На правах рукописи

Бакалова Юлия Валерьевна

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Чита-2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
доцент **Серебрякова Ольга Владимировна**

Официальные оппоненты:
Хамнуева Лариса Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии

Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Защита состоится «20» мая 2020 года в $15^{\underline{00}}$ часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте http://chitgma.ru

Автореферат разослан “__” _____2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., доцент Мироманова Н.А. Мироманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

Сахарный диабет (СД) является одной из значимых проблем здравоохранения всех стран мира. По данным федерального регистра СД в России, к концу 2018 года на диспансерном учете состояло свыше 4,5 миллионов человек (около 3,1% населения России), из них 6% (около 256 тысяч) – больные СД 1 типа (Дедов И.И., 2019). Значимыми последствиями СД являются его макро- и микрососудистые осложнения, приводящие к инвалидизации и смертности больных.

Немаловажную роль в развитии патологии сердечно-сосудистых нарушений при СД играет поражение нервных волокон. Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) является формой диабетической автономной нейропатии. Вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы, иннервирующие сердце и кровеносные сосуды, происходит нарушение регуляции их деятельности. Диабетическая кардиомиопатия – это результат длительного процесса влияния на миокард метаболических нарушений, что по сути является миокардиальной дисфункцией у больных сахарным диабетом при отсутствии артериальной гипертензии и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ишемической болезни сердца (Козиолова Н.А., 2019). Под кардиомиопатией (КМП) у больных СД 1 типа подразумеваются специфические изменения в сердечной мышце, приводящие к развитию диастолической дисфункции. Данное понятие включает комплекс кардиальных нарушений при СД: автономную нейропатию, микроангиопатию, интерстициальный кардиосклероз, а также метаболические сдвиги в кардиомиоцитах (Александров А.А. и др., 2014).

Важное значение в патогенезе хронической сердечной недостаточности отводят так называемым вазопрессорным провоспалительным цитокинам, в их числе – TNF-α и IL-1β, IL-6 (Кузник Б.И., 2012; Симбирцев А.С., 2013; Говорин

А.В., 2014). По мнению исследователей, влияние данных цитокинов на течение сердечной недостаточности складывается, прежде всего, из отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов (Хазова Е.В., 2017). Однако, роль цитокинов в механизмах формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, остается неизученной.

Изучение клинических особенностей, молекулярных механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при СД 1 типа представляет интерес как для науки, так и практического здравоохранения в связи с тем, что может послужить основой для разработки новых диагностических, терапевтических, профилактических мероприятий среди данной категории больных.

Цель исследования: установить клинические и некоторые патогенетические особенности формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.
2. Выявить кардиогемодинамические закономерности развития кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
3. Оценить уровень некоторых цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией.
4. Разработать модель прогнозирования развития кардиомиопатии на основании изученных кардиогемодинамических параметров, концентрации цитокинов сыворотки крови и клинической характеристики пациента.

Научная новизна

Впервые выявлены клинические предикторы развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Обнаружены ассоциации между формированием кардиомиопатии со стажем заболевания (5 и более лет) и наличием автономной кардиоваскулярной нейропатии.

Установлены кардиогемодинамические изменения у больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией: увеличение массы миокарда левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка. Выявлены типы патологического ремоделирования левого желудочка в исследуемой группе пациентов.

Определена концентрация отдельных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α) у лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией. Изучено влияние некоторых цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNF-α на формирование диастолической дисфункции левого желудочка.

Впервые разработана модель прогнозирования риска формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе данные расширяют представления о формировании клинических проявлений кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Развитие кардиомиопатии сопряжено с наличием диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, кардиогемодинамическими изменениями, нарушением баланса цитокинов в сыворотке крови.

При выявлении таких эхокардиографических маркеров, как увеличение конечного систолического размера левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и патологических типов ремоделирования миокарда левого желудочка у лиц с сахарным диабетом 1 типа при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний необходимо целенаправленное обследование на наличие кардиомиопатии.

Выявленный дисбаланс цитокинов (снижение концентрации IL-1β, увеличение уровней IL-6, IL-10 и TNF-α) позволяет расширить представление о патогенетических механизмах формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Проведенное исследование продемонстрировало важность своевременной диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии как

раннего маркера прогнозирования развития кардиомиопатии с целью оптимизации плана наблюдения и коррекции получаемой терапии.

Сочетание данных о длительности сахарного диабета, наличии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии и уровне IL-1β в сыворотке крови позволяют с высокой точностью прогнозировать наличие кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Полученные результаты могут послужить основой для разработки новых рекомендаций по диагностике кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Методология и методы исследования. По теме работы проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы. Для решения поставленных задач проведены клинические, инструментальные и лабораторные исследования. На основании полученных результатов, обработанных статистическими методами, сделаны выводы.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных сахарным диабетом 1 типа со стажем 5 лет и более диагностируется кардиомиопатия в 27,4% случаев, характеризующаяся формированием диастолической дисфункции левого желудочка и автономной кардиоваскулярной нейропатией у всех пациентов. Наличие кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа не сопровождается изменениями в частоте обнаружения диабетических микроангиопатий, периферической полинейропатии и уровней гликированного гемоглобина.

2. Развитие кардиомиопатии сопровождается увеличением конечного систолического размера левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, массы миокарда левого желудочка. У большинства больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией установлены патологические типы ремоделирования левого желудочка: эксцентрическая (29%) и концентрическая гипертрофия (24%); дисбаланс в системе цитокинов, характеризующийся

снижением концентрации интерлейкина-1β, увеличением уровней интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей-α.

3. Независимой прогностической значимостью у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в формировании кардиомиопатии являются: стаж болезни (более 5 лет), наличие автономной кардиоваскулярной нейропатии и изменение уровня интерлейкина-1β в сыворотке крови.

Внедрение результатов в практику. Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в практическую работу диагностической поликлиники клиники «Читинская государственная медицинская академия», отделения нефро-эндокринологии ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Чита», кардиологического диспансера и отделения эндокринологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы представлены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке» (Москва, 2015); XV межрегиональной научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016); V Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2017); VII Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Степень достоверности результатов. Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных, использование современных инструментальных, лабораторных исследований с применением статистической обработки результатов при непосредственном участии автора в сборе и анализе данных.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 151 источник (94 отечественных, 57 иностранных). Работа иллюстрирована 17 таблицами, 4 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы клинического исследования

В работе представлены результаты обследования 124 пациентов, проведенного в период 2013-2018 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА (решение № 58 от 20.12.2013 г.).

Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом СД 1 типа и стажем заболевания от 3-х лет.

Критерии исключения из исследования: больные СД 2 типа и другими специфическими типами; наличие острых диабетических осложнений в течение 2 месяцев, предшествующих исследованию; заболевания сердца (сопутствующий диагноз ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и другие); острые и обострение хронических заболеваний; хроническая болезнь почек (ХБП) С3 (согласно классификации на основании скорости клубочковой фильтрации); печеночная недостаточность; пациенты со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности; злокачественные новообразования; другие эндокринные заболевания; воспалительные заболевания; хронический алкоголизм; беременность.

Пациенты во всех группах на момент включения в исследование получали интенсифицированную инсулинотерапию.

Контрольная группа представлена 26 здоровыми лицами сопоставимыми по полу и возрасту.

После отбора обследуемых проводилось определение лабораторных показателей, оценка клинических данных, инструментальное обследование. Для достижения поставленных цели и задач пациенты распределены в зависимости от стажа заболевания на три группы: первая группа – стаж СД менее 5 лет (22 человека), вторая группа – от 5 до 10 (56 человек), третья группа – более 10 лет (36 человек).

На следующем этапе анализировались диабетические осложнения, и пациенты распределялись на группы с наличием кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии (КДАН), n=59 и без нее (65 человек).

Клиническая характеристика больных. Из 124 пациентов с СД 1 типа 60 приходилось на женщин (48,4%) и 64 – на мужчин (51,6%).

Диагноз СД 1 типа подтверждался в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999–2013). В таблице 1 представлена характеристика групп больных, выделенных в зависимости от стажа СД.

Таблица 1

Сравнительная характеристика возраста и HbA1 больных СД 1 типа в зависимости от стажа, Me [25;75]

Группы/ параметры	Контроль n=26	Больные СД 1 типа		
		стаж <5 лет n=22	стаж 5 – 10 лет n=66	стаж>10 лет n=36
Возраст	34 [24,5;40]	29 [25;33]	31,5 [23,0;40]	32 [26,5;40]
HbA1c	5,1 [4,85;5,5]	8,5* [7,7;10]	8,5* [7,8;10]	9* [8,1;10]

Примечание: *- достоверные отличия с контролем.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1) между исследуемыми группами больных не имел статистических различий.

Всем пациентам проводилось обследование на наличие или отсутствие микроальбуминурии, осмотр глазного дна офтальмологом и обследование неврологического статуса пациента на выявление диабетической нейропатии

(ДН), оценка ХБП согласно рекомендациям KDIGO (2012) производилась на основании скорости клубочковой фильтрации. Стадии диабетической ретинопатии (ДР) определялись согласно классификации ВОЗ. Выявленные осложнения представлены в табл. 2

Для диагностики кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии пациентам проводились обязательные тесты в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2019 г.). Проводились: ортостатическая проба (тест Шелонга); изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (6 в минуту); проба Вальсальвы. Диагноз КДАН выставлялся при наличии 3 положительных проб.

Таблица 2

Диабетические осложнения в группах больных в зависимости от стажа СД

Группы осложнений	Больные СД 1 типа		
	Стаж<5 лет n=22	Стаж 5 – 10 лет n=66	Стаж>10 лет n=36
ХБП С1-3а А2, чел, %	-	20 (30,3%)	18 (50%)
ДР, 1 ст,	-	5 (7,6%)	23 (63,9%)
ДР, 2 ст	-	-	6 (16,7%)
ДПН, сенсомоторная форма, %	4 (18,2%)	36 (54,5%)	36 (100%)
ДПН, кардиоваскулярная форма, %	-	27 (40,9%)	32 (88,9%)

На основании вышеуказанных тестов у 59 обследованных нами больных с СД 1 типа (47,6%) установлена автономная (вегетативная) диабетическая кардиоваскулярная нейропатия. Данное осложнение встречалось у 40,9% больных со стажем СД более 5 лет и еще чаще – в 88,9% у больных с СД длительностью более 10 лет.

В исследовании выделена группа пациентов с КМП в количестве 34 человек, в которую включены больные со стажем заболевания более 5 и более 10

лет. Диагноз кардиомиопатии выставлялся на основании обнаружения диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Группы пациентов, выделенных в
зависимости от наличия или отсутствия КМП, были сопоставимы по возрасту и полу.

Методы исследования. Всем больным, участвующим в исследовании, проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование (измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД), измерение антропометрических данных), комплексное лабораторное обследование (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение уровня HbA1, определение уровня цитокинов), инструментальное обследование (стандартная электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с определением параметров трансмитрального кровотока).

Эхокардиографическое исследование. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США) по стандартной методике. Измерения проводились в шести последовательных циклах с последующим усреднением полученных данных. Определялся комплекс эхокардиографических параметров: размеры правого желудочка (ПЖ), конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка, вычисляли конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ, КДР ЛЖ), ударный объем ЛЖ, систолическое укорочение, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Для изучения диастолической функции ЛЖ изучали параметры трансмитрального кровотока: А - скорость потока атриального наполнения, см/с; Е - скорость потока быстрого наполнения, см/с; Е/А – отношение скоростей потоков быстрого и атриального наполнения, ед; DT_E - время замедления раннего

диастолического наполнения левого желудочка, мс; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка, мс.

Концентрацию цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест», Россия (г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Проводилось вычисление критерия Крускала-Уоллиса для количественных признаков, при выявлении различий проводили попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25;75]. Качественные признаки в группах анализировались при помощи критерия хи-квадрат ($\chi 2$), при необходимости с поправкой Йейтса на непрерывность для четырёхпольных таблиц, в случае значений ожидаемого признака менее 5 применяли точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Для выявления зависимости между изучаемыми факторами и развитием кардиомиопатии использовали метод бинарной логистической регрессии с построением прогностической модели при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics 21.0. Применяли методы пошагового включения и исключения признаков. Для каждого прогнозируемого события использовали различные наборы потенциальных предикторов на входе. Точность прогноза рассчитывали, определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Особенности клинических и кардиогемодинамических показателей у больных сахарным диабетом 1 типа

Эхокардиографические параметры левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией. Согласно клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ (2019 г.) оценивали симптомы и признаки типичные для сердечной недостаточности. Специфические признаки сердечной недостаточности не определялись как в группе пациентов с КМП, так и в группе без КМП.

По результатам ЭхоКГ с исследованием параметров трансмитрального кровотока нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у 27,4% больных СД 1 типа (34 человека). Пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ имели клинические проявления КМП, такие как: одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца, повышенная утомляемость, слабость. Преимущественно в этой группе встречались больные со стажем заболевания СД более 5 лет (10 из 66 при стаже от 5 до 10 лет). Наибольшее количество пациентов было в группе со стажем СД более 10 лет 24 (66,7%) человека из 36 (33,3%).

После того, как все пациенты СД 1 типа были разделены на группы в зависимости от наличия КМП, нами рассмотрены клинические, электрокардиографические особенности и частота осложнений в указанных группах больных. Исследуемые группы не различались по частоте осложнений и уровню HbA1.

ЭКГ исследование у пациентов с КМП выявило синусовую тахикардию в 100% случаев, синдром ранней реполяризации желудочков в 94,4% и признаки гипертрофии ЛЖ в 83,3% (табл. 3).

При проведении ЭхоКГ исследования у больных СД установлено увеличение размеров ПЖ на 5,3% (p=0,003), толщины межжелудочковой перегородки на 10% (p=0,001), задней стенки ЛЖ на 5,6% (p=0,001), конечного систолического размера ЛЖ на 19,4% (p=0,006), при одновременном уменьшении

конечного систолического объема ЛЖ на 20% (p=0,03) по сравнению с контролем. В группе пациентов с СД наблюдалась более низкая фракция выброса на 4,2% (p=0,01) и более высокие показатели ММ на 7,4% и ИММЛЖ на 10,1% (p=0,002).

Таблица 3

Данные ЭКГ обследования больных СД в зависимости от наличия КМП

Данные ЭКГ	Пациенты с КМП (n=34)	Пациенты без КМП (n=90)
Синусовая тахикардия	100%	27,8%
Признаки гипертрофии левого желудочка	83,3 %	0 %
Синдром ранней реполяризации	94,4 %	41,1 %

В зависимости от стажа СД установлено, что наибольшие значения КДР ЛЖ и ММЛЖ зафиксированы в подгруппе больных СД со стажем заболевания > 10 лет относительно контрольных значений и группы со стажем диабета < 5 лет. Показатель КСР ЛЖ у больных со стажем заболевания от 5 до 10 лет регистрировался выше контрольных параметров.

Следующим этапом проанализированы параметры гемодинамики у пациентов с диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатией (КДАН) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия автономной кардиоваскулярной нейропатии, Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (n=124)	
		Пациенты без КДАН (n=65)	Пациенты с КДАН (n=59)
КСР ЛЖ, мм	31,0 [30,0;32,0]	34,0 [28,0; 38,0]	37,0 [30,0; 44,0] P_1<0,05
ФВ, %	72,0 [70,0;75,0]	71,0 [67,0;73,0]	69,0 [63,0;71,5] P_1<0,01

ММЛЖ, г	135,0 [120,0;141,0]	137,0 [120,0;156,0]	141,5 [124,5;161,0] $P_1<0,05$
ИММЛЖ, г/м^2	79,5 [74,0;86,0]	87,0 [82,5;94,0]	87,5 [84,0;93,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,05$

Примечание: p_1 – уровень значимости различий между группами при сравнении с контролем; p_2 – уровень значимости различия между группами с СД с наличием и отсутствием КДАН.

Установлено, что у больных КДАН показатель КСР ЛЖ на 19,3% повышался по сравнению с контролем и на 8,8% относительно пациентов без КДАН. КДАН характеризовалась более низкой фракцией выброса по сравнению с когортой здоровых лиц. ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ у больных КДАН превышали контрольные значения.

Следующим этапом проанализированы параметры гемодинамики у пациентов с КМП. Показатели ЭхоКГ у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия КМП представлены в таблице 5.

Значения КСР ЛЖ были максимальными при наличии КМП и превышали контрольные показатели на 25,8%, а значения в группе без КМП – на 11,4%. Наличие КМП приводило к увеличению массы миокарда ЛЖ на 5,8% по сравнению с больными СД без данного осложнения и на 7,8% относительно здоровых лиц.

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия КМП, Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с СД 1 типа (n=124)	
		Пациенты без КМП (n=90)	Пациенты с КМП (n=34)
ПЖ, мм	22,8 [22,1;23,8]	24,0 [23,0; 25,5]	24,5 [23,0; 26,0]
КСР ЛЖ, мм	31,0 [30,0;32,0]	35,0 [28,0; 39,0]	39,0 [31,0; 46,0] $p_1<0,05$
ИОЛП мл/м^2	21,4 [16,9; 25,7]	22,5 [18,4;27,7]	28,1 [25,6;34,2]

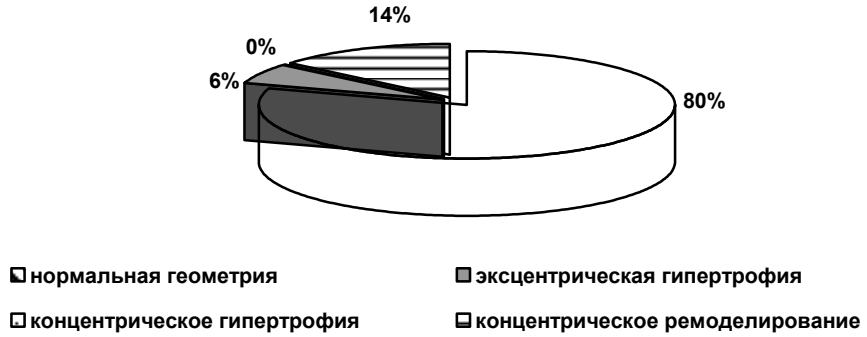
ФВ, %	72,0 [70,0;75,0]	70,0 [66,5; 72,5]	69,0 [63,5; 73,0] p_1<0,01
ТР, см/с	225 [211; 239]	227[215; 244]	291 [278; 304]
ММЛЖ, г	135,0 [120,0;141,0]	137,5 [120,5;155,5]	145,5 [125,0;162,5] p_1<0,05
ИММЛЖ, г/м^2	79,5 [74,0;86,0]	87 [82,0;95,0]	87,5 [84,5;93,0] p_1<0,001 p_2<0,05

Примечание: p_1 – уровень значимости различий между группами при сравнении с контролем; p_2 – уровень значимости различия между группами с СД с наличием и отсутствием КМП.

Особенности ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией. У больных с КДАН преобладает нормальная геометрия левого желудочка; концентрическое ремоделирование встречается реже, чем в группе без КДАН (рис. 1).

Концентрическая и эксцентрическая типы гипертрофии у больных с КДАН встречались значительно чаще, чем у пациентов без КДАН. У больных СД 1 типа без КДАН изменений геометрии по типу концентрической гипертрофии не выявлено.

Пациенты без КДАН



Пациенты с КДАН

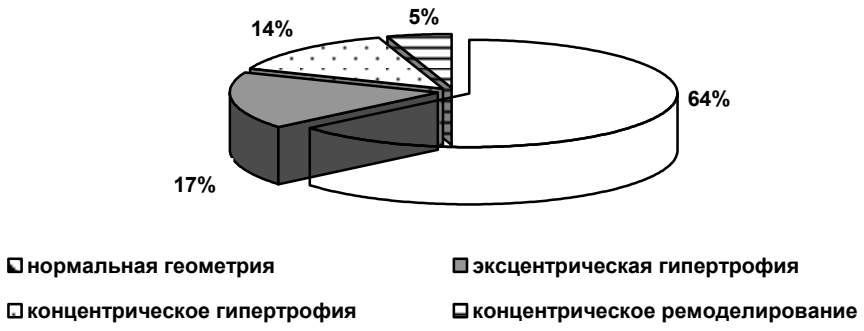
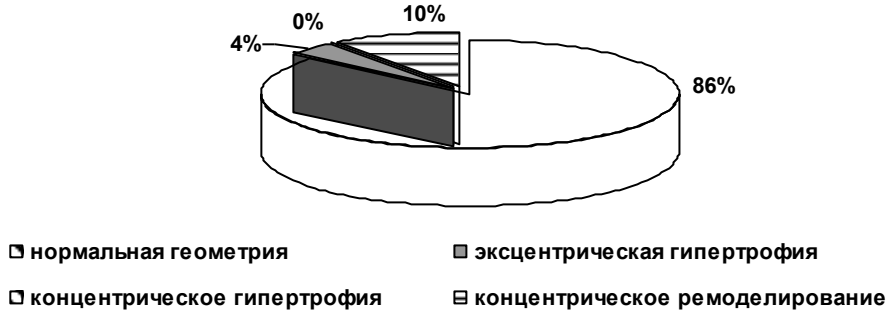


Рисунок 1. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных без КДАН и с КДАН.

При изучении архитектоники левого желудочка у больных в зависимости от наличия КМП установлено, что нормальный тип ремоделирования встречался в 38% случаев по сравнению с 86% при отсутствии КМП (рис. 2), частота случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии увеличивалась до 24 % и 29%, соответственно. У 9% больных с КМП выявлено концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка.

Пациенты без КМП



Пациенты с КМП

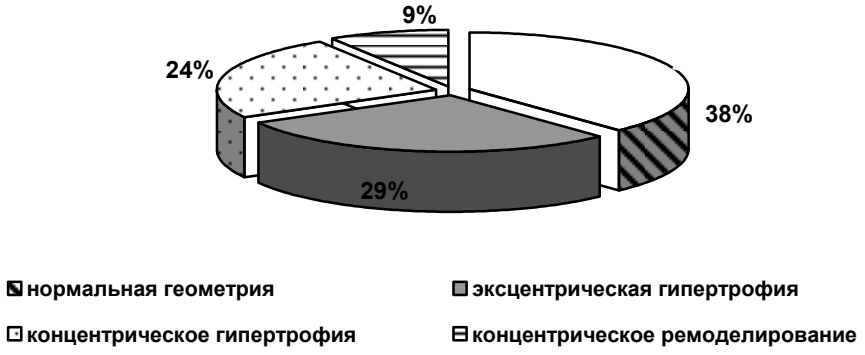


Рисунок 2. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных без КМП и с КМП.

Параметры трансмитрального кровотока у больных СД 1 типа в зависимости от наличия КМП приведены в таблице 6.

Анализ показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов СД 1 типа без КМП показал увеличение скорости потока атриального наполнения (А) на 11,5% и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) – на 21,2% по сравнению с контролем. Выявленные изменения указывают на ранние признаки нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с СД, не имеющих клинические проявления кардиомиопатии. У больных с КМП скорость потока быстрого наполнения (Е) была ниже, чем в контроле на 14,5%, и на 18,7% ниже по сравнению с группой без КМП. Скорость потока атриального наполнения превышала группу контроля на 14,9%. Отношение Е/А снижалось на 31% по сравнению с контролем, и на 21,5% - по сравнению с группой без КМП. Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTE) у пациентов с КМП превышало показатель контрольной и 1-й группы на 21,8% и 19,1%, соответственно. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ увеличивалось у больных с КМП на 31,8% по сравнению с контролем и не отличалось от показателя больных без КМП (табл. 6).

Таблица 6

Показатели трансмитрального кровотока у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия КМП, Me [25;75]

Показатель	Контроль (n=26)	Пациенты без КМП (n=90)	Пациенты с КМП (n=34)
E, см/с	76,0 [69,5;86,6]	78,8 [68,4;85,3]	66,4 [63,0;76,5] p_1<0,001 p_2<0,001
A, см/с	59,8 [50,5;68,3]	66,7 [59,8;68,3] p_1<0,001	68,2 [60,9;72,3] p_1<0,001
E/A, ед	1,27 [1,08;1,53]	1,18 [0,85,1,37]	0,97 [0,78;1,25] p_1<0,001 p_2<0,001
DT_E, мс	174 [170; 192]	178 [1346;218]	212 [159;239] p_1<0,001 p_2<0,001
IVRT, мс	66 [60; 86]	80 [68;107] p_1<0,001	87 [73;115] p_1<0,001
Em, см/с	15,0 [14,0; 16,5]	14,0 [12,0;16,1]	11,0 [8,5;13,0] P_{1-2}<0,001
Am, см/с	11,0 [10,5; 11,5]	13,0 [11,5;14,2]	15,0 [14,0;17,0] p_1<0,001
Em/Am	1,36 [1,33; 1,43]	1,08 [1,04;1,13] p_1<0,001	0,72[0,63;0,75] P_{1-2}<0,001
E/Em	4,76 [4,90; 5,78]	5,19 [4,84;5,24] p_1<0,001	6,34 [5,51;6,85] P_{1-2}<0,001

Примечания: p_1 – уровень значимости различий по сравнению с контролем; p_2– уровень значимости различий по сравнению с группой больных без КМП

На основании показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов без КМП выявлены лишь два типа спектра трансмитрального потока: нормальный – у 79 больных (87,8%) и гипертрофический – у 11 пациентов (12,2%). В группе

больных с КМП также установлены только два типа спектра, но при этом значительно чаще встречался гипертрофический (64,7% – 22 больных) по сравнению с нормальным (35,3% – 12 больных). Псевдонормальный и рестриктивный типы диастолического наполнения ЛЖ в нашем исследовании не встречались.

Таким образом, наличие КМП характеризуется преобладанием патологических типов архитектоники ЛЖ, большими размерами правого желудочка, КСР ЛЖ, большей массой миокарда ЛЖ и меньшим показателем фракции выброса. В этой группе наблюдаются более выраженные нарушения параметров диастолической функции ЛЖ с преобладанием гипертрофического типа трансмитрального кровотока. Выявление начальных нарушений диастолической функции ЛЖ у больных с СД 1 типа методом изучения трасмитрального кровотока может способствовать ранней диагностике диастолической сердечной недостаточности в доклиническую стадию КМП.

2. Содержание цитокинов крови при поражении сердца у больных СД 1 типа

При обследовании больных СД 1 типа установлены низкие сывороточные концентрации IL-1β, TNF-α на фоне повышения уровня IL-6 и IL-10 относительно контроля.

Изучение цитокинов среди больных при наличии КДАН продемонстрировало, что содержание IL-1β было вдвое ниже по сравнению с контролем и на 34,4% (p=0,01) ниже по сравнению с пациентами при отсутствии данного осложнения. При наличии КДАН концентрация цитокинов IL-6 и IL-10 превышала как контрольные показатели почти вдвое, так и значения группы сравнения. Содержание IL-6 и IL-10 у лиц без КДАН так же превышало контрольные значения (рис 3).

Уровень IL-10 в группах больных с КДАН и без КДАН превышал показатели здоровых лиц практически вдвое.

В группах пациентов, выделенных по принципу наличия или отсутствия КМП, особенности содержания цитокинов, представлены в рисунке 3.

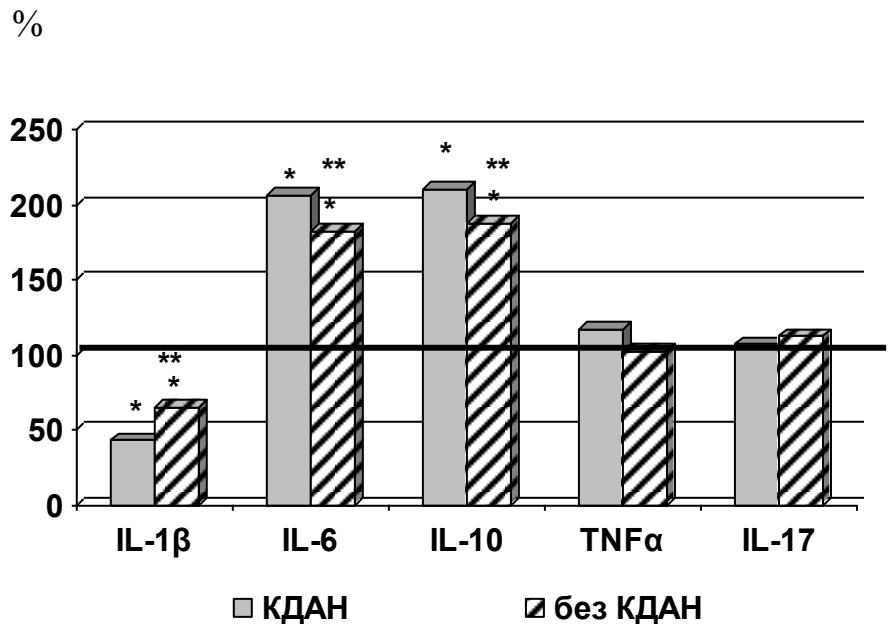


Рис. 3. Относительное содержание цитокинов в сыворотке крови больных в зависимости от наличия КДАН (100% - контроль)

Примечание: *- достоверные различия по сравнению с контролем; ** - достоверные различия по сравнению с группой пациентов с КДАН.

Наблюдалось снижение уровня IL-1β при наличии кардиомиопатии на 57,1% (p=0,001), а у пациентов без КМП на 18% (p<0,05) по сравнению с контролем. Концентрация IL-10 в группе с КМП превышала показатели контроля на 116% (p=0,001) и на 27,6% (p=0,018) результаты группы больных СД без кардиомиопатии. Кроме того установлено, что в группе с КМП уровень IL-6 на 23% (p<0,05), а TNF-α на 31,6% (p<0,05) превышал таковые пациентов без КМП.

Следует отметить, что концентрация TNF-α у пациентов с СД при отсутствии КМП не имела отличий от данных исследования группы контроля. Исходя из этого, мы считаем возможным рассматривать концентрацию TNF-α в качестве специфического маркера диабетического повреждения миокарда.

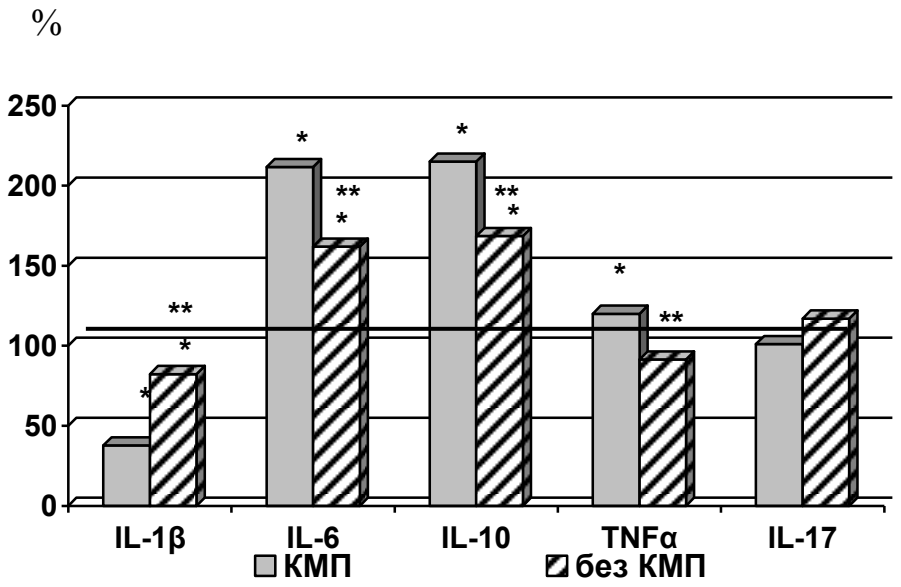


Рис. 4. Относительное содержание цитокинов в сыворотке крови больных, в зависимости от наличия кардиомиопатии (КМП) (100% - контроль)

Примечание: *- достоверные различия по сравнению с контролем; ** - достоверные различия по сравнению с группой пациентов с КМП.

3. Прогнозирование развития кардиомиопатии у больных СД 1 типа

Для прогноза развития КМП применен метод бинарной логистической регрессии; в модель включались факторы, продемонстрировавшие статистически значимые отличия при обнаружении кардимиопатии: стаж СД, наличие КДАН, концентрации цитокинов.

Вклад факторов, включенных в модель, составляет 67,3%, положительная предсказывающая ценность - 76%. Свободный член и коэффициент регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития КМП представлены в таблице 7.

Таблица 7

Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития КМП у больных СД 1 типа

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	p	χ2 Вальда	p-Вальда

1	B0	-2,3250	-3,008; -1,642	0,0112	6,6699	0,0107
2	Длительность СД (лет)	0,1141	0,0489; 0,1793	0,0019	9,8137	0,0017
3	КДАН	1,1042	0,8531; 1,3553	0,0041	7,8341	0,0036
4	IL-1β (пг/мл)	0,0918	0,0707; 0,1129	0,0062	7,6382	0,0057

Примечание: B0 – свободный член; КДАН – при наличии КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0; концентрация IL-1β в сыворотке крови.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 16,528, $\chi 2$=12,67 для 4-х степеней свободы при уровне значимости p=0,000041, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

Итоговое уравнение вероятности развития КМП у больных СД 1 типа:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2.3250 + 0,1141x + 1,1042y + 0.0918z)}},$$

где p – вероятность развития КМП, x – длительность СД 1 типа в годах, y – принимает значение 1 при наличии диабетической автономной нейропатии, и значение 0 при ее отсутствии, z - концентрация IL-1β в сыворотке крови в пг/мл.

Применение бинарной логистической регрессии позволило создать уравнение для прогнозирования риска КМП у больных СД 1 типа в зависимости от длительности диабета, факта наличия КДАН, концентрации IL-1β.

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 1 типа, имеющих длительный стаж заболевания, диагностируется кардиомиопатия (29,4% от 5 до 10 лет; 70,6% свыше 10 лет), характеризующаяся более высокой распространенностью электрокардиографических изменений (синусовая тахикардия 100%, признаки

гипертрофии левого желудочка – 83,3%, синдром ранней реполяризации желудочков 94,4%). При кардиомиопатии в 100% случаев выявлялась диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия, у больных сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии ее распространенность составила 27,7%.

2. При развитии кардиомиопатии у всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу, а также изменения основных кардиогемодинамических показателей: конечный систолический размер левого желудочка превышал контрольные параметры на 25,8%, у лиц с сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии на 11,4%, масса миокарда левого желудочка на 7,8% и 5,8%, соответственно. У всех больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией индекс массы миокарда левого желудочка превышал показатели здоровых лиц на 10,1%.

3. Кардиомиопатия сопровождается ремоделированием левого желудочка по типу эксцентрической (29%) и концентрической гипертрофии (24%), концентрического ремоделирования (9%). Больные сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии имеют преимущественно нормальную геометрию левого желудочка (86%); патологические типы ремоделирования встречаются у 14% больных (концентрическое ремоделирование-10%, эксцентрическая гипертрофия-4%).

4. У больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией выявлен дисбаланс в системе цитокинов, характеризующийся снижением интерлейкина-1β на 57,1%, увеличением: интерлейкина-6 на 23%, интерлейкина-10 на 27,6% и фактора некроза опухолей –α на 31,6%.

5. Предикторами кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа выступают: стаж болезни, наличие диабетической автономной нейропатии и низкий уровень сывороточной концентрации интерлейкина-1β.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа обосновано проводить комплексное обследование, включающее исследование уровня цитокинов крови, структурно-функциональных параметров сердца, а также выполнение кардиоваскулярных тестов с целью диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии.

2. У всех больных сахарным диабетом 1 типа со стажем заболевания 5 лет и более и/или со сниженной концентрацией интерлейкина-1β при обнаружении диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии необходимо проводить эхокардиографическое исследование с целью ранней диагностики кардиомиопатии (диастолической дисфункции левого желудочка) и определения типа ремоделирования левого желудочка, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованное лечение данного осложнения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ

1. Особенности кардиогемодинамических показателей у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 1-5. – URL: http:// zabmedvestnik.ru (дата обращения: 24.06.2019).

2. Ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 51-54.

3. Маркеры эндотелиальной дисфункции и некоторые цитокины у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиомиопатией / В.И.

Просяник, О.В. Серебрякова, Ю.В. Бакалова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 25-32. – URL: http:// zabmedvestnik.ru (дата обращения: 24.06.2019).

4. Изменение внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Ю.В. Бакалова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 48-54. – URL: http:// zabmedvestnik.ru (дата обращения: 24.06.2019).

Работы, опубликованные в других изданиях

5. Оценка кардиогемодинамических показателей у больных сахарным диабетом 1 типа / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII всероссийского диабетологического конгресса, 25-27 февраля 2015 г. – Москва, 2015. – С. 148-149.

6. Особенности структурных изменений левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, М.К. Хачерян, В.И. Просяник, О.В. Серебрякова // Материалы III съезда терапевтов Забайкальского края, 12-13 марта 2015 г. – Чита, 2015. – С. 95-96.

7. Бакалова Ю.В. Особенности архитектоники миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, М.К. Хачерян // Медицина завтрашнего дня: материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых, 22-24 апреля 2015 г. – Чита, 2015. – С. 6.

8. Бакалова Ю.В. Оценка показателей эхокардиографии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова // Медицина завтрашнего дня: материалы XV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 19-22 апреля 2016 г. – Чита, 2016. – С. 27-28.

9. Особенности показателей уровня цитокинов у больных сахарным диабетом и диабетической кардиомиопатией / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова,

В.И. Просяник, Д.М. Серкин // Материалы IV съезда терапевтов Забайкальского края, 17-18 мая 2016. – Чита, 2016. – С. 83-84.

10. Изменения показателей геометрии левого желудочка как фактор начала формирования диабетической кардиомиопатии / Ю.В. Бакалова, В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин // Материалы V съезда терапевтов Забайкальского края, 14-15 марта 2017 г. – Чита, 2017. – С. 103-104.

11. Цитокиновый статус у больных диабетической кардиомиопатией / О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, Ю.В. Бакалова, В.И. Просяник // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 1, Т. 19. – С. 54-60. – URL: http://e-pubmed/co/uk (дата обращения: 24.06.2019)

12. Оценка ряда эхокардиографических показателей у больных диабетической кардиомипатией / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, В.И. Просяник, Д.М. Серкин // Материалы VI съезда терапевтов Забайкальского края, 22-23 марта 2018 г. – Чита, 2018. – С. 84.

13. Бакалова Ю.В. Оценка показателей некоторых интерлейкинов у больных сахарным диабетом 1 типа и диабетической кардиомиопатией / Ю.В. Бакалова // Материалы VII съезда терапевтов Забайкальского края, 21-22 марта 2019 г. – Чита, 2019. – С. 95-96.

Список сокращений

АД - артериальное давление

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДИ - доверительный интервал

ДПН - диабетическая полинейропатия

ДР - диабетическая ретинопатия

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ИОЛП - индексированный объем левого предсердия

КАН - кардиоваскулярная автономная нейропатия

КДАН - кардиоваскулярная диабетическая автономная нейропатия

КДО - конечный диастолический объем

КДР - конечный диастолический размер

КМП - кардиомиопатия

КСО - конечный систолический объем

КСР - конечный систолический размер

ЛЖ - левый желудочек

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

ПЖ - правый желудочек

СД - сахарный диабет

ТР - трикуспидальная регургитация

ФВ - фракция выброса

ХБП - хроническая болезнь почек

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

HbA1c - гликированный гемоглобин

IL - интерлейкин

TNF-α - фактор некроза опухоли-α