

Возможности визуализации диффузного фиброза миокарда как маркера высокого кардиоваскулярного риска у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская[✉], И.З. Бондаренко, О.А. Шашкая, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) нарушает все виды обмена, особенно углеводный и липидный, приводя к целому ряду осложнений этого заболевания. Наиболее серьезное осложнение СД – поражение сердечно-сосудистой системы (ССС). Развитию патологических процессов в ССС предшествуют длительные доклинические изменения. Одно из первых проявлений дисфункции кардиоваскулярной системы – ремоделирование миокарда. Диагностика ремоделирования миокарда у больных СД 1 проводится с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). При этом в алгоритм обследования молодых пациентов с СД 1 без явных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не включено ЭхоКГ. На доклиническом этапе активно изучается такой маркер изменений в ССС, как состояние внеклеточного матрикса сердца и наличие в нем фибротических изменений. Оценка наличия очагов фиброза доступна при проведении ЭхоКГ, но, как правило, она актуальна для пациентов с СД 1 с уже имеющимися ССЗ. Процессы начального формирования диффузного фиброза (ДФ) миокарда у пациентов с СД без выявленных ССЗ возможно верифицировать посредством проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Учитывая, что ДФ увеличивает риск развития жизнеугрожающих аритмий и существенно повышает риск внезапной сердечной смерти у молодых пациентов с СД 1, необходимо пересмотреть стратегию первичной профилактики ССЗ для больных в этой популяции. **Цель.** Оценить структурно-функциональное состояние ССС у молодых пациентов с СД 1 без ССЗ по данным ЭхоКГ и МРТ сердца с применением Т1-картирования. Определить наличие и возможности инструментальной визуализации фиброзной ткани в миокарде у молодых пациентов с СД 1, не имеющих ССЗ, без использования лабораторных маркеров ее образования.

Материалы и методы. В исследование включены 110 участников без ССЗ и ожирения: 80 пациентов с СД 1 (средний возраст 26 лет) и 30 участников группы сравнения – без СД (средний возраст 27 лет). Всем участникам было проведено общеклиническое обследование, биоимпедансометрия, электрокардиография, ЭхоКГ, МРТ сердца с Т1-картированием.

Заключение. В ходе проведенной работы ДФ миокарда выявлен в 8,7% случаев у молодых больных СД 1 с помощью МРТ сердца. У здоровых сверстников данных изменений в миокарде не обнаружено. Группа больных СД 1 с ДФ миокарда характеризовалась большей длительностью заболевания (8 лет vs 5 лет) и более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным ЭхоКГ) в сравнении с больными СД 1 без фиброза миокарда. При наличии начальных признаков ремоделирования миокарда у больных СД 1 целесообразно проведение МРТ сердца для исключения формирования ДФ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, магнитно-резонансная томография сердца, Т1-картирование, эхокардиография, диффузный фиброз миокарда

Для цитирования: Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шашкая О.А., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Возможности визуализации диффузного фиброза миокарда как маркера высокого кардиоваскулярного риска у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив. 2024;96(12):1161–1167. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203000

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – одно из наиболее распространенных заболеваний, поражающих молодое трудоспособное население. В соответствии с данными Между-

народной федерации диабета Российская Федерация входит в топ-10 стран по заболеваемости СД среди взрослого населения (от 20 до 64 лет). При СД возникают множественные осложнения, но наиболее серьезное из них – поражение

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Венгржиновская Оксана Игоревна – рук. группы платной госпитализации, врач-эндокринолог отд. координации оказания стационарной помощи. E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, врач-кардиолог, гл. науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Шашкая Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, вед. науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отд.-нием компьютерной и магнитно-резонансной томографии

Корнелюк Анастасия Юрьевна – врач-рентгенолог отд.-ния компьютерной и магнитно-резонансной томографии

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-кардиолог, зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, дир. Института диабета, зам. дир.

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, проф., д-р мед. наук, врач-эндокринолог, зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир.

[✉]Oksana I. Vengrzhinovskaya. E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

Irina Z. Bondarenko. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Olga A. Shatskaia. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Natalia V. Tarbaeva. ORCID: 0000-0001-7965-9454

Anastasya Iu. Korneluk. ORCID: 0009-0007-4475-8752

Victor Iu. Kalashnikov. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0003-3893-9972

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis as a marker of high cardiovascular risk in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya[✉], Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaia, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Iu. Korneluk, Victor Iu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. Type 1 diabetes mellitus (DM 1) disrupts all types of metabolism, especially carbohydrate and lipid ones, leading to many complications. The most serious DM complication is damage to the cardiovascular system (CVS). Prolonged preclinical changes precede the development of pathological processes in the CVS. One of the earliest manifestations of cardiovascular system dysfunction is myocardial remodeling. In patients with DM 1, myocardial remodeling is diagnosed using echocardiography. However, the examination algorithm does not include echocardiography for young patients with DM 1 without evident cardiovascular diseases (CVD). The state of the heart's extracellular matrix and the presence of fibrotic changes in it are actively studied as a marker of changes in the CVS at the preclinical stage. Assessment of the presence of fibrosis foci is available during echocardiography; however, it is generally relevant for patients with DM 1 with pre-existing CVD. The initial formation of diffuse fibrosis (DF) of the myocardium in patients with DM without diagnosed CVD can be verified by magnetic resonance imaging (MRI) of the heart. Given that DF increases the risk of life-threatening arrhythmias and significantly increases the risk of sudden cardiac death in young patients with DM 1, it is necessary to revise the strategy of primary prevention of CVD for patients in this population.

Aim. To assess the CVS structural and functional state in young patients with DM 1 without CVD according to echocardiography and MRI of the heart using T1 mapping. To determine the presence and instrumental imaging options of fibrous tissue in the myocardium without laboratory markers of its formation in young DM 1 patients without CVD.

Materials and methods. The study included 110 participants without CVD and obesity: 80 patients with DM 1 (mean age 26 years) and 30 patients in the comparison group without DM (mean age 27 years). All participants underwent a general clinical examination, bioelectrical impedance analysis, electrocardiography, echocardiography, and cardiac MRI with T1 mapping.

Conclusion. DF of the myocardium was detected using heart MRI in 8.7% of young patients with DM 1. In healthy peers, these changes in the myocardium were not detected. The group of patients with DM 1 and DF of the myocardium had a longer duration of the disease (8 years vs 5 years) and more severe initial structural changes in the myocardium (according to echocardiography) compared to patients with DM 1 without myocardial fibrosis. In the presence of initial signs of myocardial remodeling in patients with DM 1, it is advisable to conduct a heart MRI to exclude the DF formation.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, magnetic resonance imaging of the heart, T1 mapping, echocardiography, diffuse myocardial fibrosis

For citation: Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaia OA, Tarbaeva NV, Korneluk Alu, Kalashnikov Vlu, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis as a marker of high cardiovascular risk in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1161–1167. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203000

сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Развитию патологических процессов в системе сердца и сосудов предшествуют длительные доклинические изменения. Одно из первых проявлений дисфункции кардиоваскулярной системы – ремоделирование миокарда [2]. Диагностика ремоделирования миокарда у больных СД 1 проводится на основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ), которая не включена в стандартный алгоритм обследования при СД 1 [3]. В настоящее время одним из патогенетических механизмов развития ремоделирования миокарда принято считать появление фиброзной ткани в миокарде, верификация которой возможна посредством проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [4].

Среди причин смерти больных СД 1 преобладают острые сердечно-сосудистые события, в число которых входит и внезапная сердечная смерть (ВСС). По данным литературы, само наличие у пациента СД 1 уже повышает риск ВСС в 4 раза среди больных в возрасте до 40 лет [5]. При этом молодым пациентам с СД 1 без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) из кардиологических обследований показана только ежегодная электрокардиография (ЭКГ), при отсутствии специфических жалоб более углубленное кардиологическое обследование не проводится.

Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у молодых пациентов с СД 1 затруднено. Большинство шкал для оценки сердечно-сосудистого риска валидизированы для больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и в возрасте более 40 лет. Это также вероятная причина высокого уровня смертности среди молодых па-

циентов с СД 1. В свою очередь, именно для молодых людей с СД 1 описан феномен внезапной смерти в постели *Dead in bed*, генез которого до сих пор не ясен [6]. Несомненно, эти пациенты входят в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует разработки более чувствительных методов диагностики ССС.

Одна из известных причин ВСС – развитие жизнеугрожающих аритмий. В свою очередь, к наиболее частым причинам нарушения ритма и проводимости сердца относится формирование фиброза в миокарде: чем больше мышечной ткани сердца замещено, тем ожидаемо хуже сердечно-сосудистый прогноз.

При СД 1 очаговый фиброз миокарда может также формироваться при наличии ССЗ. Но мало данных, на каком этапе нарушения углеводного обмена патологическая ткань начинает вымещать миокард у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии. Не ясно, имеет ли значение состояние углеводного обмена, а также обязательен ли этот процесс у всех пациентов с СД 1.

Обратимся к патогенезу возникновения фиброза в миокарде. Диффузный фиброз (ДФ) возникает во внеклеточном матриксе сердца (ВМС). Прямое влияние на ускорение/замедление процессов формирования фиброзной ткани имеют матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы ММП (ТИМП). ММП являются внеклеточными эндопептидазами, участвующими в деградации ВМС и базальной мембраны. В межклеточном пространстве ММП находятся в неактивной форме, их активация происходит под действием протеаз. После активации они принимают участие в тканевой перестройке миокарда.

ТИМП – это небольшие белки, состоящие из двух доменов, фиксируемые шестью дисульфидными связями. ТИМП связывают ММП в соотношении 1:1. На сегодняшний день хорошо изучены 4 типа: ТИМП-1, 2, 3 и 4. Разные типы имеют специфическое воздействие на ММП (табл. 1) [7].

На равновесие про- и противоионогенных компонентов ВМС влияет множество факторов: у пациентов с СД 1 это хроническая гипергликемия, дисбаланс уровня про- и противовоспалительных адипокинов, митохондриальная дисфункция и, как следствие, окислительный стресс [8].

Однако в рутинной клинической практике лабораторная оценка наличия фиброзной ткани у пациентов с СД носит вероятностный характер. Более того, лабораторная диагностика формирования фиброза пока проводится только в крупных городах и медицинских центрах. В связи с этим перспективно использование инструментальных методов визуализации патологических компонентов в миокарде.

Один из методов оценки структурно-функционального состояния ССС – ЭхоКГ, незаменимая в верификации хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и других ССЗ. Геометрия сердца при СД меняется под действием многих факторов, например хронической гипергликемии, что приводит к снижению эффективности кардиореспираторной системы, возникновению тканевой гипоксии, гиперсимпатикотонии. Структурные нарушения сердечной мышцы сопровождаются функциональным ухудшением состояния миокарда. У молодых больных СД 1 в сравнении со сверстниками без диабета нарушена релаксация миофибрилл, приводящая к жесткости миокарда. Известно, что уже в детском возрасте выявляются ЭхоКГ-признаки незначительной дисфункции правого и левого желудочков [9]. В настоящее время ЭхоКГ позволяет верифицировать наличие очагового фиброза, однако диагностика ДФ посредством этого метода не представляется возможной.

МРТ относится к наиболее информативным и объективным методам оценки параметров кардиоваскулярной системы. Уникальным аспектом МРТ сердца является оценка чувствительности мягких тканей к контрастному усилению и скорости выведения контраста, что отражает структурное и функциональное состояние миокарда. В настоящее время доступна не только методика Т1-взвешенных изображений, которые помогают выявить очаговую патологию (фиброз после перенесенного инфаркта миокарда, жировую инфильтрацию миокарда), но и метод Т1-картирования, с помощью которого можно оценить морфологические изменения миокарда и перикардиальных тканей. МРТ сердца с Т1-картированием используется для количественного измерения фиброзных изменений миокарда, экстрацеллюлярной фракции и построения пиксельной схемы строения сердца, что позволяет визуализировать ДФ в миокарде. Время Т1-релаксации уменьшается при накоплении жировой ткани и увеличивается при интерстициальном отеке (например, вследствие инфаркта миокарда). Крайне важен показатель МРТ сердца с Т1-картированием – внеклеточный объем матрикса миокарда (extracellular volume – ECV). ECV отражает объемную долю ткани сердца, не занятую клетками, в том числе показывая состояние ВМС. ВМС составляют протеины (эластин, фибронектин, ламинин и коллаген I и III типов), которые в зависимости от строения и структурной локализации выполняют разные функции. Снижение ECV может быть связано с патологическим ремоделированием миокарда [10]. В настоящее время МРТ сердца с Т1-картированием активно применяется как маркер риска разви-

Таблица 1. Разновидности тканевых ТИМП

Table 1. Types of tissue matrix metalloproteinase inhibitors

Ингибитор	Субстрат
ТИМП-1	Образует нековалентный комплекс со всеми активными ММП, за исключением МТ1, МТ3, МТ5. Наибольшая аффинность – к ММП-1, 2, 8, 13, 18, стромелизину-1. Образует комплекс с ММП-9, блокируя ее активацию стромелизинами
ТИМП-2	Активен в отношении всех ММП, с высокой специфичностью ингибирует ММП-2
ТИМП-3	Ингибирует преимущественно ММП-1, 2, 3, 9. Обладает высокой аффинностью к компонентам матрикса, проявляет ингибиторную активность в местах связывания с ними
ТИМП-4	Ингибирует разные ММП, в наибольшей степени ММП-2

тия ВСС у пациентов с аритмиями, что актуально для пациентов с СД 1. Учитывая преимущества данного метода в сравнении с ЭхоКГ, необходимо рассмотреть возможность более активного использования МРТ у молодых пациентов с СД 1 с целью улучшения стратегии первичной профилактики ССЗ.

Цель исследования – оценить структурно-функциональное состояние ССС у молодых пациентов с СД 1 без ССЗ по данным ЭхоКГ и МРТ сердца с применением Т1-картирования. Определить наличие и возможности инструментальной визуализации фиброзной ткани в миокарде у молодых пациентов с СД 1, не имеющих ССЗ, без применения лабораторных маркеров ее формирования.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2020 по 2022 г. В него включены 110 участников без ССЗ, с разделением на 2 группы: 80 пациентов с СД 1 (основная группа) и 30 человек без СД 1 (группа сравнения). Использован произвольный способ формирования выборки.

Основная группа – пациенты с длительностью СД 1 от 1 года до 14 лет, без тяжелых осложнений СД.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 40 лет включительно; индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 29,9 кг/м²; диагноз СД 1 был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями по СД 1 от 2019 г.

Критерии включения в группу сравнения: возраст от 18 до 40 лет включительно; отсутствие СД 1; ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м².

Критерии исключения из обеих групп: наличие сенсомоторной или автономной диабетической нейропатии; снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²; наличие синдрома диабетической стопы; диабетическая ретинопатия препролиферативной и пролиферативной стадий; артериальная гипертензия любой степени; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия любой степени и/или ХСН; нарушения ритма сердца и другие ССЗ; транзиторная ишемическая атака или инсульт; клаустрофобия; злоупотребление алкоголем; беременность и период грудного вскармливания; аллергическая реакция на гадопентролат, калкопентролат натрия, тро-

метамол, хлористоводородную кислоту; ферромагнитные объекты в теле; психические заболевания; онкологические заболевания.

Всем участникам исследования ($n=110$) проводились: консультация эндокринолога и кардиолога, биоимпедансометрия, ЭКГ, ЭхоКГ, эргоспирометрия, МРТ сердца с T1-картированием, забор крови на общий и биохимический анализ, тиреотропный гормон (ТТГ).

В работе использовался анализатор крови для общего анализа крови Sysmex XN-1000, для биохимического анализа крови – Architect с8000, для определения уровня гликированного гемоглобина – D-10 Bio-Rad Laboratories, для определения уровня ТТГ – Cobas 6000 Roche/Hitachi.

Регистрация ЭКГ проведена на аппарате Cardioline ECG200s в 12 стандартных отведениях, трансторакальная ЭхоКГ выполнена на аппарате Vividi-7 (General Electric) с помощью датчиков с частотой 1,7–3,5 МГц, для биоимпедансометрии использовали аппарат InBody 770, для МРТ сердца – томограф GE SIGNA Pioneer 3.0 T (с введением гадолиния – Гадовист, Bayer, Германия, 0,2 мл/кг). Для оценки миокардиального фиброза применили методику MOLLY (Modified LookLocker inversion recovery) со съемкой левого желудочка по короткой оси на 3 срезах до контраста и на 15-й минуте после контраста. Учитывая отсутствие единых референсных значений показателя T1-картирования после контрастного усиления (T1+КУ) и тот факт, что при наличии ДФ миокарда определяется снижение показателя T1+КУ, в нашем исследовании за референсное значение этого показателя был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, равный 412. Также наличие ДФ миокарда определялось в постконтрастном периоде посредством визуальной оценки.

В рамках исключения кардиальной автономной нейропатии пациентам с СД 1 ($n=80$) проводилась ортостатическая проба и измерение частоты сердечных сокращений в покое. Больных СД 1 с тахикардией покоя (более 100 ударов в минуту) не выявлено: у всех пациентов с СД 1 отрицательный результат ортостатической пробы.

Анализ полученных данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 23 (2021) и Microsoft Excel (2019). Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия двустороннего точного решения Фишера и критерия Манна-Уитни. В ходе анализа количественных данных рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Параметры имеют следующие обозначения: Me [25; 75] – медиана, 25- и 75-й перцентили; n – объем анализируемой подгруппы; r – коэффициент линейной корреляции; p – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, или $p < 0,05$.

Корреляционный анализ проводили с применением критерия корреляции Спирмена. В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения.

Все пациенты и участники группы сравнения подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Задачи исследования

1. Оценить возможности инструментальной диагностики фиброзной ткани у молодых пациентов с СД 1, сопоставить данные с группой контроля.
2. Проанализировать ценность показателей ЭхоКГ и МРТ сердца с T1-картированием в оценке структурной перестройки миокарда в группе пациентов с СД 1.

Таблица 2. Описательная характеристика пациентов с СД 1 и группы сравнения

Table 2. Descriptive characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and comparison groups

Характеристика	Группа СД 1, $n=80$, Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, $n=30$, Me [Q1; Q3]	$P_{1,2}$
Возраст, лет	26 [21; 33]	27 [22; 34]	0,979 ₁
ИМТ, кг/м ²	21,8 [20,3; 23,8]	21,2 [19,6; 22,4]	0,166 ₁
Пол, мужчины/ женщины	39/41	13/17	0,092 ₂
Жировая ткань, %	21,8 [17,7; 25,4]	21,0 [16,9; 24,4]	0,223 ₁
Мышечная ткань, %	40,8 [36,2; 43,2]	42,7 [37,8; 44,5]	0,621 ₁
Длительность СД, лет	6,0 [3,2; 10,1]	–	–
НbA _{1с} , %	7,6 [6,9; 8,9]	5,2 [5,0; 5,6]	<0,001

Примечание. p_1 – критерий Манна-Уитни, p_2 – точный критерий Фишера.

3. Провести сравнительную взаимосвязь стажа СД и структурных изменений сердечной мышцы у молодых пациентов с СД 1 и наличия/отсутствия ДФ миокарда.

Результаты

Группа пациентов с СД 1 и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, процентному содержанию мышечной и жировой ткани. Пациенты с СД 1 не различались между собой по уровню физической активности, выраженности осложнений СД. По данным общего, биохимического анализа крови и уровню ТТГ группы также не различались. Описательная характеристика участников исследования представлена в **табл. 2**.

Всем пациентам и участникам группы сравнения проведено инструментальное исследование ССС. Данные ЭхоКГ представлены в **табл. 3**, данные МРТ сердца с T1-картированием – в **табл. 4**.

В рамках поиска начального проявления сердечной недостаточности всем пациентам обеих групп проводилась оценка показателей диастолической дисфункции (ДД) миокарда. Соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и систолу предсердий (E/A), соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/E_{aver}) и индексированный объем левого предсердия находились в пределах референсных значений. Данных за наличие ДД в обеих группах не получено.

В группе пациентов с СД 1 обращает на себя внимание увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС) в сравнении со сверстниками без СД 1.

При оценке состояния ССС посредством МРТ сердца с T1-картированием получены следующие данные (**см. табл. 4**).

В обеих группах ДФ миокарда (по данным МРТ сердца с КУ, посредством визуальной оценки) выявлен у 7 пациентов с СД 1, что составило 8,7% из основной группы.

Учитывая отсутствие единых референсных границ показателя T1 картирования после контрастного усиления

Таблица 3. Сравнительная оценка групп с СД 1 и без него по данным ЭхоКГ

Table 3. Comparative assessment of groups with and without type 1 DM using echocardiography

Параметр	Группа СД 1, n=80, Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30, Me [Q1; Q3]	p_1
Индекс левого предсердия, мл/м ²	25,1 [23,8; 28,1]	26,3 [24,2; 27,8]	0,345
Индекс правого предсердия, мл/м ²	20,1 [18,4; 22,3]	20,0 [18,1; 22,0]	0,641
МЖП, см	0,83 [0,72; 0,90]	0,79 [0,68; 0,85]	0,098
КДР, см	4,6 [4,4; 4,9]	4,5 [4,3; 4,8]	0,722
ИММЛЖ, г/м ²	74,3 [68,2; 79,5]	69,0 [63,0; 72,2]	0,005
ЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,6; 0,9]	0,002
ОТС, отн. ед.	0,37 [0,34; 0,41]	0,34 [0,32; 0,36]	<0,001
ФВЛЖ, %	59 [56; 63]	61 [59; 63]	0,072
Е/А, отн. ед.	1,6 [1,3; 1,82]	1,67 [1,4; 1,9]	0,17
Е/Eaver, отн. ед.	6 [6; 7]	6 [6; 8]	0,703

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни; КДР – конечный диастолический размер.**Таблица 4.** Сравнительная оценка групп пациентов с СД 1 и без него по показателям МРТ сердца с T1-картированием

Table 4. Comparative assessment of groups of patients with and without type 1 DM using MRI of the heart with T1 mapping

Показатель	Группа СД 1, n=80, Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30, Me [Q1; Q3]	$p_{1,2}$
МЖП, см	0,71 [0,58; 0,80]	0,60 [0,47; 0,62]	0,028₁
ЗСЛЖ, см	0,50 [0,45; 0,56]	0,45 [0,40; 0,50]	0,012₁
ECV	48 [39; 56]	52 [42; 59]	0,092 ₁
T1+КУ	485 [442; 531]	463 [431; 524]	0,588 ₁
T1+КУ<412	5/75	0/30	0,344 ₂
T1 нативный	1241 [1201; 1269]	1249 [1217; 1290]	0,257 ₁
ДФ миокарда (да/нет)	7/73	0/30	0,029 ₂

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни, p_2 – точный критерий Фишера; T1 нативный – до контрастирования.

(T1+КУ), в нашем исследовании за референсное значение был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, равный 409. Среди группы пациентов с СД 1 выявлено 5 (6,2%) пациентов с T1+КУ<412. При этом у 5 пациентов с уровнем T1+КУ<412 не определялось диффузное накопление (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде левого желудочка при отсроченном контрастировании.

Таблица 5. Сравнительная оценка пациентов с СД 1 с ДФ миокарда и без ДФ миокарда

Table 5. Comparative assessment of patients with type 1 DM with and without diffuse myocardial fibrosis

Показатель	Группа СД 1 с ДФ миокарда, n=7, Me [Q1; Q3]	Группа СД 1 без ДФ миокарда, n=73, Me [Q1; Q3]	p_1
Возраст, лет	29 [24; 34]	27 [22; 31]	0,282
ИМТ, кг/м ²	23,2 [21,2; 23,9]	21,5 [20,1; 23,4]	0,069
Длительность СД, лет	8,0 [4,4; 11,1]	5,3 [2,9; 9,9]	0,011
HbA _{1c} , %	7,9 [7,0; 9,1]	7,5 [6,8; 8,1]	0,078
ИММЛЖ, г/м ² (ЭхоКГ)	74,1 [67,8; 78,9]	72,2 [66,6; 77,5]	0,621
ЗСЛЖ, см (ЭхоКГ)	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]	0,074
ОТС, отн. ед. (ЭхоКГ)	0,39 [0,36; 0,41]	0,36 [0,33; 0,39]	0,038
ЗСЛЖ, см (МРТ сердца)	0,53 [0,45; 0,58]	0,47 [0,40; 0,52]	0,029

Примечание. p_1 – критерий Манна–Уитни.**Таблица 6.** Корреляционный анализ связей параметров ССС и уровня компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 1 (коэффициент ранговой корреляции Спирмена), n=80

Table 6. Correlation analysis of the relationships between CVS parameters and the compensation level of carbohydrate metabolism in patients with type 1 DM (Spearman rank correlation coefficient), n=80

Показатель	HbA _{1c} , %	
	r	p
ЗСЛЖ (МРТ)	0,376	0,046
ОТС (ЭхоКГ)	0,240	0,027
ИММЛЖ (ЭхоКГ)	0,558	0,022

Примечание. p – ранговый коэффициент корреляции Спирмена, p<0,005 – пороговый уровень значимости.

В дальнейшем мы провели сравнительный анализ пациентов с СД 1 и наличием ДФ миокарда (n=7) и пациентов с СД 1 без ДФ миокарда (n=73). Результаты приведены в табл. 5.

В группе пациентов с ДФ миокарда стаж СД был больше (p=0,011). Показатели ремоделирования миокарда также различались: значения ОТС (по данным ЭхоКГ) и ЗСЛЖ (по данным МРТ) выше при наличии фиброза в сравнении с его отсутствием (p=0,038 и 0,029 соответственно).

Корреляционный анализ

В ходе исследования проведен анализ корреляционных связей параметров ССС с уровнем компенсации углеводного обмена в группе пациентов с СД 1 (n=80). Полученные данные приведены в табл. 6.

В группе пациентов с СД 1 получены корреляционные взаимосвязи показателя компенсации углеводного обмена – гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) со структурными параметрами ЭхоКГ и МРТ сердца.

Обсуждение

В нашем исследовании изучено состояние ССС по данным ЭхоКГ и МРТ сердца с применением T1-картирования у молодых пациентов с СД 1. Полученные данные сопоставлены с группой сверстников без СД 1, проведен анализ. Мы также оценили наличие и возможности инструментальной визуализации фиброзной ткани в миокарде у молодых пациентов с СД 1, не имеющих ССЗ, без применения лабораторных маркеров ее формирования.

По результатам проведенной работы даже на небольшой выборке пациентов с СД 1 были выявлены начальные признаки ремоделирования миокарда. В группе пациентов с СД 1 отмечено увеличение ОТС ($p < 0,001$) и ИММЛЖ ($p = 0,005$) в сравнении со сверстниками без СД 1. Данные изменения – первая ступень к развитию ДД и ХСН, но также могут быть признаком развития фиброза в ВМС. В свою очередь, развитие фиброзной ткани в миокарде сопряжено с прогрессированием ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [11], для определения которой необходимо проведение узкоспецифических программ ЭхоКГ, направленных на оценку наличия ДД. К одной из таких программ относится speckle tracking (STRAIN), позволяющая охарактеризовать сократительную функцию левого желудочка. Данная программа позволяет точно определить наличие ДД и выявить пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ, которая, в свою очередь, может быть следствием формирования фиброза миокарда [11].

По данным МРТ также выявлены структурные различия сердца среди пациентов с СД 1 и сверстников. У больных СД 1 – более выраженная толщина межжелудочковой перегородки – МЖП ($p = 0,028$) и ЗСЛЖ ($p = 0,012$).

В ходе исследования ДФ миокарда выявлен у 7 пациентов в группе СД 1. В группе сравнения данные за ДФ миокарда не получены. Очаговый фиброз не выявлен ни в одной из групп. В группе больных СД 1 с ДФ миокарда более длительный стаж СД и более выраженные структурные изменения сердечной мышцы. В то же время степень компенсации углеводного обмена сопоставима как при наличии ДФ миокарда, так и в его отсутствие. Вероятно, именно стаж СД и структурные изменения миокарда запускают механизм формирования фиброзной ткани у молодых пациентов с СД 1.

Посредством методики T1-картирования мы также выявили 5 (6,2%) пациентов с $T1+КУ < 412$. Но, принимая во внимание отсутствие референсных границ данного показателя ($T1+КУ$) и отсутствие диффузного накопления (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде при отсроченном контрастировании, мы не можем достоверно утверждать, что у этих 5 пациентов также присутствует ДФ миокарда. Состояние ВМС при T1-картировании отражает показатель ECV. По данным литературы снижение ECV связано с патологическим ремоделированием миокарда [9]. В нашей работе не удалось получить достоверных данных по снижению ECV, вероятно, необходима более обширная выборка. Подчеркиваем необходимость дальнейших клинических исследований для определения референсных значений $T1+КУ$, ECV и полноценного применения методики T1-картирования.

В результате корреляционного анализа в группе пациентов с СД 1 получены взаимосвязи показателя компенсации углеводного обмена – HbA_{1c} со структурными параметрами ЭхоКГ и МРТ сердца. Увеличение уровня HbA_{1c} ассоциировано с большими значениями ОТС, ИММЛЖ

по данным ЭхоКГ и большим значением ЗСЛЖ по данным МРТ сердца. Соответственно, компенсация углеводного обмена – необходимое условие для первичной профилактики ремоделирования миокарда и, следовательно, развития ССЗ.

Исходя из полученных данных удалось определить, что у 8,7% молодых пациентов с СД 1 без ССЗ выявляется ДФ миокарда, который в дальнейшем может приводит к развитию ССЗ, в частности к жизнеугрожающим аритмиям. Возможно, эти результаты могут частично объяснить феномен Died in bed. Для получения более точных данных по распространенности ДФ миокарда среди молодых пациентов с СД 1 необходимо проведение более обширных клинических исследований.

Заключение

В ходе проведенной работы мы получили данные, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием – существенно более чувствительный метод диагностики ДФ миокарда по сравнению с ЭхоКГ в отношении патологического процесса, определяющего неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. В исследовании в 8,7% случаев ДФ миокарда выявлен у пациентов с СД 1 с помощью МРТ сердца. У здоровых сверстников данных изменений в миокарде не было.

Группа больных СД 1 с ДФ миокарда характеризовалась более длительным стажем заболевания (8 лет vs 5 лет) и более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным ЭхоКГ).

При наличии начальных признаков ремоделирования миокарда у больных СД 1 целесообразно проведение МРТ сердца для исключения формирования ДФ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Госзадание «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией» НИР №123021000043-0 (IDC#22237).

Funding source. The study was supported by the Governmental. Task, assignment number №123021000043-0 (IDC#22237).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выписка №24 из протокола от 24.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Endocrinology research centre, Minutes No. 24, 20.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВМС – внеклеточный матрикс сердца
 ВСС – внезапная сердечная смерть
 ДД – диастолическая дисфункция
 ДФ – диффузный фиброз
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ММП – матриксная металлопротеиназа
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОТС – относительная толщина стенки
 СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ТИМП – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ

ТТГ – тиреотропный гормон
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 E/A – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы
 ECV (extracellular volume) – внеклеточный объем матрикса миокарда
 E/Eaver – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана)
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41 [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report for 2016 according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8664
2. Бодрова Е.А., Бабаева А.Р., Осадчук М.А., и др. Особенности сердечного ремоделирования и дисфункции миокарда при метаболическом синдроме. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(4):52-9 [Bodrova EA, Babaeva AR, Osadchuk MA, et al. Peculiarities of cardiac remodeling and myocardial dysfunction in metabolic syndrome. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(4):52-9 (in Russian)]. DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-4-52-59
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-231 [Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1-231 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
4. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636
5. Hsieh A, Twigg SM. The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):585-7. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.04.005
6. Tu E, Bagnall RD, Duflo J, et al. Post-mortem pathologic and genetic studies in "dead in bed syndrome" cases in type 1 diabetes mellitus. *Hum Pathol*. 2010;41(3):392-400. DOI:10.1016/j.humpath.2009.08.020
7. Венгржинская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А. Роль микроРНК в структурном ремоделировании миокарда при сахарном диабете. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2021;(2):8-14 [Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA. The role of microRNA in structural myocardial remodeling in diabetes mellitus. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye Issledovaniya*. 2021;(2):8-14 (in Russian)].
8. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from the bench to the patient's bed. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):177-91. DOI:10.1002/ehfj.696
9. Abd-El Aziz FM, Abdelghaffar S, Hussien EM. Evaluation of cardiac functions in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2017;25(1):12-9. DOI:10.4250/jcu.2017.25.1.12
10. Miller CA, Naish JH, Bishop P, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):373-83. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000192
11. Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Fail Rev*. 2016;21(2):199-211. DOI:10.1007/s10741-016-9536-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024



OMNIDOCTOR.RU