

# Особенности кардиальных нарушений при диабетической нефропатии

С.Б. Шустов, О.А. Нагибович, \* Т.В. Гупалова,  
К.В. Кулагин, В.Г. Палагнюк

Военно-медицинская академия,

\* Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

**П**оражение почек при сахарном диабете (СД) типа 2 развивается у 30-60% больных [4, 6]. В 5-10% случаев диабетическая нефропатия (ДН) заканчивается терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) [13], которая в структуре смертности больных СД типа 2 составляет 1,5-3% [9]. Самый ранний маркер поражения почек при СД – микроальбуминурия. Обнаружение микроальбуминурии при СД 2 является не только предвестником клинической стадии ДН, но свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистой патологии. Какое из этих поражений будет доминировать, неизвестно. Все стадии ДН ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией [10, 15]. ДН приводит к 5-8-кратному увеличению смертности по сравнению с лицами без СД и ДН [14, 17]. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться основной причиной, приводящей к летальному исходу больных СД 2, не доживших до ТСПН [9]. Механизмы, обуславливающие факт сочетанного повреждения сердца и почек, до конца не изучены [2, 4].

Целью исследования явилось определение структурно-функциональных особенностей сердца больных СД 2, имеющих различные стадии ДН.

## Объем и методы исследования

Обследовано 57 больных в возрасте от 47 до 74 лет, проходивших стационарное лечение в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии. Пациенты были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 25 больных (10 мужчин и 15 женщин) в возрасте  $57,3 \pm 1,6$  лет с продолжительностью СД  $8,6 \pm 1,4$  лет, у которых определялась нормоальбуминурия (НАУ); они составили контрольную группу. Во 2-ю – 20 пациентов (6 мужчин и 14 женщин) в возрасте  $58,0 \pm 2,7$  лет с продолжительностью сахарного диабета  $9,9 \pm 2,1$  лет, у которых определялась

микроальбуминурия (МАУ). 3-ю группу составили 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте  $61,1 \pm 2,6$  лет с продолжительностью диабета  $15,4 \pm 2,5$  лет, у которых в моче определялась протеинурия (ПУ). Больные, имевшие инфекцию мочевыводящих путей, исключались из исследования. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, состоянию углеводного и липидного обмена. Активных жалоб на боли, сердцебиения, перебои в работе сердца больные не предъявляли. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1 и 2.

Диагноз ДН устанавливали на основании определения содержания альбумина в первой утренней порции мочи. Альбуминурию выявляли методом конкурентного рецепторно-ферментного анализа [3]. Исследование проводили трижды с интервалом 1 мес. Стадию ДН устанавливали в соответствии с классификацией С. Е. Mogensen [13]: нормоальбуминурия – содержание альбумина в разовой порции мочи менее 20 мг/л; микроальбуминурия – содержание альбумина в разовой порции мочи от 20 мг/л до 200 мг/л; макроальбуминурия или протеинурия – содержание альбумина в разовой порции мочи более 200 мг/л. Скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина и соотносили со стандартной поверхностью тела ( $1,73 \text{ м}^2$ ). Креатинин в сыворотке крови и моче определяли по цветной реакции Яффе методом Поппера. Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Содержание гликированного гемоглобина определяли колориметрическим методом на фотометре КФК-3 (Россия).

Всем больным проведено эхокардиографическое исследование в покое и сразу после стандартной психоэмоциональной нагрузки, которой являлось компьютерное тестирование. Ультразвуковое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате SIM 5000 с использованием датчика 2,5 МГц в М, В и D- режимах. Для получения стандартного изображения использовался парастернальный доступ по короткой и длинной оси, а также верушечный доступ, позволявший

Таблица 1

Клинические показатели больных сахарным диабетом типа 2, (M+m)			
Показатели	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
Пол, м/ж	10/15	6/14	5/7
Возраст, лет	$57,3 \pm 1,6$	$58,0 \pm 2,7$	$61,1 \pm 2,6$
Длительность СД, лет	$8,6 \pm 1,4$	$9,9 \pm 2,1$	$15,4 \pm 2,5^*$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$31,6 \pm 1,2$	$28,3 \pm 1,2$	$29,6 \pm 1,2$
АДс, мм рт. ст.	$151 \pm 4$	$145 \pm 4$	$168 \pm 9^*$
АДд, мм рт. ст.	$90 \pm 2$	$90 \pm 3$	$93 \pm 4$
ЧСС, уд/мин	$75 \pm 2$	$78 \pm 3$	$83 \pm 4^*$

\* Достоверность отличия в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Лабораторные показатели больных сахарным диабетом типа 2, (M+m)			
Показатели	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
Гликемия натощак, ммоль/л	$9,9 \pm 0,5$	$10,1 \pm 0,6$	$9,7 \pm 1,2$
HbA <sub>1c</sub> , %	$11,2 \pm 0,7$	$10,8 \pm 0,7$	$10,6 \pm 0,9$
Холестерин, ммоль/л	$6,3 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,75 \pm 0,21$	$2,1 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$
Альбуминурия, мг/л	$3,5 \pm 0,8$	$57,8 \pm 16,6^*$	$417,9 \pm 75,1^*$
Креатинин крови, ммоль/л	$0,08 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,02^*$
СКФ, мл/мин	$185,0 \pm 19,7$	$142,8 \pm 7,9^*$	$74,5 \pm 9,4^*$
СКФ/1,73м <sup>2</sup>	$169,9 \pm 17,8$	$135,3 \pm 6,7^*$	$61,6 \pm 5,7^*$

\* Достоверность отличия в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ).

получить пятикамерное сечение сердца [7, 8]. Структуру левого желудочка оценивали по толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщине задней стенки (ТЗС) в диастолу, конечному диастолическому (КДР) и конечному систолическому (КСР) переднезадним размерам. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) вычисляли по методу Teihholz. Из показателей, полученных при морфометрии левого желудочка, рассчитывали массу миокарда левого желудочка по формуле R.V. Devereux [11]. Измеряли диаметр правого желудочка, переднезадний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия.

Диастолическую функцию левого желудочка определяли по значению времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИРЛЖ), максимальной скорости быстрого наполнения (Е), времени замедления пика быстрого наполнения ( $T_2$ ), максимальной скорости активного наполнения (А) и соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (Е/А) [1]. Систолическая функция оценивалась по значению фракции укорочения (ФУ) и фракции выброса (ФВ).

Всем пациентам проводилось электрокардиографическое исследование на многоканальном электрокардиографе. Регистрация электрических потенциалов сердца производилась в покое в 12 стандартных отведениях, в каждом отведении регистрировалось не менее 5 комплексов. По ЭКГ измеряли интервал QT, удлинение которого является предвестником угрожающих жизни аритмий. Должная продолжительность интервала QT определялась по формуле Базетта [цит. по 5]. Для того чтобы нивелировать зависимость продолжительности QT от частоты сердечных сокращений, использовался показатель – скорректированный интервал QT ( $QT_c = QT/QT_{\text{должн}}$ ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы EXCEL и включала методы вариационной статистики.

## Результаты и их обсуждение

Установлено, что толщина стенок левого желудочка у больных с ДН превышает таковую у пациентов без ДН (табл. 3). У больных с микроальбуминурией средняя толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила  $13,2 \pm 0,5$  мм против  $11,8 \pm 0,3$  мм ( $p=0,03$ ) в контроле. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС) –  $13,0 \pm 0,4$  мм против  $12,1 \pm 0,3$  мм ( $p=0,04$ ) в группе сравнения. Нарастание тяжести ДН приводило к увеличению гипертрофии левого желудочка; ТМЖП у больных с протеинурией составила  $13,5 \pm 0,4$  мм ( $p=0,003$ ), ТЗС –  $13,3 \pm 0,3$  мм ( $p=0,004$ ).

Конечный диастолический размер (КДР) у пациентов 2-й ( $51,9 \pm 0,7$  мм,  $p=0,045$ ) и 3-й групп ( $53,3 \pm 0,9$  мм,  $p=0,01$ ) превышал таковой в группе сравнения ( $50,2 \pm 0,8$  мм). Средние значения конечного систолического размера (КСР) в группах с ДН составили  $34,4 \pm 0,6$  мм,  $36,4 \pm 1,2$  мм ( $p>0,05$ ) против  $34,2 \pm 1,1$  мм в контроле.

Конечный диастолический объем (КДО) у пациентов 2-й ( $139,9 \pm 5,9$  см<sup>3</sup>,  $p=0,01$ ) и 3-й групп ( $147,2 \pm 8,3$  см<sup>3</sup>,  $p=0,001$ ) превышал таковой в группе сравнения ( $121,3 \pm 3,2$  см<sup>3</sup>). Средние значения конечного систолического объема (КСО) в группах с ДН составили  $52,6 \pm 3,4$  см<sup>3</sup> ( $p=0,02$ ),  $53,5 \pm 3,9$  см<sup>3</sup> ( $p=0,018$ ) против  $42,9 \pm 1,6$  см<sup>3</sup> в контроле (см. табл. 3).

Масса миокарда левого желудочка у больных с МАУ

( $344 \pm 20$  г,  $p<0,05$ ) и больных с ПУ ( $377 \pm 14$  г,  $p<0,05$ ) была значимо выше, чем в группе сравнения ( $309 \pm 12$  г). Аналогичная зависимость была выявлена для индекса массы миокарда левого желудочка (см. табл. 3).

Прогрессирование диабетической нефропатии приводило не только к изменению геометрии левого желудочка, но и сопровождалось расширением других камер сердца – левого и правого предсердий, правого желудочка (см. табл. 3). Последовательность возникновения нарушения диастолической функции, регионарной и глобальной сократимости левого желудочка у больных ИБС известна. Типична ли эта закономерность при развитии ДН у больных СД типа 2? Логично предположить, что выявленные структурные изменения должны сопровождаться функциональными нарушениями, причем у больных с протеинурией эти изменения должны быть выражены максимально.

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

Нагрузочный тест приводил в основном к однонаправленным изменениям параметров, отражающих диастолическую функцию (см. табл. 4). Так, в 1-й группе среднее значение пика Е после нагрузки имело тенденцию к снижению по сравнению с исходным значением. Аналогичная динамика наблюдалась у пика Е во 2-й группе. Значение пика А существенно не изменилось в 1-й группе и значимо уменьши-

Таблица 3

Показатели структурных особенностей сердца больных сахарным диабетом типа 2 в покое (M±m)

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

\* достоверность отличия в сравнении с контролем ( $p<0,05$ ).

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

Таблица 4

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных сахарным диабетом типа 2 (M±m)			
Показатель	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
E, м/с			
исходно	0,73±0,03	0,72±0,06	0,67±0,06
после нагрузки	0,71±0,03	0,65±0,02	
A, м/с			
исходно	0,79±0,03	0,89±0,08	0,68±0,05**
после нагрузки	0,77±0,03	0,70±0,04^	
E/A			
исходно	0,95±0,06	0,82±0,02*	0,95±0,09
после нагрузки	0,96±0,07	0,99±0,09^	
T <sub>2</sub> , мс			
исходно	170±7	190±6*	171±12
после нагрузки	160±8	225±10*^	
ВИРЛЖ, мс			
исходно	93±6	116±4*	104±5
после нагрузки	87±3	97±3*^	

\* Достоверность отличия в сравнении с контролем (p<0,05);

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

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

лось во 2-й группе. Соответственно отношение E/A практически не менялось, но отчетливо увеличилось у пациентов с микроальбуминурией. ВИРЛЖ уменьшилось с 93±6 до 87±3 мс и со 116±4 до 97±3 мс (p=0,009) в обеих группах. Отличия наблюдались лишь по времени замедления пика быстрого наполнения (T<sub>2</sub>): если в 1-й группе его значение практически не изменилось, то во 2-й – увеличилось со 190±6 до 225±10 мс (p=0,03). Данные факты свидетельствуют о снижении резервных возможностей миокарда левого желудочка у больных СД 2 с микроальбуминурией.

Пики E (0,67±0,06 м/с) и A (0,68±0,05 м/с, p=0,04) у больных 3-й группы были меньше, чем в 1-й и во 2-й группах (см. табл. 4). Отношение E/A в группе с ПУ не отличалось от такового в группе с НАУ. По-видимому, псевдонормализация этого коэффициента у пациентов с протенинурией наблюдалась вследствие уменьшения вклада в диастолу левого предсердия. Напротив, средние значения T<sub>2</sub> и ВИРЛЖ у больных 3-й группы (171±11 и 104±5 мс) незначимо превышали аналогичные показатели группы сравнения (170±7 и 93±6 мс). Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных с протенинурией по сравнению с пациентами без поражения почек и с начальной стадией ДН.

У больных с микроальбуминурией показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались от таковых в контроле. Нагрузочный тест приводил к разнонаправленным изменениям систолической функции в 1-й и во 2-й группах. В группе без ДН она практически не из-

Таблица 5

Показатели систолической функции желудочков больных сахарным диабетом типа 2 (M±m)			
Показатели	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
ФУ, %			
исходно	35,5±0,5	34,3±1,1	33,2±0,9*
после нагрузки	35,4±0,7	33,7±0,2*	–
ФВ, %			
исходно	64,7±0,7	62,5±1,6	61,1±1,4*
после нагрузки	64,5±0,9	61,7±0,4*	–
QT, с			
исходно	0,35±0,01	0,36±0,01	0,37±0,01
QTc, с			
исходно	1,0±0,02	1,06±0,02*	1,08±0,03*

\* Достоверность отличия в сравнении с контролем (p<0,05).

менилась, а у больных с микроальбуминурией снизилась (табл. 5). После нагрузки средние значения ФУ и ФВ стали достоверно меньше во 2-й группе по сравнению с 1-й.

Нагрузочный тест больным с клинической нефропатией не проводился в силу явного снижения у них глобальной сократительной способности миокарда в покое.

Продолжительность интервала QT в покое имела тенденцию к увеличению по мере прогрессирования ДН. В 1-й группе его среднее значение составило 0,35±0,01 с, во 2-й – 0,36±0,01 с, в 3-й – 0,37±0,01 с. Показатели QTc у пациентов с МАУ (1,06±0,02, p=0,046) и у больных с ПУ (1,08±0,02, p=0,031) превышали таковой в контроле и достоверно не различались между собой. Удлинение интервала QT при СД обычно связывают с непосредственным метаболическим повреждением миокарда желудочков или с патологической стимуляцией симпатической иннервации. Ранее было установлено, что удлинение интервала QT связано с поражением сердца и почек [16]. Наши результаты свидетельствуют о наличии такой ассоциации и при СД 2.

Таким образом, у больных СД с нормоальбуминурией выявляются функциональные изменения со стороны сердца. Присоединение ДН усиливает эти изменения. Проследивается определенная закономерность в развитии структурно-функциональных кардиальных нарушений в зависимости от стадии нефропатии. Эти изменения минимальны при микроальбуминурической стадии нефропатии и приобретают клиническую значимость при появлении протенинурии. Применение нагрузочной пробы в сочетании с эхокардиографией позволяет выявить снижение резервных возможностей сердца у больных СД и нефропатией.

Протенинурическая стадия нефропатии ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое и удлинением электрической систолы желудочков.

## Литература

- Алехин М.Н., Седов В.П. Допплер-эхокардиография. - М.: БИ.- 1996. - 80 с.
- Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина.- 2000. - 672 с.
- Гупалова Т.В., Орлова С.Н., Палагнюк В.Г., Волчек Н.А., Кузьмина М.С., Тотолян А.А. // Клин. лаб. диагностика.- 1997. - N2. - С. 14-16.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. // Диабетическая нефропатия.- М.: 2000.- 240 с.
- Доцилин В.Л. Практическая электрокардиография. - М.: Медицина.- 1987.- 336 с.
- Нагибович О.А. Почки при сахарном диабете типа 2/ Под ред. проф. С.Б. Шустова.- СПб.: МедМассМедиа.- 2001.- 92с.
- Новиков В.И. Методика эхокардиографии.- СПб: СПбМАПО.- 1994.- 47с.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. - М.: Мир.- 1993.- 347с.
- Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. // Сахарный диабет.- 2001.- Т. 12, N3.- С.2-4.
- Cimino A., Rocca L., Girelli A., Valentini V. // Diabetologia.- 1998.- V.41, suppl.1.- P. A292.
- Devereux R.B. // Mediographia.- 1995.- Vol.17, N.1.- P. 12-16.
- Magensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. // Diabetes.- 1983.- Vol.32, suppl.2.- P.64-78.
- Magensen C.E., Damsgaard E.M., Froland A. et al. // Clin. Nephrol.- 1992.- Vol.38, suppl.1.- P.528-539.
- Nielsen F.S., Voldsgaard A.L., Gall M.A. et al. // Diabetologia.- 1993.- Vol.36, N5.- P.438-444.
- Parving H.H., Nielsen F.S., Bang L.E. et al. // Diabetologia.- 1996.- Vol.39, N12.- P.1590-1597.
- Rossing P., Breum L., Major-Pedersen A., Sato A. // Diabetologia.- 1998.- V.41, S 1.- p.30.
- Wang S.L., Head J., Stevens L., Fuller J.H. // Diabetes Care.- 1996.- Vol.19, N4.- P.305-312.