

И.Е. Сапожникова, профессор Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский, А.А. Соболев

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ГИПЕР-  
ТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*Кировская государственная медицинская  
академия*

*Кировская областная клиническая больница  
Кировский областной эндокринологический  
диспансер*

**Введение**

Сахарный диабет (СД) типа 2 часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [9,14]. В связи с рядом патогенетических особенностей и отягощением прогноза при сочетании гипертонической болезни (ГБ) с метаболическими нарушениями, некоторыми авторами [2] выделяется “метаболический” вариант ГБ [2]. Сообщается [12], что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной кардиальной смерти (ВКС), застойной сердечной недостаточности (ЗСН), желудочковых аритмий (ЖА), ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от ССЗ. Целью исследования явилось изучение особенностей ремоделирования сердца у пациентов с ГБ, сочетающейся с метаболическим синдромом (МС) и СД типа 2.

**Материалы и методы исследования**

Клиническая характеристика обследованных 62 пациентов с ГБ представлена в таблице 1.

## Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	P
Возраст, годы	48,8±4,95	42,59±7,44	Нз
Пол			
мужчины	9 (30%)	11 (34%)	Нз
женщины	21 (70%)	21 (66%)	
Давность ГБ			
1-4 лет	7 (23%)	10 (31%)	Нз
5-9 лет	7 (23%)	13 (41%)	
10-14 лет	8 (27%)	5 (16%)	
15-19 лет	4 (13%)	3 (9%)	
20 и более лет	4 (13%)	1 (3%)	
Степень повышения АД			
1-я	17 (57%)	17 (53%)	Нз
2-я	10 (33%)	13 (41%)	
3-я	3 (10%)	2 (6%)	
Давность СД			
15,9±12,76 мес.	15 (50%)		
Впервые выявленный	6 (20%)		
до 1 года	6 (20%)		
1-3 года	3 (10%)		
4-6 лет			
Исходная терапия СД:			
диета	18 (60%)		
диета + ПСМ	12 (40%)		
Период предшествующей НТГ:			
зарегистрирован	11 (37%)		
не зарегистрирован	19 (63%)		
Рост, см	163,53±10,25	165,52±7,64	Нз
Вес, кг	92,61±19,43	63,8±7,84	P<0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,42±5,13	23,18±1,56	P<0,05
ОТ, см	112,05±12,31	79,33±8,79	P<0,01
ОБ, см	112,05±13,11	98,28±4,77	P<0,01
ИТБ	1,00±0,05	0,81±0,08	P<0,01
Степень ожирения:			
1-я	6 (20%)		
2-я	14 (46%)		
3-я	5 (17%)		
4-я	5 (17%)		
Исходная гипотензивная терапия:			
систематическая	18 (60%)	18 (56%)	
«по требованию»	12 (40%)	14 (44%)	

Из исследования исключались лица старше 55 лет, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, с хронической почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью (СН) выше II ФК (NYHA), выраженными нарушениями функции печени.

У пациентов проводилось общеклиническое обследование и углубленно изучались углеводный и липидный обмены. Гликемия исследовалась на биохимическом анализаторе «Ехан» глю-

козооксидазным методом. У пациентов с СД типа 2 гликемия тестировалась «натоцак», базально (перед основными приемами пищи) и постпрандиально (через 2 часа после основных приемов пищи). Степень компенсации углеводного обмена за предшествующие 3 месяца оценивалась по концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на биохимическом анализаторе «Cobas Mira+» иммунотурбодиметрическим колориметрическим методом из гемолизата. Пациентам без СД типа 2 для исключения нарушений углеводного обмена

проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы. Концентрация иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялась радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов «Рио-Инс-ПГ». Для косвенной оценки периферической ИР рассчитывалось отношение глюкоза/инсулин (Г/И) [9]. У пациентов, исходно получавших таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП) – из группы секретогенов, отмена последних проводилась не менее, чем за 2 суток до исследования. Лица, исходно получавшие метформин, в исследование не включались. Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определялось на биохимическом анализаторе «Cobas Mira+» ферментативным колориметрическим методом. Уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и величина индекса атерогенности (ИА) рассчитывались по формулам: ЛПОНП=ТГ/2,18; ЛПНП=ОХс-(ЛПОНП+ЛПВП); ИА=ОХс-ЛПВП/ЛПВП.

Для аргументированного исключения ИБС всем пациентам проводилась велоэргометрия (ВЭМ) на аппарате «Стресс-система» до достижения субмаксимальной ЧСС. Пациенты с положительным ишемическим тестом в исследование не включались.  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция отменялись не менее, чем за 3 суток до исследований. Эхокардиография (Эхо-КС) проводилась на аппарате «ACUSON/28XP/10с» в М-модальном режиме по методике Teicholz, а также в 2-мерном и импульсном доплеровском режиме для выявления модели ремоделирования ЛЖ, наличия и степени выраженности ГЛЖ, вы-

раженности нарушения систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ в стандартных позициях. Для исключения симптоматической артериальной гипертензии по показаниям проводилось доплеровское исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, щитовидной железы, исследовалось функциональное состояние щитовидной железы.

Статистическая обработка данных. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – одно стандартное отклонение. Для проверки гипотезы о различии средних для двух групп использовался двусторонний вариант критерия Стьюдента. Для определения существования различий между двумя группами по качественным признакам был использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы BIOSTAT 4.03.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты не различались по полу, возрасту, степени повышения АД. У всех пациентов с СД типа 2 имелось абдоминальное ожирение (АО), величины индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса талия/бедро (ИТБ) у них оказались достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы. Показатели метаболического статуса пациентов с ГБ представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Метаболический статус пациентов с ГБ

Параметр	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	p
Гликемия «натощак», ммоль/л	7,18±1,7	4,16±0,54	P<0,05
Hba <sub>1c</sub> , % (N=3-6%)	8,33±1,0	5,04±0,42	P<0,01
ОХс, ммоль/л, (N<5,2 ммоль/л)	7,15±1,09	5,43±0,87	P<0,01
ТГ, ммоль/л, (N<1,7 ммоль/л)	2,79±0,92	1,18±0,41	P<0,05
ЛПВП, ммоль/л, (N≥1,4 ммоль/л)	1,4±0,47	1,74±0,66	нз
ЛПОНП, ммоль/л, (N<0,8 ммоль/л)	1,21±0,45	0,56±0,19	P<0,01
ЛПНП, ммоль/л, (N<3,5 ммоль/л)	4,3±1,73	3,12±1,0	P<0,05
ИА, усл ед, (N=2-3)	4,31±1,73	2,48±1,0	P<0,01
ИРИ, мкЕд/л (N=60-160 мкЕд/л)	155,28±77,64	61,02±19,44	P<0,02

ГЛЖ (по индексу массы миокарда ЛЖ (ИМ-М<sub>ЛЖ</sub>) выявлена у 13 (21%) пациентов обеих групп, в том числе у 11 (37 %) пациентов с ГБ+СД типа 2 и у 2 (6%) пациентов с ГБ без избыточного веса и без метаболических нарушений. При использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса ГЛЖ до-

стоверно чаще выявлялась у пациентов с ГБ+СД типа 2 по сравнению с пациентами с ГБ без избыточного веса и без метаболических нарушений ( $p < 0,01$ ). При сравнении пациентов по показателям, количественно характеризующим ГЛЖ, получены следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3

## Выраженность ГЛЖ у пациентов с ГБ

Показатель	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	P
ММ <sub>ЛЖ</sub> , г	206,86±82,05	139,23±30,54	P<0,01
ИММ <sub>ЛЖ</sub> , г/м <sup>2</sup>	102,83±27,49	81,26±16,26	Нз
ТЗС <sub>ЛЖ</sub> , мм	11,16±1,76	8,8±0,98	P<0,05
ТМЖП, мм	11,34±1,82	8,78±1,01	P<0,05

Примечание: ММ<sub>ЛЖ</sub> - масса миокарда ЛЖ; ТЗС<sub>ЛЖ</sub> - толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

Ремоделирование сердца найдено у 24 (39%) пациентов обеих групп. При использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса у пациентов с ГБ+СД типа 2 с достоверно более высокой частотой выявились как ремоделирование сер-

дца, так и его прогностически неблагоприятные варианты (концентрическая гипертрофия (КГ) и концентрическое ремоделирование (КР)). Полученные результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

## Варианты ремоделирования сердца у пациентов с ГБ

Геометрическая модель	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	P
Норма, n (%)	10 (33,33)	28 (87,5)	P<0,001
Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ), n (%)	2 (6,67)	1 (3,12)	Нз
Концентрическое ремоделирование (КР), n (%)	9 (30)	2 (6,25)	P<0,05
Концентрическая гипертрофия (КГ), n (%)	9 (30)	1 (3,12)	P<0,01
Всего нарушений геом. модели n (%)	20 (66,67)	4 (12,5)	P<0,001

Таблица 5

## Показатели геометрической модели сердца

Показатель	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	P
ОТС, усл ед	0,47±0,09	0,38±0,06	P<0,01
КДО/ММ <sub>ЛЖ</sub> , мл/г	0,58±0,13	0,73±0,12	P<0,01

Примечание: ОТС - индекс относительной толщины стенок ЛЖ; КДО/ММ<sub>ЛЖ</sub> - отношение конечного диастолического объема к массе миокарда ЛЖ

Статистическая значимость различий индекса ОТС между группами пациентов с ГБ количественно отражает выявленное нами достоверно более частое формирование концентрических вариантов ремоделирования при ГБ в сочетании с метаболическими нарушениями и СД типа 2.

У пациентов с ГБ+СД типа 2 по сравнению с лицами с ГБ без избыточного веса и без нарушений углеводного обмена найдена значимо большая величина конечного диастолического размера левого предсердия (КДР<sub>лп</sub>): 43,55±4,3 мл vs 36,06±3,0 мл (p<0,01). По показателям систолической функции миокарда ЛЖ (конечный систолический объем ЛЖ (КСО<sub>ЛЖ</sub>) фракция выброса ЛЖ (ФВ<sub>ЛЖ</sub>), ударный объем ЛЖ (УО<sub>ЛЖ</sub>) группы достоверно не различались. Это связано с тем, что пациенты с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ в данное исследование не включались.

У пациентов с ГБ+СД типа 2 нарушение диастолической функции (ДФ) миокарда ЛЖ выявлено в 100% с преобладанием 1-го типа нарушений ДФ - типа замедленного расслабления (ТЗР),

зарегистрированного у 28 (93%) пациентов. У 2 (7%) пациентов 1-й группы зарегистрирован 2-й тип нарушения ДФ - псевдонормальный трансмитральный кровоток (ПНТК). У пациентов с ГБ без избыточного веса и без нарушений углеводного обмена нарушения ДФ выявлены у 17 (53%) пациентов; у 15 пациентов (47% по всей группе, 88% имевших нарушения ДФ) найден 1-й тип нарушений ДФ (ТЗР), у 2 пациентов (6% по всей группе, 12% имевших нарушения ДФ) - 2-й тип нарушения ДФ (ПНТК). 3-й тип нарушений ДФ миокарда ЛЖ (рестриктивный) у обследованных пациентов не выявлен, поскольку выраженная СН являлась критерием исключения из данного исследования. При использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса у пациентов с ГБ+СД типа 2 достоверно чаще регистрировались как нарушение ДФ миокарда ЛЖ без подразделения на ее типы (p<0,01), так и тип замедленного расслабления по сравнению с пациентами с ГБ без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений (таблица 6).

## Диастолическая функция миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ

ДФ	1-я группа, n=30	2-я группа, n=32	p*
Норма, n (%)	0	13 (41)	P<0,001
ТЗР, n (%)	28 (93)	15 (47)	P<0,005
ПНТ, n (%)	2 (7)	2 (6)	Нз
РТ, n (%)	0	0	
Всего нар-ий ДФ, n (%)	30 (100)	17 (53)	P<0,001

Примечание: \* - при сравнении всех пациентов, вошедших в соответствующие группы

Между пациентами обеих групп не найдены значимые различия по величинам времени замедления пика Е и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ. У пациентов с СД типа 2 найдено достоверно более низкое отношение пиков Е/А, т.е. замедление раннего диастолического наполнения ( $0,89 \pm 0,13$  vs  $1,28 \pm 0,4$ ;  $p < 0,01$ ).

При корреляционном анализе с использованием коэффициента корреляции Пирсона, у пациентов с ГБ+СД типа 2 найден ряд достоверных взаимосвязей. Корреляция между  $\text{HbA}_{1c}$  и  $\text{КДО}_{\text{ЛЖ}}$  ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,026$ ) может отражать повышение жесткости миокарда ЛЖ при ухудшении компенсации углеводного обмена. Ассоциация между величиной  $\text{КДР}_{\text{ЛП}}$  и уровнем ИРИ ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,02$ ) может указывать на связь гиперинсулинемии (ГИ) с повышением  $\text{КДР}_{\text{ЛП}}$ , т.е. с нарушением ДФ миокарда ЛЖ и ремоделированием сердца.

У пациентов с ГБ без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений не найдено корреляций между показателями Эхо-КС, в частности, характеризующими ремоделирование сердца, и метаболическими параметрами. Установлены достоверные связи между привычным уровнем систолического АД (САД) и  $\text{MM}_{\text{ЛЖ}}$  ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,05$ ),  $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}}$  ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,02$ ).

В данном исследовании распространенность ГЛЖ среди пациентов с ГБ составила 21%, что соответствует данным литературы [2]. Сообщается [2], что распространенность ГЛЖ, верифицируемой по Эхо-КС, варьирует от 15 до 20%. При сравнимом уровне АД у исследованных пациентов нами найдено достоверно более частое развитие ГЛЖ и ремоделирования сердца у лиц с ГБ в сочетании с СД типа 2 (по сравнению с пациентами без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений). В доступной литературе недостаточно сведений о распространенности ГЛЖ у пациентов с ГБ в зависимости от варианта метаболических нарушений. Имеются указания на более частое развитие ГЛЖ при МС, что связывается с прямым влиянием на сердце повышенного АД и с опосредованными нейрогуморальными влияниями [1]. Сообщается [13], что СД 2-го типа является независимым предиктором увеличения массы миокарда ЛЖ и его дисфункции, в особенности диастолической.

При сравнимой степени повышения АД у пациентов с ГБ в сочетании с СД типа 2 в нашем

исследовании значимо чаще выявлялись нарушения геометрической модели сердца. Данный факт может отражать участие в процессе гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ при ГБ не только гемодинамических, но и метаболических, и гормональных факторов. Ю.В.Зимин и соавт. [4] выявили значимо более высокие значения  $\text{MM}_{\text{ЛЖ}}$  и  $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}}$  при ГБ в сочетании с инсулинорезистентностью, по сравнению с ГБ без признаков последней при сравнимых уровнях АД и особенностях гемодинамики.

Нами выявлена достоверно более высокая распространенность прогностически неблагоприятных [7] концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ГБ в сочетании с СД типа 2. Сведений о подобных взаимосвязях в доступной литературе недостаточно. Данный факт может быть связан с ростостимулирующей активностью инсулина и сопутствующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Сообщается [10] об определяющей роли тканевых нейрогормонов, в первую очередь РААС, а также ряда натрийуретических пептидов в развитии нарушений ДФ миокарда ЛЖ при ГБ. Нейрогормоны способствуют нарушению ДФ при остром и при хроническом воздействии за счет увеличения интерстициального фиброза [10], нарушающего релаксацию и раннее наполнение ЛЖ, уменьшающего его растяжимость в диастолу. Изменения наполнения ЛЖ найдены при ожирении [8] и сахарном диабете [11].

В нашем исследовании нарушения ДФ миокарда ЛЖ с достоверно большей частотой выявлялись у пациентов с ГБ в сочетании с СД типа 2, достигнув у данного контингента пациентов 100%, что соответствует литературным данным [6]. Найдено, что при СД и ожирении жесткость миокарда ЛЖ достигала значительной степени, превышая таковую при ГБ без СД, в том числе при наличии ожирения [6]. Полученный результат может быть объяснен тем, что синдром хронической гипергликемии per se вызывает повышение частоты нарушений ДФ, усугубляя изменения, связанные с повышенным АД. Среди факторов, способствующих нарушению ДФ (повышению ригидности миокарда) при декомпенсированном СД, называются усиление миокардиального фиброза, накопление гликопротеинов в интерстиции, замедление поглощения кальция эндоплазматическим

ретикулолом, дисфункция эндотелия коронаров с уменьшением синтеза оксида азота [3,5,11]. Основой функциональных и морфологических изменений в миокарде при СД являются вызванные хронической гипергликемией и избыточной продукцией свободных радикалов микро- и макроангиопатии, автономная нейропатия, дисфункция эндотелия [5].

#### Выводы:

1) У пациентов с гипертонической болезнью, сочетающейся с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2, при сравнимом уровне АД найдено достоверно более частое развитие гипертрофии миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами с ГБ без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений.

2) У пациентов с гипертонической болезнью, сочетающейся с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 по сравнению с лицами с гипертонической болезнью без избыточного веса и без нарушений углеводного обмена установлено достоверно более частое формирование проноetically неблагоприятных концентрических вариантов ремоделирования сердца (концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования).

3) У всех пациентов с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 при отсутствии систолической дисфункции определялись нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ.

#### Список литературы:

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. с соавт. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 300с.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2001: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. – М. – 2001. – 270 с.
3. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям транзитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации // Кардиология. - 1998. - №5.- С.69-76.
4. Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В., Бойко Т.А. Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка с гиперсекрецией инсулина // Кардиология. - 1998. - №4.- С.9-13.
5. Соколов Е.И. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. - 1996.- №6. - С. 20-26.
6. Соколов Е.И., Заев А.П., Олеха Р.П. с соавт. Поражение миокарда при сахарном диабете по данным эхокардиографии // Проблемы эндокринологии. - 1996.- №2. - С. 15-17.

7. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. - 1997. - №5.- С. 63-67.

8. Bercalp B., Cesur V., Corapciogolu C. et al. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction // Intern. J. Cardiol. – 1995. – Vol.52. – P. 23-36.

9. Ferranini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P. 1147-1149.

10. European Study Group of Diastolic Heart Failure // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 7. – P. 990-1003.

11. Inoue T. Impaired left diastolic filling occurs in diabetic patients without arteriosclerotic coronary artery disease // Am. J. Med. Sci. – 1997. – Vol. 313. – P. 125-130.

12. Kaplan N.M., Douglas P.S., Rose B.D. UpToDate. 2000. - P. 998-1002.

13. Lee M., Gardin J., Lynch J. et al. Clinical implications and treatment of left ventricular hypertrophy in hypertension // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 133 – P. 36-43.

14. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): An expanded definition // Ann. Rev. Med. – 1993.– Vol. 4. – P. 121-130.

#### Summary

### MYOCARDIAL REMODELLING IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

*I. Sapozhnikova, E. Tarlovskaya, A. Tarlovsky, A. Sobolev*

30 hypertensive patients with associated metabolic abnormalities included metabolic syndrome X and type 2 diabetes mellitus and 32 hypertensive patients without obesity and associated metabolic abnormalities with comparative blood pressure levels were studied. Left ventricular hypertrophy and myocardial remodelling were examined in 62 patients with arterial hypertension. Patients with arterial hypertension and associated type 2 diabetes mellitus have more significant prevalence of left ventricular hypertrophy, myocardial remodelling and concentric types of remodelling and relationships of those tests with parameters of metabolic status. Patients with associated abnormalities have total prevalence of heart diastolic dysfunction.