

С.Г. ОНУЧИН, О.С. ЕЛСУКОВА, О.В. СОЛОВЬЕВ,
А.В. ПШЕНИЧНИКОВА, А.О. ПОЗДНЯК

Кировская государственная медицинская академия
Казанская государственная медицинская академия

616.633.96: 616.127: 577.175.7

Структурно-функциональное ремоделирование миокарда при прогрессировании протеинурии у пациенток с сахарным диабетом 2 типа: пути коррекции

Онучин Сергей Геннадьевич

кандидат медицинских наук, доцент

курса эндокринологии кафедры факультетской терапии Кировской государственной медицинской академии
610020, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112, тел.: (8332) 56-21-32, e-mail: sgonuchin@rambler.ru

Проведено исследование особенностей поражения сердечно-сосудистой системы и возможной коррекции у 182 женщин старше 55 лет с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) с различными стадиями диабетической нефропатии (ДНФП). По мере прогрессирования выявлено доминирование концентрического типа гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической дисфункции, повышение жесткости миокарда, начальные изменения систолической функции. Использование в течение 12 месяцев многофакторной комплексной терапии способствует улучшению диастолической функции ЛЖ, обратному ремоделированию миокарда ЛЖ, снижению альбуминурии у пациенток с ДНФП, а также улучшает прогноз заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, протеинурия, сердечно-сосудистая система.

S.G. ONUCHIN, O.S. ELSUKOVA, O.V. SOLOVIEV, A.V. PSHENICHNIKOVA, A.O. POZDNYAK

Kirov State Medical Academy
Kazan State Medical Academy

Structural and functional myocardial remodeling in progression of proteinuria in patients with type 2 diabetes: ways of correction

The investigation features of damage of the cardiovascular system and a possible correction at 182 women over 55 years with type 2 diabetes mellitus (DM 2) with different stages of diabetic nephropathy (DNFP) was carried out. As progression was identified domination concentric left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, increased myocardial stiffness, the initial changes in systolic function. Use within 12 months of a multifactor complex therapy improves LV diastolic function, reverse remodeling of the LV myocardium, reduction of albuminuria in patients with DNFP and also improves the prognosis of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, proteinuria, cardiovascular system.

Прогрессивное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) в сравнении с общей популяцией вызывает потребность в анализе причин этой связи и поиске возможностей ее предотвращения. Так, в последние годы появился термин «кардиоренальный синдром», при котором оценивается роль поражения почек в раз-

витии патологии сердечно-сосудистой системы, и наметилась явная эволюция взглядов на проблему почечной патологии при СД со смещением акцента на раннее выявление нарушений функционального состояния почек [1]. Учитывая высокую распространенность поражения почек при СД (до 30% при СД 1 типа и 25-40% при СД 2 типа), изучение патологии



сердца и сосудов у этой категории больных особенно важно. Основными факторами прогрессирования нарушения функционального состояния почек являются артериальная гипертензия (АГ), протеинурия (ПУ), гипергликемия и дислипидемия. В свою очередь микроальбуминурия (МАУ) является ранним, сильным и независимым фактором сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования почечной недостаточности, очевидно вследствие того, что МАУ — это маркер эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности (ИР), гиперкоагуляции. Согласно эпидемиологическим исследованиям, риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен у пациентов с СД и диабетической нефропатией (ДНФП) на стадии МАУ в 2-3 раза, на стадии ПУ — в 9-10 раз и в 30 раз на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотношенными по полу и возрасту [1, 2]. Следует учесть, что 90% всей популяции СД составляют пациенты с СД 2 типа (СД 2) в основном пожилого и зрелого возраста, при этом большинство из них страдает АГ. Кроме того, в европейских популяциях среди женщин старшего возраста установлена более высокая распространенность СД 2, чем среди мужчин того же возраста (DECODE) [3]. В последнее десятилетие большое внимание уделяется проблемам ССЗ, ассоциированным с полом больного. Так, риску смерти от ИБС подвержены 31% женщин в постменопаузальном периоде в отличие от 3%-го риска при переломе бедра и 4%-го риска при раке груди; летальность от сердечно-сосудистых причин среди женщин составляет 55%, в то время как у мужчин — 43% [4]. Во Фрамингемском исследовании выявлено, что риск развития ИБС гораздо больше у женщин с СД, нежели у женщин без СД, кроме того, СД нивелирует половые различия частоты развития ИБС. Соответственно и общий риск сердечно-сосудистой смертности у женщин с СД выше в 3-6 раз по сравнению с женщинами без СД [4]. Следует учесть, что более 50-70% больных СД во всех странах мира имеют неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена, что неизбежно приводит к развитию и прогрессированию осложнений, затрагивающих сосудистое русло. Известно: жесткий контроль гликемии ведет к снижению развития и прогрессирования микрососудистых осложнений, в частности и ДНФП (UKPDS, DCCT) [2]. В отношении снижения макрососудистых осложнений столь обнадеживающих данных не получено, что свидетельствует о многофакторности риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса при СД. Итак, женщины старшего возраста, страдающие СД 2, являются особенно уязвимой по развитию, прогрессированию и прогнозу сердечно-сосудистой патологии категорией пациентов с СД. Скорее всего, вклад отдельных факторов риска в общий риск развития сердечно-сосудистых исходов у мужчин и женщин различается, кроме того, возможно, при одинаковом лечении у женщин отмечается меньший эффект воздействия на факторы риска. Очевидно и то, что действие только на один фактор риска ССЗ не может полностью предупредить поражение всего сосудистого русла при СД. В связи с этим актуальна оценка структурно-функциональных показателей сердца и сосудов у пожилых женщин с СД 2 при патологии почек.

Цели и задачи

Для оценки особенностей поражения сердечно-сосудистой системы у пациенток с СД 2 на различных стадиях ДНФП и поиска путей их коррекции были сформулированы задачи исследования: оценить предшествующее лечение у пациенток с ДНФП и без ДНФП; изучить структурно-геометрические и функциональные показатели миокарда, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий на разных стадиях ДНФП; установить взаимосвязь ИР как одного из ведущих

звеньев патогенеза СД 2 с поражением сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

Провели открытое проспективное исследование, в которое после получения информированного согласия включено 182 женщины старше 55 лет, страдающие СД 2 от 1 до 25 лет, с избыточным весом либо ожирением по абдоминальному типу и АГ. Критерии исключения: нарушения функции щитовидной железы, острый инфаркт миокарда на момент исследования, ХОБЛ, цирроз печени. СД установлен в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ (1999); верификацию осложнений СД (микроангиопатии, нейропатии, макроангиопатии) проводили в соответствии с алгоритмами оказания помощи больным СД [5]. Экскрецию альбумина с мочой за сутки выявляли иммунотурбидиметрическим методом (анализатор «Cobas Integra 400 plus», Германия). Стадии ДНФП устанавливали по степени экскреции белка с мочой [5]. Больных распределили в зависимости от отсутствия ДНФП (группа нормоальбуминурии или НАУ — альбуминурия менее 30 мг/сутки, $n=87$) или наличия ДНФП: группа МАУ (альбуминурия 30-300 мг/сут., $n=59$), группа ПУ (альбуминурия более 300 мг/сут., $n=21$), группа ХПН (альбуминурия более 300 мг/сут., ХПН I-IIa стадии, $n=15$) (таблица 1). Определены индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), индекс ОТ/ОБ. Рассчитывали среднесуточное АД на основании измерения клинического АД и данных самоконтроля в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008) [6]. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле Кокрофта-Гаулта ($\text{мл}/\text{мин.}$). Концентрацию глюкозы в капиллярной крови оценивали глюкозооксидазным методом; гликозилированный гемоглобин (HbA1c, %) иммунотурбидиметрическим методом («Cobas Integra 400 plus»). Проводили расчет индекса ИР (HOMA IRindex) по уровню инсулина ($\text{мкМг}/\text{мл}$), оцененного иммунохемилюминесцентным методом («Immulite 2000», США), и глюкозы HOMA IRindex более 2,77 оценивали как ИР [7, 8]. Общий холестерин (ОХ, $\text{ммоль}/\text{л}$), триглицериды (ТГ, $\text{ммоль}/\text{л}$), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, $\text{ммоль}/\text{л}$) определяли стандартным ферментативным методом, с последующим расчетом холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, $\text{ммоль}/\text{л}$) по формуле W. Friedewald. Для оценки структурно-геометрических и функциональных показателей миокарда проводили эхокардиографию на аппарате Vivid 3 Pro (США). Определяли: конечно-диастолический размер левого предсердия (КДР ЛП, мм), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ, мм), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, мл), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, мл), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, %) [9]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) определяли по формуле R. Devereux, N. Reichek (1977); индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, $\text{г}/\text{м}^2$): 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 [9]. Оценивали измененную геометрическую модель ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГМ ЛЖ) — ИММЛЖ для женщин более $110 \text{ г}/\text{м}^2$ (ЕОК, ЕОГ 2004), ОТС ЛЖ более 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГМ ЛЖ) — увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45; концентрическое ремоделирование (КРМ ЛЖ) — ИММЛЖ менее $110 \text{ г}/\text{м}^2$, ОТС ЛЖ более 0,45 [10]. Использовали расчетные показатели ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности ЛЖ в диастолу (ИСЛЖ), меридиональный (или конечно-систолический) миокардиальный стресс (КСМС)



Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациенток с СД 2 с НАУ и различными стадиями ДНФП до начала терапии

Показатель	НАУ (n=87)	МАУ (n=59)	ПУ (n=21)	ХПН (n=15)
Возраст, лет (M ± σ)	57,9 ± 8,11	63,6 ± 8,55*	66,2 ± 6,38*	61,7 ± 7,0
Длительность СД, лет Me (Q1; Q3)	5[3;9,5]	9[5,5;15]*	14[10;18]*	15[7;17,5]*
Длительность АГ, лет Me (Q1; Q3)	10 [6;19,5]	20[11,5;20] *	20[15;25] *	22[17;25]*#2
Длительность ДНФП, лет (M ± σ)	-	2,32 ± 1,03	4,38 ± 1,61#2	3,46 ± 1,1#2 #3
ИМТ, кг/м ² (M ± σ)	32,1 ± 5,94	31,9 ± 6,38	30,1 ± 6,72	33,4 ± 4,65
ОТ/ОБ (M ± σ)	0,96 ± 0,08	0,96 ± 0,08	0,96 ± 0,09	0,97 ± 0,07
НвА1с, % (M ± σ)	10,45 ± 1,71	10,52 ± 1,32	11,5 ± 1,6* #2	12,6 ± 2,4*#2 #3
Инсулин, мкЕд/мл (M ± σ)	13,41 ± 6,01	10,51 ± 3,67*	12,27 ± 4,96	15,7 ± 5,54 #2
С-пептид, нг/мл (M ± σ)	3,15 ± 1,34	2,60 ± 1,16*	1,95±0,87*	2,84 ± 1,17
НОМА IRindex (M ± σ)	5,51 ± 2,38	5,73 ± 2,48	6,1 ± 2,44	9 ± 3,9* #2 #3
ОХС, ммоль/л (M ± σ)	6,23 ± 1,32	6,39 ± 1,53*	6,73 ± 1,56*	7,6 ± 1,25* #2
ХС ЛПВП, ммоль/л (M ± σ)	1,1 ± 0,18	1,12 ± 0,20	1,08 ± 0,18	1,01 ± 0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л (M ± σ)	3,76 ± 1,16	3,79 ± 1,14	3,89 ± 1,02	4,31 ± 1,32*
ТГ, ммоль/л (M ± σ)	2,92 ± 1,29	3,28 ± 1,58	3,21 ± 1,23	4,33 ± 1,58*
ИА (M ± σ)	4,63 ± 1,36	4,78 ± 1,34	4,89 ± 1,72	6,46 ± 1,42*
КИМ (M ± σ)	0,88 ± 0,13	0,96 ± 0,14*	1,03 ± 0,14*	1,09 ± 0,1*#2
САД, мм рт.ст (M ± σ).	152,6 ± 16,2	161,4 ± 21,7*	177,9 ± 26,6*	183,7 ± 2* #2
ДАД, мм рт.ст (M ± σ)	92,3 ± 7,87	94,15 ± 9,38	96,5 ± 9,21	102 ± 8,8* #2
Креатинин плазмы, мкмоль/л (M ± σ)	85,5 ± 15,2	90,7 ± 16,2	91,8 ± 15,7	129 ± 18* #2
СКФ, мл/мин./1,73м ² (M ± σ)	83,9 ± 26,53	72,85 ± 26,13*	67,03 ± 30,6*	53 ± 12,3* #2
Альбуминурия, мг/сут. (M ± σ)	16,52 ± 4,25	115,1 ± 46,97*	509 ± 165,7*	621 ± 192* #2

Примечание: * - p<0,05 - различия по сравнению с группой НАУ;

#2 - p<0,05 - различия с группой МАУ; #3 - p<0,05 - различия с группой ПУ

(г/см²), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) (отношение ФВ ЛЖ к ИСЛЖ в диастолу, показатель отражает соотношение сократительной функции ЛЖ и сферификации ЛЖ) [11]. Для оценки систолической функции ЛЖ использовали показатели: КСО ЛЖ, мм, циркулярное укорочение (Vcf, окр/сек.) и ФВ ЛЖ, %. [9]. Для оценки диастолической функции ЛЖ исследовали трансмитральный диастолический поток: соотношение пика быстрого диастолического наполнения ЛЖ (VE, м/сек.) к пику активного предсердного наполнения (VA, м/сек.) — VE/VA или E/A, время замедления пика быстрого наполнения (deceleration time) (ДТЕ, мс), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ, мс). Определяли показатель жесткости ЛЖ как отношение КДО ЛЖ

к конечно-диастолическому давлению ЛЖ (КДД ЛЖ) (КДО ЛЖ/КДД ЛЖ) [12]. Для оценки диастолической функции придерживались критериев ВНОК и Европейского общества кардиологов (HFA-Echo-ESC). Признаками нарушения релаксации ЛЖ считали отношение E/A менее 1, ВИРЛЖ более 100 мс, ДТЕ более 220 мс [11, 12, 13]. Количественная оценка толщины КИМ осуществлялась при ультразвуковом исследовании сонных артерий проксимальнее бифуркации трехкратно с вычислением среднего значения [14]. ИБС устанавливали при наличии клиники и инструментальных данных (суточное ЭКГ-мониторирование, тесты с нагрузкой, у ряда больных — коронароангиография), подтверждающих стенокардию напряжения I-IV функционального класса (Канадская класси-



Таблица 2.

Сравнительная характеристика структурно-геометрических показателей миокарда у пациенток с СД 2 с НАУ и с различными стадиями ДНФП

Показатель	НАУ (n=87)	МАУ (n=59)	ПУ (n=21)	ХПН (n=15)
КДР ЛП, мм (M ± σ)	41,5 ± 3,97	42,4 ± 5,93	42,0 ± 3,49	43,5 ± 5,42
КДР ЛЖ, мм (M ± σ)	44 ± 3,82	45,3 ± 4,92	45,9 ± 6,61	46,2 ± 3,78
ИСЛЖ (M ± σ)	0,63 ± 0,06	0,64 ± 0,06	0,64 ± 0,05	0,67 ± 0,05*
МЖП, мм (M ± σ)	11,3 ± 1,52	11,9 ± 1,97	12,6 ± 1,85*	13,0 ± 1,22*
КДО ЛЖ, мл (M ± σ)	97,9 ± 20,55	97,9 ± 24,23	100,4 ± 20,88	102,2 ± 19,3
КСО ЛЖ, мл (M ± σ)	30,9 ± 6,03	31,9 ± 6,69	32,9 ± 7,34	36,23 ± 6,6*
ММЛЖ, гр (M ± σ)	219,4 ± 50,39	226,7 ± 57,89	264,7 ± 50,1*#2	269,9 ± 55*#2
ИММЛЖ, г/м2 (M ± σ)	119,9 ± 26,93	126,99 ± 31,92	149,5 ± 38*#2	171,9 ± 29*#2
ОТС ЛЖ, усл.ед. (M ± σ)	0,48 ± 0,07	0,52 ± 0,10*	0,55 ± 0,11*	0,55 ± 0,06*
ФВ, % (M ± σ)	67,7 ± 5,99	64,8 ± 6,65	63,18 ± 4,89*	62,08 ± 5,7*
Vcf, окр/сек. (M ± σ)	1,25 ± 0,19	1,17 ± 0,12*	1,11 ± 0,13*	1,12 ± 0,14*
ИСИР, ед. (M ± σ)	101,51 ± 7,41	99,4 ± 6,42	99,01 ± 7,74	89,7 ± 7*#2#3
КСМС, длин/см (M ± σ)	139,8 ± 26,68	144,7 ± 24,51	154,6 ± 23,32*	183 ± 20*#2#3
Е/А, (M ± σ)	0,79 ± 0,12	0,75 ± 0,12	0,71 ± 0,12*	0,71 ± 0,08*
DTE, мс (M ± σ)	207,5 ± 21,91	206,8 ± 23,21	232,5 ± 23,2*#2	226,2 ± 23*#2
ВИР ЛЖ, мс (M ± σ)	87,3 ± 24,84	89,1 ± 20,97	94,0 ± 20,03	98,92 ± 20,8
Жесткость ЛЖ (КДО/КДД) (M ± σ)	8,41 ± 1,26	8,43 ± 1,17	8,66 ± 1,43	9,9 ± 1,9*#2#3
Нормальная геометрия ЛЖ, абс. (%)	18 (20%)	4 (6%)*	-	-
КРМ ЛЖ, абс. (%)	23 (26%)	15 (25%)*	2 (9%)*	-
КГМ ЛЖ, абс. (%)	37 (43%)	31 (53%)	15 (73%)*	14(93%)*#2
ЭГМ ЛЖ, абс. (%)	9 (11%)	9 (16%)	4 (18%)	1 (7%)
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	65 (75%)	50 (85%)	21 (100%)	15 (100%)

Примечание: * - p<0,05 - различия по сравнению с группой НАУ;

#2 - p<0,05 - различия с группой МАУ; #3 - p<0,05 - различия с группой ПУ

фикация кардиологов), ПИКС — по анамнезу и инструментальным признакам (ЭКГ, эхокардиография). Провели анализ амбулаторных карт, данных анамнеза и самоконтроля для оценки сахароснижающей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии, проводимой в течение последнего года. С учетом анализа предшествующей терапии и выявленных при обследовании изменений, пациенткам была назначена комплексная многофакторная терапия, результаты которой оценили через 12 месяцев. Использовали сенситайзер из группы бигуанидов — метформин («Сиофор» 1,5-2 гр./сут.; Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия) у 76% пациенток с ДНФП и 90% с НАУ (монотерапия метформином — 8%

больных СД 2 с ДНФП и 34% с НАУ; комбинация метформина с секретогогам (гликлазид МВ («Диабетон МВ» 30-90 мг/сут.; Les Laboratoires Servier, Франция) или с инсулином — 68% с ДНФП и 56% с НАУ); инсулинотерапию получали 24% с ДНФП (средняя доза — 0,43 ± 0,16 Ед/кг) и 10% пациенток с НАУ (средняя доза — 0,39 ± 0,17 Ед/кг). Назначали антигипертензивную терапию с обязательным использованием ИАПФ («Престариум» 4-8 мг/сут.; Les Laboratoires Servier, Франция) в различных комбинациях (наиболее распространенная — ИАПФ, тиазидоподобный диуретик, β-блокатор и/или блокатор кальциевых каналов — 86% пациенток с ДНФП и 58% с НАУ); гиполипидемическая терапия — аторвастатин



Таблица 3.

Показатели через 1 год комплексной многофакторной терапии в исследуемых группах пациенток с СД 2 с НАУ и с различными стадиями ДНФП

Показатель	НАУ (n=87)	МАУ (n=59)	ПУ (n=21)	ХПН (n=15)
НвА1с, % (M ± σ)	6,69 ± 0,52»	7,01 ± 0,74**	7,32 ± 0,58* *	7,45 ± 0,4**
НОМА IRindex (ins) (M ± σ)	2,81 ± 0,8 “	2,79 ± 0,8 “	3,17 ± 1,1 “	3,97 ± 2** #2
ОХС, ммоль/л (M ± σ)	3,96 ± 0,49”	4,11 ± 0,54”	4,25±0,63”	4,6±0,6** #2
КИМ (M ± σ)	0,69 ± 0,11”	0,77 ± 0,12**	0,9±0,13** #2	0,93±0,1** #2
САД, мм рт.ст. (M ± σ)	123,3 ± 5,4”	128,7 ± 6,5**	135,6±6** #2	136,5±6,8” #2
ДАД, мм рт.ст. (M ± σ)	74,3 ± 5,1”	75, 3 ± 6,1”	78,63±5,2**	79,3±4,8**
СКФ, мл/мин./1,73м2 (M ± σ)	85,7 ± 30,8	75,2 ± 25,13	65,2±32,73*	62,5±12**
Альбинурия, мг/сут. (M ± σ)	11,7 ± 3,27”	77,8 ± 48,9**	388±113** #2	478±158** #2#3
КДР ЛП, мм (M ± σ)	38,96 ± 4,1”	39,9 ± 5,5	40,8 ± 2,7	40,9 ± 5,1
МЖП, мм (M ± σ)	10,4 ± 1,15”	10,9 ± 1,63”	12,6 ± 1,9* #2	11,9 ± 1,13*
ИСЛЖ (M ± σ)	0,61 ± 0,05”	0,61 ± 0,06	0,62 ± 0,04	0,65 ± 0,07*
ИММЛЖ, г/м2 (M ± σ)	102,7 ± 22,3”	106,7 ± 28,7”	139 ± 26,8* #2	131,6 ± 23* #2
ОТС ЛЖ (M ± σ)	0,45 ± 0,05”	0,47 ± 0,06”	0,55 ± 0,1* #2	0,51 ± 0,06*
ФВ, % (M ± σ)	69,4 ± 6,2”	69,2 ± 7,1”	66,9 ± 4,2	67,5 ± 5,5
Vcf, окр/сек (M ± σ)	1,39 ± 0,19”	1,33 ± 0,17”	1,28 ± 0,12**	1,27 ± 0,14**
ИСИР, ед. (M ± σ)	114,9 ± 14”	114,1 ± 13,6”	106,7 ± 10,6*	103,5 ± 12** #2
КСМС, длин/см (M ± σ)	113, ± 14,5”	117,7 ± 23,9”	129,8 ± 21,5**	123,9 ± 30,7”
Е/А (M ± σ)	0,99 ± 0,24”	0,98 ± 0,17”	0,91 ± 0,14”	0,89 ± 0,11”
Жесткость ЛЖ (M ± σ)	6,8 ± 1,7”	6,6 ± 1,7”	6,7 ± 0,99”	6,5 ± 1,44”
Нормальная геометрия ЛЖ, абс. (%)	34 (40%)”	15 (26%)”	-	-
КГМ ЛЖ, абс. (%)	16 (18%)”	22 (37%)*	15 (73%)* #2	8 (54%)**
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	47 (49%)”	37 (63%)”	15 (73%)”	13 (85%)*

Примечание: ” $p < 0,05$ — различия с показателем до лечения;

*- $p < 0,05$ — различия по сравнению группой НАУ; #2 - $p < 0,05$ - различия с группой МАУ;

#3 - $p < 0,05$ — различия с группой ПУ

(«Аторис» 10 мг/сут.; KRKA d.d., Словения) всем пациенткам.

Статистическая обработка

Результаты описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое нормальному распределение, представлены в виде (M ± σ), где M — выборочная средняя величина, σ — выборочное стандартное отклонение (среднее квадратичное отклонение). Результаты описания количественных признаков, выборочное распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3], где Me — медиана; Q1-1(25%) квартиль; Q3-3(75%) квартиль). Для сравнения показателей до начала лечения и через 12 месяцев терапии использовали парный t-критерий Стьюдента, для множественного

сравнения между группами — дисперсионный анализ (или его непараметрический аналог — критерий Крускал-Уоллиса) с последующим применением критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для равных дисперсий и Ньюмана-Кейлса для теста с неравными дисперсиями. Для выявления существования различий между группами по качественным признакам использовали критерий χ². Для оценки силы взаимосвязи параметров — корреляционный анализ Спирмена (rs) для порядковых величин. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Во всех группах выявлены неудовлетворительная компенсация СД 2 и нарушения липидного спектра на фоне высокой АГ, наиболее выраженные в группах ПУ и ХПН; отмечено по-



вышение индекса ИР по мере увеличения степени протеинурии и снижения СКФ (таблица 1). При анализе предшествующей сахароснижающей терапии выявлено, что, несмотря на преобладание абдоминального варианта распределения жировой клетчатки, и у пациенток группы НАУ, и в группах ДНФП, лечение препаратами, улучшающими чувствительность к инсулину или сенситайзерами, в частности метоформином, получала лишь треть больных; преобладала терапия препаратами группы сульфонилмочевины (до 80% пациенток группы НАУ и 82% в группах ДНФП). Диагностика АГ, как правило, предшествовала дебюту СД. Значения САД/ДАД и в группе НАУ, и в группах с ДНФП далеки от целевых параметров (табл. 1). Отсутствие контроля АГ, объясняется не совсем адекватным лечением на амбулаторном этапе. Так, при анализе терапии в течение года перед включением в исследование выяснено, что антигипертензивную терапию не получали 21% больных группы НАУ, 14% — МАУ, 5% — ПУ и 14% группы с ХПН. Несмотря на то, что комбинированную терапию получали около половины пациенток с НАУ (47%) и МАУ (47%) и две трети больных с ПУ (81%) и ХПН (73%), четверти пациенток с ДНФП вообще не назначались ИАПФ; самостоятельно прекращали терапию 22% больных с ДНФП. Выявлен неблагоприятный исходный липидный спектр во всех группах с наибольшей выраженностью в группе ХПН и утолщение КИМ сонной артерии по мере прогрессирования ДНФП (табл. 1), что отражает процесс прогрессирующего атеросклеротического поражения сосудов. Так, у женщин, имеющих толщину КИМ более 0,86 мм (а у мужчин — более 1,17 мм), вероятность развития транзиторной ишемической атаки или мозгового инсульта увеличивается в 2 раза [14, 15]. Следует отметить, что гиполипидемическую терапию не получали более двух третей больных и в группе НАУ (78%), и в группах ДНФП (80%). На фоне неудовлетворительной компенсации СД 2, дислипидемии и АГ выявление ИБС (стенокардия напряжения) увеличивается при прогрессировании ДНФП: 37% пациенток с СД 2 и НАУ, 76% — МАУ, 81% — ПУ и 100% — ХПН ($p < 0,01$ во всех группах в сравнении с НАУ). Диабетическая макроангиопатия (ДМА) нижних конечностей также чаще выявляется при увеличении степени протеинурии: 50% пациенток с НАУ, 81% с МАУ, 90% с ПУ и 86% с ХПН ($p < 0,01$ во всех группах в сравнении с НАУ). Отсутствовали изменения структурно-функциональной модели миокарда ЛЖ лишь у четверти пациенток с НАУ (табл. 2). Во всех группах преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ (табл. 2). Прогрессирование процесса ремоделирования миокарда ЛЖ по мере увеличения стадии ДНФП можно объяснить и длительным анамнезом АГ, и отсутствием адекватного контроля АД, и прогрессированием протеинурии с дисфункцией эндотелия на фоне неудовлетворительной компенсации СД 2 и неблагоприятного липидного спектра [1]. Известные детерминанты нарушения микроциркуляции при СД, такие как гипергликемия, ИР, эндотелиальная дисфункция, повышенный тонус симпатической нервной системы и концентрическое ремоделирование/гипертрофия ЛЖ, способствуют развитию диастолической дисфункции [13]. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у двух третей пациенток с НАУ и МАУ, у всех больных с ПУ и ХПН (табл. 2). Известно, что нарушения диастолических свойств миокарда предшествуют снижению насосной функции ЛЖ, так у 30–40% больных хронической сердечной недостаточностью систолическая функция длительно остается малоизмененной [16]. Подобная ситуация имеет место и в нашем исследовании. По мере увеличения стадии ДНФП отмечены начальные изменения систолической функции в виде снижения Vsf; снижения ИСИР (отражает снижение сократительной функции ЛЖ и увеличение сферификации ЛЖ), увеличения

КСМС (отражает увеличение силы натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, при расчете в конце систолы является отражением увеличения постнагрузки ЛЖ, выступает предиктором гипертрофии ЛЖ и важным звеном в механизме ремоделирования миокарда ЛЖ), которые отражают в большей степени нарушения геометрии сердца при сохраненной ФВ ЛЖ (табл. 2) [11]. Одним из фундаментальных дефектов, обуславливающих развитие и закрепление хронической гипергликемии, атерогенного спектра крови и АГ, с проявлением феноменов глюкозотоксичности и липотоксичности, с последующим прогрессированием сосудистых осложнений при СД 2 и абдоминальном ожирении, является ИР [3]. Мы выявили обратную связь между основным показателем диастолической дисфункции ЛЖ — соотношением Е/А и индексом ИР (НОМА IRIindex) в группах МАУ и ПУ ($rs = -0,625$, $p = 0,04$ и $rs = -0,300$, $p = 0,04$ соответственно), то есть чем больше ИР, тем меньше Е/А и более выражена диастолическая дисфункция. Установлена прямая тесная связь индекса ИР с ИММ ЛЖ в группах МАУ и ПУ ($rs = 0,505$, $p = 0,04$ и $rs = 0,805$, $p = 0,004$ соответственно), следовательно, чем больше ИР, тем больше ИММ ЛЖ. Таким образом, у обследованных пациенток выявлены известные маркеры риска ССЗ и прогрессирования ДНФП — гипергликемия, дислипидемия и высокая АГ. Установлено сохранение секреции собственного инсулина при повышении ИР по мере увеличения протеинурии и снижении СКФ. На этом фоне отмечены преобладание КГМ ЛЖ с диастолической дисфункцией, повышением жесткости миокарда, сохранная систолическая функция, признаки атеросклеротического поражения сосудов (увеличение КИМ), прогрессирование макрососудистых осложнений (ИБС, ДМА нижних конечностей) по мере утяжеления стадии ДНФП и снижения СКФ. Выявление связи ИММЛЖ и пиков Е/А с индексом ИР (НОМА IRIindex) свидетельствует о том, что ИР при ДНФП является фактором, усугубляющим процессы ремоделирования и диастолическую дисфункцию, что, соответственно, должно быть учтено в терапии этих больных. Так, в недавно завершеном в Дании исследовании DADD, оценивали влияние на выраженность диастолической дисфункции у больных СД 2 строгого контроля гликемии, обеспечиваемого введением инсулина: несмотря на снижение гликемии и гликозилированного гемоглобина, уменьшения диастолической дисфункции не выявлено. Как причина негативного эффекта рассматривается недооценка возможной коррекции ИР с последующим развитием относительной гиперинсулинемии, а также недооценка других факторов (нарушения липидного обмена, АГ, дисфункция эндотелия), влияющих на развитие и закрепление изменений миокарда [13]. Консенсус ведущих диабетологов США (ADA) и Европы (EASD) от 2008 года фокусирует внимание специалистов на необходимости терапевтических мероприятий по усилению коррекции ИР. Позитивный результат многокомпонентной терапии у больных СД 2 с МАУ по предупреждению ССЗ продемонстрирован в исследовании STENO-2 (снижение развития ССЗ на 53% в сравнении с группой стандартного лечения после 8 лет наблюдения). Несмотря на то, что 90% больных в этом исследовании в качестве сахароснижающей терапии получали инсулин, только у 16% удалось достичь уровня HbA1c менее 6,5%; целевых значений САД/ДАД достигли 50–72% больных, нормализации липидного спектра — 58% пациентов [17]. С учетом дальнейшего ужесточения требований к контролю гликемии, дислипидемии и АД и с целью снижения абсолютного риска, которому продолжают быть подвержены больные СД, необходимо более агрессивное устранение факторов риска ССЗ и поиск оптимальных вариантов и компонентов многофакторной терапии. В наблюдаемых

группах пациенток с СД 2, применяли в течение 12 месяцев комплексное многофакторное лечение, направленное на коррекцию ИР, восстановление метаболизма углеводов и липидов, нормализацию АД: у большинства пациенток использовали метформин (76% пациенток с ДНФП и 90% с НАУ) — препарат с убедительной доказательной базой предупреждения ССЗ у пациентов с избыточным весом либо в монотерапии, либо в комбинации с гликлазидом МВ или с инсулином; комбинированную антигипертензивную терапию с обязательным применением ИАПФ (с известной органопротективной, гипотензивной эффективностью и метаболической нейтральностью); и статины (гиполипидемические и плеiotропные эффекты). Улучшился метаболический профиль пациенток: компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} \leq 6,5-7,0\%$) достигнута у 40% пациенток с ДНФП и 44% с НАУ ($p=0,07$); целевой уровень ОХС выявлен у 44% пациенток с ДНФП и 90% с НАУ ($p=0,002$). Целевые значения АД зафиксированы у 40% больных с ДНФП и 87% с НАУ ($p<0,0001$). Отмечено уменьшение толщины КИМ сонных артерий во всех группах (табл. 3). Выявлена позитивная динамика основных параметров, определяющих изменение геометрии ЛЖ: уменьшение ИММ ЛЖ в группах НАУ, МАУ и ХГП, уменьшение ОТС ЛЖ в группах НАУ и МАУ; а также уменьшение диастолической дисфункции (увеличение E/A) и снижение жесткости ЛЖ во всех группах (табл. 3). Отмечено улучшение интегральных показателей во всех группах: увеличение ИСИР (улучшение систолической функции ЛЖ с восстановлением эллиптической формы ЛЖ) и уменьшение КСМС, что свидетельствует о позитивных сдвигах в процессе обратного ремоделирования миокарда ЛЖ (табл. 3). Отмечено снижение альбуминурии, что косвенно свидетельствует об улучшении функции эндотелия; выявлено уменьшение ИР по HOMA-IR-индекс (табл. 3), что говорит об улучшении функционального состояния β -клеток поджелудочной железы при нормализации углеводного обмена, и следовательно уменьшении глюкозотоксичности и липотоксичности. Наибольшая позитивная динамика по исследованным показателям через 12 месяцев отмечена в группах НАУ и МАУ (табл. 3). За 1 год лечения и наблюдения в исследуемых группах не зафиксировано ни одного летального исхода.

Выводы

1. Установлено преобладание измененной геометрической модели миокарда ЛЖ у пациенток с СД 2 и без ДНФП и с ДНФП.
2. Доминирующим типом измененной модели миокарда ЛЖ является КГМ ЛЖ с диастолической дисфункцией, повышением жесткости миокарда, сохраненной систолической функцией, выявляемость которой увеличивается по мере увеличения протеинурии и понижения СКФ, на фоне длительного отсутствия адекватного контроля АД, неудовлетворительной компенсации СД 2 и неблагоприятного липидного спектра, признаков атеросклеротического поражения сосудов и прогрессирования макрососудистых осложнений.
3. ИР при СД 2 и ДНФП является фактором, влияющим на процессы ремоделирования и диастолической дисфункции.
4. Длительное использование многофакторной комплексной терапии у пациенток с СД 2 и с НАУ, и с ДНФП, включающей препараты, снижающие ИР, комбинированную антигипертензивную терапию, статины, воздействующей на известные маркеры ССЗ (АГ, хроническая гипергликемия, дислипидемия и дисфункция эндотелия), способствует улучшению диастолической функции ЛЖ и обратному ремоделированию миокарда ЛЖ, уменьшению атеросклеротического поражения сосудов и снижению альбуминурии, а также улучшает прогноз забо-

левания. Возможно, раннее начало многофакторной терапии предупреждает прогрессирование диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда у пациенток с НАУ и МАУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С., Александров А.А., Дедов И.И. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития. Проблемы эндокринологии 2005; 3: 11-17.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000.
3. The DECODE Study Group: Age- and Sex-Specific Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. Diabetes Care 2003; 6: 61-69.
4. Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. European cardiovascular disease statistics, 2nd end. London: British heart foundation, 2005.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (издание второе). М.: Медиа сфера, 2006.
6. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика, и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) (приложение 2).
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Medica, 2004; 47-49.
8. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and Abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004; 27: 1487-1495.
9. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993.
10. Ganau A., Devereux R., Roman M.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. Am. Coll. Cardiology 1992; 19: 1550-1558.
11. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. Сердечная недостаточность 2003; 2 (18): 107-110.
12. Paulus W.J. 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.
13. Heerebeek, L.van. The dialogue between diabetes and diastole. European J. of Heart Failure 2009; 11 (1): 3-5.
14. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология (3-е издание, дополненное и переработанное). М.: Реал Тайм, 2007. 416 с.; ил.
15. Chambless L. Association of transient ischemic attack/ stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid wall thickness. The ARIC study. Am. J. Epidemiology 1996; 144: 857-866.
16. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Сердечная недостаточность 2000; 2 (том 1): 12-18.
17. Шестакова, М.В. Многокомпонентный подход к лечению сахарного диабета и его осложнений. Терапевтический архив 2006; 10: 33-36.