ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАКАЛОВА ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

14.01.04 - внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент

Серебрякова Ольга Владимировна

ЧИТА - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ …… 4
ВВЕДЕНИЕ ……. 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 12
1.1 Особенности поражения сердца при сахарном диабете…….. 12
1.2 Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия …… 24
1.3 Иммунологические маркеры поражения миокарда при сахарном диабете …… 28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ……. 35
2.1 Критерии включения и дизайн исследования ……. 35
2.2 Методы исследования ……. 36
2.3 Статистическая обработка …….. 41
2.4 Клиническая характеристика больных …….. 42
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ……..... 47
3.1 Эхокардиографические параметры левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией ……. 47
3.2 Особенности ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией …….. 59
ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ КРОВИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА …… 64
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА …… 69
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У

БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С КАРДИОМИОПАТИЕЙ……. 71
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ……. 80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ …….. 87
ВЫВОДЫ …… 90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……. 92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …….. 93

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АД - артериальное давление
ДАН - диабетическая автономная нейропатия
ДДЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ - доверительный интервал
ДКАН - диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия
ДМО - диабетический макулярный отек
ДПН - диабетическая полинейропатия
ДР - диабетическая ретинопатия
ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ - индекс массы тела
ИОЛП - индексированный объем левого предсердия
КАН - кардиоваскулярная нейропатия
КГ ЛЖ - концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка
КМП - кардиомиопатия
КПГ - конечные продукты гликозилирования
КР - концентрическое ремоделирование
КСО ЛЖ - конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ - левый желудочек
ЛП - левое предсердие
МАУ - микроальбуминурия
Me - медиана
МЖП - межжелудочковая перегородка
ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
НГ - нормальная геометрия

ОТС ЛЖ - относительная толщина стенки левого желудочка

ПЖ - правый желудочек

ППТ - площадь поверхности тела

СД - сахарный диабет

СУ - систолическое укорочение

ТЗС ЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТР - трикуспидальная регургитация

УО - ударный объем

ХБП - хроническая болезнь почек

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭГ - эксцентрическая гипертрофия

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

HbA1c - гликированный гемоглобин

IL-1 - интерлейкин-1

IL-1β - интерлейкин-1 β

IL-6 - интерлейкин-6

IL-10 - интерлейкин -10

IL-17 - интерлейкин -17

TNF- α - фактор некроза опухоли- α

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из самых значимых проблем здравоохранения всех стран мира и опасным вызовом всему мировому сообществу. На конец 2017 г. на нашей планете выявлено свыше 425 миллионов больных СД (около 6,5% всемирной популяции), при этом свыше 50% больных СД приходится на трудоспособный возраст. В Российской Федерации, аналогично другим странам мира, наблюдается высокая распространенность СД [3, 4, 63, 74]. По показателям федерального регистра СД в Российской Федерации на конец 2018 г. на диспансерном учете состояло свыше 4.5 миллионов человек (около 3,1% населения России), из них: 92% (около 4,23 млн.) – это больные СД 2 типа, 6% (около 256 тысяч) - больные СД 1 типа и 2% (около 90 тысяч) – приходилось на другие типы СД [4]. Значимыми последствиями пандемии СД являются его макроангиопатии и микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, поражение крупных сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей), приводящие к инвалидизации, социальной дезадаптации и летальным исходам больных.

Немаловажную роль в поражении сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом играет и поражение нервных волокон. Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) – является формой диабетической автономной нейропатии. Вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды, происходит нарушение регуляции их деятельности.

Под кардиомиопатией при сахарном диабете подразумеваются специфические изменения в сердечной мышце, которые приводят к развитию диастолической дисфункции. Это понятие включает целый комплекс кардиальных нарушений при СД: автономную нейропатию, микроангиопатию, интерстициальный кардиосклероз, а также метаболические сдвиги в кардиомиоците [7, 23, 57, 61, 62, 84, 94, 96, 107].

Наиболее важное значение в патогенезе различных заболеваний, особенно в развитии хронической сердечной недостаточности, отводят так называемым вазопрессорным провоспалительным цитокинам, к которым относятся, в том числе, фактор некроза опухолей-α (TNF-α) и интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин-6 (IL-6) [19, 41, 52, 69, 78, 79, 80, 86, 88]. По мнению исследователей, влияние провоспалительных цитокинов на течение сердечной недостаточности складывается из ключевых составляющих, таких как, отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов, нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол и гибели клеток периферической мускулатуры [19, 41, 52, 69, 78, 80, 88].

TNF-α является первичным медиатором воспаления, его высокие концентрации приводят к быстрому снижению контрактильной способности кардиомиоцитов вследствии активации изоформ синтетазы оксида азота [19, 52, 69, 78, 80, 88], ремоделированию левого желудочка (ЛЖ). Также TNF-α является мощным индуктором апоптоза кардиомиоцитов, путем запуска процессов апоптоза и усиления процессов оксидативного стресса кардиомиоцитов [19, 52, 69, 78, 79, 80, 86, 88].

Наличие патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и провоспалительных цитокинов продемонстрировано в различных исследованиях [9, 19, 42, 69, 86, 88, 144, 145].

Изучение клинических особенностей, молекулярных механизмов поражения сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа представляет интерес, как для науки, так и для системы практического здравоохранения, так как может послужить основой для разработки новых диагностических, терапевтических, профилактических мероприятий относительно данной категории пациентов.

Цель исследования: установить клинические и некоторые патогенетические особенности формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.
2. Выявить кардиогемодинамические закономерности развития кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
3. Оценить уровень некоторых цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией.
4. Разработать модель прогнозирования развития кардиомиопатии на основании изученных кардиогемодинамических параметров, концентрации цитокинов сыворотки крови и клинической характеристики пациента.

Научная новизна

Впервые выявлены клинические предикторы развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Обнаружены ассоциации между формированием кардиомиопатии со стажем заболевания (5 и более лет) и наличием автономной кардиоваскулярной нейропатии.

Установлены кардиогемодинамические изменения у больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией: увеличение массы миокарда левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка. Выявлены типы патологического ремоделирования левого желудочка в исследуемой группе пациентов.

Впервые определена концентрация отдельных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α) у лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией. Изучено влияние некоторых цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNF-α в формировании диастолической дисфункции левого желудочка.

Впервые разработана модель прогнозирования риска формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе данные расширяют представления о формировании клинических проявлений кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Развитие кардиомиопатии сопряжено с наличием диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, кардиогемодинамическими изменениями, нарушением баланса цитокинов в сыворотке крови.

При выявлении таких эхокардиографических маркеров, как увеличение конечного систолического размера левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и патологических типов ремоделирования миокарда левого желудочка у лиц с сахарным диабетом 1 типа при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний необходимо целенаправленное обследование на наличие кардомиопатии.

Выявленный дисбаланс цитокинов (снижение концентрации интерлейкина-1β, увеличение уровней интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей–α), позволяют расширить представление о патогенетических механизмах формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

В результате проведенного исследования установлена важность своевременной диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, как раннего маркера для прогнозирования развития кардиомиопатии, с целью раннего выявления данного осложнения для оптимизации плана наблюдения и коррекции получаемой терапии.

Сочетанное применение данных о длительности сахарного диабета, диагностики наличия диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии и исследования уровня интерлейкина-1β позволяют с высокой точностью прогнозировать наличие кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Полученные результаты могут послужить основой для разработки новых рекомендаций по диагностике кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных сахарным диабетом 1 типа со стажем 5 лет и более диагностируется кардиомиопатия в 27,4%, характеризующаяся формированием диастолической дисфункции левого желудочка и автономной кардиоваскулярной нейропатией у всех пациентов. Наличие кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа не сопровождается изменениями в частоте обнаружения диабетических микроангиопатий, периферической полинейропатии и уровней гликированного гемоглобина.

2. Развитие кардиомиопатии сопровождается увеличением конечного систолического размера левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, массы миокарда левого желудочка. У большинства больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией установлены патологические типы ремоделирования левого желудочка: эксцентрическая (29%) и концентрическая гипертрофия (24%); дисбаланс в системе цитокинов, характеризующийся снижением концентрации интерлейкина-1β, увеличением уровней интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей –α.

3. Независимой прогностической значимостью у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в формировании кардиомиопатии являются: стаж болезни (более 5 лет), наличие автономной кардиоваскулярной нейропатии и изменение уровня интерлейкина-1β в сыворотке крови.

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Результаты исследования внедрены в практическую работу диагностической

поликлиники клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», отделения нефро-эндокринологии ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Чита», кардиологического диспансера и отделения эндокринологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Апробация результатов

По теме опубликовано 13 печатных работ, из них 4 в журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты работы представлены в материалах VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке» (Москва 2015), XV межрегиональной научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (Чита 2016), V Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита 2017), VII Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита 2019).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 151 источник (94 отечественных, 57 иностранных). Работа иллюстрирована 17 таблицами, 3 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности поражения сердца при сахарном диабете

Сахарный диабет является наиболее опасным вызовом всему мировому сообществу и огромной нагрузкой национальных систем здравоохранения всех стран мира. За минувшие 20 лет отмечается увеличение числа больных с СД в мире с 130 миллионов человек до 300 миллионов человек. Учитывая темпы роста распространённости сахарного диабета, экспертами Всемирной диабетической ассоциации прогнозируется увеличение численности больных к 2040 году до 640 миллионов человек. Данная патология является серьезной социальной и экономической проблемой всех стран мира, снижающей качество жизни не только самих больных, но и их близких. Статистические данные свидетельствуют о том, что в мире каждый год умирает около 4 миллионов пациентов с этим диагнозом (каждые 10 секунд погибает один человек, при этом два заболевают) [4, 74].

В Российской Федерации, как и в других странах, наблюдается высокий рост заболеваемости СД. По показателям федерального регистра СД в Российской Федерации на окончание 2018 г. на диспансерном учете находилось 4,5 миллиона человек (3,1% населения). На долю СД 2 типа приходится: 92% (4,23миллиона человек), а СД 1 типа наблюдается у 6% (256 тысяч) и около 2% (90 тысяч) – приходится на другие типы СД. Реальное количество больных сахарным диабетом превышает указанные цифры, так как в официальной статистике учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Согласно результатам российского эпидемиологического исследования NATION диагностируют только 54% случаев СД 2 типа. Поэтому численность пациентов сахарным диабетом в Российской Федерации составляет свыше 9 миллионов человек (около 5,5% населения), что является угрозой здоровью населения и системе здравоохранения в долгосрочной перспективе, поскольку половина больных остается не диагностированными и, соответственно, не получают

терапию, что приводит к высокому риску развития диабетических осложнений [4].

Опасными последствиями глобальной эпидемии сахарного диабета для всего мирового сообщества являются его хронические осложнения: ретинопатия, нефропатия, поражение магистральных церебральных и кардиальных сосудов, периферических артерий нижних конечностей. Данные осложнения вносят превалирующий вклад в инвалидизацию и смертность лиц страдающих сахарным диабетом.

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [4]. Хроническая гипергликемия сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, в частности: почек, глаз, нервов, сердца и кровеносных сосудов больных [4]. Полиорганная патология у лиц, страдающих этим заболеванием обусловлена глубоким нарушением не только углеводного, а также липидного и азотистого обменов, регулируемых гормоном – инсулином.

В настоящий момент сахарный диабет классифицируется по этиологическому фактору, что было предложено Всемирной организацией здравоохранения в 1999 г. и принято во всем мире. В дальнейшем, благодаря развитию медицины, были внесены дополнения. Текущая версия классификации была предложена Американской диабетической ассоциацией в 2010 г. и является наиболее полной (табл. 1) [4].

Ядром патогенеза болезни является абсолютная и относительная недостаточность инсулина. Абсолютный дефицит инсулина обусловлен деструкцией β-клеток поджелудочной железы. Среди многочисленных факторов повреждающих структуру островков Лангерганса первое место занимают аутоиммунные процессы механизм развития которых до конца не изучен. Лабораторными идентификаторами данного состояния являются аутоантитела к пептидным структурам β–клеток, таких как тирозинфосфотаза (IA-2 и IA-β),

глютаматдекарбоксилаза, мембранные антигены, в частности, молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA), видоизменение последних связывают с полиморфизмом их генов в области DQA, DQB. Наличие аутоиммунных компонентов у данной категории больных подтверждается частой ассоциацией заболевания с другими аутоиммунными патологиями, такими как, болезни Хашимото, Грейвса, Аддисона, аутоиммунный гепатит, витилиго [4, 74].

Таблица 1

Этиологическая классификация сахарного диабета

СД 1 типа - Иммуноопосредованный - Идиопатический	- Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	- с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или - с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	- Генетические дефекты функции β-клеток - Генетические дефекты действия инсулина - Заболевания экзокринной части поджелудочной железы - Эндокринопатии - СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами - Инфекции - Необычные формы иммунологически опосредованного СД - Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	- Возникает во время беременности

Научные данные до сих пор не дают ответа на вопрос, каким образом формируется инсулинорезистентность, лежащая в основе патогенеза относительной инсулиновой недостаточности, что характерно, преимущественно, для СД второго типа.

Ранняя диагностика сахарного диабета – основа профилактики тяжелых осложнений данного заболевания. В девятом выпуске «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019) определены гликемические критерии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (табл. 2) [4].

Таблица 2

Диагностические критерии диагностики сахарного диабета

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Н о р м а		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1

С 2011 г. Всемирная организация здравоохранения одобрила использование показателя гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики СД [4]. В рамках диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c ≥6,5 % [4]. Метод определения HbA1c должен быть сертифицированным в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC), а также стандартизованным в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [4]. Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0 % [4]. Учитывая рекомендации Всемирной организации здравоохранения, уровень HbA1c 6,0-6,4% не позволяет выставить диагноз, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови [4]. При быстром развитии СД, например, в ряде случаях СД 1 типа у детей, уровень HbA1c может быть незначительно повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД [3,4, 62,74].

С открытием животного инсулина более 95 лет назад канадскими учеными (F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip) продолжительность жизни у больных сахарным диабетом 1 типа многократно возросла [4]. Если до 1922 года смертность больных СД 1 типа от кетоацидотической комы превышала 90%,

продолжительность жизни после выявления сахарного диабета 1 типа была менее 2х-3х лет [4]. Открытие инсулина резко изменило ситуацию [4].

Смертность от диабетических ком (острых осложнений СД) в настоящее время не превышает 1,5% [4]. При этом увеличение продолжительности жизни больных диабетом привело к росту распространенности его хронических, в том числе сосудистых осложнений [4].

Гипергликемия запускает целый каскад патологический изменений, влекущих за собой развитие как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений СД. Доказательством тому служат следующие факты: диабетические ангиопатии (преимущественно микроангиопатии) не развиваются при отсутствии гипергликемии; тяжесть диабетических ангиопатий прямо коррелирует с длительностью СД и выраженностью гипергликемии; диабетические ангиопатии развиваются также и при вторичных формах СД, не обусловленных генетической предрасположенностью к этому заболеванию (при стероидном диабете, гемохроматозе, панкреатитах, панкреатэктомии); диабетическая нефропатия не развивается повторно в трансплантированной почке в случае сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы и восстановлении нормогликемии [45, 62, 101].

Впервые стройная теория единого механизма развития сосудистых осложнений диабета, связанного с токсическим действием гипергликемии на органы и ткани, была предложена американским диабетологом M. Brownlee [101]. Согласно этой гипотезе гипергликемия запускает целый каскад биохимических преобразований ведущих к повреждению сосудистой стенки: активизируется полиоловый путь преобразования глюкозы в сорбитол, запускает формирование конечных продуктов гликозилирования, активизирует протеинкиназу С [62, 101].

Процессы метаболизма глюкозы по полиоловому пути преимущественно происходит в тех тканях и органах, где нет необходимости участия инсулина в процессе проникновения глюкозы в клетки. Это такие ткани как: нервные волокна, хрусталик, периоциты сосудов сетчатки, эндотелий сосудов и клетки почечных клубочков. В итоге в этих тканях накапливается осмотически активное

вещество сорбитол. Похожие биохимические изменения приводят к отеку ткани, развитию микрососудистых осложнений и нарушению внутриклеточной осморегуляции [33, 45, 62, 76, 87].

При гипергликемии наблюдается высокая активность протеинкиназы С, являющейся главным посредником запуска ряда процессов, патологическую интенсивность которых связывают с процессами склерозирования тканей, нарушением внутриорганной гемодинамики, избыточным перекисным окислением молекулярных субстратов, носящим деструктивный характер [33, 45, 87].

В условиях гипергликемии происходит гликирование белков, полисахаридов с изменением их конформации и нарушением выполняемых ими функций, что является одним из ключевых звеньев развития полиорганной недостаточности у больных сахарным диабетом [62]. Гликирование представляет собой неферментативное химическое реагирование моносахаридов (глюкозы, фруктозы) с гидроксильными и аминогруппами полимеров [62]. Количество продуктов этого процесса в биологических объектах определяется концентрацией моносахаридов и временным интервалом, так как гликированные соединения длительный период сохраняются в организме [33, 39, 62, 45, 72, 87, 101].

Следует отметить, что к ускоренному образованию конечных продуктов гликирования приводит даже небольшое увеличение уровня глюкозы в тканевых структурах, в частности в крови [33, 39, 62, 45, 72, 87, 101]. Имеется два класса гликозилированных белков в зависимости от полужизни белка: обратимые (продукты Amadori) и необратимые, так называемые конечные продукты гликозилирования (КПГ) – продукты Maillard. Высокое действие повреждения оказывают необратимые КПГ, которые изменяют как структуру, так и метаболизм базовых для организма белков: коллагена, кристаллина, миелина, ДНК. В отличие от продуктов Amadori, КПГ представляют собой стабильные молекулы, накапливающиеся в тканях и стенках сосудов. Накопившиеся в тканях в условиях стойкой гипергликемии КПГ не исчезают даже при поддержании стойкой нормогликемии. Спектр патологического воздействия КПГ чрезвычайно

велик. КПГ влияют на базальные мембраны сосудов изменяя проницаемость базальных мембран. Снижают активность ферментов метаболизма базальных мембран сосудов, что приводит к утолщению и потери зарядоселективности базальных мембран [62, 35, 104].

КПГ повышают синтез цитокинов, таких как: TNF-α; интерлейкин-1 (IL-1); факторов роста, которые усиливают процессы гиперплазии клеток: фибробластов, гладкомышечных, мезангиальных, эндотелиальных клеток. Активируют агрегацию тромбоцитов, снижают чувствительность стенок сосудов к действию сосудорасширяющих веществ, в частности к оксиду азота, что приводит к нарушению микроциркуляции и росту артериального давления. Кроме того, гликированию подвергаются липопротеины крови, что изменяет их метаболизм с повреждением механизма транспорта липидов в ткани, развитием дислипопротеинемии повышая риск атерогенеза. При сахарном диабете модификация липопротеинов усугубляется в процессах перекисного окисления липидов, активность которых регистрируется на высоком уровне [35, 40, 45, 62, 87, 100, 104, 117]. Вклад сахарного диабета в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклеротическим поражением сосудов, установлен давно [99, 118].

В 1972 году группой ученых Rubler S. с соавт. был предложен термин диабетическая кардиомиопатия, на основании проведенных патологоанатомических вскрытий больных с СД, течение патологии которых было осложнено нефропатией, застойной сердечной недостаточностью без наличия артериальной гипертензии, а также выраженного атеросклероза коронарных артерий [14].

Значительная роль нарушений углеводного обмена в развитии и прогрессировании дисфункции левого желудочка была подтверждена в исследовании UKPDS и других крупных исследованиях. C. Iribarren и соавторы [125] показали, что повышение уровня гликированного гемоглобина на 1% ассоциируется с повышением риска смерти от сердечной недостаточности.

В большинстве случаев развитие сердечной недостаточности при СД ассоциировано с ишемической болезнью сердца (ИБС), пороками сердца, аритмиями, артериальной гипертензией и другими патологиями [20, 25, 27, 28, 48, 49, 56, 64, 130, 143, 147].

Внимание многих физиологов и клиницистов в последние десятилетия привлекает изучение механизмов развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка как прогностического фактора сердечной недостаточности у больных СД [23, 26, 33, 60, 95, 113, 129].

В тоже время, поражению миокарда не ишемического генеза, связанного с диабетом, уделяется недостаточное внимание в сравнении с коронарными и церебральными сосудистыми событиями, особенно у молодых лиц с данной патологией[17, 58, 65, 89, 107].

В настоящее время отсутствует единый терминологический подход по вопросу поражения сердца при сахарном диабете. Для обозначения данного патологического состояния используются различные термины такие как, «диабетическая микроангиопатия сердца», «миокардиодистрофия», «диабетическое сердце», «диабетическая кардиопатия», «автономная нейропатия сердца», «диабетическая кардиомиопатия», «кардиальная автономная нейропатия», что затрудняет верное патофизиологическое и клиническое понимание процесса [17, 20, 23, 29, 33, 56, 58, 60, 62].

Под диабетической кардиомиопатией подразумеваются специфические изменения в сердечной мышце, которые приводят к развитию диастолической дисфункции и включают в себя целый комплекс кардиальных нарушений при сахарном диабете (микроангиопатия, автономная нейропатия, интерстициальный кардиосклероз и метаболические сдвиги в кардиомиоците) [17, 23, 29, 62, 85, 96, 102, 113, 134, 140].

Больные сахарным диабетом, как правило, не имеют клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, что приводит к поздней диагностике осложнений [14, 17, 20, 33, 58, 65, 81, 89, 107, 113]. По данным разных авторов распространенность бессимптомной диастолической дисфункции

левого желудочка у данной категории больных составляет 50-75% [23, 25, 48, 64, 85, 95, 118, 130, 143, 147].

При этом диабетическая кардиомиопатия, как правило, редко выявляется на ранних стадиях развития заболевания, что связано с отсутствием специфических жалоб и минимальными клиническими и электрокардиологическими проявлениями [7, 50, 57, 61, 68, 83, 84, 94].

У таких пациентов диастолическая дисфункция левого желудочка может быть спровоцирована физической нагрузкой на ранних стадиях заболевания [26]. По данным некоторых исследований выявляются снижение функции миокарда после физической нагрузки у пациентов с СД 1 и 2 типа без сопутствующей миокардиальной ишемии и/или автономной нейропатии и с нормальными эхокардиографическими параметрами миокарда (включая допплеровские показатели) в покое [26].

Одним из предполагаемых механизмов развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом с сохранной систолической функцией являются метаболические нарушения с развитием микроангиопатий и диабетическая автономная нейропатия [12, 13, 16, 26, 62, 68, 106].

Микроангиопатии являются особенностью СД 1 типа и носят генерализованный характер [33, 35, 45, 62, 72, 87, 104]. Основными механизмами развития микроангиопатий являются процессы выраженного гликирования коллагена, компонентов свертывающей системы крови, гемоглобина и других полимерных структур крови, сосудистой стенки [33, 35, 45, 62, 72, 87, 104].

Для пациентов СД 1 типа в большей степени характерен феномен «dead in bed» («смерть в постели»). В качестве основных причин, приводящих к остановке сердца в ночное время, рассматривают удлинение интервала QT, возникающее предположительно на фоне гипогликемии, а также наличие диабетической автономной нейропатии и генетической предрасположенности [111]. В последнее время считается, что генетический фактор вносит значимый вклад в развитие диабетических микроангиопатий. Данный факт подтверждается развитием

микрососудистых осложнений даже при лабильном течении СД не у всех пациентов [13, 62].

Однако ряд ученых воздерживаются в утверждении микроангиопатии, как основного фактора развития диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при СД [25], так как ими не были выявлены зависимости между показателями данного кардиологического нарушения и маркерами микрососудистых повреждений. Более полно в литературе освещена взаимосвязь формирования диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ с микроальбуминурией (МАУ) [12, 13, 25, 62]. Установлено, что концентрация альбуминов в моче коррелирует с ухудшением параметров диастолической функции ЛЖ вне зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, массы миокарда, уровня АД [12, 13, 25].

Весомый вклад в развитие кардиомиопатии при сахарном диабете вносят метаболические повреждения кардиомиоцитов, обусловленные абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью. В сложившихся условиях нарушается трансмембраный транспорт субстратов, угнетаются процессы их биологического окисления с последующим развитием энергетического кризиса клеток [33, 45, 62, 81, 87].

Ряд исследователей утверждают, что изменение вегетативного гомеостаза предшествует проявлениям кардиомиопатии, считая, что нарушение кардиальной иннервации является непосредственной причиной снижения сократительной функции ЛЖ [22, 44, 55, 59, 91, 118, 132, 138, 149, 150].

Выявлено, что диабетическая автономная нейропатия (ДАН) сочетается с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), что служит фактором неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых патологий [47, 54, 59, 82, 93, 127, 138, 146, 148].

Однако вопрос о взаимоотношениях диабетической автономной нейропатии и ремоделирования миокарда остается открытым.

Большинство работ посвящено изучению состояния сердца у больных СД 2 типа с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии. Так, в некоторых проведенных исследованиях было показало, что развитие кардиоваскулярной формы ДАН у больных СД 2 сопровождается повышением массы миокарда ЛЖ и

объемных параметров сердца, нарушением диастолической функции ЛЖ [7, 13, 14, 25, 26, 33, 84, 113, 143].

Большинство научных работ посвящено изучению гипертрофии левого желудочка при сахарном диабете второго типа, однако исследования кардиальных нарушений у страдающих сахарным диабетом первого типа немногочисленны и свидетельствуют о структурных нарушениях миокарда в зависимости от длительности заболевания [11, 12, 23, 26, 27, 33, 68]. Также в литературе описаны варианты диабетических миокардиальных изменений, формирующихся вне фона высокого артериального давления, ишемии, повреждений функции клапанов [13, 25, 149].

Выявлено то, что тяжесть диастоличекой дисфункции ЛЖ и начальные изменения систолической функции у больных СД 1 типа зависит от продолжительности заболевания, выраженности автономной кардиальной нейропатии, прогрессируя с увеличением его длительности [11, 12, 14, 33, 51, 57, 58, 65, 84, 89], что указывает на необходимость изучения внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа в более ранние сроки.

В некоторых работах показано, что у больных сахарным диабетом первого типа развитие гипертрофии левого желудочка взаимосвязано с тяжестью диабетической автономной нейропатии. Основными проявлениями кардиоваскулярной формы вегетативной нейропатии являются снижение величины коэффициента Вальсавы, рост частоты сердечных сокращений (ЧСС) – данные сдвиги сцеплены с признаками структурных нарушений миокарда: изменение индекса массы миокарда левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, относительной толщины стенок [11, 12, 14, 34, 65].

Имеются исследовательские работы по изучению диабетической кардимиопатии у детей с оценкой структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка у детей с сахарным диабетом 1 типа. Было показано, что поражение сердца у детей, также характеризовалось развитием гипертрофии

миокарда левого желудочка и развитием его диастолической дисфункции [33, 65, 81].

У больных сахарным диабетом наблюдается дисбаланс в системе симпатика – парасимпатика, с увеличением тонуса первого компонента и снижением тонуса второго, следствием чего являются рост ЧСС, увеличение сердечного выброса со снижением эластичности и растяжимости сосудистой стенки из-за гемодинамического удара и повышением общего периферического сопротивления, увеличение реабсорбции Na^+ и H_2O с подъемом уровня объема циркулирующей жидкости и повышением артериального давления [12, 62]. Данные изменения наносят урон физиологии сердца, вызывая дилатацию его полостей, систолическую и диастолическую дисфункцию, увеличение массы миокарда, что вносит существенный вклад в развитие сердечной недостаточности.

Нейропатия может стать причиной сдвигов в обменных процессах кардиомиоцитов со смещением pH в кислою сторону и снижением активности мышечного сокращения. Данные метаболические повреждения усугубляются гипоксией, характерной для больных сахарным диабетом. С увеличением длительности патологии происходит смена эукинетического кровообращения на гиперкинетическое (рост ударного и конечного диастолического индексов, снижение общего периферического сопротивления; стаж до пяти лет) и гипокинетическое (уменьшение ударного и конечного диастолического индексов, увеличение общего периферического сопротивления; стаж более пяти лет), что оценивается учеными, как явление компенсации с последующей декомпенсацией [81].

При диабетической кардиомиопатии наблюдается не только диастолическая дисфункция левого желудочка, но и систолическая. Развитие систолической дисфункции характеризуется большим временем, чем диастолическая [26, 113]. Часто она не обнаруживается при проведении стандартного эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) [26, 113].

Применение доплерографии с оценкой пиковой систолической скорости кровотока позволяет выявить систолическую дисфункцию у 25% пациентов с СД

без сопутствующей патологии миокарда [26, 113]. В экспериментальных работах на животных моделях с применением магнитно-резонансной томографии и инвазивным исследованием фазовой петли давление-объем позволили выявить показатели систолической функции как зависимые, так и не зависимые от явлений нагрузки [26]. В некоторых исследованиях с использованием петли давление-объем сравнивались сократительные способности миокарда у лабораторных мышей с СД 1 типа (крысы со стрептозоцин-индуцированным СД) СД 2 (тучные крысы Цукера) [26, 113].

В обоих случаях наблюдалась систолическая дисфункция, однако у животных с СД 1 типа обнаруживалась задержка релаксации левого желудочка, а у животных с СД 2 типа – возросшая жесткость миокарда левого желудочка [113].

Диабетическая кардиомиопатия представляет собой результат длительного процесса влияния на миокард метаболических нарушений, что по сути является миокардиальной дисфункцией у больных сахарным диабетом при отсутствии артериальной гипертензии и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата или ИБС [129].

Подобные исследования, в том числе и на животных, малочисленны, и этот вопрос продолжает оставаться предметом дискуссий [26, 113].

Резюмируя данные литературы, можно предположить, что в результате хронической гипергликемии приводящей к различным метаболическим нарушениям, которые связаны с ускоренным гликозилированием конечных продуктов обмена, ведущих к структурным и функциональным изменениям артерий мелкого калибра, способствующих ишемии миокарда. В результате развиваются локальные участки фиброза миокарда, которые влияют на структурно-функциональное состояние миокарда, особенно выраженное в сочетании в автономной кардиоваскулярной нейропатией.

1.2 Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия

Немаловажную роль в поражении сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом играет нейропатия.

У диабетической нейропатии патогенез достаточно сложен и, как другие поздние осложнения СД, является итогом взаимодействия различных генетических, метаболических, средовых факторов [62]. Базовую роль в развитии диабетической нейропатии отводится хронической гипергликемии, что было продемонстрировано в исследовании DCCT [132].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия – является одной из вариантов диабетической автономной нейропатии [2, 3, 62, 74].

В результате диссеминированной дегенерации нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды, происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов [2, 3, 62, 74].

Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия является опасным и коварным осложнением СД, что во многом определяет течение болезни и структуру смертности, однако часто недооценивается и не распознается практикующими врачами [24, 44, 47, 54, 55, 59, 82, 91, 93, 118, 138, 149, 150].

До настоящего времени отсутствует единодушие в определении роли кардиальной автономной нейропатии в поражении сердечно–сосудистой системы при СД, ее причинно-следственных связей с другими составляющими этого патологического процесса [26, 97, 133, 139, 149, 150].

С начальных появлений клинических признаков нарушения автономной иннервации сердечной мышцы у лиц с СД предвиденная смертность в течение 5-6 лет способна достичь 56% [14]. Ее основными причинами обычно становятся апноэ во сне, внезапная остановка сердца, нарушения ритма [14]. Пациенты с диабетической кардиальной нейропатией имеют высокий риск развития осложнений во время анестезии, инфаркта миокарда и респираторных инфекций.

Для пациентов с СД 1 типа автономная кардиальная нейропатия имеет принципиальное значение, так как манифестация данного осложнения наблюдается в трудоспособном и активном возрасте (25-40 лет), в значительной степени приводит к ограничению их жизненной активности [12, 14, 33].

Информация о распространенности КАН у больных СД весьма противоречива, что обусловлено различиями в методологии ее диагностики,

неоднородности исследуемых групп пациентов и отсутствием четких критериев стандартизации диагностических тестов.

Широкий уровень информативности о степени распространенности диабетической автономной кардиопатии обуславливается отсутствием общепризнанных критериев диагностики и отбора, различиями в составе обследуемых групп по типу и длительности диабета, полу, возрасту, а также качеству гликемического контроля. По данным различных исследований распространенность КАН колеблется от 2,5% до 90% [14, 44, 55, 62, 91, 119, 149, 150]. В 1998 г. исследовательская группа «Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)» наблюдала 1441 больных; выявили наличие кардиоваскулярной автономной нейропатии при СД 1 типа в 25,3%, при СД 2 в 35,3% случаев [132]. P.Valensi и соавт. опубликовали данные исследования, включавшего 396 пациентов, страдающих СД 1 типа и СД 2 типа [148]. У 25% больных выявили признаки автономной нейропатии, причем эти пациенты были старше тех, у кого тонус автономной нервной системы не был нарушен. Также авторы выявили взаимосвязь тяжести КАН с длительностью СД. Так, у больных при длительности заболевания до 5 лет – КАН диагностировали в 1,25%, при длительности СД от 5 до 9 лет – в 6,2% случаев, при стаже заболевания более 9 лет СД у 12,2% больных сахарным диабетом [148].

В 1992 году впервые был принят консенсус Американской диабетической ассоциацией совместно с Американской академией неврологии по диагностике КАН, в котором указан комплекс тестов Ewing исследование реакции сердечного ритма на изменение положения тела и глубокое дыхание, пробу Вальсавы и постуральное изменение артериального давления [14, 24, 47, 55, 59, 62, 93].

Рост распространённости кардиоваскулярной автономной нейропатии коррелирует с длительностью СД, возрастом, неудовлетворительным контролем гликемии. Факторы приводящие к появлению КАН отличаются для больных СД 1 и СД 2 типов, что указывает на различия в механизмах развития данного осложнения при разных типах СД. Для больных СД 1 типа таковыми являются высокий уровень HbA1c, артериальная гипертензия, дистальная диабетическая

полинейропатия, диабетическая ретинопатия. К факторам риска развития КАН у больных СД 2 типа относятся возраст, длительность течения СД, избыточная масса, курение [12, 13, 25, 62, 83, 122].

Клинические проявления диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии сопровождаются постоянной тахикардией покоя, фиксированным сердечным ритмом, ортостатической гипотензией [3, 4, 14, 74]. У пациентов с кардиоваскулярной нейропатией повышен риск возникновения сердечных аритмий вследствие увеличения симпатических влияний, а также безболевой ишемии и инфаркта миокарда [14, 16, 74].

Тахикардия, развивающаяся в начале заболевания, по мере его прогрессирования исчезает, что объясняется первоначальным парасимпатическим гипотонусом с последующим снижением и симпатической активности нервной системы [14]. Существует мнение, что у больных сахарным диабетом, прежде всего снижается адренэргическое влияние на сердце [14]. Некоторыми авторами выделяются типы кардиальной автономной нейропатии: симпатический, вагусный и симпато-вагусный, при этом характерна большая распространенность симпато-вагусного типа [14].

Безболевая ишемия или безболевой инфаркт миокарда намного чаще (более 50%) регистрируются у больных с кардиоваскулярной автономной нейропатией, по сравнению с 4 % пациентов с сахарным диабетом без признаков кардиоваскулярной нейропатии, что является причиной несвоевременности диагностики ишемических состояний и внезапной смерти [1, 7, 8, 14, 21, 26, 57, 75, 82, 103, 105, 141].

Таким образом, вклад кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом имеет значение в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Своевременное выявления признаков нарушения кардиальной автономной регуляции и улучшение метаболического контроля при нарушении углеводного обмена позволит замедлить прогрессирование заболевания, и тем самым, будет влиять на снижение сердечно - сосудистых

рисков у больных сахарным диабетом [97, 103, 105, 112, 114, 115, 116, 121, 133, 139, 147].

1.3 Иммунологические маркеры поражения миокарда при сахарном диабете

Одним из важнейших достижений современной медицины является расшифровка механизмов развития воспаления, ключевым моментом которых являются цитокины.

Данные соединения характеризуются плейотропным эффектом и изучение роли сдвигов их баланса в механизмах поражения сердечно-сосудистой системы представляют интерес для медицины и науки в целом [9, 19, 38, 41, 52, 69, 78, 79, 80, 86].

Цитокины представляют собой важный и высоко изученный класс биологически активных веществ, которые оказывают иммунное и/или воспалительное действие и имеют отношение к формированию сердечной недостаточности [9, 19, 38, 41, 52, 69, 78, 79, 80, 86].

Цитокины - низкомолекулярные белковые медиаторы, которые принимают участие в различных процессах межклеточной коммуникации и регуляции ряда нормальных биологических процессов, таких как рост и дифференцировка гемопоэтических, лимфоидных, мезенхимальных клеток, иммунные реакции, репарация тканей, ангиогенез, реализуя свое действие через рецепторы, характеризующиеся специфичностью к своему лиганду [19, 32, 41, 52, 78, 79, 80].

Наиболее важное значение в патогенезе различных заболеваний, особенно развитии хронической сердечной недостаточности, отводят так называемым вазопрессорным провоспалительным цитокинам, к которым относятся, в том числе, TNF-α и IL-1β, IL-6 [9, 19, 42, 52, 56, 69, 86, 88].

По мнению исследователей, влияние провоспалительных цитокинов на течение сердечной недостаточности складывается из ключевых составляющих, таких как, инотропного отрицательного действия, ремоделирования сердца (невозвратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов), а также

нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол и нарастание процесса апоптоза, как кардиомиоцитов, так и клеток периферической мускулатуры [19].

Ряд ученых зарегистрировали высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных сахарным диабетом, связывая это в первую очередь, с эффектом конечных продуктов гликирования, перекисно-окисленных веществ, в частности, с действием гликированных и окисленных липопротеинов, которые фагоцитируются макрофагами, а также инициируют экспрессию интерлейкина-1(IL-1), TNF-α и эндотелиоцитами. В свою очередь, данные вещества сами становятся участниками развития осложнений сахарного диабета. Наиболее широко изучена их роль в формировании ангиопатий [10, 26, 27, 30, 31, 43, 46, 67, 71, 110, 120, 135, 144, 145].

TNF-α – полифункциональная молекула, продуцируемая, главным образом, мононуклеарами, мишенями для которой являются клетки не только иммунной системы, но и многих тканей, где она инициирует экспрессию ряда других цитокинов, острофазовых белков, запускает апоптоз, стимулирует синтез эйкозаноидов, регулирует метаболизм. Количественные сдвиги донного вещества сцеплены с многими патологическими состояниями [19, 33, 41, 46, 52, 78, 79, 80].

TNF-α обладает способностью увеличивать катаболизм белков [19, 42, 51, 88], а также, наряду с IL-1β, обладает способностью усиливать синтез белка в миокарде и вызывать гипертрофию кардиомиоцитов. В низких концентрациях TNF-α вызывает быстрое, обратимое снижение внутриклеточного кальция, независимое от простагландинов и оксида азота. При высоких концентрациях TNF-α происходит быстрое и обратимое снижение контрактильной способности кардиомиоцитов вследствии активации нескольких изоформ синтетазы оксида азота [19, 88]. Выявлено, что высокие величины оксида азота ассоциированы с повреждением структуры коллагена, что может послужить фактором ремоделирования, уменьшения толщины стенок сердца, с увеличением объема его полостей и нарушением сократительной функции [19]. Вместе с тем, TNF-α служит медиатором высокой активности деструктивных свободнорадикальных

процессов, а действуя через рецепторы гибели (Fas, TNFR1, DR4, DR5), является индуктором апоптоза клеток, в том числе и кардиомиоцитов [19, 46, 52].

Наличие патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и провоспалительных цитокинов продемонстрировано в исследованиях [9, 19, 42, 46, 52, 69, 86, 88], где была показана корреляция уровня TNF-α в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью с риском смерти.

Семейство IL-1 подразделяется на две фракции: IL-1β и ИЛ-1α (интерлейкин-1α) [19, 41, 46, 52, 78, 79, 80]. Данные цитокины кодируются различными генами, при этом гомологичны в последовательности аминокислот 26%, характеризуются фактически одинаковым спектром биологической активности и проявляют конкуренцию за функционирование с одними и теми же рецепторами [19, 41, 46, 52, 78, 79, 80]. Данный цитокин продуцируется макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками, а также фибробластами [19 ,41, 46, 52, 78, 79, 80].

Биологический эффект IL-1β складывается из ряда составляющих: стимуляции множества клеток, инициации фагоцитоза, дегрануляции тучных клеток, экспрессии хемоаттрактантов, ряда цитокинов, молекул адгезии, острофазовых соединений, активации синтеза простагландинов, образованию свободных радикалов.

Описано участие этого цитокина в патогенезе сахарного диабета, ангиопатий, атеросклероза [43, 46, 67, 71, 92, 93, 110, 120, 145]. Выявлено, что IL-1β оказывает угнетающее действие на образование инсулина [19, 37, 41, 46, 52, 78, 79, 80] и концентрация данного интерлейкина в сыворотке крови положительно коррелирует с величинами глюкозы [46, 92]. Также известно, что этот цитокин причастен к возникновению гипертрофии тканей, инициации синтеза тяжелых цепей миозина, к угнетению трансляции белков кальциевых каналов [19, 41, 46, 52, 78, 79, 80].

Интерлейкин-17 (IL-17) - плейотропное соединение, продуцируемое преимущественно Т-хелперами 17 типа (Th-17). Множественность его действия определяется способностью к индукции экскреции множества протеинов:

цитокинов (IL-1, TNF-α, IL-6) и других, часть их которых обладает выраженными хемоаттрактантными свойствами, результатом чего является привлечение нейтрофилов и других клеток в зону первичной и вторичной альтерации клеток[36, 73, 136, 137,151]; металлопротеиназ, избыточная активность которых сопровождается гипердеструкцией коллагена с последующим ремоделированием тканей [41, 78, 79, 80].

Многими учеными установлено, что данный интерлейкин принимает участие в формировании многих патологических состояний, общей парадигмой которых является аутоиммунный процесс (коллагенозы, псориаз, рассеянный склероз и другие) или аллергический (бронхиальная астма) [36, 136, 137, 151]. В доступной отечественной и зарубежной литературе не найдены сообщения, посвященные исследованиям IL-17 у больных с сахарным диабетом, как 1 типа, так и 2 типа.

IL-6 представляет собой мультифункциональный цитокин, синтезируемый активированными лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами [11]. Это вещество проявляет иммунорегуляторную активность [46, 66], угнетая экскрецию IL-1 и TNF-α, он приводит к торможению течение воспалительных процессов [41, 46, 78, 79, 80]. Эффекты IL-6 можно разделить на системные и локальные. Биологические эффекты IL-6 реализуются через активацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию гладких мышечных клеток, что позволяет рассматривать цитокин, как «привлекательную» мишень для лечения атеросклероза и его осложнений. Данные различных исследований указывают на экспрессию IL-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные сосуды, сосуды головного мозга, периферические артерии), а также участие цитокина в повреждении кардиомиоцитов. Примечательно, что IL-6 в высоких концентрациях может индуцировать атеросклероз, в нормальных – поддерживать артериальный гомеостаз. Многочисленные исследования указывают на связь между повышением уровня IL-6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений. Показано, что повышение концентрации IL-6 увеличивает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых

осложнений. По данным результатов исследования, которое было проведено в рамках программы Physicians Health Study при участии 15 тысяч здоровых добровольцев, убедительно свидетельствует о том, что при изначально повышенном уровне IL-6 значительно увеличивается риск развития инфаркта миокарда чем при нормальном содержании. [71, 120, 144]. Однако, остается неясным, принимает ли IL-6 непосредственное участие в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений или реализует свои эффекты посредством других медиаторов, прежде всего С-реактивного белка, и является неспецифическим провоспалительным цитокином [66, 109, 142].

В настоящее время отмечается повышенный интерес ученых к патогенезу хронического аутоиммунного воспаления при диабетической ангиопатии и коррекции цитокинового статуса при данной патологии.

В зарубежной и отечественной литературе имеются данные, рассматривающие IL-6, как фактора, повышающего риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ИБС, с ожирением [10, 30, 31, 43, 46, 53, 66, 75, 93]. Выявлены положительные корреляции между величинами данного цитокина и показателями коронарной ангиографии, определяющими тяжесть атеросклероза коронарных сосудов.

При анализе данных литературы не выявлено научных трудов, посвященных изучению роли IL-6 в сердечно-сосудистом поражении у больных СД 1 типа. При этом установлено, что высокий уровень таких молекул, как IL-6, TNF-α, ICAM-1, С-реактивный белок является предикторным маркером высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 что подтверждает провоспалительную составляющую патогенеза данных осложнений болезни [10, 67, 93, 111]. Известно, что в высоких концентрациях глюкоза угнетает синтез NO, нивелируя вазодилятацию, ингибирующее влияние оксида азота на деление, миграцию гладкомышечных клеток, стимулирует экспрессию молекул адгезии (Е-селектин, VICAM, ICAM-1), хемотаксиса, что приводит в избыточной лейкоцитарной инфильтрации стенки сосудов [67, 110, 145].

Имеются исследования, в которых показано, что при нарушении вегетативного баланса с уменьшением парасимпатической активности у больных сахарным диабетом запускается каскад воспалительных реакций с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов: IL-6,TNF-α [46, 67], при ишемической болезни у данной категории высокие цифры IL-1β, TNF-α положительно коррелируют с уровнем интерлейкина-4, сила этих связей становится более высокой в группе пациентов с наиболее тяжелым течением данных патологических состояний [31, 43].

Кроме того, уровень IL-6 и TNF-α связан с риском повторного ишемического инсульта у больных СД [10, 93]. В литературе обсуждается участие TNF-α в развитии пролиферативной диабетической ангиопатии [93]. Известно, что повышение уровней LI-6 и TNF-α более значительно у больных СД 1 типа с наличием ретинопатии, чем у больных СД 1 типа без признаков ретинопатии на глазном дне [93]. Экскреция с мочой IL-6 повышена у больных СД 1 типа с микро- и макроальбуминурией, что подтверждает роль иммунного воспаления в развитии диабетической нефропатии [93].

При наличии у больных СД ангиопатий в сыворотке крови регистрируется высокий уровень IL-1, TNF-α, IL-6, вне зависимости от наличия клинико-инструментальных признаков ишемической болезни сердца.

Патологический процесс описан следующим образом: изначально происходит гиперэкспрессия провоспалительных TNF-α и IL-1, далее нарастет уровень IL-6, который подавляет секрецию первых цитокинов, но при этом активирует синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами, что поддерживает воспаление, активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [10, 43, 93, 120, 144].

Описанные результаты исследований подтверждаются установлением положительных корреляций между цифрами этого TNF-α показателями-маркерами ангиопатии. Источником высокой концентрации TNF-α может служить жировая ткань, избыточная масса характерна для большинства больных СД 2 типа [46].

У больных СД 2 в сочетании с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, отмечается повышенная концентрация IL-6, что является предиктором крайне неблагоприятного прогноза у больных с острым коронарным синдромом [10, 46, 93].

Интерлейкин-10 (IL-10) является ингибитором воспаления и цитокинового каскада. Источниками IL-10 являются Т-хелпер-2-лимфоциты (Тх), моноциты/макрофаги, В-лимфоциты, тучные клетки, кератиноциты, тимоциты, субпопуляция Т-лимфоцитов с высоко выраженной суперссивной активностью Т-регуляторы [37, 41, 46, 78, 79, 80, 90, 98, 108, 123, 124, 126, 128, 131]. IL-10 продуцируется макрофагами под воздействием, как экзогенных, так и эндогенных факторов таких как: эндотоксины, катехоламины и др. Основные эффекты данный цитокин реализует через рецепторный комплекс, который экспрессируется на поверхности многих клеток [41, 78, 79, 80]. IL-10 ингибирует синтез цитокинов Т-хелперов (Тх1), хемокинов, агезионных молекул, подавляет синтез моноцитарно/макрофагальных TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, интерлейкин-12.Он является защитным для эндотелия сосудов, поскольку он способен снижать эффекты ангиотензина II, который активирован продуктами оксидативного стресса, и проявлять восстановительную активность синтазы оксида азота, которая подавлена индукторами эндотелиальной дисфункции [41, 77, 78, 79, 80, 124, 126, 128]. Относительно высокие цифры IL-10 ассоциируются с более благоприятным течением ИБС, снижением риска смерти или повторного инфаркта миокарда, в то время как его дефицит может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки [71]. В доступных отечественных и зарубежных работах не найдены данные о роли IL-10 в развитии и течении сахарного диабетом в сочетании с различными осложнениями заболевания.

Анализ данных литературы дает возможность убедиться в том, что особенности клинических проявлений, механизмы поражения сердца у больных сахарным диабетом 1 типа с участием некоторых иммунологических элементов остаются малоизученными, что представляет интерес для настоящего научного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Критерии включения и дизайн исследования

В работе представлены результаты обследования 124 пациентов, проведенного в течение 2013-2018 гг. на кафедре госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин), на базе Краевой клинической больницы г. Чита в отделении эндокринологии (главный врач – В.А. Шальнев) и в поликлинических подразделениях ГУЗ «КМЦ г. Читы». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, протокол № 58 от 20.12.2013 г. У всех лиц, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

Пациенты с диагнозом сахарный диабет 1 типа и стажем заболевания от 3-х лет.

Критерии исключения из исследования:

1. сахарный диабет 2 типа;
2. другие специфические типы сахарного диабета;
3. наличие острых диабетических осложнений в течение 2-х месяцев до начала исследования;
4. врожденные и приобретенные пороки сердца;
5. эндокардиты, миокардиты и перикардиты различной этиологии;
6. дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
7. нарушения ритма сердца в анамнезе;
8. сопутствующий диагноз ИБС;
9. артериальная гипертензия;
10. полинейропатия недиабетического генеза;

11. прием препаратов, влияющих на сердечный ритм;

12. заболевания соединительной ткани;

13. острые нарушения мозгового кровообращения;

14. хроническая болезнь почек СЗБ-5 ст.;

15. хроническая печеночная недостаточность;

16. злокачественные заболевания;

17. болезни крови и анемии различного генеза;

18. хроническая обструктивная болезнь легких со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности;

19. бронхиальная астма со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности;

20. заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией;

21. сопутствующие другие эндокринные заболевания: нарушение функции щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников;

22. воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения);

23. хронический алкоголизм;

24. беременность.

Контрольная группа представлена 26 здоровыми лицами сопоставимыми по полу и возрасту и соответствующими критериям исключения основной группы.

В соответствии с приведенными критериями включения и исключения проводился отбор пациентов с сахарным диабетом 1 типа. После чего проводилось одномоментное исследование лабораторных показателей, оценка клинических данных, инструментальных обследований.

2.2. Методы исследования

Всем больным, участвующим в исследовании, проводилось общеклиническое обследование, включающее подробный сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование (измерение ЧСС, АД, измерение антропометрических данных: рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ), окружность талии,

окружность бедер, окружность плеча), комплексное лабораторное обследование: общие анализы крови, мочи, биохимические анализы крови (глюкоза, гликированный гемоглобин, мочевина, билирубин, липидный спектр, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, креатинин) инструментальное обследование: стандартная электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография с определением параметров трансмитрального кровотока [3, 4, 15].

Отдельным пациентам при наличии клинических показаний выполнялось суточное мониторирование ЭКГ.

Пациенты во всех группах на момент включения в исследование получали интенсифицированную инсулинотерапию, статины (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, рамиприл) или сартаны (лозартан, валсартан, телмисартан).

Эхокардиографическое исследование

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США) по стандартной методике. Измерения проводились в шести последовательных циклах с последующим усреднением полученных данных [5,15].

Определялись показатели:

- Размер левого предсердия (ЛП), мм;
- Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), мм.;
- Конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка по Teichgolz [15] (КСО и КДО соответственно), мл:

$КСО = 7,0/(2,4 + КСР) \times КСР^3$

$КДО = 7,0/(2,4 + КДР) \times КДР^3$;

- Рассчитывали КСО и КДО по отношению к площади поверхности тела по формулам: КСО/ППТ и КДО/ППТ, мл/м^2, где ППТ – площадь поверхности тела в

$м^2$, определяемая по формуле: 0,007184× Вес ^{0,423}× Рост ^{0,725}, где Р – рост (см), В – вес (кг) [15];

- Индексированный объем ЛП (ИОЛП), который рассчитывался по формуле: ИОЛП = объем ЛП / ППТ,

где объем ЛП определялся по методу дисков в четырехкамерной позиции, ППТ - площади поверхности тела;

- Фракция выброса (ФВ) левого желудочка, % по формуле:

ФВ = (КДО – КСО)/КДО×100%

- Толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖП и ТЗС ЛЖ, соответственно), мм;

- Индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ): ИОТС ЛЖ = 2×ТЗСд/КДР ЛЖ [15];

- Массу миокарда левого желудочка в граммах определяли по двум формулам:

- по формуле Penn-convention (PC) [15]:

ММЛЖ = 1,04×[(ТМЖПд+ТЗСд+КДР)³-КДР³]-13,6,

- по формуле рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (ASE) [15]:

ММЛЖ = 0,8 Ч (1,04 Ч [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд) 3 – (КДР) 3]) + 0.6 грамм

За верхнюю границу принимали значение у женщин 162 гр, у мужчин до 180 гр.

- Рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле:

ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ, г/м²

За верхнюю границу нормальных значений принималась величина 95 г/м² [15].

- Систолическое укорочение %:

СУ = [(КДР ЛЖ-КСР ЛЖ)/КДО] ×100%.

Определяли тип ремоделирования ЛЖ по классификации Ganau на основании ОТС ЛЖ и ИММЛЖ [15]:

• нормальная геометрия левого желудочка (НГЛЖ): нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,42;

• концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ): нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ более 0,42;

• концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ): увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ более 0,42;

• эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГЛЖ): увеличение ИММЛЖ при ОТС ЛЖ менее 0,42.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при исследовании трансмитрального кровотока с помощью определения скоростных показателей кровотока с расчетом градиента давления между полостью ЛЖ и полостью ЛП (на основании уравнения Бернулли) и в режиме непрерывно-волнового допплера из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стробируемого) объема на уровне концов створок митрального клапана [17].

Определялись следующие величины:

- максимальная скорость потока быстрого наполнения (E), м/с;
- максимальная скорость потока атриального наполнения (A), м/с;
- отношение E/A, усл. ед.;
- время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTe), (фаза медленного наполнения - ФМН), мс.;
- время изоволюметрического расслабления (IVRT, ВИВР): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс [17].

Кроме определения значений отдельных параметров трансмитрального потока проводилось определение типа спектра потока.

Для этого использовались следующие критерии:

- нормальный тип: E/A = 1,0 – 2,0; ВИВР ЛЖ = 50 –60 мс; ФМН ЛЖ > 170 мс;
- гипертрофический тип: E/A< 1,0; ВИВР ЛЖ > 60 мс; ФМН < 170 мс;
- псевдонормальный тип: E/A = 1,0 – 2,0; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН → 0;
- декомпенсированный тип: E/A > 2,0; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН → 0 [15].

У всех пациентов проводилась тканевая импульсноволновая допплерография фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца с целью диагностики локальной диастолической функции миокарда. Тканевая миокардиальная допплер-эхокардиография может быть использована для оценки как региональной, так и глобальной функции ЛЖ. Измеряя скорость движения различных сегментов миокарда, можно получить представление о региональной сократимости, а измеряя амплитуду и скорость перемещения митрального кольца - о глобальной (продольной) функции ЛЖ.

При работе в импульсно-волновом режиме тканевой допплерографии использовали контрольный объем размером 6-8 мм, располагая его в центре исследуемого региона миокарда максимально параллельно ультразвуковому лучу, подобрав адекватный скоростной диапазон (обычно 20-21 см/с). Регистрацию проводили в нескольких последовательных циклах при спокойном дыхании пациента или во время короткой задержки дыхания для минимизации физиологических колебаний скоростей миокарда.

Допплерограмма движений миокарда состоит из трех пиков: систолического и двух диастолических, противоположно направленных. Систолический пик (Sm), направленный выше изолинии, два диастолических (Em и Am), направленных ниже изолинии.

Проводилось измерение следующих скоростей движения миокарда:

1. Максимальной скорости движения в систолу (Sm);
2. Максимальной отрицательной скорости движения в раннюю диастолу (Em);
3. Максимальной скорости движения в позднюю диастолу в момент предсердной систолы (Am).

Метод иммуноферментного определения цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α)

Исследования выполнялись в лаборатории биохимии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

При исследовании использовали наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α в сыворотке крови. Наборы предназначены для количественного определения указанных цитокинов в биологических жидкостях и культуральных средах, в т.ч. в сыворотке крови. Исследование данных цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа набором реагентов фирмы «Вектор-Бест», Россия г. Новосибирск.

2.3 Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Проводилось вычисление критерия Крускала-Уоллиса для количественных признаков при сравнении трех и более групп, при выявлении различий проводили попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25;75]. Качественные признаки в группах анализировались при помощи критерия хи-квадрат ($\chi 2$), при необходимости с поправкой Йейтса на непрерывность для четерехпольных таблиц, в случае значений ожидаемого признака менее 5 применяли точный двусторонний критерий Фишера [6, 18]. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Для выявления зависимости между изучаемыми факторами и развитием кардиомиопатии использовали метод бинарной логистической регрессии, с построением прогностической модели при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics 21.0. Применяли методы пошагового включения и исключения признаков. Для каждого прогнозируемого события использовали различные наборы потенциальных предикторов на входе. Точность прогноза рассчитывали определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата. [18].

2.4 Клиническая характеристика больных

Было обследовано 124 пациента с диагнозом сахарный диабет 1 тип, из них 60 - женщин (48,4%) и 64 – мужчины (51,6%).

Диагноз СД 1 типа подтверждался данными анамнеза, определением уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина крови с использованием диагностических критериев сахарного диабета (ВОЗ, 1999–2013) [3,4]. Распределение по возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания, Me [25;75]

	Контроль n=26	1 группа - больные СД 1 типа (стаж до 5 лет) n=22	2 группа - больные СД 1 типа (стаж от 5 до 10 лет) n=66	3 группа - больные СД 1 типа (стаж более 10 лет) n=36	P
Возраст	34 [24,5;40]	29 [25;33]	31,5 [23,0;40]	32 [26,5;40]	p=0,348
HbA1c	5,1 [4,85;5,5]	8,5 [7,7;10]*	8,5 [7,8;10]**	9 [8,1;10]***	p=0,0001

Примечание: *- p< 0,05 при сравнении групп контроль и стаж до 5 лет; **- p< 0,05 при сравнении групп контроль со стажем 5-10 лет; *** - p< 0,05 при сравнении групп контроль со стажем более 10 лет.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, средний возраст пациентов не различался в группах исследования и контроля. Уровень гликированного гемоглобина был не в целевом диапазоне во всех группах, и не имел статистически значимой разницы в группах больных.

Следующим этапом были проанализированы возможные диабетические осложнения: всем пациентам было проведено обследование на наличие или отсутствие МАУ, осмотр глазного дна офтальмологом, и обследование неврологического статуса пациента на выявление диабетической нейропатии.

Стадии диабетической ретинопатии (ДР), выявляемые у пациентов [3,4]:

1. Непролиферативная: микроаневризмы, мелкие интраретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги. Диабетический макулярный отек (ДМО).

2. Препролиферативная: присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интраретинальные микрососудистые аномалии крупные ретинальные геморрагии. ДМО.

3. Пролиферативная: неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации. ДМО.

4. Терминальная: неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубеозной глаукомы, образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки. ДМО.

Стадии диабетической ретинопатии, выявленной в нашем исследовании приведены в таблице 4.

Таблица 4

Диабетические осложнения в группах больных в зависимости от стажа

Диабетические осложнения	1 группа - больные СД 1 типа (стаж до 5 лет) n=22	2 группа -больные СД 1 типа (стаж от 5 до 10 лет) n=66	3 группа - больные СД 1 типа (стаж более 10 лет) n=36	p
1	2	3	4	5
ХБП С1-3а А2, чел, %	-	20 (30,3%)	18 (50%)	0,049
ДР, 1 ст,	-	5 (7,6%)	23 (63,9%)	0,001
ДР, 2 ст	-	-	6 (16,7%)	-
ДР, 3 ст	-	-	-	-
ДР, термина-льная глаукома %	-	-	-	-

Диабетические осложнения	1 группа - больные СД 1 типа (стаж до 5 лет) n=22	2 группа -больные СД 1 типа (стаж от 5 до 10 лет) n=66	3 группа - больные СД 1 типа (стаж более 10 лет) n=36	p
ДПН, сенсо-моторная форма, %	4 (18,2%)	36 (54,5%)	36 (100%)	
ДПН, кардиоваскулярная форма, %	-	27 (40,9%)	32 (88,9%)	0,001

Примечание: p - значимость отличий между всеми группами

Стадии хронической болезни почек (ХБП) у больных СД: на основании определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73 м^2) [3,4]:

С1 - > 90 высокая и оптимальная

С2 - 60 – 89 незначительно сниженная

С3а - 45 – 59 умеренно сниженная

С3б - 30 – 44 существенно сниженная

С4 - 15 – 29 резко сниженная

С5 - < 15 терминальная почечная недостаточность

Классификация ХБП по уровню альбуминурии [3,4]:

А1 <3 мг/ммоль <30 мг/г <30 мг/2 часа - Норма или незначительно повышена

А2 3-30 мг/ммоль 30 – 300 мг/г 30 – 300 мг/24 часа - Умеренно повышена

А3 >30 мг/ммоль >300 мг/г >300 мг/24 часа - Значительно повышена

Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин, *включая нефротический синдром (экскреция альбумина >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль]).

Стадии ХБП в нашем исследовании также приведены в таблице 4.

При диагностике нейропатии у больных с СД 1 типа определялись следующие формы нарушения чувствительности [3,4]:

- Сенсорная: вибрационная (выявляется с помощью градуированного камертона (128 Гц.) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости); температурная (касанием теплым / холодным предметом); болевая (покалывание

неврологической иглой); тактильная (касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца); проприоцептивная (пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами).

- Моторная: мышечная слабость, мышечная атрофия определение сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного) с помощью неврологического молоточка.
- Автономная (вегетативная): гастроинтестинальная форма клинически проявляется (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота); урогенитальная форма клинически проявляется (отсутствие позывов к мочеиспусканию, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция); нераспознаваемая гипогликемия клинически проявляется (больной не чувствует проявлений гипогликемии) и кардиоваскулярная форма.

Для диагностики автономной (вегетативной) диабетической кардиоваскулярной нейропатии пациентам проводились обязательные тесты, в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3, 4, 63, 70, 90].

Проводились тесты: ортостатическая проба (тест Шелонга - снижение систолического АД ≥ 30 мм. рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное); изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (6 в минуту) - разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее (норма >15); проба Вальсальвы – отсутствие увеличения ЧСС при натуживании более чем на 10 уд/мин.; дополнительные: холтеровское мониторирование ЭКГ – разница между макс и мин ЧСС в течение суток ≤ 14 уд/мин.; ЭКГ в пробе Вальсальвы – отношение макс. RR к мин. RR ≤ 1,2. Диагноз автономной диабетической кардиоваскулярной нейропатии выставлялся при наличии 3 положительных проб [3, 4].

На основании вышеуказанных тестов у 59 обследованных нами больных с СД 1 типа (47,6%) установлена автономная (вегетативная) диабетическая

кардиоваскулярная нейропатия (табл. 4). Из таблицы следует, что данное осложнение встречалось у 40,9% больных со стажем СД более 5 лет, и еще чаще – в 88,9% у больных с СД длительностью более 10.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

3.1 Эхокардиографические параметры левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией

На основании вышеперечисленных критериев в нашем исследовании выделена группа больных с кардиомиопатией в количестве 34 человека (27,4%),с учетом критериев исключения.

Согласно клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ (2019г.) оценивают симптомы и признаки типичные для сердечной недостаточности: [60].

Симптомы

Типичные

- Одышка
- Ортопноэ
- Ночные приступы сердечной астмы
- Плохая переносимость физической нагрузки
- Утомляемость, усталость, увеличение времени (восстановления после прекращения нагрузки)
- Отек лодыжек

Менее типичные

- Ночной кашель
- Свистящее дыхание
- Увеличение веса (>2 кг/нед.)
- Потеря веса (при выраженной сердечной недостаточности)
- Чувство переполнения в животе
- Потеря аппетита
- Спутанность сознания (особенно у пожилых)
- Депрессия
- Сердцебиение

- Обмороки

Признаки

Специфичные

- Набухание шейных вен
- Гепатоюгулярный рефлюкс
- Третий тон сердца (ритм галопа)
- Смещение верхушечного толчка влево
- Систолический шум

Менее специфичные

- Периферические отеки (лодыжек, крестца, мошонки)
- Хрипы в легких (крепитация)
- Притупление в нижних отделах легких (плевральный выпот)
- Тахикардия
- Нерегулярный пульс
- Тахипноэ (>16 дыхательных движений/мин.)
- Увеличение печени
- Асцит
- Кахексия

Таблица 5

Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией

Симптомы и признаки	Пациенты с кардиомиопатией n=34	Пациенты без кардиомиопатии n=90	p
Сердцебиение	94,1%	10%	<0,001
Одышка	35,3%	3,3%	<0,001
Слабость	70,6%	12,2%	<0,001
Плохая переносимость физической нагрузки	100%	5,5%	<0,001
Тахикардия	100%	27,8%	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость отличий между группами

Специфических признаков сердечной недостаточности не определялось в обеих группах больных.

Методы диагностики кардиомиопатии являются ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, позитронно-эмисионная томография и коронароангиография. При проведении ЭкоКГ оценивают структурные и функциональные изменений в виде гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка оцениваемых с помощью трансмитрального кровотока.

Так, по результатам эхокардиографии с исследованием параметров трансмитрального кровотока нарушение диастолической функции левого желудочка было выявлено у 27,4% больных СД 1 типа (34 человека). Пациенты с ДДЛЖ имели клинические проявления кардиомиопатии, такие как: одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца, повышенная утомляемость, слабость. Преимущественно это были больные со стажем заболевания СД более 5 лет. Наибольшее количество пациентов было в группе со стажем сахарного диабета более 10 лет. Показатели распространенности кардиомиопатии в нашем исследовании приведены в таблице 6.

Таблица 6

Распространенность кардиомиопатии в зависимости от стажа сахарного диабета, Me [25;75]

	1 группа - больные СД 1 типа (стаж до 5 лет) n=22	2 группа - больные СД 1 типа (стаж от 5 до 10 лет) n=66	3 группа - больные СД 1 типа (стаж более 10 лет) n=36	p
Пациенты с кардиомиопатией, n=34	-	10	24	<0,001
Пациенты без кардиомиопатии, n=90	22	56	12	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость отличий.

После того, как все пациенты СД 1 типа были разделены на группы в зависимости от наличия кардиомиопатии (КМП), нами были изучены клинические, электрокардиографические особенности и частота осложнений в указанных группах больных. Средний возраст пациентов в 1 группе (пациенты с КМП) составил 32 [26,5;40] года, во 2 группе (больные СД без КМП) 31 год [27;40], в группе контроля 32 [25;41] год (p=0,15).

При электрокардиографическом исследовании у пациентов с кардиомиопатией выявлены синусовая тахикардия в 100% случаев, синдром ранней реполяризации желудочков в 94,4% и признаки гипертрофии левого желудочка в 83,3% (табл. 7).

Таблица 7

Данные электрокардиографического обследования
больных сахарным диабетом в зависимости от наличия кардиомиопатии

Данные ЭКГ	Пациенты с кардиомиопатией, (n=34)	Пациенты без кардиомиопатии, (n=90)	P
Синусовая тахикардия	100% (34)	27,8% (25)	<0,001
Признаки гипертрофии левого желудочка	83,3 % (28)	0 % (0)	<0,001
Синдром ранней реполяризации	94,4 % (32)	41,1 % (37)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость отличий между группами

Как видно из таблицы 8, группы пациентов с сахарным диабетом с кардиомиопатией и без нее, были сопоставимы по возрасту и полу и не различались по частоте таких осложнений сахарного диабета как диабетическая ангиоретинопатия, нефропатия и полинейропатия. Лишь уровень гликированного гемоглобина был выше в группе больных с кардиомиопатией.

Таблица 8

Клиническая характеристика больных кардиомиопатией

Группы/ Показатели	Контроль (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом		p
		с КМП (n=34)	без КМП (n=90)	
Возраст, лет	34 [24,5;40]	32,0 [26,5;40]	31,0 [27;40]	p=0,15
Численность мужчин (%)	12 (46%)	13 (38%)	37 (41%)	p>0,05
Гликированный гемоглобин, HbA_1c (%)	5,1 [4,85;5,5]	7,1 [6,8; 7,2]	7,0 [6,8; 7,1]	p=0,03; p_1<0,05
Диабетическая ангиоретинопатия (%)	-	42%	45%	p>0,05
Диабетическая нефропатия (%)	-	54%	55%	p>0,05
Диабетическая полинейропатия (%)	-	75%	76%	p>0,05
Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (%)	-	100%	28%	p<0,001

Примечание: n – количество обследованных лиц; p – значимость различий между всеми группами, p1- значимость различий по сравнению с контрольной группой,

В настоящее время нарушения кардиогемодинамических параметров у пациентов с сахарным диабетом 1 типа недостаточно изучены, поскольку большинство исследований посвящено проблемам поражения сердечно-сосудистой системы, возникающего при сахарном диабете 2 типа. В связи с этим выявление таких нарушений, их изучение при СД 1 типа представляют большой интерес для ранней диагностики и назначения своевременной медикаментозной коррекции.

Основным неинвазивным методом диагностики, позволяющим выявить морфо-функциональные изменения миокарда является эхокардиографическое исследование сердца [15].

Для изучения кардиогемодинамики нами было проведено эхокардиографическое исследование по стандартной методике на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9». Измерения проводились в шести

последовательных циклах с последующим усреднением полученных данных. У каждого обследуемого определялся комплекс эхокардиографических параметров: размеры правого желудочка (ПЖ), конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка, вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка, ударный объем левого желудочка, систолическое укорочение, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу, масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка [15, 39, 63, 70, 90].

Для изучения диастолической функции левого желудочка изучали параметры трансмитрального кровотока: А - скорость потока атриального наполнения, см/с; Е - скорость потока быстрого наполнения, см/с; Е/А – отношение скоростей потоков быстрого и атриального наполнения, ед; DT_E - время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, мс; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка, мс.

При проведении ЭхоКГ исследования (табл. 9) у больных сахарным диабетом установлено увеличение размеров правого желудочка на 5,3% (p=0,003), толщины межжелудочковой перегородки на 10% (p=0,001), задней стенки левого желудочка на 5,6% (p=0,001), конечного систолического размера левого желудочка на 19,4% (p=0,006), при одновременном уменьшении конечного систолического объема левого желудочка на 20% (p=0,03) по сравнению с контрольной группой [63, 70, 90].

В группе пациентов с сахарным диабетом наблюдалась более низкая фракция выброса на 4,2% (p=0,01) и более высокие показатели массы миокарда 7,4% и индекса массы миокарда ЛЖ на 10,1% (p=0,002).

Показатели структуры левого предсердия, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, ударного объема и систолического укорочения не имели статистически значимой разницы по сравнению с контролем.

Таблица 9

Показатели ЭхоКГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и здоровых лиц

Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 Типа (n=124)	Уровень достоверности различий между группами
ЛП, мм	31,0 [29,0; 33,0]	31,0 [28,0; 33,0]	н/д
ПЖ, мм	22,8 [22,1; 23,8]	24,0 [24,0; 26,5]	P=0,003
КДР ЛЖ, мм	47,0 [43,5; 49,5]	46,0 [44,0; 47,5]	н/д
КСР ЛЖ, мм	31,0 [30,0; 32,0]	37,0 [28,0; 41,0]	P=0,006
КДО ЛЖ, мл	98,5 [83,0; 113,5]	94,0 [80; 104]	н/д
КСО ЛЖ, мл	37,5 [34,5; 41,0]	30,0 [24,0; 36,5]	P=0,001
ИОЛП, млмл/м^2	21,4 [16,9; 25,7]	29,3[25,7; 33,4]	P=0,001
УО, мл	65,5[50,0; 79,5]	63,0 [55,0; 69,0]	н/д
СУ, %	41,5 [40,0; 44,0]	39,0 [36,0; 41,0]	н/д
МЖП, мм	9,0 [8,5;9,0]	10,0 [9,0; 10,5]	P=0,01
ЗСЛЖ ЛЖ, мм	9,0 [8,5;9,5]	9,5 [8,5; 10,5]	P=0,05
ФВ, %	72,0 [70,0; 75,0]	69,0 [65,0; 71,0]	P=0,01
ТР, см/с	225 [211; 239]	292[280; 304]	P=0,001
ММ ЛЖ, г	135,0 [120,0; 141,0]	145,0 [131,0; 159,0]	P=0,03
ИММ ЛЖ, г/ м^2	79,5 [74,0; 86,0]	87,5 [83,0; 94,0]	P=0,002

Примечание: н/д – не достоверно.

Показатели структуры левого предсердия, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, ударного объема и систолического укорочения не имели статистически значимой разницы по сравнению с контролем.

У пациентов с сахарным диабетом отмечалось увеличение индексированного объема левого предсердия, по сравнению с контролем, а также более высокая скорость трикуспидальной регургитации, что может быть дополнительным признаком наличия диастолической дисфункции у данной категории больных.

При сравнении изученных показателей в группах пациентов с СД, выделенных в зависимости от стажа заболевания, нами было выявлено (табл. 10), что значения размеров левого предсердия, правого желудочка, межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, конечного диастолического размера левого желудочка, конечного диастолического объема левого желудочка, конечного систолического объема левого желудочка, ударного объема, систолического укорочения, фракции выброса левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка не имели достоверных различий в группах.

Наибольшее значение КДР ЛЖ было зафиксировано в подгруппе больных сахарным диабетом со стажем заболевания свыше 10 лет и превышало контрольные значения на 27,4%, а значение в группе со стажем диабета менее 5 лет - на 14,5%. Показатель КСР ЛЖ у больных со стажем от 5 до 10 лет превышал контрольные значения на 19,4%.

Параметры ММЛЖ были максимальными у больных с длительным (более 10 лет) стажем сахарного диабета, и превышали контрольные значения на 9,1%, значение при стаже до 5 лет на 7,5%, а при стаже от 5 до 10 лет на 6,7%.

Параметры индексированного объема левого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации прогрессивно нарастали у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от стажа заболевания (табл. 10).

Таблица 10

Показатели ЭхоКГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стажа заболевания Me [25;75]

Группы/ показатели	Контроль n=26	больные СД 1 типа			Уровень достоверности различий между группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		стаж до 5 лет n=22	стаж от 5 до 10 лет n=66	стаж более 10 лет n=36	
Стаж		5 [5;5]	7,5 [6;8]	14,0 [12,0;16,6]	p=0,0000
ЛП, мм	31,0 [29,0;33,0]	31,0 [28,0;32,0]	31,0 [28,0;33,0]	31,0 [30,0;34,0]	p=0,564

Группы/ показатели	Контроль n=26	больные СД 1 типа			Уровень достоверности различий между группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		стаж до 5 лет n=22	стаж от 5 до 10 лет n=66	стаж более 10 лет n=36	
ПЖ, мм	22,8 [22,1;23,8]	24,0* [23,0;25,0]	25,0 * [23,0;26,0]	24,0 [23,0;26,0]	p=0,002
МЖП, мм	9,0 [8,5; 9,0]	8,0 [8,0;10,0]	9,0 [8,0;10,0]	9,0 [8,0;10,5]	p=0,418
ЗСЛЖ, мм	9,0 [8,5;9,5]	9,0 [8,0;10,0]	9,0 [8,0;10,0]	9,0 [8,0;10,0]	p=0,750
КДР ЛЖ, мм	47,0 [43,5;49,5]	44,0 [42,0;47,0]	47,0 [44,0;49,0]	44,0 [42,0;47,0]	p=0,413
КСР ЛЖ, мм	31,0 [30,0;32,0]	34,5* [28,0;40,0]	37,0 [28,0;39,0]	39,5* # [31,0;51,0]	p=0,022
КДО ЛЖ, мл	98,5 [83,0;113,5]	89,5 [78,0;101,0]	98,5 [82,0;106,0]	89,5 [80,0;102,0]	p=0,390
КСО ЛЖ, мл	37,5 [34,5;41,0]	29,0 * [24,0;36,0]	30,0 * [26,0;42,0]	31,0 * [21,5;34,0]	p=0,011
ИОЛП,мл/м^2	21,4 [16,9;25,7]	22,6 [18,5;28,7]	28,4 [25,8;30,2] *	29,4 [26,7;33,4]*#	p=0,001
УО, мл	65,5 [50,0;79,5]	61,0 [55,0;69,0]	65,0 [55,0;70,0]	63,0 [55,0;68,0]	p=0,814
СУ,%	41,5 [40,0;44,0]	39,0 * [37,0;41,0]	39,0* [35,0;41,0]	39,5 [35,5;42,5]	p=0,056
ФВ,%	72,0 [70,0;75,0]	70,0* [67,0;71,0]	71,0 [66,0;74,0]	68,5 * [63,0;72,0]	p=0,062
ТР,см/с	225[211;239]	228 [216;242]	256 [224;273] *	291 [280;305] *#	p=0,001
ММЛЖ,г	135,0 [120,0;141,0]	137,0* [118,0;153,1]	138,0* [125,0; 158,8]	147,3* [124,5;164,5]	p=0,05
ИММЛЖ	79,5 [74,0;86,0]	87,0 * [88,0;89,0]	87,5 * [83,7;95,0]	87,0 * [82,0;95,0]	p=0,038

Примечание: *- достоверность различий при сравнении группы с контролем; # достоверность различий при сравнении группы с группой больных со стажем 5-10 лет.

Следующим этапом были проанализированы параметры гемодинамики у пациентов с диабетической автономной кардиоваскускулярной нейропатией (КДАН) (табл. 11).

Установлено, что у больных КДАН выявлено большее значение показателя КСР ЛЖ на 19,3% по сравнению с контрольной группой и на 8,8%, по сравнению с группой без КДАН.

Наличие КДАН характеризовалась более низкой фракцией выброса на 4,2% по сравнению с когортой здоровых лиц. Масса миокарда левого желудочка у больных КДАН превышала контрольные значения на 4,8%, а индекс массы миокарда левого желудочка на 10,1% ($p<0,01$).

Влияние КДАН на ряд структурных показателей миокарда (ЛП, ПЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, МЖП, ЗСЛЖ) и функциональные показатели (УО, СУ) обнаружено не было.

Тем не менее, параметры индексированного объема левого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации у пациентов с КДАН превышали таковые у больных, не имеющих этого осложнения (табл. 11).

Таблица 11

Показатели ЭхоКГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия автономной кардиоваскулярной нейропатии

Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (n=124)		Уровень достоверности различий между всеми группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		Пациенты без КДАН (n=65)	Пациенты с КДАН (n=59)	
ЛП, мм	31,0 [29,0;33,0]	31,0 [28,0; 33,0]	31,0 [30,0;33,0]	н/д
ПЖ, мм	22,8 [22,1;23,8]	24,0 [23,0; 26,0]	24,5 [23,0;26,0]	н/д
КДР ЛЖ, мм	47,0 [43,5;49,5]	46,0 [43,0; 48,0]	45,0 [42,0; 47,0]	н/д
КСР ЛЖ, мм	31,0 [30,0;32,0]	34,0 [28,0; 38,0]	37,0 [30,0; 44,0] $p_1<0,05$	P<0,002
КДО ЛЖ, мл	98,5 [83,0;113,5]	97,0 [82,0; 107,0]	88,0 [80,0;107,0]	н/д
КСО ЛЖ, мл	37,5 [34,5;41,0]	30,0 [25,0; 37,0]	32,0 [25,0;38,0]	н/д
УО ЛЖ, мл	65,5 [50,0;79,5]	64,0[52,0; 72,0]	65,0 [55,0;68,0]	н/д
		Пациенты без КДАН (n=65)	Пациенты с КДАН (n=59)	
СУ, %	41,5 [40,0;44,0]	39,5 [36,0; 41,0]	39,5 [36,0;41,5]	н/д
МЖП, мм	9,0	9,0	9,0	н/д

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (n=124)		Уровень достоверности различий между всеми группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		Пациенты без КДАН (n=65)	Пациенты с КДАН (n=59)	
	[8,5; 9,0]	[8,5,0; 10,0]	[8,5;10,5]	
ЗСЛЖ ЛЖ, мм	9,0 [8,5;9,5]	9,0 [8,0;9,5]	9,5 [8,0;10,0]	н/д
ФВ, %	72,0 [70,0;75,0]	71,0 [67,0;73,0]	69,0 [63,0;71,5] $p_1<0,01$	P=0,012
ММЛЖ, г	135,0 [120,0;141,0]	137,0 [120,0;156,0]	141,5 [124,5;161,0] $p_1<0,05$	P=0,03
ИММЛЖ, г/м^2	79,5 [74,0;86,0]	87,0 [82,5;94,0]	87,5 [84,0;93,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,05$	P=0,01

Примечание: p_1 – уровень значимости различий между группами при сравнении с контролем; p_2 – уровень значимости различия между группами с сахарным диабетом с наличием и отсутствием КДАН.

При анализе тех же показателей в подгруппах больных сахарным диабетом с КМП и без данного заболевания КСР ЛЖ был максимальным при наличии кардиомиопатии и превышал контрольные значения на 25,8%, а значения в группе без кардиомиопатии на 11,4% (табл. 12). Наличие кардиомиопатии приводило к увеличению массы миокарда ЛЖ на 5,8% по сравнению с больными СД без данного осложнения и на 7,8% по сравнению со здоровыми лицами. Факт выявления кардиомиопатии не оказывал влияние на размеры левого предсердия, ПЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, УО, СУ, МЖП, ЗСЛЖ, ФВ и ИММЛЖ.

Показатели индексированного объема левого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации у пациентов с КМП превышали параметры больных без КМП (табл. 12).

Таблица 12

Показатели ЭхоКГ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия кардиомиопатии (Me [25;75])

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (n=124)		Достоверность различий между всеми группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		Пациенты без КМП (n=90)	Пациенты с КМП (n=34)	
ЛП, мм	31,0 [29,0;33,0]	31,0 [28,0; 32,0]	31,0 [30,0;34,0]	н/д
ПЖ, мм	22,8 [22,1;23,8]	24,0 [23,0; 25,5]	24,5 [23,0; 26,0]	P=0,011
КДР ЛЖ, мм	47,0 [43,5;49,5]	45,0 [43,0; 48,0]	44,0 [42,0; 46,5]	н/д
КСР ЛЖ, мм	31,0 [30,0;32,0]	35,0 [28,0; 39,0]	39,0 [31,0; 46,0] p_1<0,05	P=0,004
КДО ЛЖ, мл	98,5 [83,0;113,5]	96,5 [80,0; 104,0]	82,5 [80,0;103,0]	н/д
КСО ЛЖ, мл	37,5 [34,5;41,0]	29,5 [25,0; 38,0]	31,0 [24,5;37,0]	н/д
ИОЛП мл/м^2	21,4 [16,9; 25,7]	22,5 [18,4;27,7]	28,1 [25,6;34,2]	P=0,024
УО ЛЖ, мл	65,5 [50,0;79,5]	63,0 [55,0; 69,5]	64,0 [55,0;69,0]	н/д
СУ, %	41,5 [40,0;44,0]	39,0 [36,0; 41,0]	39,5 [35,5;42,0]	н/д
МЖП, мм	9,0 [8,5;9,0]	8,0 [8,0; 10,0]	9,0 [8,5;10,5]	н/д
ЗСЛЖ ЛЖ, мм	9,0 [8,5;9,5]	9,0 [8,0; 10,0]	10,0 [8,0; 10,5]	н/д
ФВ, %	72,0 [70,0;75,0]	70,0 [66,5; 72,5]	69,0 [63,5; 73,0] p1<0,01	P=0,022
ТР, см/с	225 [211; 239]	227[215; 244]	291 [278; 304]	P<0,002
ММЛЖ, г	135,0 [120,0;141,0]	137,5 [120,5;155,5]	145,5 [125,0;162,5] p1<0,05	P=0,04
ИММЛ, г/м^2	79,5 [74,0;86,0]	87 [82,0;95,0]	87,5 [84,5;93,0] p1<0,001 p2<0,05	P=0,001

Примечание: p_1 – уровень значимости различий между группами при сравнении с контролем; p_2 – уровень значимости различия между группами с сахарным диабетом с наличием и отсутствием КМП.

3.2 Особенности ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией

В развитии сердечной недостаточности большое внимание уделяется изменениям геометрической формы левого желудочка – «ремоделированию миокарда» [15].

На основании таких показателей как ИММ ЛЖ и относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) принято выделять 4 типа геометрии: концентрическая гипертрофия (КГ) - увеличение ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ более 0,42; концентрическое ремоделирование (КР) - увеличение ОТСЛЖ более 0,42 при нормальном ИММ ЛЖ; эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) – увеличение ИММЛЖ при ОТСЛЖ менее 0,42, нормальная геометрия (НГ) – нормальные величины ИММЛЖ и ОТСЛЖ менее 0,42.

Нами были получены следующие результаты: у больных с КДАН преобладает нормальная геометрия левого желудочка – 64%, концентрическое ремоделирование встречается реже, чем в группе без КДАН – 5% по сравнению с 14% (рис. 1).

Концентрическая и эксцентрическая типы гипертрофии у больных с КДАН встречались значительно чаще, чем у пациентов без КДАН. У больных сахарным диабетом 1 типа без КДАН изменений геометрии по типу концентрической гипертрофии нами не выявлено.

При изучении архитектоники левого желудочка у больных в зависимости от наличия кардиомиопатии нами установлено, что нормальный тип ремоделирования встречался в 38% случаев по сравнению 86% при отсутствии КМП (рис. 2).

Рисунок 1. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных без КДАН и с КДАН.

Отмечалось увеличение частоты случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии до 24% и 29%, соответственно. У 9% больных с КМП выявлено концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка.

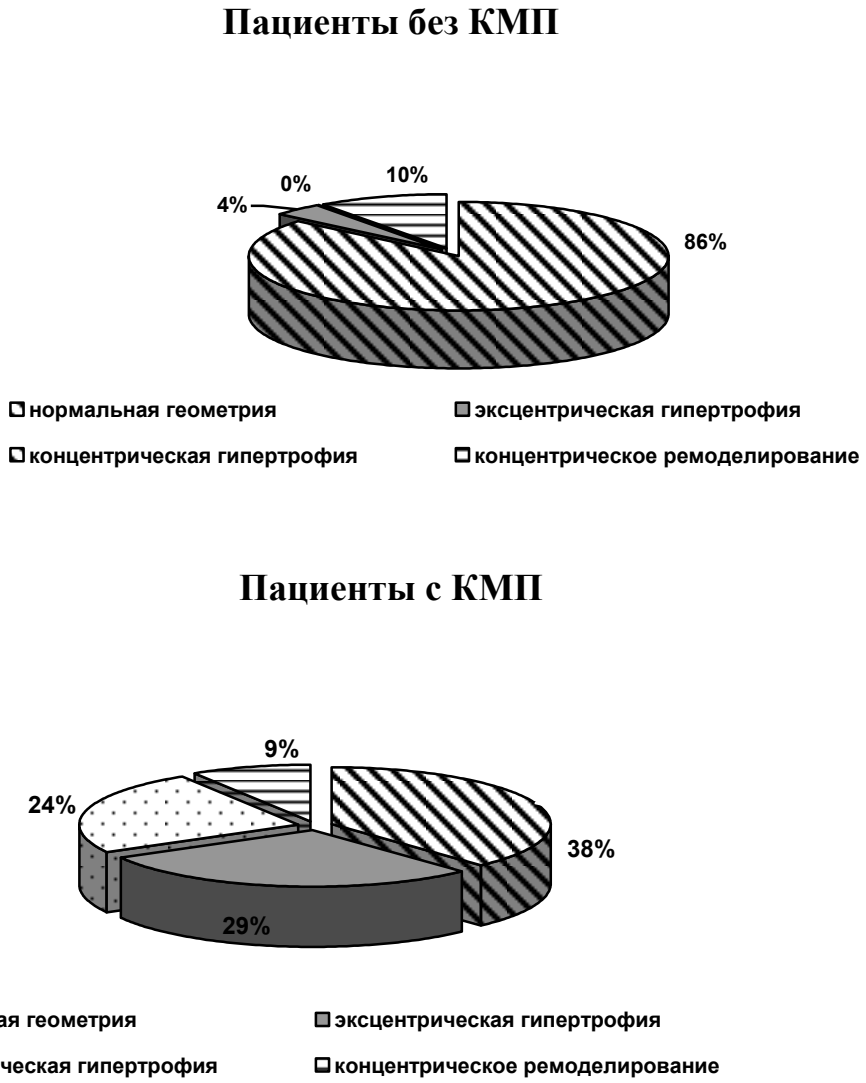

Рисунок 2. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных без КМП и с КМП.

Как уже говорилось в предыдущей главе, в нашем исследовании у 34 больных СД 1 типа (27,4%) была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка. У пациентов этой группы имелись клинические проявления кардиомиопатии, такие как: одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца, повышенная утомляемость, слабость, ортопноэ. Параметры трансмитрального кровотока у больных СД 1 типа в зависимости от наличия КМП приведены в таблице 13.

Анализ показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов СД 1 типа без КМП показал увеличение скорости потока атриального наполнения (А) на 11,5% и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) – на 21,2%, по сравнению с контролем (табл. 13).

Таблица 13

Показатели трансмитрального кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия кардиомиопатии Me [25;75]

Показатель	Контроль (n=26)	Пациенты без КМП (n=90)	Пациенты с КМП (n=34)
E, см/с	76,0 [69,5;86,6]	78,8 [68,4;85,3]	66,4 [63,0;76,5] p_1<0,001 p_2<0,001
A, см/с	59,8 [50,5;68,3]	66,7 [59,8;68,3] p_1<0,001	68,2 [60,9;72,3] p_1<0,001
E/A, ед	1,27 [1,08;1,53]	1,18 [0,85,1,37]	0,97 [0,78;1,25] p_1<0,001 p_2<0,001
DT_E, мс	174 [170; 192]	178 [1346;218]	212 [159;239] p_1<0,001 p_2<0,001
IVRT, мс	66 [60; 86]	80 [68;107] p_1<0,001	87 [73;115] p_1<0,001
Em, см/с	15,0 [14,0; 16,5]	14,0 [12,0;16,1]	11,0 [8,5;13,0] p1-2<0,001
Am, см/с	11,0 [10,5; 11,5]	13,0 [11,5;14,2]	15,0 [14,0;17,0] p1<0,001
Em/Am	1,36 [1,33; 1,43]	1,08 [1,04;1,13] p1<0,001	0,72[0,63;0,75] p1-2<0,001
E/Em	4,76 [4,90; 5,78]	5,19 [4,84;5,24] p1<0,001	6,34 [5,51;6,85] p1-2<0,001

Примечания: p_1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p_2– уровень значимости различий по сравнению с группой больных без КМП.

Как видно из таблицы 13, параметры диастолического наполнения ЛЖ в точке фиброзного кольца митрального клапана претерпевали изменения у пациентов с СД без КМП, и еще больше нарушались у пациентов с сахарным диабетом, осложненным КМП.

Выявленные изменения указывают на ранние признаки нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с СД, не имеющих клинические

проявления кардиомиопатии. У больных с КМП скорость потока быстрого наполнения (Е) была ниже, чем в контроле на 14,5%, и на 18,7%, по сравнению с 1-й группой. Скорость потока атриального наполнения превышала группу контроля на 14,9%. Отношение Е/А было снижено на 31% по сравнению с контролем, и на 21,5% - по сравнению с группой без КМП. Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTE) у пациентов с КМП превышало показатель контрольной и 1-й групп на 21,8% и 19,1%, соответственно. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ было увеличено у больных с КМП на 31,8% по сравнению с контролем и не отличалось от показателя больных без КМП (табл. 13).

Необходимо отметить, что на основании показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов без КМП были выявлены лишь два типа спектра трансмирального потока: нормальный – у 79 больных (87,8%) и гипертрофический – у 11 пациентов (12,2%). В группе больных с КМП также были установлены только два типа спектра, но значительно чаще встречался гипертрофический (64,7% – 22 больных) по сравнению с нормальным (35,3% – 12 больных). Псевдонормальный и рестриктивный типы диастолического наполнения ЛЖ в нашем исследовании не встретились.

Таким образом, наличие кардиомиопатии характеризуется преобладанием патологических типов архитектоники левого желудочка, большими размерами правого желудочка, КСР левого желудочка, большей массой миокарда левого желудочка и меньшим показателем фракции выброса. В этой группе наблюдаются более выраженные нарушения параметров диастолической функции левого желудочка с преобладанием гипертрофического типа трансмитрального кровотока. Выявление начальных нарушений диастолической функции ЛЖ у больных с СД 1 типа методом изучения трасмитрального кровотока может способствовать ранней диагностике диастолической сердечной недостаточности в доклиническую стадию кардиомиопатии.

ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ КРОВИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

При исследовании содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 1 типа (табл. 14) установлено, что концентрации IL-1β на 29,6% (p<0,001), а TNF-α на 1,1% (p=0,04) были ниже чем в группе контроля. При этом уровень IL-6 на 75,2% (p<0,001) был выше значений контрольной группы, содержание противовоспалительного цитокина IL-10 превышало их в 1,8 раза (p<0,001).

Таблица 14

Содержание цитокинов в крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и здоровых лиц Me [25;75]

Показатель	Контрольная группа (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (n=124)	Достоверность различий между группами
IL-1β, пг/мл	3,38 [2,46;3,91]	2,38 [1,85;2,93]	p<0,001
IL-6, пг/мл	2,82 [2,49;3,01]	4,94 [4,7;5,41]	p<0,001
IL-17, пг/мл	6,68 [4,84;10,1]	7,61 [5,22;10,07]	p>0,05
IL-10, пг/мл	0,86 [0,81; 0,98]	1,56 [1,01;2,2]	p<0,01
TNF-α, пг/мл	6,63 [5,64; 7,84]	6,56 [5,55;8,11]	p=0,04

Примечание: p - статистическая значимость между группами, n-количество обследованных.

При сравнительном анализе цитокинового статуса больных СД с КДАН с больными при ее отсутствии оказалось, что изменения однонаправлены, но выражены в разной степени (табл.15).

Так, содержание IL-1β в группе больных сахарным диабетом без КДАН на 34,6% было ниже по сравнению с когортой здоровых лиц (p=0,001), а в группе

обследуемых лиц с КДАН было ниже на 57,1% (p=0,001), и, при этом у пациентов с КДАН уровень данного цитокина по сравнению с группой с отсутствием данного осложнения был на 34,4% (p=0,01) меньше (табл. 15).

Таблица 15

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных, в зависимости от наличия диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии (КДАН)

Показатель	Контроль (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом		Уровень достоверности различий между всеми группами (критерий Крускала-Уоллиса)
		Без КДАН (n=65)	с КДАН (n=59)	
IL-1β, пг/мл	3,38 [2,46;3,91]	2,21 [1,69;2,77] p_1 = 0,001	1,45 [1,11; 2,13] p_1 = 0,001 p_2 = 0,01	P = 0,001
IL-6, пг/мл	2,82 [2,49;3,01]	5,13 [4,35;5,67] p_1 = 0,001	5,81 [4,89;6,4] p_1 = 0,001 p_2 = 0,01	P=0,001
IL-17, пг/мл	6,68 [4,84;10,1]	7,51 [5,16; 9,49]	7,14 [5,08; 9,51]	P = 0,31
IL-10, пг/мл	0,86 [0,81; 0,98]	1,6 [1,07; 2,23] p_1 = 0,001	1,81 [1,28; 2,5] p_1 = 0,001	P= 0,001
TNF-α, пг/мл	6,63 [5,64; 7,84]	6,82 [5,74; 8,29]	7,76 [6,57; 8,77]	P = 0,56

Примечание: n – количество обследованных лиц; p_1 - значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_2 - значимость различий по сравнению с группой пациентов с сахарным диабетом без КДАН.

Концентрация провоспалительного цитокина IL-6 у лиц с сахарным диабетом без КДАН превышала контрольные значения на 81,9% (p=0,001), а у пациентов с КДАН демонстрировала максимальные значения, превышая контрольные показатели на 106% (p=0,001), и цифры у больных СД без нее на 13,2 % (p=0,01).

Противовоспалительный цитокин IL-10 превышал показатели здоровых лиц и в 1,88 раз в 2,1 раза в группах больных сахарным диабетом без КДАН и с КДАН соответственно (p=0,001) (табл.15). Достоверных различий в его

сывороточной концентрации между группами больных СД обнаружено не было ($p>0,05$) (табл. 15).

Нами не обнаружено зависимости сывороточных концентраций IL-17 и TNF-α от наличия сахарного диабета 1 типа или КДАН ($p>0,05$) (табл.15).

Сравнительный анализ, проведенный в группах больных сахарным диабетом 1 типа, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия кардиомиопатии (выявление кардиомиопатии осуществляли на основании проведения ЭхоКГ и обнаружения структурно-функциональных нарушений и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка) показал следующее:

При оценки изменений уровня цитокинов у пациентов с кардиомиопатией были получены результаты, указывающие на усугубление молекулярных сдвигов. Так, у пациентов с сахарным диабетом без осложнения регистрировалось снижение уровня IL-1β на 18,1% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой, а в группе с диабетической кардиомиопатией – на 62,0% ($p=0,001$) (табл. 16).

Степень повышения концентрации некоторых прововоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом также зависела от наличия кардиомиопатии. При сравнении двух групп больных нами установлено, что в группе без КМП уровень IL-6 увеличился относительно контроля на 61,9% ($p=0,001$), значения IL-10 – на 68,6% ($p=0,001$), а у лиц с кардиомиопатией эти же показатели были выше контроля на 111,7% ($p=0,001$) и на 115,1% ($p=0,001$) соответственно.

Таблица 16

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных СД, в зависимости от наличия кардиомиопатии (КМП)

Показатель	Контроль (n=26)	Пациенты с сахарным диабетом		Уровень достоверности различий между всеми группами (критерий Крускала-Уоллиса)P
		Без КМП (n=90)	с КМП (n=34)	
IL-1β, пг/мл	3,39 [2,44;3,88]	2,79 [2,17;3,28] p_1 = 0,001	1,28 [0,99; 1,98] p_1 = 0,001 p_2 = 0,001	P = 0,001
IL-6, пг/мл	2,81 [2,51;3,00]	4,55 [3,82;5,01] p_1 = 0,001	5,95 [5,11;6,47] p_1 = 0,001 p_2 = 0,03	P=0,001
IL-17, пг/мл	6,67 [4,88;9,98]	7,81 [5,27; 10,34]	7,05 [5,07; 9,36]	P > 0,05
IL-10, пг/мл	0,86 [0,83; 0,99]	1,45 [0,88; 2,04] p_1 = 0,002 p_2 = 0,03	1,85 [1,34; 2,55] p_1 = 0,001	P = 0,013
TNF-α, пг/мл	6,62 [5,69; 7,81]	6,05 [5,08; 7,84]	7,96 [6,79; 8,82] p_1 = 0,03 p_2= 0,02	P = 0,02

Примечание: n – количество обследованных лиц; , p_1 - значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_2 - значимость различий по сравнению с группой пациентов с сахарным диабетом без КМП.

При этом у лиц с КМП выявлено повышение уровня IL-6 на 23,0% (p<0,05), IL-10 – на 27,6%, а TNF-α на 31,6% (p<0,05) относительно значений лиц с СД без осложнения (Таблица 16).

Следует особо отметить то, что значения TNF-α в сыворотки крови у больных сахарным диабетом при отсутствии кардиомиопатии не имели статистически значимых отличий от данных группы контроля. Исходя из этого факта увеличение концентрации TNF-α можно рассматривать в качестве специфического маркера диабетического повреждения миокарда (Таблица 16).

Кроме этого нами была зарегистрирована тенденция к увеличению содержания IL-17 в сыворотке крови изучаемых больных, но статистически

значимой разницы между группами кардиомиопатией и без нее выявлено не было (Таблица 16).

Таким образом, у пациентов с СД 1 типа без КМП и КДАН в сыворотки крови выявлено снижение концентрации IL-1β, и увеличение уровня IL-6 и IL-10. При наличие КДАН выявленные изменения имеют ту же направленность, но более выражены для значений IL-1β и IL-6. При наличии у больных СД кардиомиопатии эти изменения усугубляются и достоверная разница между группами больных наблюдается в значениях IL-1β, TNF-α (уровень последнего возрастает), уровнях IL-6 и IL-10.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

В ходе исследования нами было установлено, что не у всех больных с сахарным диабетом 1 типа обязательно развивается кардиомиопатия. Для обнаружения факторов прогноза развития КМП был применен метод бинарной логистической регрессии [6], в модель включались факторы продемонстрировавшие статистически значимые отличия при обнаружении кардимиопатии: стаж сахарного диабета (годы), наличие ДКАН, концентрации цитокинов (пг/мл): IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α.

Таблица 17

Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	P	χ2 Вальда	p-Вальда
1	B0	-2,3250	-3,008; -1,642	0,0112	6,6699	0,0107
2	Длительность сахарного диабета (лет)	0,1141	0,0489; 0,1793	0,0019	9,8137	0,0017
3	ДКАН	1,1042	0,8531; 1,3553	0,0041	7,8341	0,0036
4	IL-1β (пг/мл)	0,0918	0,0707; 0,1129	0,0062	7,6382	0,0057

Примечание: B0 – свободный член, ДКАН – при наличии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии принят равным 1, при отсутствии равен 0, концентрация IL-1β (пг/мл) в сыворотке крови.

Вклад факторов включенных в модель, составляет 67,3%, причем положительная предсказующая ценность 76%. Свободный член и коэффициент

регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития КМП представлены в таблице 17.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 16,528, $\chi 2=12,67$ для 4 степеней свободы, при уровне значимости p=0,000041, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

Итоговое уравнение вероятности развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-2.3250+0,1141x+1,1042y+0.0918z)}}$$, где p – вероятность развития кардиомиопатии, x – длительность сахарного диабета 1 типа в годах, y – принимает значение 1 при наличии диабетической автономной кардиопатии, и значение 0 при ее отсутствии, z - концентрация IL-1β в сыворотке крови в пг/мл.

Применение бинарной логистической регрессии [6] позволило создать уравнение для прогнозирования риска кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа, факта наличия диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, сывороточной концентрации IL-1β.

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Клинический пример № 1.

Больной Б., 33 лет, страдает сахарным диабетом 1 типа в течение 10 лет. Предъявляет жалобы на сухость во рту периодически, жажду до 2,5 л в сутки, онемение в пальцах ног.

Из анамнеза заболевания установлено, что до 23 лет рос и развивался соответственно возрасту. В 23 года появились жалобы на выраженную сухость во рту, жажду до 7литров в сутки, учащенное мочеиспускание, в том числе ночное.

При обследовании выявлена гипергликемия до 16 ммоль/л, глюкозурия свыше 1000 мг/л, кетонурия отсутствует, низкий уровень инсулина и С-пептида. Начата интенсифицированная терапия инсулином с положительным эффектом. На фоне проводимого лечения гликемия находилась в целевом диапазоне, в возрасте 29 лет появились жалобы на онемение и снижение чувствительности в пальцах ног. Диагностирована сенсорная форма диабетической полинейропатии. Дополнительно к инсулинотерапии больной получал препараты липоевой кислоты, витамины группы В, курсами 2-3 раза в год.

При плановом обследовании, в настоящее время, состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост – 173 см, вес – 65 кг, ИМТ-21,7 кг/м^2.

Кожные покровы обычной окраски и влажности, тургор сохранен. Имеется инфильтрат в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки, в околопупочной области слева, в диаметре до 2,0 см. Кожные покровы над инфильтратом имеют множественные следы инъекций. Инфильтрат не спаян с окружающими тканями, безболезненный, температура не отличается от температуры кожи вокруг.

Видимые слизистые бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Отеков нет.

Дыхание через нос свободное, ЧДД-16 в 1 мин. Аускультативно над всеми легочными полями везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичные, с ЧСС-72 в 1 минуту, артериальное давление на обеих руках, одинаковое 120/75 мм рт. ст.

Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 8см х 7см, х 6см. Край ровный, острый, безболезненный, не выступает за край реберной дуги.

Дефекация 1 раз в сутки, стул оформленный.

Область почек не изменена. Поколачивание по косто-вертебральным углам безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез до 2 л в сутки.

При лабораторном обследовании:

Общий анализ крови: гемоглобин -145 г/л, эритроциты $4{,}5 x 10^{12}$/л, лейкоциты 5,2 $x10^{9}$/л, палочкоядерные лейкоциты 1%, сегментоядерные лейкоциты 6%, нейтрофилы 53%, эозинофилы 1%, базофилы 1%, лимфоциты 38%, тромбоциты 217 $x10^{9}$/л, СОЭ 6 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция слабокислая, эритроциты 0-1 в поле зрения, лейкоциты 0-1 в поле зрения, белок отрицательно, глюкоза 60 мг/л, кетоновые тела отрицательно.

В биохимическом анализе крови глюкоза 6,4 ммоль/л; билирубин общий 6,2 мкмоль/л; креатинин 62 мкмоль/л; мочевина 6,2 ммоль/л; АЛТ – 23 ед/л; АСТ 18 ед/л; общий белок 68 г/л.

Гликированный гемоглобин 6,4%.

Альбумин-креатининовое соотношение в утренней порции мочи 1,12 мг/ммоль. Липидный спектр: общий холестерин – 4,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 2,67 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,1 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л.

Заключение невролога: Диабетическая полинейропатия сенсо-моторная форма.

Заключение офтальмолога: Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU.

Для диагностики автономной (вегетативной) диабетической кардиоваскулярной нейропатии проводились тесты:

Ортостатическая проба (тест Шелонга «+» - снижение систолического АД ≥ 30 мм. рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное) – при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное систолическое АД снизилось на 15 мм. рт. ст., диастолическое на 10 мм. рт. ст. – проба отрицательная.

Изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (6 в минуту) - разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее (норма >15) – разница составила 18 ударов в минуту – проба отрицательная;

Проба Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании более чем на 10 уд/мин.) – при натуживании увеличилась ЧСС на 14 уд/мин – проба отрицательная;

При проведении пробы Вальсальвы – (отношение макс RR к мин RR ≤ 1,2) – отношение составило 1,34 – проба отрицательная.

При суточном мониторирование ЭКГ на аппарате "Кардиотехника-4000" (Инкарт, СПб.) с одноименным программным обеспечением установлено:

- Суправентрикулярная экстрасистолия одиночная – 12 эпизодов,
- Суправентрикулярная экстрасистолия парная – 2 эпизода,
- Суправентрикулярная экстрасистолия групповая – 1 эпизод,
- Пароксизмальная суправентрикулярной тахикардия – 1 эпизод,
- Желудочковых нарушений ритма не зафиксировано,
- Других нарушений ритма сердца и проводимости, а также эпизодов ишемического снижения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ не выявлено.

- При расчете разницы между макс и мин ЧСС в течение суток составила 42 уд/мин;

Данные за наличие автономной диабетической кардиоваскулярной нейропатии отсутствуют.

ЭхоКГ: ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США) по стандартной методике [5,15]. Определены следующие показатели:

- Размер левого предсердия (ЛП) - 30 мм;
- Размер правого желудочка – 22,1 мм;
- Конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) - 31 мм;
- Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) - 46 мм;
- Конечный систолический объем левого желудочка по Teichgolz [98] (КСО) – 40,0 мл;
- Конечный диастолический объем левого желудочка по Teichgolz [98] (КДО) - 111,5 мл;
- Фракция выброса (ФВ) левого желудочка - 71 %;
- Толщина в диастолу межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) - 9 мм;
- Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) – 9,0 мм;
- Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) - 130,0 г;
- Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – 75 г/м²;
- Систолическое укорочение - 41 %;
- Ударный объем – 63,5 мл.

Определен тип ремоделирования ЛЖ:

• нормальная геометрия левого желудочка (НГЛЖ): нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ - 0,39 (менее 0,42);

Отсутствие диастолической дисфункции левого желудочка и патологического типа ремоделирования миокарда у пациента свидетельствует об отсутствии диабетической кардиомиопатии.

IL-1β = 3,01пг/мл

Выставлен диагноз: Сахарный диабет 1 тип, целевой гликированный гемоглобин <6,5%. Осл: Диабетическая полинейропатия сенсо-моторная форма. Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU.

Прогнозирование развития кардиопатии:

Итоговое уравнение вероятности развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-2.3250+0,1141\times10+1,1042\times0+0.0918\times3,01)}} \approx 0,2875$$, где р – вероятность развития кардиомиопатии, т.к. р<0,5 – прогнозируется низкий риск развития КМП.

При динамическом наблюдении в течение года не была обнаружена КМП.

Клинический пример № 2.

Больная С., 35 лет, страдает сахарным диабетом 1 типа в течение 15 лет. Предъявляет жалобы на сухость во рту, жажду до 3,0 л в сутки, онемение в пальцах ног, рук, чувство «ползания мурашек по ногам», периодически сердцебиение в покое, не связанное с физической и психоэмоциональной нагрузкой. Периодически при резком подъеме с кровати, беспокоит головокружение.

Из анамнеза заболевания установлено, что до 20 лет росла и развивалась соответственно возрасту. В 20 лет в течение 2 недель после вирусной инфекции появились жалобы на выраженную сухость во рту, жажду до 5 литров в сутки, снижение массы тела 6 киллограм за 3 недели, учащенное мочеиспускание до 5литров в сутки.

При обследовании выявлена гипергликемия до 28 ммоль/л, глюкозурия свыше 1000 мг/л, кетонурия «++», низкий уровень инсулина и С-пептида. Положительный титр антител к тирозинфосфатазе. Начата интенсифицированная терапия инсулином с положительным эффектом. На фоне проводимого лечения тощаковая гликемия составляла от 5-8 ммоль/л,

постпрандиальная от 6-12 ммоль/л. В возрасте 24 лет появились жалобы на парестезии и снижение чувствительности в пальцах ног. Диагностирована диабетической полинейропатии. Дополнительно к инсулинотерапии больная получала курсами препараты липоевой кислоты, витамины группы В.

При плановом обследовании в настоящее время, состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост – 164 см, вес – 58 кг, ИМТ- 21,6 кг/м^2.

Кожные покровы обычной окраски и влажности, тургор сохранен. Видимые слизистые бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Отеков нет.

Дыхание через нос свободное, ЧДД-17 в 1 мин. Аускультативно над всеми легочными полями везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритмичные, с ЧСС-104 в 1 минуту, артериальное давление на обеих руках, одинаковое 125/70 мм. рт. ст.

Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 8 см х 7 см, х 7 см. Край ровный, острый, безболезненный, не выступает за край реберной дуги.

Дефекация 1 раз в сутки, стул оформленный. Область почек не изменена. Поколачивание по косто-вертебральным углам безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез до 2,5 литров в сутки.

При лабораторном обследовании:

Общий анализ крови: гемоглобин -130 г/л, эритроциты 4,2х10^{12}/л, лейкоциты 6,2 х10^9/л, палочкоядерные лейкоциты 1%, сегментоядерные лейкоциты 7%, нейтрофилы 54%, эозинофилы 1%, базофилы 1%, лимфоциты 36%, тромбоциты 238 х10^9/л, СОЭ 8 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция слабокислая, эритроциты 0-1 в поле зрения, лейкоциты 1-2 в поле зрения, белок отрицательно, глюкоза 100 мг/л, кетоновые тела отрицательно.

В биохимическом анализе крови глюкоза 6,8 ммоль/л; билирубин общий 10,7 мкмоль/л; креатинин 58 мкмоль/л; мочевина 6,1 ммоль/л; АЛТ – 17 ед/л; АСТ 20 ед/л; общий белок 69 г/л.

Гликированный гемоглобин 7,2%.

Альбумин-креатининовое соотношение в утренней порции мочи 3,04 мг/моль.

Липидный спектр: общий холестерин – 4,6 ммоль/л; холестерин липопротеидов низкой плотности – 2,81 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,02 ммоль/л; триглицериды – 1,4 ммоль/л.

Заключение невролога: диабетическая полинейропатия сенсо-моторная форма.

Заключение офтальмолога: диабетическая непролиферативная ретинопатия OU.

Для диагностики автономной (вегетативной) диабетической кардиоваскулярной нейропатии проводились тесты:

Ортостатическая проба (тест Шелонга «+» - снижение систолического АД ≥ 30 мм рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное) – при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное систолическое АД снизилось на 35 мм.рт.ст., диастолическое на 20 мм.рт.ст. – проба положительная;

Изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (6 в минуту) - разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее (норма >15) – разница составила 8 ударов в минуту – проба положительная;

Проба Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании более чем на 10 уд/мин.) – при натуживании увеличилась ЧСС на 4 уд/мин – проба положительная;

При проведении пробы Вальсальвы – (отношение макс RR к мин RR ≤ 1,2) – отношение составило 1,1 – проба положительная.

При суточном мониторирование ЭКГ на аппарате "Кардиотехника-4000" (Инкарт, СПб.) с одноименным программным обеспечением установлено:

- Суправентрикулярная экстрасистолия одиночная – 25 эпизодов,

- Суправентрикулярная экстрасистолия парная – 3 эпизода,

- Суправентрикулярная экстрасистолия групповая – 0 эпизод,

- Пароксизмальная суправентрикулярной тахикардия – 3 эпизод,

- Желудочковых нарушений ритма не зафиксировано,

-Других нарушений ритма сердца и проводимости, а также эпизодов ишемического снижения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ не выявлено.

- При расчете разницы между макс и мин ЧСС в течение суток составила 11 уд/мин;

Выявлена автономная диабетическая кардиоваскулярная нейропатия.

ЭхоКГ: ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппаратах «Acuson SC 2000» и «Vivid E9» (США) по стандартной методике [5,15]. Определены следующие показатели:

- Размер левого предсердия (ЛП) - 31 мм;
- Размер правого желудочка – 24,0 мм;
- Конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) - 32 мм;
- Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) - 48 мм;
- Конечный систолический объем левого желудочка по Teichgolz [98] (КСО) – 40,9 мл;
- Конечный диастолический объем левого желудочка по Teichgolz [98] (КДО) - 107,8 мл;
- Фракция выброса (ФВ) левого желудочка - 62 %;
- Толщина в диастолу межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) – 9 мм;
- Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) – 9,0 мм;
- Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) - 127,0 г;
- Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – 78,9 г/м^2;
- Систолическое укорочение - 42 %;

- Ударный объем – 66,0 мл.

Определен тип ремоделирования ЛЖ:

• нормальная геометрия левого желудочка (НГЛЖ): нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ - 0,37 (менее 0,42);

Отсутствие диастолической дисфункции левого желудочка и патологического типа ремоделирования миокарда у пациента свидетельствует об отсутствии диабетической кардиомиопатии.

IL-1β = 1,30 пг/мл

Выставлен диагноз: Сахарный диабет 1 тип, целевой гликированный гемоглобин <6,5%.Осл. Диабетическая полинейропатия сенсо-моторная форма. Диабетическая кардиоваскулярная нейропатия.

Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU.

Прогнозирование развития кардиопатии:

Итоговое уравнение вероятности развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-2.3250+0,1141\times15+1,1042\times1+0.0918\times1,30)}} \approx 0,6479$$

, где p – вероятность развития кардиомиопатии, т.к. p>0,5 – прогнозируется риск развития КМП.

При динамическом наблюдении в течение года развилась КМП.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире сахарный диабет является одной из основных причин смертности, за счет повышения риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, тяжелым течением инфекционных заболеваний, поражением почек с развитием терминальной почечной недостаточности, риском возникновения гнойно-септических осложнений.

Среди основных причин смертности лиц с сахарным диабетом как 1, так и 2 типа преобладают кардиоваскулярные причины. По современным данным КАН является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. По данным проведенных в последнее время исследований распространенность КАН у больных сахарным диабетом составляет около 25%.

Факторы риска развития КАН различны для сахарного диабета 1 и 2 типа. При сахарном диабете 1 типа риск развития автономной нейропатии повышен при длительной хронической гипергликемии, высоких цифрах гликированного гемоглобина, артериальной гипертензии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии.

В качестве предикторов развития КАН у больных сахарным диабетом 2 типа выступает возраст, длительность заболевания, наличие ожирения и факт курения.

Развитие автономной нейропатии начинается с доклинической стадии и через некоторое время переходит в стадию клинических проявлений. Необходимо проводить диагностический поиск других причин, которые могут имитировать схожие клинические проявления.

Поражение сердца при сахарном диабете помимо КАН включает и кардиомиопатию. В настоящее время под кардиомиопатией подразумевают специфические изменения в миокарде (микроангиопатия, интерстициальный кардиосклероз, автономная нейропатия и метаболические сдвиги в

кардиомиоците), которые приводят к формированию диастолической дисфункции.

В проведенное нами исследование включались больные сахарным диабетом 1 типа, без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелой соматической патологии. В качестве контрольной группы были набраны 26 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту. Диагностика диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии основывалась на проведении стандартизированных проб.

В исследовании использовались строгие критерии исключения, что позволило диагностировать наличие КМП по обнаружению диастолической дисфункции левого желудочка. Нами получены результаты о значимой ассоциации ДКАН с кардиомиопатией, что соответствует данными литературы, в том числе морфологически верифицированным поражением нервных волокон миокарда со специфической кардиомиопатией.

Все случаи КМП в нашем исследовании зафиксированы при длительности сахарного диабета 1 типа свыше 5 лет, что частично согласуется с данными литературы. Длительность заболевания в качестве предиктора КМП была доказана для больных сахарным диабетом 2 типа, при этом наличие декомпенсации нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа так же повышало риск развития данного осложнения. Согласно концепциям «метаболической памяти» и «метаболического повреждения» длительная гипергликемия приводит к развитию осложнений сахарного диабета, что нашло отражение в нашей работе.

На данный момент в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, ведущую роль отводят дисбалансу цитокинов.

Рядом научных работ наглядно подтверждена активная степень участия иммунных реакций в процессах прогрессирования поражения сердечно–сосудистой системы. Большая часть исследователей указывает на ведущую роль экспрессии провоспалительных цитокинов, как в развитии, так и в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Согласно данным

литературы, механизм действия провоспалительных цитокинов складывается из отрицательного инотропного действия, ремоделирования миокарда, нарушения эндотелий - зависимой дилатации артериол и усиления апоптоза кардиомиоцитов [90].

В проведенном нами исследование было установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа регистрируется повышение IL-6, IL-10, при этом увеличение концентрации данных цитокинов было более выражено при наличии КМП. У пациентов с кардимиопатией отмечается повышение концентрации TNF-α по сравнению с группой здоровых лиц и больных сахарным диабетом 1типа без кардиомиопатии [90]. Нами было обнаружено снижение значений IL-1β в сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом, в большей степени наблюдающееся при наличии кардиомиопатии. Изменений содержания сывороточного IL-17 при наличии сахарного диабета и кардиомиопатии нами выявлено не было (рис. 3).

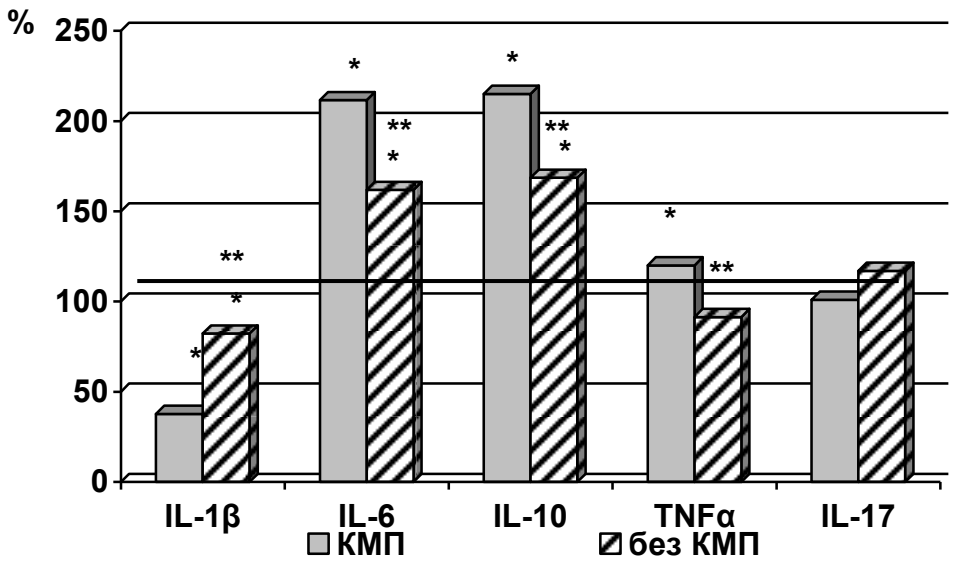

Рис. 3. Относительное содержание цитокинов в сыворотке крови больных СД при наличие и отсутствие кардиомиопатии (КМП) (100% - контроль)

Примечание: *- достоверные различия по сравнению с контролем;
** - достоверные различия по сравнению с группой пациентов с КМП.

У лиц имеющих СД, снижение IL-1β вероятно возможно связано с повышением рецепторного антагониста данной молекулы, что также зарегистрировано в других работах у больных хронической сердечной недостаточностью [90]. Известно, что IL-1β принимает участие в регулировании функций эндотелия сосудов и системы свертывания крови, активно индуцирует прокоагуляционную активность, а также синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезивных молекул, что представляет собой один из механизмов прогрессирования поражения сосудов, как при наличии СД, так и в следствии поражение сердечной мышцы [90].

Увеличение концентрации IL-6 у пациентов с СД, причем в большей степени выраженное при наличии КМП, на наш взгляд, отражает общие механизмы и является аналогичным тем изменениям, которые наблюдаются при хронической сердечной недостаточности, или при сочетании сахарного диабета с ИБС [90]. Обоснованно полагать, что высокий титр IL–6, также как и TNF-α, ухудшает прогнозируемые результаты лечения больных ИБС, сывороточная концентрация IL-6 имеет зависимость от степени поражения сердечно-сосудистой системы [90].

Кроме того, нами было выявлено, что значения противовоспалительного IL-10 были существенно увеличены в обеих группах больных СД, но практически в два раза возрастали при формировании поражения сердца, наряду с повышением уровня других провоспалительных цитокинов (рис. 3).

В проведенных ранее исследованиях одним из наиболее важных результатов, доказывающих воздействие провоспалительных цитокинов на сердечную мышцу, были получены в отношении TNF-α. Было показано, что концентрации TNF-α коррелируют со степенью тяжести стенокардии у больных сахарным диабетом и функциональным классом сердечной недостаточности [90]. В настоящей работе у больных сахарным диабетом 1 типа с КМП также обнаружено повышение уровня TNF-α, что возможно является одним из звеньев патогенеза кардиомиопатии. Кроме того, по нашему мнению данный фактор

может быть прогностически неблагоприятным в плане развития прогрессирования поражения миокарда.

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях IL-17 у пациентов с СД в зависимости от наличия КМП в нашей работе, вероятно обусловлено отсутствием аутоиммунных механизмов в развитии данного осложнения сахарного диабета. Известно, что дифференцировка Th-17, происходит независимым от Th-1 и Th-2 путем. Демонстрируя провоспалительную активность in vivo и in vitro, IL-17 способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая TNF-α, IL-1 и IL-6, тем самым способствуя развитию аутоиммунных патологических реакций [36, 90, 136, 137]. Наше исследование проводилось у обследованных лиц имеющих стаж СД от 5 до 14 лет. Установлено, что к этому сроку происходит полный апоптоз β-клеток поджелудочной железы и активность аутоиммунных патологических процессов завершается [90].

В нашем исследовании, у больных сахарным диабетом 1 типа установлена, достаточно небольшая доля лиц с измененной геометрией ЛЖ, не связанная с возрастом, полом и стажем заболевания [70]. Возможно, полученные результаты могут быть определены тем, что в исследуемой выборке больных использовались жесткие критерии исключения патологических состояний, которые могли бы способствовать формированию изменений архитектоники ЛЖ [70]. Можно предположить, что полученные данные об изменении геометрии ЛЖ связаны со стартом формирования кардиопатии [70]. Пусковым моментом в развитии обнаруженных изменений структуры миокарда, возможно, является гипергликемия, вызывающая гликозилирование гемоглобина с повышением его сходства к кислороду, что в свою очередь приводит к гипоксии тканей, вызывает усиленную генерацию активных форм кислорода, и как следствие увеличивает скорость перекисного окисления липидов, с формированием эндотелиальной дисфункции [70].

Хроническая гипергликемия, а также оксидативный стресс активируют процессы апоптоза кардиомиоцитов, что в последующем приводит к развитию ремоделирования миокарда [70].

Возможным механизмом нарушения архитектоники левого желудочка является развитие диабетической кардиальной автономной нейропатии с доминированием процессов гиперсимпатикотонии у больных с сахарным диабетом 1 типа [70].

Кардиомиопатия многими авторами рассматривается как самостоятельная нозологическая единица. Первым признаком нарушения работы сердца при данном состоянии принято считать диастолическую дисфункцию [7, 12, 13, 20, 22, 25, 26, 27, 48, 49, 57, 58, 61, 65, 89, 94, 113, 147].

Многие исследования по изучению распространенности диастолической дисфункции левого желудочка проводились в группах больных с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний [63, 70, 90]. Считается, что доклинические признаки диастолической дисфункции левого желудочка более выражены и возникают чаще у больных с СД 2 типа, чем при СД 1 типа [13, 20, 23, 25, 27, 28, 49, 64, 143, 147]. Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с СД 2 типа, по различным данным, от 50 до 75%, при этом возраст больных был более 50 лет [13, 25]. В нашем исследовании принимали участие пациенты с СД 1 типа, в возрасте не старше 40 лет, без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам дообследования частота выявления ДДЛЖ достигала 27,3% в данной категории больных. В настоящем исследовании показана взаимосвязь между распространенностью диастолической дисфункции левого желудочка и длительностью СД 1 типа, а также степенью компенсации углеводного обмена [11, 12, 26, 27, 28, 33, 89, 107, 134, 147]. Показана взаимосвязь параметров диастолической функции левого желудочка со стажем сахарного диабета и уровнем гликированного гемоглобина. Кроме этого, изменялись показатели, которые характеризуют систолическую функцию левого желудочка, показатели

объема ЛЖ и массы миокарда ЛЖ, особенно выраженные у пациентов с длительным стажем заболевания [11, 12, 26, 27, 28, 33, 89, 107, 134, 147].

Нами обнаружено увеличение размеров правого желудочка, уменьшение размеров левого желудочка, конечного систолического размера и конечного систолического объема левого желудочка, фракции выброса в зависимости от стажа сахарного диабета [63]. Возможно, эти изменения обусловлены развитием кардиомиопатии с активным прогрессом процесса кардиосклероза, что объясняет уменьшение размеров левого желудочка со снижением его функций, с компенсаторным увеличением правого желудочка. Изменения такого рода, характеры для больных с синдромом тиреотоксикоза, железодефицитной анемии, где частота выявления ДДЛЖ достигала 27,3% [63].

Первоначальным звеном в развитии выявленных изменений структуры миокарда, возможно, является гипоксия, которая обусловлена гликозилированием гемоглобина со снижением его кислород - транспортных свойств, гликозилированием белков, снижением кровотока, увеличением активности протеинкиназы С и последующим образованием высокореактивных форм кислорода [33, 45, 62, 63, 72, 87, 101]. Одномоментно наблюдается снижение упругоэластических свойств сердечной мышцы, в результате влияния гипергликемии и гипогликемии на структуру и функции кардиомиоцитов, также происходит развитие диабетической кардиальной автономной нейропатии почти у 26% больных с сахарным диабетом 1 типа, с преобладанием явлений гиперсимпатикотонии [63]. Особое влияние на поражение миокарда оказывает эндотелиальная дисфункция и диабетическая микроангиопатия; поскольку повторные эпизоды ишемии миокарда и реперфузионное повреждение способны приводить к развитию фиброза. Активация нейрогуморальных компенсаторных механизмов приводит к некрозу и апоптозу кардиомиоцитов [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены результаты исследования пациентов с кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 1 типа. Были изучены взаимосвязи клинических, некоторых лабораторно-инструментальных особенностей сердечно-сосудистой системы с уровнем некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Исследования включает в себя комплексное лабораторно-инструментальное обследование 124 пациентов с сахарным диабетом 1 типа: из них сформированы три группы с разным стажем заболевания: первая группа это пациенты со стажем СД до 5 лет (22 человека); вторая группа сформирована из больных со стажем заболевания сахарным диабетом 1 типа от 5 до 10 лет (66 человек), и третья – из лиц со стажем заболевания сахарным диабетом 1 типа более 10 лет (36 человек). Контроль был сформирован из 26 лиц без сахарного диабета. Группы были сопоставимы по паритету. Из исследования были исключены больные СД 2 типа и другими типами СД, лица с наличием острых диабетических осложнений в течении предшествующих исследованию 2 месяцев. Также были исключены пациенты с артериальной гипертензией, другими патологиями сердечно-сосудистой системы, полинейропатией недиабетического генеза, больные с наличием острых и обострением хронических заболеваний, с хронической болезнью почек С3 Б-5, печеночной недостаточностью, со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности, злокачественными новообразованиями, другими эндокринными патологиями.

Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии по лечению СД 1 типа.

Кардиомиопатию с учетом критериев и исключения диагностировали при выявлении структурно-функциональных нарушений сердца, в том числе диастолической дисфункции миокарда левого желудочка при проведении эхокардиографического исследования.

Клинический профиль больных с кардиомиопатией характеризовался большей длительностью сахарного диабета (70,6% свыше 10 лет), более высокой распространенностью электрокардиографических отклонений (синусовая тахикардия 100%, синдром ранней реполяризации 94%, признаки гипертрофии левого желудочка 83%).

Для оценки морфофункциональных особенностей левых отделов сердца проводилось ЭхоКГ исследование. Кардиомиопатия сопровождалась ремоделированием миокарда левого желудочка по типу эксцентрической (29%) и концентрической (24%) гипертрофии, концентрического ремоделирования (9%). Больные сахарным диабетом 1 типа имели нормальную геометрию левого желудочка (86%). Наличие кардиомиопатии приводило к увеличению конечного систолического размера левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка на 26%, 8% и 10% соответственно, по сравнению с контрольной группой. Изменение кардиогемодинамических параметров, по сравнению с результатами больных сахарным диабетом 1 типа, без кардиомиопатии выявило увеличение КСР ЛЖ на 11%, а массы миокарда левого желудочка на 6% соответственно.

Следующим этапом исследования явилось изучение некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Для пациентов с кардиомиопатией характерны: более низкие показатели интерлейкина IL-1β (на 57,1%) и увеличение показателей IL-6 (на 23%), IL-10 (на 27,6%) и TNF-α (на 31,6%). Полученные изменения можно охарактеризовать как дисбаланс в системе цитокинов, играющий важную роль в патогенетическом и клиническом понимании механизмов развития кардиомиопатии.

Последним этапом исследования с учетом изученных клинических, лабораторно-инструментальных и показателей некоторых цитокинов явилось создание прогностической модели риска развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Высокую прогностическую значимость в формировании кардиомиопатии продемонстрировали следующие факторы:

длительность сахарного диабета 1 типа, наличие диабетической автономной кардиомиопатии и сывороточная концентрация интерлейкина-1β.

На основании высокой степени ассоциации автономной кардиоваскулярной нейропатии с кардиомиопатией, а также ее высокой прогностической ценностью в модели прогнозирования, можно рассматривать данное осложнение сахарного диабета, как наиболее яркий клинический предиктор выявления кардиомиопатии у пациентов с СД 1 типа.

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 1 типа, имеющих длительный стаж заболевания диагностируется кардиомиопатия (29,4% от 5 до 10 лет; 70,6% свыше 10 лет), характеризующаяся более высокой распространенностью электрокардиографических изменений (синусовая тахикардия 100%, признаки гипертрофии левого желудочка – 83,3%, синдром ранней реполяризации желудочков 94,4%). При кардиомиопатии в 100% случаев выявлялась диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия, у больных сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии ее распространенность составила 27,7%.

2. При развитии кардиомиопатии у всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу, а также изменения основных кардиогемодинамических показателей: конечный систолический размер левого желудочка превышал контрольные параметры на 25,8%, у лиц с сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии на 11,4%, масса миокарда левого желудочка на 7,8% и 5,8% соответственно. У всех больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией индекс массы миокарда левого желудочка превышал показатели здоровых лиц на 10,1%.

3. Кардиомиопатия сопровождается ремоделированием левого желудочка по типу эксцентрической (29%) и концентрической гипертрофии (24%), концентрического ремоделирования (9%). Больные сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии имеют преимущественно нормальную геометрию левого желудочка (86%); патологические типы ремоделирования встречаются у 14% больных (концентрическое ремоделирование-10%, эксцентрическая гипертрофия-4%).

4. У больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией выявлен дисбаланс в системе цитокинов, характеризующийся снижением интерлейкина-1β на 57,1%, увеличением: интерлейкина-6 на 23%, интерлейкина-10 на 27,6% и фактора некроза опухолей –α на 31,6%.

5. Предикторами кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа выступают: стаж болезни, наличие диабетической автономной нейропатии и низкий уровень сывороточной концентрации интерлейкина-1β.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа обосновано проводить комплексное обследование, включающее исследование уровня цитокинов крови, структурно-функциональных параметров сердца, а также выполнение кардиоваскулярных тестов с целью диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии.

2. У всех больных сахарным диабетом 1 типа со стажем заболевания 5 лет и более и/или со сниженной концентрацией интерлейкина-1β при обнаружении диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии необходимо проводить эхокардиографическое исследование с целью ранней диагностики кардиомиопатии (диастолической дисфункции левого желудочка) и определения типа ремоделирования левого желудочка, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованное лечение данного осложнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аблина К.Н. Острый коронарный синдром и хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным кардионейропатией / К.Н. Аблина, С.В. Какорин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 94-97.
2. Аблина К.Н. Хроническая сердечная недостаточность при диабетической автономной кардионейропатии / К.Н. Аблина, С.В. Какорин, А.М. Мкртумян // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 71-73.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й вып. – Москва : УП ПРИНТ, 2017. – 113 с. – ISBN 978-5-91487-090-1
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й вып. – Москва : УП ПРИНТ, 2019. – 211 с. – ISBN 978-5-91487-136-6.
5. Алехин М.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка у пациентов с сохранной фракцией выброса / М.Н. Алехин, А.М. Гришин, О.А. Петрова // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 40-45.
6. Алферова М.А. Основы прикладной статистики : учебное пособие. Вып. 2 / М.А. Алферова, И.М. Михалевич, Н.Ю. Рожакова. – 3-е изд., стереотип. – Иркутск : ИГИУВ, 2007. – 23 с.
7. Аракелянц А.А. Поражение сердца при сахарном диабете / А.А. Аракелянц, С.Г. Горохова // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 1 (45). – С. 80-86.

8. Ахматова Ф.Д. Методологические аспекты и клиническая значимость диабетической кардиальной автономной нейропатии / Ф.Д. Ахматова, М.И. Мержаева, А.А. Александров // Сахарный диабет. – 2003. – № 1. – С. 8-10.
9. Ахмедов В.А. Иммунологические механизмы формирования ишемической болезни сердца / В.А. Ахмедов, А.С. Тращенко // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7 (3). – С. 124-128.
10. Безбородова Т.А. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе и клинике диабетической ангиопатии : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Безбородова Татьяна Анатольевна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2013. – 148 с.
11. Бельчина Ю.Б. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова // Endocrinologia. – 2013. – Vol. 18, № 2. – С. 33-38.
12. Бондарь И.А. Влияние диабетической автономной нейропатии на ремоделирование миокарда при сахарном диабете 1 типа / И.А. Бондарь, Е.А. Королева, О.Г. Чудинова // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 49-52.
13. Бондарь И.А. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Бондарь, А.А. Демин, О.Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 41 – 46.
14. Валеева Ф.В. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 56-60.
15. Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу. – 2012. – № 3 (95). – С. 1-28.
16. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа / Е.Ф. Лукушкина, Л.В.

Казакова, Е.И. Карпович [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 36-40.

17. Возможности магнитно-резонансной томографии в выявлении ранних морфофункциональных изменений миокарда у молодых лиц с сахарным диабетом 1-го типа / К.А. Попов, И.З. Бондаренко, Е.В. Бирюкова [и др.] // Кардиосоматика. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 29-35.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика: перевод с английского / С. Гланц ; под редакцией Н.Е. Бузукашвили, Д.В. Самойлова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
19. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск: Наука, 2014. – 448 с. – ISBN 978–5–02–019144.
20. Голухова Е.З. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца / Е.З. Голухова, А.З. Мустафаева // Креативная кардиология. – 2013. – № 2. – С. 46-52.
21. Денисова А.Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-го типа: клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Денисова Алла Геннадьевна; Пензинский филиал ФГБОУ ДПО Российская академия непрерывного профессионального образования. – Пенза, 2017. – 304 с.
22. Денисова А.Г. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2016. – № 3. – С. 94-99.
23. Диабетическая кардиомиопатия. Резистин: контроль гипертрофии миокарда / Ан.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (5). – С. 534-539.
24. Диагностика нарушений вариабельности сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа / Р.Р. Мухарямова, С.Д.

Маянская, Ф.В. Валеева [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 83-87.

25. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский, Т.Е. Дикова. – DOI 10.14341/2072-0351-5944 // Сахарный диабет. – 2008. – № 1. – С. 40-44.
26. Драпкина О.М. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2015. – № 3. – С. 84-92.
27. Драпкина О.М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия и кардиология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 62-65.
28. Друк И.В. Сердечная недостаточность и СД 2 типа / И.В. Друк, Г.И. Нечаева // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 41-47.
29. Журавлева Л.В. Патогенетическая роль адипокинов в развитии кардиомиопатий различного генеза / Л.В. Сокольникова, Н.В. Сокольникова. – DOI 10.18087/rhfj.2013.6.1845 // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 6 (80). – С. 315-321.
30. Журавлева Л.В. Роль интерлейкина -1α в формировании диабетической кардиомиопатии у больных с повышенной массой тела / Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова // Диабет и сердце. – 2015. – № 2 (188). – С. 41-44.
31. Журавлева Л.В. Связь резистина, провоспалительных интерлейкинов и показателей диастолической функции у больных кардиомиопатией различного генеза / Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 32-35.
32. Захарова Н. А. Влияние радиоактивного йода на состояние иммунитета у больных диффузным токсическим зобом с рецидивирующим течением тиреотоксикоза: специальность 14.03.03 «Патологическая физиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /

Захарова Наталия Алексеевна; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2015. – С. 113.

33. Иванов Д.А. Алгоритм диагностики, профилактики и лечения диабетической кардиомиопатии у детей / Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 33. – С 33-38.

34. Изменение внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Ю.В. Бакалова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 48-54. – URL: http:// zabmedvestnik.ru (дата обращения: 24.06.2019).

35. Изучение молекул адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов у больных с диабетической микроангиопатией / Т.В. Кочемасова, М.В. Шестакова, Т.М. Миленькая [и др.] // Молекулярная медицина. – 2004. – № 32. – С. 28-32.

36. Иммунопатологическое значение интерлейкина-17 при псориатическом артрите / Л.Н. Шилова, Н.Н. Паньшина, А.С. Чернов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=23040 (дата обращения: 02.12.2019).

37. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / С.Н. Серебренникова И.Ж. Семинский, Н.В. Семенов, Е.В. Гузовская // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 8. – С. 5-7.

38. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека / Е.И. Батенева, Д.Ю. Трофимов, Р.М. Хаитов [и др.] // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 9-13.

39. Карасева Н.В. Ранняя диагностика диастолической сердечной недостаточности и артериальной ригидности у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание диссертация ученой степени кандидата медицинских наук / Карасева Наталья Викторовна ; Центральная государственная медицинская академия. – Москва, 2018. – 220 с.

40. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете типа 1: роль дисфункции эндотелия / М.В. Шестакова, И.Р. Ярик-Мартынова, Н.С. Иванишина [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 35-41.
41. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // Санкт-Петербург : Фаллиант, 2008. – 552 с.
42. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов, Т.И. Поспелова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 30-34.
43. Князева Л.А. Про- и противовоспалительные цитокины у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа // Клинические и экспериментальные исследования. – 2005. – № 1 (6). – С. 102-104.
44. Коваленко Т.В. Кардиальная автономная нейропатия у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Т.В. Коваленко, А.В. Блинов, Ю.Л. Кузелин // Медицинский альманах. – 2008. – № 3. – С. 116-118.
45. Коненков В.И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В.И. Коненков, В.В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17-27.
46. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии / А.Р. Бабаева, А.А. Тарасов, Т.А. Безбородова, О.А. Захарьина // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 3-8.
47. Королева Е.А. Диагностическая значимость вариабельности сердечного ритма при кардиоваскулярной форме диабетической автономной нейропатии: специальность 14.00.06 «Кардиология»; 14.00.03 «Эндокринология» : дисертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Королева Елена Анатольевна ; Новосибирская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Новосибирск, 2005. – 162 с.
48. Королева Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидным

ожирением и артериальной гипертензией / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.В. Тигманова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 20-24.

49. Королева Е.В. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Королева, А.Л. Хохлов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 58, № 4. – С. 156 – 159.
50. Кочергина И.И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 56-60.
51. Кратнов А.Е. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка в зависимости от контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Е. Кратнов, Е.В. Королева // Евразийский кардиологический журнал. – 2000. – № 3. – С. 58-62.
52. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С. 18-26.
53. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 14-20.
54. Лаврова Е.А. Автономная кардиоваскулярная нейропатия у детей с сахарным диабетом 1 типа // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 37-42.
55. Латфуллин И.А. Кардиоваскулярная автономная невропатия как осложнение сахарного диабета / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, М.А. Мингазетдинов. – DOI 10. 17750/KMJ2016-1000 // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 1000-1002.
56. Маркеры эндотелиальной дисфункции и некоторые цитокины у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиомиопатией / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Ю.В. Бакалова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 25-32. – URL: http://zabmedvestnik.ru (дата обращения: 24.06.2019).

57. Методика диагностики диабетической кардиомиопатии / М.Ю. Якушева, А.П. Сарапульцев, А.Н. Дмитриев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 246-249.

58. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа / Й.К. Махамат, Д.А. Медведев, В.П. Ефимова [и др.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 4-5. – С. 12-17.

59. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии // Практическая медицина. – 2013. – № 1 (69). – С. 75-79.

60. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 7 (81). – С. 379-472.

61. Обрезан А.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда / А.Г. Обрезан, Р.М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 2. – С. 47-53.

62. Осложнения сахарного диабета: лечение, профилактика / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 744 с. – ISBN 978-5-9986-0061-6.

63. Особенности кардиогемодинамических показателей у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 1-5.

64. Особенности клинико-лабораторной манифестации сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа и микроповреждение миокарда / В.В. Дорофейников, Р.М. Бицадзе, А.Г. Обрезан [и др.] // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 5. – С. 18-25.

65. Особенности сегментарной диастолической дисфункции и структурно-геометрической перестройки левого желудочка у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л.В. Казакова, Е.И. Карпович, Е.Ф. Лукушкина [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 1. – С. 65-70.

66. Парахонский А.П. Роль интерлейкина-6 в сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом // East European Scientific Journal. – 2017. – № 2 (18). – P. 76-83.

67. Петрик Г.Г. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз / Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук, Е.Д. Космачева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 – С.114-118.

68. Попов К.А. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / К.А. Попов, А.Ю. Токмакова, И.З. Бондаренко // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (3). – С. 185 – 193.

69. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с учетом иммунологических показателей / В.П. Омельченко, С.А. Затонский, А.А. Демидова, И.А. Демидов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (2). – С. 325-329.

70. Ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Бакалова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2015. – № 3. – С. 51-54.

71. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О.Л. Барбараш, О.Е. Авраменко, А.В. Осокина [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 39-45.

72. Роль циркулирующих ангиогенных факторов в поражении почек при сахарном диабете / С.А. Мартынов, М.В. Шестакова, И.М. Кутырина // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 35-42.

73. Рукина Д.А. Исследование содержания интерлейкина-17 у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. – 2011. – № 9. – С. 118-120.

74. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с. – ISBN 978-5-9986-0300-6.

75. Сваровская А.В. Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ибс, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сваровская Алла Владимировна ; Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук. – Томск, 2017. – 316 с.

76. Северина А.С. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 38-43.

77. Серкин Д.М. роль белков теплового шока и антител к ним, полиморфизма PPARг рецептора в патогенезе эндокринной офтальмопатии: специальность: 14.03.03 «Патологическая физиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Серкин Дмитрий Михайлович ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2013. – С. 109 с.

78. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-17.

79. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С.18-41.

80. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22

81. Смирнов В.В. Диабетическая кардиомиопатия у детей / В.В. Смирнов, Я.А. Наумов // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 47-52.

82. Стаценко М.Е. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешенные проблемы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 3 (11). – Р. 57-62.

83. Стаценко М.Е. Особенности функционального состояния почек и возможности дополнительной медикаментозной коррекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.С. Шалаева // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – № 1 (56). – С. 83 -87.

84. Стаценко М.Е. Поражение сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: факторы риска и механизмы развития / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 9-14.

85. Сторожаков Г.И. Кардиомиопатии: эволюция взглядов на проблему // Лечебное дело. – 2009. – № 1. – С. 3-12.

86. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.

87. Титов В.Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования. Участие в патогенезе микроангиопатий, артериолосклероза и атеросклероза / В.Н. Титов, В.Н. Ширяева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 11. – С. 3-13.

88. Фактор некроза опухоли α – маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 2 (103). – С. 24-27.

89. Характеристика субклинического поражения левого желудочка у молодых пациентов сахарным диабетом 1 типа без ишемической болезни сердца / К. Махамат, Д.А. Медведев, В.П. Ефимова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – № 2. – С. 107-114.

90. Цитокиновый статус у больных диабетической кардиомиопатией / О.В. Серебрякова, Ю.В. Бакалова, Д.М. Серкин, В.И. Просяник, М.К. Хачерян // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 1. – С. 54-60.

91. Шайдуллина М.Р. Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа / М.Р. Шайдуллина, Ф.В. Валеева, Э.З. Якупов // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 84-89.

92. Щербак Е.Н. Роль провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в патогенезе диабетической ангиопатии // Наука и современность. – 2011. – № 3. – С. 191-194.

93. Энерт А.В. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков / А.В. Энерт, Е.Б. Кравец, С.Н. Иванов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 4 (2). – С. 77-84.

94. Яковлев В.М. Клинико-патогенетические аспекты диабетической кардиомиопатии / В.М. Яковлев, П.В. Яковлев, С.Ю. Мленник // Омский научный вестник. – 2000. – № 2. – С. 118-119.

95. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology ESC). – DOI 10.1093/eurheartj/ehw128 // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 27 (27). – P. 6.

96. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemichuman diabetic cardiomyopathy / L.J. Rijzewijk, R.W. van der Meer, H.J. Lamb // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 16. – P. 1524-1532.

97. Ancelmino M. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disiease and diabetes: a report from the Euro Heart on Diabetes and the Heart / M. Ancelmino, J. Ŏhrvik, L. Ryden // Europ. Heart J. – 2010. – Vol. 31 (24). – P. 3040-3045.

98. Asadullah K. Interleukin-10 therapy review of new approach / K. Asadullah, H.D. Volk, W. Sterry // Pharmacological reviews. – 2003. – Vol. 55, № 2. – P. 241-226.

99. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). Prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Alder, H.A. Heil [et al.] // B.M. J. – 2000. – Vol. 321 (7258). – P. 405-412.

100. Boyle P.J. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators / P.J. Boyle // Amer. J. Med. – 2007. – Vol. 120. – P. 12-17.

101. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. Unifying mechanism // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615-1625.

102. Campbell P. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes – A Review Of The Epidemiology And Outcomes / P. Campbell, S. Krim, H. Ventura // Cardiac Failure Review. – 2015. – № 1 (1). – C. 8-10.

103. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone. D. Ziegler, R. Freeman [et al.] // Diab. Metab. Res. Rev. – 2011. – Vol. 27 (7). – P. 639-654.

104. Chen Y.-H. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms / Y.-H. Chen, S.-J. Lin, F.-Y. Lin [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 1559-1568.

105. Davidson M. H. Cardiovascular risk factors in a patientwith diabetes mellitus and coronary artery disease: therapeutic approaches to improve outcomes: rerspectives of a preventive cardiologist // Amer. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110 (9). – P. 43-49.

106. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study / A.G. Bertoni, A. Tsai, E.K. Kasper [et al.]. – DOI 10.2337/ diacare.26.10.2791 // Diabetes care. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 2791-2795.

107. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment / K. Trachanas, S. Sideris, C. Aggeli [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2014. – Vol. 55. – P. 411-421.

108. Didion S.P. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular / S.P. Didion, D.A. Kinzenbaw, L.I. Schrader // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 619-624.

109. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases / O. Schultz, F. Oberhauser, J. Saech J. [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(12). – P. 1121-1127.

110. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanism and clinical implications / G. Taegher, L. Bertolini, G. Zoppini [et al.] // Diabet Med. – 2005. – № 22. – P. 999-1004.

111. Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory / C. Cencioni, F. Spallotta, S. Greco [et al.] // Int. J. Biochim. Cell. Biol. – 2014. – Vol. 51. – P. 155-158.

112. Follow-up of glycemic and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / R.A. Hayward, P.D. Reaven, W.L. Witala [et al.] // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2197-2206.

113. Haq M.A. Diabetic cardiomyopathy – What do we know about it? / M.A. Haq, V. Mutha, N. Rudd N, C.H. Wong // MJCD. – 2013. – Vol. 3. – P. 26-32.

114. Heart rate turbulence can predict cardiac mortality following myocardial infarction in patients with diabetes mellitus / Y. Miwa, M. Miyakoshi, K, Hoshida [et al.] // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2011. – Vol. 22 (10). – P. 1135-1140.

115. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2 / A. Bissinger, J. Rixter, R.B. Ahmed, A. Lubinski // Arch. Med. Sci. – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 1073-1037.

116. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy / C. Balcioglu, U. Arslan, S. Turkoglu [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – P. 890-893.

117. Heme oxygenase in diabetes-induced oxidative stress heart / H. Farthangkhoee, Z.A. Khan, S. Mukherjee [et al.]. – DOI 10.1016/ i.yimcc.2003.09.007 // J Mol Cell Cardiol. – 2003. – Vol. 35, № 12. – P. 1439-1448.

118. Hu R.T. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes / R.T. Hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 1129-1134.

119. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: f tissue Dopler echocardiographic study / T.D. Karamitsos, H.I. Rarvounis, T. Didangelos [et al.]. – DOI 10.2337/ dc07-1634 // Diabetes care. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 325-327.

120. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines / K. Alexandraki, C. Piperi, C. Kalofoutis [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2006. – № 11. – P. 89-117.

121. Influence of diabetes mellitus on prognostic utility of imaging of myocardial sympathetic innervations in heart failure patients / M.C. Gerson, J.H. Caldwell, K. Ananthasubramanian [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2011. – Vol. 4. – P. 87-93.

122. Insulin receptor substrate 2 expression and involvement in neuronalinsulin resistance in diabetic neuropathy / C.W. Grote, J.K. Morris, J.M. Ryals // Exp. Diab. Res. – 2011. – Vol. 2011. – P. 212571.

123. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kB (NF-kB) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 supress cytokine synthesis by different mechanisms / P. Wang, P. Wu, M.I. Siegel [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 9558-9559.

124. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats / J.H. Tinsley, S. South, V.L. Chiasson [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. 713-719.

125. Iribarren C. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / C. Iribarren, A.J. Karter, A. Ferrara [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2668-2673.

126. Kalogeropoulos A. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC Stude (Health, Aging, and Body Composition) study.

Health FDC Study Health ABC Study Investigators / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, D.V. Psaty // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55 (19). – P. 2129-37.

127. Karamitsos T.D. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients // diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 325-327.
128. Kelsall B. Interleukin-10 in inflammatory bowel disease // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, № 21. – P. 2091-2093.
129. Lee W.S. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going / W.S. Lee, J. Kim. – DOI 10.3904/kjim.2016.208 // Korean J Intern Med. – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 404-421.
130. Long-term in vivo resistin Overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats / E.R. Chemaly, L Hadri, S. Zhang [et al.] // J Moll Cell Cardiol. – 2011. – № 51 (2). – P. 144-155.
131. Mackay C.R. Chemokines: immunology's high impact factors // Nat. Immunol. – 2001. – Vol. 2, № 2. – P. 95-101.
132. Martin C.L. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study / C.L. Martin, J.W. Albers, R. Pop-Busui // Diab. Care. – 2014. – Vol. 37 (1). – P. 31-38.
133. May O. Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population / O. May, H. Arildsen // Acta Diabetol. – 2011. – Vol. 48 (1). – P. 55-59.
134. Molecular and metabolic mechanismsvof cardiac dysfunction in diabetes / C.H. Mandavia, A.R. Aroor, V.G. DeMarco, J.R. Sowers // Life Sci. – 2013. – Vol. 92, № 11. – P. 601-608.
135. Navarro-Gonzales J.F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F. Navarro-Gonzales, C. Mara-Fernandes // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 433-442.

136. Onishi R.M. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease / R.M Onishi, S.L. Gaffen // Immunology. – 2010. – Vol. 129, № 3. – P. 311-21.

137. Patel D.D. Effect of IL-17a blockade with secukinumab in autoimmune diseases / D.M. Lee, F. Kolbinger // Ann Rheum Dis. – 2013. – № 2. – P.116-23.

138. Prediction of retinoparty at 20 years after onset in younger-onset type 1 diabetes using meag metabolic memory-free HbA1c values / A. Hirose, D. Furushima, N. Yamaguchi [et al.] // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1577-1589.

139. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infrarction / P. Barthel, A. Bauer, A. Mŭller [et al.] // Diab. Care. – 2011. – Vol. 34 (8). – P. 1833-1837.

140. Seferovic P.M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P.M. Seferovic, W.J. Paulus // Eur. Heart J. – 2015. – № 36. – C. 1718-1727.

141. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population / D. Ziegler, C. Zentai, S. Perz [et al.]. – DOI 10.1055/s-2006-924083 // Exp. Clin Endocrinol Diabetes. – 2006. – Vol. 114 (4). – P. 153-159.

142. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity / E. Esteve, A. Castro, A. Lopez-Bermejo [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 939-945.

143. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cauce mortality in patients with type 2 diabetes / C. Menzaghi, S. Bacci, L. Salvemini [et al.] // PloS ONE. – 2013. – Vol. 896. – P. e64729.

144. Shah P.K. Insights into the molecular mechanisms of plague rupture and trombosis / P.K. Shah, B. Sharifi // Biochemistry of Atherosclerosis. – New York: Springer, 2006. – P. 455-563.

145. Tabit C.E. Endotelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications / C.E. Tabit, W.B. Chung, N.M. Hamburg // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2010. – № 11. – P. 61-74.

146. Taskiran M. Left ventricular dysfuction in normotensive type diabetic patiets: the impact of autonomic neuropathy // Diabet Med. – 2004. – Vol. 21, № 6. – P. 524-530.

147. T-Wave alternans and heart rate variability: a comparison in patients with myocardial infarction with or without diabetes mellitus / L.N. Ren, X.H. Fang, Y. Wahg, G. Qi // Ann. Noninvas. Electrocardiol. – 2011. – Vol. 16 (3). – P. 235-241.

148. Valensi P. Predictive value of cardic autonomic neuroparty in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia / P. Valensi, R.N. Sachs, B. Harfouche [et al.] // Diab.Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 339-343.

149. Vinik A.l. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease / A.L. Vinik, T. Erbas, C.M. Casellini // J Diabetes Investig. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 4-18.

150. Vinik A.L. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.L. Vinik, D. Ziegler // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 387-397.

151. Zhu S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / S. Zhu, Y. Qian // Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122, № 11. – P. 487-5.