

Биомаркеры и субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний

Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Джioева О. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между структурно-функциональными показателями миокарда левого желудочка (ЛЖ) и уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и маркеров воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, а также оценить возможность их использования для ранней диагностики субклинической дисфункции ЛЖ.

Материал и методы. Проанализированы данные 120 пациентов обоих полов в возрасте 45-75 лет ($57,11 \pm 7,9$ лет). Они были разделены на три группы: 1-я — с СД2 ($n=47$), 2-я — с предиабетом ($n=20$), 3-я — контроль ($n=53$). Всем участникам была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой линейных и объемных размеров сердца, систолической и диастолической функции ЛЖ. Проведен анализ спекл-трекинговой ЭхоКГ с расчетом глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда ЛЖ. Определены в крови уровни NT-proBNP и маркеров воспаления — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ), фибриногена, интерлейкина-6.

Результаты. По данным ЭхоКГ у пациентов с нарушениями углеводного обмена выявлены достоверно большие значения индекса массы миокарда ЛЖ, толщины задней стенки ЛЖ, относительной толщины стенки в сравнении с группой контроля. Параметры трансмитрального потока, а также тканевой доплерографии в группах СД2 и предиабета достоверно отличались от таковых в контрольной группе. ГПД в группах пациентов с нарушениями углеводного обмена была ниже, чем в контрольной группе ($p=0,001$). Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше в группах СД2 и предиабета в сравнении с контролем, при этом во всех трех группах не превышал нормальных значений ($p<0,001$). Более высокий уровень NT-proBNP ассоциировался с наличием артериальной гипертонии — отношение шансов (ОШ) 3,64 [1,02-13,04] ($p=0,005$), снижением фракции выброса ЛЖ — ОШ 1,25 [1,06-1,47] ($p=0,007$), концентрической гипертрофией — ОШ 4,84 [1,43-16,41] ($p=0,011$) и снижением ГПД — ОШ 1,85 [1,62-2,06] ($p=0,005$), увеличением отношения скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю диастолу (Е/А) — ОШ 0,01 [0,008-0,416] ($p=0,024$) и времени изоволюмического расслабления (IVRT) — ОШ 1,08 [1,03-1,14] ($p=0,03$). Чувствительность и специ-

фичность определения NT-proBNP в качестве теста для прогноза снижения ГПД $<-18\%$ была 86 и 27%, соответственно. Уровень вЧСРБ, в пределах референсных значений, был статистически значимо выше в группах СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$) и продемонстрировал наличие прямой линейной связи с временными и скоростными параметрами — Е/А, IVRT, временем замедления раннедиастолического потока ($p<0,05$). Более высокий уровень вЧСРБ достоверно ассоциировался с наличием диастолической дисфункции — ОШ 1,16 [1,02-1,32] ($p=0,023$), а также со снижением ГПД $<-18\%$ — ОШ 1,58 [1,12-4,65] ($p=0,03$).

Заключение. У пациентов с СД2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ и снижения ГПД ($<-18\%$) ассоциировано с более высоким уровнем в крови биомаркеров NT-proBNP и вЧСРБ. Однако во всех случаях уровни биомаркеров не выходят за пределы референсных значений, что не позволяет использовать их в ранней диагностике субклинической дисфункции ЛЖ при СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, субклиническая дисфункция левого желудочка, глобальная продольная деформация, NT-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/01-2024

Рецензия получена 11/01-2024

Принята к публикации 30/01-2024



Для цитирования: Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Джioева О. Н., Драпкина О. М. Биомаркеры и субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3914. doi:10.15829/1728-8800-2024-3914. EDN CVVXIR

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kors.dimitry@gmail.com

[Утина Т. Г. — врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-9210-416X, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Корсунский Д. В. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0306-6139, Джioева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Biomarkers and subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of cardiovascular diseases

Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the structural and functional left ventricular (LV) parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes (T2D) without clinical manifestations of cardiovascular diseases, as well as to evaluate the possibility of their use for early diagnosis of subclinical LV dysfunction.

Material and methods. Data from 120 patients of both sexes aged 45-75 years ($57,11 \pm 7,9$ years) were analyzed. They were divided into three following groups: 1st — with T2D ($n=47$), 2nd — with prediabetes ($n=20$), 3rd — control ($n=53$). All participants underwent transthoracic echocardiography with assessment of the linear and volumetric heart dimensions, systolic and diastolic LV function. Speckle tracking echocardiography was analyzed with calculation of LV global longitudinal strain (GLS). The blood levels of NT-proBNP and inflammatory markers were determined (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, interleukin-6).

Results. According to echocardiography, patients with carbohydrate metabolism disorders revealed significantly higher LV mass values, LV posterior wall thickness, and relative wall thickness in comparison with the control group. Transmitral flow parameters, as well as tissue Doppler sonography, in the T2D and prediabetes groups were significantly different from those in the control group. GLS in the groups of patients with carbohydrate metabolism disorders was lower than in the control group ($p=0,001$). The level of NT-proBNP was significantly higher in the T2D and prediabetes groups compared to the control group, while in all three groups it did not exceed normal values ($p<0,001$). A higher level of NT-proBNP was associated with hypertension — odds ratio (OR) 3,64 [1,02-13,04] ($p=0,005$), a decrease in LV ejection fraction — OR 1,25 [1,06-1,47] ($p=0,007$), concentric hypertrophy — OR 4,84 [1,43-16,41] ($p=0,011$) and decreased GLS — OR 1,85 [1,62-2,06] ($p=0,005$), an increase in the ratio of early and late diastolic transmitral flow (E/A) — OR 0,01 [0,008-0,416] ($p=0,024$) and isovolumic relaxation time (IVRT) — OR 1,08 [1,03-1,14] ($p=0,03$). The sensitivity and specificity of NT-proBNP as a test for predicting GLS reduction $<-18\%$ were 86 and 27%, respectively. The hsCRP level, within the reference values, was

significantly higher in the T2D and prediabetes groups compared to the control group ($p<0,001$) and demonstrated a direct linear relationship with E/A, IVRT, early diastolic deceleration time ($p<0,05$). A higher level of hsCRP was significantly associated with diastolic dysfunction — OR 1,16 [1,02-1,32] ($p=0,023$), as well as with a GLS decrease $<-18\%$ — OR 1,58 [1,12-4,65] ($p=0,03$).

Conclusion. In patients with T2D without clinical manifestations of cardiovascular disease, the presence of concentric LV myocardial hypertrophy, LV diastolic dysfunction and decreased GLS ($<-18\%$) is associated with higher blood levels of NT-proBNP and hsCRP. However, in all cases, the levels of biomarkers do not exceed the reference values, which does not allow their use in the early diagnosis of subclinical LV dysfunction in T2D.

Keywords: type 2 diabetes, heart failure, subclinical left ventricular dysfunction, global longitudinal strain, NT-proBNP, high-sensitivity C-reactive protein.

Relationships and Activities: none.

Utina T. G. ORCID: 0000-0002-9210-416X, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Korsunsky D. V.* ORCID: 0000-0003-0306-6139, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

kors.dimitry@gmail.com

Received: 10/01-2024

Revision Received: 11/01-2024

Accepted: 30/01-2024

For citation: Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Biomarkers and subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3914. doi:10.15829/1728-8800-2024-3914. EDN CWWXIR

АГ — артериальная гипертензия, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ГПД — глобальная продольная деформация, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический(-е) пептид(-ы), ОТС — относительная толщина стенки, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СД2 — СД 2 типа, СДЛЖ — субклиническая дисфункция ЛЖ, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СТЭ — спекл-трекиговая эхокардиография, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, А — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, е' — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, DT — время замедления ранне-диастолического потока, IVRT — время изоволюмического расслабления, BNP — мозговой натрийуретический пептид, сTn — сердечный тропонин, всTn — сTn, определенный высокочувствительным методом, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Введение

Развитию симптоматической сердечной недостаточности (СН) предшествует, как правило, бессимптомная субклиническая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (СДЛЖ). Ее трудно распознать, т.к. характерные симптомы и признаки, служащие сигналом для инициации диагностики СН, отсутствуют. При этом следует подчеркнуть, что диагностика СН на доклинических стадиях чрезвычайно важна, т.к. без нее невозможно предотвратить или задер-

жать развитие клинической СН. Для ранней бессимптомной СН при сахарном диабете (СД) характерно наличие хотя бы одного из следующих признаков: 1) признаки структурного заболевания сердца (гипертрофия миокарда, дилатация камер), 2) нарушение функции миокарда ЛЖ (систолической, диастолической), 3) повышенный уровень биомаркеров (натрийуретических пептидов (НУП), сердечных тропонинов (сTn) [1]. Стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) обеспечивает точную и воспроизводимую

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Стандартная эхокардиография обеспечивает точную и воспроизводимую диагностику структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка (ЛЖ) на начальной бессимптомной стадии.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с сахарным диабетом наличие концентрической гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ ассоциировано с более высоким уровнем в крови биомаркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка.
- Уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида в крови отражает степень сердечной дисфункции и ремоделирования миокарда ЛЖ.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Standard echocardiography provides accurate and reproducible diagnosis of structural and functional left ventricular (LV) disorders at the asymptomatic stage.

What might this study add?

- In patients with diabetes, the presence of concentric myocardial hypertrophy and LV diastolic dysfunction is associated with higher blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein.
- The blood level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflects the severity of cardiac dysfunction and LV myocardial remodeling.

диагностику структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ, в т.ч. на начальной бессимптомной стадии [2, 3]. В качестве метода скрининга бессимптомной СН может применяться и определение в крови уровня НУП [1, 4].

Одной из причин СН при СД, в отсутствие других каузальных заболеваний, является "диабетическая кардиомиопатия" (ДКМ). Ее принято считать носителем связи СД с СН. Однако до сих пор ДКМ остается лишь клиническим понятием и не имеет своего кода в международной классификации болезней. Общепринятое ее определение: структурные и функциональные нарушения миокарда, в основе которых лежат неизвестные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, ожирение и клапанные болезни сердца, и метаболические нарушения, связанные с СД [1], представляется не совсем конкретным. Специфические для ДКМ диагностические критерии, ультразвуковые и лабораторные, пока не разработаны. В связи с этим, в зависимости от применяемых критериев, ее распространенность, по данным крупного объединенного эпидемиологического когортного исследования, колеблется в широких пределах (11,7-67%), что демонстрирует необходимость дальнейших работ по установлению четких диагностических критериев ДКМ [5].

Цель исследования — изучить взаимосвязь между структурно-функциональными показателями миокарда ЛЖ и уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа (СД2) без

клинических проявлений ССЗ, а также оценить возможность их использования для ранней диагностики СДЛЖ.

Материал и методы

В одномоментное исследование после скрининга было включено 120 человек обоих полов в возрасте 45-75 лет без клинических проявлений ССЗ. Критерии включения и невключения подробно описаны в предыдущей публикации авторов [3]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом, все участники дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Лабораторная диагностика. Уровень в крови С-реактивного белка (вчСРБ), оценивали высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом (референсные значения — 0,3-5,0 мг/л). Уровень NT-proBNP определяли в плазме крови, стабилизированной этилендиаминтетраацетатом, иммунохемилюминесцентным методом (референсные значения — 0-125 пг/мл).

ЭхоКГ трансторакальная двухмерная по стандартной методике проводилась на приборе Philips IE-33 (Нидерланды) с оценкой индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекса объема левого предсердия (ИОЛП), фракции выброса (ФВ) ЛЖ. ИММЛЖ рассчитывали по формуле "площадь-длина" и определяли как отношение массы миокарда к идеальной площади поверхности тела. Критериями гипертрофии ЛЖ считали ИММЛЖ >102 г/м² для мужчин и >88 г/м² для женщин. Проводили определение типа ремоделирования миокарда. Для этого рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ по формуле: $ОТС = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$ (конечно-диастолический размер). Тип ремоделирования ЛЖ оценивали по соотношению ИММЛЖ и ОТС:

1) концентрическое ремоделирование — нормальный ИММЛЖ и ОТС >0,42;

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты n=120	СД2 n=53	Предиабет n=20	Контроль n=47	p
Пол Мужской, n (%)	78 (65,0)	38 (71,7)	14 (70,0)	26 (55,3)	0,204
Женский, n (%)	42 (35,0)	15 (28,3)	6 (30,0)	21 (44,7)	
Возраст (лет), M±SD	57±7,9	59±8	57±9	54±7	0,14
ЧСС (уд./мин), M±SD	71±9	72±10	74±9	70±7	0,548
САД (мм рт.ст.), Me [Q25-Q75]	129 [120-142]	135 [119-145]	130 [120-145]	123 [116-130]	0,005
ИМТ (кг/м ²), Me [Q25-Q75]	27,5 [24,6-31,5]	29,4 [26,5-34,6]	29,4 [26,1-32,9]	25,7 [23,9-28,6]	<0,001
Факторы риска ССО					
АГ, n (%)	47 (56,4)	16 (34,0)	8 (40,0)	23 (43,4)	0,53
Ожирение, n (%)	45 (52,8)	26 (41,3)	8 (34,8)	11 (15,3)	0,003
Курение, n (%)	29 (24,2)	16 (34,0)	3 (15,0)	10 (18,9)	0,123
Отягощенная наследственность, n (%)	91 (75,8)	35 (74,5)	25 (75,0)	13 (24,0)	0,018
Дислипидемия, n (%)	64 (71,9)	30 (76,9)	15 (88,2)	19 (57,6)	0,48
Лабораторные показатели					
СКФ (по формуле MDRD), M±SD	73,84±13,9	64,5±4,9	71,2±10,1	74,29±13,9	0,107
Гликированный гемоглобин (%), Me [Q25-Q75]	5,6 [5,05-6,9]	7,26 [6,8-7,5]	5,3 [4,9-5,6]	5,1 [4,7-5,4]	<0,001
Глюкоза натощак (моль/л), Me [Q25-Q75]	5,9 [5,28-7,6]	7,9 [7,0-9,2]	6,1 [5,4-6,3]	5,3 [5,0-5,6]	<0,001
Индекс НОМА-IR, M±SD	2,29 [1,47-4,4]	3,43 [2,21-6,61]	2,25 [1,72-3,12]	1,7 [1,21-2,35]	<0,001
NT-proBNP (пг/мл), Me [Q25-Q75]	54 [32-101]	68 [35-108]	61 [33-103]	52 [27-89]	<0,001
вЧСРБ (мг/л), M±SD	5,78±2,60	7,7±3,50	5,64±2,95	3,43±2,20	<0,001
Фибриноген (г/л), M±SD	3,45±0,69	3,67±0,83	3,40±0,46	3,34±0,53	0,068
ИЛ-6 (пг/мл), M±SD	4,25±1,92	3,89±1,00	2,99±2,53	4,82±2,00	0,144

Примечание: указанное значение p рассчитано для всех трех групп. АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений.

2) концентрическая гипертрофия — увеличение ИММЛЖ и ОТС >0,42;

3) эксцентрическая гипертрофия — увеличение ИММЛЖ при ОТС ≤0,42. ФВ ЛЖ (%) рассчитывалась методом дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме.

По данным трансмитрального кровотока определяли показатели диастолической функции ЛЖ: максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А) и их соотношения Е/А, время замедления ранне-диастолического потока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). Методом тканевой доплерографии измеряли максимальную скорость диастолических волн, соответствующих раннему (e') и позднему (a') наполнению левого желудочка.

Спекл-трекинг-эхокардиография (СТЭ). Проводилась оценка глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда ЛЖ с помощью рабочей станции QLAV (Advanced Ultrasound Quantification Software Release 8.1.2, Philips), с пороговым значением данного показателя (в абсолютных числах) <-18%.

Статистический анализ. Для проверки распределения на "нормальность" был использован одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики для количественных переменных, распределенных нормально, представлены в виде среднего значения (M)

и стандартного отклонения (SD), для количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для множественных сравнений количественных данных в несвязанных выборках применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса в случае наличия хотя бы одной сравниваемой группы, распределение данных в которой отличалось от нормального, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности повышения уровня NT-proBNP и вЧСРБ выполняли при помощи метода логистической регрессии с поправкой на возраст и пол. При построении модели использовали прямой метод пошагового исключения переменных. Результаты многофакторного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для оценки чувствительности и специфичности была построена ROC-кривая, характеризующая зави-

Таблица 2

Параметры диастолической функции миокарда ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ

Показатель	СД2 (1 группа)	Предиабет (2 группа)	Контроль (3 группа)	p
Толщина МЖП (см), M±SD	1,2±0,12	1,1±0,1	1,1±0,08	<0,001* p ₁₋₃ =0,001
Толщина ЗСЛЖ (см), M±SD	1,0±0,08	0,95±0,08	0,96±0,07	<0,001* p ₁₋₃ =0,001
КДР ЛЖ (см), M±SD	4,93±0,37	4,68±0,35	4,88±0,42	0,001 p ₁₋₃ =0,001
ИММЛЖ (г/м ²), M±SD	96,0±17,5	94,6±20,7	89,0±17,5	0,025* p ₁₋₃ =0,007
ОТС (усл. ед.), M±SD	0,44±0,044	0,43±0,026	0,42±0,052	0,013* p ₁₋₃ =0,006
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	16 (31)	8 (40)	19 (41)	0,51
Концентрическое ремоделирование, n (%)	15 (28)	5 (25)	16 (33)	0,96
Концентрическая гипертрофия, n (%)	22 (41)	7 (35)	12 (26)	0,01*
ИОЛП (мл/м ²), M±SD	27,5±6,00	30,5±10,4	26,2±5,7	0,143
Фракция выброса (%), M±SD	60,07±2,505	62,28±5,299	63,12±4,084	0,1
Е/А (усл. ед.), M±SD	0,84±0,08	0,89±0,02	1,05±0,2	<0,001* (p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,028)
IVRT (мс), Me [Q25-Q75]	87,8 [82,5; 93,5]	87,9 [81,0; 97,0]	79,4 [70,0; 88,0]	0,001* (p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,013)
DT (мс), M±SD	210±33	205±27	190±24	0,003* (p ₁₋₃ =0,002; p ₂ =0,026)
e' латеральный (см/с), M±SD	8,64±1,6	8,89±1,8	10,8±3,0	0,001* (p ₁ =0,005; p ₂₋₃ =0,011)
Е/е' (усл. ед.), Me [Q25-Q75]	7,44 [6,02; 8,53]	6,74 [6,19; 8,11]	6,47 [5,37; 7,34]	0,017* (p ₁₋₃ =0,005)
ГПД (%), M±SD	-17,60±8,25	-17,95±6,51	-19,92±3,22	0,001* (p ₁₋₃ =0,008; p ₂₋₃ =0,012)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75), а также абсолютных чисел (n) и процентов; p-значения рассчитаны для всех трех групп, если не указано иное. ГПД — глобальная продольная деформация, КДР — конечно-диастолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ЭхоКГ — эхокардиография, DT — время замедления ранне-диастолического потока, IVRT — время изоволюмического расслабления, Е/А — отношение скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю фазы, Е/е' — отношение скорости трансмитрального потока к скорости движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, e' — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

симось вероятности снижения ГПД <-18% от уровня NT-proBNP. За отрезную точку порогового значения NT-proBNP принималось значение с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

Внутри- и межгрупповые различия в исследуемых показателях считались статистически значимыми при значении p<0,05. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программного обеспечения SPSS Statistics 26.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 120 пациентов (65% мужчин, средний возраст 57,11±7,9 лет), об-

ратившихся в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" для профилактического консультирования. Из них были сформированы 3 группы: 1-я — пациенты с СД2 (n=53), 2-я — с предиабетом (n=20), 3-я — контрольная, без нарушений углеводного обмена (n=47). В ходе анализа учитывались наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) пол, возраст, семейный анамнез СД и ССЗ, курение, ожирение, АГ, дислипидемия. Клиническая характеристика и факторы риска участников исследования представлены в таблице 1. Группы пациентов различались по индексу массы тела (ИМТ): у пациентов с нарушением углеводного обмена (СД2 и предиабет) в сравнении с контрольной группой чаще встречалось ожирение, но не выше 1 ст. Группы не

Таблица 3

Характеристики связи предикторов
с вероятностью выявления
повышенного уровня NT-proBNP
(скорректированный на пол и возраст)

Предиктор	ОШ; 95% ДИ	p
Наличие АГ	3,638; 1,015-13,043	0,005
ФВ	1,249; 1,062-1,469	0,007
Концентрическая гипертрофия	4,842; 1,428-16,411	0,011
Е/А	0,01; 0,008-0,416	0,024
IVRT	1,083; 1,027-1,142	0,03
ГПД	1,848; 1,62-2,062	0,035

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю фазы, IVRT — время изоволюмического расслабления, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

различались по распространённости таких факторов риска ССО, как курение, АГ, отягощенная наследственность и дислипидемия. Пациенты с СД2 и предиабетом значительно чаще, чем лица контрольной группы, принимали медикаментозную терапию, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторы, статины и аспирин. Средняя длительность СД2 составила $3,3 \pm 2,4$ года. Уровень гликированного гемоглобина, глюкозы натощак, С-пептида, а также индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и частота инсулинорезистентности были достоверно выше при СД2, чем в других группах. Ни у кого из участников на момент проведения исследования не было макрососудистых осложнений СД2, хронической почечной недостаточности, а также СН.

Параметры стандартной ЭхоКГ и СТЭ пациентов, включенных в исследование

По данным проведенного анализа выявлены статистически значимо более высокие значения ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, КДР, ОТС в группе СД2 в сравнении с контрольной группой ($p=0,025$; $p<0,001$; $p=0,001$, $p=0,006$, соответственно). Пациенты с предиабетом и без нарушений углеводного обмена по этим показателям достоверно не различались. В группе СД2 в сравнении с контролем чаще встречалась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($p=0,01$), по наличию других типов ремоделирования и нормальной геометрии ЛЖ группы значимо не различались.

Диастолическая дисфункция (ДД) встречалась у 53% пациентов с СД2 ($n=27$) и 62% с предиабетом ($n=12$). Были выявлены начальные признаки по типу замедленного расслабления. ИОЛП и скорость трикуспидальной недостаточности у всех включенных в исследование пациентов оставались

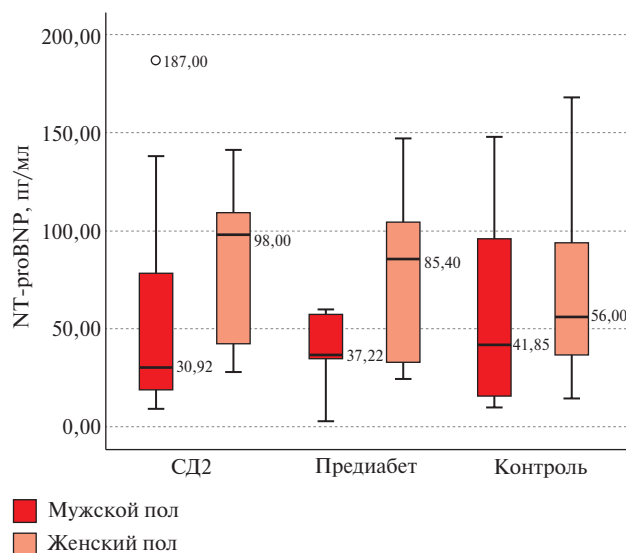


Рис. 1 Уровень NT-proBNP в группах СД2, предиабета и контрольной группе с учетом пола.

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

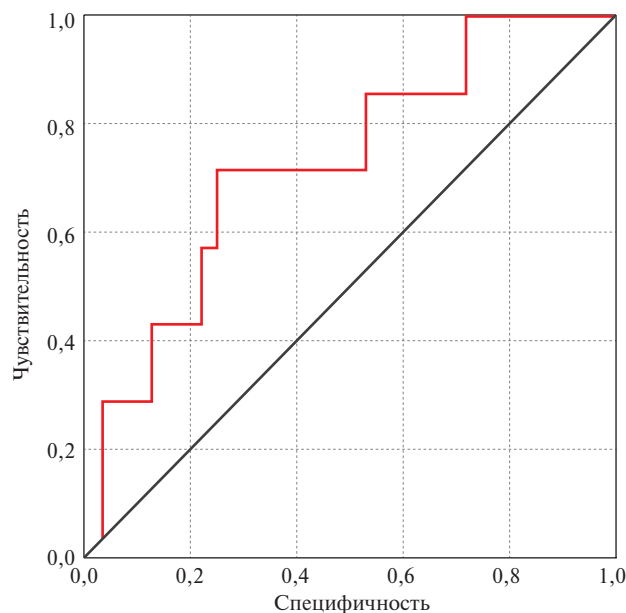


Рис. 2 ROC-кривая прогноза снижения ГПД <-18% и повышение уровня NT-proBNP.

Примечание: ГПД — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

в пределах нормальных значений и статистически значимо в группах не различались. При оценке трансмитрального потока отношение Е/А было достоверно ниже в группе СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$). IVRT и DT у обследованных с СД2 и предиабетом было статистически значимо выше в сравнении с группой контроля ($p=0,001$ и $p<0,03$, соответственно). По данным тканевой доплерографии движение латеральной части митрального кольца е' было ста-

Таблица 4

Факторы, влияющие на уровень вчСРБ, по данным многофакторного регрессионного анализа (с поправкой на пол и возраст)

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
ИМТ	1,14; 1,04-1,25	0,005
Гликированный гемоглобин	1,65; 1,10-2,50	0,017
Гликемия натощак	1,67; 1,25-2,23	0,001
Индекс НОМА-IR	1,28; 1,10-1,48	0,001
Холестерин общий	1,41; 1,02-1,94	0,037
Триглицериды	2,40; 1,46-3,89	0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ОШ — отношение шансов, индекс НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

статистически значимо ниже в группе диабета и предиабета в сравнении с группой контроля ($p<0,001$). Отношение E/e' было статистически значимо выше у пациентов с предиабетом и у больных СД2 в сравнении со здоровыми лицами ($p=0,005$). Параметры ДД ЛЖ указаны в таблице 2.

Среди пациентов исследуемых групп нарушения систолической функции ЛЖ не отмечалось ($p=0,1$). ГПД миокарда ЛЖ, в свою очередь, была ниже у пациентов с нарушениями углеводного обмена, чем в контрольной группе ($p=0,001$).

Оценка связи параметров диастолической функции и ГПД миокарда ЛЖ с уровнем NT-proBNP

Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше в группе СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой, при этом не превышал нормальных значений во всех трех группах ($p<0,001$). У женщин, при сравнении с мужчинами, был выявлен более высокий уровень NT-proBNP ($p=0,007$). При разделении групп СД2 и предиабета по полу сохранялся статистически значимо более высокий уровень NT-proBNP среди женщин, при этом в контрольной группе различия не достигли статистической значимости (рисунок 1).

По данным логистического регрессионного анализа, при расчете с поправкой на возраст, пол и клинические факторы риска, повышенный уровень NT-proBNP ассоциировался с наличием АГ ($p=0,005$), концентрической гипертрофией ($p=0,011$) снижением ФВ ЛЖ ($p=0,007$), ГПД ($p=0,035$), а также с более высокими значениями таких параметров ДД, как отношение E/A и $IVRT$ ($p=0,024$ и $p=0,03$, соответственно) (таблица 3).

Для оценки чувствительности и специфичности теста на NT-proBNP была построена ROC-кривая, характеризующая связь прогноза снижения ГПД $<-18\%$ с повышением уровня данного биомаркера (рисунок 2). Площадь под ROC-кривой составила $0,73\pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,470-0,742, полученная модель была статистически значима ($p=0,017$). Значе-

ние NT-proBNP в отрезной точке составило 104,3 пг/мл: при содержании NT-proBNP в крови $\geq 104,3$ отмечался высокий риск выявления сниженной ГПД $<-18\%$, а при более низких значениях — риск снижения ГПД $<-18\%$ признавался низким. Чувствительность и специфичность теста составила 86 и 27%, соответственно.

Оценка связи маркеров воспаления с функциональными параметрами работы ЛЖ

Анализ результатов показал, что уровень вчСРБ был статистически значимо выше в группе СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой, но при этом не превышал референсных значений во всех трех группах ($p<0,001$). По уровню фибриногена и интерлейкина-6 (ИЛ-6) группы достоверно не различались.

Согласно данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми факторами, влияющими на уровень вчСРБ, оказались: ИМТ ($p=0,005$), уровень гликированного гемоглобина ($p=0,017$), гликемия натощак ($p=0,001$), индекс НОМА-IR ($p<0,001$), уровни общего холестерина ($p=0,037$) и триглицеридов ($p<0,001$) (таблица 4).

При проведении линейного регрессионного анализа выявлена прямая линейная связь уровня фибриногена и вчСРБ с временными и скоростными параметрами: отношением E/A ($0,07\pm 0,03$ ($p=0,03$); $0,06\pm 0,03$ ($p=0,03$), соответственно) и $IVRT$ ($5,43\pm 1,67$ ($p=0,002$) и $0,41\pm 0,15$ ($p=0,006$), соответственно), а также прямая связь вчСРБ и DT ($0,86\pm 0,36$; $p=0,019$). ИЛ-6 статистически значимой связи с показателями диастолической функции миокарда не продемонстрировал.

Согласно данным логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст повышенный уровень вчСРБ достоверно ассоциировался с наличием ДД — ОШ 1,16 [1,02-1,32] ($p=0,023$), а также со снижением ГПД $<-18\%$ — ОШ 1,58 [1,12-4,65] ($p=0,03$). Фибриноген и ИЛ-6 достоверной связи с ДД и снижением ГПД $<-18\%$ не продемонстрировали.

Обсуждение

Бессимптомная СДЛЖ имеет тенденцию к трансформации в симптомную клиническую СН. Для предотвращения или задержки данного перехода необходимо своевременное распознавание СН еще на ранних стадиях. Согласно современным рекомендациям, начальные два класса СН (А и В) являются субклиническими, а С и D — клиническими. К классу А (риск-стадии) относятся пациенты без симптомов/признаков СН и без структурного заболевания сердца, имеющие только риск развития СН, в т.ч. СД. Пациенты класса В (преСН-стадии) также бессимптомны, но для них уже характерны структурные/функциональные изменения сердца и/или повышенный уровень биомаркеров (НУП или

cTn) [6]. Таким образом, для скрининга СН у пациентов с СД необходимы проведение ЭхоКГ и оценка уровня биомаркеров в крови.

По Marvick TH, et al. (2018), основными ЭхоКГ-признаками диабетического сердца являются: 1) систолическая, 2) ДД и 3) нарушение геометрии ЛЖ [7]. Что касается геометрии ЛЖ, то для ранней стадии ДКМ характерна концентрическая гипертрофия ЛЖ при нормальном его диаметре и объеме [8], несмотря на то, что первоначально ДКМ описывали как дилатационный фенотип с эксцентричным ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ [9].

По оценкам, распространенность гипертрофии ЛЖ составляет ~70% у взрослых пациентов с СД [2]. Аномальное ремоделирование ЛЖ при СД связано с инсулинорезистентностью и гипергликемией, причем, чем хуже контроль гликемии и длительнее ее продолжительность, тем более выражены степень гипертрофии ЛЖ и ДД [3, 10].

В настоящем исследовании принимали участие пациенты с неосложненным СД2 и удовлетворительным контролем гликемии, поэтому существенных нарушений структуры и функции миокарда ЛЖ у них выявлено не было. Тем не менее, ТМЖП, ОТС и ИММЛЖ в группе СД2, в сравнении с контрольной, оказались достоверно выше ($p=0,001$; $p=0,006$ и $p=0,007$, соответственно), а объемы левого предсердия, как и других камер сердца, в трех группах исследования значимо не различались и были в пределах нормальных значений. Наиболее частым типом ремоделирования миокарда ЛЖ оказалась концентрическая гипертрофия: 22% в группе СД2 в сравнении с предиабетом (7%) и контролем (12%), $p=0,01$.

Для начальных стадий ДКМ характерен ранний концентрический фенотип с преобладанием ДД. Он имеет место у 20-60% пациентов с СД2 в зависимости от диагностических критериев и исследуемой популяции. Участники настоящего исследования не имели клинических симптомов СН, но по результатам ЭхоКГ у 53% с СД2 ($n=27$) и 62% с предиабетом ($n=12$) были выявлены начальные признаки ДД по типу замедленного расслабления. Более тяжелых типов нарушений диастолической функции — псевдонормализации или рестрикции — не выявлено, что связано, вероятно, с тем, что это были бессимптомные пациенты с неосложненным течением СД2, без клинических проявлений ССЗ и ожирения II-III ст.

Наши данные оказались сопоставимыми с результатами крупного систематического обзора с метаанализом Bouthorn S, et al. (2018), в котором совокупная распространенность ДД ЛЖ в госпитальной популяции составила 48% (95% ДИ: 38-59%) и в общей — 35% (95% ДИ: 24-46%). При этом неоднородность результатов, связанная с разными диагностическими критериями в исследованиях, была высокой в обеих популяциях с оценками от 19 до 81% в больничной и от 23 до 54% в общей [11].

У всех участников исследования была сохраненная ФВ ЛЖ. Для диагностики более тонких нарушений систолической функции ЛЖ применялась методика отслеживания траектории движения (трекинга) акустических маркеров миокарда (спеклов) во время сердечного цикла — СТЭ. Наиболее воспроизводимым и часто используемым параметром СТЭ является ГПД ЛЖ [12]. Деформация миокарда (стрейн) — это изменение длины сердечной мышцы во время сердечного цикла в процентах. Отрицательное значение данного параметра указывает на систолическое укорочение миокарда, а более высокое абсолютное значение — на лучшую систолическую функцию ЛЖ.

Несмотря на то, что выраженного снижения ГПД у пациентов с СД2 не было (-17,6%), данный показатель статистически значимо отличался от такового в контрольной группе, где ГПД была <-18% (-19,9%, $p<0,008$). Недавно опубликованный систематический обзор продемонстрировал, что визуализация деформации миокарда с помощью двух- или трехмерной СТЭ позволяет распознавать систолическую СДЛЖ у пациентов с СД [13]. Более того, когортное исследование с 10-летним наблюдением показало, что СДЛЖ, выявленная с помощью оценки ГПД, является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения СН у половины бессимптомных больных СД2 [14].

Получив параметры структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ, сопоставили их с уровнем биомаркеров крови и обнаружили ассоциации между ними. Так, более высокие уровни NT-proBNP и vчСРБ были связаны с начальным ремоделированием (концентрической гипертрофией миокарда), наличием ДД (замедлением релаксации) и систолической дисфункции ЛЖ (снижением ГПД <-18%).

Известно, что биомаркеры НУП представляют собой кардиопротективные гормоны, продуцируемые кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом, а также на активацию нейроэндокринно-иммунной системы. Их значение для диагностики и стратификации риска СН было широко продемонстрировано в популяционных и клинических исследованиях [15-18]. Согласно современным рекомендациям, они являются инструментом скрининга населения для выявления СН.

Наряду с этим применение шкалы на основе оценки биомаркеров позволило стратифицировать 5-летний риск развития СН у взрослых с СД2 и предиабетом без ССЗ. Это главный вывод объединенного почти 7-тысячного анализа трех когорт известных исследований: ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), DHS (Dallas Heart Study) и MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Данная шкала составляла максимум 4 балла: три биомаркера (хронического повреждения миокарда — cTn, нейрогормонального стресса — NT-proBNP, системного вос-

паления — вчСРБ) плюс 4-й балл — наличие гипертрофии миокарда ЛЖ. Субъекты с ≤ 1 баллом имели низкий риск развития СН, аналогичный таковому у участников с эугликемией (0,78%). С увеличением баллов по шкале биомаркеров 5-летний риск СН возрастал ступенчато, при этом самый высокий риск отмечался среди лиц с показателем ≥ 3 баллов (СД: 12,0%; предиабет: 7,8%). Более того, оценка по шкале ≥ 3 баллов идентифицировала субъектов с СД2, у которых ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 с наибольшей вероятностью могли бы принести пользу для предотвращения СН. Таким образом, эти результаты показали, что оценка биомаркеров полезна не только для стратификации риска СН, но и для выбора метода профилактики СН у пациентов с дисгликемией [19].

Кроме НУП, в настоящей работе исследовали биомаркер системного воспаления — СРБ. Как биомаркер он полезен для выявления риска ССЗ даже в низких концентрациях, когда его измеряют с помощью высокочувствительного метода. Известно, что сывороточные уровни вчСРБ являются независимыми предикторами развития СД2 и ССЗ в общей популяции [20, 21]. В популяционном исследовании у пациентов с манифестным СД2 вчСРБ позволял прогнозировать ССО, в т.ч. СН и диабетическую болезнь почек [22].

При СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) высокие уровни вчСРБ были связаны с большим бременем сопутствующих заболеваний, включая СД2 и абдоминальное ожирение. При этом 40% пациентов с СНсФВ имели значения этого биомаркера в пределах референсных значений [23]. Наши пациенты также имели сывороточный вчСРБ в пределах референсных значений. Однако у них была обнаружена достоверная связь вчСРБ не только с более высокими уровнями показателей углеводного и липидного обмена (по сывороточному уровню гликемии натощак, гликированного гемоглобина, индекса НОМА-IR, общего холестерина и триглицеридов), но и более выраженными нарушениями диастолической функции ЛЖ, а также со снижением ГПД $< -18\%$.

В настоящем исследовании принимали участие бессимптомные пациенты с СД2, у которых диагностировалась, как минимум, стадия А СН. Из них у большей части пациентов наличие структурно-функциональных изменений миокарда, по данным ЭхоКГ, позволило диагностировать стадию В СН.

Учитывая большую распространенность при СД2 СН в стадии В, а также отсутствие специфических для нее диагностических критериев, как ЭхоКГ, так и лабораторных, Американская ассоциация диабета предлагает использовать критерии Универсального определения СН [6]. В новом согласительном документе этой ассоциации определение НУП или сТn, определенный высокочувствительным методом (вчсТn), при СД2 с целью

диагностики субклинической СН, а также оценки риска ее прогрессирования в клиническую, рекомендуется проводить не < 1 раза в год. При этом отрезными точками при СД2, установленными на основании результатов популяционных и клинических исследований, они рекомендуют считать пороговые значения биомаркеров для СН: мозговой НУП (BNP) — 50 пг/мл, NT-proBNP — 125 пг/мл, вчсТn > 99 -го перцентиля [1].

Однако данная рекомендация кажется небезупречной: применение НУП для диагностики ДКМ, особенно субклинической, проблематично. Все больше данных появляется о нормальном уровне НУП в крови у значительной части пациентов с СНсФВ [24], что, однако, не означает отсутствие у этих пациентов СН. Так, недавно проведенное проспективное исследование продемонстрировало, что у пациентов с СНсФВ и нормальным сывороточным уровнем НУП частота исходов (смертей/госпитализаций) была почти в 3 раза выше по сравнению с группой контроля без СН — ОШ 2,74, 95% ДИ: 1,02-7,32, после поправки на возраст, пол и ИМТ. Эти результаты позволили Verbrugge FH, et al. сделать вывод, что на основании только нормального значения НУП диагноз СНсФВ исключить нельзя. По их мнению, пациентов с нормальным значением НУП напрасно исключали из некоторых клинических исследований, т.к. они могли лучше реагировать на терапевтические вмешательства (например, применение сакубитрилла/валсартана или эмпаглифлозина), чем пациенты с СНсФВ и повышенным уровнем биомаркера [25]. Примечательно, что название редакционной статьи к данному исследованию содержало мнемоническую фразу с альтернативной расшифровкой аббревиатуры: BNP — Biomarker Not Perfect ("несовершенный биомаркер") [26].

"Несовершенство" НУП продемонстрировано еще в одном исследовании [27]. Его целью было изучение возможности диагностики СДЛЖ или структурной болезни сердца у группы населения с СД2 с помощью биомаркеров (NT-proBNP и вчсТn) и клинических шкал риска СН, валидированных в исследованиях ARIC-HF (Atherosclerosis Risk In Communities-Heart Failure) и WATCH-DM (Weight, Age, Hypertension, Creatinine, High-Density Lipoprotein Cholesterol-Diabetes Mellitus). 804 участника этого исследования с СД2 имели чаще всего фенотип ДКМ в виде минимально и промежуточно рестриктивного паттерна без повышенного уровня NTpro-BNP (медиана 50 [25-102] пг/мл). Стоит отметить, что результаты настоящего исследования сопоставимы с данными обсуждаемой работы: наличие легких и умеренных структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ сопряжено с нормальным уровнем NTpro-BNP (68 пг/мл [35-108]). Основным выводом данной публикации — несостоятельность биомаркеров (NTpro-BNP) в диагностике СДЛЖ при СД [27].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязей структурно-функциональных изменений миокарда с биомаркерами крови у бессимптомных пациентов с СД, а также оценка возможности использования НУП в качестве диагностического критерия ДКМ. Четкие взаимосвязи были получены. Однако вариации уровня NT-proBNP наблюдались в пределах референсных значений, что не дает оснований рассматривать его в качестве диагностического биомаркера СДЛЖ при СД2.

Тем не менее, полученные ассоциации позволяют утверждать, что биомаркер НУП можно использовать для идентификации степени структурного и функционального ремоделирования сердца у пациентов с СД2. Так, низкие уровни NT-proBNP указывают на более раннюю субклиническую стадию ДКМ, характеризующуюся начальными признаками ДД (замедленной релаксацией ЛЖ), незначительным снижением ГПД и начальным ремоделированием миокарда ЛЖ по типу концентрической гипертрофии. Напротив, высокие уровни НУП, как было показано в недавней публикации, соответствуют более поздней стадии СНсФВ с более выраженной жесткостью миокарда ЛЖ вследствие более тяжелого ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда, по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца [28].

Ограничения исследования. Исследование имеет два основных ограничения. Во-первых, это малый размер выборки участников исследования, во-

вторых — его одномоментный тип, не позволяющий установить причинно-следственный характер полученных взаимосвязей, который представляется возможным оценить только в проспективном исследовании.

Заключение

У пациентов с СД2 без клинических проявлений ССЗ наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, ДД ЛЖ по типу замедления релаксации и снижения ГПД (<-18%) ассоциировано с более высоким уровнем в крови NT-proBNP и вчСРБ. Однако повышение уровня этих биомаркеров в пределах референсных значений ограничивает возможность их использования в ранней диагностике СДЛЖ при СД и требует поиска новых специфических биомаркеров (фиброза, воспаления, эндотелиальной дисфункции и пр.) или других отрезных точек известных биомаркеров.

Вместе с тем уровень NT-proBNP в крови отражает степень сердечной дисфункции и ремоделирования миокарда ЛЖ, что может сыграть важную роль в фенотипической стратификации СН, особенно на ранних преклинических стадиях с целью отбора пациентов для профилактики клинической СН при СД.

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

Литература/References

1. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:1670-90. doi:10.2337/dci22-0014.
2. Lee SH, Park J-H with Diabetes Mellitus. The Role of Echocardiography in Evaluating Cardiovascular Diseases in Patients. *Diabetes Metab J*. 2023;47:470-83. doi:10.4093/dmj.2023.0036.
3. Utina TG, Akasheva DU, Korsunsky DV, Drapkina OM. Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3478. (In Russ.) Утина Т.Г., Акашева Д.У., Корсунский Д.В., Драпкина О.М. Значение стандартной и спектрекинг-эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3478. doi:10.15829/1728-8800-2023-3478.
4. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
5. Segar MW, Khan MS, Patel KV, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Diabetes With Cardiomyopathy in Community-Dwelling Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1587-98. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.020.
6. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387-413. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
7. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:339. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.019.
8. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30(6):595-602.
9. Tsvetkov VA, Krutikov ES, Chistyakova SI. Subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):56-63. (In Russ.) Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы*
10. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, et al. Association of insulin resistance and glycemic metabolic abnormalities with LV structure and function in middle age: the CARDIA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:105-14. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.033.
11. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:477-93. doi:10.1177/1479164118787415.

12. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко И. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакология в кардиологии 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
13. Silva TRW, Silva RL, Martins AF, Marques JLB. Role of Strain in the Early Diagnosis of Diabetic Cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc. 2022;35(2):eabc293. doi:10.47593/2675-312X/20223502eabc293.
14. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol. 2019;4(3):287-94. doi:10.1001/jamacardio.2019.0052.
15. Wu G, Pilbrow AP, Liew OW, et al. Circulating cardiac biomarkers improve risk stratification for incident cardiovascular disease in community dwelling populations. Lancet. 2022. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104170.
16. Krutikov ES, Tsvetkov VA, Chistyakova SI, Akaev RO. Clinical significance of the determination of natriuretic peptides in diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with type 2 diabetes mellitus. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(3):56-61. (In Russ.) Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И., Акаев Р. О. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):56-61. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-3-56-61.
17. Vasilkova ON, Mokhort TV, Korotaeva LE. Early and alternative markers of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2021;5(1):1122-7. (In Russ.) Василькова О. Н., Мохорт Т. В., Коротаева Л. Е. и др. Ранние и альтернативные маркеры развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021;5(1):1122-7. doi:10.51922/2616-633X.2021.5.2.1122.
18. Shalnova SA, Kutsenko VA, Yakushin SS, et al. Associations of elevated levels of brain natriuretic peptide and heart failure and their contribution to survival in the Russian middle-aged population: data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(6):3553. (In Russ.) Шальнова С. А., Куценко В. А., Якушин С. С. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3553. doi:10.15829/1728-8800-2023-3553.
19. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. JACC Heart Fail. 2021;9:215-23. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.013.
20. Pan A, Wang Y, Yuan J-M, Koh W-P. High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: A case-control study nested within the Singapore Chinese Health Study. BMC Endocr Disord. 2017;17:1-8. doi:10.1186/s12902-017-0159-5.
21. Noordam R, Oudt C, Bos M, et al. High-sensitivity C-reactive protein, low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus: A two-sample Mendelian randomization study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28:795-802. doi:10.1016/j.numecd.2018.03.008.
22. Aryan Z, Ghajar A, Faghihi-Kashani S, et al. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. Ann Nutr Metab. 2018;72:287-95. doi:10.1159/000488537.
23. Dubrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. PLoS ONE. 2018;13:e0201836. doi:10.1371/journal.pone.0201836.
24. Meijers WC, Hoekstra T, Jaarsma T, et al. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides. Neth Heart J. 2016;24:287-95. doi:10.1007/s12471-016-0816-8.
25. Verbrugge FH, Omote K, Reddy J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022;43:ehab911. doi:10.1093/eurheartj/ehab911.
26. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2022;43:1952. doi:10.1093/eurheartj/ehac121.
27. Halabi A, Potter E, Yang H, et al. Association of biomarkers and risk scores with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Diabetology. 2022;21:278. doi:10.1186/s12933-022-01711-5.
28. Dal Canto E, Scheffer M, Kortekaas K, et al. Natriuretic Peptide Levels and Stages of Left Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Biomedicine. 2023;11:867. doi:10.3390/biomedicine11030867.