

К. Махамат¹, Д.А. Медведев¹, В.П. Ефимова²,
А.Ф. Сафарова*¹, Ж.Д. Кобалава¹

¹ — Российский университет дружбы народов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Москва, Россия

² — ГБУЗ города Москвы «ГКБ №64» ДЗ города Москвы, отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, Москва, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

K. Mahamat¹, D.A. Medvedev¹, V.P. Efimova², A.F. Safarova*¹, Z.D. Kobalava¹

¹ — RUDN University, Department of internal Medicine, Moscow, Russia

² — Clinical Hospital №64 City Health Department, Department of functional and ultrasound diagnostic, Moscow, Russia

SUBCLINICAL MYOCARDIAL INJURY OF YOUNG PATIENTS WITH TYPE1 DIABETES MELLITUS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Резюме

Цель: изучить влияние СД 1 типа на структурное и функциональное состояние левого желудочка у молодых пациентов без клиники поражения сердечно-сосудистой системы. В одномоментное исследование включены 71 пациент с СД 1 типа без ИБС. Средний возраст пациентов 28,7 лет, 57% мужчин, уровень гликированного гемоглобина 9,9%, ИМТ 23,4 кг/м², продолжительность диабета 6,84 лет [0,5; 24], NT-proBNP 62,62 пг/мл, ФВ ЛЖ 61,7%. Всем пациентам был проведен тредмил-тест с целью исключения коронарной патологии. ЭхоКГ исследование включало стандартное исследование с определением ФВ (Simpson method) и продольной систолической функции левого желудочка (GLS) с помощью метода спекл-трекинг (VIVID 7, GE). Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как GLS <20%, наблюдалась у 63,3% (45/71). Нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленная релаксация отмечалось у 5,6 (4/45) пациентов СД 1 типа с GLS <20%. Выявлена взаимосвязь для СКФ и GLS (χ^2 12,9, $p < 0,05$, $r = 0,62$). При этом относительный риск снижения GLS при СКФ <90 мл/мин /1,73 м² увеличивался в 2,8 раза (95% ДИ: 1,4;3,2), а при СКФ < 60 мл/мин /1,73 м² — в 3,4 раза (95% ДИ: 2,3;4,6). Таким образом, ранним маркером субклинического поражения сердца у молодых пациентов СД 1 типа без ИБС является снижение глобальной продольной систолической функции. Также выявлена ассоциация СКФ <90 мл/мин/1,73 м² со снижением продольной систолической функцией ЛЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, продольная систолическая функция ЛЖ, спекл-трекинг

Для цитирования: Махамат К., Медведев Д.А., Ефимова В.П., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 107-114. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-107-114

Abstract

The aim: to study the impact of Type1 Diabetes mellitus (DM) on systolic function of left ventricle (LV) of young patients without cardiovascular disease (CVD) and identify factors associated with dysfunction of global longitudinal systolic deformation. Young patients with Type1 DM (N=71) and without CVD were included in the study. Mean age was 28,7 years, 57% men, glyated hemoglobin 9,9%, body mass index 23,4 kg/m², and diabetes duration 6,84 [0,5; 24], NT-proBNP 62,62 pg/ml, LV EF 61,7%. Treadmill test was conducted to all patients in order to exclude coronary disease.

*Контакты/Contacts. E-mail: aytensaf@mail.ru

EchoCG examination including analysis of global longitudinal systolic deformation by two-dimensional image. Subclinical systolic dysfunction, that is defined as GLS<20%, was observed in 63,3% cases. Left ventricle diastolic dysfunction with slow relaxation (Type1) was observed in 5,6% patients with Type1 DM and GLS<20%. The correlation was found for GFR and GLS (χ^2 12,9, $p<0,05$, $r=0,62$). At the same time the relative risk of GLS decreasing with GFR<90ml/min/1,73m² increased in 2,8 (OR 2,8; 95% CI: 1,4;3,2; $p<0,001$), with GFR<60ml/min/1,73m² increased in 3,4 (OR 3,4; 95% CI: 2,3; 4,6; $p<0,001$). Conclusions: Global longitudinal systolic LV myocardial deformation is a sensitive marker of subclinical myocardial injury of young patients with Type1 DM without CVD.

Key words: Type1 Diabetes mellitus, global longitudinal systolic function LV, speckle-tracking

For citation: Mahamat K., Medvedev D.A., Efimova V.P., Safarova A.F., Kobalava Z.D. SUBCLINICAL MYOCARDIAL INJURY OF YOUNG PATIENTS WITH TYPE1 DIABETES MELLITUS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 107-114. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-107-114

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-107-114

КМП — кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса

Введение

Сахарный диабет (СД) считается одной из основных причин развития сердечной недостаточности (СН), несмотря на отсутствие ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии даже у больных с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Патологические изменения со стороны сердечной мышцы, возникающие при СД, расцениваются как диабетическая кардиомиопатия (КМП) [2, 19, 23, 24].

Несмотря на то, что патогенез диабетической кардиомиопатии многофакторный, точная причина остается неизвестной. Важную роль в этиологии этого состояния играют гипергликемия и гиперинсулинемия, которые приводят к изменениям в метаболизме кетоновых тел, увеличению апоптоза, активации ренин-ангиотензиновой системы, отклонению в метаболизме меди, автономной нейропатии, дефекту стволовых клеток и увеличению окислительного стресса. Эти процессы создают патогенетические условия для изменения сердечной мышцы и могут привести к развитию миокардиального фиброза [20].

В настоящее время активно обсуждается, какие же ранние функциональные и структурные изменения сердца возникают при диабетической кардиомиопатии. По данным ряда исследований выявлено, что ранним маркером поражения сердца является диастолическая дисфункция левого желудочка [5, 7, 17], кроме того установлена ее прогностическая роль. С другой стороны, недавние исследования [25] показали, что у пациентов с СД с сохранной ФВ без ишемической болезни первым маркером доклинической формы диабетической КМП является нарушение продольной систолической функции левого желудочка в отсутствии нарушения диастолической функции.

Однако какие именно факторы ассоциированы с клиническими признаками нарушения продольной систолической функции левого желудочка у бессимптомных больных СД с сохранной ФВ, остается до конца не изученным.

Цель исследования

Изучить влияние СД 1 типа на структурное и функциональное состояние левого желудочка у молодых пациентов без клиники поражения сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования

В одномоментное исследование были включены пациенты молодого возраста с верифицированным диагнозом СД 1 типа (N=71), поступившие в терапевтическое отделение ГКБ №64 в период с 2015 по 2016 гг. (табл.1). Не включали пациентов с ФВ ЛЖ <50%, СД 2 типа, ИБС, АД > 180/100 мм рт. ст., фибрилляцией предсердий, врожденными пороками сердца, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, неадекватным акустическим окном при эхокардиографии. Всем пациентам была проведена проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) с целью исключения коронарной патологии, а также обязательное и расширенное обследование крови и мочи (дополнительно NT-proBNP, HbA1c). Для оценки альбуминурии определяли отношение альбумин/креатинин, согласно Национальным рекомендациям по ХБП. Диагноз нефропатии был определен при альбуминурии ≥ 30 мг/сут и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [1]. Наличие у ряда пациентов диабетической ангиопатии, нейропатии и ретинопатии было установлено при обследовании соответствующих специалистов.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполняли запись стандартной ЭКГ в 12-ти отведениях (Shiller) и ЭхоКГ исследование на экспертном УЗ-аппарате VIVID 7 Dimension, GE. Стандартные измерения левого желудочка были получены в соответствии с рекомендациями [18]. Нормальными значениями ИММЛЖ считали <115 г/м² у мужчин и <95 г/м² у женщин. Объемы левого желудочка и ФВ были рассчитаны с использованием модифицированного бипланового метода по Симпсону. У всех пациентов оценивали дефор-

мацию миокарда в 18 сегментах из трех стандартных апикальных позиций на глубине 12-14 см и средней частоты кадров 67 ± 8 кадров/сек. с помощью метода спекл-трекинг (Speckle tracking) ЭхоКГ. Значения глобальной продольной систолической функции (GLS) $<20\%$ расценивались как субклиническое поражение систолической функции левого желудочка [18]. Скорость ранней диастолической (Е) и предсердной волны (А) и время замедления Е-волны (DT) были измерены с использованием импульсно-волнового доплера из апикальной четырёхкамерной позиции. Для определения и уточнения типа диастолической дисфункции применяли метод тканевой доплерографии с помощью расчёта амплитуды движения фиброзного кольца митрального клапана, а также учитывался объём левого предсердия.

Исследование одобрено ЛЭК ГБУЗ города Москвы «ГКБ №64» ДЗ города Москвы». Обследование проводилось на основе информированного согласия больного.

Статистический анализ результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 8.0. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). О различиях качественных признаков судили по критерию χ^2 . Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия статических величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследован 71 пациент с СД 1 типа в возрасте от 18 до 44 лет, с длительностью заболевания от шести месяцев до 24 лет (табл. 1). Уровень гликированного гемоглобина HbA1c при поступлении лишь у 23 (32,4%) пациентов был в пределах целевых значений. Обращал внимание высокий уровень СРБ у 66 (93%) у пациентов СД 1 типа.

Учитывая высокий риск поражения почек при сахарном диабете, для выявления нарушения их функции пациенты были распределены по уровню СКФ и уровню альбуминурии (альбумин/креатинин) согласно рекомендациям (рис. 1, рис. 2). Снижение СКФ имели 17 (23,9%) пациентов, у 10 (14,1%) отмечалась альбуминурия. Согласно рекомендациям [1], 5 (7%) пациентов имели нефропатию. Не было выявлено ни одного пациента со СКФ менее 29 мл/мин/1,73м².

У 30 пациентов определен уровень предшественника «мозгового» натрийуретического пептида, среди которых ни одного случая со скрытой сердечной недостаточностью выявлено не было.

Для сравнения клинических данных и структурно-функциональных изменений сердца пациенты были выделены в две группы с GLS $<20\%$ и $\geq 20\%$ (табл. 2). Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как GLS $<20\%$, наблюдалась у 45 больных (63,3%).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных СД 1 типа (N =71)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with Type1 DM (N =71)

Показатели/Index	Пациенты СД 1 типа/ Patients with Type1 DM
Возраст, лет /Age, years	28,77 \pm 8,40
Мужчины, n (%) / Male, n (%)	41 (57,7)
Курение, n (%) /Smoking, n (%)	29 (40,8%)
Длительность СД, лет/ DM duration, years	6,84 [0,5; 24]
ИМТ, кг/м²/ Body Mass Index, kg/m2	23,43 \pm 3,19
САД, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mmHg	121,93 \pm 15,66
ДАД, мм рт.ст./ Diastolic blood pressure, mmHg	77,32 \pm 8,67
ПД, мм рт.ст./Pulse pressure, mmHg	44,18 \pm 15,81
ЧСС, уд/мин./Heart rate, bpm	82,87 \pm 17,79
Общий холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,21 \pm 1,14
ЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein, mmol/l	1,18 \pm 0,31
ЛПНП, ммоль/л/ Low-density lipoprotein, mmol/l	3,40 \pm 0,89
Триглицериды, ммоль/л/ Triglyceride, mmol/l	1,59 \pm 1,26
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	20,63 \pm 15,88
NT-proBNP, пг/мл/ NT-proBNP, pg/ml	62,62 \pm 54,85
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, mcmol/l	84,30 \pm 22,31
СКФ, мл/мин /1,73 м² / eGFR, ml/min/1.73 m²	100,59 [41; 150]
Альбумин, мг/ Креатинин, г/ Albumin, mg/Creatinine, g	28,61 [12; 388]
HbA1c, %	9,93 \pm 2,59
Полинейропатия, n (%) / Neuropathy, n (%)	27 (38)
Ангиопатия, n (%) / Angiopathia, n (%)	17 (23,9)
Ретинопатия, n (%) / Retinopathy, n (%)	1 (1,4)
Инсулинотерапия, Ед/сут/ Insulin, U / day	42,16 \pm 17,66

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД- пульсовое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, HbA1c — гликозилированный гемоглобин

При сравнении клинико-демографических и лабораторных данных в группе пациентов с GLS <20% выявлены достоверные различия по уровню СКФ ($p < 0,06$), альбуминурии ($p < 0,09$) и ЛПВП ($p < 0,001$). Обращало внимание на достоверно низкие

значения дозы инсулина, как короткого, так и длительного действия ($p < 0,01$) у пациентов с субклиническими признаками нарушения систолической функции ЛЖ. Однако, различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона,

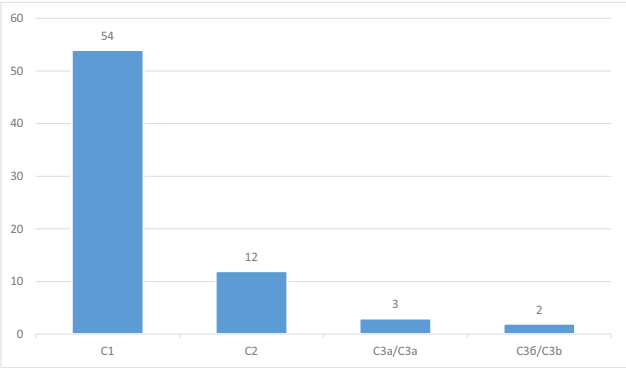


Рисунок 1. Распределение пациентов СД 1 типа ($N = 71$) по уровню СКФ
Figure 1. The distribution of type 1 diabetic patients ($N = 71$) of GFR
Примечание. Стадии/Stages: C1 — Высокая или оптимальная, >90 мл/мин/1,73 м²/Kidney damage with normal or ↑GFR; C2 — Незначительно сниженная, 60-89 мл/мин/1,73 м²/Kidney damage with mild ↓GFR; C3a/C3a- Умеренно сниженная, 45-59/Moderate ↓GFR; C3b/C3b — Существенно сниженная, 30-44 мл/мин/1,73 м²/Severe ↓GFR

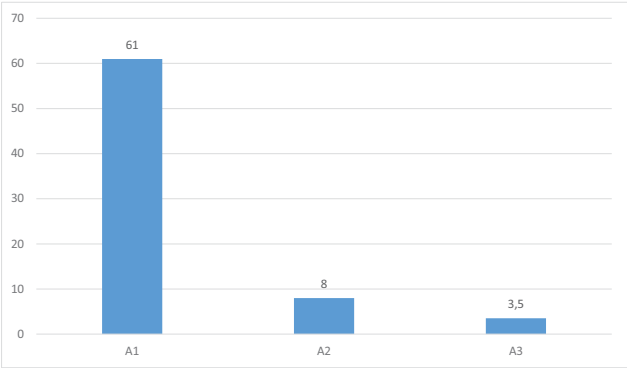


Рисунок 2. Распределение пациентов СД 1 типа ($N = 71$) по уровню альбуминурии (альбумин, мг/креатинин, г/г)
Figure 2. The distribution of patients with Type1 DM ($N = 71$) at the level of albuminuria (albumin, mg / creatinine, g)
Примечание. Стадии/Stages: A1 — Оптимальная, 10-29/ Optimal, 10-29; A2 — Высокая, 30-300/High, 30-300; A3- Очень высокая, >300/Very high, >300

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов СД 1 типа в зависимости от продольной сократительной способности левого желудочка (GLS)
Table 2. Comparative characteristics of the patients with Type1 DM depending on the global longitudinal systolic function of left ventricular (GLS)

Параметр/Index	GLS <20% (n=45)	GLS ≥20% (n=26)	ρ
Возраст, лет /Age, years	29,95±9,66	28,57±6,23	н.д.
Мужчины, n (%) / Male, n (%)	31 (68,9)	10 (38,5)	<0,01
Курение, n (%) /Smoking, n (%)	9(34,6%)	20(44,4%)	н.д.
Длительность СД, лет/ DM duration, years	6,62[0,5; 20]	7,25[0,5;24]	н.д.
ИМТ, кг/м²/Body Mass Index, kg/m²	23,62±3,78	22,39±1,94	н.д.
САД кл, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mmHg	121,88±16,08	121,52±15,34	н.д.
ЧСС, уд/мин/Heart rate, bpm	80,50±16,30	85,00±20,59	н.д.
Общий холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,26±1,35	5,11±0,70	н.д.
ЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein, mmol/l	1,09±0,32	1,32±0,26	<0,001
ЛПНП, ммоль/л/ Low-density lipoprotein, mmol/l	3,41±1,07	3,37±0,50	н.д.
Триглицериды, ммоль/л/ Triglyceride, mmol/l	1,71±1,45	1,35±0,80	н.д.
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	20,26±16,96	20,73±14,09	н.д.
NT-proBNP, пг/мл/ NT-proBNP, pg/ml	61,36±58,19	67,05±60,74	н.д.
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, mcmol/l	85,23±22,33	79,16±23,56	н.д.
СКФ, мл/мин /1,73 м²/ GFR, ml/min/1.73 m²	97,57 [41;143]	105,30 [90;150]	н.д.
Альбумин, мг/Креатинин, г/ Albumin, mg/Creatinine, g	34,27[2;388]	19,00[13;90]	<0,09
HbA1c, %	9,77±2,15	10,39±3,23	н.д.
Полинейропатия, n (%) / Neuropathy, n (%)	16 (22,5%)	11 (15,5%)	н.д.
Ангиопатия, n (%), Angiopathia, n (%)	10 (14,08)	7 (9,9%)	н.д.
Ретинопатия, n (%) /Retinopathy, n (%)	1 (1,4%)	0	н.д.
Инсулинотерапия, Ед/сут/ Insulin, U / day	34,6±14,93	44,33±16,56	<0,01

продемонстрировали сильную взаимосвязь только для СКФ и GLS (χ^2 12,9, $p < 0,05$, $r=0,62$), для показателя альбумин/креатинин (χ^2 2,47, $p < 0,05$, $r=0,26$) эта корреляция была слабой. При этом относительный риск снижения продольной систолической функции у молодых пациентов СД 1 типа при СКФ <90 мл/мин / $1,73$ м² увеличивался в 2,8 раза (95% ДИ: 1,4;3,2), а при СКФ <60 мл/мин / $1,73$ м² — в 3,4 раза (95% ДИ: 2,3;4,6).

Сравнение параметров структурно-функционального состояния ЛЖ у пациентов СД 1 типа с GLS $<20\%$ и $\geq 20\%$

Масса миокарда левого желудочка, конечно-систолический объем и конечно — систолический размер ЛЖ у пациентов с GLS $<20\%$, были значительно больше, чем у пациентов с GLS $\geq 20\%$. Кроме того, ФВ, систолическая экскурсия фиброзного кольца МК и ТК (MAPSE; TAPSE) у пациентов с GLS $<20\%$ была значительно ниже, а показатели раннего диастолического наполнения левого желудочка E и E' были значительно выше, чем у пациентов с GLS $\geq 20\%$. Следует обратить внимание, что объем левого предсердия, индексированный к площади поверх-

ности тела (LAVI) для пациентов с GLS $<20\%$ был также больше, но различие было статистически не значимым (табл.3).

Нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленная релаксация (1 тип ДД) отмечалось только у 4 (5,6%) пациентов СД 1 типа с GLS $<20\%$ в отличие от пациентов с GLS $\geq 20\%$, у которых диастолическая дисфункция не была выявлена.

У пациентов СД 1 типа с GLS $\geq 20\%$ нарушение геометрии ЛЖ выявлено в 19% случаев и представлено только концентрическим ремоделированием ЛЖ. У пациентов с GLS $<20\%$ достоверно чаще определялись нарушение геометрии: в 40% случаев — концентрическое ремоделирование ЛЖ ($p < 0,06$), в 8% — концентрическая гипертрофия ($p < 0,04$), в 2% — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ($p < 0,09$) (табл. 4).

При проведении многомерного регрессионного анализа для выявления связи клинических показателей со структурно-функциональными показателями ЛЖ было выявлено, что альбуминурия является одним из независимых определяющих факторов E/E' ($\beta = 0,22$, $p < 0,004$) вместе с возрастом ($\beta = 0,36$, $p < 0,001$) и женским полом ($\beta = 0,24$, $p < 0,004$), а СКФ тесно коррелирует с GLS ($r = 0,28$, $p < 0,006$).

Таблица 3. Показатели морфофункционального состояния сердца у пациентов СД 1 типа по данным ЭхоКТ
Table 3. Indicators of morpho-functional state of the heart in patients with Type1 DM according to echocardiography

Параметр/ Index	Общая группа/ General group	GLS $<20\%$ (n=45)	GLS $\geq 20\%$ (n=26)	P
Аорта, см/ Aorta, cm	2,75 \pm 0,80	2,86 \pm 0,42	2,56 \pm 1,17	нд
ЛП, см/ Left atrial, cm	3,05 \pm 0,40	3,02 \pm 0,45	3,00 \pm 0,34	нд
Объем ЛП /ППТ, мл/м ² / Left atrial volume index, ml/m ²	24,07 \pm 2,31	24,65 \pm 1,92	23,07 \pm 2,12	$<0,01$
ПЖ, см/ RV, cm	2,48 \pm 0,22	2,52 \pm 0,26	2,43 \pm 0,35	нд
КСР, см/ LVIDs, cm	2,95 \pm 0,51	3,05 \pm 0,54	2,78 \pm 0,52	$<0,04$
КДР, см/ LVIDd, cm	4,47 \pm 0,51	4,52 \pm 0,51	4,38 \pm 0,51	нд
КДО, мл/End-diastolic volume, ml	92,89 \pm 25,51	95,20 \pm 25,44	89,00 \pm 25,53	нд
КСО, мл/End-systolic volume, ml	36,02 \pm 14,19	38,30 \pm 15,53	31,76 \pm 10,35	$<0,05$
ТМЖП, см/ IVSd, cm	0,99 \pm 0,13	1,01 \pm 0,13	0,96 \pm 0,13	нд
ТЗСАЖ, см/LVPWd, cm	0,90 \pm 0,11	0,91 \pm 0,11	0,89 \pm 0,10	нд
УО, мл /Stroke volume, ml	56,88 \pm 16,09	56,86 \pm 14,99	57,34 \pm 18,88	нд
ОТС/ Relative wall thickness	0,42 \pm 0,06	0,42 \pm 0,07	0,42 \pm 0,06	нд
ФВ, %/ EF, %	61,72 \pm 7,60	60,44 \pm 7,82	64,19 \pm 7,03	$<0,05$
TAPSE, cm	2,00 \pm 0,41	1,90 \pm 0,35	2,16 \pm 0,45	$<0,008$
MAPSE, cm	1,45 \pm 0,27	1,40 \pm 0,24	1,55 \pm 0,31	$<0,03$
ММАЖ, г/ LV mass, g	140,62 \pm 42,75	147,35 \pm 42,22	129,95 \pm 42,35	$<0,09$
ИММАЖ, г/м ² / LV mass index, g/m ²	80,56 \pm 20,52	82,59 \pm 22,23	77,80 \pm 17,65	нд

Примечание: ЛП — левое предсердие, Ао — аорта, ПЖ — правый желудочек, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСАЖ — толщина задней стенки ЛЖ, УО — ударный объем, ММАЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММАЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, MAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

Наиболее тесная связь ИММЛЖ ($\beta = 0,24, p < 0,006$), ОТС ($\beta = 0,22, p < 0,004$) была выявлена с уровнем систолического артериального давления (табл. 5).

Пациенты СД 1 типа молодого возраста, как правило, не имеют клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, что приводит к поздней диагностике изменений, связанных с диабетом. В связи с этим, терапия, направленная на замедление прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, не назначается своевременно [3,14]. Очень важно выявлять субклинические поражения сердечно-сосудистой системы в этой группе пациентов для обнаружения факторов, предрасполагающих к неблагоприятным осложнениям в дальнейшем [12].

По нашим данным, у 63,3% (45/71) пациентов молодого возраста СД 1 типа без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено субклиническое поражение ЛЖ, проявляющееся снижением продольной систолической функции ЛЖ ($GLS < 18,7\%$), что согласуется с исследованиями ряда авторов. Так, по данным Nakai Н. и соавт., 43% (26/60) пациентов СД имели $GLS < 18,2\%$ [15]. Согласно результатам Ernande и соавт., у 23% (36/154) пациентов СД и сохранной ФВ выявлена продольная систолическая дисфункция ЛЖ, $GLS < 18\%$ [6].

Считается, что в основе патофизиологических причин нарушения продольной сократительной способности ЛЖ лежит микроваскулопатия, гипертрофия миокарда и миокардиальный фиброз [2].

В проспективном исследовании 154 пациентов СД с сохранной ФВ, Ernande и соавт. продемонстрировали связь ремоделирования ЛЖ с $GLS < 18\%$. Так, по наблюдениям авторов, ремоделирование ЛЖ прогрессировало у пациентов с $GLS < 18\%$ в течение 3-х летнего наблюдения. Кроме того, GLS была независимо связана с изменениями как конечно-систолического, так и конечно-диастолического объема ЛЖ [6].

В нашем исследовании у пациентов с $GLS < 20\%$ также достоверно чаще наблюдалось ремоделирование ЛЖ, чем у пациентов с $GLS \geq 20\%$ (53% vs 19% $p < 0,006$) и выявлена тесная связь GLS с КСО ЛЖ, КСР ЛЖ, ММЛЖ.

В настоящее время, по мнению ряда авторов, считается, что в основе диабетической КМП лежит диастолическая дисфункция, которая является самым ранним проявлением функциональных изменений [5, 7, 17]. В некоторых работах установлена также прогностическая роль диастолической дисфункции [7]. Однако, диастолическая функция зависима

Таблица 4. Типы ремоделирования ЛЖ у молодых пациентов СД 1 типа (N=71)
Table 4. Types of remodeling LV in patients with Type1 DM (N=71)

Типы геометрии ЛЖ/ Types of remodeling LV	Общая группа/ General group	GLS<20% (n=45)	GLS ≥20% (n=26)	p
Нормальная/ Normal	42(59,15%)	21(46,66%)	21(81%)	<0,04
Концентрическая гипертрофия/ Concentric hypertrophy	4(5,63)	4(8%)	-	<0,04
Концентрическое ремоделирование/ Concentric remodeling	23(32,39%)	18(40%)	5(19%)	<0,06
Эксцентрическая гипертрофия/ Eccentric hypertrophy	2(2,81%)	2(4,44%)	-	<0,09

Таблица 5. Ассоциация клинико-демографических показателей у пациентов СД 1 типа с структурно-функциональной характеристикой ЛЖ
Table 5. Association of clinical and demographic variables in patients with Type1 DM with structural and functional characteristics of the left ventricle

Показатели/ Index	ИММЛЖ/ LVIMM		ОТС/RWT		ФВ/EF		Е/Е'		GLS	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Возраст/Age					0,25	<0,007	0,36	<0,001		
Женщины/ Female							0,24	<0,004		
САД/ SBP	0,24	<0,006	0,22	<0,004						
СКФ/GFR									0.28	<0,006
Альбумин/Креатинин/ Albumin / Creatinine	0,27	<0,001					0,22	<0,001		

от многих факторов, таких как возраст, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка. Ertande и соавт., Yasuhide Mochizuki с соавт. в своих исследованиях показали нарушение продольной сократительной способности ЛЖ (GLS) у пациентов СД как 1, так и 2 типа с сохранной ФВ, несмотря на нормальную диастолическую функцию у этих пациентов [6, 25]. У молодых пациентов СД 1 типа с сохранной ФВ, обследованных в нашем центре, лишь у 5,6% (4/45) была выявлена ДД по 1 типу, в то время как GLS <20% наблюдалось в 63,3% случаев (45/71). Наши результаты согласуются с данными авторов, считающих, что диастолическую дисфункцию не следует рассматривать как первый маркер доклинической формы диабетической кардиомиопатии [6, 25].

Одной из задач, поставленных в нашем исследовании, было выявление у молодых бессимптомных пациентов СД 1 типа ассоциации между клинико-демографическими показателями и нарушением продольной систолической функции ЛЖ. Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, продемонстрировали сильную взаимосвязь для СКФ и GLS (χ^2 12,9, $p < 0,05$, $r=0,62$), для показателя альбумин/креатинин (χ^2 2,47, $p < 0,05$, $r=0,26$) эта корреляция была слабой. При этом относительный риск нарушения продольной систолической функции у молодых пациентов СД 1 типа при снижении СКФ <90 мл/мин /1,73 м² увеличивался в 2,8 раза (95% ДИ: 1,4;3,2), а при СКФ < 60 мл/мин /1,73 м² увеличивался в 3,4 раза (95% ДИ: 2,3;4,6). Наши данные согласуются с результатами Jensen MT и соавт., целью которых было изучение систолической функции ЛЖ у бессимптомных 1065 пациентов СД 1 типа. Средний возраст пациентов составил 49,5 лет, 52% мужчин, уровень гликозилированного гемоглобина 8,2%, ИМТ 25,5 кг/м², а средняя продолжительность диабета 26,1 лет. Было выявлено, что наиболее значимым и последовательным клиническим предиктором субклинического поражения миокарда (ФВ <45%) является альбуминурия и СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Относительный риск снижения систолической функции при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² увеличивался в 3,8 (95% ДИ: 2,5; 5,9), а при микроальбуминурии в 2 раза (95% ДИ: 1,3;3,0), при макроальбуминурии в 5,9 раза (95% ДИ: 3,8;9,3) [9].

Согласно данным Yasuhide Mochizuki и соавт., многомерный регрессионный анализ продемонстрировал сильное влияние нефропатии на снижение продольной систолической функции ЛЖ (GLS) [25].

Таким образом, современные исследователи оказывают пристальное внимание изучению взаимодействия нефропатии и функции ЛЖ у больных СД [8,10,11,13,16,21].

Кроме того, альбуминурия рассматривается как зеркало микрососудистой дисфункции и является основным медиатором фиброза миокарда за счет повышение экскреции коллагена, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), металлопротеиназ. Мочевая экскреция матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9) и их ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2, ИАП-1) возрастает у больных СД 1-го типа по мере прогрессирования нефропатии [4, 22].

Таким образом, патогенез диабетической кардиомиопатии считается многофакторным, и точная причина в настоящее время остается неизвестной. Как было указано выше, снижение продольной систолической функции ЛЖ может быть ключевым маркером развития СН или ремоделирования ЛЖ у пациентов СД с сохранной ФВ. Наши результаты показывают, что самым высоким фактором риска снижения GLS является диабетическая нефропатия, и СКФ наиболее тесно связана с GLS. Обнаружение диабетической кардиомиопатии на ранних стадиях имеет важное значение для профилактики СН, которые будут развиваться в будущем у бессимптомных больных СД с сохранной ФВ.

Выводы:

1. Первым маркером субклинического поражения сердца у молодых пациентов СД 1 типа без ИБС является снижение глобальной продольной систолической функции (GLS).
2. Выявлена ассоциация СКФ <90 мл/мин/1,73 м² со снижением продольной систолической функцией ЛЖ (GLS <20%).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов и соавт. Клиническая нефрология. 2012; 4: 4-26.
National recommendations. Chronic illness of kidneys: main principles of screening, diagnostics, preventive maintenance and approaches to treatment. A.V. Smirnov, E.M. Schilov, V.A. Dobronravov et al. Clinical nephrology. 2012; 4: 4-26 [in Russian].
2. Bando Y.K., Murohara T. Diabetes-related heart failure. Circ J. 2014; 78(3): 576–83.
3. Cho Y.H., Craig M.E., Davis E.A., Cotterill A.M., Couper J.J., Cameron F.J. et al. Cardiac autonomic dysfunction is associated with high-risk albumin-to-creatinine ratio in young

- adolescents with type 1 diabetes in AdDIT (Adolescent type 1 diabetes cardio-renal interventional trial). *Diabetes Care*. 2015; 38(4): 676–81.
4. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T., Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989; 32(4): 219–222;
5. Di Bonito P., Moio N., Cavuto L., Covino G., Murena E., Scilla C. et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet. Med*. 2005; 22(12): 1720–1725.
6. Ernande L., Bergerot C., Girerd N., Thibault H., Davidsen E.S., Gautier Pignon-Blanc P. et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2014; 27(5): 479–488.
7. From A.M., Scott C.G., Chen H.H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55(4): 300–305.
8. Guo R., Wang K., Song W., Cong T., Shang Z.J., Sun Y.H. et al. Myocardial dysfunction in early diabetes patients with microalbuminuria: a 2-dimensional speckle tracking strain study. *Cell. Biochem. Biophys*. 2014; 70(1): 573–578.
9. Jensen M.T., Sogaard P., Andersen H.U., Bech J., Fritz Hansen T., Biering-Sorensen T., Jorgensen P.G., Galatius S., Madsen J.K., Rossing P., Jensen J.S. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the Thousand & 1 study. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015 Apr; 8(4): 400–410.
10. Katz D.H., Selvaraj S., Aguilar F.G., Martinez E.E., Beussink L., Kim K.Y. et al. Association of low-grade albuminuria with adverse cardiac mechanics: findings from the hypertension genetic epidemiology network (HyperGEN) study. *Circulation*. 2014; 129(1): 42–50.
11. Krishnasamy R., Isbel N.M., Hawley C.M., Pascoe E.M., Leano R., Haluska B.A. et al. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014; 29(6): 1218–1225.
12. Labombarda F., Leport M., Morello R., Ribault V., Kauffman D., Brouard J. et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: a 2D speckle strain imaging study. *Diabet. Metab*. 2014; 40(4): 292–298.
13. Liu J.E., Robbins D.C., Palmieri V., Bella J.N., Roman M.J., Fabsitz R. et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41(11): 2022–2028.
14. Maftei O., Pena A.S., Sullivan T., Jones T.W., Donaghue K.C., Cameron F.J. et al. Early atherosclerosis relates to urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: adolescent type 1 diabetes cardio-renal intervention trial (AdDIT). *Diabetes Care*. 2014; 37(11): 3069–3075.
15. Nakai H., Takeuchi M., Nishikage T., Lang R.M., Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur. J. Echocardiogr*. 2009; 10(8): 926–932.
16. Orem C., Kucukosmanoglu M., Hacihasanoglu A., Yilmaz R., Kasap H., Erdogan T. et al. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2004; 17(11): 1185–1190.
17. Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J.G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001; 24(1): 5–108.
18. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.
19. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J*. 2013; 34(39): 3035–3087.
20. Sacre J.W., Franjic B., Jellis C.L., Jenkins C., Coombes J.S., Marwick T.H. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(12): 1207–1215.
21. Shim C.Y., Park S., Choi E.Y., Kang S.M., Cha B.S., Ha J.W. et al. Is albuminuria an indicator of myocardial dysfunction in diabetic patients without overt heart disease? A study with Doppler strain and strain rate imaging. *Metabolism*. 2008; 57(4): 448–452.
22. Thraillkill K.M., Bunn R.C., Moreau C.S. et al. Matrix metallo proteinase-2 dysregulation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (9): 2321-2326.
23. Timothy J. Bradley, Cameron Slorach, Farid H. Mahmud, David B. Dunger, John Deanfield, Livia Deda, Yesmino Elia, Ronnie L. H. Har, Wei Hui, Rahim Moineddin, Heather N. Reich, James W. Scholey, Luc Mertens, Etienne Sochett and David Z. I. *Cardiovascular Diabetology*. 2016. 15-31
24. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey Jr.D.E., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62(16): e147–239.
25. Yasuhide Mochizuki, Hidekazu Tanaka, Kensuke Matsumoto, Hiroyuki Sano, Hiromi Toki, Hiroyuki Shimoura, Junichi Ooka, Takuma Sawa, Yoshiki Motoji, Keiko Ryo, Yushi Hirota, Wataru Ogawa and Ken-ichi Hirata. *Cardiovascular Diabetology*. 2015. 14-37.

A

Статья получена/Article received 09.01.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 06.02.2017 г.