**Ушаков Олексій Віталійович. Інфаркт міокарда у хворих на цукровий діабет: патогенетичні особливості і підходи до оптимізації лікування : Дис... д-ра наук: 14.01.11 - 2007.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Ушаков О.В. Інфаркт міокарда у хворих на цукровий діабет: патогенетичні особливості і підходи до оптимізації лікування. –***Рукопис.*Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, Сімферополь, 2007.Робота присвячена виявленню патогенетичних механізмів, обумовлюючих більш тяжкий перебіг та високу смертність при інфаркті міокарда (ІМ) у хворих із супутнім цукровим діабетом (ЦД) і розробці нових методів лікування вказаної категорії пацієнтів.Встановлено, що ЦД негативно впливає на перебіг ІМ в результаті дії ряду патогенетичних механізмів, що є складовими частинами загального процесу порушення реагування організму на дію пошкоджуючого фактору. Серед цих механізмів суттєву роль відіграють: пошкодження білкових структур внаслідок постсинтетичної модифікації, спричиненої глікозуванням та окислювальним пошкодженням, що призводить до зміни структурно-функціональних характеристик білків; порушення нормального загоювання інфаркту і репаративних процесів в міокарді в результаті системної зміни характеру реакції на пошкодження у вигляді хронічної активації систем, що беруть участь в реалізації відповіді організму (імунної відповіді, запалення та загоювання пошкодженої тканини) та їх неспроможності до адекватної по терміну та інтенсивності реакції на розвиток ІМ; збільшення частоти апоптоза кардіоміоцитів як в періінфарктній зоні, так і в міокарді, віддаленому від зони інфаркту, яке обумовлено ліпотоксичнім пошкодженням і призводить до вираженої та пролонгованої експансії інфаркту та неспроможності неінфарктованого міокарду до компенсаторного підвищення функціональної активності.Обґрунтовано доцільність включення в комплексну терапію ІМ у хворих на ЦД простагландину Е1 та препаратів, що модулюють енергетичній метаболізм кардіоміоцитів. Встановлені оптимальні комбінації цих препаратів та режими їх введення вказаній категорії хворих. |

 |
|

|  |
| --- |
| В дисертаційній роботі вирішена проблема щодо оптимізації лікування хворих з інфарктом міокарда, які страждають на цукровий діабет, за допомогою включення в стандартну терапію специфічних терапевтичних впливів, що базуються на патогенетичних особливостях захворювання – уповільненні перебігу та низької активності репаративно-відновлювальних процесів і зниженні компенсаторних функціональних можливостей неінфарктованого міокарду внаслідок діабетичних порушень метаболізму кардіоміоцитів.1. При інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет мають місце значні зміни структурно-функціональних характеристик білкових молекул, зумовлені декількома механізмами. Один із них – підвищення (на 33,5 % у порівнянні з хворими без діабету; p < 0,05) рівня окислювальної модифікації білків і значне уповільнення швидкості його зниження в динаміці розвитку захворювання порівняно із хворими з інфарктом міокарда, які не страждають на цукровий діабет.
2. При розвитку інфаркту міокарда спостерігається посилення глікозування сироваткових імуноглобулінів G, вираженість якого не залежить від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету. На кінець гострого періоду інфаркту міокарда у хворих, які не страждають на цукровий діабет, відбувається зниження вказаного показника до рівня контрольних значень і нижче, в той час як у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом він залишається підвищеним.
3. Інфаркт міокарда у хворих на цукровий діабет в порівнянні з інфарктом у пацієнтів, які не страждають на діабет, характеризується вираженою і пролонгованою експансією, при якій спостерігається загибель кардіоміоцитів як по типу некрозу, так і по типу апоптозу.
4. Наявність цукрового діабету обумовлює збільшення частоти апоптозу як в периінфарктній зоні (у 2,8 разу; p < 0,05), що є маркером та одним з механізмів, що лежать в основі затяжного перебігу процесу загибелі кардіоміоцитів, експансії інфаркту та уповільнення репаративних процесів, так і в міокарді, віддаленому від зони інфаркту (у 2,7 разу; p < 0,05), що в поєднанні із первісно зниженим функціональним резервом діабетичного міокарда призводить до швидкого виснаження компенсаторних можливостей серцевого м’язу, як в гостру фазу інфаркту, так і в постінфарктному періоді.
5. При інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет спостерігається ліпотоксичне пошкодження кардіоміоцитів, які знаходяться в міокарді лівого шлуночка, віддаленому від зони інфаркту, що призводить до їх загибелі, протікаючої по механізмам некрозу або апоптозу (ліпоапоптозу).
6. Ліпотоксичне пошкодження кардіоміоцитів при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет призводить до формування гіпоконтрактильного фенотипу із дезорганізацією скоротливого апарата та масивною втратою міофібрил в 60-70 % ліпід-позитивних клітин, що в поєднанні зі зменшенням кількості скоротливих кардіоміоцитів в неінфарктованому міокарді, результує у зниження компенсаторних функціональних можливостей діабетичного серця після розвитку інфаркту міокарда.
7. В міокарді лівого шлуночка хворих на цукровий діабет має місце перерозподіл кількості рецепторів лектинів зародків пшениці, арахісу, сочевиці і бузини чорної, що характеризується редукцією сіало- і N-ацетил-D-глюкозамінокон’югатів в цитоплазмі скоротливих крдіоміоцитів і б-L-фукозокон’югатів в ядрах цих же клітин.
8. Розвиток інфаркту міокарда супроводжується динамічною перебудовою лектин-рецепторних структур сарколеми, саркоплазми і ядер кардіоміоцитів, що відображає модифікацію їх морфофункціональних характеристик в умовах гострого ішемічного пошкодження і наступних за ним репаративних процесів, а також зміною гістотопографії рецепторів лектинів у волокнах і клітинах сполучної тканини, а також ендотелії капілярів міокарда.
9. Наявність супутнього цукрового діабету вносить суттєві зміни в динаміку гістотопографії різних глікокон’югатів кардіоміоцитів при інфаркті міокарда, характер яких свідчить про уповільнення і низьку інтенсивність резорбційних і відновних процесів і більш виражене зниження упорядкованості тканини міокарда порівняно з міокардом хворих, які не страждають на цукровий діабет.
10. Характер модифікації динаміки експресії різних глікополімерів в нескоротливих елементах серцевого м’язу при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет свідчить про зниження активності проліферативних процесів і міграції клітин у сполучній тканині і судинах мікроциркуляторного русла серцевого м’язу порівняно з міокардом пацієнтів без цукрового діабету.
11. У хворих на цукровий діабет 2 типу низький рівень базальної інсулінемії в першу добу інфаркту міокарда асоціюється зі зниженням активності відновлювальних процесів в міокарді, здатності серцевого м’язу компенсувати порушення насосної функції і супроводжується більшою вираженістю серцевої недостатності у порівнянні із пацієнтами, що мають середній та високій рівні базальної інсулінемії як в гострому і підгострому періодах інфаркту (на 33-50 %; p < 0,05), так і протягом 12-и місяців після розвитку захворювання (на 56 %; p < 0,05). У хворих з порушенням толерантності до глюкози і/або гіперглікемією натще рівень базальної інсулінемії в першу добу інфаркту міокарда не впливає на перебіг як гострого і підгострого періодів інфаркту, так і віддаленого постінфарктного періоду.
12. Наявність цукрового діабету суттєво змінює динаміку концентрації C-реактивного білка при гострому інфаркті міокарда. При цьому відсутність у хворих на діабет підвищення рівня C-реактивного білка на 2-у добу інфаркту відносно рівня хворих на цукровий діабет без гострої коронарної патології асоціюється з підвищенням 30-денної летальності, а пізнє і пролонговане підвищення його рівнів – з несприятливим перебігом захворювання (уповільнення електрокардіографічної динаміки, посилення вираженості серцевої недостатності).
13. Наявність супутнього цукрового діабету в значній мірі модифікує характер гуморальної імунної реакції на ендотоксин при інфаркті міокарда, що проявляється зменшенням її інтенсивності, більш пізньою і пролонгованою активністю, а також зміною динаміки співвідношення імуноглобулінів різних класів у процесі розвитку імунної відповіді.
14. У хворих на цукровий діабет без гострої коронарної патології підвищений вміст в крові активної форми трансформуючого фактора росту в1, а розвиток інфаркту міокарда на тлі супутнього цукрового діабету супроводжується менш вираженим і більш пізнім у порівнянні з особами, які на діабет не страждають, ростом рівня даного фактора.
15. Використання простагландину Е1 в дозі 40-60 мкг на добу протягом 14 днів при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет із критичною ішемією ніжних кінцівок не чинить негативних серцево-судинних ефектів, є безпечним та сприяє зниженню летальності, покращенню насосної функції лівого шлуночка, зменшенню вираженості серцевої недостатності і постінфарктної ішемії міокарда при інфаркті міокарда.
16. Доповнення базисної терапії препаратами, що модулюють стан енергетичного метаболізму кардіоміоцитів, покращує клінічний перебіг і наслідки інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет за рахунок сприятливого впливу на морфофункціональне ремоделювання лівого шлуночка і клінічний перебіг синдрому серцевої недостатності. При цьому найбільш висока і стабільна терапевтична ефективність досягається при комплексному впливові на різні ланки енергетичного метаболізму кардіоміоцитів.
 |

 |