

**С.Г. ОНУЧИН, А.О. ПОЗДНЯК**

Кировская государственная медицинская академия

Казанская государственная медицинская академия

616.4/ 616.127

## Долгосрочный прогноз коррекции диастолической дисфункции и структурно-функциональных показателей миокарда при сахарном диабете 2-го типа

**Онучин Сергей Геннадьевич**кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Кировской государственной медицинской академии  
610020, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112, тел. 8-8332-562-132; e-mail: sgonuchin@rambler.ru

У 182 пациенток старше 55 лет с сахарным диабетом 2-го типа длительностью более 3 лет сравнили влияние длительного применения метформина в монотерапии или в комбинации (с гликлазидом МВ либо с инсулином) и монотерапии инсулином на структурно-функциональные показатели миокарда. Уменьшение диастолической дисфункции и жесткости миокарда левого желудочка отмечено при применении метформина как в монотерапии, так и в комбинациях; уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка — при использовании метформина с гликлазидом МВ. Отдаленный прогноз (снижение прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности) лучше при использовании метформина в комбинации с гликлазидом МВ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, миокард левого желудочка, диастолическая дисфункция.

**S.G. ONUCHIN, A.O. POZDNYAK**

Kirov State Medical Academy

Kazan State Medical Academy

## Long-term prognosis correction of diastolic dysfunction and of structural and functional parameters of myocardium in diabetes mellitus type 2

In 182 patients older than 55 years with type 2 diabetes duration of more than 3 years compared the effects of prolonged use of metformin as monotherapy or in combination (with gliclazide MR or with insulin) and insulin alone on the structural and functional parameters of myocardium. Reduction of diastolic dysfunction and left ventricular stiffness noted in the application of metformin as a monotherapy, and combinations, a reduction of left ventricular hypertrophy — when used with metformin, gliclazide MR. Long-term prognosis (reducing the progression of cardiovascular disease and mortality) was better with metformin in combination with gliclazide MR.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, left ventricular myocardium, diastolic dysfunction.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой тягелое, постоянно прогрессирующее заболевание, в основном проявляющееся хронической гипергликемией, которая приводит к повреждению и дисфункции различных органов (глаза, почки, нервы, сердце и кровеносные сосуды), т.е. развитию микро- и макрососудистых осложнений и, соответственно,

к повышенному риску развития сердечно-сосудистой патологии в сравнении с общей популяцией [1]. Хроническая гипергликемия активирует ряд биохимических процессов, в ходе которых образуются необратимые продукты гликирования, вызывающие повреждение сосудистой стенки; образующиеся свободные радикалы, являясь высоко реактивными соединениями, связы-

ваются с молекулами липидов и приводят к раннему развитию атеросклероза [2]. Неблагоприятные последствия у больных СД2 усиливаются при комбинации гипергликемии, инсулинорезистентности (ИР), ожирения, нарушенного липидного спектра крови, артериальной гипертензии (АГ), нарушений фибринолиза. Метаболические нарушения приводят к развитию феноменов «глюкозотоксичности» и «липидотоксичности», которые становятся основными причинами развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с декомпенсированным СД2. ССО, включая ИБС, инсульт, заболевания периферических сосудов, являются причиной смерти у 80% больных СД. АГ, сопутствующая СД2 в 80-90% случаев усугубляет имеющуюся неблагоприятную ситуацию.

В настоящее время в странах, достигших значительных успехов в лечении ИБС, больные СД являются единственной группой населения, в которой смертность от этой болезни значительно снижается у мужчин и увеличивается среди женщин [1]. При этом установлено, что в европейских популяциях имеется более высокая распространенность СД2 среди женщин старшего возраста, чем среди мужчин того же возраста (DECODE) [1]. Еще в 1979 году по результатам Фрамингемского исследования доказано, что риск развития ИБС гораздо выше у женщин с СД, нежели у женщин без СД. Кроме того, СД нивелирует половые различия частоты развития ИБС — у женщин с СД ИБС развивается в более ранний возрастной период, чем в целом в популяции. Соответственно и общий риск сердечно-сосудистой смертности у женщин с СД больше в 3-6 раз по сравнению с женщинами без СД [3, 4]. Очевидно, что взаимоотношения между СД и сердечно-сосудистой патологией являются мультифакторной проблемой, тем не менее, усилия по улучшению качества жизни и снижению смертности в этой популяции закономерно направлены в первую очередь на снижение уровня гипергликемии и доминируют в сознании и практике врачей.

Сведения о влиянии сахароснижающей терапии, в частности инсулиновых секретогогов в виде различных производных сульфонилмочевины и инсулиновых сенситайзеров (бигуаниды), на сердечно-сосудистую патологию, и особенно на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз при СД2, противоречивы. Притом что инсулинотерапия считается стандартом для контроля гликемии в условиях высокой ИР, использование инсулина не всегда благоприятно для пациентов с сердечно-сосудистой патологией из-за возможного развития гипогликемических состояний [1, 12, 15]. Женщины старшего возраста, страдающие СД2, уязвимы по прогрессированию и прогнозу сердечно-сосудистой патологии, следовательно, поиск оптимальной сахароснижающей терапии для этой категории пациентов является актуальным.

**Целью работы** являлась оценка долгосрочных возможностей коррекции диастолической дисфункции и структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у пациентов с СД2 при использовании в составе комплексной многофакторной терапии различных сахароснижающих препаратов.

#### Материал и методы

После получения информированного согласия провели открытое проспективное исследование, в которое включены 222 женщины старше 55 лет с избыточным весом либо ожирением по абдоминальному типу (АО): 182 пациентки с СД2 и АГ (основная группа) и 40 женщин с АО без СД2 и АГ (группа контроля). Диагноз и степень тяжести СД2 установлены в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ (1999) [1]. У большинства пациенток длительность СД2 была более 3-5 лет (7[4;14] [Ме[Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>] лет), средняя степень тяжести заболева-

ния выявлена у 48% (n=88), тяжелая — у 52% (n=94) больных. В начале исследования исключили пациентов с выраженными нарушениями функции щитовидной железы, острым инфарктом миокарда на момент исследования, тяжелым течением ХОБЛ, циррозом печени. При анализе амбулаторных карт выявлено, что у всех пациенток основной группы декомпенсация СД2 определялась более 1 года. Методом случайных чисел пациентки с СД2 рандомизированы на 4 группы с различными вариантами сахароснижающей терапии (ССТ): 1-я группа (n=46) — назначен метформин (Сиофор, 1,5-2,5 г/сутки; «Berlin-Chemie AG/Menarini Group», Германия) (М); 2-я группа (n=47) — использовали комбинацию метформина (Сиофор, 1,5-2,5 г/сутки) и гликлазида МВ (диабетон МВ, 30-90 мг/сут; «Les Laboratoires Servier», Франция) (М+Г); 3-я группа (n=44) — назначена комбинированная терапия метформин (Сиофор, 1,5-2,5 г/сутки) и инсулином пролонгированного действия (инсулин протафан НМ, 0,2-0,4 ЕД/кг веса/сутки; Novo Nordisk, Дания) (М+И); 4-я группа (n=45) — назначен инсулин (инсулин пролонгированного действия (протафан НМ 0,2-0,4 ЕД/кг/сутки) дважды в день (2/3 суточной дозы перед завтраком и 1/3 — перед сном) и инъекции инсулина короткого действия (актрапид НМ, Novo Nordisk) перед основными приемами пищи с учетом потребляемых хлебных единиц (И). Пациентки были сопоставимы по возрасту, длительности и степени тяжести СД2 (таблица 1); стандартизованы по антигипертензивной, гиполипидемической терапии и терапии ИБС. Назначали антигипертензивную терапию с обязательным использованием ингибиторов АПФ (ИААПФ) (нолипрел-форте; Les Laboratoires Servier); гиполипидемическую терапию — аторвастатин (аторис, 20 мг/сут; KRKA, Словения). Определяли антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), окружность талии (ОТ, см). При измерении клинического АД и по данным самоконтроля оценивали систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) [5]. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови оценивали глюкозооксидазным методом (ммоль/л); гликозилированный гемоглобин (HbA1c, %) иммунотурбидиметрическим методом; уровень инсулина (мкМЕ/мл) определяли натошак иммунохемилюминесцентным методом. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА IRIindex) по уровню инсулина (мкМЕ/мл) и глюкозы (ммоль/л); НОМА IRIindex более 2,77 оценивали как инсулинорезистентность (ИР) [6, 7]. Общий холестерин (ОХ, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности определяли стандартным ферментативным методом [1]. Экскрецию альбумина с мочой за сутки выявляли иммунотурбидиметрическим методом. При эхокардиографии определяли: конечно-диастолический размер левого предсердия (ЛП) и конечно-диастолический размер левого желудочка, толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) [8]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, гр) определяли по формуле Devereux R., Reichek N. (1977); индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, гр/м<sup>2</sup>): отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Devereux R., 1984); индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, мм): отношение суммы толщины ЗСЛЖ и МЖП к КДР ЛЖ. Оценивали измененную геометрическую модель ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГМ ЛЖ) — ИММЛЖ для женщин более 110 г/м<sup>2</sup> (ЕОК, ЕОГ 2004), ОТС ЛЖ более 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45; концентрическое ремоделирование — ИММЛЖ менее 110 г/м<sup>2</sup>, ОТС ЛЖ более 0,45 [9]. Для оценки диастолической функции ЛЖ исследовали трансмитральный диастолический поток: соотношение пика быстрого диастолического наполнения ЛЖ (VE, м/сек) к пика активного предсердного наполнения (VA, м/сек) — VE/VA или E/A,

Таблица 1  
Сравнительная характеристика исходных показателей у пациенток с СД2

Показатель	1-я группа (М) (n=46)	2-я группа (М+Г) (n=47)	3-я группа (М+И) (n=44)	4-я группа (И) (n=45)	Р
Возраст, лет (М±σ)	59,4±9,2	62,3±8,5	61,4±8,0	61,1±8,5	0,43 #
Длительность СД2, лет (Ме[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ])	7 [3;14]	7 [3,5;12,5]	8 [6;13]	9 [4;15]	0,31 ♦
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (М±σ)	32,8±6,4	32,1±4,6	32,3±5,7	31,1±7,6	0,64 #
ОТ, см (М±σ)	106,6±13,6	106,1±10,3	105,5±11,6	101,6±16,6	0,19 #
НbA1c, % (М±σ)	10,4±1,6	10,6±1,8	10,8±1,6	11,03±1,9	0,28 #
САД, мм рт.ст. (М±σ)	155±19,8	164±24,4	161±22,1	161±23,2	0,34 #
ДАД, мм рт.ст. (М±σ)	93,8±8,2	93,7±9,8	93,2±8,5	94,9±8,3	0,84 #
Альбуминурия, мг/сут. (Ме[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ])	20 [16;120]	56 [15;123]	55 [16;180]	78 [18;386]	0,24 ♦
Холестерин, ммоль/л (М±σ)	6,3±1,4	6,65±1,4	6,3±1,4	6,5±1,6	0,49 #
НОМА IR (М±σ)	6,3±1,81	5,8±1,82	6,4±1,67	6,2±1,84	0,39 #

Примечание:

# — показатель получен при дисперсионном анализе (метод используется для сравнения параметрических показателей более чем двух групп для выявления межгрупповых различий)

♦ — показатель получен при помощи критерия Крускал — Уоллиса (метод используется для сравнения непараметрических показателей более чем двух групп для выявления межгрупповых различий)

время замедления пика быстрого наполнения (deceleration time) (ДТЕ, мс), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ, мс). Для дифференциации нормального и псевдонормального трансмитрального кровотока исследовали кровоток в легочных венах. Оценивали конечное диастолическое давление в ЛЖ (КДД ЛЖ, мм рт.ст.) по формуле:  $1,06+15,15 \times (VTiA/VTiE)$  (Stork Th.K. et al, 1989). Определяли показатель жесткости ЛЖ как отношение КДО ЛЖ к КДД ЛЖ (КДО ЛЖ/КДД ЛЖ). Признаками нарушения релаксации ЛЖ считали отношение E/A менее 1, ВИРЛЖ более 100 мс, ДТЕ более 220 мс, согласно критериям ВНОК и Европейского общества кардиологов (HFA-Echo-ESC) [10, 11, 12]. Для сравнительной оценки исходных эхокардиографических показателей отобраны 40 женщин без СД2 и АГ (средний возраст 60,2±9,53 лет, p=0,89 в сравнении с пациентками с СД2; ИМТ 30,7±5,1 кг/м<sup>2</sup>, p=0,76; ОТ 106,6±5,8 см, p=0,28; САД 120,9±8,8 мм рт.ст., p<0,001; ДАД 73,9±5,9 мм рт.ст., p<0,001, ОХ 5,15±0,78, p<0,001). Эффективность терапии оценивали в течение 12 месяцев. Исследование проводили в 2004-2007 годы. В 2011 году (через 5 лет) изучили частоту возникновения кардиоваскулярных событий и смертности за 5 летний период у пациенток с СД2, получавших в течение 1 года перечисленную антигипертензивную, гиполипидемическую и сахароснижающую терапию.

#### Статистическая обработка

Результаты описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, представлены в виде (М±σ), где М — выборочная средняя величина, σ — выборочное стандартное отклонение; при отличии распределения от нормального — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], где Ме — медиана; Q<sub>1</sub>-1 (25%) квартиль; Q<sub>3</sub>-3 (75%) квартиль). Для сравнения показателей через 12 месяцев лечения по отношению к исходным использовали парный t-критерий Стьюдента (или его непараметрический аналог критерий Уилкоксона). Для множественного сравнения между группами применяли дисперсионный анализ (или его

аналог критерий Крускал-Уоллиса) — метод позволяет определить наличие различий в более чем 2 группах; в том случае когда различия установлены (p<0,05) применяли в последующем критерий Стьюдента с поправкой Бонфферрони или Ньюмана — Кейлса для того чтобы установить какие именно группы различаются между собой. Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали хи-квадрат (χ<sup>2</sup>); для оценки силы взаимосвязи параметров для порядковых величин — корреляционный анализ Спирмена (r<sub>s</sub>). Статистически значимыми считали различия при p<0,05 [13, 14].

#### Результаты

Перед началом различных вариантов терапии провели сравнительный анализ основных исходных показателей в группах (таблица 1), кроме того сравнили ЭХОКГ показатели пациенток с СД2 с группой контроля (таблица 2). Исходные показатели в группах перед началом терапии не различались (p>0,05): отмечены неудовлетворительная компенсация СД2, повышение ИР, нарушения липидного спектра на фоне отсутствия контроля АГ (таблица 1). В сравнении с группой контроля у пациенток с СД2 выявлены дилатация ЛП, увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, увеличение ОТС ЛЖ на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ и нарушении диастолической функции (более 90% в группах с СД2) (таблица 2). У пациенток с СД2 установлено преобладание КГМ ЛЖ (p<0,05 в сравнении с группой контроля). При проведении корреляционного анализа у пациенток с СД2 установлена связь ММЛЖ с МАУ (r=0,61, p<0,001), с ОТ (r=0,62, p<0,001), с ИР (r=0,52, p<0,001), с САД (r=0,42, p<0,001), длительностью СД2 (r=0,42, p<0,05), с НbA1c (r=0,34, p<0,001). Выявлено, что основной показатель диастолической дисфункции ЛЖ — соотношение E/A — имеет отрицательную корреляционную связь с длительностью АГ (r= - 0,58, p<0,001) и СД2 (r= - 0,38, p<0,05), с МАУ (r= - 0,42, p<0,001), с выраженностью ИР (r= - 0,39, p<0,05).

Через 12 месяцев использования в составе комплексного (антигипертензивного, гиполипидемического) лечения различ-

Таблица 2.

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей миокарда у пациенток с СД2 и в группе контроля (M±σ)

Показатель	Группа контроля (n=40)	1-я группа (M) (n=46)	2-я группа (M+Г) (n=47)	3-я группа (M+И) (n=44)	4-я группа (И) (n=45)	p
ММЛЖ, г	129,7±22,32	234,6±77,1*	231,8±62,9*	244,3±75,3*	228,7±47,8*	<0,0001#
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,6±13,4	128,9±41,8*	126,5±31,9*	133,8±36,1*	130,1±26,5*	<0,0001#
ОТС ЛЖ	0,42±0,05	0,51±0,09*	0,51±0,07*	0,51±0,07*	0,51±0,11*	<0,0001#
ФВ, %	69,4±4,32	65,2±5,72*	64,9±6,81*	62,5±7,65*	63,7±5,74*	0,19#
Е/А	1,22±0,08	0,72±0,14*	0,81±0,23*	0,73±0,19*	0,78±0,21*	<0,0001#
ДТЕ, мс	198±20,3	209,9±35,7	212,8±55,9	201,0±67,7	225,1±59,3	0,111#
ВИРЛЖ, мс	72,8±12,3	88,3±20,56*	84,9±25,8*	92,7±25,2*	90,5±21,3*	<0,0001#
Жесткость ЛЖ (КДО/КДД)	6,95±0,9	8,3±2,4*	8,3±2,3*	9±2,6*	9,1±1,6*	<0,0001#
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	2 (5%)	44 (96%) <sup>  </sup>	43 (93%) <sup>  </sup>	42 (96%) <sup>  </sup>	42 (93%) <sup>  </sup>	χ <sup>2</sup> =155,1; p<0,0001
Нормальная геометрия ЛЖ, абс. (%)	38 (95%)	5 (11%) <sup>  </sup>	4 (8,5%) <sup>  </sup>	3 (7%) <sup>  </sup>	4 (9%) <sup>  </sup>	χ <sup>2</sup> =132,6; p<0,0001
КГМ ЛЖ, абс. (%)	0	23 (50%) <sup>  </sup>	24 (51%) <sup>  </sup>	22 (50%) <sup>  </sup>	23 (51%) <sup>  </sup>	χ <sup>2</sup> =34,5; p<0,0001
КРМ ЛЖ, абс. (%)	2 (5%)	10 (22%) <sup>  </sup>	13 (28%) <sup>  </sup>	11 (25%) <sup>  </sup>	10 (22%) <sup>  </sup>	χ <sup>2</sup> =7,97; p=0,092
ЭГМ ЛЖ, абс. (%)	0	8 (18%) <sup>  </sup>	6 (13%) <sup>  </sup>	8 (18%) <sup>  </sup>	8 (18%) <sup>  </sup>	χ <sup>2</sup> =8,38; p=0,07

Примечание:

# — показатель получен путем дисперсионного анализа (сравнение показателей более чем двух групп); \* — p<0,05 в сравнении с группой контроля при использовании критерия Стьюдента с поправкой для множественных сравнений; || — p<0,05 в сравнении с группой контроля при использовании критерия хи-квадрат

ных вариантов ССТ целевых уровней по всем показателям «гликемической триады» (тощаковая, постприандиальная гликемия, HbA1c) достигли: 17% пациенток 1-й группы (M), 34% 2-й группы (M+Г) (p=0,002 в сравнении с 4-й группой), 20% 3-й группы (M+И) и 7% 4-й группы (И). В начале исследования значения индекса НОМА IR превышали нормальные показатели более чем в 2 раза во всех группах (таблица 1). Нормализация показателя НОМА IR (<2,77) через 12 месяцев лечения отмечена у большинства пациенток 1-й (M) и 2-й (M+Г) групп и лишь снижение этого показателя в 3-й (M+И) и 4-й (И) группах. В 4-й (И) группе за 12 месяцев лечения увеличились ИМТ и ОТ. У пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп, получающих терапию метформин, выявлена большая эффективность достижения целевых показателей липидного спектра в сравнении с 4-й группой (И) (87, 85, 86 и 60% в соответствующих группах, χ<sup>2</sup>=14,3; 0,003). Целевой уровень АД (менее 130/80 мм рт. ст.) через 12 месяцев лечения достигнут у 70% пациенток 1-й группы, у 64% 2-й группы, у 66% 3-й группы, у 49% 4-й группы (χ<sup>2</sup>=4,75, p=0,25 между группами). Улучшение метаболических показателей, редукция ИР, снижение АД, сопровождались уменьшением альбуминурии во всех группах.

При сравнительном исследовании динамики структурно-функциональных показателей миокарда за 12 месяцев лечения (Δ%) во 2-й группе (M+Г) отмечено максимальное уменьшение ММЛЖ (на 16±3,2%, p<0,05 в сравнении с 1-й, 3-й и 4-й группами) и ИММЛЖ (на 13,2±3,5%, p<0,05 в сравнении с 4-й группой). Уменьшение ОТС ЛЖ в динамике наиболее выражено в 1-й

(M) (на 9,4±2,11%, p<0,05 в сравнении с 3-й и 4-й группами) и во 2-й группах (M+Г) (на 8,3±1,87%, p<0,05 в сравнении с 3-й и 4-й группами) (таблица 3). Уменьшение распространенности диастолической дисфункции отмечено в группах с использованием метформина: в 1-й группе на 35% (p<0,05 в сравнении с 4-й группой), во 2-й — на 38% (p<0,05 в сравнении с 1-й и 4-й группами), в 3-й — на 39% (p<0,05 в сравнении с 1-й и 4-й группами), в 4-й — лишь на 9% (p<0,05 в сравнении с 1-й, 2-й и 3-й группами). Наиболее позитивное изменение структурно-функциональных показателей ЛЖ в динамике отмечено при использовании комбинации метформина с гликлазидом МВ (2-я группа) в сравнении с другими группами: уменьшилась масса миокарда ЛЖ, уменьшились размеры левых отделов сердца, что в целом свидетельствует о процессе обратного ремоделирования миокарда ЛЖ. Меньшая динамика (Δ%) структурно-функциональных показателей ЛЖ отмечена в 4-й группе (И) (таблица 3). У пациенток с СД2 оценили частоту возникновения кардиоваскулярных событий и смертности за 5-ти летний период после проведения исследования (период свободной терапии). Макрососудистые события (ОНМК, ОИМ, гемодинамически значимые стенозы артерий нижних конечностей) зарегистрированы у 22% пациенток 1-й группы, 28% — 2-й, 39% — 3-й и 49% — 4-й групп (χ<sup>2</sup>=8,76; p=0,042; p<0,05 между 1-4, 2-4). Прогрессирование ретинопатии — 2,2% пациентов 1-й группы, 4,3% — 2-й, 9,1% — 3-й и 11,1% — 4-й группы (χ<sup>2</sup>=3,63; p=0,38). В 1-й группе (M) не умерло ни одного пациента, во 2-й (M+Г) — 1 (2%) пациент вследствие ОНМК,



Таблица 3.

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда у пациенток с СД2 через 12 месяцев использования различных вариантов сахароснижающей терапии ( $\Delta\%$ ,  $M \pm \sigma$ )

Показатель	1-я группа (М) (n=46)	2-я группа (М+Г) (n=47)	3-я группа (М+И) (n=44)	4-я группа (И) (n=45)	Р
КДРЛП, мм	- 5,4±1,45	- 7,9±2,11	- 5,1±1,98	- 4,2±1,97	<0,001# Между 2 -1; 2- 3; 2- 4; 1 - 4
КДР ЛЖ, мм	- 5,73±1,78	- 8,04±2,21	- 4,21±1,76	- 4,13±1,45	<0,001# Между 2 - 1; 2 - 3; 2 - 4; 1- 2; 1- 3; 1 - 4
ММЛЖ, гр	- 13,4±2,87	- 16,0±3,2	- 11,8±2,45	- 11,8±2,31	<0,001# Между 2 -1; 2- 3; 2- 4;
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	- 11,8±3,12	- 13,2±3,45	- 11,9±2,87	- 11,4±2,56	0,026# Между 2 - 4
Жесткость ЛЖ (КДО/КДД)	- 17,9±4,32	- 20,3±4,54	- 21±4,65	- 13,3±4,7	<0,001# Между 1-4; 2-4; 3-4

Примечание:

# — показатель получен путем дисперсионного анализа (сравнение показателей более чем двух групп) с последующим использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони или Ньюмана — Кейлса для множественных сравнений и выявления различий групп между собой

в 3-й (М+И) — 4 (9%) пациента (в том числе вследствие кардиоваскулярных событий — 3, онкопатологии — 1), в 4-й группе (И) умерло 10 (22%) пациентов (кардиоваскулярные события — 7, онкопатология — 1, сепсис — 2) ( $\chi^2=17,32$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,05$  между 1-4, 2-4).

### Обсуждение

Таким образом, у обследованных пациенток с СД2 в сравнении с больными без СД2 выявлены традиционные маркеры риска и прогрессирования ССЗ — гипергликемия, дислипидемия, не контролируемая АГ, преобладание КГМ ЛЖ и диастолической дисфункции. Гипергликемия у больных СД2 провоцирует эндотелиальную дисфункцию и галопирующее развитие атеросклероза и, соответственно, является важным фактором и в развитии, и в прогрессировании сосудистых осложнений. Жесткий контроль этого фактора рассматривается как закономерная мера профилактики развития и прогрессирования сосудистых осложнений [1, 2]. У пациенток с СД2 выявлено, что чем больше длительность АГ и СД2, больше суточная МАУ, соответствующая эндотелиальной дисфункции, больше ИР, тем меньше Е/А и, соответственно, больше диастолическая дисфункция. В последнее десятилетие установлено, что диастолическая дисфункция является ранним (и нередко бессимптомным) признаком диабетической кардиомиопатии. В настоящее время участие метаболических нарушений, свойственных СД (гипергликемия, дислипидемия), в развитии диастолической дисфункции ЛЖ не подвергается сомнению. Диастолическая дисфункция ЛЖ среди больных СД2 без ИБС, АГ или других болезней сердца встречается, по данным разных авторов, у двух третей пациентов [11, 12, 16, 17]. В повседневной клинической практике врачи редко сталкиваются с СД2 без сопутствующей АГ, которая является фактором развития ремоделирования миокарда. Различные варианты ГМЛЖ установлены у 89-93% исследованных нами пациенток с СД2. Обращает на себя внимание тот факт, что выраженность и основных параметров ГМЛЖ, и диастолической дисфункции зависят от показателей, отражающих эндотелиальную дисфункцию, — МАУ; основного звена патогенеза СД2 — ИР; увеличения длительности СД2

и АГ. В Фремингемском исследовании показано, что у женщин с различной степенью нарушений углеводного обмена ИР является фактором, ассоциированным с увеличением ММЛЖ [17], данный факт подтвержден и в нашем исследовании. Доказано, что относительная гиперинсулинемия при высокой ИР, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда ЛЖ за счет того, что инсулин в условиях ИР стимулирует пролиферативные факторы и фиброз кардиомиоцитов [17].

В недавно завершеном скандинавском исследовании DADD (Diabetes mellitus and diastolic dysfunction) у больных СД2 при строгом контроле гликемии, обеспечиваемом введением инсулина, несмотря на снижение HbA1c, снижения диастолической дисфункции не выявлено. Причина в отсутствии коррекции ИР с последующим развитием относительной гиперинсулинемии, а также недооценке других факторов (нарушения липидного обмена, АГ, дисфункция эндотелия), влияющих на развитие и закрепление изменений миокарда [12]. Консенсус ведущих диабетологов США (ADA) и Европы (EASD) фокусирует внимание специалистов на необходимости усиления мероприятий по коррекции ИР, при этом препаратом первого выбора представляется метформин [15, 18, 19]. Метформин, являясь сенситайзером, ускоряет утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями и уменьшает продукцию глюкозы печенью, следовательно, снижает ИР. При этом метформин не стимулирует секрецию инсулина, а именно этого эффекта, очевидно, оказалось недостаточно для наблюдаемых пациенток со средней длительностью СД2 7-9 лет и декомпенсацией диабета более года. Очевидно, по этому при добавлении гликлазида МВ к терапии метформином достигнуты благоприятные метаболические показатели и позитивное влияние на структурно-функциональные показатели миокарда. Уменьшение ГМЛЖ под влиянием антигипертензивной терапии не вызывает сомнения, при этом большее влияние на ремоделирование миокарда отмечено при дополнительном использовании инсулинового сенситайзера (метформин) и инсулинового секретотога с выраженным антиоксидантным эффектом (гликлазид МВ) (2-я группа). Уменьшение ГМЛЖ на фоне применения гликлазида

МВ продемонстрировано в небольшом исследовании Pan N. (2006 г), что объясняется снижением маркеров окислительного стресса при приеме данного препарата [20].

Следовательно, снижение ИР при использовании метформина в 1-й, 2-й и 3-й группах, на фоне нормализации углеводного и липидного обменов, снижения АД, уменьшения эндотелиальной дисфункции (снижение МАУ), позволяет разорвать порочный круг, возникающий при длительной декомпенсации СД2, купировать феномены «глюкозотоксичности» и «липотоксичности». Эффективное влияние на гипергликемию при использовании комбинации гликлазида МВ и метформина (2-я группа) в составе комплексной многофакторной терапии в течение 1 года позволило не только значительно улучшить метаболические показатели, снизить АД, но и способствовать обратному ремоделированию миокарда в динамике с улучшением диастолической функции сердца. Так, уменьшение распространенности КГМ ЛЖ отмечено только во 2-й группе (М+Г). Следует отметить, что учитывая гетерогенность СД2, наиболее позитивный лечебный эффект при этом заболевании все же достигается при использовании комплексной многофакторной терапии с учетом возможной коррекции и инсулиновой недостаточности, и ИР. Так, при оценке отсроченных последствий терапии наилучшие результаты отмечены в группе метформина и при его комбинации с гликлазидом МВ.

#### Заключение

Уменьшение диастолической дисфункции и жесткости миокарда ЛЖ на фоне улучшения метаболических показателей и снижения АД достигается при длительном применении монотерапии метформина либо в составе комбинированной терапии у женщин с декомпенсированным СД2, АГ и абдоминальным ожирением. Дополнительные преимущества имеет длительное использование метформина в комбинации с гликлазидом МВ, способствуя уменьшению гипертрофии миокарда ЛЖ на фоне более эффективного контроля гликемии. При использовании метформина в монотерапии и при его комбинации с гликлазидом МВ происходит снижение прогрессирования сердечно-сосудистой патологии в отдаленном периоде наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. — Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг; 2003; 455 с.
2. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: Медицинское информационное агентство; 2009; 496 с.
3. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-131.
4. Gouni-Bertold I., Bertold H.K., Mantzoros C. et al. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1389-1391.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (издание второе). — М.: Медиа сфера, 2006.
6. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. — М.: Media Medica 2004: 47-49.
7. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and Abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — М.: Мир, 1993.
9. Ganau A., Devereux R., Roman M.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Am. Coll. Cardiol* 1992; 19: 1550-1558.
10. Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure? A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2539-2550.
11. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic Cardiomyopathy. *J. Am. Cardiol.* 2006; 48: 1548-1551.
12. Heerebek L. van, Paulus W.J. The dialogue between diabetes and diastole. *European J. of Heart Failure* 2009; 11 (1): 3-5.
13. Власов В.В. Эпидемиология. М: ГЭОТАР-мед; 2004; 222 с.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с англ. — М.: Практика, 1999; 47-75, 294-312 с.
15. Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. Сердечно-сосудистые последствия современного алгоритма сахароснижающей терапии: «Флорентийская гипотеза». — Сахарный диабет, 2010; 4: 30-37.
16. Аметов А.С., Сокарева Е.В., Гиляревский С.Р. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа. — Сахарный диабет, 2008; 1: 40-44.
17. Fang Z., Prins J., Marwick T. Diabetic Cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* (by The Endocrine Society) 2004; 25 (4): 543-567.
18. Campbell IW. Metformin — life begins at 50: a symposium of the 43<sup>rd</sup> annual meeting of the European Association for the study of diabetes. *British Journal of diabetes & Vascular disease* 2007; 7: 247-252.
19. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29 (8): 1963-1972.
20. Pan N.H., Lee T.M., Lin M.S. et al. Association of gliclazide and left ventricular mass in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2006; 74: 121-128.

## ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848