

Кратнов А.Е., Королёва Е.В.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ярославская государственная медицинская академия,
г. Ярославль, Россия

Kratnov A.E., Koroleva E.V.

DIASTOLIC DYSFUNCTION AND REMODELING OF THE LEFT VENTRICULAR DEPENDING ON THE CONTROL OF GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Yaroslavl State Medical Academy,
Yaroslavl, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние контроля гликемии на развитие диастолической дисфункции и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа (СД) с отсутствием или наличием сопутствующей артериальной гипертензии.

Материал и методы. У 133 больных СД в возрасте от 26 до 66 лет без ишемической болезни сердца была проведена эхокардиография с оценкой диастолических свойств и диагностикой ремоделирования левого желудочка.

Результаты. Диастолическая дисфункция наблюдалась у 25,9%, ремоделирование левого желудочка у 35,4% больных СД без артериальной гипертензии. Декомпенсация СД (уровень HbA1c >7,5%), которая сопровождалась более частым развитием демиелинизирующей невропатии, приводила к утяжелению диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка, как с наличием, так и отсутствием артериальной гипертензии у пациентов с диабетом.

Заключение. Отсутствие компенсации углеводного обмена у больных СД независимо от наличия артериальной гипертензии ассоциируется с более выраженным ремоделированием сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая кардиопатия, артериальная гипертензия.

SUMMARY

The aim. Studying of influence of the control glycaemia on development of diastolic dysfunction and remodelling of left ventricular in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with presence or absence of essential arterial hypertension was evaluated.

Material and methods. In 133 patients with DM aged 26 to 66 years without ischemic heart disease the echocardiography with estimation of diastolic properties and diagnostics of remodeling of left ventricular has been investigated.

Results. The diastolic dysfunction in 25.9% and remodeling of left ventricular in 35.4% patients with DM without essential arterial hypertension were observed. Poor compensation of DM (level of HbA1c >7.5 %), which was accompanied by more often development of demyelinating neuropathy, resulted in weighting of diastolic dysfunction and remodelling of left ventricular as with presence, and absence of the essential arterial hypertension in patients with diabetes.

Conclusion. Absence of indemnification of exchange of the carbohydrates in patients with MD irrespective of presence of arterial hypertension associates with more expressed remodelling of the hearts.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, arterial hypertension.

Сведения об авторах:

Кратнов Андрей Евгеньевич	Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Ярославской государственной медицинской академии Адрес: 150040, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 28 «А», кв. 28. Телефон раб. 8(4852) 64-58-63; e-mail: kratnov@mail.ru
Королёва Елена Владимировна	Аспирант кафедры терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Ярославской государственной медицинской академии Адрес: 150054, г. Ярославль, ул. Чехова, д. 34 Телефон раб. 8(4852) 64-58-63; e-mail: elena-korol2014@yandex.ru

Доказано, что сахарный диабет 2 типа (СД), заболеваемость которым в последние годы непрерывно возрастает, является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Наличие СД у больных ИБС значительно увеличивает вероятность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также является предиктором смерти у больных с ХСН [1]. При этом показано, что 30-50% больных СД с транзиторным снижением локальной сократимости миокарда не имеют гемодинамически значимых поражений коронарных артерий, что свидетельствует о наличии специфического состояния миокарда – диабетической кардиомиопатии [2]. Ее существование подтвердило Фрамингемское исследование, в котором была обнаружена большая толщина и масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных СД [3]. Полагают, что повышение диастолической жесткости миокарда является одной из характерных черт диабетической кардиомиопатии, поскольку нарушения диастолической функции ЛЖ являются наиболее ранними ее проявлениями [4]. На сегодняшний день в многочисленных исследованиях доказана эффективность жесткого гликемического контроля в снижении риска развития и прогрессирования различных осложнений СД [1].

Целью исследования было изучение влияния контроля гликемии на развитие диастолической дисфункции и ремо-

делирование ЛЖ у больных СД с отсутствием или наличием сопутствующей артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 133 больных СД в возрасте от 26 до 66 лет (средний возраст $46,3 \pm 8,4$ года). У 75 (56,4%) пациентов с СД выявлялась артериальная гипертензия (АГ), среди которых было 32 (42,7%) с 1 степенью и 43 (57,3%) больных со 2 степенью заболевания. Средняя продолжительность СД составляла менее 5 лет у 67 (50,4%) пациентов, от 5 до 10 лет – у 28 (21,1%), более 10 лет – у 1 (0,7%). У 8 (6%) больных стаж СД установить не удалось, у 29 (21,8%) пациентов СД был выявлен впервые.

В качестве критерия компенсации углеводного обмена у больных СД, согласно рекомендациям Европейского бюро Международной федерации по диабету и Европейского бюро ВОЗ, был использован показатель гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [5]. Выявлено, что 61 (45,9%) больной СД имел низкий риск сосудистых осложнений ($HbA1c \leq 6,5\%$), 12 (9%) – риск развития макроангиопатии ($HbA1c > 6,5\%$), 60 (45,1%) пациентов – риск развития микроангиопатии ($HbA1c > 7,5\%$). Достоверных различий по состоянию компенсации в за-

Таблица 1. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Показатель	Всего n = 133	I СД без АГ, n = 58	II СД с АГ, n = 75	PI-II
Диастолическая дисфункция:	56 (42,1)	15 (25,9)	41 (54,7)	0,0001
замедление релаксации	49 (87,5)	14 (93,3)	35 (85,4)	нд
псевдонормальный тип	6 (10,7)	1 (6,7)	5 (12,2)	нд
рестриктивный тип	1 (1,8)	0 (0)	1 (2,4)	нд
Ремоделирование:	63 (47,3)	20 (34,5)	43 (57,3)	0,01
эксцентрическая гипертрофия	37 (58,7)	14 (70)	23 (53,5)	нд
концентрическое ремоделирование	4 (6,4)	1 (5)	3 (7)	нд
концентрическая гипертрофия	22 (34,9)	5 (25)	17 (39,5)	нд

висимости от наличия АГ у пациентов с СД выявлено не было.

Критерием исключения из исследования было наличие ИБС, для диагностики которой выполнялась электрокардиография (ЭКГ), велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография.

Эхокардиография проводилась на ультразвуковом сканере Philips «En Visor C» в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации ASE. Расчет параметров ЛЖ производился по методу дисков (модифицированный алгоритм Simpson). Для оценки диастолических свойств изучалось время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), время замедления раннего наполнения (DT, мс), отношение пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A), отношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D). Диастолическая дисфункция диагностировалась согласно критериям рабочей группы Европейского общества кардиологов в зависимости от возраста пациентов: IVRT (менее 30 лет) > 92 мс; IVRT (от 30 до 50 лет) > 100 мс; IVRT (более 50 лет) > 105 мс; DT (менее 50 лет) > 220 мс; DT (более 50 лет) > 280 мс; E/A (менее 50 лет) < 1,0; E/A (более 50 лет) < 0,5; S/D (менее 50 лет) > 1,5; S/D (более 50 лет) > 2,5. Выделялись три типа нарушений наполнения ЛЖ: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой степени диастолической дисфункции [6, 7].

С целью диагностики ремоделирования ЛЖ определялись масса миокарда (ММ) по формуле R.B. Devereux: $0,8 \times 1,04 \times (\text{конечный диастолический размер} + \text{толщина межжелудочковой перегородки} + \text{толщина задней стенки ЛЖ})^3 - \text{конечный диастолический размер}^3 + 0,6$; индекс массы миокарда (иММ) – путем деления ММ на площадь поверхности тела; индекс относительной толщины стенок (иОТС) левого желудочка – отношение суммы толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки к конечному диастолическому размеру ЛЖ [8]. Для оценки геометрической модели ЛЖ использовалась классификация G. Ganau и соавт.: нормальная геометрия – иММ $\leq 125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $\leq 110 \text{ г/м}^2$ для женщин, иОТС < 0,45; эксцентрическая гипертрофия – увеличение иММ при нормальном иОТС; концентрическое ремоделирование – нормальный иММ, иОТС $\geq 0,45$; концентрическая гипертрофия – увеличение иММ, иОТС $\geq 0,45$ [9].

Диагностика диабетической невропатии проводилась на основании сбора анамнеза и выявления жалоб больного, исследования вибрационной, тактильной и температурной чувствительности, определения скорости распространения возбуждения на различных участках двигательных волокон нервов нижних конечностей на аппарате Нейро-ЭМГ-Микро. Выделялись три типа невропатии: преимущественно аксональная, преимущественно демиелинизирующая, смешанное поражение нервного проводника. Всего было выявлено 70 (52,6%) больных СД с наличием невропатии, из них 57 (81,4%) с аксональным, 8 (11,4%) с демиелинизирующим и 5 (7,2%) пациентов со смешанным типом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica 8,0 («StatSoft, Inc.»). Данные исследований представлены в виде количества случаев с наличием изучаемого признака, в скобках указан процент от их количества в группе. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием

критерия χ^2 Пирсона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 56 (42,1%) обследованных больных СД выявлялась диастолическая дисфункция, среди типов которой преобладала замедленная релаксация ЛЖ – в 87,5% случаев. Ремоделирование ЛЖ наблюдалось у 63 (47,3%) пациентов с СД, из которого преобладала эксцентрическая гипертрофия – 58,7%. У 34,9% больных СД выявлялась концентрическая гипертрофия ЛЖ, обладающая более неблагоприятным прогностическим значением по сравнению с другими вариантами ремоделирования ЛЖ. Диастолическая дисфункция (54,7% > 25,9%; $p = 0,0001$) и ремоделирование ЛЖ (57,3% > 34,5%; $p = 0,01$) наблюдались достоверно чаще у пациентов с СД и АГ. Наличие АГ сопровождалось тенденцией к учащению развития псевдонормального типа (12,2% > 6,7%), появлению рестриктивного типа диастолической дисфункции, а также увеличению случаев выявления концентрической гипертрофии (39,5% > 25%) ЛЖ (табл. 1).

Отсутствие компенсации СД увеличивало частоту появления диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ (табл. 2). У пациентов с СД без АГ и уровнем HbA1c > 7,5%, по сравнению с компенсированными больными, достоверно чаще выявлялась диастолическая дисфункция ЛЖ (40% > 11,1%; $p = 0,03$), а также наблюдалась более тяжелая ее степень (псевдонормальный тип). Более частое развитие диастолической дисфункции при декомпенсации СД без АГ сопровождалось увеличением случаев появления концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ – у пациентов с уровнем HbA1c > 6,5% (100% > 11,1%; $p = 0,04$) и уровнем HbA1c > 7,5% (30% > 11,1%).

Рост случаев развития диастолической дисфункции и ремоделирования сердца у больных СД и АГ при декомпенсации диабета был менее очевиден за счет вклада гипертонии в их развитие. Однако и у этих пациентов с уровнями HbA1c > 6,5% и 7,5%, по сравнению с компенсированными больными, чаще выявлялся псевдонормальный тип диастолической дисфункции (20% и 14,3% > 6,7%) и концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (40% и 47,4% > 31,6%). Таким образом, у больных СД без АГ часто выявляются диастолическая дисфункция и ремоделирование ЛЖ, что предполагает развитие диабетической кардиопатии. Наличие АГ у пациентов с СД усугубляет течение кардиопатии, что приводит к более тяжелому ремоделированию сердца. Декомпенсация диабета, как при наличии, так и отсутствии сопутствующей АГ, сопровождается утяжелением степени диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ.

Накопленные в последние годы данные свидетельствуют, что СД способствует увеличению риска развития ХСН, обусловленной, в том числе, диастолической дисфункцией, которая может наблюдаться в отсутствие АГ и/или гипертрофии миокарда ЛЖ. В патогенезе диастолической дисфункции ЛЖ при СД предполагается участие различных механизмов – снижение активности саркоплазматической Ca^{2+} -АТФ-азы, что приводит к замедлению экстракции ионов Ca^{2+} из цитоплазмы во время диастолы, а также активация киназы С, провоцирующая развитие гипертрофии миокарда. Основную роль в появлении

Таблица 2. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка, типы невропатии у больных сахарным диабетом в зависимости от компенсации заболевания и наличия артериальной гипертензии

Показатель	СД без АГ n = 58			СД с АГ n = 75		
	I HbA1c ≤ 6,5%, n = 27	II HbA1c > 6,5%, n = 6	III HbA1c > 7,5%, n = 25	I HbA1c ≤ 6,5%, n = 34	II HbA1c > 6,5%, n = 6	III HbA1c > 7,5%, n = 35
Диастолическая дисфункция:	3 (11,1)	2 (33,3)	10 (40)**	15 (44,1)	5 (83,3)	21 (60)
замедление релаксации	3 (100)	2 (100)	9 (90)	13 (86,6)	4 (80)	18 (85,7)
псевдонормальный тип	0 (0)	0 (0)	1 (10)	1 (6,7)	1 (20)	3 (14,3)
рестриктивный тип	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)
Ремоделирование:	9 (33,3)	1 (17)	10 (40)	19 (55,9)	5 (83,3)	19 (54,3)
эксцентрическая гипертрофия	7 (77,8)	0 (0)	7 (70)	11 (57,9)	3 (60)	9 (47,4)
концентрическое ремоделирование	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	1 (5,2)
концентрическая гипертрофия	1 (11,1)	1 (100)	3 (30)	6 (31,6)	2 (40)	9 (47,4)
Невропатия:	10 (37)	4 (66,6)	14 (56)	14 (41,1)	3 (50)	25 (71,4)**
аксональная	10 (100)	3 (75)	10 (71,4)	13 (92,8)	3 (100)	18 (72)
демиелинизирующая	0 (0)	0 (0)	4 (28,6)**	0 (0)	0 (0)	4 (16)**
смешанная	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (7,2)	0 (0)	3 (12)

Примечание:

различия достоверны ($p < 0,05$): * – между показателями в группах I и II, ** – I и III, *** – II и III.

диастолической дисфункции ЛЖ, вероятно, играют метаболические нарушения при СД – дефицит глюкозы в качестве энергетического субстрата и переход внутриклеточного метаболизма в сердечной мышце на окисление свободных жирных кислот, приводящее к снижению содержания АТФ и накоплению нежелательных метаболитов в кардиомиоците [10]. Обнаружено, что рост уровня HbA1c ассоциируется с увеличением риска развития сердечной недостаточности независимо от наличия СД [11]. С отсутствием компенсации СД связан также риск возникновения сердечно-сосудистой вегетативной невропатии, которая проявляется снижением плотности адренергической иннервации сердца [12]. Обнаружено нарушение захвата метайод-бензилгуанидина (аналога норадреналина) постганглионарными симпатическими волокнами при СД [13]. В свою очередь нарушение симпатической иннервации миокарда коррелирует со снижением резерва сократимости ЛЖ при СД [14]. Таким образом, сердечно-сосудистая вегетативная невропатия, развитие которой зависит в основном от компенсации и продолжительности СД, ассоциируется с возникновением диастолической дисфункции ЛЖ. В данном исследовании учащение развития диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ у пациентов с декомпенсированным СД сопровождалось более частым выявлением демиелинизирующей невропатии. Как видно из таблицы 2, у больных СД с уровнем HbA1c > 7,5%, как без АГ (28,6% > 0%; $p=0,03$), так и при ее наличии (16% > 0%; $p=0,04$), достоверно чаще диагностировалась демиелинизирующая невропатия.

Известно, что АГ часто сопутствует СД, что сопровождается снижением на $\frac{1}{3}$ продолжительности жизни и увеличением риска преждевременной смерти [15]. Существует мнение, что ре-

моделирование сердца представляет универсальный механизм прогрессирования всех без исключения заболеваний сердца, в том числе и АГ. Полагают, что под влиянием различных стимулов (повышенный гемодинамический стресс, эффекторы гемодинамических систем) нарушается активная релаксация кардиомиоцитов и повышается жесткость миокарда [16]. В данном исследовании показано, что частота выявления и степень тяжести диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ у больных СД зависит не только от наличия сопутствующей АГ, но в большей степени от компенсации диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие контроля гликемии (уровень HbA1c > 7,5%) у больных сахарным диабетом 2 типа независимо от наличия сопутствующей артериальной гипертензии приводит к утяжелению диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ на фоне учащения развития демиелинизирующей диабетической невропатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панченко Е.Л. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем. Сердце 2004; 1(13):9-12.
2. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004; 1(13):5-8.
3. Galderisi M., Anderson K.M., Wilson P.W. et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). Am

- J Cardiol* 1991; 68(1):85-89.
4. Fisher B.M., Frier B.M. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabetic Med* 1990; 7(6):478-489.
 5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета. Качество жизни. Медицина. Сахарный диабет 2003;10-15.
 6. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность 2000; 2:66-70.
 7. Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца. Кардиология 2010; 1:72-77.
 8. De Simone G., Daniels S., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive Children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *Am J Cardiol* 1992; 20(5):1251-1259.
 9. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-1558.
 10. Джахангиров Т.Ш. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, заболеваемость и прогноз. Сердце 2005; 3(31):124-131.
 11. Chae C.U., Glynn R.J., Manson J.E. et al. Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly. *Circulation* 1998; 98(1):721.
 12. Редакционная статья. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Сердце 2008; 1:17-36.
 13. Fein F.S., Sonnenblick E.H. Diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1994; 8(1):65-73.
 14. Scognamiglio R., Avogaro A., Casara D. et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Card* 1998; 31(2):404-412.
 15. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия. Сердце: журнал для практикующих врачей 2004; 1(13):13-16.
 16. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Журнал Сердечная Недостаточность 2002; 4(14):190-195.