

Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования

Караваев П. Г., Веклич А. С., Козиолова Н. А.

Цель. Определить особенности сердечно-сосудистого ремоделирования у больных диабетической кардиомиопатией в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы. В амбулаторных условиях среди больных с впервые выявленным сахарным диабетом (СД) 2 типа до начала терапии была выделена группа больных с диабетической кардиомиопатией (ДКМ) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) согласно критериям включения и исключения, вторую группу составили здоровые лица соответствующего возраста. Структурно-функциональное состояние сердца изучалось с помощью эхокардиографии и определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови, артерий — по данным объемной сфигмоплетизмографии. В крови определялись маркеры фиброза: тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) и C-концевой телопептид проколлагена 1 типа (СТР-1).

Результаты. Частота встречаемости диабетической кардиомиопатии у больных с вновь выявленным СД 2 типа составила 18,7%. ДД ЛЖ была взаимосвязана не только с СД 2 типа, но и ожирением ($r=0,48$; $p=0,029$), уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений ($r=0,42$; $p=0,031$ для систолического АД; $r=0,39$; $p=0,042$ для диастолического АД). Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений и TIMP-1 были выше в группе с ДКМ в сравнении с группой здоровых лиц ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно). СТР-1 был ниже в первой группе, по сравнению со второй ($p<0,001$). В группе больных с ДКМ регистрировался более высокий индекс CAVI1 (сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс) в сравнении с группой здоровых ($p<0,001$).

Заключение. ДД ЛЖ не может быть представлена, как патогномичный критерий для ДКМ. Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений $76,23\pm 14,47$ пг/мл, не достигающих диагностических критериев ХСН, увеличение в TIMP-1 и снижение СТР-1 могут быть рассмотрены, как дополнительные маркеры ДКМ. Учитывая тот факт, что при формировании ДКМ происходят два параллельных процесса, проявляющихся ремоделированием сердца и артерий, индекс CAVI1 может быть также рассмотрен как дополнительный маркер ДКМ.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, фиброз, жесткость артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Караваев П. Г. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-1103-3812, Веклич А. С. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335, Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АД — артериальное давление, АДГ — артериальная гипертензия, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, ОЛП — объем левого предсердия, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, C-Al — показатель сфигмограммы на сонной артерии, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, C-PWV — СПВ сонной артерии, СТР-1 — C-концевой телопептид проколлагена 1 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления слева, L-PWV — СПВ в плече-лодыжечном сегменте слева, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, PWV — СПВ аорты, PWVcf — СПВ в каротидно-фemorальном сегменте, R-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления справа, R-Al — показатель плечевой плетизмограммы, R-PWV — СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 04.03.2019

Рецензия получена 02.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



Для цитирования: Караваев П. Г., Веклич А. С., Козиолова Н. А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):42-47
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47

Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy

Karavaev P. G., Veklich A. S., Koziolova N. A.

Aim. To assess cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy (DCM) and compare it with healthy individuals.

Material and methods. Among outpatients with newly diagnosed type 2 diabetes (T2D), according to inclusion and exclusion criteria, a group of participants with diabetic cardiomyopathy (DCM) with left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) was made before treatment. The second group consisted of healthy individuals of the corresponding age. The structural and functional state of the heart was studied using echocardiography and determination of the N-terminal prohormone of the brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) in the blood; of the arteries — using volume sphygmoplethysmography. Markers of fibrosis were determined in the blood: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) and C-terminal telopeptide 1 (CTP-1).

Results. The DMC prevalence in patients with newly diagnosed T2D was 18,7%. LV DD was associated not only with T2D, but also with obesity ($r=0,48$; $p=0,029$), blood pressure even in the normal range ($r=0,42$; $p=0,031$ for systolic blood pressure; $r=0,39$; $p=0,042$ for diastolic blood pressure). The Nt-proBNP levels in the normal range and TIMP-1 were higher in the DCM group compared with the group of healthy individuals ($p<0,001$ and $p<0,001$, respectively). CTP-1 was lower in the first group compared with the second ($p<0,001$). In the DCM group, a higher cardio-ankle vascular index (CAVI1) was recorded compared to the group of healthy individuals ($p<0,001$).

Conclusion. LV DD cannot be presented as a pathognomonic criterion for DCM. Nt-proBNP levels in the normal range of $76,23\pm 14,47$ pg/ml, which do not reach the diagnostic criteria for heart failure, an increase in TIMP-1 and a decrease in CTP-1

can be considered as additional markers of DCM. Given the fact that two parallel processes occur during the DCM formation, manifested by cardiac and arteries' remodeling, the CAV1 can also be considered as an additional DCM marker.

Key words: diabetic cardiomyopathy, fibrosis, arterial stiffness.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Karavaev P.G. ORCID: 0000-0003-1103-3812, Veklich A.S. ORCID: 0000-0002-8769-7335, Koziolova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186.

Received: 04.03.2019 **Revision Received:** 02.04.2019 **Accepted:** 09.14.2019

For citation: Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):42-47. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47

Определение “диабетическая кардиомиопатия” — один из самых дискуссионных и нерешенных вопросов. Термин “диабетическая кардиомиопатия” был предложен Rubler S, et al. в 1972г после посмертных исследований у больных сахарным диабетом с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие заболевания, сопровождающиеся структурными изменениями сердца, а также артериальная гипертензия (АГ) и злоупотребление алкоголем были исключены как возможные причины [1]. По представлению Aneja A, et al. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) — это проявление сахарного диабета (СД), которое характеризуется миокардиальной дисфункцией при отсутствии АГ и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ИБС [2]. Lorenzo-Almoros A, et al. дополнили определение ДКМ тем, что, по их мнению, данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [3]. Marcinkiewicz A, et al. считают, что ДКМ — это результат длительного влияния на миокард метаболических нарушений, в основном, связанных с инсулинорезистентностью и сверхэкспрессией резистина, которые развиваются еще на стадии предиабета и способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда [4]. Поэтому они предполагают, что диагноз “чистой” ДКМ почти невозможен, так как эндотелиальная дисфункция развивается еще при предиабете, которая приводит как к ишемии миокарда, так может привести и к ДКМ. Нарушения коронарной микроциркуляции могут наблюдаться, как при микроваскулярной стенокардии, так и при ДКМ у больных с хронической гипергликемией. Следовательно, отсутствие единого определения ДКМ, отсутствие специфических маркеров для ее диагностики, значительное ограничение популяции больных с СД 2 типа, у которых она может быть диагностирована (без АГ и ИБС) затрудняет изучение данной проблемы. В нашем исследовании представлена попытка выделить когорту больных с впервые выявленным СД 2 типа без АГ, ИБС и других заболеваний сердца, сопровождающихся структурными изменениями, при наличии ДД ЛЖ с целью возможного выявления дополнительных маркеров ДКМ или

исключения известных в сравнении с группой здоровых лиц.

Цель настоящего исследования — определить особенности сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ДКМ в сравнении со здоровыми лицами.

Материал и методы

В амбулаторных условиях на прием к терапевту-исследователю в течение 2 лет целенаправленно направлялись больные с впервые выявленным СД 2 типа в соответствии с критериями включения и исключения. Всего обследовано 123 больных с вновь выявленным СД 2 типа трудоспособного возраста, среди которых была выделена группа из 35 (28,5%) человек с клиническими критериями ДКМ по Aneja A, et al. [3], которые исключают наличие АГ и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ИБС. Далее всем больным с клиническими критериями ДКМ выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с целью выявления ДД ЛЖ как наиболее частого дополнительного критерия данной патологии по мнению Lorenzo-Almoros A, et al. [4]. Всего с клиническими и ЭхоКГ (ДД ЛЖ) критериями ДКМ найдено 23 (18,7%) больных с вновь выявленным СД 2 типа, которые составили первую группу. Вторую группу составили 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 60 лет; наличие впервые выявленного СД 2 типа в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг) до начала приема сахароснижающей терапии для первой группы, получение информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключались больные, которые имели следующие критерии: микро- и макрососудистые осложнения СД 2 типа, любое заболевание сердца и сосудов, АГ, подтвержденная по данным клинического измерения или суточного мониторирования АД в соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2018), любые структурные изменения сердца неуточненной этиологии по данным ЭхоКГ, любые нарушения ритма и проводимости не типичные для здоровых лиц по данным суточного мониторирования ЭКГ, любые сопутствующие заболевания, требу-

ющие постоянной терапии, наличие анемии, симптомы климакса у женщин, хирургические вмешательства в течение последних 3 месяцев; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и адекватному контакту с больным.

Для оценки состояния сердца проводилась ЭхоКГ, определялась концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). ЭхоКГ проводилась с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии с определением фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Simpson. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ >50%. ДД ЛЖ оценивали по тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Нормальными значениями считали septale $e' < 8$ см/с, laterale $e' < 10$ см/с или среднее $e' < 9$ см/с или $E/e' < 15$.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Для оценки функционального состояния артериальной стенки проводились объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI); лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWV) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс аугментации (R-AI — показатель плечевой плетизмограммы, C-AI — показатель сфигмограммы на сонной артерии). Нормальными значениями считали для R-PWV, L-PWV, PWVcf <10 м/с, для CAVI с учетом возраста от $7,4 \pm 0,63$ до $8,0 \pm 0,67$, для R-ABI и L-ABI >0,9, для PWV с учетом возраста — от $7,2 \pm 1,63$ до $7,8 \pm 1,87$ м/с, для R-AI и C-AI с учетом возраста от $0,82 \pm 0,18$ до $0,98 \pm 0,20$.

Для оценки состояния коллагенового матрикса в миокарде и артериях определялась концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) и C-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью реактива "Bio Source EUROPE S.A." (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные нормальные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл, СТР-1 — у мужчин $0,115-0,748$ нг/мл, у фертильных женщин $0,112-0,738$, у женщин в постменопаузе — $0,142-1,351$ нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также медианы и определения 25% и 75% процентилей. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение при нормальном распределении признака, или Med (25%; 75% процентили) при ненормальном распределении признака. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности.

Результаты

Частота встречаемости ДКМ с учетом клинических и ЭхоКГ критериев среди больных с впервые выявленным СД 2 типа составила 18,7%. Во второй группе у практически здоровых лиц ДД ЛЖ неуточненной этиологии выявлялась у 8% (2 человека) обследуемых.

При оценке клинико-anamnestических показателей по группам обследуемых найдено, что у больных первой группы за исключением глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) крови были статистически значимо более высокие индекс массы тела (ИМТ) ($p=0,011$), уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в диапазоне нормальных значений ($p=0,002$ для САД, $p=0,004$ для ДАД), уровень триглицеридов крови ($p < 0,001$), более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ по группам обследуемых (n=48)

Показатель	Первая группа (ДКМ, n=23)	Вторая группа (здоровые, n=25)	p
E, см/сек	81,24±25,13	69,18±17,68	0,059
A, см/сек	76,09±25,89	62,29±28,17	0,084
E/A	1,16 [0,78;1,81]	1,13 [1,02;1,46]	0,654
IVRT, мс	73,22±18,42	62,68±24,81	0,100
Septale e', см/с	8,16 [7,17;10,39]	6,97 [4,47;8,21]	<0,001
Laterale e', см/с	9,79 [8,91;15,07]	8,04 [4,26;9,74]	<0,001
Среднее e', см/с	9,08 [7,86;12,83]	7,56 [2,34;10,91]	<0,001
E/e' septale	12,25 [8,36;18,03]	9,76 [4,52;12,04]	0,002
E/e' laterale	8,50 [5,98;17,45]	8,02 [3,62;16,70]	0,018
E/e' среднее	8,96 [7,08;19,22]	8,02 [2,45;14,61]	0,014

Сокращения: ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, E — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, E/A — отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, septale e' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки, laterale e' — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области боковой стенки ЛЖ, среднее e' — среднее значение между septale e' и laterale e', E/e' — отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к среднему значению между septale e' и laterale e'.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между e' среднее >9 мм, как показателя наличия ДД ЛЖ, и САД в диапазоне нормальных значений ($r=0,42$; $p=0,031$), а также ДАД ($r=0,39$; $p=0,042$) в диапазоне нормальных значений, ИМТ ($r=0,48$; $p=0,029$), HbA_{1c} ($r=0,39$; $p=0,011$).

Анализ результатов ЭхоКГ исследования по группам обследуемых показал, что группы статистически значимо не отличались по таким показателям, как конечный систолический размер и объем (КСО ЛЖ) левого желудочка, а также соотношение КСО ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), конечный диастолический размер и объем (КДО ЛЖ) левого желудочка, а также соотношение КДО ЛЖ/ППТ, объем левого предсердия (ОЛП), соотношение ОЛП/ППТ, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ. ФФ ЛЖ у всех больных первой и второй групп была выше 50% и, составила, соответственно, $55,6\pm 5,1\%$ и $56,7\pm 6,8\%$ ($p=0,972$).

ЭхоКГ показатели диастолической функции левого желудочка по группам обследуемых представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в группе больных с ДКМ при тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана все показатели были статистически выше, чем у больных второй группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация Nt-proBNP в крови больных первой группы не превышала нормальных значений и составила $76,23\pm 14,47$ пг/мл, но была статистически значимо выше, чем у больных второй группы — $45,34\pm 12,71$ пг/мл ($p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений и HbA_{1c} ($r=0,40$; $p=0,009$).

При оценке TIMP-1 как интегрального показателя риска фиброза, в первой группе данный показатель был повышен у 13 (56,5%) больных и составил $141,12\pm 38,71$ нг/мл, во второй группе — у 2 (8%) больных ($p=0,003$) и составил $89,53\pm 24,67$ нг/мл ($p<0,001$).

СТР-1 в первой группе был снижен у 11 (47,8%), во второй группе у всех пациентов был в диапазоне нормальных значений ($p<0,001$). Концентрация СТР-1 в первой группе была статистически значимо ниже и составила $0,085 [0,037;0,234]$ нг/мл по сравнению со второй группой, в которой данный показатель составил $0,168 [0,91;0,534]$ нг/мл ($p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между СТР-1 и HbA_{1c} ($r=-0,31$; $p=0,012$) и прямая, высокой степени зависимости — между TIMP-1 и HbA_{1c} ($r=0,73$; $p=0,005$).

Показатели, отражающие функциональное состояние артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых, представлены в таблице 2.

При сравнительной оценке показателей функционального состояния артерий по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных с ДКМ статистически значимо выше были индекс CAVI1 ($p<0,001$), индекс аугментации R-AI по сравнению со второй группой ($p=0,045$). Остальные показатели статистически значимо между группами не различались. В первой группе индекс CAVI1 у 10 (43,5%) больных превышал нормальные значения (>9) ($p<0,001$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых (n=48)

Показатель	Первая группа (ДКМ, n=23)	Вторая группа (здоровые, n=25)	P
R-PWV, м/с	11,33 [4,56;18,22]	10,21 [3,89;13,05]	0,121
L-PWV, м/с	11,88 [4,22;17,48]	10,05 [3,19;12,98]	0,098
PWVcf, м/с	10,23 [4,25;15,65]	9,06 [2,92;11,12]	0,256
CAVI1	9,05±1,85	7,43±1,37	<0,001
PWV аорты, м/с	5,98±1,75	5,06±1,42	0,053
C-PWV, м/с	3,78 [1,45;7,01]	3,08 [1,20;7,56]	0,173
R-AI	1,78 [1,43;2,08]	1,32 [1,07;1,58]	0,045
C-AI	1,56 [1,26;2,01]	1,40 [1,01;2,09]	0,091
R-ABI	1,06±0,11	1,07±0,10	0,744
L-ABI	1,05±0,12	1,07±0,10	0,536

Сокращения: R-PWV, L-PWV — скорость пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева, PWVcf — СПВ с каротидно-фemorальном сегменте, CAVI1 — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, PWV — СПВ аорты, C-PWV — СПВ сонной артерии, R-AI — индекс аугментации (показатель плечевой плетизмограммы), C-AI — индекс аугментации (показатель сфигмограммы на сонной артерии), R-ABI, L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс справа и слева.

по сравнению со второй группой), у 7 (30,4%) пациентов был в “серой зоне” (8-9) (p=0,502 по сравнению со второй группой), у остальных — в диапазоне нормальных значений (<8) (p=0,071 по сравнению со второй группой). Во второй группе у 11 (44%) пациентов индекс CAVI1 был в “серой зоне”, у остальных — в диапазоне нормальных значений.

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые, высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между индексом CAVI1 и HbA_{1c} (r=0,56; p=0,008), а также прямые средней степени зависимости между индексом CAVI1 и Nt-proBNP (r=0,39; p=0,015), и TIMP1 (r=0,43; p=0,002).

Обсуждение

В нашем исследовании частота встречаемости ДКМ составила 18,7%. Отсутствие четких диагностических критериев ДКМ не позволяет дать точную оценку ее распространенности. В самом большом по количеству включенных больных (n=2042) популяционном исследовании Dandamuli S, et al. найдено, что распространенность ДКМ в общей популяции составляет 1,1%, среди больных СД 2 типа — 16,9% [5]. Причем у 83% больных с ДКМ регистрировалась ДД ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ. В целом распространенность ДД ЛЖ среди больных с СД 2 типа составила 54,4%. Авторы подтвердили, что развитие ДКМ взаимосвязано с крайне неблагоприятным прогнозом: через 3 года у каждого десятого больного развивается ХСН, через 9 лет каждый пятый пациент умирает от осложнений ХСН и СД 2 типа.

В нашем исследовании мы подтвердили, что развитие ДД ЛЖ может быть связано не только с СД 2 типа, но и ожирением, уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений, что ставит под сомнение значение ДД ЛЖ для подтверждения диагноза ДКМ. Есть данные о том, что риск развития систолической

дисфункции ЛЖ при ДКМ превышен более, чем в 2 раза, ДД ЛЖ — только в 1,7 раза [5]. Кроме того, в популяционном исследовании Chau K, et al. найдено, что ДД ЛЖ может регистрировать у 26,2% здоровых лиц в течение 20 лет наблюдения, и связана с наличием ожирения, САД и увеличением уровня триглицеридов [6]. В другом проспективном популяционном исследовании при длительном наблюдении продемонстрировано, что по мере увеличения ИМТ у здоровых мужчин среднего возраста увеличивается риск развития ДД ЛЖ и гипертрофии ЛЖ [7].

В нашем исследовании выявлено, что при ДКМ концентрация Nt-proBNP была статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, но в диапазоне нормальных значений. В экспериментальном исследовании Zheng W, et al. показано, что при СД 2 типа увеличивается не только уровень общего холестерина, триглицеридов, но и натрийуретических пептидов и маркеров воспаления [8]. Более того, Male K, et al. в экспериментальном исследовании объясняют механизм увеличения Nt-proBNP при ДКМ [9]. Они предполагают, что одним из патогенетических механизмов повышения Nt-proBNP при ДКМ является ацетилирование гистонов, ядерных белков, участвующих в упаковке нитей ДНК в ядре, и эпигенетической регуляции ядерных процессов, в регионах-промотерах генов системы натрийуретических пептидов А ингибирование ацетилирования гистонов авторы рассматривают как новую терапевтическую мишень в лечении ДКМ.

Как и в нашей работе, в исследовании El-Din DSS, et al. найдено увеличение TIMP1 у больных с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении со здоровыми лицами среднего возраста, отражающее процесс повышенного коллагенообразования [10]. Причем данный показатель нарастал по мере развития у больных заболеваний сердца и сосудов. Снижение пропептида проколлагена I типа у боль-

ных СД 2 типа обнаружено в работе Ihm SH, et al., что, в свою очередь, отражает замедление процессов коллагенолиза [11]. Именно отложение коллагена I типа в фибробластах, как представлено в экспериментальных исследованиях, играет важную роль в формировании фиброз миокарда.

Увеличение маркеров фиброза взаимосвязано с не только с поражением миокарда, но и с увеличением жесткости артериального русла даже у здоровых молодых лиц [12].

В ряде исследований подтверждено, что жесткость артериальной стенки повышается не только при СД 2 типа, но и у больных с предиабетом и метаболическим синдромом.

Предпосылкой к тому, что у больных ДКМ происходят параллельные процессы перестройки и сердца и сосудов, стал ретроспективный анализ Park SY, et al., в котором при обследовании 219 больных с СД 2 типа без патологии сердца и сосудов найдено, что индекс CAVI, отражающий истинную жесткость артерий не зависящую от АД, является наиболее чувствительным ранним маркером развития сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза [13]. Аналогичные данные были получены ранее в наблюдательном исследовании LOD-DIABETES (Central Blood Pressure and Pulse Wave Velocity: Relationship to Target Organ Damage and Cardiovascular Morbidity-mortality in Diabetic Patients. An Observational Prospective Study), но у больных СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями [14]. В исследовании Liu J, et al., как и в нашей работе, найдено, что индекс CAVI взаимосвязан с Nt-proBNP, который отражает миокардиальный стресс, как у лиц без АГ, ИБС и СД 2 типа, так и при наличии этих заболеваний [15].

В настоящее время продолжают поиски новых маркеров ДКМ. Наиболее перспективным направле-

нием в этом отношении считается оценка концентрации микро-РНК в крови, как наиболее ранний критерий поражения миокарда [16].

Заключение

С учетом клинических критериев и наличия ДД ЛЖ частота ДКМ у больных с вновь выявленным СД 2 типа составила 18,7%. ДД ЛЖ была взаимосвязана не только с СД 2 типа, но и с ожирением, уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений, что подвергает сомнению данный критерий как патогномичный для ДКМ. Концентрация Nt-proBNP в крови в диапазоне нормальных значений $76,23 \pm 14,47$ пг/мл, не достигающих диагностических критериев ХСН, может быть рассмотрена как дополнительный маркер ДКМ. Повышенное коллагенообразование в миокарде как один из основных патогенетических механизмов развития ДКМ в работе подтверждено статистически значимым увеличением в крови концентрации TIMP-1 и снижением концентрации СТР-1. ДКМ сопровождается не только миокардиальной дисфункцией, но и перестройкой артерий, что проявляется увеличением истинной жесткости артерий, оцененной по индексу CAVI при проведении объемной сфигмоплетизмографии. Наличие статистически значимой взаимосвязи между индексом CAVI и Nt-proBNP и TIMP1 указывает на то, что при формировании ДКМ происходят два параллельных процесса, проявляющихся как ремоделированием сердца, так и функциональной перестройкой артерий. Поэтому предполагается, что индекс CAVI может быть также рассмотрен как дополнительный маркер ДКМ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595-602.
- Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med.* 2008;121:748-57. doi:10.1016/j.amjmed.2008.03.046.
- Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):28. doi:10.1186/s12933-017-0506-x.
- Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J, et al. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:21. doi:10.1186/s13098-017-0219-z.
- Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, et al. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail.* 2014;20(5):304-9. doi:10.1016/j.cardfail.2014.02.007.
- Chau K, Gierd N, Magnusson M, et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(10):887-96. doi:10.1007/s00392-018-1259-6.
- Nielsen ML, Pareek M, Gerke O, et al. Greater body mass index is a better predictor of subclinical cardiac damage at long-term follow-up in men than is insulin sensitivity: a prospective, population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:168. doi:10.1186/s12872-015-0165-3.
- Zheng W, Shang X, Zhang C, et al. The Effects of Carvedilol on Cardiac Function and the AKT/XIAP Signaling Pathway in Diabetic Cardiomyopathy Rats. *Cardiology.* 2017;136(3):204-11. doi:10.1159/000450825.
- Malek V, Sharma N, Gaikwad AB. Histone Acetylation Regulates Natriuretic Peptides and Npr1 Gene Expressions in Diabetic Cardiomyopathy and Nephropathy. *Curr Mol Pharmacol.* 2019;12(1):61-71. doi:10.2174/1874467212666181122092300.
- El-Din DSS, Amin AI, Egiza AO. Utility of Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 and Osteopontin as Prospective Biomarkers of Early Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(2):314-9. doi:10.3889/oamjms.2018.081.
- Ihm SH, Youn HJ, Shin DI, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2007;122(3):e36-8. doi:10.1016/j.ijcard.2007.07.057.
- Sorokin AV, Kotani K, Bushueva O. Association of matrix metalloproteinase 3 and γ -glutamyltransferase 1 gene polymorphisms with the cardio-ankle vascular index in young Russians. *Cardiol Young.* 2016;26(6):1238-40. doi:10.1017/S104795111600069X.
- Park SY, Chin SO, Rhee SY, et al. Cardio-Ankle Vascular Index as a Surrogate Marker of Early Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2018;42(4):285-95. doi:10.4093/dmj.2017.0080.
- Gómez-Marcos MÁ, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:7. doi:10.1186/s12933-014-0167-y.
- Liu J, Liu H, Zhao H, et al. Descriptive study of relationship between cardio-ankle vascular index and biomarkers in vascular-related diseases. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(5):468-72. doi:10.1080/10641963.2016.1273.
- Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):404-21. doi:10.3904/kjim.2016.208.