

УДК 616.379-008.64:616.13/16-08

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© 2004 г. С.С. Саркисян, А.А. Кастанаян, С.В. Воробьев, Н.Ю. Неласов

The study findings show that in 2 type diabetes mellitus the progress of left ventricle hypertrophy and diastolic dysfunction is in a close relationship with the decrease in capacity for endothelium dependent vascular dilatation.

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) представляет собой распространенное хроническое заболевание, осложняющееся поражениями сосудистой системы, которые классифицируют как микроваскулярные и макроваскулярные. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД-2.

По вопросу оценки функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) при диабетическом сердце в современной литературе нет единого мнения. Некоторые исследователи [1, 2] считают характерным раннее снижение фракции изгнания, внутреннего размера полости левого желудочка и скорости укорочения волокон миокарда, другие [3, 4] полагают, что систолическая и диастолическая функции (ДФ) ЛЖ могут ухудшаться только при продолжительном течении СД-2. Наряду с сообщениями о гипертрофии миокарда у больных СД-2 [5, 6], высказывалось мнение об уменьшении массы миокарда при декомпенсации диабета и восстановлении ее под влиянием нормализации метаболизма [7, 8]. Взаимосвязь патологических изменений при СД-2 с часто сочетающимися с ним ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) еще больше затрудняет выявление типичных для СД-2 функциональных расстройств миокарда.

Целью настоящего исследования явилось определение значимости эндотелиальной дисфункции в развитии морфофункциональных нарушений ЛЖ у больных с различной степенью тяжести СД-2.

Материалы и методы

Обследовано 73 пациента с СД-2. На момент обследования от 73,3 до 81,5 % пациентов находились в стадии декомпенсации. В соответствии с задачами исследования все больные были разделены на 3 группы по степени тяжести заболевания, согласно рекомендациям Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2002 г.). В I группу вошли 15 человек с легким течением диабета (средний возраст $52 \pm 1,4$ года); во II – 27 человек с сахарным диабетом средней степени тяжести (средний возраст $56 \pm 1,6$ лет); в III – 31 человек с тяжелым течением заболевания (средний возраст $62 \pm 2,2$

года). В контрольную группу вошли 20 человек без нарушений углеводного обмена (средний возраст $53 \pm 1,1$ года).

Длительность течения СД-2 у большинства больных I группы была менее 1 года, во II – у 48,1 % обследованных стаж заболевания составил от 1 до 5 лет, в III группе у 80,6 % – от 6 до 20 лет. АГ была выявлена у 4 человек из I группы (26,7 %), у 11 (40,7) из II – и у 23 (74,2) из III группы. Диабетическая ретинопатия в I группе не обнаружена ни у одного пациента, во II – у 23 человек (85,2 %) имела ретинопатия I степени, в III группе выявлена диабетическая ретинопатия всех трех степеней. Диабетическая нефропатия выявлена только в III группе пациентов с СД-2. Диабетическая полинейропатия присутствовала у более чем 80 % больных II и III групп, ангиопатия нижних конечностей – у 19,35 % больных III группы.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом сканере «Sigma 44» (Франция) датчиком 3,5 МГц с использованием одно-, двумерного, доплеровского и цветного доплеровского режимов. Расчет вычисляемых показателей производился с помощью стандартных кардиологических программ ультразвукового аппарата.

Измерялись следующие морфометрические параметры: конечный диастолический размер ЛЖ – КДР ЛЖ, мм; конечный систолический размер ЛЖ – КСР ЛЖ, мм; толщина межжелудочковой перегородки – МЖП, мм; толщина задней стенки ЛЖ – ЗСЛЖ, мм; массу миокарда ЛЖ – ММ, г – рассчитывали по формуле Devereux R.B. [9]; диаметр левого предсердия – ЛП, мм. Определяли следующие индексированные показатели: относительную толщину стенки ОТС ЛЖ = (МЖП+ЗСЛЖ)/КДР ЛЖ; индекс массы миокарда – ИММ = ММ/Стела, $г/м^2$. Критерием развития гипертрофии миокарда служило увеличение индекса массы миокарда более $125 г/м^2$ для мужчин и более $110 г/м^2$ для женщин [10, 11].

Для количественной оценки параметров, характеризующих ДФ ЛЖ, проводилось исследование трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме. Исследовали следующие показатели: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ – $V_{max E}$, м/с; скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ – $V_{max A}$, м/с; соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости позднего диастолического наполнения – E/A , ед; время изоволюмического расслабления ЛЖ – IRT, с; время замедления кровотока раннего диастолического наполнения – DT, с. Показателями диастолической дисфункции ЛЖ «гипертрофического» типа считали увеличение IRT > 0,07 с, уменьшение E и снижение соотношения $E/A < 1,0$. Диастолическую дисфункцию считали «псевдонормальной» при IRT < 0,06 с и увеличении E/A от 1,2 до 2,0.

Для количественной оценки систолической функции определяли значения фракции укорочения – ФУ, %; фракции выброса – ФВ, % и ударного объема – УО, мл.

Оценка эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и независимой (ЭНВД) вазодилатации плечевой артерии проводилась с помощью проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином [12].

Для определения эластичности и растяжимости магистральных артерий определяли скорость пульсовой волны (СПВ) с помощью ультразвукового датчика. Расстояние D , пройденное пульсовой волной, измеряли по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная СПВ (КФ СПВ) – от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области; каротидно-радиальная СПВ (КР СПВ) – от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Определяли время t , за которое пульсовая волна проходит эти расстояния. СПВ определяли как отношение D/t .

Для измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сканировали дистальную часть (10–20 мм) правой сонной артерии в продольном сечении. Измерения проводились трижды в различных сердечных циклах, значения усреднялись. Нормальным значением толщины комплекса интима-медиа считали значение ТИМ менее 1 мм.

Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «Human endothelin-1» фирмы DRG International, Inc (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Excel 8,0. Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний диаметр ПА у всех пациентов с СД-2 был достоверно выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена, однако не было найдено достоверных различий в диаметре ПА среди пациентов с различной степенью тяжести СД-2. Линейная скорость кровотока у всех обследованных лиц достоверно не отличалась как при сравнении с контролем, так и между пациентами с СД-2 (табл. 1).

При проведении пробы с реактивной гиперемией в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе на $134,2 \pm 7,0$ % диаметр ПА увеличился на $9,58 \pm 0,5$ %. У больных I группы скорость кровотока, вызванная реактивной гиперемией, составила $154,2 \pm 5,3$ %, что статистически не отличалось от значения, зарегистрированного в контрольной группе. Диаметр ПА при этом увеличился на $11,6 \pm 1,2$ %. Во II группе скорость кровотока во время реактивной гиперемии составила $152,4 \pm 5,3$ %. При этом ПЗВД равнялась

$7,7 \pm 0,54$ %. В III группе пациентов скорость кровотока возросла на $179,4 \pm 4,5$ %, в то время как ПЗВД – на $6,8 \pm 0,37$.

Таблица 1

Результаты исследования состояния эндотелиальной функции и уровня эндотелина-1 в зависимости от степени тяжести СД-2, (M ± m)

Показатель	Исследованная группа			
	Контроль n = 20	I n = 15	II n = 27	III n = 31
Исходный диаметр ПА, мм	3,8±0,09	4,17±0,09 #	4,11±0,11 #	4,1±0,09 #
Линейная скорость кровотока, см/с	36,0±1,2	35,9±1,1	39,7±1,9	40,3±2,0
Изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии, %	134,2±7,0	154,2±5,3	152,4±5,3	179,4±4,5 # ^ *
ЭЗВД, %	9,58±0,5	11,6±1,2	7,7±0,54 # ^	6,8±0,37 # ^
ЭНВД, %	18,3±1,0	19,0±1,1	17,1±0,4	16,3±0,5
ЭТ-1, пмоль/л	1,98±0,31	3,72±0,39 #	4,31±0,44 #	5,84±0,56 # ^ *

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: # – $p < 0,05$ – по отношению к контрольной группе; ^ – $p < 0,05$ – по отношению к I; * – $p < 0,05$ – по отношению ко II группе.

НГВД достоверно не различалась во всех анализируемых группах.

Таким образом, достоверно большее увеличение скорости кровотока не приводило к соразмерному увеличению диаметра сосуда, что свидетельствует о нарушении регулирующей тонус функции эндотелия у пациентов с тяжелым течением СД-2. При этом выявленная нормальная реакция на нитроглицерин делает маловероятной возможность участия в этой дисфункции гладкомышечных клеток сосудов.

Концентрация ЭТ-1 у лиц без нарушения углеводного обмена составила $1,98 \pm 0,31$ пмоль/л. Во всех группах пациентов с СД-2 значения ЭТ-1 превышали контрольное значение: в I группе в 1,9 раза, во II – в 2,2, а в III группе – в 2,95 (во всех указанных случаях $p < 0,001$). Однако при сравнении данного показателя между группами пациентов с различным течением СД-2 достоверные отличия зарегистрированы лишь у больных с тяжелым течением (III группа).

Показатели эластичности стенок сосудов представлены в табл. 2. КФ СПВ во всех группах больных СД-2 была выше, чем в контроле: в I группе на 36,9 % ($p < 0,001$), во II – на 62,9 ($p < 0,001$), в III – на 73,2 ($p < 0,001$). КФ СПВ, зарегист-

рированная во II группе, превышала значение, полученное у больных СД-2 легкой степени – на 18,9 % ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелой степенью СД-2 КФ СПВ превышала величины, измеренные в I группе на 57,1 % ($p < 0,001$), во II – на 6,4 ($p < 0,001$).

Менее выраженные изменения отмечены нами при анализе величины КР СПВ. Однако и в этом случае величина регистрируемого параметра возрастала с ростом степени тяжести СД-2.

Таблица 2

Каротидно-фemorальная и каротидно-радиальная скорости пульсовой волны в зависимости от степени тяжести СД-2, ($M \pm m$)

Показатель	Исследованная группа			
	Контроль n=20	I n=15	II n=27	III n=31
КФ СПВ, м/с	9,64±0,2	13,2±0,6 #	15,7±0,4 # ^	16,7±0,3 # ^*
КР СПВ, м/с	9,1±0,3	10,09±0,2 #	11,6±0,2 # ^	12,7±0,3 # ^*
ТИМ, мм	0,9±0,02	0,9±0,02	1,1±0,04 # ^	1,2±0,04 # ^

В сравнении с контролем КР СПВ увеличилась в I группе на 10,9 % ($p < 0,05$), во II – на 27,5 ($p < 0,001$), в III – на 39,6 % ($p < 0,001$). У пациентов со средней степенью тяжести СД-2 КР СПВ на 15,0 % превышала значения, полученные в I группе ($p < 0,001$). У больных с СД-2 тяжелой степени КР СПВ была на 25,9 % выше, чем в I группе ($p < 0,001$), и на 9,5 % выше, чем во II группе ($p < 0,001$).

Показатели морфофункционального состояния ЛЖ в зависимости от степени тяжести СД-2 представлены в табл. 3.

КДР ЛЖ у пациентов I группы достоверно не отличался от контроля. Во II группе этот показатель был на 7,8 % ($p < 0,05$) выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. В III группе данный показатель был на 9,0 % выше контрольного ($p < 0,01$). При сравнении КДР ЛЖ в I и III, а также во II и III группах достоверных отличий не обнаружено (табл. 3).

Показатели гипертрофии ЛЖ менялись следующим образом. Толщина МЖП увеличивалась по мере прогрессирования степени тяжести СД-2. По сравнению с контролем этот показатель возрастал в I группе на 8,1 % ($p < 0,05$), во II – на 9,0 ($p < 0,05$), в III – на 17,7 ($p < 0,001$). При сравнении толщины МЖП между группами пациентов с СД-2 достоверных отличий не выявлено. Изменение ЗСЛЖ отмечено лишь у пациентов с тяжелым течением

СД-2 (на 14,3 % выше контроля, $p < 0,01$). Статистических отличий значения ММ у обследованных лиц по сравнению с контролем не обнаружено, за исключением ИММ в III группе, который был выше, чем в контрольной группе на 17,7 % ($p < 0,01$), а в I – на 21,5 ($p < 0,05$).

Таблица 3

Морфофункциональная характеристика левого желудочка в зависимости от степени тяжести СД-2, ($M \pm m$)

Показатель	Исследованная группа			
	Контроль n=20	I n=15	II n=27	III n=31
Морфометрия				
КДР ЛЖ, мм	51,5±1,3	49,2±1,28	55,5±0,9 #	56,1±0,58 #
МЖП, мм	11,1±0,21	12,0±0,34 #	12,1±0,35 #	13,06±0,42 #
ЗСЛЖ, мм	10,1±0,25	10,65±0,32	11,0±0,48	11,54±0,45 #
ОТС ЛЖ	0,41±0,02	0,45±0,02	0,48±0,01#	0,49±0,01 #
ММ, г	246,75±9,6	240,5±12,9	239,5±6,7	256,7±4,8
ИММ, г/м ²	119,4±3,9	115,6±7,1	133,7±7,0	140,5±5,8 # ^
ЛП, мм	38,2±0,9	40,2±0,8	41,0±0,7 #	42,2±0,7 #
Диастолическая функция				
Vmax E, м/с	0,96±0,03	0,93±0,04	0,83±0,03 #	0,77±0,04 # ^
Vmax A, м/с	0,88±0,03	0,84±0,03	0,91±0,02	0,96±0,03 # ^
E/A, ед	1,03±0,01	1,07±0,03	0,95±0,05	0,85±0,04 # ^
IRT, с	0,07±0,003	0,07±0,003	0,08±0,003 # ^	0,09±0,004 # ^
DT, с	0,17±0,003	0,19±0,009 #	0,20±0,01 #	0,24±0,01 # ^*
Систолическая функция				
ФУ, %	35,5±1,3	34,5±1,28	37,5±2,27	38,85±2,7
ФВ, %	63,3±1,1	62,87±1,8	63,5±1,45	65,95±1,28
УО, мл	73,4±2,9	70,26±2,8	66,2±3,9	61,6±2,1 # ^

ОТС ЛЖ у лиц, включенных в I группу, не отличалась от контроля, во II группе данный показатель превышал контрольную величину на 17,0 % ($p < 0,001$), в III – на 19,5 ($p < 0,001$). Между группами больных СД-2 различий показателя не обнаружено.

Таким образом, среди всех обследованных больных СД-2 гипертрофия ЛЖ отмечена в 82,2 % случаев, при этом преобладал концентрический тип гипертрофии (95 %). Основная часть пациентов с легкой степенью СД-2 (73,3 %) не имела гипертрофии ЛЖ. Во II группе концентрическая гипертрофия ЛЖ обнаружена у 92,6 %, а в III – у 90,3 % обследованных. Необходимо

отметить, что у 3 пациентов с тяжелым течением заболевания (9,67 %) отмечен эксцентрический тип гипертрофии.

Диаметр ЛП у пациентов I группы также не отличался от контроля, однако во II и III группах этот показатель был выше контрольного на 7,33 ($p < 0,05$) и на 10,5 % ($p < 0,01$) соответственно. При сравнении диаметра ЛП в группах СД-2 различной степени тяжести статистических отличий не обнаружено.

$V_{\max} E$ уменьшалась параллельно нарастанию степени тяжести СД-2. По сравнению с контролем этот показатель снизился во II группе на 13,54 % ($p < 0,01$). В III группе значение $V_{\max} E$ было на 19,8, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и на 17,2 % меньше ($p < 0,01$), чем в I группе. Между II и III группами по данному показателю достоверных различий не было.

Одновременно отмечено нарастание $V_{\max} A$ параллельно степени тяжести СД-2. Наиболее выраженные изменения этого параметра отмечены в III группе обследованных, где данная величина превышала контрольное значение на 9,1 % ($p < 0,05$), а скорость, зарегистрированную в I группе, – на 14,3 ($p < 0,01$). При сравнении $V_{\max} A$, измеренной в I и III группах, отличий не выявлено.

Изменение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ и обусловило тенденцию к снижению по мере роста тяжести СД-2 основного показателя диастолической функции – соотношения E/A . Высоко достоверное отличие по сравнению с контролем зарегистрировано в III группе, где данный показатель был ниже на 17,5 % ($p < 0,001$). При сопоставлении с I группой E/A у больных III группы было ниже на 20,6 % ($p < 0,001$). При сравнении II и III групп по данному показателю достоверных отличий не обнаружено.

Скорость изоволюмического расслабления (IRT), отражающая активную фазу диастолы, в I группе не отличалась от контроля. Во II группе этот показатель был на 14,3 % выше, чем контрольная величина ($p < 0,05$) и значение, полученные в I группе. IRT, измеренный в III группе, превышал контрольный уровень на 28,6 % ($p < 0,001$) и был больше, чем значение, полученное в I группе на 28,6 % ($p < 0,001$).

Показатель пассивной диастолической растяжимости DT прогрессивно нарастал с увеличением степени тяжести СД-2. Этот параметр при сравнении с контрольной величиной был выше: в I группе на 11,8 % ($p < 0,05$), во II – на 17,6 ($p < 0,01$), в III – на 41,2 ($p < 0,001$). I и II группы статистически не отличались между собой по данному параметру. Значения DT, измеренные у пациентов III группы, превышали таковые в I группе на 26,3 ($p < 0,001$), а во II – на 20,0 % ($p < 0,001$).

Параметры глобальной сократимости ЛЖ во всех группах существенно не отличались друг от друга и от контрольных значений. Тенденция к уменьшению при нарастании степени тяжести СД-2 отмечена лишь при анализе вели-

чины УО, однако достоверное различие зарегистрировано только при сравнении I и III групп ($p < 0,05$).

При анализе показателей транзитного кровотока признаки ДДЛЖ были выявлены у 82,2 % больных СД-2. У большинства пациентов с ДД (96,7 %) она развивалась по гипертрофическому типу. У основной части пациентов с легким течением СД-2 (80 %) не выявлено нарушений диастолической функции. У 96,3 % больных со средней степенью тяжести СД-2 и у 93,5 % больных с тяжелым течением СД-2 преобладающим нарушением ДФ также являлся гипертрофический тип. Однако необходимо отметить, что у двух пациентов, вошедших в III группу, зарегистрирован псевдонормальный тип ДДЛЖ. В работе не обнаружено ни одного случая рестриктивного нарушения диастолической функции у обследованных лиц с СД-2.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что по мере возрастания степени эндотелиальной дисфункции у больных СД-2 нарастает степень диастолической дисфункции ЛЖ.

У лиц с выраженным изменением сосудодвигательной функции замедление активного расслабления ЛЖ проявлялось в основном по I гипертрофическому типу.

Признаки нарушения расслабления сердечной мышцы у пациентов с СД-2 обнаружены при отсутствии значимой систолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Литература

1. Метревели Д.С. и др. // *Терапевт. архив.* 1992. № 10. С. 1–21.
2. Голубятникова Г.А. // *Пробл. эндокринологии.* 1988. № 6. С. 47–51.
3. Park J.W. et al. // *Klin. Wochensch.* 1988. № 17. S. 773–778.
4. Thuesen L. et al. // *Acta med. Scan.* 1988. Vol. 224. № 4. P. 343–348.
5. Коган Б.М., Кузьмишин Л.Е., Соколова Д.А. // *Сов. медицина.* 1985. № 4. С. 76–79.
6. Airaksinen K.E.J. et al. // *Diabetes Care.* 1989. Vol. 12. P. 159–161.
7. Лутвиненко А.Ф. *Функциональная диагностика и некоторые механизмы развития диабетических кардиомиопатий и ангиопатий: Дис. ... д-ра мед. наук.* Киев, 1978.
8. Ивертели В.П. и др. // *Кардиология.* 1984. № 8. С. 30–34.
9. Devereux R.B. // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management / Eds. J. Laragh, B.M. Brenner.* N.Y., 1990. P. 359–377.

10. *Hammond I.W. et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. 1988. Vol. 12. P. 996–1004.
11. *Genau A. et al.* // J. of American College Cardiology. 1992. Vol. 19. P. 1550–1559.
12. *Балахонова Т.В. и др.* // Терапевт. архив. 1998. № 4. С. 15–19.