

Ремоделирование сердца при диабетической нефропатии

В.Л. Баранов, О.А. Нагибович

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме. В работе прослежена определенная закономерность в развитии структурно-функциональных кардиальных нарушений в зависимости от стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 2. При наличии нормоальбуминурии выявляются функциональные изменения со стороны сердца. Присоединение диабетической нефропатии усиливает эти изменения: нарушения минимальны при микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии и максимально выражены при появлении протеинурии. При наличии диабетической нефропатии артериальная гипертензия в большей степени, чем гипергликемия, определяет характер ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом типа 2.

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

Cardiac remodeling in diabetic nephropathy

V.L. Baranov, O.A. Nagibovich

Summary. The paper shows a certain regularity in the development of cardiac structural and functional disorders in relation to the stage of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiac functional changes are detected in normoalbuminuria. A concomitance of diabetic nephropathy enhances these changes: the disorders are minimal in the microalbuminuric phase of diabetic nephropathy and maximal when proteinuria appears. In diabetic nephropathy, arterial hypertension determines the pattern of left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus to a greater extent than does hyperglycemia.

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

Поражение почек при сахарном диабете (СД) типа 2 развивается у 30–60% больных [1]. В 5–10% случаев диабетическая нефропатия (ДН) заканчивается терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) [2], которая в структуре смертности больных СД типа 2 составляет 1,5–3% [3]. Самый ранний маркер поражения почек при СД – микроальбуминурия (МАУ). Обнаружение МАУ при СД типа 2 является не только предвестником клинической стадии ДН, но свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистой патологии. Какое из этих поражений будет доминировать у конкретного больного – неизвестно. Все стадии ДН ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией [4, 5]. ДН приводит к 5–8-кратному увеличению смертности этих больных, по сравнению с лицами без СД и ДН [6, 7]. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться ведущей причиной, приводящей к летальному исходу больных СД типа 2, не доживших до ТСПН [3]. Глубинные механизмы, обуславливающие факт сочетанного повреждения сердца и почек, до конца не изучены [1, 8].

Цель исследования – определить структурно-функциональные особенности сердца у больных сахарным СД 2, имеющих различные стадии ДН, а также оценить роль артериальной гипертензии и гипергликемии в процессе ремоделирования левого желудочка в зависимости от наличия поражения почек.

Материалы и методы

Обследованы 57 больных в возрасте от 47 до 74 лет, проходивших стационарное лечение в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии. Пациенты были распределены на три группы. В 1-ю группу вошли 25 больных (10 мужчин и 15 женщин) в возрасте 57,3±1,6 года с продолжительностью СД 8,6±1,4 года, у которых определялась нормоальбуминурия (НАУ). Они составили контрольную группу. Во 2-ю – 20 пациентов (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте 58,0±2,7 года с продолжительностью СД 9,9±2,1 года, у которых определялась МАУ. 3-ю группу составили 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте 61,1±2,6 года с продолжительностью СД 15,4±2,5 года, у которых в моче определялась протеинурия (ПУ). Больные, имевшие инфекцию мочевыводящих путей, исключались из исследования. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, состоянию углеводного и липидного обмена, имели артериальную гипертензию. Активных жалоб на боли, сердцебиения, перебои в работе сердца больные не предъявляли. Краткая клинко-лабораторная характеристика обследованных групп больных представлена в табл. 1, 2.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели больных СД типа 2, включенных в исследование (М±m)

Показатель	Больные с НАУ (n=25)	Больные с МАУ (n=20)	Больные с ПУ (n=12)
Пол, м/ж	10/15	6/14	5/7
Возраст, лет	57,3±1,6	58,0±2,7	61,1±2,6
Длительность СД, лет	8,6±1,4	9,9±2,1	15,4±2,5*
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6±1,2	28,3±1,2	29,6±1,2
АД(С), мм рт. ст.	151±4	145±4	168±9*
АД(Д), мм рт. ст.	90±2	90±3	93±4
Гликемия натощак, ммоль/л	9,9±0,5	10,1±0,6	9,7±1,2
HbA1c, %	11,2±0,7	10,8±0,7	10,6±0,9
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,3	6,0±0,4	6,2±0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,75±0,21	2,1±0,3	1,7±0,2
Альбуминурия, мг/л	3,5±0,8	57,8±16,6*	417,9±75,1*
Креатинин крови, ммоль/л	0,08±0,001	0,09±0,01	0,15±0,02*

Примечание. * – достоверность отличия с контролем ($p<0,05$).

Таблица 2. Показатели, характеризующие структурные особенности сердца больных СД типа 2 в покое (М±m)

Показатель	Больные с НАУ (n=25)	Больные с МУ (n=20)	Больные с ПУ (n=12)
ТМЖП, мм	11,8±0,3	13,2±0,5*	13,5±0,4*
ТЗС, мм	12,1±0,3	13,0±0,4*	13,3±0,3*
КДР, мм	50,2±0,8	51,9±0,7*	53,3±0,9*
КСР, мм	34,2±1,1	34,4±0,6	36,4±1,2#
КДО, см ³	121,3±3,2	139,9±5,9*	147,2±8,3*
КСО, см ³	42,9±1,6	52,6±3,4*	53,5±3,9*
ММЛЖ, г	309±12	344±20*	377±14*
ИММЛЖ, г/м ²	170±4	186±7*	224±8*#
Левое предсердие, мм	40,2±0,9	42,8±0,8*	41,3±1,8
Правое предсердие, мм	33,5±0,8	35,0±0,3*	34,5±1,4
Правый желудочек, мм	25,9±1,7	29,3±0,3*	29,6±0,6*

Примечание. * – достоверность отличия с контролем ($p<0,05$); # – достоверность отличия со 2-й группой ($p<0,05$); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Диагноз ДН устанавливали на основании определения содержания альбумина в первой утренней порции мочи. Альбуминурию выявляли методом конкурентного рецепторно-ферментного анализа с заменой антител на рекомбинантный альбуминсвязывающий рецепторный белок стрептококка группы G [9]. Исследование проводили трижды с интервалом 1 мес. Стадию ДН устанавливали в соответствии с классификацией С. Mogensen (1983 г.). НАУ – содержание альбумина в разовой порции мочи менее 20 мг/л. МАУ – содержание альбумина в

разовой порции мочи от 20 до 200 мг/л. Макроальбуминурия или ПУ – содержание альбумина в разовой порции мочи более 200 мг/л. Скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина и соотносили со стандартной поверхностью тела ($1,73 \text{ м}^2$). Креатинин в сыворотке крови и моче определяли по цветной реакции Яффе методом Поппера. Измерение его концентрации проводили на биохимическом анализаторе SPECTRUM фирмы «ABBOT» (США). Уровень сахара в крови определяли глюкозооксидазным методом. Содержание гликированного гемоглобина определяли колориметрическим методом на фотометре КФК-3 (Россия) с использованием диагностического набора завода химреактивов РЕАНАЛ (Венгрия).

Всем больным было проведено эхокардиографическое исследование в покое и сразу после стандартной психоэмоциональной нагрузки, которой являлось компьютерное тестирование. Ультразвуковое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате SIM 5000 с использованием датчика 2,5 МГц в М, В и D-режимах. Для получения стандартного изображения использовали парастернальный доступ по короткой и длинной оси, а также верхушечный доступ, позволявший получить пятикамерное сечение сердца [10, 11]. Структуру левого желудочка оценивали по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС) в диастоле, конечному диастолическому (КДР) и конечному систолическому (КСР) переднезадним размерам. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) вычисляли по методу Teichholz. Из показателей, полученных при морфометрии левого желудочка, рассчитывали массу миокарда левого желудочка по формуле R.Devereux (1995 г.). Измеряли диаметр правого желудочка, переднезадний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия.

Диастолическую функцию левого желудочка определяли по значению времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИРЛЖ), максимальной скорости быстрого наполнения (Е), времени замедления пика быстрого наполнения (T_2), максимальной скорости активного наполнения (А) и соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (Е/А) [12]. Систолическую функцию оценивали по значению фракции укорочения (ФУ) и фракции выброса (ФВ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATGRAPHICS («Manugistic Inc.», США), она включала методы вариационной статистики, корреляционный анализ. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя величина изучаемого параметра, m – ее средняя ошибка. Оценку достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществляли по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных, имеющих ДН, превышает таковую у пациентов без ДН (см. табл. 2). Так, у больных с МАУ средняя ТМЖП составила $13,2 \pm 0,5$ мм против $11,8 \pm 0,3$ мм ($p = 0,03$) в контроле. ТЗС левого желудочка – $13,0 \pm 0,4$ мм против $12,1 \pm 0,3$ мм ($p = 0,04$) в группе сравнения. Нарастание тяжести ДН приводило к увеличению гипертрофии левого желудочка. ТМЖП у больных с ПУ составила $13,5 \pm 0,4$ мм ($p = 0,003$), ТЗС – $13,3 \pm 0,3$ мм ($p = 0,004$).

КДР у пациентов 2-й ($51,9 \pm 0,7$ мм, $p = 0,045$) и 3-й групп ($53,3 \pm 0,9$ мм, $p = 0,01$) превышали таковой в группе сравнения ($50,2 \pm 0,8$ мм) и значимо не различались между собой. Средние значения КСР в группах с ДН составили $34,4 \pm 0,6$ мм, $36,4 \pm 1,2$ мм ($p > 0,05$) против $34,2 \pm 1,1$ мм в контроле.

КДО у пациентов 2-й ($139,9 \pm 5,9 \text{ см}^3$, $p = 0,01$) и 3-й групп ($147,2 \pm 8,3 \text{ см}^3$, $p = 0,001$) превышали таковой в группе сравнения ($121,3 \pm 3,2 \text{ см}^3$). Средние значения КСО в группах с ДН составили $52,6 \pm 3,4 \text{ см}^3$ ($p = 0,02$), $53,5 \pm 3,9 \text{ см}^3$ ($p = 0,018$) против $42,9 \pm 1,6 \text{ см}^3$ в контроле.

Масса миокарда левого желудочка у лиц с МАУ (344 ± 20 г, $p < 0,05$) и больных с ПУ (377 ± 14 г, $p < 0,05$) бы-

Таблица 3. Показатели, характеризующие диастолическую функцию больных СД типа 2, включенных в исследование ($M \pm m$)

Показатель	Больные с НАУ (n=25)	Больные с МАУ (n=20)	Больные с ПУ (n=12)
Е, м/с			
исходно	$0,73 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,06$
после нагрузки	$0,71 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,02$	
А, м/с			
исходно	$0,79 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,05^*$
после нагрузки	$0,77 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^*$	
Е/А			
исходно	$0,95 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,02^*$	$0,95 \pm 0,09$
после нагрузки	$0,96 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,09^*$	
T_2 , мс			
исходно	170 ± 7	$190 \pm 6^*$	171 ± 12
после нагрузки	160 ± 8	$225 \pm 10^{**}$	
ВИРЛЖ, мс			
исходно	93 ± 6	$116 \pm 4^*$	104 ± 5
после нагрузки	87 ± 3	$97 \pm 3^{**}$	

Примечание. * – достоверность отличия с контролем ($p < 0,05$);

^ – достоверность отличия с исходным значением ($p < 0,05$);

– достоверность отличия со 2-й группой ($p < 0,05$).

ла значимо выше, чем в группе сравнения (309 ± 12 г). Аналогичная зависимость была выявлена для индекса массы миокарда левого желудочка (см. табл. 2).

Прогрессирование ДН приводило не только к изменению геометрии левого желудочка, но и сопровождалось расширением других камер сердца – левого и правого предсердий, правого желудочка (см. табл. 2).

Последовательность возникновения нарушения диастолической функции, регионарной и глобальной сократимости левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца общеизвестна. Типична ли эта закономерность при развитии ДН у больных СД типа 2? Логично предположить, что выявленные структурные изменения должны сопровождаться функциональными нарушениями, причем у больных с ПУ эти изменения должны быть выражены максимально.

Преобладание максимальной скорости активного наполнения (А) над максимальной скоростью быстрого наполнения (Е) отмечено во всех группах (табл. 3) и свидетельствовало о нарушении диастолической функции левого желудочка вне зависимости от наличия ЖГ. Однако отношение Е/А в группе с МАУ ($0,82 \pm 0,02$, $p = 0,045$) было меньше, чем в группе сравнения ($0,95 \pm 0,09$) за счет более выраженного перераспределения кровотока в фазу активного наполнения у больных с МАУ. Время замедления пика быстрого наполнения (T_2) и ВИРЛЖ у больных 2-й группы (190 ± 6 мс, $p = 0,04$ и 116 ± 4 мс, $p = 0,01$) значимо превышали аналогичные показатели контрольной группы (170 ± 7 мс и 93 ± 6 мс). Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда пациентов с МАУ по сравнению с больными без ДН.

Нагрузочный тест приводил в основном к односторонним изменениям параметров, отражающих диастолическую функцию в 1-й и во 2-й группах (см. табл. 3). Так, в 1-й группе среднее значение пика Е после нагрузки ($0,71 \pm 0,03$ м/с) имело тенденцию к снижению по сравнению с исходным значением ($0,73 \pm 0,03$ м/с). Аналогичную динамику наблюдали у пика Е во 2-й группе – $0,65 \pm 0,02$ и $0,72 \pm 0,06$ м/с соответственно. Значение пика А существенно не изменилось в 1-й группе ($0,79 \pm 0,03$ м/с – исходно, $0,77 \pm 0,03$ м/с – после нагрузки) и значительно уменьшилось (с $0,89 \pm 0,08$ м/с до $0,70 \pm 0,04$ м/с, $p = 0,06$) во 2-й группе. Соответственно отношение Е/А практически не менялось ($0,95 \pm 0,06$ против $0,96 \pm 0,07$) у больных с НАУ и отчетливо увеличилось (с $0,82 \pm 0,02$ до $0,99 \pm 0,09$, $p = 0,04$) у пациентов с МАУ. ВИРЛЖ уменьшилось с 93 ± 6 мс до 87 ± 3 мс и со 116 ± 4 мс до 97 ± 3 мс ($p = 0,009$) в 1-й и во 2-й группах. Отличия наблюдались лишь по времени замедления пика быстрого наполнения (T_2): если в 1-й группе его значение практически не изменилось (170 ± 7 мс и 160 ± 8 мс), то во 2-й – увеличилось со 190 ± 6 мс до 225 ± 10 мс, $p = 0,03$. Данные факты

Таблица 4. Показатели, характеризующие систолическую функцию желудочков больных СД типа 2, включенных в исследование (M±m)

Показатель	Больные с НАУ (n=25)	Больные с МАУ (n=20)	Больные с ПУ (n=12)
ФУ, %			
исходно	35,5±0,5	34,3±1,1	33,2±0,9*
после нагрузки	35,4±0,7	33,7±0,2*	
ФВ, %			
исходно	64,7±0,7	62,5±1,6	61,1±1,4*
после нагрузки	64,5±0,9	61,7±0,4*	

Примечание. * – достоверность отличия с контролем (p<0,05).

свидетельствует о снижении резервных возможностей миокарда левого желудочка больных СД типа 2 с МАУ.

Пики Е (0,67±0,06 м/с) и А (0,68±0,05 м/с, p=0,04) у больных 3-й группы были меньше, чем в 1-й и во 2-й группах (табл. 3). Отношение Е/А в группе с ПУ (0,95±0,09) практически не отличалось от такового в группе с НАУ. По-видимому, псевдонормализация этого коэффициента у пациентов с ПУ наблюдалась вследствие уменьшения вклада в диастолу левого предсердия. Напротив, средние значения Т₂ и ВИРЛЖ у больных 3-й группы (171±11 мс и 104±5 мс) незначимо превышали аналогичные показатели группы сравнения (170±7 мс и 93±6 мс). Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных с ПУ по сравнению с пациентами без поражения почек и с начальной стадией ДН.

У больных с МАУ показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались от таковых в контроле. Так, в покое ФУ составила 34,3±1,1%, а ФВ – 62,5±1,6%. Нагрузочный тест приводил к разнонаправленным изменениям систолической функции в 1-й и во 2-й группах. В группе без ДН она практически не изменилась, в то же время у больных с МАУ снизилась (табл. 4). После нагрузки средние значения ФУ и ФВ стали достоверно меньше во 2-й группе (33,7±0,2%, p=0,027 и 61,7±0,4%, p=0,01) по сравнению с 1-й (35,4±0,7% и 64,5±0,9%).

Нагрузочный тест больным с клинической нефропатией не проводился в силу явного снижения у них глобальной сократительной способности миокарда в покое (см. табл. 4). ФУ (33,2±0,9%, p=0,02) и ФВ (61,1±1,4%, p=0,02) исходно у них были значимо меньше, чем в группе сравнения (35,5±0,5% и 64,7±0,7%).

Толщина стенок левого желудочка у больных с наличием и отсутствием ДН находилась в прямой зависимости от уровня артериального давления, причем при наличии поражения почек зависимость была более выражена (табл. 5). Аналогичная закономерность была получена и для гликемии натощак (см. табл. 5). Показатели, отражающие диастолическую функцию левого желудочка, у больных с НАУ зависели только от глюкозы крови, в то время как у пациентов с ДН еще и от уровня артериального давления (см. табл. 5). Фракция выброса в группе с НАУ не зависела от изученных гемодинамических и метаболических показателей. Напротив, в группе с поражением почек между данными показателями была установлена прямая зависимость, причем более сильная для диастолического артериального давления (см. табл. 5).

Таким образом, выявлена закономерность в развитии структурно-функциональных кардиальных нарушений в зависимости от стадии ДН у больных СД типа 2. НАУ ассоциируется с функциональными изменениями со стороны сердца. Присоединение ДН усиливает эти измене-

Таблица 5. Корреляции между кардиальными и другими параметрами у больных при отсутствии и наличии ДН

Параметр	Больные с НАУ		Больные с МАУ и ПУ	
	r	p	r	p
Толщина стенок левого желудочка				
АД (С)	0,38	<0,05	0,49	<0,05
АД (Д)	0,35	<0,05	0,36	<0,05
Гликемия натощак	0,37	<0,05	0,45	<0,05
Максимальная скорость быстрого наполнения левого желудочка				
АД (С)	-0,12	>0,05	0,07	>0,05
АД (Д)	-0,13	>0,05	-0,35	<0,05
Гликемия натощак	-0,22	<0,05	0,22	<0,05
Максимальная скорость активного наполнения левого желудочка				
АД (С)	0,14	>0,05	0,46	<0,05
АД (Д)	0,07	>0,05	-0,05	>0,05
Гликемия натощак	-0,07	>0,05	0,22	<0,05
ФВ левого желудочка				
АД (С)	0,08	>0,05	0,01	>0,05
АД (Д)	0,08	>0,05	0,32	<0,05
Гликемия натощак	-0,02	>0,05	0,30	<0,05

ния: нарушения минимальны при МАУ-стадии ДН и максимально выражены при появлении ПУ. При наличии ДН артериальная гипертензия в большей степени, чем гипергликемия, определяет характер ремоделирования левого желудочка у больных СД типа 2.

Выводы

1. В отсутствие ДН кардиальные нарушения у больных СД типа 2 представлены нарушением диастолической функции левого желудочка.

2. Для МАУ-стадии ДН характерны гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, снижение систолической функции при нагрузке.

3. ПУ-стадия ДН ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое.

4. У больных СД типа 2 с ДН артериальная гипертензия является более значимым фактором прогрессирования кардиальных нарушений, чем гипергликемия.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000; 240 с.
2. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A et al. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes: [Review]. Clin Nephrol 1992; 38 (suppl. 1): 528–39.
3. Шестакова М.В., Суинов Ю.Н., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. Сахарный диабет 2001; 12 (3): 2–4.
4. Cimino A, Rocca L, Ghreli A, Valentini V. The relationship between diabetic nephropathy and ischemic cardiopathy: study of an out – patient type 2 diabetic population. Diabetologia 1998; 41 (suppl. 1): A292.
5. Parving HH, Nielsen FS, Bang LE et al. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. Diabetologia 1996; 39 (12): 1590–7.
6. Nielsen FS, Voldsgaard AI, Gall MA et al. Apolipoprotein (a) and cardiovascular disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy. Diabetologia 1993; 36 (5): 438–44.
7. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetes Care 1996; 19 (4): 305–12.
8. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000; 672 с.
9. Гулякова Т.В., Огулова С.Н., Палагнюк В.Г., Волчек Н.А., Кузьмина М.С., Тоголин А.А. Определение микроальбуминурии с применением рекомбинантного альбуминового рецептора. Клин. лаб. диагностика 1997; 2: 14–6.
10. Новиков В.И. Методика эхокардиографии. СПб: СПбМАПО. 1994; 47 с.
11. Шеллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993; 347 с.
12. Алексин М.Н., Седов В.П. Допплер-эхокардиография. М., 1996; 80 с.
13. Devereux RB. Methods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. Mediography 1995; 17 (1): 12–6.
14. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32 (suppl. 2): 64–78.