при раннем сроке и отсутствии выраженного гликемического повреждения включаются механизмы адаптации к стрессовой ситуации. Данные механизмы, возможно, и поддерживают миокард в нормальном функциональном состоянии. Перспективы дальнейшего исследования основываются на изучении внутриклеточных механизмов взаимодействия ишемии и СД2, которые будут влиять на три основные функциональные системы кардиомиоцитов — сократительного аппарата, системы ионного транспорта и системы энергообеспечения.

Литература / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664 [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017; 20(1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664] (In Russ).
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7 Edition. 2015.
3. Лескова И. В., Мазурина Н. В., Трошина Е. А., Ермаков Д. Н., Диденко Е. А., Адамская Л. В. Социально-медицинские аспекты пожилого возраста: ожирение и профессиональное долголетие. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(4): 10–15 [Leskova I. V., Mazurina N. V., Troshina E. A., Ermakov D. N., Didenko E. A., Adamskaya L. V. Social and medical aspects of elderly age: obesity and professional longevity. *Obesity and metabolism*. 2017; 14(4): 10–15] (In Russ). DOI: 10.14341/OMET2017410-15.
4. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Кочергина И. И. Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2016; 3: 30–37 [Ametov A. S., Demidova T. Y., Kochergina I. I. The efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Medical Council*. 2016; 3: 30–37]. (In Russ). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-3-30-37.
5. Шаронова Л. А., Вербовой А. Ф. Особенности сердечно-сосудистой патологии и роль самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2015; 11: 72–75 [Sharonova L. A., Verbovoj A. F. Features of cardiovascular pathology and the role of self-control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical Council*. 2015; 11: 72–75] (In Russ).
6. Трегубенко Е. В., Клишкин А. С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *Трудный пациент*. 2015; 13(7): 26–29 [Tregubenko E. V., Klimkin A. S. The course of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Difficult patient*. 2015; 13(7): 26–29] (In Russ).
7. Кочергина И. И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией. *Consilium Medicum*. 2017; 1: 56–60 [Kochergina I. I. Control of glycemia in patients with diabetes mellitus and cardiac pathology. *Consilium Medicum*. 2017; 1: 56–60] (In Russ).
8. Rana J. S., Liu J. Y., Moffet H. H., Jaffe M., Karter A. J. 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.
9. Mondesir F. L., Brown T. M., Muntner P., Durant R. W., Safford M. M., Levitan E. B. 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.
10. Аметов А. С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский медицинский журнал*. 2014; 13: 954–959 [Ametov A. S. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russian medical journal*. 2014; 13: 954–959] (In Russ).

- https://www.rmj.ru/articles/mnenie_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya/ (05.08.2017).
11. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C. M., Hoogeveen R., Coresh J., Selvin E. Chronic Hyperglycemia and Subclinical Myocardial Injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(5): 484–489. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.875.
 12. Fiorentino T. V., Prioletta A., Zuo P., Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current Pharmaceutical Design.* 2013; 19(32): 5695–5703. DOI: 10.2174/1381612811319320005.
 13. Casella S., Bielli A., Mauriello A., Orlandi A. Molecular Pathways Regulating Macrovascular Pathology and Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Type 2 Diabetes. Arai T., ed. *Inter. J. Molec. Sci.* 2015; 16(10): 24353–24368. DOI: 10.3390/ijms161024353.
 14. Мкртумян А. М. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2. *Сахарный диабет.* 2010; 3: 80–82 [Mkrtumyan A. M. The role of hyperglycemia in the development of cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2010; 3: 80–82] (In Russ).
 15. Goto A., Arah O. A., Goto M., Terauchi Y., Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013; 347: f4533. <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4533.long> (дата обращения: 05.07.2017).
 16. Шацкая О. А., Кухаренко С. С. Роль самоконтроля гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2017; 11: 166–169 [Shatskaya O. A., Kukharensko S. S. The role of self-control of glycemia in the prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Medical Council.* 2017; 11: 166–169] (In Russ). <http://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1935>.
 17. Wang A., Liu X., Xu J., Han X., Su Z., Chen S., Zhang N., Wu S., Wang Yo., Wang Yi. Visit-to-Visit Variability of Fasting Plasma Glucose and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the General Population. *J. Am. Heart Association: Cardiovasc. Cerebrovasc. Disease.* 2017; 6(12): e006757. DOI: 10.1161/JAHA.117.006757.
 18. Починка И. Г., Стронгин Л. Г., Стручкова Ю. В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2013; 53(9): 47–51 [Pochinka I. G., Strongin L. G., Struchkova Yu. V. Variability of glycemia and ventricular rhythm disturbances in patients with chronic heart failure suffering from type 2 diabetes mellitus. *Cardiology.* 2013; 53(9): 47–51] (In Russ).
 19. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет.* 2014; 2: 76–82 [Klimontov V. V., Myakina N. Ye. Variability of glycemia in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus.* 2014; 2: 76–82] (In Russ). DOI: 10.14341/DM2014276-82.
 20. Лупанов В. П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: вопросы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, прогноз (обзор). *Медицинский совет.* 2013; 3–2: 52–61 [Lupanov V. P. Ischemic heart disease and diabetes mellitus: issues of diagnosis, drug and surgical treatment, prognosis (review). *Medical advice.* 2013; 3–2: 52–61] (In Russ).
 21. Chong C.-R., Clarke K., Levelt E. Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2017; 113(4): 422–430. DOI: 10.1093/cvr/cvx018.
 22. Fillmore N., Mori J., Lopaschuk G. D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(8): 2080–2090. DOI: 10.1111/bph.12475.
 23. Kruljac I., Čačić M., Čačić P., Ostojić V., Štefanović M., Šikić A., Vrkljan M. Diabetic ketosis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017; 55(1): 139–143. DOI: 10.1007/s12020-016-1082-7.
 24. Гурьева И. В., Онучина Ю. С. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения. *Consilium Medicum.* 2016; 12: 103–109 [Guryeva I. V., Onuchina Yu. S. Modern approaches to the definition, diagnosis and classification of diabetic polyneuropathy. Pathogenetic aspects of treatment. *Consilium Medicum.* 2016; 12: 103–109] (In Russ).
 25. Красильников А. В. Опыт немедикаментозной коррекции диабетической кардионейропатии. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова.* 2014; 11(6): 151–155 [Krasilnikov A. V. Experience of non-pharmacological correction of diabetic cardio-neuropathy. *Vestnik of the North-Eastern Federal University M. K. Ammosov.* 2014; 11(6): 151–155] (In Russ).
 26. Бешлиева Д. Д., Калашников В. Ю., Смирнова О. М. Кардиоваскулярная автономная невропатия у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца: диагностика и оценка тяжести. *Терапевтический архив.* 2015; 87(10): 11–18 [Beshlieva D. D., Kalashnikov V. Yu., Smirnova O. M. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: diagnosis and evaluation of severity. *Ther. archive.* 2015; 87(10): 11–18] (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh2015871011-18.
 27. Левин О. С. Диабетическая полинейропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист.* 2013; 2: 54–63 [Levin O. S. Diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and pathogenetic therapy. *Clinicist.* 2013; 2: 54–63] (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1818-8338-2013-7-2-221-235>.
 28. Straznicki N. E., Grima M. T., Sari C. I., Eikelis N., Lambert E. A., Nestel P. J., Esler M. D., Dixon J. B., Chopra R., Tilbrook A. J., Schlaich M. P., Lambert G. W. Neuroadrenergic Dysfunction along the Diabetes Continuum: A Comparative Study in Obese Metabolic Syndrome Subjects. *Diabetes.* 2012; 61(10): 2506–2516. DOI: 10.2337/db12-0138.
 29. Лысенкова Н. О., Румянцев М. И., Кратнов А. Е. Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.ру.* 2016; 11(128): 33–35 [Lysenkova N. O., Rumyantsev M. I., Kratnov A. E. The role of the autonomic nervous system in the development of fatal cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease. *Doktor.ru.* 2016; 11(128): 33–35] (In Russ). <http://info.rusmg.ru/images/fat.pdf>.
 30. Khafaji H. A. H., Suwaidi J. M. A. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J. Cardiol.* 2014; 6(8): 802–813. DOI: 10.4330/wjc.v6.i8.802.
 31. Кошля В. И., Мартыненко А. В. Безболевая ишемия миокарда при сахарном диабете 2 типа. *Запорожский медицинский журнал.* 2015; 6(93): 88–92 [Koshly V. I., Martynenko A. V. Painless myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus. *Zaporozh Med. J.* 2015; 6(93): 88–92] (In Russ). DOI: 10.14739/2310-1210.2015.6.56304.
 32. Богданова Е. А., Шустов С. Б., Свистов А. С., Кицышин В. П. Особенности ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. *Вестник Российской военной медицинской академии.* 2012; 1(37): 44–48 [Bogdanova E. A., Shustov S. B., Svistov A. S., Kitsyshin V. P. Features of myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes combined with coronary heart disease according to 24-hour monitoring of the electrocardiogram. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2012; 1(37): 44–48] (In Russ). <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/44-48.pdf>.
 33. Марданов Б. У., Корнеева М. Н., Ахмедова Э. Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12(6): 743–748 [Mar-

- danov B. U., Korneeva M. N., Akhmedova E. B. Heart failure and diabetes: selected issues etiopathogenesis, prognosis and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(6): 743–748] (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>.
34. Gilca G.-E., Stefanescu G., Badulescu O., Tanase D.-M., Bararu I., Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research*. 2017; 1310265. DOI: 10.1155/2017/1310265.
 35. Yan B., Ren J., Zhang Q., Gao R., Zhao F., Wu J., Yang J. Anti-oxidative Effects of Natural Products on Diabetic Cardiomyopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2017; 2070178. DOI: 10.1155/2017/2070178.
 36. Miki T., Yuda S., Kouzu H., Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Failure Reviews*. 2013; 18(2): 149–166. DOI: 10.1007/s10741-012-9313-3.
 37. Полторак В. В. Феномен ишемического preconditionирования: эффект глюкозного дисбаланса и антидиабетической терапии. *Международный эндокринологический журнал*. 2013; 2(50): 68–74 [Poltorak V. V. The phenomenon of ischemic preconditioning: the effect of glucose imbalance and antidiabetic therapy. *International Endocrinology Journal*. 2013; 2(50): 68–74] (In Russ). DOI: 10.22141/2224-0721.
 38. Rezende P. C., Rahmi R. M., Uchida A. H., Alves da Costa L. M., Scudeler T. L., Garzillo C. L., Eduardo Gomes Lima E. G., Segre C. A. W., Girardi P., Takiuti M., Silva M. F., Hu W., Franchini Ramires J. A., Filho R. K. Type 2 diabetes mellitus and myocardial ischemic preconditioning in symptomatic coronary artery disease patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 66. DOI: 10.1186/s12933-015-0228-x.
 39. Malfitano C., de Souza Junior A.L., Carbonaro M., Bolsoni-Lopes A., Figueroa D., de Souza L. E., Silva K. A., Consolim-Colombo F., Curi R., Irigoyen M. C. Glucose and fatty acid metabolism in infarcted heart from streptozotocin-induced diabetic rats after 2 weeks of tissue remodeling. *Cardiovasc. Diabetology*. 2015; 14: 149. DOI: 10.1186/s12933-015-0308-y.
 40. Ghosh S., Standen N. B., Galinãnes M. Failure to precondition pathological human myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 711–718. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01161-x.
 41. Rezende P. C., Rahmi R. M., Hueb W. The Influence of Diabetes Mellitus in Myocardial Ischemic Preconditioning. *Journal of Diabetes Research*. 2016; 2016: 8963403. DOI: 10.1155/2016/8963403.
 42. Bilinska M., Potocka J., Korzeniowska-Kubacka I., Piotrowicz R. 'Warm-up' phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas. *Coronary Artery Disease*. 2007; 18(6): 455–462. DOI: 10.1097/mca.0b013e3282a30676.
 43. Lee T.-M., Chou T.-F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(2): 531–537. DOI: 10.1210/jc.2002-020904.
 44. Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T., Shimatani Y., Kurisu S., Nishioka K., Kouno Y., Umemura T., Nakamura S., Sato H. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38(4): 1007–1011. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01477-2.

Поступила 15.01.2018
Received January 15.2018

Сведения об авторах

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Будникова Олеся Викторовна*, аспирант лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: budnikovaolesya@mail.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук.
E-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru.

Кондратьева Дина Степановна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Vorozhtsova Irina N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University; leading researcher of the Functional and Laboratory Diagnostics Department of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.
E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Budnikova Olesya V.*, Postgraduate Student of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.
E-mail: budnikovaolesya@mail.ru.

Afanasyev Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.
E-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru.

Kondratieva Dina S., Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.
E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.