

*На правах рукописи*

*Хачерян*

Хачерян Мария Камоевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ  
МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ: SE-SELECTIN, SICAM-1 И  
ПОЛИМОРФИЗМА С(786)Т ГЕНА NOS3 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

ЧИТА – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Серебрякова Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Друк Инна Викторовна** - доктор медицинских наук, доцент  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО

**Цыганкова Оксана Васильевна** - доктор медицинских наук, доцент  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «01» июля 2022 г. в    часов <sup>00</sup> минут на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://chitgma.ru>

ФГБОУ ВО «Читинская медицинская академия» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_»              2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.007.01

д.м.н., доцент

*Мироманова*

Мироманова Наталья Анатольевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы.** Сахарный диабет (СД) является одной из существенных проблем современного здравоохранения всего мира. Масштабы распространенности данного заболевания приняли размеры неинфекционной пандемии. По данным международной федерации диабета (International Diabetes Federation), количество пациентов с СД в мире к 2019 г. достигло 463 млн., что превысило ожидаемые темпы на 10-12 лет [И.И. Дедов, 2019; R. Saeedi, 2019]. По данным разных авторов, распространенность сосудистых осложнений среди больных СД составляет от 60 до 100% [И.А. Бондарь, 2008; А.С. Аметов, 2014; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2019]. СД приводит как к патологическим изменениям миокарда, так и к развитию микро- и макроангиопатий сосудов сердца и кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии (КДАН) [А.С. Аметов, 2014; О.М. Драпкина, 2015; A. Lorenzo-Almoros, 2018; J.N. Starcevi, 2019; Н. А. Козиолова, 2020]. Следствием данных изменений являются систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка, приводящие к застойной сердечной недостаточности и фатальным аритмиям [О.М. Драпкина, 2015; A. Lorenzo-Almoros, 2018; J.N. Starcevi, 2019].

**Степень разработанности темы исследования.** Существенный вклад в изучение поражений сердца при СД внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. Согласно взглядам К.А. Попова (2017), следует различать понятие автономной нейропатии и кардиомиопатии с точки зрения соотношения морффункциональных и нейровегетативных нарушений деятельности сердца. По мнению Ф.В. Валеевой, М.Р. Шайдуллиной (2009), Д.А. Иванова (2013), A. Lorenzo-Almoros et al. (2017), КДАН предшествует развитию и проявлению кардиомиопатии. Z.Y. Fang et al. (2004) показали, что пациенты с диастолической дисфункцией левого желудочка имеют признаки КДАН.

Исследования, посвящённые изучению эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа, выявили взаимосвязь повышения уровня молекулы межклеточной адгезии-1 со степенью тяжести микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия) [М.А. Киселева, 2005; М.Ю. Шестакова, 2002]. Т.В. Кочемасова с соавторами (2002) выявили повышение уровней E-selectin и ICAM-1 у больных с диабетической ретинопатией, однако их изменения при диабетической кардиомиопатии не описаны.

J. Sokolovska (2020), Е.В. Бирюкова (2018), И.К. Богомолова и соавторы (2011), С.Г. Дзугкоев (2010) описали роль оксида азота (NO) в формировании микроангиопатий у больных СД 1 типа.

В работах А.А. Куба (2015), А.А. Сиверина (2019) описаны полиморфизмы генов синтазы NO, влияющих на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. А.Ю. Сорокина с соавторами (2014) показали значение генотипов полиморфизма гена С(786)Т NOS3 в развитии диабетической нефропатии и ретинопатии у больных СД 1 типа. Имеются данные, что гены HLA-DRB1 могут влиять на риск развития СД 1 типа (L.P. Zhao, 2019). Более того, по данным Е.А. Трошина (2020), при СД 1 типа

некоторые аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA) увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Е.В. Спицина (2008) показала, что у лиц с СД 1 типа риск развития диабетической полинейропатии выше у носителей аллели С гена POLG1T(365)С.

Таким образом, изучение роли эндотелиальной дисфункции у больных СД 1 типа и кардиомиопатией с уточнением вклада генетических маркеров (полиморфизм С(786)Т NOS3, Т(365)С POLG1, HLA-DRB1) позволит расширить представления о патогенезе, клинике, диагностике диабетической кардиомиопатии.

**Цель исследования:** на основании изучения особенностей клинического течения сахарного диабета 1 типа, содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin) и полиморфизма генов С(786)Т NOS3, Т(365)С POLG1 и HLA-DRB1 разработать прогностические критерии развития диабетической кардиомиопатии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинических, вегетативных и эхокардиографических изменений у больных сахарным диабетом 1 типа с наличием и отсутствием диабетической кардиомиопатии.
2. Оценить уровень молекул межклеточной адгезии (sICAM-1; sE-selectin; sP-selectin) и оксида азота (NO) в сыворотке крови у больных с диабетической кардиомиопатией и без нее.
3. Выявить особенности полиморфизма генов С(786)Т NOS3, Т(365)С POLG1 и HLA-DRB1 у больных сахарным диабетом 1 типа и определить их роль в развитии диабетической кардиомиопатии.
4. Разработать модель прогнозирования развития диабетической кардиомиопатии с учетом влияния эндотелиальной дисфункции и наличия полиморфизмов генов С(786)Т NOS3 и HLA-DRB1.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что при повышении уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, в частности, sICAM-1 и sE-selectin, у больных сахарным диабетом 1 типа повышается риск формирования диастолической дисфункции левого желудочка.

Выявлено, что наличие у больных сахарным диабетом 1 типа диагностированной автономной кардиоваскулярной нейропатии является одним из факторов риска по формированию диастолической дисфункции левого желудочка.

Обнаружено, что аллель Т гена NOS3 С(786)Т может предрасполагать к развитию сахарного диабета 1 типа. Гомозиготный вариант ТТ гена NOS3 С(786)Т увеличивает риск развития диабетической кардиомиопатии у больных с данным заболеванием.

Впервые разработана модель прогнозирования риска формирования диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа с учетом изученных параметров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), а также генетического полиморфизма гена NOS3 (C786T).

## **Практическая и теоретическая значимость работы.**

Полученные по результатам исследования данные о значении эндотелиальной дисфункции и генетических полиморфизмов расширяют представления о формировании и клинических проявлениях диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Выявленные изменения позволяют раскрыть некоторые механизмы формирования поражения миокарда при сахарном диабете 1 типа.

В результате проведенного исследования подтверждена необходимость диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии для своевременного прогнозирования развития кардиомиопатии с учетом определения уровня маркеров эндотелиальной дисфункции для повышения точности прогноза.

Разработана прогностическая модель оценки риска формирования кардиомиопатии в зависимости от концентрации молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 в крови больных, факта наличия диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, наличие аллеля Т гена NOS3.

**Внедрение результатов в практику.** Полученные в результате исследования данные включены в образовательную программу кафедр госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Труды научного исследования используются в практической работе отделения нефро-эндокринологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» и эндокринологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

## **Методология и методы исследования.**

Методология диссертационного исследования базируется на научно-исследовательских работах отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетических механизмов поражения сердца у больных сахарным диабетом 1 типа.

В процессе исследования проведены клинические, биохимические и инструментальные обследования больных на базе отделения эндокринологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Результаты исследования подвергались статистической обработке.

## **Положения, выносимые на защиту:**

1. При сахарном диабете 1 типа регистрируется высокая распространённость диабетической кардиомиопатии. На частоту развития диастолической дисфункции левого желудочка влияют длительность сахарного диабета, степень компенсации углеводного обмена и наличие кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии.
2. Наличие гомозиготного варианта TT гена NOS3 C(786)T, аллеи 03 гена HLA-DRB1 и повышение уровня селектина sE-selectin и sICAM-1 ассоциируются с формированием кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

3. Прогностической значимостью в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа обладают некоторые клинические и лабораторные характеристики, такие как наличие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии и аллели Т гена NOS3, увеличение содержания в крови молекулы межклеточной адгезии-1.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Материалы исследования доложены на XV межрегиональной научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016), VI Межрегиональной научно-практической конференции «Современные достижения эндокринологии врачу-терапевту» (Чита, 2019), VIII Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2020).

Достоверность полученных результатов исследования установлена обработкой современными статистическими методами, большим объемом подбора когорты больных.

**Публикации.** На тему диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, из них 5 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 210 источников (128 отечественных, 82 иностранных). Работа иллюстрирована 26 таблицами, одним рисунком.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В соответствии с поставленными целью и задачами обследовано 190 пациентов в период с 2013 по 2019 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 57 от 13.11.2013 г.).

Среди обследованных пациентов 140 лиц имели СД 1 типа и 50 человек составляли контрольную группу практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Все лица, участвующие в исследовании, были информированы о проводимой научной работе и подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

*Критерии включения* в исследование: верифицированный диагноз сахарного диабета 1 типа, согласно критериям, принятым ВОЗ (1999, 2006 гг.) в возрасте от 16 до 40 лет с длительностью заболевания более 3 лет.

*Критерии исключения* из исследования: отказ пациента от исследования; период беременности и лактации; сахарный диабет 2 типа и другие специфические типы диабета; острые осложнения сахарного диабета в течение 2 месяцев; онкологические заболевания (любой локализации); хронические и острые воспалительные заболевания; заболевания сердца (перикардит,

миокардит, эндокардит, ИБС, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия); тяжелые нарушения ритма сердца; артериальная гипертензия любого генеза; ХОБЛ; почечная и печёночная недостаточность; нейропатия недиабетического генеза; применение антиаритмических препаратов; аутоиммунные поражения соединительной ткани; болезни крови; ОНМК; бронхиальная астма; заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией; наличие патологии щитовидной железы, надпочечников, паращитовидных желез; хронический алкоголизм.

Согласно критериями включения и исключения выполнялся отбор больных с СД 1 типа с последующим одномоментным исследованием и оценкой клинических показателей, результатов лабораторных и инструментальных данных.

Всем участникам исследования выполнялись следующие обследования: детальный сбор анамнеза и жалоб, антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, расчёт индекса массы тела), определение физикальных данных (пульс, АД). Комплексное лабораторное и инструментальное обследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевина, глюкоза, билирубин, общий белок, холестерин), липидный спектр, гликированный гемоглобин, ионограмма, микроальбуминурия, стандартная ЭКГ, эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование, осмотр офтальмолога, невролога.

**Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии** выявлялась в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019 г.) Проводились: ортостатическая проба (тест Шелонга); изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (6 в минуту); проба Вальсальвы. Диагноз КДАН подтверждался при обнаружении 3 положительных диагностических проб.

**Эхокардиографическое исследование** (ЭхоКГ) сердца проведено на аппаратах «AcusonSC 2000» и «VividE9» согласно стандартной методике исследования.

**Анализ оценки вариабельности ритма сердца** (ВРС) проводили ХМ-ЭКГ на аппарате "Кардиотехника-4000" (Инкарт, СПб) и "Rozinn" (США) с одноименным программным обеспечением. Холтеровское мониторирование проводилось в условиях свободной активности пациента непрерывной записью электрокардиограммы для оценки сердечного ритма пациентов в дневное и ночное время суток.

**Определение показателей эндотелиальной дисфункции:** молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1); sE-selectin; sP-selectin производилось в сыворотке крови на аппарате автоматического ИФА-анализатора с использованием готовых наборов «Bender MedSystems» (Австрия).

Для количественного определения уровня метаболитов оксида азота (NO) нитритов/нитратов в сыворотке крови использовался набор готовых тестовых систем «R&D systems» (США).

**Определение генетического полиморфизма** гена оксида азота NOS3 C(786)T, гена ДНК полимеразы гамма1 POLG 1 T(365)C и HLA-DRB проводили методом ПЦР с использованием наборов НПФ «Литех» (Москва).

**Статистическая обработка** полученных данных проведена с использованием специализированных программ Statistics 21.0, результаты отображены в виде медианы (Me) 25 и 75 процентилей. При анализе вариационные ряды протестированы на нормальность с применением критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении 3-х показателей и более применялся непараметрический критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков. Для сопоставления 2-х групп использовался критерий Манна-Уитни. Анализ качественных показателей проводился с использованием критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Для четырехпольных таблиц использовался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для построения прогностической модели применялся метод бинарного логистического анализа с пошаговым исключением признаков, проведенных при помощи языка R. Точность прогноза рассчитывали, определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В исследование включено 140 больных с СД 1 типа (68 женщин и 72 мужчины) в возрасте от 16 до 40 лет (среднее значение 34 года). Все пациенты разделены на 2 группы: с диабетической кардиомиопатией (n=34) и пациенты без данного осложнения (n=106). Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

### **Распространенность осложнений сахарного диабета 1 типа**

Нами выявлено, что кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии (ДКАН) обнаруживалась среди 42,1% лиц (59 человек) на основании проведенных функциональных проб.

Кроме этого, в исследуемой группе пациентов встречались следующие осложнения сахарного диабета: 82,3% - нефропатия; 22,6% - диабетическая ретинопатия (ДР) 1 стадии, 4,8% - ДР 2 стадии; 61,3% - сенсомоторная форма диабетической полинейропатии (табл.1).

Таблица 1  
Распространенность осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа  
(Me [25; 75])

Параметры Осложнения	Контрольная группа, n=50	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа, n=140	p
Возраст, лет	34 [24,4;40,2]	32 [26,7;40,3]	p=0,347
Гликированный гемоглобин, %	5,1 [4,8;5,5]	8,7 [7,6;10,0]	p=0,002

Диабетическая нефропатия, ХБП С1-3а А2 (абс.,%)	-	115 (82,3%)	p=0,047
Диабетическая ретинопатия 1 ст. (абс.,%)	-	32 (22,6%)	p=0,003
Диабетическая ретинопатия 2 ст. (абс.,%)	-	7 (4,8%)	p=0,0011
ДПН, сенсомоторная форма (абс.,%)	-	86 (61,3%)	p=0,012
ДКАН (абс.,%)	-	59 (42,1%)	p=0,011

Примечание: p - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем

При изучении распределения частоты встречаемости осложнений СД 1 типа выявлено, что у больных с длительностью заболевания более 5 лет чаще встречались сосудистые осложнения (табл.2). При этом диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия среди больных СД 1 типа со стажем заболевания 5-10 лет выявлена у 49,5% пациентов, а при длительности СД более 10 лет встречалась чаще относительно лиц с меньшей продолжительностью заболевания (88,9%, p=0,005).

Показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) у всех больных превышал показатели целевого диапазона и составлял 8,5%, как у лиц со стажем СД от 3 до 5 лет, так и у пациентов со стажем заболевания от 5 до 10 лет.

Таблица 2  
Особенности распространённости диабетических осложнений в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа

	Больные СД 1 типа (n=140)			p	
	Стаж заболевания				
	3 - 5 лет (n=26)	5 - 10 лет (n=72)	более 10 лет (n=42)		
Возраст	29 [25;31,3]	31,5 [25;36,3]	32 [24,4;38,2]	p=0,3	
Гликированный гемоглобин	8,5 [7,6;10,0]	8,5 [7,6;10,0]	9 [7,6;10,0]	p1=0,005	
Нефропатия, абс., %	-	22 (30,3%)	21 (50%)	p=0,08	
Диабетическая ретинопатия 1 ст., абс., %	-	6 (7,6%)	27 (63,9%)	p=0,09	
Диабетическая ретинопатия 2 ст. абс., %	-	-	7 (16,7%)	p=0,6	
ДПН, сенсомоторная форма, абс., %	5 (18,2%)	39 (54,5%)	42 (96%)	p=0,5	

ДАН, кардиоваскулярная форма, абс.,%	-	29 (40,9%)	37 (88,9%)	p <sub>1</sub> =0,005
--	---	------------	------------	-----------------------

Примечание: р - статистическая значимость отличий при 1 и 2; p<sub>1</sub>- статистическая значимость отличий при сравнении группы 1 и 3

У больных, имеющих стаж болезни более 10 лет, обнаружено статистически значимое повышение уровня гликированного гемоглобина до 9%.

Таблица 3

Распространенность осложнений у лиц с сахарным диабетом в зависимости от наличия кардиомиопатии (Me [25; 75])

Группы/показатели	Контроль (n=50)	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа		p
		с ДКМ, n=34	без ДКМ, n=106	
Гликированный гемоглобин, (%)	5,1 [4,79;5,54]	8,5 [7,77; 9,21]	7,1 [6,79; 7,12]	p=0,02
Диабетическая ретинопатия, (%)	-	52% (18)	44% (47)	p=0,07
Диабетическая нефропатия, (%)	-	45% (16)	41% (44)	p=0,058
ДПН, сенсомоторная форма (%)	-	78% (27)	80% (84)	p=0,05
ДКАН (%)	-	100%* (34)	28% (32)	p=0,0009

Примечание: n – количество обследованных лиц; р – значимость различий между всеми группами

Пациенты СД 1 типа с диабетической кардиомиопатией и без таковой были сопоставимы по возрасту и полу; в обеих группах одинаково часто встречались диабетическая ретинопатия, нефропатия в стадии микроальбуминурии, а также полинейропатия. При этом у всех больных с диабетической кардиомиопатией выявлена ДКАН (табл.3).

#### Показатели эхокардиографического обследования у лиц с сахарным диабетом 1 типа

Всем пациентам проводилось ЭхоКГ-исследование по стандартной методике. По результатам исследования значимых структурных изменений миокарда в сравнении со здоровыми лицами не выявлено. При оценке функциональных показателей выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ). Выявленная диастолическая дисфункция левого желудочка расценивается как проявление диабетической кардиомиопатии, которая обнаружена у 24,3% больных СД 1 типа (34 человека) (рис. 1).

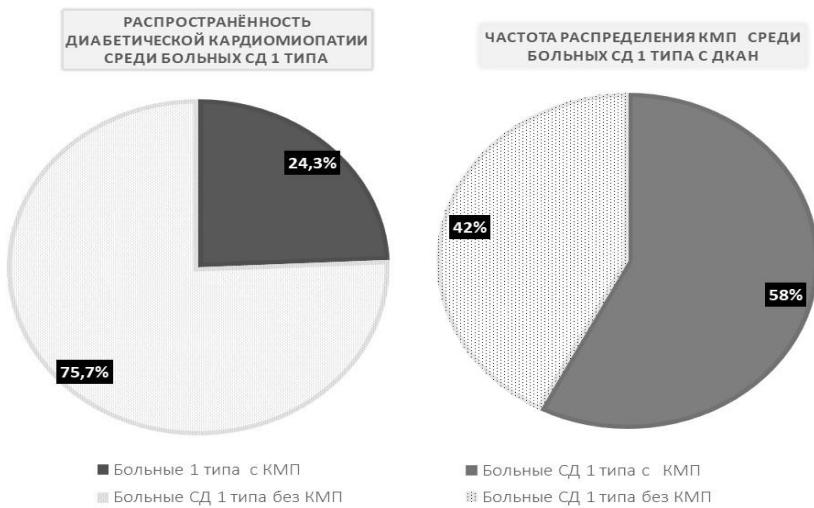


Рисунок 1. Распространенность диабетической кардиомиопатии среди больных СД 1 типа

По данным ЭхоКГ, существенных различий структурных показателей сердца в группах с наличием диабетической КМП и без нее не выявлено, несмотря на обнаруженную статистическую разницу некоторых показателей, которые не выходили за пределы референсных значений нормы.

Установлено, что диабетическая кардиомиопатия у больных СД 1 типа чаще встречалась у больных в группе с длительностью заболевания более 10 лет (рис. 2).

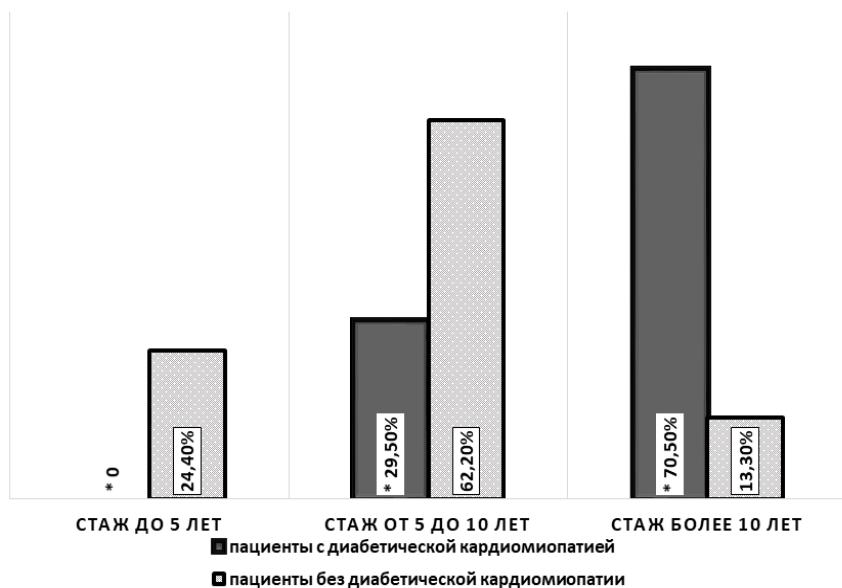


Рисунок 2. Распространенность диабетической кардиомиопатии в зависимости от стажа сахарного диабета

Примечание: \* - статистическая значимость отличий ( $p < 0,05$ )

## Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Установлено, что у пациентов СД 1 типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии уровень sE-selectin выше на 5% ( $p=0,032$ ), а уровень sICAM-1 выше на 6,5% ( $p=0,025$ ), чем у больных сахарным диабетом 1 типа без КДАН.

При изучении показателей дисфункции эндотелия у больных СД 1 типа обнаружено повышения содержания sE-селектина, sP-селектина, sICAM -1 по сравнению со здоровыми лицами. Так, у больных СД 1 типа с ДДЛЖ и без нее содержание sE-селектина выше на 55,6% ( $p=0,008$ ) и на 28,9% ( $p=0,011$ ) по сравнению со здоровыми людьми.

Уровень sP-селектина у больных СД 1 типа без поражения сердца превышал значения контрольной группы на 14,6% ( $p=0,011$ ), а при наличии диастолической дисфункции ЛЖ – на 10,6% ( $p=0,019$ ). Концентрация молекулы межклеточной адгезии 1 у пациентов с СД 1 типа, не имеющих ДДЛЖ, была выше на 11,9% ( $p=0,028$ ), а у группы с диастолической дисфункцией на 58,4% при сравнении с контролем ( $p=0,01$ ) (рис. 3).

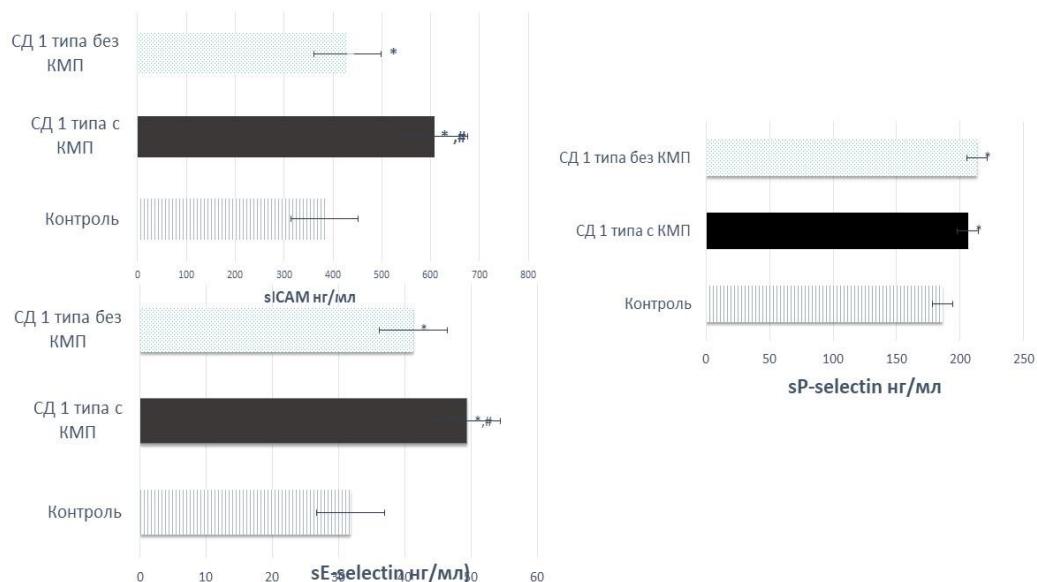


Рисунок 3. Содержание sICAM -1, sP-selectin, sE-selectin в сыворотке крови у пациентов СД 1 типа и с ДДЛЖ

Примечание: \* - статистическая значимость отличий при сравнении группы с контролем ( $p < 0,05$ ); # - статистическая значимость отличий при сравнении группы с группой пациентов с КПМ

При сравнении изучаемых показателей между группами с наличием и отсутствием ДДЛЖ выявлено, что в группе пациентов с ДДЛЖ регистрировались большие значения уровней sE-селектина на 20,7% ( $p=0,009$ ), sICAM-1 на 41,5% ( $p=0,03$ ) относительно показателей больных без данного осложнения (рис. 3).

При исследовании содержания оксида азота  $\text{NO}_x$  (сумма эндогенных нитритов и нитратов) и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) в крови

пациентов с СД 1 типа получены следующие результаты: лица с СД 1 типа имеют более низкий уровень оксида азота и его метаболитов в сравнении с группой здоровых лиц ( $p>0,05$ ).

### **Анализ ассоциации гена NOS3 C(786)T, T(-365)C гена POLG1 и HLA-DRB1 с развитием диабетической кардиомиопатии**

В результате проведенного генетического анализа среди пациентов с СД 1 типа с наличием или отсутствием ДДЛЖ обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов соответствует закону Харди–Вайнберга (табл. 4).

В результате анализа генетического полиморфизма выявлено, что среди лиц с СД 1 типа при ДДЛЖ и без указанного осложнения гетерозиготы СТ NOS3 C(786)T встречались в 26,4% и 52,8% случаев соответственно.

Таблица 4

Встречаемость генотипов и аллелей у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия и отсутствия ДДЛЖ

Генотипы и аллели	Отсутствие ДДЛЖ, n= 106	Наличие ДДЛЖ, n= 34	p
NOS3 C(786)T			
CC	6 (5,6%)	3 (8,8%)	0,001
CT	56 (52,8%)	9 (26,4%)	
TT	44 (41,5%)	22 (64,7%)	
Аллель С	62 (38,3%)	12 (35,3%)	0,062
Аллель Т	100 (61,7%)	31 (91,7%)	0,95
HLA-DRB1			
Аллель 01	15(8,6%)	5 (9%)	0,83
Аллель 03	31 (17,7%)	19 (34,5%)	0,015
Аллель 04	47 (26,8%)	13 (23,6%)	0.42

Примечание: p – статистическая значимость отличий при сравнении между группами пациентов с наличием и отсутствием ДДЛЖ

В группе пациентов без диастолической дисфункции в 1,6 раза чаще выявлялись гомозиготы СС и в 1,6 раза реже регистрировались ТТ гена NOS3 C(786)T, чем среди испытуемых с ДДЛЖ ( $p=0,02$ ).

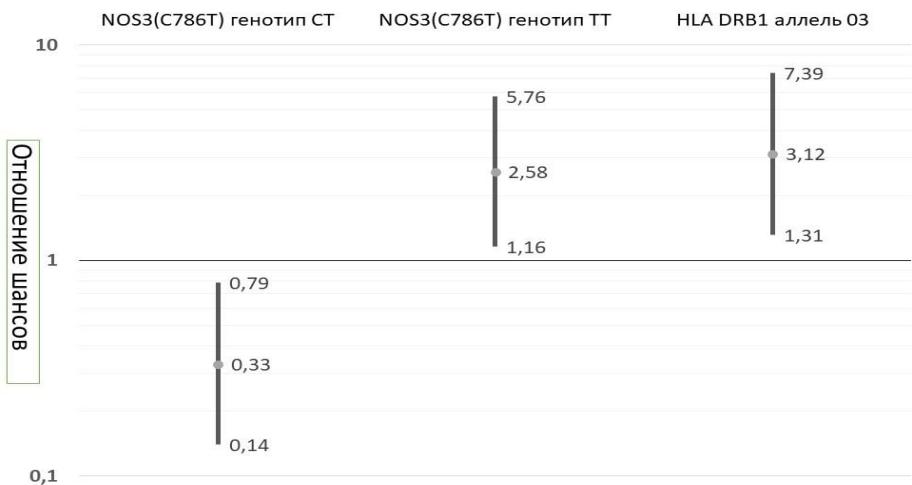


Рисунок 4. Отношение шансов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от генотипа и аллелей гена NOS3 C(786)T и HLA-DRB1

Примечание: \* – статистическая значимость отличий при сравнении между группами пациентов с наличием и отсутствием ДДЛЖ ( $p<0,05$ )

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 1 типа возрастает у лиц с гомозиготным генотипом TT NOS3 C(786)T (ОШ 2,58; 95% ДИ: 1,16-5,76,  $p=0,03$ ) и снижается при генотипе CT в 3 раза (ОШ 0,33; 95% ДИ: 0,14-0,79,  $p=0,01$ ). Частота аллели 03 гена HLA-DRB1 на 16,8% выше у больных СД 1 типа с наличием ДДЛЖ, чем у пациентов СД без диастолической дисфункции ЛЖ (ОШ 3,12; 95% ДИ: 1,31-7,39) (рис. 4).

Распределение генотипов T(365)C POLG1 у больных СД 1 типа, независимо от наличия кардиомиопатии, не отличалось от здоровой популяции.

Известно, что мутация в гене синтазы оксида азота может повлиять на активность фермента и выработку NO в эндотелии. Именно по этой причине важно было проследить уровень NOS3 и NO<sub>x</sub> в зависимости от полиморфных мутаций гена NOS3 C(786)T при диабетической кардиомиопатии (табл. 5).

Таблица 5  
Показатели метаболитов NO у больных диабетической кардиомиопатией в зависимости от полиморфизма гена C(786)T NOS3 (Me [25;75])

Генотип	NOS3 (мкмоль/л)	NO2- (мкмоль/л)	NO3- (мкмоль/л)	NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)
TT	67,8 [44,8;96,7]	21,8 [17,5;25,6]	14,1 [13,2;17,8]	30,4 [25,1;38,3]
CT	67 [49,7;91,6]	20,8 [13,6;26,6]	18,4 [14,4;22]	28 [26,4;30,9]
CC	58 [33;76,8]	20,8 [13,6;26,6]	16 [14,4;20,1]	27,6 [14,4;29]
p	0,7	0,5	0,6	0,08

Примечание: p-статистическая значимость отличий при сравнении между группами

Таким образом, не выявлено влияние генотипа C(786)TNOS3 на содержание NO<sub>x</sub> в сыворотке крови у больных СД 1 типа и диабетической кардиомиопатией.

В связи с редкой встречаемостью носителей генотипа TT полиморфизма гена NOS3 C(786)T в группе больных и группе контроля, а также для усиления размера (объема) выборки носители генотипов CT и TT были объединены в одну группу – CT+TT. Выявлена взаимосвязь влияния рецессивного типа наследования на содержание оксида азота, сцепленное с аллелем T (табл. 6). Как видно из данных таблицы 6, выявлено незначительное увеличение содержание NO<sub>x</sub> у носителей аллеля T ( $p=0,7$ ). Таким образом, генотип TT C(786)T NOS3 увеличивает относительный риск развития КПМ в 2,5 раза у больных сахарным диабетом 1 типа, не влияя на уровень метаболитов NO. Носительство аллеля C может рассматриваться протективным фактором в развитии кардиомиопатии у больных СД 1 типа.

Таблица 6  
Уровень метаболитов NO и NOS3 у больных СД 1 типа и диабетической кардиомиопатией в зависимости от полиморфизма гена C(786)T NOS3  
(Me [25;75])

Генотип	NOS3 (мкмоль/л)	NO2- (мкмоль/л)	NO3- (мкмоль/л)	NO <sub>x</sub> (мкмоль/л)	p
CC+CT n=12	67,8 [44,8;96,7]	21,8 [17,5;25,6]	14,1 [13,2;17,8]	30,4 [25,1;38,3]	0,6
TT n=22	67 [49,7;91,6]	20,8 [13,6;26,6]	18,4 [14,4;22]	31,4 [26,4;35,9]	0,7

Примечание: p – статистическая значимость отличий при сравнении между группами

### Прогнозирование развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа

Установлено, что диабетическая кардиомиопатия развивается не у всех пациентов с СД 1 типа. Для выявления факторов прогнозирования вероятности развития диастолической дисфункции ЛЖ использован метод бинарной логистической регрессии. В формировании модели применены следующие факторы, которые показали статистически значимые различия при кардиомиопатии: концентрации в сыворотке крови молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, наличие у пациента КДАН, аллели гена NOS3.

Характеристика модели: вклад факторов, включенных в модель - 65,2%; положительная предсказующая ценность - 74,1%; итоговые потери составили 5,873577,  $\chi^2=74,2\%$  для 3 степеней свободы, при уровне значимости  $p=0,006811$ , что указывает на достаточно высокую степень достоверности используемой математической модели (табл. 7).

Таблица 7

Многофакторная модель прогнозирования развития диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	p	$\chi^2$ Вальда	p-Вальда
1	B0	-0,2343	-0,1039; -0,2814	0,0069	6,6771	0,0071
2	sICAM-1	0,1637	0,0519; 0,1871	0,0092	9,7813	0,0087
3	КДАН	0,1611	0,0431; 0,2235	0,0015	7,7434	0,0011
4	Генотип ТТ гена NOS3	0,8222	0,3799; 0,9907	0,0003	7,8684	0,0004

Примечание: B0 – свободный член; концентрация в сыворотке крови молекулы межклеточной адгезии sICAM-1; при КДАН – при наличии диабетической автономной кардиопатии принят равным 1, при отсутствии равен 0, при наличии генотипа ТТ гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0

Получено итоговое уравнения вероятности развития диастолической дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа:

$$p = \frac{1}{1+e^{(-0.2343+0.1637x+0.1611y+0.8222z)}}$$

где p – вероятность развития диабетической кардиопатии; x – sICAM-1 при концентрации выше 608 Nr/Mn равен 3, при концентрации от 415 до 608 Nr/Mn равен -2, при концентрации менее 415 Nr/Mn равен 1; y – при наличии диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0; z – при наличии генотипа ТТ гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

Таким образом, при значении  $p < 0,5$  вероятность развития ДКМП отсутствует, а при  $p > 0,5$  вероятно развитие ДКМП.

### ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста часто выявляется диабетическая нефропатия (82,3%), полинейропатия (63,3%), диабетическая ретинопатия (22,6%), диабетическая автономная нейропатия (42,1%). Диабетическая кардиомиопатия встречается в 24,3% случаев. Уровень гликированного гемоглобина, стаж сахарного диабета и частота диабетической автономной нейропатии в группе больных диабетической кардиомиопатией выше по сравнению с аналогичными показателями пациентов с сахарным диабетом 1 типа без данного осложнения.

2. В группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявленный повышенный уровень sE-селектина, sP-селектина и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. При этом степень выраженности эндотелиальной дисфункции, оцененная

по уровню sICAM-1 (растворимой молекулой межклеточной адгезии-1), прямолинейно связана с длительностью диабета.

3. Уровень sE-селектина увеличивался в группе пациентов с диабетической автономной нейропатией на 5%, растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1 – на 6,5% относительно показателей больных сахарным диабетом 1 типа без данного осложнения. При диабетической кардиомиопатии концентрации sE-селектина, растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 соответственно увеличивались на 20,68% и 41,49% по сравнению с пациентами, не имеющими данного осложнения.

4. Генотип ТТ гена NOS3 C(786)T выявлялся на 22,7% чаще в группе больных с диабетической кардиомиопатией. Риск развития диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа в 2,5 раза выше у носителей аллеля Т. У пациентов с наличием сахарного диабета 1 типа и диастолической дисфункцией левого желудочка частота аллеля 03 гена HLA-DRB1 на 16,8% выше, чем у лиц с сахарным диабетом без кардиогемодинамических нарушений. Наличие аллеля С снижает риск развития кардиомиопатии на 61%. Существенных различий в концентрации стабильных метаболитов оксида азота у пациентов с диабетической кардиомиопатией в зависимости от генотипа гена NOS3 C(786)T не выявлено. Распределение генотипов T(365)C гена POLG1 у больных сахарным диабетом 1 типа, независимо от наличия кардиомиопатии, не отличалось от здоровой популяции.

5. Независимыми факторами риска развития диабетической кардиомиопатии являются наличие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, концентрация растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1 и наличие генотипа ТТ гена NOS3 C(786)T.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным сахарным диабетом 1 типа рекомендовано проводить комплексное обследование, включающее выполнение кардиоваскулярных «прикроватных» тестов с целью диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии при длительности заболевания более 5 лет, а также лабораторные исследования уровня sE-selectin и sICAM-1 крови и ЭхоКГ для определения структурно-функциональных параметров сердца с целью ранней диагностики диабетической кардиомиопатии.

2. Для оценки риска развития кардиомиопатии у больных СД 1 типа возможно использовать расчёт по формуле

$$p = \frac{1}{1+e^{(-0.2343+0.1637x+0.1611y+0.8222z)}},$$

где р – вероятность развития диабетической кардиомиопатии; х – sICAM-1 при концентрации выше 608 Nr/Mn равен 3, при концентрации от 415 до 608 Nr/Mn равен - 2, при концентрации менее 415 Nr/Mn равен 1; у – при наличии диабетической автономной КДАН принят равным 1, при отсутствии равен 0; z

– при наличии генотипа ТТ гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

При значении  $p < 0,5$  вероятность развития кардиомиопатии отсутствует, а при  $p \geq 0,5$  вероятно развитие кардиомиопатии.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи, опубликованные в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ:**

1. Некоторые маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии / М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 4. – С. 11–16. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 05.02.2017).
2. Маркеры эндотелиальной дисфункции и некоторые цитокины у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиомиопатией / М.К. Хачерян, В.И. Просяник, О.В. Серебрякова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 25–32. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 09.01.2017).
3. Роль генетического полиморфизма NOS3 (C786T) в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, проживающих в Забайкальском крае / М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова, В.И. Просяник [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2018. – № 4. – С. 81–86. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 01.01.2019).
4. Изменения внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 1 типа / М.К. Хачерян, В.И. Просяник, О.В. Серебрякова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2018. – № 2. – С. 48–54. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 07.06.2018).
5. Прогнозирование развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа / М.К. Хачерян, В.И. Просяник, О.В. Серебрякова [и др.] // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2022. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31460> (дата обращения: 19.02.2022).

### **Работы, опубликованные в других изданиях:**

6. Хачерян М.К. Участие молекул адгезии в формировании кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии / М.К. Хачерян // Медицина завтрашнего дня : материалы XV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 19–22 апреля 2016 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 17–18.
7. Роль маркеров дисфункции эндотелия в формировании автономной кардиоваскулярной нейропатии / В.И. Просяник, М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова [и др.] // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра : VII Всероссийский

конгресс эндокринологов : сборник тезисов, 2-5 марта 2016 г., г. Москва. – Москва, 2016. – С. 198. – URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_26358295\\_54711282.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26358295_54711282.pdf) (дата обращения: 07.06.2018).

8. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа / М.К. Хачерян, В.И. Просяник, О.В. Серебрякова [и др.] // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, 26 октября 2018 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 197–199. – ISBN 978-5-904934-17-0.

9. Особенности дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической кардиомиопатии / М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова [и др.] // Новые технологии – в практику здравоохранения : Российский национальный конгресс кардиологов 2018 (с международным участием) : материалы конгресса, 25-28 сентября 2018 г., г. Москва. – Москва, 2018. – С. 427.

10. Роль генетического полиморфизма NOS3 (C786T) в развитии диабетической кардиомиопатии / М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова, В.И. Просяник [и др.] // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, 26 октября 2018 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 217–218. – ISBN 978-5-904934-17-0.

11. Генетический полиморфизм NOS3 (c786t) у больных сахарным диабетом 1 типа и диабетической кардиомиопатией, проживающих в Забайкалье / В.И. Просяник, М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : VIII (XXVI) национальный конгресс эндокринологов с международным участием : сборник тезисов, 22-25 мая 2019 г., г. Москва. – Москва : УП ПРИНТ, 2019. – С. 119–120.

12. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в поражении сердца при сахарном диабете 1 типа / М.К. Хачерян, О.В. Серебрякова, В.И. Просяник, Д.М. Серкин // VIII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 24-25 сентября 2020 г. / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита, 2020. – С. 120–125. – ISBN 978-5-904934-27-9.

13. Влияние полиморфизма гена NOS3 (C786T) и POLG1 т(-365)c у больных сахарным диабетом 1 типа на развитие диастолической дисфункции левого желудочка / В.И. Просяник, М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.В. Ларёва. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 65–66. – 1 CD-ROM. – ISBN 978-5-904934-30-9.

14. Исследование полиморфизма гена NOS3 (C786T) у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиоваскулярной автономной

нейропатией / В.И. Просяник, М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.В. Ларёва. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 64–65. – 1 CD-ROM. – ISBN 978-5-904934-30-9.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ	– доверительный интервал
ДКАН	– диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия
ДПН	– диабетическая полинейропатия
ДР	– диабетическая ретинопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	– левый желудочек
КМП	–диабетическая кардиомиопатия
Ме	– медиана
СД	– сахарный диабет
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
HbA1c	– глицированный гемоглобин
ICAM-1	– молекула межклеточной адгезии-1
NO	– оксид азота
NOS3	– эндотелиальная синтаза оксида азота
sE-selectin	– растворимый Е-селектин
sP-selectin	– растворимый S-селектин