

УДК [616.379-008.64]:616.1-071(476.2)

Василькова О.Н.¹, Мохорт Т.В.², Пчелин И.Ю.³, Байрашева В.К.⁴, Науменко Е.П.⁵, Коротаева Л.Е.⁵, Филиппова Н.А.⁵

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Vasilkova V.¹, Mokhort T.², Pchelin I.³, Bayrasheva V.⁴, Naumenko E.⁵, Korotaeva L.⁵, Filiptsova N.⁵

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста-1 и эхокардиографических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без клинических проявлений хронической сердечной недостаточности

Association between Insulin-like Growth Factor-1 and Echocardiographic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes without Clinical Manifestations of Chronic Heart Failure

Резюме

Введение. В последние годы хроническая сердечная недостаточность (ХСН), маркером которой являются эхокардиографические нарушения, рассматривается как множественный гормональный и метаболический дефицитный синдром, сопровождающийся анаболическим/катаболическим дисбалансом. Одним из составляющих этого дисбаланса является изменение в оси гормона роста – инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В связи с чем представляет интерес изучение сывороточной концентрации гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Цель исследования. Оценить связь уровня сывороточного ИФР-1 и эхокардиографических параметров у пациентов с СД 2-го типа без выраженных клинических проявлений ХСН.

Материалы и методы. В исследование были включены 75 пациентов обоих полов с СД 2-го типа в возрасте от 43 до 86 лет. Содержание ИФР-1 в сыровотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования на фоне более низких значений ИФР-1 у пациентов с СД 2-го типа отмечены достоверные отрицательные корреляции ИФР-1 с цистатином С, индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и фракцией выброса левого желудочка. Проведенный множественный регрессионный анализ подтвердил связь между ИФР-1 и ИММЛЖ, что свидетельствует о том, что ИФР-1 может быть одним из предикторов гипертрофии левого желудочка и ХСН.

Заключение. Возникновению гипертрофии миокарда левого желудочка и развитию ХСН при СД способствует наличие множества факторов риска, и их влияние последовательно дополняет друг друга по мере прогрессирования заболевания (возраст, почечная дисфункция). В качестве одного из потенциальных предикторов гипертрофии левого желудочка, лежащего в основе развития структурно-функциональных изменений миокарда, может анализироваться ИФР-1.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, инсулиноподобный фактор роста-1.

Abstract

Introduction. In recent years, CHF is considered as a multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome accompanied by anabolic/catabolic imbalance and echocardiographic abnormalities. One of the components of this imbalance is the change in the axis of growth hormone-insulin-like growth factor-1 (IGF-1). In this connection, we aimed to evaluate the possible role of IGF-1 in patients with DT2. In this study, we found that patients with DT2 had significantly lower level of serum IGF-1 than the control group.

Purpose. To assess the relationship between the serum IGF-1 level and echocardiographic parameters in DT2 patients without clinical manifestations of CHF.

Materials and methods. The study included 75 patients with DT2 of both sexes aged from 43 to 86 years. Serum IGF-1 level was determined with ELISA.

Results and discussion. There were negative associations between IGF-1 and cystatin C, left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular ejection fraction. Multiple linear regression analysis confirmed the association between IGF-1 and LVMI, which suggests that IGF-1 may be one of the predictors of left ventricular hypertrophy and CHF.

Conclusion. Occurrence of left ventricular hypertrophy and development of CHF in diabetes are promoted by the presence of many risk factors. Their influence consistently complements each other as the disease progresses (age, renal dysfunction). IGF-1 may be one of the potential predictors of left ventricular hypertrophy.

Keywords: diabetes mellitus, chronic heart failure, insulin-like growth factor-1.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как неминуемый финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. В настоящее время выявление ХСН основывается не только на клинических маркерах, но и на оценке структурных изменений миокарда и множественных метаболических нарушений. На основании ряда исследований определен целый ряд коморбидных состояний, которые в значительной

степени влияют на течение и прогноз ХСН. Одним из таких состояний является сахарный диабет (СД) [1]. Будучи распространенным социальным заболеванием при множестве макро- и микрососудистых осложнений, СД рассматривается одновременно как фактор риска развития сердечной недостаточности, так и фактор, значительноотягощающий ее течение. Многочисленные исследования показывают, что сопряженное течение СД и ХСН в значительной степени определяет неблагоприятный прогноз у пациентов, создавая трудности в ведении последних как для кардиологов, так и эндокринологов. Согласно данным Общества специалистов по сердечной недостаточности, среди этиологических факторов ХСН СД 2-го типа делит 3–4-е место с хронической обструктивной болезнью легких [2]. Во Фремингемском исследовании относительный риск развития ХСН у пациентов с СД 2-го типа (в возрасте 45–74 лет) был в 2 раза выше у мужчин и в 6 – у женщин при сравнении с лицами без СД [3]. По результатам другого крупного популяционного исследования показано, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раза у мужчин. При этом распространенность ХСН среди пациентов с СД составляет от 10% до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость первой в общей популяции [4]. Высокая частота встречаемости ХСН у лиц с СД была также подтверждена в известном эпидемиологическом исследовании NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) [5], где было показано, что СД является независимым предиктором развития ХСН [ОШ 1,85; 95% 1,51–2,28] по сравнению с лицами без диабета.

В патогенезе ХСН большое участие принимает активация нейрогуморальных систем, при этом наиболее изучено состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой системы и системы натрийуретических пептидов. В клинической практике широко используется оценка пула натрийуретических пептидов (BNP, ANP), изменения которых позволяют прогнозировать развитие ХСН. В то же время исследования, направленные на изучение других факторов, потенциально способных оказывать влияние на изменения функции миокарда, активно продолжают. За последние годы были проведены исследования, касающиеся роли и места гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в процессах ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН. Известно, что ГР и ИФР-1 являются физиологическими регуляторами роста и сократимости миокарда с экспрессией рецепторов на кардиомиоцитах, что определяет их роль как модуляторов структуры и функции миокарда [6–8]. Согласно Van den Berg и соавт., при тяжелой ХСН появляется дисбаланс, при котором уменьшается амплитуда выброса ГР, и его количество, вырабатываемое в пульсовом режиме, становится редуцированным, тогда как неппульсаторная фракция ГР остается повышенной [9]. Поскольку только пульсаторная фракция ГР коррелирует с циркулирующим уровнем ИФР-1, данный показатель при ХСН снижается, что можно расценивать как развитие ГР-резистентности. Снижение уровня ИФР-1 является биохимическим маркером ухудшения анаболических процессов, а относительный ГР-дефицит, возникающий из-за уменьшения его пульсаторной секреции, принимает участие в патогенезе синдрома истощения, возникающего при терминальной ХСН [10–12].

Тем не менее, несмотря на исследования в этой области, данные, касающиеся уровней ГР и соответственно ИФР-1 при ХСН, противоречивы [13–18]. Возможно, это связано с тем, что ХСН – полифакторное заболевание и на уровни ГР и ИФР-1 могут оказывать влияние различные коморбидные состояния, приведшие к развитию ХСН. Анализ работ по структурно-функциональной реорганизации миокарда при ХСН показывает, что структурные и функциональные изменения миокарда могут предшествовать клиническим проявлениям. Все это позволяет расценивать проблему ХСН при СД 2-го типа как недостаточно изученную и требующую дальнейших детальных исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить связь уровня сывороточного ИФР-1 и эхокардиографических параметров у пациентов с СД 2-го типа без клинических проявлений ХСН.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 75 пациентов обоих полов с СД 2-го типа в возрасте от 43 до 86 лет, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ города Гомеля. Контрольную группу составили 50 пациентов без СД и ХСН, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Критериями исключения из исследования были: острый инфаркт миокарда, пороки сердца с нарушением гемодинамики, постоянная форма фибрилляции предсердий, дыхательная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) 4–5-й стадий.

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), цистатина С в сыворотке крови.

Эхокардиографическое исследование было проведено на аппарате VIVID 9 EXP (M+B режим + доплер + цветное картирование) в положении пациента лежа на спине и на левом боку в стандартных эхокардиографических позициях по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик. Эхокардиографические измерения включали оценку диаметра аорты на уровне аортального клапана, в восходящем отделе, нисходящем отделе, переднезадний размер левого предсердия, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) и конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), фракцию выброса (ФВЛЖ). По результатам измерения толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП) и КДРЛЖ рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux [19]. ИММЛЖ определялась путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) определялась, если ИММЛЖ превышал 134 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин [20]. Систолическая функция оценивалась по ФВЛЖ. В случае снижения ФВЛЖ <55% диагностировалась систолическая дисфункция.

Содержание ИФР-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы (IRMA, IMMUNOTECH, Чехия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета smSTATA 14.2. Данные представляли в виде среднее \pm стандартное отклонение или медиана (25–75-я перцентили). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для оценки переменных в случае малых выборок использовали непараметрический критерий U-теста Манна – Уитни. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Линейный регрессионный анализ проводился для определения влияния лабораторных и клинических показателей на ИФР-1. Переменные одномерного анализа были отобраны для дальнейшего многомерного регрессионного анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов с СД 2-го типа и группы контроля приведена в табл. 1.

Из таблицы видно, что медиана возраста обследованных пациентов с СД 2-го типа составила 58,00 [44,00; 66,00] лет. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, уровню артериального давления, показателям липидного спектра крови. Были получены достоверные различия по уровню цистатина С (1,07 [0,94; 1,18] мг/л против 0,97 [0,75; 1,21] мг/л, $p < 0,05$) и ИФР-1 (122,31 [71,91; 162,00] нг/мл против 179,83 [104,00; 267,30] нг/мл, $p < 0,05$) соответственно.

Проведенное эхокардиографическое исследование выявило достоверные различия по ряду параметров (табл. 2). Так, мы обнаружили, что среди пациентов с СД 2-го типа среднее значение ИММЛЖ составляет $168,2 \pm 4,6$ г/м², что вполне объяснимо, так как факторы, способствующие развитию СД 2-го типа (ожирение), и сопутствующие ему состояния

Таблица 1

Характеристика пациентов основной группы и группы контроля, Ме [25; 75]

Показатель	Основная группа, n=75	Группа контроля, n=50
Возраст, лет	58,00 [44,00; 66,00]	54,00 [43,00; 64,00]
Мужчины, %	48	44
Длительность СД, лет	13,00 [7,00; 20,00]	-
Индекс массы тела, кг/м ²	30,34 [25,68; 35,25]	29,44 [24,53; 34,27]
Систолическое АД, мм рт. ст.	132,00 [120,00; 150,00]	129,00 [118,00; 146,00]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,00 [80,00; 90,00]	80,00 [80,00; 90,00]
НЬА1с, %	7,00 [6,00; 8,00]*	4,70 [4,20; 5,0]
Общий холестерин, ммоль/л	5,11 [4,41; 5,91]	4,90 [4,10; 5,45]
Триглицериды, ммоль/л	1,33 [0,94; 2,29]	1,50 [1,15; 1,75]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,97 [2,49; 3,63]	2,00 [1,59; 2,36]
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,77 [0,48; 1,22]	0,70 [0,42; 1,50]
Цистатин С, мг/л	1,07 [0,94; 1,18]*	0,97 [0,75; 1,21]
ИФР-1, нг/мл	122,31 [71,91; 162,00]*	179,83 [104,00; 267,30]

Примечание: * достоверность показателей между основной группой и группой контроля $p < 0,05$.

(дислипидемия, артериальная гипертензия) являются и основными предикторами формирования гипертрофии левого желудочка. Другие параметры, такие как КДРЛЖ, КСРЛЖ, также имели достоверные различия по сравнению с группой контроля. ФВЛЖ у пациентов с СД 2-го типа была достоверно ниже, чем в группе контроля, однако оставалась в пределах нормальных значений.

В целом по основной группе распространенность ГЛЖ и систолической дисфункции составили 31,6% и 5,2% соответственно, что может расцениваться как наличие бессимптомной ХСН у пациентов с СД 2-го типа.

С целью уточнения связи между рассмотренными факторами и ИФР-1 нами был выполнен корреляционный анализ. На рисунке представлены значения достоверных параметров. Как видно, мы нашли значимую отрицательную корреляцию между ИФР-1 и возрастом ($r=-0,21$, $p=0,03$), цистатином С ($r=-0,41$, $p=0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,59$, $p=0,02$) и ФВЛЖ ($r=-0,64$, $p=0,0013$). Достоверных корреляций между ИФР-1, ИМТ и уровнем HbA1c получено не было. Установленные взаимоотношения между уровнем ИФР-1 и эхокардиографическими параметрами, отражающими выраженность ГЛЖ, по-видимому, указывают на существенный вклад ИФР-1 в развитие процессов гипертрофического ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с СД 2-го типа.

Проведенный далее многомерный регрессионный анализ подтвердил значимую ассоциацию не только между ИММЛЖ, возрастом и цистатином С, но и определил ИФР-1 в качестве независимой переменной, определяющей ИММЛЖ (табл. 3).

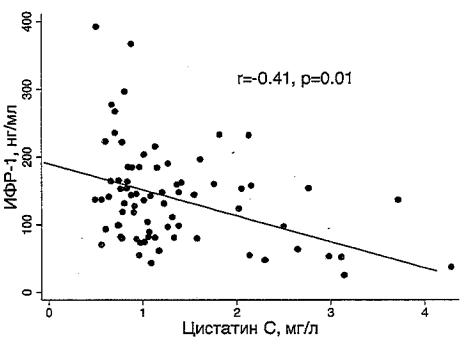
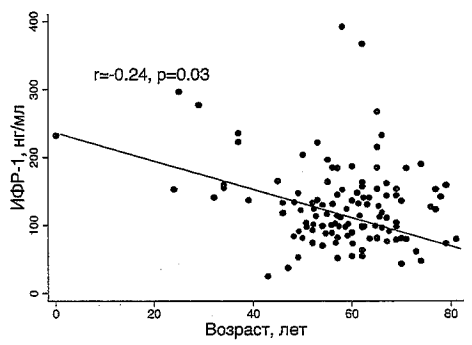
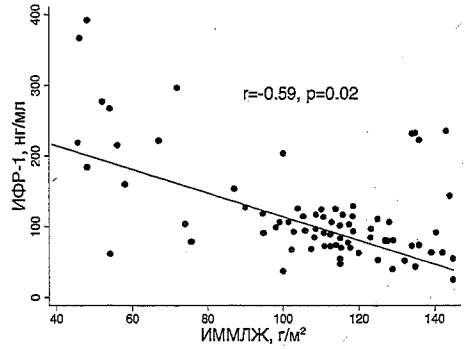
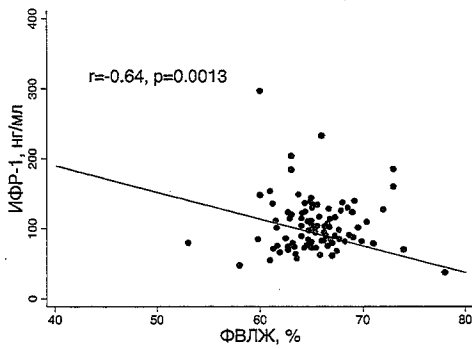
Анализ для определения потенциальных предикторов ФВЛЖ не выявил достоверных связей между ФВЛЖ и ИФР-1.

ИФР-1 – главный представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста и участвующих в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце [21, 22]. В экспериментальных и ряде клинических исследований продемонстрирована роль ИФР-1 в развитии многих патологических процессов, развивающихся при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [23, 24]. В то же

Таблица 2
Структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и группы контроля

Переменные	Основная группа, n=57	Группа контроля, n=50
Диаметр аорты, см	3,2±0,3	3,3±0,3
КДРЛЖ, см	5,8±0,2*	4,8±0,4
КСРЛЖ, см	3,4±0,2*	3,1±0,3
ИММЛЖ, г/м ²	168,2±4,6*	115,6±20,7
ФВЛЖ, %	62,8±5,7*	65,7±4,7
ФВЛЖ <55%, %	5,2*	0
ГЛЖ, %	31,6*	10,0

Примечание: * достоверность показателей между основной группой и группой контроля $p<0,05$. КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.



Корреляционный анализ ИФР-1 с ИММЛЖ, ФВЛЖ, возрастом и цистатином С

время результаты исследований, свидетельствующие о влиянии ИФР-1 на гемодинамику и прогноз при ССЗ, достаточно противоречивы. Так, в работе I.A. Jun и соавт. [25] показано, что низкий уровень ИФР-1 коррелирует с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), включая сердечно-сосудистую смерть. При этом в работе H.J. Schneider и соавт. указываются противоположные результаты, согласно которым у лиц с высоким уровнем ИФР-1 чаще развивается ИБС [23]. В исследовании M.P. Brugts и соавт. [24] установлена наибольшая продолжительность

Таблица 3

Множественный линейный регрессионный анализ для предполагаемых предикторов ИММЛЖ

	b	P	[95% ДИ]
Возраст, лет	-0,24	0,03	-0,45; -0,02
Систолическое АД, мм рт. ст.	-0,05	0,53	-0,22; 0,12
HbA1c, %	1,63	0,12	-0,46; 3,73
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	-0,15	0,92	-3,19; 2,90
Цистатин С, мг/л	-0,14	0,04	-0,08; -0,17
ИФР-1, нг/мл	-0,06	0,02	-0,11; -0,01

Примечание: β – стандартизированный коэффициент регрессии; ДИ – доверительный интервал.

жизни именно у пациентов с высокими значениями ИФР-1 как в общей популяции, так и среди лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом.

В нашей работе установлено, что уровень ИФР-1 в крови пациентов с СД 2-го типа достоверно ниже по сравнению с лицами без СД (122,31 [71,91; 162,00] нг/мл против 179,83 [104,00; 267,30] нг/мл, $p < 0,05$). На самом деле данные клинических исследований о содержании ИФР-1 в крови пациентов с СД 2-го типа тоже противоречивы: одни ученые указывают на повышенный уровень ИФР-1 в крови при СД 2-го типа [26, 27], другие – на сниженный уровень [28]. Инсулин и ИФР-1 структурно похожи: часть влияния инсулина реализуется через рецепторы к ИФР-1 в эндотелиоцитах, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов, что подтверждается исследованиями, свидетельствующими об активном самостоятельном участии ИФР-1 в процессах сосудистого ремоделирования [29]. Инсулин и ИФР-1 рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации, поэтому дефицит ИФР-1 может выступать одним из факторов развития и прогрессирования диабетической кардиомиопатии. При этом экзогенное введение соматомедина ИФР-1 существенно уменьшает тяжесть течения этой патологии [30].

Полученные отрицательные корреляционные связи между ИФР-1 и ИММЛЖ ($r = -0,59$, $p = 0,02$) и $r = -0,64$, $p = 0,0013$), по-видимому, наряду с множеством других факторов, сопряжены с уменьшением синтеза ИФР-1, дефицит которого способствует усилению апоптоза кардиомиоцитов, прогрессированию процессов фиброобразования миокарда, снижению сердечного выброса и сократительной способности миокарда. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых зарегистрировано снижение активности ИФР-1 у пациентов с СД, артериальной гипертензией и выраженной ГЛЖ [31–33].

Согласно ранее полученным данным, наши результаты также указывают на возможную роль дефицита ИФР-1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у пациентов с СД 2-го типа. Предполагается, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при СД 2-го типа лежат в основе гормональных, нейрогуморальных и метаболических процессов, способствующих формированию гипертрофических типов ремоделирования. С другой стороны, гиперинсулинемия, регистрируемая при СД 2-го типа, по-видимому, может способствовать подавлению выработки ИФР-1 в миокарде и являться одним из факторов, способствующих ускорению его ремоделирования. Кроме того, представляют интерес данные о том, что низкий уровень ИФР-1 является предиктором декомпенсации хронической сердечной недостаточности, указывая на неблагоприятный прогноз и высокий риск смерти [34].

Полученная достоверная ассоциация ИФР-1, ИММЛЖ и цистатина С свидетельствует о прогностическом значении последнего применительно к сердечно-сосудистой патологии. Наши данные согласуются с исследованием, где было показано, что высокая концентрация цистатина С более точно свидетельствует о повышенном риске сердечной недостаточности, чем принятые маркеры функции почек [35]. В последние годы ИФР-1 активно рассматривается в качестве одного из малоизученных звеньев патогенеза кардиоренального синдрома, однако

на сегодняшний день однозначного ответа о потенциальном действии данного гормона не получено.

Следует отметить несколько лимитирующих факторов в нашем исследовании. Во-первых, объем выборки был относительно небольшим, и выборка включала пациентов без манифестных клинических проявлений ХСН. Во-вторых, мы не оценивали ряд вышеперечисленных факторов (фосфор, ПТГ, хроническое воспаление и т. д.), которые участвуют в развитии гипертрофии миокарда. В-третьих, возможно, риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов на фоне СД нивелирует остальные факторы риска. В-четвертых, мы не исследовали уровень протеинов, связывающих ИФР, не определяли уровни свободного ИФР-1 или ИФР-2, которые в полной мере могли бы подтвердить или опровергнуть полученные нами результаты.

Таким образом, полученные нами данные, в том числе результаты множественной линейной регрессии с включением в анализ всех изученных факторов, еще раз подчеркивают многофакторную природу неблагоприятных кардиоваскулярных исходов при СД 2-го типа. Дефицит ИФР-1 у пациентов с СД 2-го типа ассоциируется с рядом структурных, метаболических и гормональных нарушений, наиболее важным и значимым из которых является развитие гипертрофических типов ремоделирования миокарда, а в дальнейшем, вероятно, и формирование сердечной недостаточности. Последовательность появления этих факторов и изменяющаяся их связь с клинико-эхокардиографическими параметрами позволяют предполагать их преобладающее влияние на миокард по мере прогрессирования заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что уровни ИФР-1 у пациентов с СД 2-го типа без клинических проявлений ХСН и выраженных нарушений функции почек достоверно ниже, чем у лиц без СД. По данным множественного регрессионного анализа, независимыми переменными, определяющими величину ИММЛЖ у пациентов с СД 2-го типа без клинических признаков ХСН и выраженных нарушений функции почек, являются возраст, цистатин С и сывороточный уровень ИФР-1. Возможно, возникновению гипертрофии миокарда левого желудочка и развитию ХСН при СД способствует наличие множества факторов риска и их влияние последовательно дополняет друг друга по мере прогрессирования заболевания (возраст, почечная дисфункция). В качестве одного из потенциальных предикторов гипертрофии левого желудочка, лежащего в основе развития структурно-функциональных изменений миокарда, может анализироваться ИФР-1.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ согласно договору № М17РМ-113 от 01.06.2017 и РФФИ в рамках научного проекта №17-54-04080

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Mamedov, M.N., Mardanov B.U., Dudinskaya E.N. (2015) *Serdechnaya nedostatochnost' u bol'nih saharnim diabetom: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Heart failure in patients with diabetes mellitus: diagnostics, treatment, prevention]. M.: Fond «Kardioprogress», 142 p. (in Russian)
2. (2013) Natsional'nie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (chetvertii peresmotr) [National recommendations on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th review)]. *Serdechnaya Nedostatochnost'*, no 81(7), pp. 379–472.
3. Kengne A.P., Turnbull F., MacMahon S. (2010) The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*, no 53, pp. 45–51.
4. Bjorck L.M., Lanitis M., Lappas G. et al. (2012) Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation*, no 125, pp. AP208 (Abstract).
5. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. et al. (2001) Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANESI epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*, no 161, pp. 996–1002.
6. Anker S.D., Al-Nasser F.O. (2000) Chronic heart failure as a metabolic disorder. *Heart Fail. Monit*, vol. 1, no 2, pp. 42–49.
7. Meyers D.E., Cuneo R.C. (2003) Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart. *J. Mayo Clin. Proc.*, vol. 78, no 12, pp. 1521–1526.
8. Colao A. (2008) The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. Review article. *Clin. Endocrinol*, vol. 69, no 3, pp. 347–358.
9. Van den Berghe G. (2003) Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol. Metab. Clinics*, vol. 32, no 7, pp. 11–19.
10. Anker S.D., Volterani M., Plaum C. et al. (2001) Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J. Am. Coll. Cardio*, vol. 38, no 2, pp. 443–452.
11. Donaghy A.J., Baxter R.C. (1996) Insulin-like growth factor bioactivity and its modification in growth hormone resistant states. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metabol.*, vol. 10, no 3, pp. 421–446.
12. Niebauer J., Pflaum C., Clark A.L. et al. (1998) Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J. Am. Coll. Cardiol*, vol. 32, no 2, pp. 393–397.
13. Volterani M., Giustina A., Lorusso R., Giordano A. (2002) Does growth hormone play a role in chronic heart failure? *Heart Fail. Monit*, vol. 3, no 2, pp. 60–64.
14. Anand I.S., Ferrari R., Kalra G.S. et al. (1989) Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*, vol. 80, no 2, pp. 299–305.
15. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. et al. (1997) Hormonal change and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*, vol. 96, pp. 526–534.
16. Frustaci A., Perrjone G.A., Gentiluni N. et al. (1993) Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 97, no 4, pp. 503–511.
17. Dreifuss P. (2002) Dilated cardiomyopathy and growth hormone. *J. Cardiol.*, vol. 91, no 12, pp. 973–977.
18. Duncan B., Moyna N.M., Heller G.V. et al. (2003) A 24-hour comparison of serum growth hormone concentrations in patients with heart failure versus healthy controls. *Pharmacotherapy*, vol. 23, no 2, pp. 147–152.
19. Devereux R.B., Alonso D.R. (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J of Cardiol.*, vol. 57, pp. 450–458.
20. Devereux R.B. (1987) Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to others methods. *Hypertension*, vol. 9, pp. 1119–1126.
21. Gennadinik A.G., Nelaeva A.A. (2010) Rol' insulinopodobnogo faktora rosta-1 v metabolizme, regulyatsii kletochnogo obnoveniya i protsessah stareniya [The role of insulin-like growth factor-1 in metabolism, regulation of cellular renewal, and the processes of aging]. *Ozhirenie i Metabolizm* [Obesity and metabolism], no 2, pp. 10–15.

22. Anversa P. (2005) Aging and longevity: the IGF-1 enigma. *Circ Res.*, vol. 97(5), pp. 411–414.
23. HJ. Schneider, J. Klotsche, S. Saller et al. (2008) Associations of age-dependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur J Endocrinol.*, vol. 158(2), pp. 153–161.
24. Brugts M.P., Beld A.W., Hofland I.J. et al. (2008) Low circulating Insulin-like growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J Clinical Endocr.*, vol. 93(7), pp. 2515–2522.
25. Jun L.A., Scheike T., Davidsen M. et al. (2002) Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study. *Circulation.*, vol. 106(8), pp. 939–944.
26. Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I. et al. (2007) Normalization of the IGF – IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1. Diabetes. *Diabetes Care*, vol. 30, pp. 1357–1363.
27. Razavian N., Blecker S. et al. (2015) Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. *Big Data*, vol. 3(4), pp. 277–287.
28. Rehman U. (2000) The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. *Am. J. Med. Sci.*, vol. 320, pp. 128–134.
29. Min Sun Kim, MD and Dae-Yeol Lee, MD. (2015) Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.*, vol. 20(2), pp. 69–73.
30. Reznik, L.A., Starchenko T.G. i dr. (2011) Insulinopodobnii faktor rosta-1 i metabolicheskie pokazateli u bol'nih gipertonicheskoi bolezni'yu v sochetanii s saharnim diabetom 2 tipa i bez nego [Insulin-like growth factor-1 and metabolic indices in hypertonic patients in combination with type 2 diabetes and without it]. *Ukrains'kii medichnii al'manah* [Ukrainian medical almanac], vol. 14, no 5, pp. 169–171.
31. Zhuravleva, L.V., Kovaleva O.N. (2006) Insulinopodobnii faktor rosta-1 i remodelirovanie miokarda u bol'nih s arterial'noi gipertenziei [Insulin-like growth factor-1 and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension]. *Ukrainskii Kardiologicheskii Zhurnal* [Ukrainian Cardiological Journal], no 5, pp. 32–37.
32. Koval', S.N., Maslyayeva L.V., Reznik L.A. (2008) Osobennosti remodelirovaniya serdechno-sosudistoi sistemi i uroven' IFR-1 v krovi bol'nih myagkoi i umerennoi gipertonicheskoi bolezni'yu v sochetanii s saharnim diabetom [Features of remodeling of cardiovascular system and the level of IFR-1 in blood of patients with mild and moderate hypertonic disease in combination with diabetes]. *ZHurnal AMN Ukraini* [Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine], no 3, pp. 505–516.
33. Razin V.A., Gimaev R.H., Movchan E.V. (2012) Miokardial'nii fibroz i insulinopodobnii faktor rosta-1 pri arterial'noi gipertenzii, svyaz' so strukturno-funktsional'nimi izmeneniyami serdtsa [Myocardial fibrosis and insulin-like growth factor-1 in arterial hypertension. Connection with structural-functional changes of heart]. *Terapevt* [Therapist], no 3, pp. 4–8.
34. Dronova V.V., Sitnikova M.YU. i dr. (2013) Dinamika sodержaniya gormona rosta i insulinopodobnogo faktora rosta-1 v krovi bol'nih dekompensovannoi hronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu, kak marker prognoza i effektivnosti terapii [Dynamics of content of the growth hormone and insulin-like growth factor-1 in blood of patients with decompensated chronic heart failure as a marker of prognosis and effectiveness of therapy]. *Serdechnaya Nedostatochnost'* [Heart failure], no 14 (6), pp. 329–333.
35. Sarnak M. J., Katz R., Stehman-Breen C. O. et al. (2005) Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann. Intern. med.*, vol. 142, pp. 497–505.

Поступила/Received: 27.12.2018

Контакты/Contacts: olga.n.vasilkova@gmail.com