

Методика диагностики диабетической кардиомиопатии

М.Ю. Якушева, А.П. Сарапульцев, А.Н. Дмитриев, П.А. Сарапульцев, Н.Ю. Трельская
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Резюме

Целью данной работы служила выработка методики определения скрининговых маркеров генетической предрасположенности к развитию диабетической кардиомиопатии. Задачи исследования: выявление морфологических признаков диабетической кардиомиопатии у больных СД 2 типа на основании данных эхокардиографии; установление скрининговых дерматоглифических критериев диабетической кардиомиопатии. Обследована группа из 68 больных сахарным диабетом 2 типа, контрольную группу составили 68 практически здоровых человека. При рассмотрении особенностей поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа отмечалось наличие достоверных признаков диабетической кардиомиопатии — изменений структурно-функциональных показателей сердца (гипертрофии правых и левых отделов) и диастолической дисфункции. Выявлены характерные особенности дерматоглифической картины при кардиомиопатии у больных СД 2 типа, что свидетельствует об участии генетического фактора в формировании предрасположенности к этому виду патологии. Предложенная биометрическая методика может быть использована для выявления лиц с повышенным риском развития диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: кардиомиопатия, сахарный диабет 2 типа, генетическая предрасположенность, дерматоглифика.

The diagnostic method of diabetic cardiomyopathy

M.U. Yakusheva, A.P. Sarapultsev, A.N. Dmitriev, P.A. Sarapultsev, N.U. Trelskaya

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Abstract

The purpose of the work was the development of a technique of definition screening markers of genetic predisposition to the development of diabetic cardiomyopathy. Research problems: revealing morphological signs of diabetic cardiomyopathy at patients with type 2 diabetes on the basis of the echocardiography data; an establishment of screening dermatoglyphic criteria of diabetic cardiomyopathy. The research group included 68 patients with type 2 diabetes, the control group included almost healthy 68 people. The signs of diabetic cardiomyopathy were observed in all patients with type 2 diabetes and included the changes of structural and functional indicators of heart, hypertrophy of heart chambers, and the presence of diastolic dysfunction. The prominent features of dermatoglyphic picture were revealed in patients with type 2 diabetes, that testifies the participation of the genetic factor in formation of predisposition to this kind of pathology. The offered biometric technique can be used for revealing people with the increased risk of diabetic cardiomyopathy development.

Key words: cardiomyopathy, diabetes, genetic predisposition, dermatoglyphic.

Статья поступила в редакцию: 10.09.08. и принята к печати: 15.01.09.

Введение

Сахарный диабет (СД), в структуре которого 85–90% приходится на СД 2 типа, представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с широкой его распространенностью и системными осложнениями, приводящими к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов [1–2]. СД как 1, так и 2 типа является независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, патологии периферических артерий (peripheral arterial disease/PAD), а его распространенность, соответственно, обуславливает рост числа сердечно-сосудистых заболеваний в популяции в целом [3–4]. При этом, по данным большинства авторов, патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных СД [5–6]; в то же время, в литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90–100% больных. При СД ухудшается состояние как миокарда, так и коронарных артерий

вследствие развития специфических для СД микроангиопатии, макроангиопатии, метаболических нарушений и диабетической автономной нейропатии [6].

Согласно литературным данным, поражение сердца при сахарном диабете проявляется независимо от наличия атеросклероза и ИБС и называется диабетической кардиомиопатией, основным патофизиологическим механизмом которой также является изменение мелких сосудов сердца. Весь этот комплекс причин обуславливает развитие кардиальной систолической и диастолической дисфункции, что в свою очередь ведет к клинически выраженной кардиомиопатии, сердечной недостаточности и к развитию угрожающих жизни видов аритмии [7].

СД относится к разряду мультифакторных заболеваний с наследственной предрасположенностью, возникновение которых происходит в результате сочетания генетической предрасположенности индивидуума с комплексом биологических и средовых факторов [8]. По мнению F.S. Facchini, N. Hua, P. Abbasi, G. M.Reaven [9], в развитии СД наследственности принадлежит ведущая роль.

Одним из перспективных направлений научного поиска является разработка критериев для оценки генетической предрасположенности к СД. В последние годы в этой области получены важные научные результаты. Развитие методик секвенирования нуклеотидных последовательностей и технологии генотипирования в сочетании с картированием наиболее часто встречаемых вариантов генов привело к существенному улучшению понимания генетических механизмов развития обычных, полигенных форм неаутоиммунного диабета. Следует, однако, заметить, что открытие 14 геномных локусов, которые достоверно связаны с СД 2 типа [10–11], на сегодняшний день больше представляет теоретический интерес, а умеренность выявляющегося с их помощью относительного риска (колебания в диапазоне от 5 до 50%) [12], сложность и дороговизна исследований требуют поиска более простых и доступных для практического здравоохранения скрининговых маркеров генетической предрасположенности к этому заболеванию.

Поиск маркеров генетической предрасположенности должен, по нашему мнению, соответствовать следующим условиям: 1) методика тестирования должна быть достаточно проста, экономична и не требовать для своей реализации дорогостоящего оборудования, реактивов и высококвалифицированного персонала; 2) процедура обследования должна быть, по возможности, неинвазивна и необременительна для пациента. Среди известных в медицинской генетике маркеров в наибольшей степени отвечает вышеназванным условиям характер папиллярных узоров на пальцах и ладонях — дерматоглифов. По мнению А.Н. Чистикина, рисунки гребешковой кожи являются единственным из доступных для широкого исследования проявлений генотипа.

В настоящее время в результате ряда доказательных исследований дерматоглифический метод стал широко использоваться в медицинских исследованиях, в том числе для оценки генетической предрасположенности к наследственным [13], психическим [14], онкологическим заболеваниям [15], к сахарному диабету [16–17], туберкулезу [18], пылевому бронхиту [19] и некоторым другим видам патологии.

Несмотря на большое число исследований с использованием дерматоглифического метода, результаты их часто оказываются противоречивыми и трудно поддающимися интерпретации, что, по нашему мнению, обусловлено методическими неточностями, характерными для подавляющего большинства таких работ (в том числе и по сахарному диабету). Во-первых, сопоставляемые группы («больные» и «здоровые») выравниваются большинством исследователей только по полу и возрасту, но при этом незлиминированным остается влияние многих других факторов риска. Отсутствие такого выравнивания приводит к тому, что при практически неизбежном различии изучаемых малых выборок по таким неучтенным факторам роль особенностей фенотипа остается недоказанной. Другой недостаток используемых методических подходов состоит в том, что в них игнорируется тот факт, что за формирование предрасположенности к заболеванию ответственны не отдельные фрагменты папиллярных узоров, а их совокупность. В силу этого применяемые методы, основанные на сравнении частоты встречаемости каждого фрагмента дерматоглифической картины в основной и контрольной

группах, следует считать не вполне адекватными решаемой задаче. При существующем положении необходим поиск способа, позволяющего оценить дерматоглифы, присущие конкретному индивидууму, а также элиминировать влияние негенетических факторов риска. Последнее, по нашему мнению, можно решить, используя направленный подбор пациентов по таким признакам, как возраст, пол, национальность, наличие в анамнезе гипертонической болезни, а также формируя в соответствии с этими критериями группу контроля по принципу «копия — пара».

Цель и задачи исследования

Целью данной работы служила выработка методики определения скрининговых маркеров генетической предрасположенности к развитию диабетической кардиомиопатии.

Задачи исследования: выявление морфологических признаков диабетической кардиомиопатии у больных СД 2 типа на основании данных эхокардиографии; установление скрининговых дерматоглифических критериев диабетической кардиомиопатии.

Материал и методы

Обследована группа из 68 больных сахарным диабетом 2 типа, лечившихся в эндокринологическом отделении ГКБ № 40 г. Екатеринбурга (средний возраст $44,5 \pm 1,1$ года, длительность СД 2-го типа $4,0 \pm 1,2$ года). Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда и/или инсульт, клапанные пороки сердца, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по NYHA), артериальная гипертензия II–III степени и ожирение II–III степени. Контрольную группу, сформированную на основе описанного выше принципа, составили 68 практически здоровых человека.

Эхокардиографическое исследование проводилось в секторальном режиме по стандартной методике на аппарате Sanoline-60. Определялись следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), размер правого предсердия (ПП), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), отношение толщины межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки левого желудочка (ТМЖП/ТЗС), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), передне-задний размер правого желудочка (ПЗРПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТППЖ). Также были определены следующие параметры центральной гемодинамики: конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) по формуле L. Teichholz, ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.B. Devereux, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом: $ММЛЖ = 0,8 * [1,04 * (ТМЖП + КДР + ТЗСЛЖ)^3 - (КДР)^3] + 0,6$.

При доплер-эхокардиографии оценивали следующие параметры трансмитрального кровотока: максимальную скорость раннего диастолического потока (Е); максимальную скорость потока предсердной систолы (А); отношение Е/А. Кроме того, определялись показатели, характеризующие фазовую структуру диастолы левого желудочка: время изоволюметрической релаксации левого желудочка (IVRTL); вычислялся индекс функции

сердца (ИФС) как отношение времени ускорения потока в выходном тракте правого желудочка ко времени изоволюметрического расслабления левого желудочка.

У каждого из 126 включенных в исследование были получены дерматоглифические отпечатки с помощью специально разработанного для этой цели дактилоскопического сканера. Обработка осуществлялась при помощи специальной компьютерной программы «Дерматоглифика» согласно Международной классификации [20]. Была проведена оценка 61 параметра, отражающего пальцевые (гребневой счет и тип узора на каждом пальце) и ладонные узоры (ладонный гребневой счет, наличие и расположение ладонных и осевых трирадиусов, направление главных ладонных линий А, В, С и D, величина угла atd, характер рисунков на тенаре и гипотенаре и в межпальцевых полях) [21].

Для многофакторного анализа полученного материала были использованы математические методы распознавания образов. Суть их состоит в следующем: из всего множества включенных в исследование наблюдений было выделено 20% для процедуры «экзамена». На основе остальных 80% наблюдений проводилось «обучение», в ходе которого вырабатывались соответствующие решающие правила. Критерием их качества служил процент правильного распознавания наблюдений «экзаменующей» выборки. Для оценки информативности каждого признака, мера которой интерпретировалась как сила влияния факторов на возникновение заболевания, использовался метод, основанный на определении расстояний между «эталонными» значениями признаков выделенных классов. Для установления характера влияния каждого признака использовалась процедура вычисления частот встречаемости значений признаков в сравниваемых классах. Обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ КВАЗАР [22], при участии к.т.н. В.С. Казанцева. Статистическая обработка результатов проводилась на IBM PC с использованием пакета программ Statistica версии 6.0.

Результаты и обсуждение

Для уточнения вопроса о наличии признаков диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа, были рассмотрены особенности структурно-функциональных показателей сердца в общей группе больных сахарным диабетом 2 типа (табл. 1) в сравнении с группой здоровых лиц.

Сравнительный анализ структурно-функциональных изменений показателей сердца в контрольной группе и в группе больных сахарным диабетом показал наличие определенных изменений миокарда больных диабетом: отмечается достоверное увеличение левых и правых отделов сердца у больных СД 2 типа. Так, в группе больных СД 2 типа отмечается гипертрофия левых отделов сердца, проявляющаяся в достоверном увеличении ММЛЖ (при $p < 0,01$), размеров ЛП (при $p < 0,05$) и ОТС (при $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Структурные показатели правых отделов сердца, такие как размер ПП, ПЗРПЖ и ТППЖ (при $p < 0,01$) — также достоверно увеличены. Закономерно наблюдается и увеличение ТМП (при $p < 0,01$) и отношения ТМП/ТЗС (при $p < 0,05$).

Помимо этого, в группе больных с СД 2 типа обнаруживаются признаки диастолической дисфункции по типу «замедленной релаксации», проявившиеся в увеличении IVRT LV, амплитуды пика А и снижении амплитуды пика Е, отношения Е/А (при $p < 0,05$).

Характеристика структурно-функциональных изменений сердца в общей группе больных СД 2 типа и в контрольной группе, представлена в табл. 1.

Таким образом, при рассмотрении особенностей поражения сердца у больных СД 2 типа отмечалось наличие достоверных признаков диабетической кардиомиопатии — изменений структурно-функциональных показателей сердца (гипертрофии правых и левых отделов) и наличия признаков диастолической дисфункции.

При проведении дерматоглифического исследования на первом этапе математической обработки полученных

Таблица 1

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА В ОБЩЕЙ ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Структурно-функциональные показатели	Исследуемые группы		p
	Контрольная группа (n=36) M±m	Больные сахарным диабетом (n=70) M±m	
ЛП, см	3,4±0,21	3,74±0,06	0,04*
ТМП, см	0,9±0,11	1,14±0,03	0,001**
ТЗС, см	0,9±0,21	1,02±0,01	0,11
ТМП/ТЗС	0,9±0,11	1,13±0,03	0,02*
КДР, см	5,0±0,15	4,77±0,06	0,12
КСР, см	3,5±0,12	3,16±0,04	0,0003**
КДО, мл	120,5±13,0	113,1±2,79	0,26
КСО, мл	46,2±12,0	38,6±1,1	0,0002**
ММЛЖ, г	155,0±25,1	165,6±3,74	0,00001**
ISF, %	33,7±1,9	35,89±0,52	0,24
ФВ, %	62,0±4,5	65,9±0,8	0,56
VCF, c-1	1,01±0,1	1,13±0,02	0,09
ОТС, см	0,36±0,05	0,45±0,08	0,005**
ИОМ, мл/г	0,786±0,11	0,614±0,01	0,0001**
ПП, см	3,2±0,12	3,5±0,03	0,0001*
ПЗРПЖ, см	1,9±0,12	2,3±0,04	0,0009**
ТППЖ, см	0,3±0,07	0,56±0,001	0,00001**
IVRT LV, y.e.	0,07±0,02	0,11±0,03	0,02*
DT, c	0,18±0,01	0,18±0,04	0,3
Пик Е, м/с	0,7±0,1	0,61±0,02	0,03*
Пик А, м/с	0,45±0,09	0,66±0,02	0,04*
Е/А, y.e.	1,56±0,18	0,99±0,05	0,02*

Примечания: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — в сравнении с контрольной группой (t-тест для независимых групп)

данных решался вопрос — является ли комплексная информация о 61 дерматоглифическом признаке достаточной для описания различий между группами больных с диабетической кардиомиопатией и здоровых. Наиболее надежные решающие правила, обеспечивающие на процедуре «экзамена» высокие результаты распознавания — 87,5% правильных ответов по группе «здоровые» и 100% по группе «больные с диабетической кардиомиопатией», были получены при учете 12 наиболее информативных признаков с помощью алгоритма, основанного на принципах потенциальных функций. Тот факт, что для надежного распознавания потребовалась относительно небольшая их часть (12 из 61 исходного), указывает на существование значительных отличий в характере папиллярных узоров у лиц с диабетической кардиомиопатией и у здоровых. Столь же высокие результаты распознавания были достигнуты и при использовании двух других алгоритмов, основанных на иных принципах, что свидетельствует о неслучайности обнаруженных различий в дерматоглифическом фенотипе у больных с диабетической кардиомиопатией и лиц без этого заболевания, то есть о наличии генетической предрасположенности к диабетической кардиомиопатии, адекватным маркером которой является дерматоглифика.

На втором этапе математической обработки проводилась оценка информативности каждого признака. При этом анализ влияния особенностей каждого признака на вероятность развития диабетической кардиомиопатии показал, что она возрастает при количестве ладонных линий 6 и более, окончании главной ладонной линии В в 5 ладонном поле, ладонном гребневом счете ab более 32 и ладонном гребневом счете cd более 38, при отсутствии рисунка и наличии петли с дополнительным трирадиусом (D) в зоне между 3 и 4 пальцами, при наличии ульнарной петли на 1 пальце, при наличии завитка и арки на 4 пальце (при любых рисунках на гипотенаре), при окончании главной ладонной линии А в 5 поле, линии С в поле 5 и 7 на правой руке и в поле 5 — на левой.

В соответствии с полученными результатами риск развития диабетической кардиомиопатии увеличивается при ширине ладонных линий более 1 мм, положении осевого трирадиуса в промежуточном t№ и боковом t№б, положении осевого трирадиуса, при редукции ладонного трирадиуса С, наличии петли в ладонной зоне между 1 и 2 пальцами и петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 4 и 5 пальцами, окончании главной ладонной линии D в 7 поле, при наличии завитка на 3 пальце, при II и III типе расположения ладонных линий на правой руке и I типе расположения — на левой.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии характерных особенностей в дерматоглифах у больных с диабетической кардиомиопатией, что свидетельствует об участии генетического фактора в формировании предрасположенности к этому виду патологии. Биометрическая методика диагностики диабетической кардиомиопатии может быть использована для выявления лиц с повышенным риском развития диабетической кардиомиопатии.

Выводы

При рассмотрении особенностей поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа отмечалось наличие достоверных признаков диабетической кардиомиопатии — изменений структурно-функциональных показателей сердца (гипертрофии правых и левых отделов) и наличия признаков диастолической дисфункции.

Выявлены характерные особенности дерматоглифической картины при кардиомиопатии у больных СД 2 типа, что свидетельствует об участии генетического фактора в формировании предрасположенности к этому виду патологии. Предложенная биометрическая методика может быть использована для выявления лиц с повышенным риском развития диабетической кардиомиопатии.

Литература

1. Аметов А.С., Мельник А.В. Инсулин гларгин (Лантус) в управлении сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 8. — С. 1918–1923.
2. Возіанов О.Ф. Смертність населення України: голонві причини, шляхи подолання негативних тенденцій // Журн. АМН. України. — 1996. — № 2. — С. 191–198.
3. Дедов И. И., Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет // Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003.
4. Дедов И.И. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс: пособие для врачей. ГУ Эндокринологический научный центр РАМН. — М.: Медицина, 2003.
5. Богачева А. Особенности ремоделирования миокарда и его взаимосвязи с изменениями микроциркуляторного русла у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2006.
6. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. 2002.
7. Ефимов А.С. Клиническая диабетология. Киев: Здоров'я, 1998.
8. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications // Endocrine Reviews. — 2004. — Vol. 25. — P. 543–567.
9. Facchini F.S., Hua N., Abbasi P., Reaven G.M. Insulin resistance as a predictor of age diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3574–3578.
10. Frayling T.M. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology // Nat. Rev. Genet. — 2007. — Vol. 8, № 9. — P. 657–662.
11. Zeggini E., Scott L.J., Saxena R. et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes // Nature Genetics. In press.
12. Grundy S.M. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for Health-care professionals from the American Heart Association // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1134–1146.
13. Чистикин А.Н. Изменчивость структур кожного рельефа и реактивность организма: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
14. Van Os J., Woodruff P.W., Fananas L. et al. Association between cerebral structural abnormalities and dermatoglyphic ridge counts in schizophrenia // Compr. Psychiatry. — 2000. — Vol. 41, № 5. — P. 380–384.
15. Ciovornache M., Dimitriu L., Mogos I. et al. Dermatoglyphics in thyroid cancer // Rev. Roum. Med. Endocrinol. — 1986. — Vol. 24, № 3. — P. 171–183.
16. Боднар П.Н., Бортничук С.И. Дерматоглифика при сахарном диабете // Врач. дело. — 1977. — № 12. — С. 78–79.
17. Хамраева Ф.А., Хамраева Н.А. Дерматоглифика при ювенильном сахарном диабете // Педиатрия. — 1985. — № 2. — С. 2–15.
18. Нечаева О.Б., Ползик Е.В., Якушева М.Ю., Казанцев В.С. Дерматоглифика у больных разными формами туберкулеза органов дыхания // Цитология и генетика. — 1996. — Т. 30, № 6. — С. 65–69.
19. Ползик Е.В., Шеметова М.В., Якушева М.Ю., Казанцев В.С. Особенности дерматоглифики у больных профессиональным пылевым бронхитом // Генетика. — 1999. — Т. 35, № 10. — С. 1–5.
20. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature // Birth defects: Orig. Article Series. — 1968. — Vol. 4, № 3. — P. 1–13.
21. Cummins H., Midlo Ch. Finger prints, palm and soles. An introduction to dermatoglyphics. — Philadelphia, 1943. 1961. Dover Publications, Inc. 307 p.
22. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение: пакет КВАЗАР. — М.: Наука, 1990.