

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Учреждение Российской академии наук «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН»

На правах рукописи

ТРЕЛЬСКАЯ Наталья Юрьевна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.
РОЛЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Специальность — 14.01.04 — внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Смоленская О.Г.
доктор медицинских наук,
профессор Бейкин Я.Б.

Екатеринбург – 2012

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	7
Глава 1 Современный взгляд на поражение сердца при сахарном диабете 2 типа	12
1.1 Состояние вопроса о диабетической кардиомиопатии	12
1.2 Метаболические факторы, как основа поражения сердца при сахарном диабете 2 типа	16
1.3 Сердечный энергетический метаболизм	27
1.4 Роль иммунной системы и воспаления в формировании поражения сердечнососудистой системы при сахарном диабете 2 типа	30
1.5 Сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца	38
Глава 2 Методы исследования, клиническая характеристика пациентов	46
2.1 Организация исследования	46
2.2 Характеристика основной группы больных	47
2.3 Методы обследования общие и специальные	49
2.4 Иммунологические методы исследования	50
2.5 Методы исследования микроциркуляторного русла	51
2.6 Статистический анализ	52
Глава 3 Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от длительности заболевания, степени его компенсации	54
Глава 4 Структурно-функциональные показатели сердца у больных сахарным диабетом 2 типа различной длительности и степени компенсации	60
4.1 Структурно-функциональные показатели сердца у больных	

	с различной длительностью заболевания диабетом	60
4.2	Структурно-функциональные показатели сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания менее 10 лет и различной степенью компенсации	65
4.3	Структурно-функциональные показатели сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет и различной степенью компенсации	78
Глава 5	Роль иммунной системы и хронического воспаления в формировании поражения сердца при сахарном диабете 2 типа	92
Глава 6	Состояние микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации и длительностью заболевания	105
6.1	Характеристика состояния микроциркуляторного русла при сахарном диабете 2 типа различной длительности	105
6.2	Характеристика состояния микроциркуляторного русла при сахарном диабете 2 типа с различной степенью компенсации	107
Глава 7	Значение кардиальной автономной нейропатии в поражении сердца при сахарном диабете 2 типа	112
Глава 8	Состояние структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших различные варианты сахароснижающей терапии	117
8.1	Состояние структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию менее 10 лет	119
8.2	Состояние структурно-функциональных показателей серд-	

ца у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет	126
Заключение	139
Выводы	163
Рекомендации по использованию результатов исследования в клинической практике	165
Список литературы	167

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД ср – среднее артериальное давление
Д – декомпенсация
дКМП – диабетическая кардиомиопатия
ЖК – жирные кислоты
И - инсулин
ИАВ – индекс артериола/венула
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИК – индекс интенсивности кровотока
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИОМ – индекс объем – масса
ИРВ – индекс разветвления ветвей артериолы
К – компенсация
КАН – кардиальная автономная нейропатия
КВР – кардиоваскулярный риск
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МАУ – микроальбуминурия
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОИИ – общий индекс извитости
ОТС – относительная толщина стенки
ОХС – общий холестерин
ПП – правое предсердие
ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

СЖК – свободные жирные кислоты
СК – субкомпенсация
СРБ – С-реактивный белок
СУРВ – средний угол разветвления ветвей артериолы
СЭБ – суточная экскреция белка
ТГ – триглицериды
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМП – толщина межжелудочковой перегородки
ТППЖ – толщина передней стенки правого желудочка
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ХС ЛП- ВП – липопротеиды высокой плотности
ХС ЛП-НП – липопротеиды низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭД - эндотелиальная дисфункция
АВ – атипичные сокращения
AGEs – конечные продукты гликозилирования
С_i – индекс циркадности
DT – время замедления раннего диастолического наполнения
HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин
IAV – желудочковые вставочные экстрасистолы
IL – интерлейкин
INF γ – интерферон гамма
ISVP – спаренные суправентрикулярные экстрасистолы
PAV – желудочковые экстрасистолы
PSVT – эпизод суправентрикулярной тахикардии
SVPB – суправентрикулярные экстрасистолы
IVRT LV – время изоволюмического расслабления левого желудочка
PKC – протеинкиназа C
TNF α - фактор некроза опухоли альфа.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

На протяжении не одного десятилетия весь мир напряженно наблюдает за неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом. Несмотря на значительные достижения, как в диагностике, так и в лечении этого заболевания, проблема роста числа заболевших сахарным диабетом, преждевременная инвалидизация и смертность остаются актуальными и в настоящее время [35]. По прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения к 2025 году более чем 5% мировой популяции или 300 млн. человек будут страдать сахарным диабетом [132]. При этом больные со 2 типом сахарного диабета в 2-4 раза имеют повышенный риск смерти от сердечнососудистых причин, чем пациенты без диабета [137]. По статистическим данным наиболее частой причиной смерти при сахарном диабете остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на огромные финансовые вливания, направленные на лечение сосудистых осложнений диабета [274]. Не так давно, коронарная эндотелиальная дисфункция была приобщена к предиктам сердечнососудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа с ангиографически нормальными коронарными артериями [229]. В 2007 году была принята совместная Программа Европейского общества кардиологов и диабетологов, направленная на объединение усилий по улучшению диагностики и лечения больных сахарным диабетом с поражением сердца [138]. Современный подход к лечению поражения сердца и, в частности, инвазивное лечение с имплантацией стентов, у больных сахарным диабетом 2 типа сопряжено с серьезными проблемами. Futamatsu et al. отметили, что у данных пациентов отмечалась усиленная неоинтимальная гиперплазия, которая ассоциировалась с аккумуляцией гладкомышечных клеток и рестенозированием сосуда [65].

В 1972 году впервые Shirley Rubler (et al.) применили термин «диабетическая кардиомиопатия»: гипертрофия левого и правого желудочков, ко-

торая гистологически характеризовалась диффузным фиброзом в сочетании с гипертрофией миофибрилл и утолщением стенки интрамуральных артериол [208]. В последующие годы интерес к этой проблеме был умеренный, так как в основном научно-исследовательские работы были посвящены особенностям течения болезни коронарных сосудов при сахарном диабете 2 типа. Тем не менее, на протяжении почти 40 лет вопросы поражения миокарда у больных сахарным диабетом возникали, и по настоящее время проводятся исследования по уточнению механизмов развития, клиники и диагностики кардиомиопатии у этой категории пациентов. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые по изучению поражения сердца при сахарном диабете, остается еще много вопросов, уточнение которых могло помочь в решении данной проблемы, как с точки зрения своевременной диагностики, так и с точки зрения лечения и профилактики. Все эти аспекты обусловили интерес к данной проблеме и определили необходимость проведения данной работы.

Цель исследования: Установить роль метаболических и иммунных механизмов в развитии кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации заболевания, длительностью сахароснижающей терапии и сформулировать новую концепцию формирования кардиомиопатии у данной категории пациентов.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания.
2. Оценить состояние иммунной системы у пациентов с различной степенью компенсации сахарного диабета 2 типа.

3. Установить характер поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью и степенью компенсации сахарного диабета.
4. Выявить признаки и распространенность кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа средней степени тяжести.
5. Оценить состояние микроциркуляторного русла по данным компьютерной биомикроскопии конъюнктивы у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью и степенью компенсации сахарного диабета.
6. Охарактеризовать структурно-функциональные показатели сердца при различной продолжительности сахароснижающей терапии.
7. Сформулировать концепцию роли метаболических и иммунных факторов в формировании кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна исследования

Сравнительный анализ больных с различной длительностью сахарного диабета позволил установить, что изменения в структурно-функциональных показателях сердца формируются под влиянием нарушенного метаболизма, в первую очередь глюкозы и липидов, и относятся к ранним осложнениям диабета, сохраняющимся при достижении компенсации по углеводному обмену и прогрессирующим по мере увеличения длительности заболевания и его декомпенсации. При декомпенсированном диабете включался важный патофизиологический механизм, характеризующийся усиленной секрецией провоспалительных цитокинов, синтезируемых Т-лимфоцитами, и происходит активизация процессов хронического воспаления. В ходе проведенного исследования было установлено, что выявленные предикторы внезапной смерти (удлинение интервала QT) и повышения риска сердечнососудистой

смерти (повышение уровня СРБ-ультра и CD3+/TNF α +) у больных декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа обуславливают увеличение риска летального исхода у этой категории больных. При анализе состояния структурно-функциональных показателей сердца у больных, получавших различные варианты сахароснижающей терапии, было установлено, что независимо от характера сахароснижающей терапии наблюдались более выраженные проявления кардиомиопатии в условиях декомпенсации углеводного обмена, особенно при длительном лечении диабета.

Практическая значимость

Доказательство участия метаболических, микрососудистых и иммунологических механизмов в развитии поражения сердца при сахарном диабете 2 типа и в реализации КВР и РЛИ, даже в отсутствие ИБС, а также негативного влияния инсулинотерапии на миокард, позволит расширить перечень используемых ныне лекарственных средств терапии «диабетического сердца» и ограничить показания к назначению инсулина. Предложенный алгоритм обследования больных сахарным диабетом 2 типа позволит улучшить выявление некоронарогенных поражений миокарда и оптимизировать тактику патогенетической (в том числе сахароснижающей) терапии.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе эндокринологического центра МУ «ГКБ № 40 г. Екатеринбурга», в программе обучения клинических ординаторов и на курсах усовершенствования врачей по эндокринологии при кафедре внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Конгрессе ОССН «Сердечная недостаточность» (Москва, 6-8 декабря 2006 г.), на заседаниях областного и городского обществ эндокринологов (Екатеринбург, 2008, 2009), совместном заседании областных обществ терапевтов и офталь-

мологов (Екатеринбург, 2009), на заседании Ученого Совета института клеточных технологий (Екатеринбург, 2009), на 11 Конгрессе Средиземноморской группы по изучению диабета (Malta, 24-25 April 2009), на Региональной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2010), на заседании кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (Екатеринбург, 24 ноября 2011), на заседании научной проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (Екатеринбург, 29 ноября 2011).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 42 печатных работ, в том числе 15 - в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации материалов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, который содержит 297 источников отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 199 страницах формата А 4, иллюстрирована 27 таблицами и 19 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Метаболические нарушения в виде постоянной или преходящей гипергликемии, сопровождающиеся дислипидемией, способствуют формированию структурно-функциональных изменений в миокарде, приводя к ремоделированию как правых, так и левых отделов сердца, диастолической дисфункции, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа и степени компенсации углеводного обмена.

2. Увеличение содержания Т-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины, а также острофазового белка СРБ-ультра, в условиях декомпенсации углеводного обмена, способствуют формированию поражения сердца при сахарном диабете 2 типа.
3. Вследствие метаболических нарушений, у больных сахарным диабетом 2 типа развивается универсальное и необратимое поражение микроциркуляторного русла (диабетическая микроангиопатия), которое может усугублять процессы ремоделирования миокарда.
4. Кардиальная автономная нейропатия, как проявление диабетической полинейропатии, выявляется у больных сахарным диабетом 2 типа средней степени тяжести, и уже на субклиническом уровне усугубляет проявления кардиомиопатии.
5. Адекватная сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа имеет решающее значение для замедления развития диабетической кардиомиопатии.
6. Выявленные предикторы внезапной смерти (удлинение интервала QT) и повышения риска сердечнососудистой смерти (увеличение СРБ-ультра и содержания CD3+/TNF α + лимфоцитов) у больных СД 2 типа в стадии декомпенсации обуславливают увеличение риска летального исхода у этой категории больных.
7. Основные механизмы формирования диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа включают: метаболические нарушения в виде хронической гипергликемии, дислипидемии в сочетании с иммунными нарушениями в виде увеличения индекса CD3+IFN γ /CD3+IL4, а также содержания Th1- лимфоцитов, синтезирующих TNF α и хронического воспаления. Микроциркуляторные нарушения, кардиальная автономная нейропатия и повышение суточной экскреции белка, как результат прогрессирования осложнений сахарного диабета являются дополнительными факторами для поражения сердца.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

1.1. Состояние вопроса о диабетической кардиомиопатии

Последние три десятилетия эпидемиологические, клинические и лабораторные исследования были посвящены активному изучению такой неоднозначной проблемы, как диабетическая кардиомиопатия (дКМП) [63, 78, 89, 124]. Несмотря на то, что изучению сахарного диабета посвящено не одно столетие, только в 1973 году Rabler et al. впервые описал дКМП у больных сахарным диабетом с застойным поражением сердца без коронарного атеросклероза [208]. Клинические [90] и экспериментальные [259] исследования подтвердили повреждение сердца за счет дКМП. При этом было установлено, что влияние сахарного диабета на поражение сердца носит возрастающий характер [277] за счет прямого воздействия на миокард нарушенного при диабете метаболизма глюкозы, липидов [221], эндотелиальной дисфункции за счет повреждения активности эндотелиальной NO-синтазы [123]. Согласно экспериментальным данным дКМП состоит из двух главных патофизиологических этапов: короткого периода инициальной фазы и длительной модификации метаболизма, в течение которого прогрессирует хроническое миокардиальное повреждение за счет увеличения жесткости стенки ЛЖ [256], разрастания соединительной ткани и накопления нерастворимого коллагена [244]. В межклеточном пространстве конечные продукты гликозилирования образуются вследствие прямой реакции глюкозы с аминокетильными группами белков. Изменения могут быть небольшими, изолированными на пептидной цепи или множественными с перекрещиванием цепей в пределах одного белка или между белками. Длительно живущие экстрацеллюлярные белки, такие как коллаген и эластин, особенно уязвимы к аккумуляции конечных продуктов гликозилирования [51, 69]. Изменение структуры коллагена и эластина, нарушающее способность к распаду, приводит к накоплению их и является

одной из причин увеличения миокардиальной толщины и нарушения сердечной релаксации, типичной для диабетического сердца [33, 63]. В эксперименте через 4-6 недель от инициации процесса эти нарушения отражаются в изменении сократительной функции [96]. Было установлено, что гомеостаз кардиального коллагена регулируется кардиальными фибробластами через баланс синтеза, дегградации и связывания [212]. Однако, верификация изначальных изменений в сердце, наблюдаемая у животных [210], не полностью установлена у людей вследствие диагностических ограничений, особенно при оценке энергетического метаболизма. Это привело к недооценке ранних изменений в сердце при сахарном диабете [126]. При проведении патогистологических исследований были установлены макроскопические признаки дКМП, такие, как мышечная гипертрофия с бледным внешним видом миокарда и твердостью при пальпации, а также микроскопические изменения, характеризующиеся утолщением базальной мембраны капилляров, капиллярными микроаневризмами, пролиферацией интимы мелких миокардиальных артериол и фокальным миокардиальным фиброзом с накоплением интерстициально коллагена [79,275]. В мелких интрамуральных коронарных артериях наблюдалось их сужение вследствие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток, увеличения толщины сосудистой стенки вследствие фиброза и накопления мукополисахаридов, изменение эластичности волокон [34, 87, 264]. При электронной микроскопии выявлялось периваскулярное повреждение с уменьшением сократительных миокардиальных элементов [85, 137]. В сердце больных сахарным диабетом было отмечено уменьшение сердечной массы с постепенным разрастанием интерстициального и периваскулярного фиброза [57], играющего важную роль в развитии и прогрессировании диастолической дисфункции [100]. Эти изменения, относящиеся к поздней стадии патологического процесса в сердце, были расценены, как результат ранней клеточной реакции, такой как апоптоз сердечных клеток [131, 213]. Кардиальный апоптоз, как универсальная кардиальная реакция на раз-

личные стрессовые ситуации, уменьшает сократимость ткани, инициируя фиброз и сердечное ремоделирование [202, 273]. Cai et al., предположили, что индуцированное сахарным диабетом образование окислительных и/или нитроген-радикалов является повреждающей причиной на ранней стадии смерти кардиомиоцитов, что в свою очередь активизирует серию сердечных ремоделирующих реакций, приводящих к морфологическим и функциональным изменениям и формированию дКМП на поздней стадии [45, 60].

Методом выбора для ранней и точной диагностики в клинической практике дКМП стала ЭХО-кардиография, как метод, неоднократно использованный для обследования больных сахарным диабетом [109, 111, 205]. Эхо-кардиографически диастолическая дисфункция была подтверждена у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и лиц с коротким анамнезом по сахарному диабету 2 типа [98], позднее диастолическая дисфункция ЛЖ была расценена как ранняя манифестация индуцированной сахарным диабетом миокардиальной дисфункции [98, 99, 101, 179]. Мнение исследователей сложилось на том, что одним из важнейших факторов для развития диастолической дисфункции при сахарном диабете является малоадаптивное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, контролируемое фибробластами [110]. Кроме того, нарушение баланса в биосинтезе коллагена, связывании и деградации его могут вносить вклад в формирование диастолической дисфункции [31, 260]. При проведении клинических исследований нарушение релаксации было выявлено у 26% молодых больных с хорошо компенсированным сахарным диабетом 2 типа и нормальным АД [227]. Tsang et al., установили, что индекс объема ЛП ассоциировался со степенью диастолической дисфункции независимо от ФВ, возраста, пола и факторов сердечно-сосудистого риска [178]. Были попытки, на основании Допплеровского исследования, классифицировать степень диастолической дисфункции при сахарном диабете. М. Galderisi с соавторами предложил деление диастолической дисфункции на стадии. I стадия - это нарушение релаксации ЛЖ, которая ха-

рактируется редукцией раннего и увеличением позднего диастолического потока. II стадия или псевдонормальная, характеризуется повышением давления наполнения ЛЖ к сохранившемуся нормальному сердечному выбросу и усиленному раннему наполнению, повреждающему релаксацию. III стадия острого усиления диастолической дисфункции, характеризующаяся появлением клиники, которая характеризуется выраженной одышкой [134]. В последние годы, для более точной и своевременной диагностики дКМП, стал применяться тканевой Допплер [36, 97] и магниторезонансная томография [61, 103]. При более углубленном исследовании, с использованием пробы Вальсальвы, тканевого Допплера и анализа распространения потока, нарушения релаксации были выявлены у 75% больных с бессимптомным СД, нормальным АД и негативной стресс-ЭхоКГ [101, 228]. Даже после исключения пациентов с гипертрофией ЛЖ или ишемией, нарушения миокардиальных характеристик в виде диастолической дисфункции наблюдались примерно у трети оставшихся больных [229], но их нередко относили к артефактам за пределами структурных систолических параметров [88]. При сахарном диабете также было получено подтверждение систолической дисфункции, хотя обнаружить ее при клиническом исследовании достаточно сложно, и требует проведения дополнительного обследования с нагрузкой. Эхо-КГ является методом выбора для идентификации субклинической дисфункции ЛЖ при сахарном диабете [111]. Felicio et al., выявили, что ночное систолическое артериальное давление является важным ко-фактором, который в дополнение к гипергликемии, ответственен за формирование гипертрофии ЛЖ при сахарном диабете 2 типа [147].

Клинические проявления дКМП очень скудны, особенно в начале развития и, как правило, проходят мимо внимания врачей [217]. Наиболее распространенной жалобой больных сахарным диабетом 2 типа является жалоба на утомляемость, снижение физической активности. Fang et al. обследовали 195 больных сахарным диабетом 2 типа с исходной ФВ > 50% и без анамнеза

по ИБС, при этом они получили у подавляющего большинства больных сниженную толерантность к физической нагрузке, которая имела отрицательную взаимосвязь с ожирением, HbA_{1c}, длительностью сахарного диабета и артериальной гипертензией [115].

Изучение данных литературы, посвященных проблеме дКМП показал, что, несмотря на большой интерес к ней, исследования, особенно клинические, носят разрозненный характер. Не определена степень выраженности четкая картина, за исключением диастолической дисфункции, изменений структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации, длительностью и характером сахароснижающей терапии. Проведенный анализ проведенных уже исследований позволил выявить новые аспекты проблемы и наметить пути их исследования.

1.2. Метаболические факторы, как основа поражения сердца при сахарном диабете 2 типа

1.2.1. Роль гипергликемии при сахарном диабете 2 типа

Длительная по времени гипергликемия известна как первичная причина в патофизиологии сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Гипергликемия индуцирует большое количество изменений, в том числе и сердечнососудистой системе [177]. В настоящее время рассматриваются три наиболее важных механизма, вызывающие патофизиологические изменения в сердечнососудистой системе у человека вследствие хронической гипергликемии:

- 1) Неферментативное гликозилирование белков и липидов
- 2) Окислительный стресс
- 3) Активация протеинкиназы C (PKC)

Эффекты хронической гипергликемии часто необратимы и приводят к формированию и прогрессированию клеточной дисфункции [11]. Одним из наиболее важных патологических механизмов гипергликемии является не-

ферментативная реакция между глюкозой и белками или липидами артериальной стенки [66]. Изначально ранние продукты гликозилирования глюкозы с реактивными аминогруппами циркулирующих белков или белков сосудистой стенки химически обратимы в течение часов, в дальнейшем они постепенно превращаются в более стабильные формы типа субстанции Амадори – раннего продукта гликозилирования, и существует в пределах недель. Некоторые из ранних продуктов гликозилирования на длительно живущих белках, в том числе коллагене сосудистой стенки, продолжают подвергаться серии превращений в необратимые конечные продукты гликозилирования (AGEs), уменьшая эластичность тканей [288]. Аккумуляция AGEs на длительно живущих белках сосудистой стенки характерна и для старения, но значительно ускорена при сахарном диабете [33]. Клинические исследования подтвердили положительную взаимосвязь между AGEs и IVRT LV и диаметром ЛЖ в диастоле [257]. Степень неферментативного гликозилирования определяется концентрацией глюкозы и длительностью существования состояния гипергликемии. AGEs реализуют свое патологическое влияние в организме различными механизмами, которые могут быть условно разделены на рецептор-независимые и рецептор-опосредованные [121]. При реализации рецептор-независимых механизмов, гликозилирование протеинов и липопротеинов может служить препятствием для их нормального функционирования вследствие нарушения молекулярной формы, изменения энзимной активности, снижения способности к распаду и препятствия к идентификации их рецепторами.

Клеточное взаимодействие AGEs опосредовано через специфические рецепторы для определения AGEs на поверхности клетки. Наличие рецепторов AGEs (RAGE) установлено на многих клетках, включая макрофаги, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки. Система RAGE макрофагов тесно связана с обменом AGEs и представляется механизмом реагирования на повышения уровня AGEs в организме [253]. При сахарном диабете AGEs

взаимодействуют с RAGE на эндотелиальных клетках, что приводит к запуску окислительного стресса и последующей транскрипции факторов NF- κ B и VCAM-1. Кроме того, сцепление AGEs с их специфическими рецепторами приводит к снижению барьерной эндотелиальной функции [25]. При этом усиление проницаемости эндотелия приводит к активному проникновению субэндотелиально липидов. Взаимодействие AGEs с макрофагами приводит к продукции таких медиаторов, как IL-1, TNF- α , PDGF и IGF-1 [30]. В гладкомышечных клетках связывание AGE модифицированных протеинов с RAGE сопровождается усилением клеточной пролиферации. Таким образом, при избыточном содержании AGEs, рецептор-опосредованное взаимодействие гликозилированных протеинов с клетками сосудистой стенки способствует миграции воспалительных клеток с последующим повреждением стенки и выделением цитокинов [71].

Окислительный стресс является характерным для сахарного диабета патологическим механизмом, который опосредован гипергликемией [68]. Гипергликемия может усиливать окислительный стресс различными путями. Главный механизм представлен через индуцированные гипергликемией внутриклеточные реактивные свободные радикалы кислорода (ROS), образующиеся через митохондриальные транспортные цепи и приводящий к увеличению продукции супероксида [141]. Два других механизма предполагают возможные объяснения как гипергликемия приводит к увеличению образования ROS. Один механизм включает в себя металкатализную аутооксидацию глюкозы. Через этот механизм глюкоза сама инициирует аутоокислительную реакцию и продукцию свободных радикалов: аниона супероксида и гидроперекиси. Другой механизм включает в себя запуск металкатализной аутооксидации протеина, связанного с продуктами Амадори, которые образуют супероксид и гидроксильные радикалы, которые относятся к модуляторам K^+ токов в сердце, вызывая их истощение [233].

Метаболическим последствием гипергликемии может быть активация в клетках, куда глюкоза транспортируется преимущественно независимо от инсулина, системы протеинкиназы С (PKC) [176]. Высокая окружающая концентрация глюкозы активирует PKC путем увеличения образования диацилглицерола (DAG), главного эндогенного ко-фактора для активации PKC. Повышение DAG и последующая активация PKC в сосудистом русле может иметь хронический характер, вызывая увеличение экспрессии рецептора тромбоцит-образующего фактора роста β (PDGF- β) на гладкомышечных клетках и других клетках сосудистой стенки, в том числе и эндотелиальных. Кроме того, PKC усиливает экспрессию трансформирующего ростового фактора β (TGF- β), который является наиболее важным ростовым фактором, регулирующим продукцию экстрацеллюлярного матрикса через активацию генов образования протеогликанов и коллагена и уменьшения синтеза протеолитических ферментов, разрушающих матриксные протеины. Увеличение экспрессии TGF- β приводит к утолщению базальной мембраны капилляров – одного из наиболее ранних признаков СД. Кроме того, PKC влияет на изменение механики кардиомиоцитов и усиливает состояние инсулинорезистентности [91].

При сахарном диабете 2 типа наблюдается значительное снижение накопления и утилизации миокардиальной глюкозы [201]. Главным ограничением к утилизации глюкозы сердцем становится медленный уровень транспорта глюкозы через мембрану сарколеммы в миокарде вследствие нарушения функции клеточных транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT4 [28]. GLUT4 – инсулинозависимая трансмембранная молекула, обеспечивающая транспорт глюкозы, играет решающую роль в инсулинозависимом сердечном метаболизме глюкозы, миокардиальной и сосудистой ригидности, а также в нарушениях внутриклеточного гомеостаза [78]. Многие аспекты миокардиальной ишемии связаны с путем трансмембранного транспорта глюкозы, ее внутриклеточного метаболизма и GLUT4 [144, 180].

Другим механизмом, играющим значительную роль в развитии гипергликемии, является резистентность жировой ткани к действию инсулина, а именно к его антилиполитическому действию. В результате неконтролируемого окисления липидов освобождается большое количество СЖК, что приводит к ингибированию процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы [9, 125].

При этом важно учитывать, что эти механизмы взаимосвязаны между собой: гипергликемией индуцированный окислительный стресс способствует образованию конечных продуктов гликозилирования и активации РКС [211].

1.2.2. Дислипидемия, как составляющая метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа

Сахарный диабет 2 типа характеризуется особым липидным профилем, так называемой липидной триадой: гипертриглицеридемией, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛП-ВП) и преобладанием в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛП-НП) фенотипа В [6].

Гипертриглицеридемия носит доминирующий характер при сахарном диабете 2 типа. Триглицериды (ТГ) содержатся во всех видах липопротеинов. Большая часть ТГ плазмы крови входит в состав неатерогенных липопротеинов, поэтому некоторыми исследователями считается, что уровень ТГ плазмы не находится в непосредственной связи с атеросклеротическим поражением сосудов. С другой стороны, нельзя не принимать во внимание такой важный для организма энергетический субстрат, как ТГ, особенно в условиях нарушенного энергетического метаболизма. Главной причиной увеличения синтеза ТГ в печени считают свободные жирные кислоты (СЖК), которые при сахарном диабете избыточно попадают в печень из жировой ткани [10]. Как известно, липопротеины составляют структурную основу всех биологических мембран клеток крови и эндотелия, что является предметом

для самого тщательного рассмотрения этих соединений, так как их качественный и количественный состав не могут не влиять на формирование патологических изменений при диабете. ЛП-ВП могут предупреждать окисление ЛП-НП, предотвращать транслокацию эндотелиальной NOS и уменьшать реактивность к ацетилхолину [287]. Другой важной функцией ЛП-ВП является их способность на своей поверхности образовывать конечный продукт этерефицированного ХС посредством лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ). При отсутствии патологии эта система работает как автономная и саморегулирующаяся, основной задачей которой является выполнение антиатерогенной функции [3]. Остается открытым вопрос состояния этой системы в условиях такой патологии как сахарный диабет 2 типа, поскольку уровень ЛП-ВП у больных сахарным диабетом 2 типа имеет тенденцию к снижению [1].

Липопротеины низкой плотности (ЛП-НП) являются основной транспортной формой по переносу холестерина (ХС) в периферические клетки, и у здоровых людей 2/3 ХС находится в состоянии ЛП-НП. В ряде исследований было показано, что при сахарном диабете 2 типа и ожирении, структура ЛП-НП меняется: они мельче и имеют большую плотность (так называемая форма В) при этом захватывается ЛП-НП в 3 раза больше, чем в отсутствие ожирения и сахарного диабета [29]. Возникающие изменения ЛП-НП, могут способствовать попаданию их в субэндотелиальное пространство, где подвергаются минимальной модификации со стороны гладкомышечных клеток, эндотелиальных клеток и моноцит/макрофагами [173]. Биологические эффекты ЛП-НП связаны с тем, что ЛП-НП стимулируют положительный хемотаксис моноцитов посредством эндотелиальной секреции белка хемотаксиса моноцитов-1 (БХМ-1), ингибируют выход моноцитов и способствуют их дифференцированию с участием макрофагального колониестимулирующего фактора (МКСФ). Окисленные ЛП-НП стимулируют моноцитарную секрецию IL1, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию эндотелиально-

клеточных молекул адгезии и способствует пролиферации гладкомышечных клеток посредством секреции тромбоцитарного фактора роста (ТФР). К потенциальным механизмам атерогенного действия окисленных ЛП-НП можно отнести: усиленное поглощение ЛП-НП макрофагами, приводящее к их обогащению эфирами ХС, хемотаксичность по отношению к циркулирующим моноцитам, изменение вазомоторных свойств коронарных артерий. А также способность снижать подвижность макрофагов тканей, возможно, за счет экспрессии фактора подавления миграции макрофагов (MIF), относящегося к ключевым цитокинам врожденного иммунитета [160]. Экспрессия MIF регулируется глюкозой и инсулином. В начале 2000 годов было проведено популяционное обследование 1653 пациентов в возрасте от 55 до 74 лет. Из числа обследованных лиц концентрация MIF достоверно была выше при сахарном диабете 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе. Ассоциация MIF с сахарным диабетом 2 типа была независима от классических факторов риска, таких как СРБ и IL6 и была сильнее по данным мультивариантного анализа [43]. Drab et al., в эксперименте показали, что усиленное окисление ЛП-НП уменьшает активность эндотелиальной NOS и усиливает эндотелиальную дисфункцию [107].

Клинические исследования также показали, что у больных сахарным диабетом наблюдается повышение уровня AGEs на ЛП-НП по сравнению со здоровыми лицами. Гликозилирование апо-В ЛП-НП встречается, главным образом, на положительно заряженном лизине в пределах рецептора связывания ЛП - НП, который неотъемлемо от специфической идентификации ЛП-НП через ЛП-НП-рецептор. Гликозилирование ЛП-НП является нарастающим процессом в корреляции с уровнем глюкозы, а уровень AGEs-апоВ у больных сахарным диабетом в 4 раза выше, чем в норме. В отдельных исследованиях было показано, что в культуре человеческих фибробластов деградация гликозилированного ЛП-НП по сравнению с нативным ЛП-НП нарушена и это повреждение пропорционально степени гликозилирования. В

противоположность фибробластам, человеческие макрофаги, образованные из моноцитов, идентифицируют гликозилирование ЛП-НП в большей степени, чем нативный. Захват гликозилированного ЛП-НП этими клетками не опосредован через ЛП-ПН-рецепторный путь, а через неспецифические рецепторы, присутствующие на макрофагах. Это приводит к накоплению гликозилированных липопротеинов интрацеллюлярно.

1.2.3. Роль свободных жирных кислот в патогенезе сердечнососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа

Нарушение метаболизма СЖК относится к одному из основных факторов, влияющих на нарушение миокардиальной функции. Внутри кардиомиоцитов увеличение концентрации жирных кислот приводит к повреждению миокардиальной функции путем увеличения β -окисления и снижения окисления глюкозы. Увеличение миокардиального β -окисления индуцируется повышенным уровнем СЖК и ТГ, уменьшая окисление глюкозы сердца [19]. В условиях гипергликемии и гиперинсулинемии, повышенный уровень ТГ смещает в сердце метаболизм от углеводного к липидному с последующей аккумуляцией липидов в кардиомиоцитах. Это приводит к феномену липотоксичности, индуцирующему аккумуляцию перекисей, апоптоз кардиомиоцитов и сократительную дисфункцию миокарда [41, 203]. Поскольку эффективность сердечного сокращения требует минута в минуту продукции и потребления большого количества энергии, наблюдения показывают, что сахарный диабет может изменять миокардиальный энергетический метаболизм по пути воздействия на ишемическую толерантность и/или механическую эффективность [190]. Повышение уровня циркуляции СЖК развивается вследствие повышенного липолиза тканевых адипоцитов, так же как и повышение тканевых СЖК вследствие гидролиза увеличенного запаса миокардиальных ТГ. При повышенной циркуляции СЖК и редуцированном окислении глюкозы развивается

патологически высокая потребность в кислороде [183]. В сердце клеточная энергия АТФ образуется путем окисления различных субстратов: жирных кислот, глюкозы, лактата и кетоновых тел, при этом глюкоза и жирные кислоты являются принципиально значимыми источниками энергии, взаимодействующими конкурентно на уровне митохондрий за право проведения окислительного фосфорилирования своих промежуточных продуктов. По сравнению с глюкозой, жирные кислоты являются более предпочтительным субстратом, давая более 70% АТФ, необходимого для нормальной функции сердца [290]. Однако сердце имеет ограниченную возможность для синтеза этого субстрата. Известно, что ЖК образуются и утилизируются в сердце путем освобождения из жировой ткани и транспорта в сердце после комплексирования с альбумином, за счет разрешения запаса эндогенных сердечных ТГ, интернализации липопротеидов и гидролиза циркулирующих богатых ТГ липопротеинов [289]. А недавно было подтверждено, что индуцированный липопротеинлипазой гидролиз циркулирующих липопротеидов до ЖК является принципиальным источником последних для утилизации в сердечной мышце [195]. При сахарном диабете, вследствие уменьшения действия инсулина на жировую ткань в крови значительно повышается содержание ЖК, а также их поступление в кардиомиоциты [214]. При этом важно учитывать, что в сердечной мышце, как и в скелетных мышцах и печени, должен быть баланс между захватом ЖК, транспортом их в митохондрии с последующим окислением. Метаболическая дисрегуляция, особенно когда повышается захват ЖК и их окисление, приводит к метаболическим нарушениям, включающим накопление АцетилКоА, ТГ, СЖК, приводит к формированию липотоксичности. В соответствии с недавно проведенными исследованиями, в которых была установлена отрицательная взаимосвязь между уровнем СЖК и диастолической функцией, не исключается влияние липотоксичности на диастолическую функцию сердца при сахарном диабете [41]. Со-

четание возрастания в кардиомиоцитах транспортных белков ЖК, увеличение активности липопротеинлипазы [182] или повышение в сыворотке ЖК способствует попаданию ЖК или нейтральных липидов в кардиомиоциты [249]. Это адаптивный процесс для излишков «топлива». Баланс кардиальных липидов является важным регулятором и участником формирования дКМП [63].

1.2.4. Роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности

Резистентность к инсулину встречается более чем у 80% больных сахарным диабетом 2 типа и в ее развитии прослеживается два компонента: наследственный и приобретенный [162]. В настоящее время идентифицировано большое число мутаций, приводящих к инсулинорезистентности, однако частота их невелика. К приобретенным факторам, влияющим на чувствительность к инсулину, относятся возраст, качество питания, физическая активность, наличие ожирения и тип распределения жира [4]. Уровень циркулирующего инсулина очень высок, особенно при раннем сахарном диабете 2 типа, при этом компенсаторная гиперинсулинемия, снижая гликемию и повышая аппетит, вызывает прибавку в весе и усугубляя инсулинорезистентность жировой ткани [14, 218]. Увеличение концентрации инсулина в плазме натошак является обоснованным к компенсации печеночной инсулинорезистентности и для преодоления дефекта захвата глюкозы мышечной тканью [80, 163, 250]. При этом, как показано в ряде исследований, кардиомиоциты не развивают инсулинорезистентности, даже при значительной инсулинорезистентности в других тканях [116]. Таким образом, под состоянием диабетической гиперинсулинемии в малорезистентном сердце понимается стимуляция через относительно высокий уровень инсулина. Инсулин способствует активности различных ростовых факторов и в кардиомиоцитах способствует развитию гипертрофии через активацию Akt и ERK [63]. Инсулин способствует утилизации глюкозы миокардом в основном через инсулинзависимые

транслокационные транспортеры глюкозы GLUT4 от интрацеллюлярного пула к плазматической мембране [159]. При сахарном диабете инсулиноопосредованный захват глюкозы кардиомиоцитами поврежден, с одной стороны, за счет снижения пируватдегидрогеназного пути, с другой стороны, за счет редукции митохондриальной окислительной способности [56, 236].

Исследование с помощью протонно-эмиссионной томографии с использованием ^{18}F -флюородеоксиглюкозы выявило редукцию миокардиальной утилизации глюкозы при гиперинсулинемии у больных сахарным диабетом 2 типа [204]. Инсулинорезистентность является фактором риска для атеросклероза и сочетается с гиперинсулинемией, нарушенным липидным спектром, артериальной гипертензией и миокардиальной гипертрофией [8, 39]. Шестакова М.В. рассматривает инсулинорезистентность как универсальный механизм, участвующий в развитии сахарного диабета 2 типа, атеросклероза и сердечнососудистой патологии [17]. При обследовании пациентов среднего возраста с сахарным диабетом 2 типа, была установлена ассоциация инсулинорезистентности с повышенным уровнем HbA_{1c}, одновременно с этим имелась отрицательная взаимосвязь между инсулинорезистентностью и пиком физической нагрузки, то есть снижение физической толерантности выявлялось даже при легком течении сахарного диабета, когда наиболее выражена инсулинорезистентность [239]. При этом важное значение имеет то, что гиперинсулинемия влияет на сосудистую функцию независимо от инсулинорезистентности или других метаболических факторов. Campia U et al., изучали эффекты гиперинсулинемии на эндотелиальную функцию у лиц с различной инсулиновой чувствительностью и дислипидемией. Изучались эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая реакции брахиальной артерии. В ходе проведенного обследования было установлено, что острая и системная гиперинсулинемия повреждает эндотелийзависимую вазодилатацию независимо от степени выраженности инсулинорезистентности и нарушений липидного спектра [167].

Влияние инсулина на ремоделирование сердца при сахарном диабете 2 типа реализуется через ряд механизмов: действие на рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, стимуляция секреции ИФР-1 в гладкомышечных клетках сосудов. При этом важно отметить, что инсулин и ИФР-1 имеют структурное сходство и общие рецепторы. В отличие от инсулина, который не образуется в сердечной ткани и поэтому должен пройти сквозь эндотелий прежде, чем воздействовать на кардиомиоциты, ИФР-1 синтезируется самими клетками сердечных сосудов и оказывает активное влияние посредством аутокринного/паракринного механизма [16]. Г.В. Мясников установил, что при сочетании инсулинорезистентности с артериальной гипертензией было отмечено значительное повышение уровня ренина и альдостерона при снижении IL-1 и IL-6 на фоне повышения СРБ. Автор связал выявленную инсулинорезистентность с дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также с исчерпанием возможностей феномена подавления IL-1 IL-6 -ом, истощением их пулов и появлением признаков системного воспаления [12].

1.3. Сердечный энергетический метаболизм

В сердце клеточная энергия АТФ образуется путем окисления различных субстратов: жирных кислот (ЖК), глюкозы, лактата, кетоновых тел. При этом глюкоза и ЖК являются принципиально основными источниками топлива. Инсулин - зависимый захват глюкозы, гликолиз, вход пирувата в митохондрию посредством комплекса пируватдегидрогеназы обеспечивают сердце на 30% необходимой ему энергией. По сравнению с глюкозой, ЖК являются более предпочтительным энергетическим субстратом, давая 70% АТФ, необходимой для нормальной функции сердца [290]. Однако сердце имеет ограниченную возможность для синтеза этого субстрата: ЖК образуются и утилизируются в сердце различными путями:

- освобождения из жировой ткани и транспорта в сердце после комплексования с альбумином.
- через разрушение запаса эндогенных сердечных ТГ
- через интернализацию липопротеинов
- через гидролиз циркулирующих липопротеинов, богатых ТГ, до ЖК посредством липопротеинлипазы (ЛПЛ), находящейся на эндотелиальной поверхности коронарных сосудов.

Недавно было установлено [250], что индуцированный ЛПЛ гидролиз циркулирующих липопротеинов до ЖК является основным источником ЖК для сердечной утилизации. Это имеет достаточно важное значение, поскольку молярная концентрация ЖК, направляющаяся к альбумину в 10 раз меньше, чем ЖК в липопротеинах, содержащих ТГ [195]. В течение диабета липолиз адипоцитов ткани усиливается, приводя к нарастанию циркулирующих в плазме ЖК и секреции печенью ЛПОНП [214]. Кроме того, адаптация к усиленному окислению СЖК в диабетических сердцах выявила в эксперименте выраженную сверхрегуляцию митохондриальных белков, вовлеченных в метаболизм ЖК [276]. Было установлено, что индукция энзимов окисления ЖК требует транскрипционных регуляторов PPAR α и/или PPAR β , которые регулируют экспрессию гена этих энзимов, а в диабетических сердцах факторы PPAR α и β имели повышенное их содержание и активность [148, 283]. Дополнительно это увеличение активности энзимов, которые катализируют синтез ТГ, облегчает аккумуляцию запаса интрацеллюлярных ТГ [104, 113]. Следовательно, гидролиз этого запаса ТГ может приводить к повышению уровня ЖК в тканях. При этом липопротеинлипаза (ЛПЛ) увеличивает гарантию снабжения ЖК сердца при сахарном диабете, в порядке компенсации уменьшенного вклада глюкозы, как энергетического запаса [232]. Но значительное увеличение притока ЖК не может не иметь негативных последствий. В диабетическом сердце повышение ЖК и усиленный синтез ТГ вовлекаются в метаболические, морфологические и механические измене-

ния, липотоксичность [146]. При явлениях липотоксичности ЖК аккумулируются и могут через себя или путем продукции второго мессенджера, такого как керамида, вызывать гибель клетки, в частности кардиомиоцита [221]. Гипертриглицеридемия относится к общим признакам для лиц с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом и ожирением и имеет положительную взаимосвязь с запасом тканевых ТГ. При ослаблении в организме активности ЛПЛ происходит повреждение механизма очистки циркулирующих липопротеинов и вследствие этого формирование гипертриглицеридемии [232]. В ряде исследований было показано, что тканеспецифическое приращение ЛПЛ может приводить к липотоксической миопатии [154, 280]. В более поздних исследованиях, у мышей со сверхэкспрессией ЛПЛ, связанной с поверхностью кардиомиоцитов, повышенной продукцией липидов, наблюдалась дилатация и нарушение систолической функции левого желудочка [182]. Monti et al., изучали эффекты гипертриглицеридемии на изолированных сердцах при гипергликемическом - гиперинсулинемическом состоянии. Сердца подвергали 60 минутной низкопоточной ишемии с последующей 30 минутной реперфузией. При этом было показано, что увеличение уровня ТГ повреждает диастолическое и систолическое восстановление и это наблюдалось параллельно с увеличением эндотелина -1 (ЕТ-1) и освобождения оксида азота [203]. Эти экспериментальные данные достаточно четко показали, что при отсутствии какого-либо сосудистого дефекта, селективная сверхэкспрессия ЛПЛ в сердце может быть веской причиной для поражения сердца [232].

Усиление окисления ЖК в диабетическом сердце ассоциируется с увеличением митохондриального потребления кислорода и превышает продукцию АТФ, что приводит к уменьшению эффективности сердечной деятельности [192]. Высокая потребность в кислороде при метаболизме СЖК и внутриклеточная аккумуляция потенциально токсических промежуточных СЖК, приводит к нарушению миокардиальной функции и тяжелым морфо-

логическим изменением кардиомиоцитов [24, 246]. В эксперименте на животных диабетических моделях было установлено усиление митохондриального биогенеза, но при увеличении митохондриальной массы наблюдался глобальный дефект в окислительном фосфорилировании и редукция экспрессии комплексов I, III и V цепей электронного транспорта [57]. Супероксид может активировать UCP (разъединяющий белок) через непосредственный контакт с белком и изменение его свойств или через генерацию интермедиаторов, таких как продукты окисления липидов [272]. Одной из возможных функций UCP2 и UCP3 является снижение митохондриального мембранного потенциала при генерации супероксида. При физиологических состояниях, когда супероксида образуется немного, эффект разъединяющих белков незначителен. Однако, при патофизиологических состояниях, когда повышается уровень ЖК и увеличивается продукция супероксида, активация митохондриального разобщения становится важным механизмом, приводящим к редукции митохондриальной окислительной способности. Было установлено, что больные сахарным диабетом с поражением сердца имели положительную корреляцию между концентрацией СЖК в плазме и экспрессией UCP2, UCP3 в сердце, и отрицательную корреляцию с GLUT4, подтверждая, что митохондриальное разобщение и редукция экспрессии GLUT4 могут участвовать в энергетических изменениях поврежденного сердца при сахарном диабете [57].

1.4. Роль иммунной системы и воспаления в формировании поражения сердечнососудистой системы при сахарном диабете 2 типа

В течение последнего десятилетия иммунная и эндокринная система рассматриваются в интерактивном процессе по контролю за физиологическими процессами, такими как рост и дифференцировка клеток, метаболизм. Взаимодействие между этими двумя глобально важными физиологическими

системами носит первостепенное значение [102, 219]. С одной стороны, известно, что ряд гормонов (пролактин, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста -1, тиреостимулирующий гормон) способны регулировать различные иммунологические изменения в организме, при этом наибольшее количество данных накоплено по участию цитокинов в изменениях нейроэндокринной системы [94]. Взаимосвязь между этими системами координирует процесс, необходимый для поддержания гомеостаза. Провоспалительные цитокины часто выступают как негативные регулирующие сигналы, которые сдерживают активность гормонов и ростовых факторов. Дисрегуляция этого процесса может рассматриваться как потенциальный фактор в развитии преморбидного состояния сочетающегося с отдельными хроническими воспалительными заболеваниями, включая сахарный диабет 2 типа, ишемическую болезнь сердца, ревматоидный артрит, большинство депрессии и даже естественное старение [238].

Теория о том, что, воспаление может вовлекаться в патогенез СД 2, типа не нова: впервые это предположение высказал Ebstein более ста лет назад [276], а в последние годы получены доказательства, что, усиление субклинического воспаления наблюдается уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе [268]. Воспаление может быть результатом инфекции, травмы, ишемии или иммунологического процесса. В последнее время патология островкового аппарата больных сахарным диабетом 2 типа рассматривается как воспалительный процесс, характеризующийся присутствием инфильтрации иммунными клетками, цитокинами, клетками в состоянии апоптоза и фиброзом. Анализ β -клеток от пациентов с сахарным диабетом 2 типа установил увеличение экспрессии IL-1beta, который входит в иммунный комплекс, участвующий в развитии сахарного диабета 2 типа [120]. Более того, наблюдалось возрастание островок-ассоциированных макрофагов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также в модели на животных. При этом очень важным является момент, что увеличение числа макрофагов выявляет-

ся рано, до того, как диагностирован сахарный диабет. Эти иммунные клетки, возможно через хемокины, участвуют в реакции метаболического стресса под контролем IL-1beta [162, 184]. Именно макрофагам в настоящее время приписывается главное участие в гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа [193]. Цитокины, которые секретируются через моноцит-макрофагную систему, играют ключевую роль в прогрессировании атеросклеротического поражения при сахарном диабете 2 типа. В результате проведенного Gaska et al. исследования было установлено, что TNF α и IL-8 играют важную роль в проатеросклеротической активности моноцитов при сахарном диабете 2 типа. TNF- α опосредованная активность моноцитов непосредственно приводит к эндотелиальной дисфункции и повреждению интимы [231]. При сахарном диабете 2 типа воспаление и активация моноцитов постулируются как важные составляющие инсулинорезистентности и формирования снижения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы [174], а также в развитии микроангиопатических осложнений, в частности диабетической ретинопатии [71]. Более того, увеличивается число исследований, свидетельствующих о том, что изменения в островковом аппарате поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа ассоциируются с воспалительной реакцией. Несомненно, что при сахарном диабете 2 типа масса β -клеток уменьшается при участии иммунной системы за счет апоптоза и некроза эндокринных клеток [52, 235, 255]. Donath et al. установили при гистологическом исследовании островков от больных сахарным диабетом 2 типа наличие воспалительного процесса, характеризующегося присутствием цитокинов, апоптозных клеток, инфильтрацией иммунных клеток, отложением амилоида и развитием фиброза. Этот воспалительный процесс сопровождался дислипидемией, гипергликемией и увеличением циркулирующих адипокинов [171]. Увеличивается число доказательств, что есть взаимосвязь между инфекцией и воспалением и риском поражения сердечнососудистой системы при нарушениях углеводного обмена [40, 284]. В последние годы активно рассматри-

вается роль Т-лимфоцитов в формировании диастолической дисфункции [20]. Поскольку воспалительные реакции сопровождаются выделением цитокинов, последние могут играть важную роль в повреждении сердечнососудистой системы, индуцируя воспаление [293]. Воспалительные цитокины индуцируют прокоагулянтные молекулы в эндотелиальных клетках, а также тканевой фактор и тромбин, которые активизируют тромбоциты. В свою очередь, тромбоциты могут экспрессировать CD 154, регулирующие экспрессию гена тканевого фактора в макрофагах и гладкомышечных клетках [4]. С другой стороны, было установлено, что усиленная продукция периферическими лимфоцитами крови TNF- α , IL-6, INF- γ , IL-18, IL-10 – имеет зависимость от степени гликемического контроля: CD33(+), продуцирующие TNF- α и CD3(+), продуцирующие IL-10, возрастают при сахарном диабете 1 типа в состоянии декомпенсации, а при сахарном диабете 2 типа – снижается уровень IL8 [58, 117]. Хроническое воспаление способствует отложению AGEs в маленьких интрамуральных сосудах [206].

Среди активно участвующих в патогенезе сахарного диабета 2 типа и его осложнений выделяется семейство интерлейкинов (IL). IL впервые были выделены около 20 лет назад и в настоящее время продолжают работы по дальнейшему изучению этой группы и выявление новых ее представителей: последними были описаны IL28 и IL29 [133]. IL представлены широким спектром мелких регуляторных протеиновых молекул семейства цитокинов. IL продуцируются большим количеством различных клеток: главным образом, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами, эозинофилами. Кроме того, определенное количество IL продуцируется эндотелиальными эпителиальными клетками, фибробластами, гладкомышечными и опухолевыми клетками. С этих позиций представляет особый интерес способность Т-лимфоцитов в зависимости от подкласса секретировать IL ориентированные на клеточно-опосредованные реакции (Th1) или гуморальные иммунные реакции (Th2) [271].

IL-1 усиливает проницаемость сосудистого эндотелия и вовлекает в пролиферацию мезангиальные клетки, участвующие в интрагломерулярных микроциркуляторных нарушениях при диабете [207].

IL-2, как продуцируемый Т-лимфоцитами цитокин, вовлекается в активацию, рост и дифференцировку различных клеток, включая лимфоциты и моноциты. В клинических исследованиях была проведена попытка определить взаимосвязь между активностью Т-лимфоцитов и ИБС. Для этого в плазме были определены уровни цитокинов, относящихся к функции Т-лимфоцитов у больных с различными формами ИБС. Высокие уровни IL-2 и растворимого рецептора IL-2 были обнаружены у больных со стабильной стенокардией, но не с нестабильной [118]. В экспериментальных работах у мышей с повышенным уровнем IL-2 и аутоиммунным сахарным диабетом были выявлены признаки инсулита с селективной деструкцией β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы [297].

IL-18 относится к провоспалительным цитокинам и участвует в сердечном ремоделировании прямо – за счет снижения реактивности миофиламентов к ионам кальция и опосредовано – за счет индукции синтеза TNF- α , IL-1 β , IL-6, участвующих в формировании миокардиальной дисфункции [77] и инсулинорезистентности [161]. Кроме того, в недавних исследованиях появились сообщения, что имеется взаимосвязь между формирующейся при сахарном диабете полинейропатией и IL-18 [269].

IL-4 является цитокином Т-хелперов 2 подтипа (Th2) и в основном, продуцируется через активированные Т-клетки и тучные клетки. Он является плеiotропным цитокином, влияя на различные клетки, помогая в стимуляции продукции антител. IL-4 обладает замечательной способностью подавлять реакцию на такие провоспалительные цитокины, как IL-1 и TNF- α [75].

IL-6 относится к цитокинам, участвующим во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Синтез IL-6 осуществляется моноцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами. Кроме того, в реакции на микробы, IL-

6 может стимулировать другие цитокины, такие как IL-1 и TNF α [258]. В эксперименте было показано, что IL-6 может индуцировать клеточную инсулинорезистентность в гепатоцитах [169]. В последние годы повышение его уровня в сыворотке связывают с увеличением риска сердечнососудистых заболеваний, а у больных сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной дисфункцией, существенно повышающей риск внезапной смерти [247].

Недавние исследования показали важную роль провоспалительных цитокинов и хемокинов в патогенезе атеросклероза и сахарного диабета [294]. Интерферон-продуцирующий протеин 10 kD (IP-10/CXCL10), член СХС суперсемейства хемокинов, является потенциальным хемоаттрактором для активации Т-лимфоцитов. Для уточнения роли IP-10 Xu et al. измеряли концентрацию IP-10 вместе с INF- γ , TNF- α , IL-18, IL-6 и MCP-1 у 103 больных сахарным диабетом 2 типа. Было отмечено повышение уровня IP-10 при прогрессировании диабетической нефропатии параллельно с повышением уровней TNF α , IL-18, IL-6, что, по мнению авторов, подтверждает этиопатогенетическую роль провоспалительных цитокинов в динамике развития сахарного диабета 2 типа [119].

При сахарном диабете 2 типа частота сниженного уровня INF- γ встречался гораздо чаще, чем в контрольной группе, не исключается, что этот факт тоже может вносить свой вклад в развитие сахарного диабета 2 типа и его осложнений [74, 170]. Но этот вопрос требует дальнейшего изучения, так как есть сообщения о том, что INF- γ обладает выраженным локальным цитотоксическим действием на инсулинпродуцирующие клетки, особенно совместно с IL-1 и/или TNF- α - типичным воспалительным цитокином, который относится к маркерам неспецифического генерализованного воспаления [7].

TNF- α играет фундаментальную роль в иммунорегуляции и, являясь провоспалительным цитокином, принимает участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушениях. По экспериментальным данным обратимое кардиодепрессивное

действие, проявляющееся в нарушении сократимости миокарда, было продемонстрировано *in vivo* при введении TNF- α лабораторным животным [200] и *in vitro* на моделях изолированного сердца и культуре кардиомиоцитов [112], а также было выявлено, что TNF- α может индуцировать гипертрофию миокарда [285]. При проведении клинических исследований была отмечена синергическая активность TNF- α и других цитокинов (IL-1b, IL-6 INF- γ) в отношении экспрессии индуцируемой формы синтетазы оксида азота (NOS₂) в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда [156]. Также установлено, что TNF- α может передавать сигнал, инициирующий клеточный апоптоз, посредством связывания с соответствующими рецепторами TNF- α R (55 Kd и 75Kd), а на кардиомиоцитах обнаружена экспрессия этих рецепторов [13].

Несмотря на то, что СРБ только один из элементов воспалительной системной реакции, уровень его отражает активность большой системы ответа [282]. СРБ относится к быстро действующим острофазным белкам и имеет пролонгированный период полувыведения до 19 часов. Концентрация СРБ обычно увеличивается быстро в пропорции к степени тяжести воспалительного стимула, концентрация его сходна у мужчин и женщин. Уровень С-реактивного белка (СРБ) повышается у лиц с метаболическим синдромом, при СД 2 типа [135]. Компоненты инсулинорезистентного синдрома, включая ожирение, больше чем гипергликемия вносят вклад в повышение СРБ. В ряде исследований установлена сильная взаимосвязь воспаления с объемом талии и инсулинорезистентностью [129]. По одной из гипотез связи повреждения инсулинчувствительности с усилением экспрессии СРБ имеется уменьшение физиологической иммунорегуляции инсулина на транскрипцию генов острофазных белков плазмы [196]. СРБ индуцирует адгезию молекул эндотелиальных клеток, подавляет синтез оксида азота и приводит к эндотелиальной дисфункции, способствуя окислительной модификации ЛП-НП и индуцируя экспрессию ингибитора-1-активатора-плазминогена [21, 54]. Была установ-

лена тесная взаимосвязь между СРБ, МАУ и нарушением эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов, подтверждая роль системного воспаления в формировании коронарной эндотелиальной дисфункции [152]. СРБ, как маркер воспаления, может указывать и на наличие острого коронарного синдрома [157]. Согласно данным Kamezaki et al. пациенты с уровнем СРБ более 3,0 мг/ л входили в высокую группу риска по ИБС и в 2 раза чаще имели развитие сердечнососудистых заболеваний, чем пациенты с более низкими показателями СРБ [86]. Кроме того, ряд исследований показал, что у больных с повышенным уровнем СРБ имелось достоверно более низкое нарастание коронарного кровотока во время эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой стимуляции, подтверждая, что воспаление может участвовать в генерализованной коронарной микроциркуляторной дисфункции [281].

Системное воспаление и продукция адипокинов из жировой ткани является важным механизмом воздействия на сосудистую стенку. Метаболиты, цитокины и гормоны, выделяемые жировой тканью, имеют своей мишенью печень, и через изменение продуцируемых печенью липопротеинов, свертывающих и воспалительных факторов, влияют атерогенно на сосудистую стенку. Висцеральная жировая ткань с ее предпочтительным доступом к портальной циркуляции, наиболее важна в этом патологическом пути. Продуцируемые этой жировой тканью факторы, влияют на клеточную функцию эндотелия, гладкомышечных клеток и моноциты/ макрофаги, относящихся к ключевым факторам гомеостаза сосудистой стенки [127]. Кроме того, у больных сахарным диабетом выявлено истощение способности моноцитов к миграции, что может способствовать развитию воспалительной реакции, препятствующей формированию новых сосудов [295].

Провоспалительные цитокины и белки острофазной реакции вовлекаются во множественные патологические пути, относящиеся к инсулинорезистентности, включая регуляцию инсулина [164, 262], образование реактивных перекисей, активность липопротеинлипазы и функциональное состояние

адипоцитов. Кроме того, активация врожденной иммунной системы и воспаление являются влияющими факторами на патогенез сахарного диабета с убедительными данными, что сахарный диабет 2 типа включает воспалительный компонент [207]. Пуск воспаления в атерогенезе совпадает с атерогенными раздражителями подобно артериальной гипертензии, дислипидемии, курению и сахарному диабету. Через различные механизмы они усиливают продукцию реактивных перекисей, которые участвуют в активации ренин-ангиотензиновой системы, а также выделению эндотелием транскрипционных и ростовых факторов, провоспалительных цитокинов, хемоаттракторных субстанций и адгезивных молекул [216]. Этот комплексный каскад изменений лежит в основе транзита от нормальной эндотелиальной функции к эндотелиальной дисфункции, вызывая изначально изменения вазомоторной активности, а затем образование атеромы [281].

1.5. Сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца

Клинические и экспериментальные исследования показали, что сахарный диабет 2 типа чаще сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС) [166, 186]. В исследовании PROCAM участвовали 2680 мужчин. Среди мужчин, не имевших ни одного из факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии) инциденты ИБС были 6/1000 за 4 года. В контрасте, инциденты ИБС среди участников исследования с артериальной гипертензией или сахарным диабетом были 14 и 15 на 1000 за 4 года соответственно, а когда оба фактора присутствовали у одного пациента, количество инцидентов ИБС увеличивалось до 48 на 1000 [137]. Гипергликемия, постоянная или транзиторная, оказывает патогенный эффект на сосудистую функцию, в частности, эндотелиальную, увеличивая потенциал для коронарной вазоконстрикции и тромбоза. Это позволяет предположить, что сосудистая функция повреждается при сахарном диабете, предшествует клиническому проявлению ИБС и является ранним маркером атеросклероза. В ряде

исследований было показано, что коронарная дисфункция выявляется у больных сахарным диабетом даже без артериальной гипертензии и дислипидемии, подтверждая, что сахарный диабет *per se* или по совокупности факторов, ассоциированных с ним (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность) может быть причиной коронарной дисфункции [47]. Развитие ИБС при сахарном диабете имеет ряд особенностей: гиперинсулинемия в сочетании с инсулинорезистентностью способствуют развитию атеросклероза, в том числе за счет повышения синтеза эндотелина и ингибитора активатора плазминогена, которые являются факторами развития атеросклероза [48,49]. Инсулинорезистентность является общим патогенетическим дефектом для сахарного диабета 2 типа и ИБС, хотя молекулярные механизмы, объясняющие это, находятся на стадии изучения [209]. Инсулинорезистентность может приводить к развитию воспалительного состояния, способствуя прогрессированию атеросклероза через изменения липидного метаболизма и ожирение [187]. С другой стороны, активация врожденной иммунной системы может быть связана с инсулинорезистентностью, как описано в эпидемиологических исследованиях о субклиническом воспалении в инсулинорезистентном состоянии. M. Federici et al. описали новую концепцию в патогенезе диабет/атеросклероза: взаимодействие между дефективной активностью инсулина и сниженным контролем TNF α -конвертирующего энзима (протеазы, регулирующей уровень растворимого TNF α) может синергично индуцировать одновременно гипергликемию и сосудистое воспаление [279]. Кроме того, собраны данные, подтверждающие, что СРБ, который обнаружен в макрофагах атероматозных бляшек, является причиной атеротромбоза и в настоящее время СРБ рассматривается как индикатор прогрессирования атеросклероза [84, 296]. В настоящее время уже имеется большое количество данных, подтверждающих, что хроническое воспаление является главным фактором, способствующим прогрессированию атеросклероза и атеротромбоза [181, 248]. При проведении популяционного базового исследования Hoorn Study, в

котором принимали участие 2484 человека в возрасте от 50 до 75 лет, проводилось изучение эндотелиальной функции и низкой степени воспаления у лиц с сахарным диабетом 2 типа и без него. При этом было установлено, что сахарный диабет 2 типа ассоциировался с эндотелиальной дисфункцией и хроническим воспалением низкой степени активности, которые, в свою очередь имели высокую степень ассоциации с развитием сердечнососудистых заболеваний и на 43% увеличивали риск сердечнососудистой смертности у этих пациентов [122]. При сахарном диабете 2 типа наблюдается ускоренное ремоделирование и неоваскуляризация интимы и меди сосудов. Эта неоваскуляризация возникает из адвентиции *vasa vasorum* и может быть определена как интимальная микроангиопатия, имеющая сходство с диабетической ретинопатией. Начальная ангиогенная реакция через адвентицию *vasa vasorum* стимулируется через гипоксию и ишемию, посредством Hif-1 и VEGF, которые способствуют утолщению интимы и меди. Развивается микроангиопатия образованных адвентицией *vasa vasorum* микрососудов, что способствует усилению сосудистой проницаемости эритроцитов и белков плазмы в интерстициальный матрикс. Это, в свою очередь, способствует воспалительной реакции с участием моноцитов и макрофагов, которые также могут быть источником факторов, участвующих в образовании проангиогенных факторов [140]. При этом многие цитокины, в том числе bFGF, TGF- β , TNF- α , которые не имеют способности к увеличению сосудистой проницаемости, делают это опосредовано через индукцию экспрессии и выделения VEGF [160]. В дополнение к метаболическим изменениям предполагается, что изменение функции коронарных сосудов может приводить к нарушению миокардиального резерва, который провоцирует ишемические эпизоды в диабетическом сердце [145]. В соответствии с ранее проведенными исследованиями, снижение коронарной перфузии приводит к ускоренному атеросклерозу крупных коронарных артерий, и на основании этого было высказано предположение, что снижение коронарной перфузии является первопричиной насос-

ной сердечной дисфункции. Однако более поздние исследования показали, что коронарный кровоток в покое не изменен в диабетическом сердце, особенно на ранних стадиях сахарного диабета 2 типа [150]. При этом уже на ранней стадии сахарного диабета 2 типа изменяются локальные регуляторные механизмы, присущие сосудистой стенке: чувствительные к давлению и поток-чувствительные эндотелиальные клетки могут вносить вклад в редукцию дилатации коронарных микрососудов при сахарном диабете 2 типа [175]. Проведенное обследование больных сахарным диабетом 2 типа и неповрежденными коронарными артериями выявило, что повышение СРБ сочеталось с меньшим нарастанием коронарного кровотока во время эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой стимуляции, подтверждая роль хронического субклинического воспаления в формировании гипоперфузии миокарда [281]. Для исследования дисфункции коронарных артериол при сахарном диабете, была создана модель сахарного диабета 2 типа на линейных мышцах - (C57BL/Ksj – db/db). В ходе исследования было установлено, что NO-зависимая и поток-индуцированная вазодилатация были редуцированы, тогда как миогенный тонус не изменен. Выявленные изменения авторы связали с увеличением продукции в сосудах анионов супероксида [46].

Кальциноз коронарных артерий является новым фактором риска эволюции коронарной бляшки, более важным, чем традиционные факторы риска для сердечнососудистых заболеваний, а сахарный диабет 2 типа сочетается с повышенной кальцификацией коронарных артерий [54]. Миокардиальная гипоперфузия у больных сахарным диабетом 2 типа может быть результатом патофизиологических факторов, иных, чем сужение эпикардиальной коронарной артерии. Эти факторы включают в себя болезнь мелких сосудов: изменение миокардиальных капилляров и маленьких интрамуральных артерий, эндотелиальную дисфункцию, усиление агрегации тромбоцитов, гиперфибриногемию. Miura et al., показали, что при сахарном диабете 2 типа гипоксическая вазодилатация коронарных микрососудов снижена вслед-

ствие повреждения активности АТФ-чувствительных K^+ каналов [95]. При исследовании маленьких артерий у больных сахарным диабетом 2 типа было выявлено увеличение толщины меди по отношению к просвету сосуда, что явилось отражением комбинации ремоделирования и гипертрофии микроциркуляторного русла [291]. Нарушение микроциркуляции является характерным признаком сахарного диабета, и дефекты миокардиальной перфузии могут представлять ранний признак нарушений микроциркуляторной функции, играющей важную роль в патогенезе ИБС при сахарном диабете [220, 224]. Кроме того, очень важным моментом является то, что у больных сахарным диабетом 2 типа коллатерализация и ангиогенез недостаточны в результате снижения кровотока через суженные или окклюзированные артерии и это часто приводит к ишемии. Однако только в отдельных исследованиях сфокусировано внимание на идентификации факторов, которые могут воздействовать на неоваскуляризацию в окружающей ишемии при сахарном диабете [261]. Rivard et al., показали, что при сахарном диабете нарушена экспрессия VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) и сигнализация к участию в неоваскуляризации [234].

Коронарная эндотелиальная дисфункция недавно приобщена к предиктам сердечнососудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа с ангиографически нормальными коронарными артериями [229]. При этом не последнюю роль играет генный полиморфизм, приводящий к образованию дефектного, но функционирующего, энзима eNOS (эндотелиальной NO-синтетазы) [140]. Нарушение коронарной эндотелиальной реактивности одна из ранних причин манифестации болезни сосудов и ключевой момент в развитии атеросклероза. Prior et al., провели исследование коронарной вазомоторной функции в группах больных с нормогликемией и инсулинорезистентностью, с гипергликемией натощак и сахарным диабетом 2 типа. В результате проведенного исследования было установлено наличие функциональных изменений коронарной циркуляции параллельно со спектром инсулинорези-

стентности и прогрессирующим нарушением углеводного обмена [38,73]. В норме коронарная циркуляция усиливается при миокардиальной работе пропорционально метаболически опосредованному усилению коронарного кровотока. Этого не происходит при инсулинорезистентности и особенно при сахарном диабете 2 типа. Согласно проведенной протонно-эмиссионной томографии, при сахарном диабете 2 типа в ходе проведения интракоронарной стимуляции ацетилхолином наблюдалось не увеличение, а уменьшение диаметра сосудов и проведение холодого теста вызывало уменьшение диаметра эпикардиальной коронарной артерии [73]. В результате другого исследования, проведенного Schindler et al., было установлено несколько важных моментов, в частности было отмечено, что увеличение массы тела было параллельно увеличению в плазме маркеров инсулинрезистентного синдрома и хронического воспаления, и независимо сочеталось с изменениями коронарной циркуляторной функции от повреждения эндотелийзависимой коронарной функции до общего повреждения вазодилаторной способности. Это прогрессирующее ухудшение коронарного кровоснабжения авторы расценили связующим звеном между изменением вазомоторной функции коронарных сосудов и неблагоприятным кардиоваскулярным исходом [240]. В последнее время рассматривается взаимосвязь коронарной эндотелиальной дисфункции, изменения нейрогуморального контроля с ионными каналами гладкомышечных клеток [103]. Было отмечено, что коронарная дисфункция при метаболическом синдроме характеризуется нарушением баланса между коронарным кровотоком и миокардиальным метаболизмом, при этом возможным патологическим механизмом в этом каскаде нарушений было указано изменение ионных каналов гладкомышечных клеток и нарушение метаболизма внутриклеточного ионизированного кальция [194]. Важным элементом в формировании эндотелиальной дисфункции является влияние лептина. Лептин первично синтезируется в адипоцитах, и его концентрация увеличивается по мере нарастания жировой массы. Лептин-специфические рецепто-

ры имеются на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к проатерогенным лептин-стимулированным эффектам, таким как увеличение перекисей в эндотелиальных клетках, ускорение кальцификации артерий, пролиферация гладкомышечных клеток [72].

Таким образом, проблема поражения сердца при сахарном диабете 2 типа, учитывая ее многогранность, представляет огромный интерес для исследователей разных специальностей. Несмотря на многочисленные усилия исследователей последних 30 лет, предпринимаемые в изучении поражения сердца при диабете, многие вопросы остаются спорными или мало изученными в связи с открытием новых участников процесса.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

2.1 Организация исследования

Исследование выполнено в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (ректор - д.м.н., профессор Кутепов С.М.) и в Учреждении Российской академии наук «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН» (директор – академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор Черешнев В.А.). В рамках исследования было проведено наблюдение 385 пациентов, которые проходили обследование в условиях эндокринологических отделений ГКБ №40. Исследование носило характер открытого, одномоментного, сравнительного.

Для достижения поставленной цели и задач, были сформулированы критерии включения пациентов в исследование и исключения из него, в соответствии с которыми был проведен подбор больных.

Критерии включения: _____

- Женщины и мужчины
- Возраст от 38 до 54 лет
- Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести
- Отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда, клинических проявлений стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения, ХОБЛ.

Критерии исключения:

- Возраст менее 38 и более 54 лет
- Сахарный диабет 1 типа
- Сахарный диабет 2 типа, тяжелой степени с выраженными осложнениями (пролиферативная ретинопатия, нефропатия в стадии ХПН, гангрена нижних конечностей)
- ХСН более II функционального класса

- Инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе

После проведения предварительного обследования в соответствии с критериями включения и исключения, была составлена группа больных сахарным диабетом 2 типа из 233 человек. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, но не имеющих в анамнезе сахарного диабета 2 типа и отягощенной наследственности по данному заболеванию.

2.2. Характеристика основной группы больных

В основную группу исследования вошли 233 больных сахарным диабетом 2 типа средней степени тяжести [возраст $51,69 \pm 3,3$ лет; мужчины – 105 (45%), женщины – 128 (55%)], клиническая характеристика которых представлена в Таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика основной группы обследованных больных сахарным диабетом 2 типа, (n = 233)

Клинические параметры	Количество больных
Мужской пол	105 (45%)
Женский пол	128 (55%)
Гиподинамия	95 (40,7%)
Курение	107 (45,9%)
Отягощенная по СД наследственность	78 (33,4%)
Избыточная масса тела	88 (37,7%)
Ожирение	145 (62,3%)
Артериальная гипертензия	182 (78,1%)
Прием гипотензивных препаратов	67 (28,7%)
Прием гиполипидемических препаратов	59 (25,3%)
Прием пероральных сахароснижающих препаратов	84 (36%)
Комбинированная сахароснижающая терапия	75 (32,2%)
Инсулинотерапия	74 (31,8%)

При сахарном диабете 2 типа к факторам, способствующим поражению сердца относятся ожирение, курение, гиподинамия и артериальная гипертензия. При сочетании неблагоприятной наследственности по сахарному диабету с другими факторами риска создаются предпосылки для нарушения гомеостаза организма. В группе больных сахарным диабетом 2 типа, вошедших в исследование, отягощенная по диабету наследственность была выявлена у 78 человек (33,4%). По факторам риска было следующее распределение: гиподинамию отмечали 95 человек (40,7%), курение – 107 человек (45,9%). Избыточная масса тела была у 88 человек (37,7%), а ожирение у 145 человек (62,3%). У 182 человек (78,1%) была выявлена артериальная гипертензия, из них у 42 человек (23,2%) была АГ I степени, 140 человек (76,8%) имели АГ II степени, при этом только 67 человек (28,7%) имели регулярный прием гипотензивных препаратов. Гиполипидемические средства принимали 59 человек (25,3%). Сахароснижающая терапия проводилась у всех больных, вошедших в группу исследования. При этом пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали 84 человека (36%), преимущественно это были метформин, глибенкламид или их комбинация. Комбинированную сахароснижающую терапию (ПССП + инсулин продленного действия) получали 75 человек (32,2%). Инсулинотерапию (инсулин короткого + инсулин продленного действия) получали 74 человека (31,8%).

Все больные сахарным диабетом 2 типа, проходившие обследование, имели среднюю степень тяжести заболевания. При обследовании были выявлены следующие осложнения сахарного диабета: диабетическая сенсомоторная полинейропатия легкой степени у 17 человек (7,3%), умеренной степени у 182 (78,1%); диабетическая ангиопатия сетчатки у 53 человек (22,7%), непролиферативная ретинопатия у 202 человек (86,7%), препролиферативная ретинопатия у 22 человек (9,4%). Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии была у 155 человек (66,5%), в стадии протеинурии у 54 человек (23,2%).

2.3. Методы исследования общие и специальные

Общие методы исследования

В условиях эндокринологического стационара больным сахарным диабетом 2 типа было проведено следующее обследование:

- ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) был рассчитан после определения веса и роста, измеренного у больных в легкой одежде и без обуви.
- Два измерения АД осуществляли у больных на правой руке, после 30 минут в положении сидя, с 5 минутным интервалом. Полученные данные измерения АД были использованы для вычисления среднего АД по формуле: $\text{АД}_{\text{ср}} = 0,42 \times (\text{АД}_{\text{сист.}} - \text{АД}_{\text{диаст.}}) + \text{АД}_{\text{диаст.}}$
- Диагностика сенсомоторной полинейропатии проводилась с определением вибрационной, тактильной и температурной чувствительности с помощью набора, предоставленного фирмой Wölgag Pharma GmbH & Co.KG (Германия).
- Исследование биохимических, гормональных показателей было проведено на базе МУ «Клинико-диагностический центр» (главный врач д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин). Образцы крови, взятые утром натощак, использовали для определения общего анализа крови, биохимических показателей (общий холестерин, холестерин липопротеиды низкой плотности, холестерин липопротеиды высокой плотности, триглицериды, креатинин, мочевиная кислота), уровней С-пептида, ИРИ и HbA1c. Параметры общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («ABX», Швейцария). Уровень С-пептида определялся иммуноферментным методом на диагностических системах фирмы «DSL» (США), учет результатов проводился на спектрофотометре «Multiscan» фирмы LabSystems» (Финляндия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определялся методом катионообменной хроматографии низкого давления на автоматическом анализаторе «Glycomat DS5» фирмы «Drew». Биохимические параметры были выполнены на автоматическом анализаторе Architect ci 8200 производства фирмы Abbot Laboratories Diagnostics Division, Abbot GmbH & Co. KG, (США, ФРГ).

- Определение суточной экскреции белка
- ЭКГ по стандартной методике.

Специальные методы исследования

• Эхокардиографическое исследование проводилось в секторальном режиме по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Sonoline-60. Изучались следующие показатели: размеры левого предсердия (ЛП), размеры правого предсердия (ПП), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМП). Конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), переднезадний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТП ПЖ). Определялись следующие параметры центральной гемодинамики: конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) по формуле L. Teichholz, ударный объем (УО), минутный объем (МО), фракция выброса (ФВ), степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу (ISF). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.V. Devereux [69], рекомендованной американским эхокардиографическим обществом: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (ТМПЛЖ + КДР + ТЗСЛЖ)^3 - (КДР)^3] + 0,6$. Рассчитывались следующие индексы: относительной толщины стенки (ОТС) по формуле: $(ТМПЛЖ + ТЗСЛЖ) / КДР$, индекс объем-масса (ИОМ) по формуле $КДО / ММЛЖ$.

Изучались данные диастолической функции ЛЖ: показатели трансмитрального потока: максимальная скорость быстрого диастолического наполнения (Е) и максимальная скорость наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия (А), а также их отношение (Е/А). Кроме того, определялись показатели, характеризующие фазовую структуру диастолы левого желудочка: время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT LV), время замедления раннего диастолического наполнения (DT).

- Суточное мониторирование ЭКГ.

Проводилась суточная регистрация ЭКГ в условиях свободной активности обследуемого, с последующим анализом полученной записи на дешифра-

торах. Регистрация ЭКГ проводилась в 1-5 модифицированных грудных отведениях, имитирующих стандартные грудные отведения. Все обследованные во время холтеровского мониторирования ЭКГ вели дневник активности с соответствующими записями в течение дня. При расшифровке ЭКГ учитывались типы и частота возникновения аритмий, рассчитывался индекс циркадности и определялась величина интервала QT (для выявления признаков кардиальной автономной нейропатии), оценивалось наличие депрессии или элевации сегмента ST (для выявления безболевого ишемии миокарда).

- Кардиоваскулярный риск (КВР) и риск летальных исходов от сердечнососудистых проблем (РЛИ) рассчитывался с помощью компьютерной программы, разработанной М Беннетом (London School of Hygiene and tropical medicine, 2004) специально для больных сахарным диабетом. Расчет КВР и РЛИ (%) проводился с учетом возраста, пола, роста, оценки факта курения, уровня систолического АД, общего холестерина, креатинина плазмы, указаний на наличие гипертрофии миокарда левого желудочка. При этом дополнительно выдавалась информация по КВР и РЛИ для аналогичных субъектов в общей популяции, не имевших сахарного диабета.

- **Иммунологические методы исследования**

Оценку параметров общего анализа крови проводили с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («ABX»). Определение содержания основных субпопуляций лимфоцитов осуществляли путем иммунофенотипирования с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE, CD3-FITC/HLA-DR-PE («Ю Test») методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACSCanto II («Becton Dickinson»).

Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов Т-лимфоцитами определяли содержания CD3+ Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции (4 часа инкубации в присутствии брэфельдина А, РМА («Sigma», 50 ng/ml) и иономицина («Sigma», 1 µg/ml) при 37 °С, в атмосфере 5% CO₂), синтезирующих IL2, IL4, IFN γ и TNF α . Бактерицидную

активность лейкоцитов, поглотительную активность нейтрофилов и моноцитов оценивали методом проточной цитометрии с использованием FITC-меченного *St.aureus* Cowan I. Оценку гуморальных факторов иммунитета (определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови) осуществляли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965), содержание ЦИК методом иммунотурбидиметрии после преципитации 4% раствором ПЭГ-6000 (Гашкова В., 1978).

- **Методы исследования микроциркуляторного русла**

Исследование микроциркуляторного русла проводилось методом компьютерной биомикроскопии конъюнктивы (КБМК) – полученное с помощью щелевой лампы изображение участка конъюнктивы, снимали на кинокамеру, с последующей фиксацией и обработкой снимков, с помощью специально разработанной компьютерной программы. В основу метода положено изучение единицы построения микроциркуляторного русла – комплекса сосудов, объединенных одной метартериолой (сосуда имеющего черты строения и артериол и капилляров), которая в функциональном отношении представляет собой канал предпочтительного тока крови из артериол в вены. Определяли следующие показатели: индекс отношения длины артериолы к вене (ИАВ). Общий индекс извитости (ОИИ), который отражал выраженность извитости сосудов микроциркуляторного русла, включая капилляры. Индекс интенсивности кровотока (ИИК), индекс расстояния между ветвлениями (ИРВ), средний угол расхождения ветвей (СУРВ).

2.4. Статистический анализ

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие значения: M – среднее, σ – стандартное отклонение, n – объем анализируемой группы, p – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%, r – коэффициент корреляции.

Использовались следующие методы статистического анализа: описательная статистика, для наглядности представления данных и их описательных характеристик строился график Бокса - Вискера. Проверка нормальности распределения ввиду относительно малого количества данных производилась визуально по графикам на вероятностной бумаге и наблюдавшаяся близость экспериментальных точек к прямой линии позволила не отвергать гипотезу о нормальности распределения. Достоверность различий между исследуемыми параметрами определялась с помощью команды One-way ANOVA (Однофакторный дисперсионный анализ). Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, характеризующий степень линейной взаимосвязи между выборками. Для выявления степени выраженности влияния на зависимые переменные независимых переменных применялись методы множественной регрессии. Оценивалось общее качество модели: достоверность модели по уровню значимости критерия Фишера ($p < 0,01$) и степени описания моделью процесса ($RI > 0,95$). Определялись значения коэффициентов модели и степень выраженности влияния независимой переменной на зависимую переменную определялось по "p-level", значимыми считались результаты при $p < 0,01$. Анализ данных производился с помощью пакета программ SPSS ver.13.0 for Windows.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СТЕПЕНИ ЕГО КОМПЕНСАЦИИ

Сахарный диабет 2 типа относится к хроническим заболеваниям, затрагивающим практически весь гомеостаз организма, поэтому представляет интерес состояние групп больных сахарным диабетом в сравнительном аспекте в зависимости от длительности заболевания, степени его компенсации и характера сахароснижающей терапии. Учитывая, что дебют сахарного диабета очень сложно установить в виду постепенного и часто скрытого начала, длительность заболевания диабетом отслеживалась от момента установления диагноза и начала сахароснижающей терапии. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания до 10 лет и более 10 лет представлена в Таблице 2.

При сравнении больных сахарным диабетом 2 типа с различной давностью заболевания, было установлено, что больные с длительностью сахарного диабета 2 типа менее 10 лет не имели различий с контрольной группой по возрасту и уровню ХС ЛП-ВП. Остальные клинические и биохимические параметры имели достоверные отличия от контроля. По гемодинамическим показателям - АД_{сист.} у больных сахарным диабетом было выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц $133,73 \pm 10,9$ мм рт. ст. и $138,85 \pm 11,9$ мм рт.ст. против $121,47 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($p_{СД<10-к} = 0,0001$, $p_{СД>10-к} = 0,0001$), аналогичная картина наблюдалась по показателю АД_{ср.}: $104,66 \pm 6,3$ мм рт. ст. и $107,40 \pm 6,5$ мм рт.ст. против $95,81 \pm 5,5$ мм рт. ст. ($p_{СД<10-к} = 0,0001$; $p_{СД>10-к} = 0,0001$), а также по ЧСС $76,47 \pm 7,5$ уд/мин и $78,12 \pm 5,7$ уд/мин против $65,74 \pm 3,1$ уд/мин ($p_{СД<10-к} = 0,01$; $p_{СД>10-к} = 0,001$). Измененные показатели гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдались на фоне ожирения, показатель ИМТ был существенно выше $30,73 \pm 3,0$ кг/м² и $31,64 \pm 2,5$ кг/м², чем в контрольной группе $22,9 \pm 3,1$ кг/м² ($p_{СД<10-к} = 0,0001$, $p_{СД>10-к} = 0,0001$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа СД < 10 лет, (n = 111)	Группа СД > 10 лет, (n = 122)	Контрольная группа, (n = 25)	p < 0,05
	1	2	3	
Возраст, годы	49,81 ± 3,4	53,39 ± 2,1	48,31 ± 5,6	p ₂₋₃ =0,003
АД_{сист.}, мм рт. ст.	133,73 ± 10,9	138,85 ± 11,9	121,47 ± 8,5	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
АД_{ср.}, мм рт. ст.	104,66 ± 6,3	107,40 ± 6,5	95,81 ± 5,5	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ЧСС, уд/мин	76,47 ± 7,5	78,12 ± 5,7	65,74 ± 3,1	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,001
ИМТ, кг/м²	30,73 ± 3,0	31,64 ± 2,5	22,9 ± 3,1	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ОХС, ммоль/л	6,06 ± 0,9	6,12 ± 0,8	4,92 ± 0,4	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,46 ± 0,8	3,83 ± 0,8	3,05 ± 0,4	p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ =0,003
ХС ЛП-ВП, ммоль/л	1,14 ± 0,2	1,09 ± 0,2	1,18 ± 0,1	p ₂₋₃ =0,03
ТГ, ммоль/л	2,54 ± 0,8	2,62 ± 0,8	1,51 ± 0,4	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001

Для больных сахарным диабетом была характерна дислипидемия, которая при более длительном течении диабета имела тенденцию к усугублению. Было выявлено повышение уровня ОХС $6,06 \pm 0,9$ ммоль/л и $6,12 \pm 0,8$ ммоль/л против $4,92 \pm 0,4$ ммоль/л ($p_{СД<10-к} = 0,001$; $p_{СД>10-к} = 0,0001$), ХС ЛПНП $3,46 \pm 0,8$ ммоль/л и $3,83 \pm 0,8$ ммоль/л против $3,05 \pm 0,4$ ммоль/л ($p_{СД<10-к} = 0,01$; $p_{СД>10-к} = 0,003$), ТГ $2,54 \pm 0,8$ ммоль/л и $2,62 \pm 0,8$ ммоль/л против $1,51 \pm 0,4$ ммоль/л в контрольной группе ($p_{СД<10-к} = 0,0001$; $p_{СД>10-к} = 0,0001$). Кроме того, у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания бо-

лее 10 лет было отмечено снижение уровня ХС ЛП-ВП $1,09 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,18 \pm 0,1$ ммоль/л ($p_{\text{СД}>10\text{-к}} = 0,03$).

По ряду параметров наблюдалась различная степень выраженности изменений у больных с разной длительностью сахарного диабета 2 типа. Группы различались между собой по возрасту $49,81 \pm 3,4$ лет против $53,39 \pm 2,1$ ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,001$), по показателям гемодинамики - АД_{сист.} $133,73 \pm 10,9$ мм рт. ст. против $138,85 \pm 11,9$ мм рт. ст. ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,001$); АД_{ср.} $104,66 \pm 6,3$ мм рт. ст. против $107,40 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,009$); ЧСС $76,47 \pm 7,5$ уд/мин против $78,12 \pm 5,7$ уд/мин ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,01$). Кроме того, в группе с длительностью диабета более 10 лет был больше ИМТ $30,73 \pm 3,0$ кг/м² против $31,64 \pm 2,5$ кг/м² ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,01$).

Полученные при сравнительном анализе данные показали, что больные сахарным диабетом имели значительные гемодинамические и метаболические отклонения в отличие от здоровых лиц. При этом, больные со стажированным диабетом имели более выраженные отклонения, даже в сравнении с больными сахарным диабетом относительно небольшой давности, что свидетельствовало о более длительном периоде метаболической нестабильности у этих пациентов.

При проведении сравнительного анализа групп больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации, группы были разделены по уровню HbA1c [5]. Группа К (компенсированный сахарный диабет) с уровнем HbA1c менее 7% была, представлена 41 человеком. Группа СК (субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа) с уровнем HbA1c от 7% до 7,5 % была представлена 56 больными. Группа Д (декомпенсированного сахарного диабета) с уровнем HbA1c более 7,5% была представлена 131 больным. Клинические и биохимические параметры в этих группах и группе контроля представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации заболевания (M ± σ)

Показатель	Группа К (n = 41)	Группа СК (n = 56)	Группа Д (n = 131)	Контроль (n = 25)	p < 0,05
	1	2	3	4	
Возраст, годы	50,70 ± 3,4	51,01 ± 3,5	52,12 ± 3,1	48,31 ± 5,6	p ₃₋₄ =0,003
АД сист., мм рт. ст.	133,53 ± 11,1	138,39 ± 12,2	136,64 ± 11,5	121,47 ± 8,5	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,0001
АД ср., мм рт. ст.	104,81 ± 6,3	107,10 ± 7,1	105,02 ± 11,1	95,81 ± 5,5	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,0001
ЧСС, уд/мин	76,75 ± 7,4	77,03 ± 7,0	77,89 ± 6,3	65,74 ± 3,1	p ₁₋₄ = 0,02 p ₂₋₄ =0,02 p ₃₋₄ =0,01
ИМТ, кг/м²	31,32 ± 3,0	30,66 ± 3,0	31,45 ± 2,6	22,9 ± 3,1	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,0001
ОХС, ммоль/л	5,64 ± 0,8	6,09 ± 0,7	6,24 ± 0,9	4,92 ± 0,4	p ₁₋₄ = 0,003 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,38 ± 0,7	3,46 ± 0,7	3,97 ± 0,9	3,04 ± 0,4	p ₁₋₄ = 0,01 p ₂₋₄ =0,002 p ₃₋₄ =0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,3	1,13 ± 0,2	1,07 ± 0,2	1,18 ± 0,1	p ₃₋₄ =0,03
ТГ, ммоль/л	2,31 ± 0,7	2,73 ± 0,9	2,62 ± 0,8	1,51 ± 0,4	p ₁₋₄ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0001 p ₃₋₄ =0,0001

При сравнении групп больных сахарным диабетом 2 типа, имевших различную степень компенсации болезни с контрольной группой было установлено, что по возрасту были отличия группы Д (декомпенсированного диабета) от контрольной группы: 52,12 ± 3,1 года против 48,31 ± 5,6 лет (p_{Д-К} = 0,003). По остальным исследованным клиническим и биохимическим параметрам все группы больных сахарным диабетом 2 типа, независимо от сте-

пени компенсации, отличались от контрольной группы. У больных сахарным диабетом 2 типа были более высокие показатели гемодинамики: АД_{сис.} $133,53 \pm 11,1$ мм рт. ст. в группе К, $138,39 \pm 12,2$ мм рт. ст. в группе СК и $136,64 \pm 11,5$ мм рт. ст. в группе Д против $121,47 \pm 8,5$ мм рт. ст. в контроле ($p_{К-к} = 0,0001$; $p_{СК-к} = 0,0001$; $p_{Д-к} = 0,0001$); АД_{ср.} - $104,81 \pm 6,3$ мм рт. ст., $107,10 \pm 7,1$ мм рт. ст. и $105,02 \pm 11,1$ мм рт. ст. против $95,81 \pm 5,5$ мм рт. ст. ($p_{К-к} = 0,0001$; $p_{СК-к} = 0,0001$; $p_{Д-к} = 0,0001$); ЧСС - $76,75 \pm 7,4$ уд/мин, $77,03 \pm 7,0$ уд/мин и $77,89 \pm 6,3$ уд/мин против $65,74 \pm 3,1$ уд/мин ($p_{К-к} = 0,02$; $p_{СК-к} = 0,02$; $p_{Д-к} = 0,01$).

ИМТ существенно был выше во всех группах: $31,32 \pm 3,0$ кг/м² в группе К, $30,66 \pm 3,0$ кг/м² в группе СК и $31,45 \pm 2,6$ кг/м² в группе Д против $22,9 \pm 3,1$ кг/м² в контрольной группе ($p_{К-к} = 0,0001$; $p_{СК-к} = 0,0001$; $p_{Д-к} = 0,0001$).

Для всех групп больных диабетом были характерны признаки дислипидемии, которые проявлялись повышением уровня ОХС - $5,64 \pm 0,8$ ммоль/л в группе К, $6,09 \pm 0,7$ ммоль/л в группе СК и $6,24 \pm 0,9$ ммоль/л в группе Д против $4,92 \pm 0,4$ ммоль/л в контрольной группе ($p_{К-к} = 0,003$; $p_{СК-к} = 0,0001$; $p_{Д-к} = 0,0001$); повышением ХС ЛП-НП - $3,38 \pm 0,7$ ммоль/л, $3,46 \pm 0,7$ ммоль/л и $3,97 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно против $3,04 \pm 0,4$ ммоль/л ($p_{К-к} = 0,01$; $p_{СК-к} = 0,002$; $p_{Д-к} = 0,0001$); повышением ТГ - $2,31 \pm 0,7$ ммоль/л, $2,73 \pm 0,9$ ммоль/л и $1,51 \pm 0,4$ ммоль/л ($p_{К-к} = 0,0001$; $p_{СК-к} = 0,0001$; $p_{Д-к} = 0,0001$). Кроме того, в группе декомпенсированного диабета было достоверное снижение ХС ЛП-ВП по сравнению с группой здоровых лиц: $1,07 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,18 \pm 0,1$ ммоль/л ($p_{Д-к} = 0,03$). Между группами больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации болезни различия были незначительные и касались уровня ОХС: в группе К показатель был достоверно ниже, чем в группе Д - $5,64 \pm 0,8$ ммоль/л против $6,24 \pm 0,9$ ммоль/л ($p_{К-Д} = 0,002$), а ХС ЛП-ВП был достоверно выше - $1,20 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,07 \pm 0,2$ ммоль/л ($p_{К-Д} = 0,002$). Таким образом, декомпен-

сация углеводного обмена сопровождалась более выраженными проявлениями дислипидемии.

Подводя итог данного раздела исследования, можно отметить, что больные сахарным диабетом 2 типа при любой длительности заболевания, степени компенсации углеводного обмена, по параметрам гемодинамики и основным метаболическим показателям достоверно отличались от здоровых лиц этой же возрастной категории. Косвенно это указывает на то, что формирование метаболических нарушений, в частности дислипидемии, носило по времени длительный характер, превалируя над нарушениями углеводного обмена, поскольку даже при достижении удовлетворительных показателей по углеводному обмену, явления дислипидемии сохранялись. Дислипидемия, усугубляемая нарушениями углеводного обмена, является важной составляющей по формированию диабетической ангиопатии, что в совокупности с артериальной гипертензией и ожирением может способствовать реализации высокого КВР.

ГЛАВА 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ

Сахарный диабет 2 типа характеризуется более частым развитием сердечной недостаточности по сравнению с показателями в общей популяции. Эпидемиологические исследования показали, что плохой гликемический контроль при сахарном диабете ассоциируется с увеличением риска развития ХСН [145]. Поэтому одной из главных задач лечения сахарного диабета является достижение компенсации болезни. К сожалению, достижение идеального контроля над углеводным обменом не всегда реализуется на практике и достаточно большой % больных сахарным диабетом 2 типа в силу разных причин находится в состоянии субкомпенсации или декомпенсации. При этом важно знать, какие происходят изменения со стороны структурно-функциональных показателей сердца на фоне различной степени компенсации диабета. Этой проблеме была посвящена часть проведенного исследования, которая описана в данной главе.

4.1 Структурно-функциональные показатели сердца у больных с различной длительностью заболевания диабетом

Сначала была проведена оценка структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа различной длительности в сравнении с группой контроля. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа различной давности ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа СД 2 < 10 лет (n = 111)	Группа СД 2 > 10 лет (n = 122)	Контрольная группа (n = 25)	p < 0,05
	1	2	3	
ЛП, см	3,71 ± 0,2	3,84 ± 0,3	3,43 ± 0,1	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ТМП, см	1,11 ± 0,1	1,12 ± 0,1	0,90 ± 0,09	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ТЗС ЛЖ, см	1,04 ± 0,1	1,07 ± 0,1	0,94 ± 0,07	p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,0001
КДР, см	4,83 ± 0,3	4,95 ± 0,3	5,02 ± 0,3	p ₁₋₃ =0,003
КСР, см	3,02 ± 0,4	3,19 ± 0,3	3,51 ± 0,1	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,003
КДО, мл	109,90 ± 19,5	116,76 ± 19,8	120,51 ± 18,4	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
КСО, мл	40,00 ± 12,8	42,79 ± 12,6	46,28 ± 12,3	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,007
УО, мл	73,73 ± 11,1	76,52 ± 12,9	74,28 ± 11,6	#
ФВ, %	62,90 ± 6,9	59,97 ± 7,5	62,05 ± 7,5	p ₂₋₃ =0,01
ММЛЖ, г	188,84 ± 37,2	201,16 ± 41,1	155,56 ± 31,3	p ₂₋₃ =0,0001
ОТС, см	0,44 ± 0,03	0,43 ± 0,03	0,36 ± 0,03	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ПП, см	3,39 ± 0,2	3,51 ± 0,3	3,22 ± 0,1	p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,001
ПЗР ПЖ, см	2,35 ± 0,2	2,37 ± 0,3	1,93 ± 0,1	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ТП ПЖ, см	0,52 ± 0,06	0,52 ± 0,06	0,37 ± 0,04	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
ИОМ, мл/г	0,58 ± 0,08	0,58 ± 0,08	0,78 ± 0,1	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий не было по сравнению с контрольной группой.

Сравнительный анализ показал, что структурно-функциональные показатели сердца больные сахарным диабетом 2 типа, имевшие длительность заболевания менее 10 лет, имели существенные отличия от контрольной группы, за исключением УО, ФВ и ММЛЖ. Это, по-видимому, связано с тем, что среди больных не было клинически значимой ХСН, по критериям исключения больные с ХСН II-IV ф.к. не включались в анализ. Но, несмотря на это, многие показатели структурно-функциональные показатели сердца достоверно отличались.

Уже при небольшой длительности сахарного диабета 2 типа, было выявлено достоверное увеличение размеров ЛП $3,71 \pm 0,2$ см против $3,43 \pm 0,1$ см в контроле ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$), ТМП - $1,11 \pm 0,1$ см против $0,90 \pm 0,09$ ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$), ТЗС ЛЖ - $1,04 \pm 0,1$ см против $0,94 \pm 0,07$ ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,003$). При этом несколько уменьшены были размеры КДР и КСР: $4,83 \pm 0,3$ см и $3,02 \pm 0,4$ см против $5,02 \pm 0,3$ см и $3,51 \pm 0,1$ см соответственно ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,003$; $p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,003$), а также величина КДО и КСО: $109,90 \pm 19,5$ мл и $40,00 \pm 12,8$ мл против $120,51 \pm 18,4$ мл и $46,28 \pm 12,3$ мл в контроле ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$; $p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,001$). Индекс ОТС был $0,44 \pm 0,03$ см против $0,36 \pm 0,03$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$). По сравнению с контролем были увеличены размеры правых отделов сердца: ПП - $3,39 \pm 0,2$ см против $3,22 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,005$); ПЗРПЖ - $2,35 \pm 0,2$ см против $1,93 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$) и ТППЖ - $0,52 \pm 0,06$ см против $0,37 \pm 0,04$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$). Кроме того, у больных диабетом был существенно снижен индекс ИОМ $0,58 \pm 0,08$ мл/г против $0,78 \pm 0,1$ мл/г в контроле ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$).

Группа больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет не имела достоверных отличий от контрольной группы только по КДР и УО. При этом другие структурно-функциональные показатели сердца имели более выраженные изменения: ЛП было $3,84 \pm 0,3$ см против $3,43 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$); ТМП - $1,12 \pm 0,1$ см против $0,90 \pm 0,09$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$); ТЗС ЛЖ - $1,07 \pm 0,1$ см против $0,94 \pm 0,07$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}$

$k=0,0001$). КСР был $3,19 \pm 0,3$ см против $3,51 \pm 0,1$ см в контрольной группе ($p_{\text{СД}>10-к}=0,003$); а также наблюдались более низкие показатели КДО и КСО - $116,76 \pm 19,8$ мл и $42,79 \pm 12,6$ мл по сравнению с показателями, полученными в контрольной группе $120,51 \pm 18,4$ мл и $46,28 \pm 12,3$ мл соответственно ($p_{\text{СД}>10-к}=0,0001$; $p_{\text{СД}>10-к}=0,001$). Было отмечено увеличение ММЛЖ по сравнению с контролем: $201,16 \pm 41,1$ г против $155,56 \pm 31,3$ г ($p_{\text{СД}>10-к}=0,0001$), при этом индекс ОТС был $0,43 \pm 0,03$ см против $0,36 \pm 0,03$ см ($p_{\text{СД}>10-к}=0,0001$). При этом было отмечено умеренное снижение ФВ по сравнению с контрольной группой: $59,97 \pm 7,5$ % против $62,05 \pm 7,5$ % ($p_{\text{СД}>10-к} = 0,01$). Также как и в группе с длительностью сахарного диабета менее 10 лет, были получены различия по правым отделам сердца по сравнению с контрольной группой. ПП - $3,51 \pm 0,3$ см против $3,22 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}>10-к}=0,001$); ПЗР ПЖ - $2,37 \pm 0,3$ см против $1,93 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}>10-к}=0,0001$); ТП ПЖ $0,52 \pm 0,06$ см против $0,37 \pm 0,04$ см ($p_{\text{СД}>10-к}=0,0001$). В этой группе больных также оказался существенно снижен индекс ИОМ - $0,58 \pm 0,08$ мл/г против $0,78 \pm 0,1$ мл/г ($p_{\text{СД}>10-к}=0,0001$).

Между собой группы больных сахарным диабетом 2 типа имели умеренные различия по структурно-функциональным показателям сердца, и они касались величины ЛП - $3,71 \pm 0,2$ см против $3,84 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10-СД>10} = 0,01$); ПП - $3,39 \pm 0,2$ см против $3,51 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10-СД>10} = 0,03$). В группе с длительностью заболевания менее 10 лет были несколько меньше КДР - $4,83 \pm 0,3$ см против $4,95 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10-СД>10} = 0,03$) и КСР - $3,02 \pm 0,4$ см против $3,19 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10-СД>10} = 0,003$). При этом КДО был также несколько ниже - $109,90 \pm 19,5$ мл против $116,76 \pm 19,8$ мл ($p_{\text{СД}<10-СД>10} = 0,02$). Кроме того, было отмечено, что у больных с длительностью диабета более 10 лет был более низкий показатель ФВ - $59,97 \pm 7,5$ % против $62,90 \pm 6,9$ % ($p_{\text{СД}<10-СД>10} = 0,001$).

Сравнение структурно-функциональных показателей сердца показало, что при сахарном диабете происходит ремоделирование не только левых от-

делов сердца, но и правых и, что важно, выявляются эти изменения даже при относительно небольшой длительности заболевания. При более длительном течении сахарного диабета отмечено усиление ремоделирования правых и левых отделов сердца за счет дальнейшего увеличения размера предсердий. Кроме того, в группе с длительностью сахарного диабета 2 типа более 10 лет наблюдались более низкие показатели ФВ.

Отдельно было проведено сравнение по показателям диастолической функции ЛЖ, как важной составляющей характеристики сердца для диагностики начальной стадии ХСН, результаты которого приведены в Таблице 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика диастолической функции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа различной длительности ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа СД 2 < 10 лет (n = 111)	Группа СД 2 > 10 лет (n = 122)	Контрольная группа (n = 25)	p < 0,05
	1	2	3	
IVRT LV	0,10 ± 0,002	0,11 ± 0,002	0,07 ± 0,001	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
DT	0,21 ± 0,003	0,22 ± 0,003	0,18 ± 0,006	p ₂₋₃ =0,01
E	0,68 ± 0,1	0,67 ± 0,1	0,72 ± 0,08	#
A	0,59 ± 0,1	0,60 ± 0,1	0,45 ± 0,05	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001
E/A	1,20 ± 0,4	1,19 ± 0,3	1,56 ± 0,09	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,0001

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий не было по сравнению с контрольной группой.

Проведенный сравнительный анализ показал, что у больных сахарным диабетом 2 типа было существенное изменение диастолической функции по сравнению с контрольной группой. Было установлено значительное удлинение IVRT LV: 0,10 ± 0,002 сек. и 0,11 ± 0,002 сек. - в группах сахарного диабета 2 типа против 0,07 ± 0,001 сек. в контроле (p_{СД<10-К}=0,0001; p_{СД>10-}

$k=0,0001$). У больных диабетом в обеих группах было установлено увеличение трансмитрального пика А - $0,59 \pm 0,1$ м/сек. и $0,60 \pm 0,1$ м/сек. против $0,45 \pm 0,05$ м/сек. в контрольной группе ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$; $p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$), что привело к достоверному снижению отношения Е/А - $1,20 \pm 0,4$ и $1,19 \pm 0,3$ против $1,56 \pm 0,09$ ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,001$; $p_{\text{СД}>10\text{-к}} = 0,0001$). Кроме того, в группе сахарного диабета, длительностью заболевания более 10 лет, было отмечено увеличение DT до $0,22 \pm 0,003$ сек. против $0,18 \pm 0,006$ сек. в контрольной группе ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,01$).

Таким образом, проведенное сравнение структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа и у здоровых лиц показало, что сахарный диабет накладывает выраженный отпечаток на состояние структурно-функциональных показателей сердца с развитием признаков ремоделирования левых и правых отделов сердца, формированием диастолической дисфункции. В литературе достаточно подробно описан тип диастолической дисфункции ЛЖ при сахарном диабете, для которого характерны удлинение IVRT LV и возрастание трансмитрального пика А [99, 101]. При этом нет детального описания характера структурных изменений сердца в зависимости от длительности и степени компенсации диабета. Дальнейший, более детальный анализ состояния структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом проводился путем сравнения различных групп больных сахарным диабетом между собой.

4.2 Структурно-функциональные показатели сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания менее 10 лет и различной степенью компенсации

Вся группа с длительностью заболевания диабетом менее 10 лет, состоявшая из 111 больных, была разделена на подгруппы в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена: группа с компенсированным сахарным диабетом (К1) – 22 человека, группа с субкомпенсированным сахарным диабетом (СК1) – 25 человек и группа с декомпенсированным диабетом

(Д1) – 64 человека. Основные параметры, полученные в этих подгруппах, представлены в Таблице 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания до 10 лет и различной степенью компенсации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа К1 (n = 22)	Группа СК1 (n = 25)	Группа Д1 (n = 64)	p < 0,05
	1	2	3	
Возраст, годы	48,38 ± 2,8	48,48 ± 2,7	48,82 ± 3,5	#
АД _{сис.} , мм рт. ст.	131,66 ± 10,2	135,80 ± 13,8	133,43 ± 10,2	#
АД _{др.} , мм рт. ст.	103,90 ± 5,6	105,40 ± 8,0	104,52 ± 5,8	#
ИМТ, кг/м ²	31,69 ± 3,27	31,16 ± 3,5	31,07 ± 2,5	#
С-пептид, нг/мл	2,19 ± 1,1	2,63 ± 0,8	2,14 ± 1,1	#
ИРИ, мМЕ/л	17,94 ± 7,4	20,43 ± 9,3	17,95 ± 7,9	#
НbA1c, %	6,16 ± 0,3	8,06 ± 0,4	10,41 ± 0,8	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0001
ГН, ммоль/л	6,77 ± 1,05	9,14 ± 2,3	10,40 ± 1,8	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001
ОХС, ммоль/л	5,51 ± 0,9	6,00 ± 0,7	6,28 ± 0,9	p ₁₋₃ = 0,005
ХС ЛП-НП, ммоль/л	3,31 ± 0,7	3,57 ± 0,7	4,04 ± 0,9	p ₁₋₃ = 0,02
ХС ЛП-ВП, ммоль/л	1,21 ± 0,3	1,21 ± 0,2	0,99 ± 0,1	p ₁₋₃ = 0,0006 p ₂₋₃ = 0,004
ТГ, ммоль/л	2,16 ± 0,7	2,59 ± 0,8	2,71 ± 0,9	p ₁₋₃ = 0,02
СЭБ, г/сут	0,13 ± 0,08	0,16 ± 0,1	0,15 ± 0,07	#

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий нет

При проведении сравнительного анализа было установлено, что группы больных сахарным диабетом 2 типа длительностью менее 10 лет и различной степенью компенсации болезни, были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню АД_{сист.} и АД_{ср.}, а также по СЭБ. Кроме того, независимо от степени компенсации углеводного обмена были сходные показатели С-пептида и ИРИ. В соответствии с принципом деления на подгруппы, было получено достоверное различие по уровню HbA1c: $6,16 \pm 0,3 \%$ – группа К1, $8,06 \pm 0,4 \%$ - группа СК1, $10,41 \pm 0,8 \%$ - группа Д1 ($p_{К-СК}=0,0001$; $p_{К-Д}=0,0001$; $p_{СК-Д}=0,0001$) и ГН: $6,77 \pm 1,05$ ммоль/л против $9,14 \pm 2,3$ ммоль/л и $10,40 \pm 1,8$ ммоль/л ($p_{К-СК}=0,001$; $p_{К-Д}=0,0001$).

Во всех подгруппах наблюдались признаки дислипидемии, но наиболее выражены они были при декомпенсации диабета: ОХС $5,51 \pm 0,9$ ммоль/л в группе К1, $6,00 \pm 0,7$ ммоль/л в группе СК1 и $6,28 \pm 0,9$ ммоль/л в группе Д1 ($p_{К-Д}=0,005$) (Рис.1).

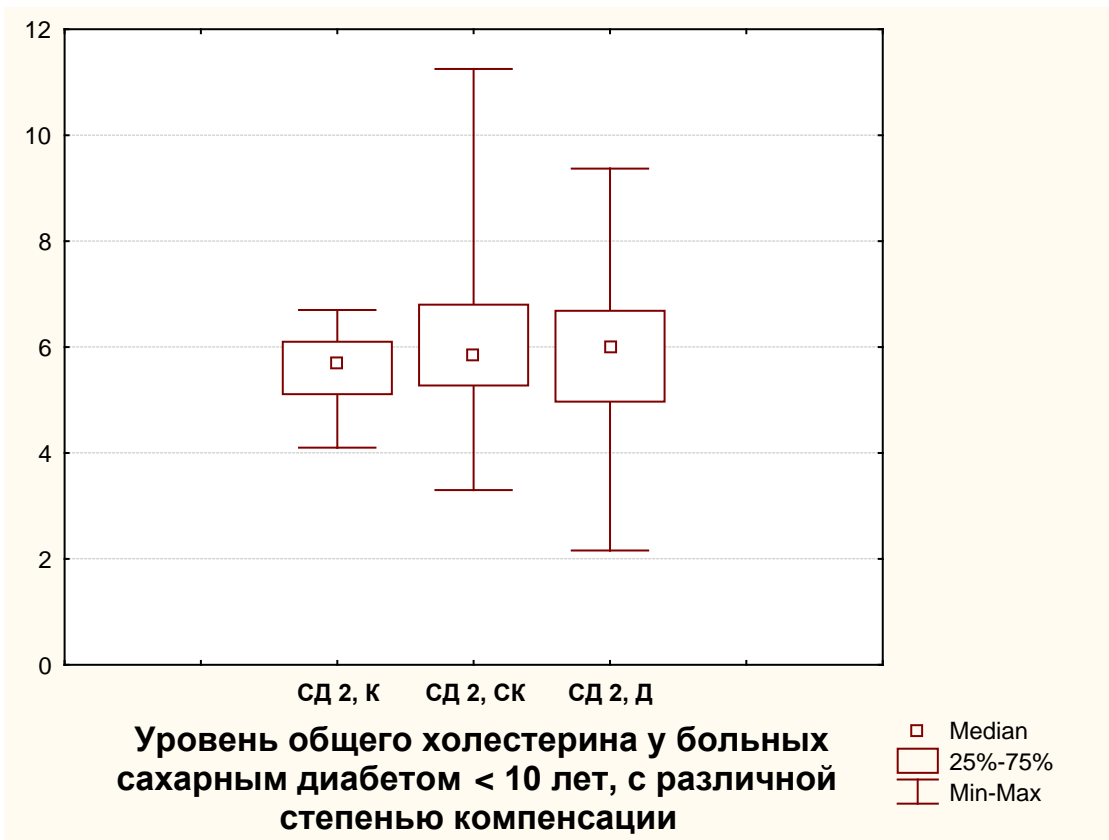


Рисунок 1

Уровень ХС ЛП-ВП был $1,21 \pm 0,3$ ммоль/л в группе К1, $1,25 \pm 0,2$ ммоль/л в группе СК1 и $1,08 \pm 0,2$ ммоль/л в группе Д1 ($p_{СК-Д} = 0,04$) (Рис.2).

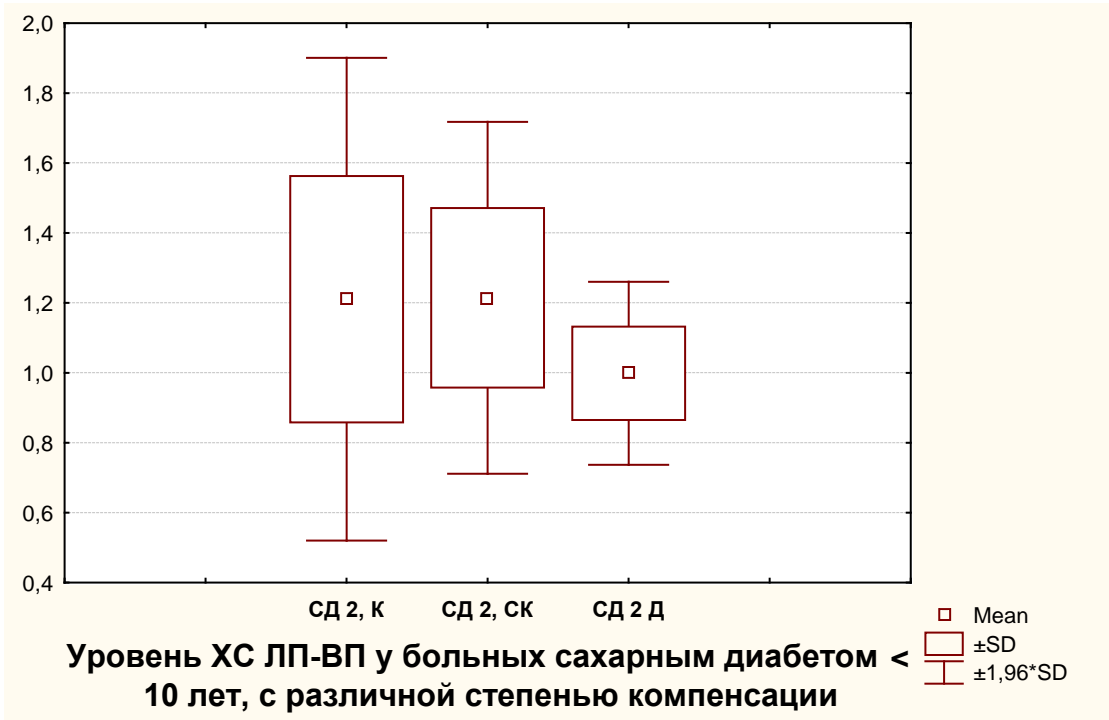


Рисунок 2

Во всех группах наблюдалась гипертриглицеридемия, которая наиболее была выражена при декомпенсации сахарного диабета: ТГ $2,16 \pm 0,7$ ммоль/л в группе К1, $2,59 \pm 0,8$ ммоль/л в группе СК1 и $2,71 \pm 0,9$ ммоль/л в группе Д1 ($p_{К-Д} = 0,02$) (Рис.3).

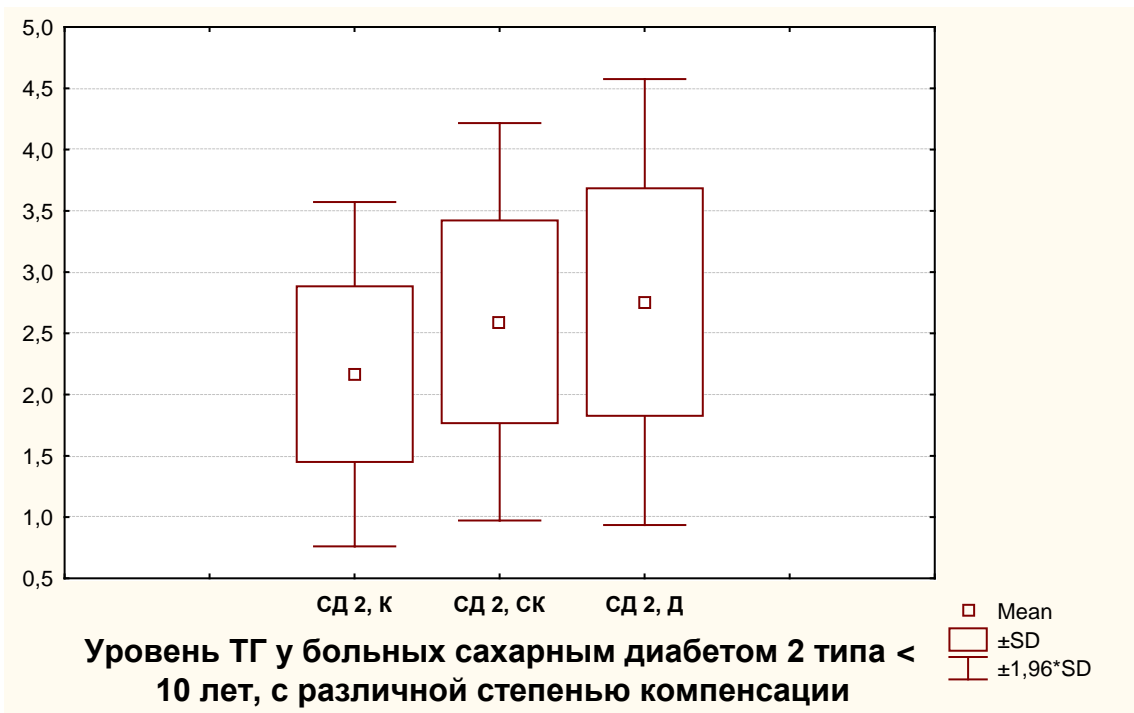


Рисунок 3

Полученные при исследовании данные показали, что параллельно со степенью выраженности нарушений углеводного обмена наблюдалось усиление дислипидемии. С другой стороны, не менее важным является тот факт, что даже при хорошей компенсации по углеводному обмену, у больных сахарным диабетом 2 типа были проявления дислипидемии и, соответственно, они имели более высокий риск реализации КВР.

Далее было проведено сравнение по структурно-функциональным показателям сердца больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания до 10 лет и различной степенью компенсации диабета, результаты представлены в таблице 7.

Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей сердца групп больных сахарным диабетом с длительностью заболевания менее 10 лет и различной степенью компенсации показал, что при сахарном диабете 2 типа, в зависимости от степени компенсации по углеводному обмену, выявлялась различная степень ремоделирования сердца по отдельным показателям.

При сравнении структурно-функциональных показателей сердца у больных с различной степенью компенсации углеводного обмена при длительности заболевания диабетом менее 10 лет, было установлено, что признаки ремоделирования сердца выявлялись во всех подгруппах. При этом по ряду показателей (ЛП, ТМП, ТЗСЛЖ, УО, ФВ, ОТС, ТППЖ, ИОМ, IVRTL_V и DT LV) достоверных различий между подгруппами выявлено не было. Одновременно с этим, в подгруппе декомпенсированного по углеводному обмену диабета были выявлены более выраженные изменения со стороны левых отделов сердца, в частности по ММЛЖ $201,59 \pm 30,9$ г против $173,47 \pm 40,2$ г в группе компенсированного диабета и $183,24 \pm 43,2$ г в группе субкомпенсированного диабета ($p_{д-к} = 0,04$; $p_{д-ск} = 0,02$) (Рис. 4), хотя все подгруппы были сопоставимы по возрасту, гемодинамическим показателям и ИМТ.

Таблица 7

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания до 10 лет и различной степенью компенсации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа К1 (n = 22)	Группа СК1 (n = 25)	Группа Д1 (n = 64)	p < 0,05
	1	2	3	
ЛП, см	3,62 ± 0,2	3,75 ± 0,2	3,75 ± 0,2	#
ТМП, см	1,08 ± 0,1	1,08 ± 0,1	1,13 ± 0,1	#
ТЗСЛЖ, см	1,03 ± 0,08	1,02 ± 0,1	1,06 ± 0,1	#
УО, мл	73,17 ± 12,6	73,84 ± 13,0	74,43 ± 10,1	#
ФВ, %	63,85 ± 6,5	65,00 ± 7,0	61,83 ± 6,8	#
ММЛЖ, г	173,47 ± 40,2	183,24 ± 43,2	201,59 ± 30,9	p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ = 0,02
ОТС, см	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,04	0,44 ± 0,03	#
ПП, см	3,27 ± 0,3	3,40 ± 0,2	3,44 ± 0,2	#
ПЗРПЖ, см	2,30 ± 0,2	2,33 ± 0,3	2,43 ± 0,2	p ₁₋₃ = 0,01
ТППЖ, см	0,52 ± 0,07	0,52 ± 0,3	0,54 ± 0,1	#
ИОМ мл/г	0,61 ± 0,08	0,61 ± 0,1	0,57 ± 0,08	#
IVRT LV, сек.	0,10 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,01	#
DT LV, сек.	0,20 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,21 ± 0,03	#
E, м/сек.	0,74 ± 0,1	0,63 ± 0,1	0,63 ± 0,1	p ₁₋₃ = 0,001
A, м/сек.	0,51 ± 0,1	0,53 ± 0,09	0,64 ± 0,1	p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,02
E/A, у.е.	1,46 ± 0,3	1,21 ± 0,3	1,06 ± 0,3	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,01

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий нет

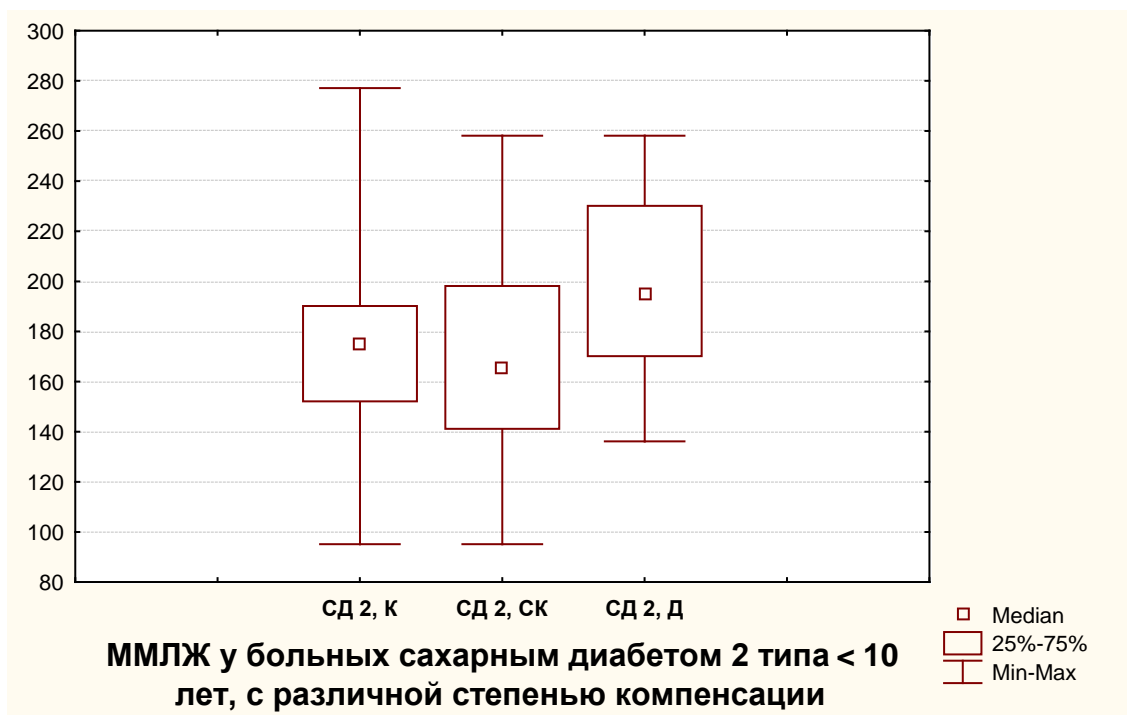


Рисунок 4

При анализе состояния правых отделов сердца также было установлено достоверное увеличение ПЗРПЖ в группе декомпенсированного диабета $2,43 \pm 0,2$ см против $2,30 \pm 0,2$ см в группе компенсированного диабета ($p_{к-д} = 0,01$) (Рис.5).

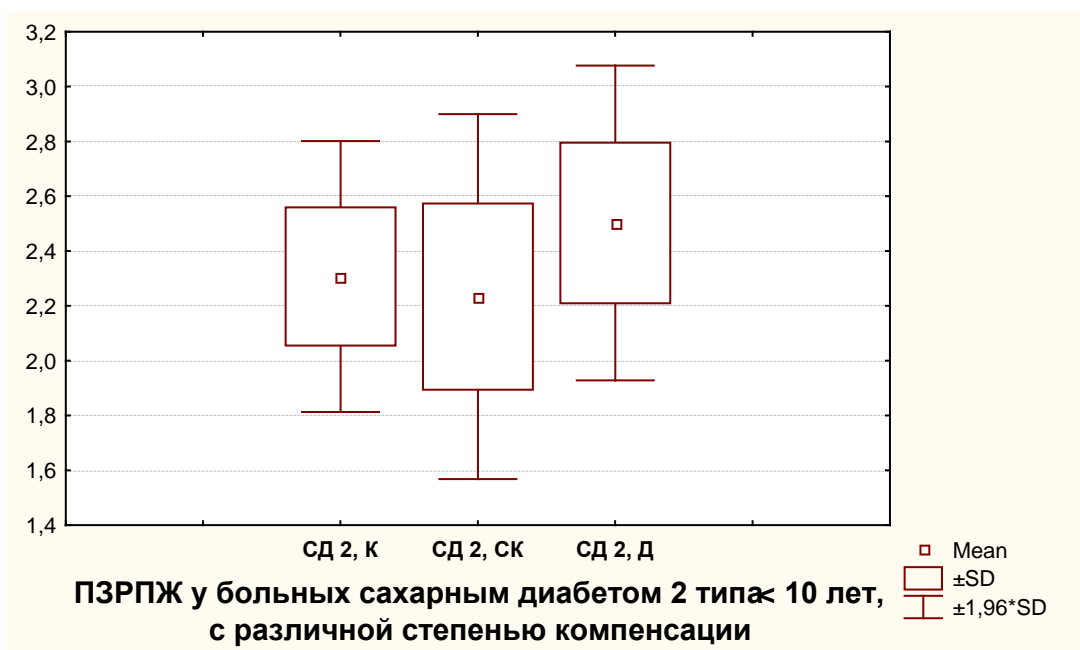


Рисунок 5

Наиболее выраженные отличия в подгруппах были выявлены при анализе диастолической функции ЛЖ. В группе декомпенсированного диабета наблюдалось достоверное снижение трансмитрального пика Е по сравнению с группой компенсированного по углеводному обмену сахарного диабета: $0,63 \pm 0,1$ м/сек против $0,74 \pm 0,1$ м/сек ($p_{к-д} = 0,001$) (Рис.6)

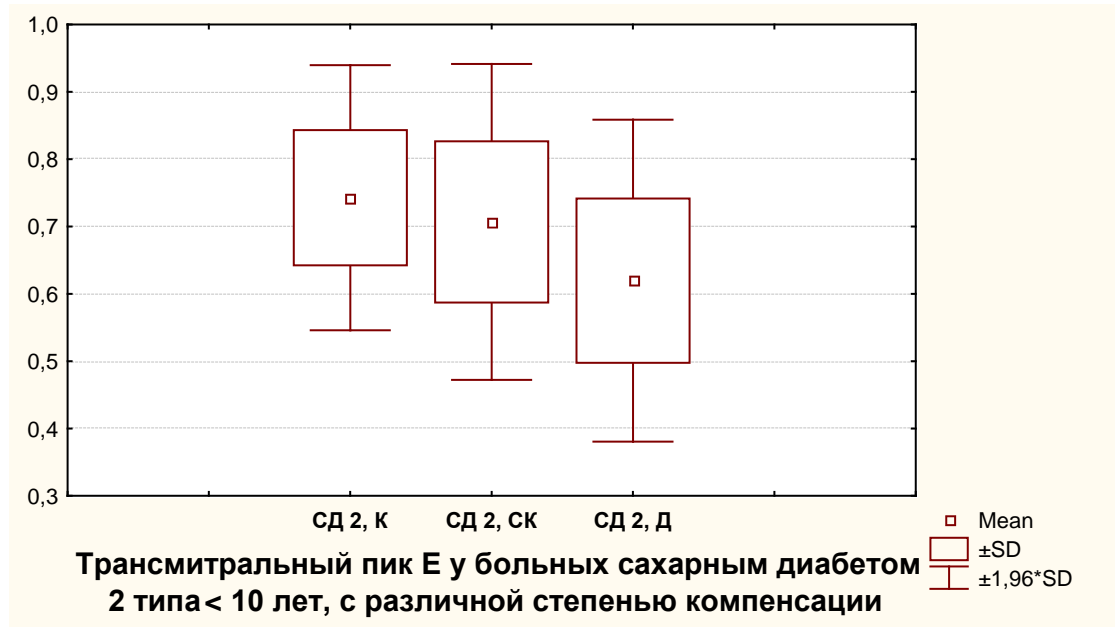


Рисунок 6

Трансмитральный пик А достоверно был выше в группе Д1 $0,64 \pm 0,1$ м/сек. против показателей в группах К1 $0,51 \pm 0,1$ м/сек. и СК1 $0,53 \pm 0,09$ м/сек. ($p_{к-д} = 0,01$; $p_{ск-д} = 0,02$) (Рис.7).

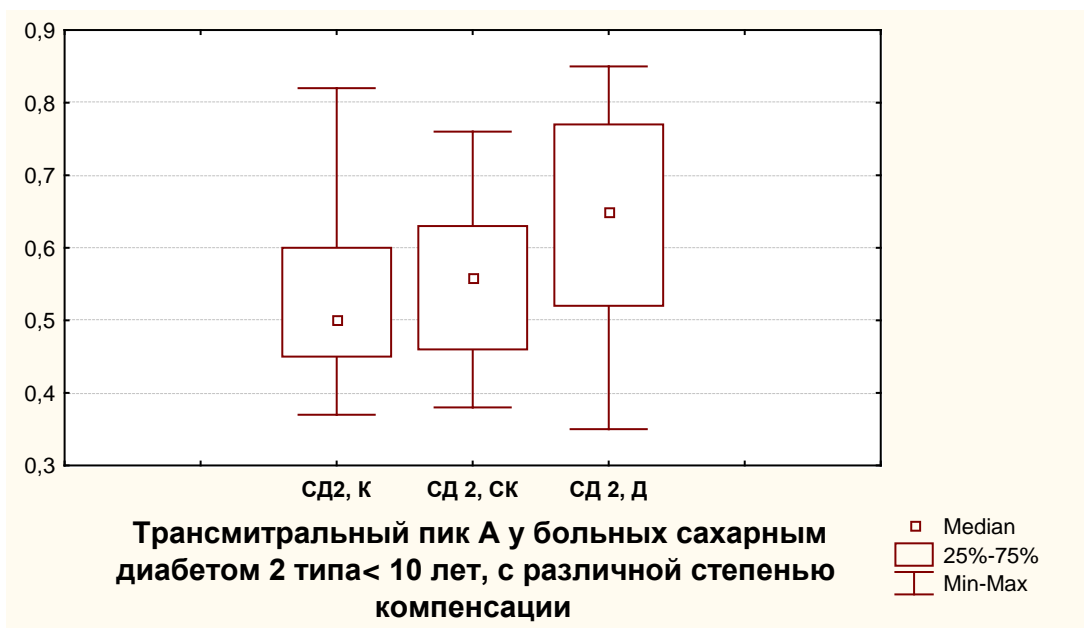


Рисунок 7

Соотношение E/A в группе Д1 также было достоверно ниже по сравнению с К1 и СК1: $1,06 \pm 0,3$ у.е. против $1,46 \pm 0,3$ у.е. и $1,21 \pm 0,3$ у.е. ($p_{К-Д} = 0,001$; $p_{СК-Д} = 0,01$)(Рис.8), что свидетельствовало о наиболее выраженной диастолической дисфункции при декомпенсированном углеводном обмене.

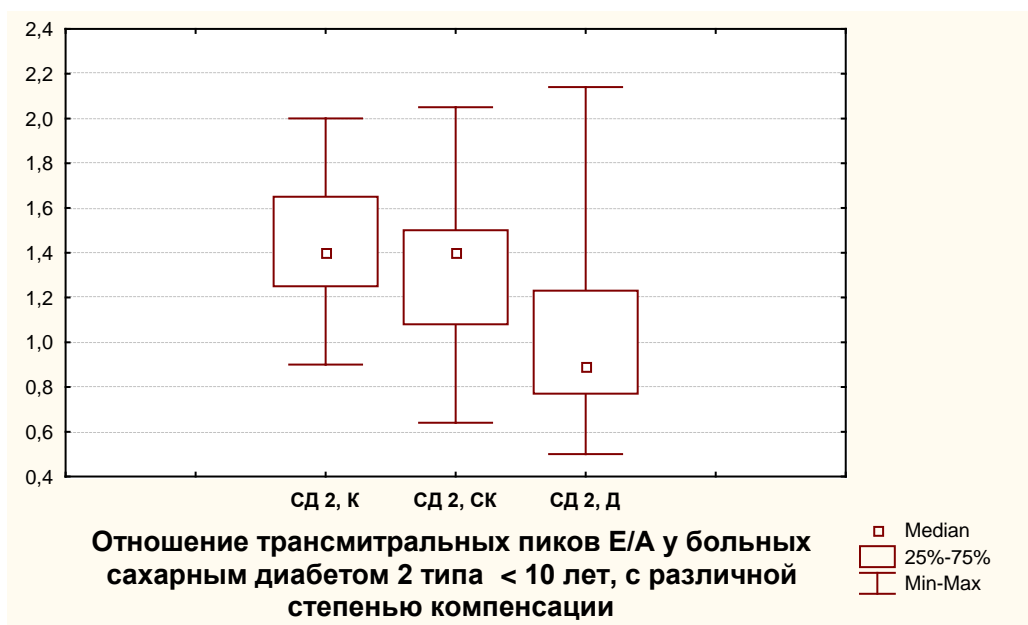


Рисунок 8

Таким образом, сравнение состояния структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания менее 10 лет показало, что все пациенты имели признаки ремоделирования правых и левых отделов сердца, но при декомпенсации углеводного обмена наблюдалось наиболее выраженное увеличение ММЛЖ и усиление его диастолической дисфункции.

Для выявления особенностей связей структурных показателей сердца у больных с различной компенсацией углеводного обмена, был проведен корреляционный анализ. Результаты анализа представлены в Таблице 8.

Таблица 8

Характер корреляционных связей структурных параметров сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации углеводного обмена и длительностью заболевания менее 10 лет

Показатель	Группа К1	Группа СК1	Группа Д1
ЛП	ОХС $r = 0,77$ ХС ЛП-НП $r = 0,65$ СЭБ $r = 0,51$	НbA1c $r = 0,52$	ИРВ $r = 0,49$ СУРВ $r = - 0,42$
ТМП	#	НbA1c $r = 0,52$ ГН $r = 0,59$ ХС ЛП-ВП $r = -0,55$	#
ТЗСЛЖ	ХС ЛП-ВП $r = -0,58$	НbA1c $r = 0,42$ ГН $r = 0,73$ ХС ЛП-ВП $r = -0,58$	#
ММЛЖ	#	ГН $r = 0,57$ ХС ЛП-ВП $r = -0,65$	#
ОТС	СЭБ $r = 0,45$	НbA1c $r = 0,000$ ГН $r = 0,41$	#
ПП	С-пептид $r = 0,46$	НbA1c $r = 0,45$	#
ПЗРЛЖ	#	ХС ЛП-ВП $r = -0,41$	#
ТПЛЖ	ОХС $r = 0,66$ СЭБ $r = 0,61$ ИАВ $r = 0,56$	#	#

Примечание: # - $p > 0,05$, достоверных взаимосвязей не выявлено

В группе компенсированного по углеводному обмену сахарного диабета были установлены взаимосвязи структурных показателей правых и левых отделов сердца с параметрами липидного спектра, которые характеризовали дислипидемию: **ЛП** с ОХС $r = 0,77$ ($p = 0,0001$); ХС ЛП-НП $r = 0,65$ ($p = 0,001$); **ТЗСЛЖ** с ХС ЛП-ВП $r = - 0,58$ ($p = 0,009$), **ТПЛЖ** ОХС $r = 0,66$ ($p = 0,001$). Также были установлены взаимосвязи с СЭБ: **ЛП** $r = 0,51$ ($p = 0,01$), **ТПЛЖ** $r = 0,61$ ($p = 0,004$). Со стороны правых отделов сердца дополнитель-

но имелись взаимосвязи с уровнем С-пептида: **ПП** $r = 0,46$ ($p = 0,04$); и состоянием микроциркуляции: **ТППЖ** с ИАВ $r = 0,56$ ($p = 0,008$).

В группе субкомпенсированного сахарного диабета отчетливо прослеживалась тенденция преобладания связей структурных показателей сердца с параметрами углеводного обмена: HbA1c с **ЛП** $r = 0,52$ ($p = 0,009$); с **ТМП** $r = 0,52$ ($p = 0,009$); с **ТЗСЛЖ** $r = 0,42$ ($p = 0,04$); с **ОТС** $r = 0,65$ ($p = 0,0001$). ГН с **ММЛЖ** $r = 0,57$ ($p = 0,002$); с **ОТС** $r = 0,41$ ($p = 0,04$). Кроме того, структурные показатели левых отделов сердца имели обратную связь с ХС ЛП-ВП: **ТМП** $r = - 0,55$ ($p = 0,004$); **ТЗСЛЖ** $r = - 0,58$ ($p = 0,002$); **ММЛЖ** с ХС ЛП-ВП $r = - 0,65$ ($p = 0,0001$).

В группе декомпенсированного сахарного диабета взаимосвязей структурных показателей сердца было выявлено мало и они касались только параметров микроциркуляции: **ЛП** с ИРВ $r = 0,49$ ($p = 0,0001$); СУРВ $r = - 0,42$ ($p = 0,0001$).

При анализе корреляционных связей структурно-функциональных показателей сердца в группах с различной степенью компенсации по углеводному обмену были выявлены следующие особенности. Во-первых, только в группе компенсированного диабета имелись взаимосвязи правых и левых отделов сердца с метаболическими, гормональными показателями и параметрами микроциркуляции. Во-вторых, по мере нарастания декомпенсации диабета по углеводному обмену, количество взаимосвязей постепенно уменьшалось. В-третьих, именно в состоянии компенсации по углеводному обмену, взаимосвязи структурно-функциональных показателей правых и левых отделов сердца с измененными показателями липидного спектра, усиленной СЭБ, а также связь с ИРИ и С-пептидом, параметрами нарушенной микроциркуляции, могут объяснить наличие сердечного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа компенсированных по углеводному обмену.

Далее был проведен регрессионный анализ для выявления параметров, которые могут участвовать в формировании структурно-функциональных

изменений сердца при сахарном диабете 2 типа. Результаты анализа представлены в Таблице 9.

Таблица 9

Факторы, влияющие на структурно-функциональные показатели сердца при различной компенсации сахарного диабета 2 типа

Показатель	Группа К1	Группа СК1	Группа Д1
ЛП	ОХС $p=0,0001$	#	ИРВ $p=0,0001$
ТМП	#	ОХС $p=0,0001$ ГН $p=0,005$	#
ТЗСЛЖ	ХС ЛП-ВП $p=0,001$	ГН $p=0,0001$ ОИИ $p=0,001$	#
ММЛЖ	#	ХС ЛП-ВП $p=0,001$	НbA1c $p=0,003$
ОТС	ИРИ $p=0,003$	НbA1c $p=0,009$	#
ПП	СЭБ $p=0,003$	#	ХС ЛП-ВП $p=0,002$
ПЗРПЖ	С-пептид $p=0,0001$	ХС ЛП-ВП $p=0,0001$ ОИИ $p=0,0001$ ГН $p=0,005$	ХС ЛП-НП $p=0,001$
ТППЖ	#	#	ГН $p=0,001$

Примечание: # - $p > 0,05$, достоверного влияния не выявлено

Регрессионный анализ выявил, что структурно-функциональные показатели сердца, подвергшиеся ремоделированию при сахарном диабете 2 типа, могли изменяться под влиянием метаболических и гормональных факторов. В условиях компенсации углеводного обмена на первый план выступали показатели, характеризующие липидный обмен. Уровень ОХС оказывал влияние на величину ЛП ($p = 0,0001$), а ХС ЛП-ВП на ТЗС ЛЖ ($p = 0,001$). Влияющим фактором на показатель ОТС был уровень циркулирующего инсулина ($p = 0,003$), а на ПЗР ПЖ оказывал влияние С-пептид, как показатель эндогенной продукции инсулина ($p = 0,0001$). При субкомпенсации углеводного

обмена наблюдалось активное влияние на структурно-функциональные показатели сердца со стороны преходящей гипергликемии. ГН оказывала свое влияние на ТМП ($p = 0,005$), ТЗС ЛЖ ($p = 0,0001$) и ПЗР ПЖ ($p = 0,005$). Уровень HbA1c оказывал влияние на ОТС ($p = 0,009$). При этом сохранялось влияние со стороны параметров липидного спектра: ОХС на ТМП ($p = 0,0001$), ХС ЛП-ВП на ММЛЖ ($p = 0,001$) и ПЗР ПЖ ($p = 0,0001$). Со стороны нарушенной микроциркуляции было влияние на ТЗС ЛЖ (ОИИ $p = 0,001$) и ПЗР ПЖ (ОИИ $p = 0,0001$). Декомпенсация углеводного обмена также сопровождалась влиянием на структурно-функциональные показатели сердца ГН (ТП ПЖ; $p = 0,001$) и значительно повышенного уровня HbA1c (ММЛЖ; $p = 0,009$), сохранялось влияние со стороны дислипидемии ХС ЛП-НП на ПЗР ПЖ ($p = 0,001$), ХС ЛП-ВП на ПП ($p = 0,002$), а также нарушенной микроциркуляции ИВР на ЛП ($p = 0,0001$).

Проведенный регрессионный анализ позволил уточнить факторы, которые могут влиять на формирование структурно-функциональных изменений со стороны сердца при сахарном диабете различной степени компенсации на фоне приема сахароснижающих препаратов менее 10 лет. Было установлено, что на формирование структурно-функциональных изменений в сердце оказывают активное влияние во всех группах, независимо от степени компенсации по углеводному обмену, показатели липидного спектра и параметры, характеризующие состояние микроциркуляции. Но были выявлены и различия в зависимости от состояния углеводного обмена. Так в группе компенсированного сахарного диабета на структурные показатели сердца наблюдалось влияние со стороны гормональных показателей (С-пептида и ИРИ) и СЭБ. В группах субкомпенсированного диабета и декомпенсированного диабета приобретали существенное значение показатели, характеризующие степень компенсации по углеводному обмену – ГН и HbA1c.

Таким образом, результаты корреляционного и регрессионного анализа показали, что у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью забо-

левания до 10 лет формирование структурно-функциональных изменений в сердце могло находиться под влиянием не только углеводного обмена, но и показателей липидного спектра, в частности ОХС, ХС ЛП-НП, ХС ЛП-ВП. Кроме того, даже при относительно небольшой длительности заболевания диабетом имело значение состояние микроциркуляторного русла.

4.3. Структурно-функциональные показатели сердца у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет и различной степенью компенсации

При обследовании групп больных сахарным диабетом с различной степенью компенсации и длительностью заболевания до 10 лет было установлено, что даже при небольшой длительности диабета уже имеются изменения со стороны сердца. Поэтому важно было оценить, какие изменения со стороны структурно-функциональных показателей сердца имелись при длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа более 10 лет.

Аналогично группе болевших сахарным диабетом 2 типа менее 10 лет, была проанализирована группа больных с длительностью сахарного диабета более 10 лет. 122 человека, составивших эту группу также были разделены на подгруппы в зависимости от степени компенсации по углеводному обмену. Группа компенсированного диабета (К2) составила 20 человек, группа субкомпенсированного диабета (СК2) – 36 человек и группа декомпенсированного диабета (Д2) – 67 человек (Таблица 10). В результате проведенного сравнительного анализа групп с различной степенью компенсации диабета, при длительности сахарного диабета более 10 лет, было установлено, что группы не различались между собой по возрасту, уровню АД_{сист}, АД_{ср}, ИМТ, СЭБ, уровню С-пептида и ИРИ. Наряду с выраженными различиями по углеводному обмену: HbA1c - $6,27 \pm 0,3\%$ в К2; $8,16 \pm 0,4\%$ в группе СК2 и $11,11 \pm 1,5\%$ в группе Д1 ($p_{К-СК} = 0,0001$, $p_{К-Д} = 0,0001$, $p_{СК-Д} = 0,0001$) и ГН - $7,24 \pm 1,3$ ммоль/л в группе К2; $9,88 \pm 1,4$ ммоль/л в группе СК2 и $11,45 \pm 1,5$

ммоль/л в группе Д2 ($p_{К-К} = 0,0001$, $p_{К-Д} = 0,0001$, $p_{С-Д} = 0,0001$), было установлено, что группы К2 и Д2 имели значительно более выраженную дислипидемию.

Таблица 10

Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет и различной степенью компенсации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа К2 (n = 20)	Группа СК2 (n = 36)	Группа Д2 (n = 67)	p < 0,05
	1	2	3	
Возраст, годы	53,15 ± 1,8	53,06 ± 2,6	53,35 ± 2,1	#
АД _{сис.} , мм рт. ст.	135,50 ± 12,0	140,48 ± 10,5	139,70 ± 11,8	#
АД _{ср.} , мм рт. ст.	105,77 ± 7,0	108,46 ± 6,2	105,50 ± 14,5	#
ИМТ, кг/м ²	30,95 ± 2,8	31,87 ± 1,8	31,76 ± 2,6	#
С-пептид, нг/мл	1,77 ± 0,7	1,86 ± 0,9	1,65 ± 1,0	#
ИРИ, мМЕ/л	17,65 ± 6,4	19,15 ± 5,0	18,30 ± 8,9	#
HbA1c, %	6,27 ± 0,3	8,16 ± 0,4	11,11 ± 1,5	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
ГН, ммоль/л	7,24 ± 1,3	9,88 ± 1,4	11,45 ± 1,5	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
ОХС, ммоль/л	5,78 ± 0,2	6,17 ± 0,7	6,35 ± 0,6	$p_{1-2} = 0,0002$ $p_{1-3} = 0,0001$
ХС ЛП-НП, ммоль/л	3,45 ± 0,7	3,84 ± 0,8	4,04 ± 0,9	$p_{1-3} = 0,01$
ХС ЛП-ВП, ммоль/л	1,08 ± 0,07	0,98 ± 0,1	0,91 ± 0,1	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,0007$ $p_{2-3} = 0,02$
ТГ, ммоль/л	2,20 ± 0,3	2,92 ± 0,6	3,11 ± 0,4	$p_{1-2} = 0,0002$ $p_{1-3} = 0,0001$
СЭБ, г/сут	0,30 ± 0,1	0,28 ± 0,1	0,25 ± 0,1	#

Примечание: # - $p > 0,05$, достоверных различий нет

По липидному обмену были получены также существенные различия, которые показаны на Рис.9. Уровень ОХС составил $5,78 \pm 0,2$ ммоль/л в группе К2, $6,17 \pm 0,7$ ммоль/л в группе СК2 и $6,35 \pm 0,6$ ммоль/л в группе Д2 ($p_{К-СК} = 0,0002$, $p_{К-Д} = 0,0001$).

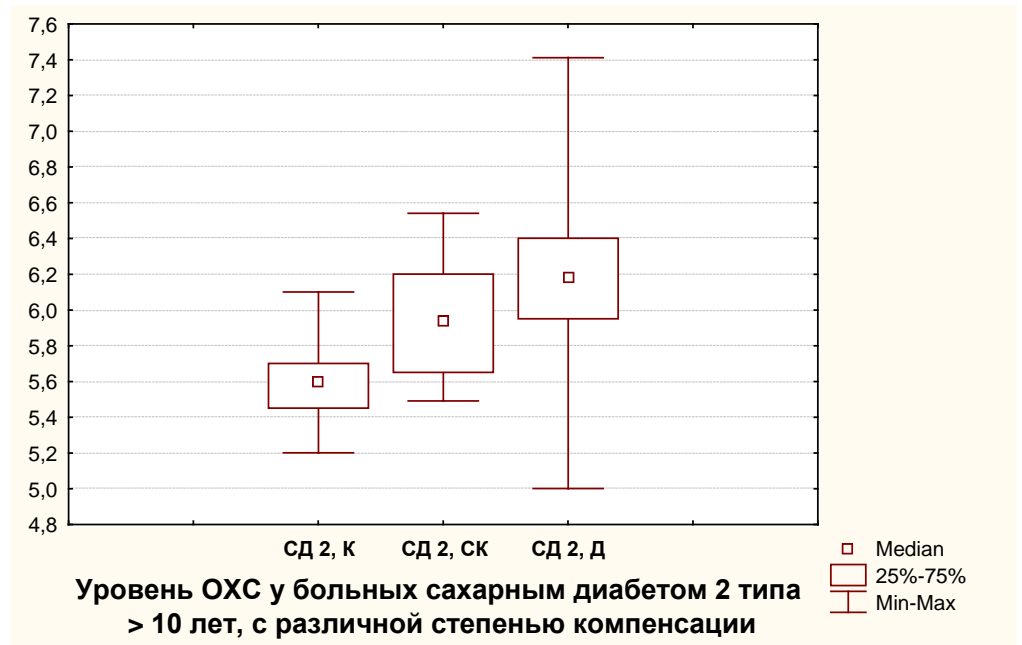


Рисунок 9

ХС ЛП-НП $3,45 \pm 0,7$ ммоль/л в К2, $3,84 \pm 0,8$ ммоль/л в группе СК2 и $4,04 \pm 0,9$ ммоль/л в группе Д2 ($p_{К-Д} = 0,01$); ХС ЛП-ВП был $1,08 \pm 0,07$ ммоль/л в группе К2 против $0,98 \pm 0,1$ ммоль/л и $0,91 \pm 0,1$ ммоль/л в группах СК2 и Д2 (Рис.10) ($p_{К-СК} = 0,002$, $p_{К-Д} = 0,0007$, $p_{СК-Д} = 0,02$).

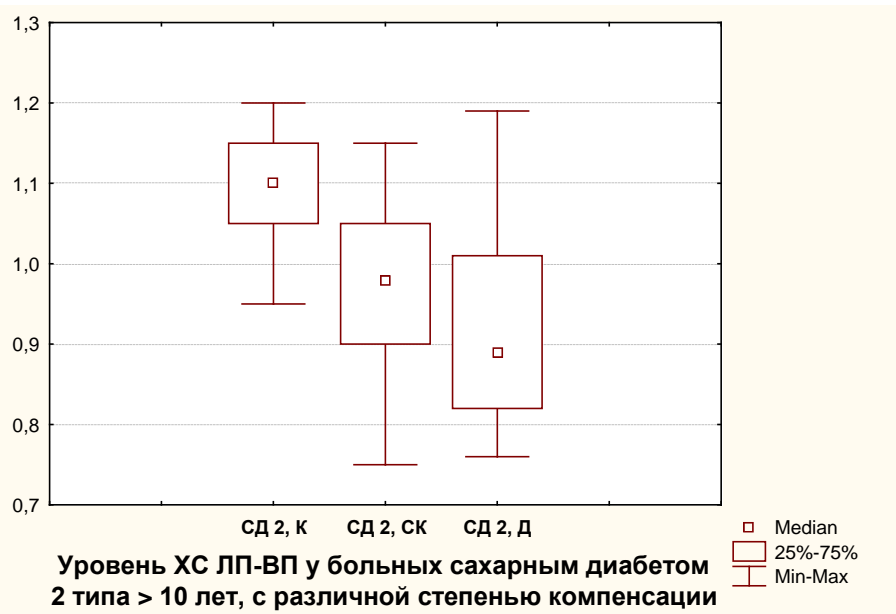


Рисунок 10

ТГ - $2,20 \pm 0,3$ ммоль/л в группе К2 $2,92 \pm 0,6$ ммоль/л в группе СК2 и $3,11 \pm 0,4$ ммоль/л в группе Д2 (Рис.11) ($p_{К-СК} = 0,0002$; $p_{К-Д} = 0,0001$).

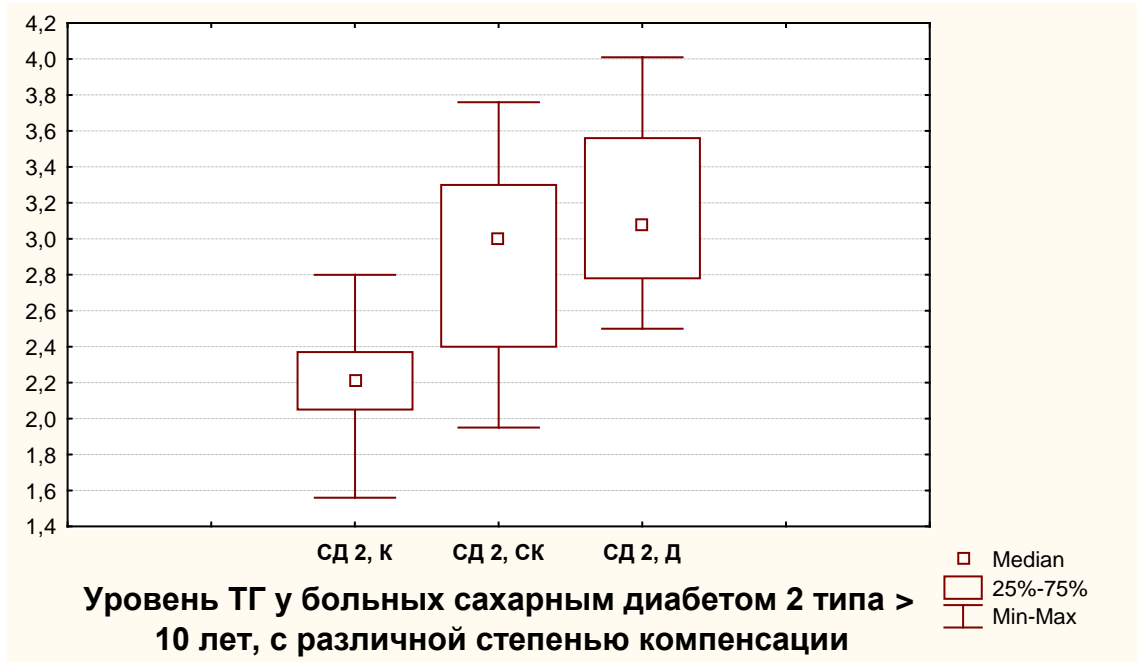


Рисунок 11

Далее был проведен сравнительный анализ структурно-функциональных показателей сердца в этих группах, результаты которого представлены в Табл. 11. При проведении сравнения структурно-функциональных показателей сердца в группах с различной степенью компенсации между собой достоверных различий между ними было получено меньше, чем в группах с длительностью диабета менее 10 лет. Вероятно, это обусловлено тем, что при длительно протекающем сахарном диабете значительно повышается вероятность периодов метаболической нестабильности. При этом наиболее выраженные отличия были получены в группе декомпенсированного диабета (Д2).

Таблица 11

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей сердца больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет и различной степенью компенсации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа К2 (n = 20)	Группа СК2 (n = 36)	Группа Д2 (n = 67)	p < 0,05
	1	2	3	
ЛП, см	3,76 ± 0,1	3,82 ± 0,2	3,99 ± 0,1	p ₁₋₃ = 0,001
ТМП, см	1,08 ± 0,1	1,11 ± 0,1	1,14 ± 0,1	#
ТЗСЛЖ, см	1,04 ± 0,1	1,07 ± 0,1	1,08 ± 0,1	#
УО, мл	77,95 ± 15,2	77,09 ± 14,7	76,64 ± 10,7	#
ФВ, %	65,56 ± 5,7	65,57 ± 5,5	58,50 ± 4,7	p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,005
ММЛЖ, г	182,55 ± 28,0	189,42 ± 52,8	203,33 ± 44,6	#
ОТС, см	0,44 ± 0,02	0,44 ± 0,03	0,44 ± 0,03	#
ПП, см	3,46 ± 0,3	3,52 ± 0,2	3,54 ± 0,3	#
ПЗРПЖ, см	2,32 ± 0,3	2,36 ± 0,2	2,42 ± 0,3	#
ТППЖ, см	0,53 ± 0,05	0,52 ± 0,05	0,54 ± 0,06	#
ИОМ мл/г	0,60 ± 0,06	0,59 ± 0,08	0,56 ± 0,08	#
IVRT LV, сек.	0,11 ± 0,1	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02	#
Е, м/сек.	0,63 ± 0,09	0,72 ± 0,09	0,66 ± 0,1	#
А, м/сек.	0,56 ± 0,1	0,61 ± 0,1	0,60 ± 0,1	#
Е/А, у.е.	1,19 ± 0,3	1,20 ± 0,2	1,16 ± 0,4	#

Примечание: # - p > 0,05 , достоверных различий нет

Достоверно группы различались по величине ЛП (Рис.12): $3,78 \pm 0,3$ см в группе К2 и $3,78 \pm 0,4$ см в группе СК2 против $3,92 \pm 0,3$ см в группе Д2 ($p_{К-Д} = 0,03$).

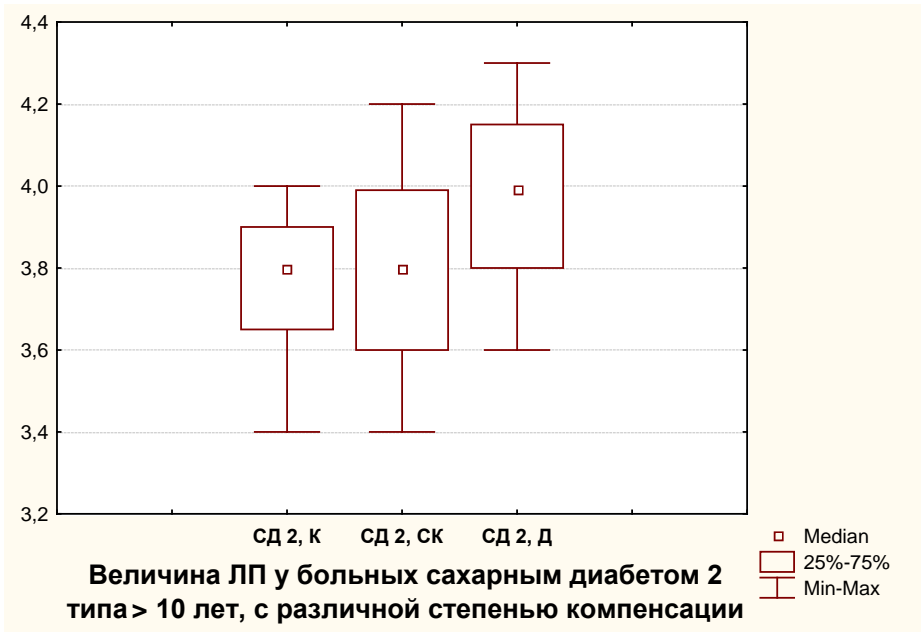


Рисунок 12

по ФВ (Рис.13): $65,56 \pm 5,7\%$ в группе К2, $65,57 \pm 5,5\%$ в группе СК2 и $58,50 \pm 4,7\%$ у больных с декомпенсированным диабетом ($p_{К-Д} = 0,002$, $p_{СК-Д} = 0,005$).

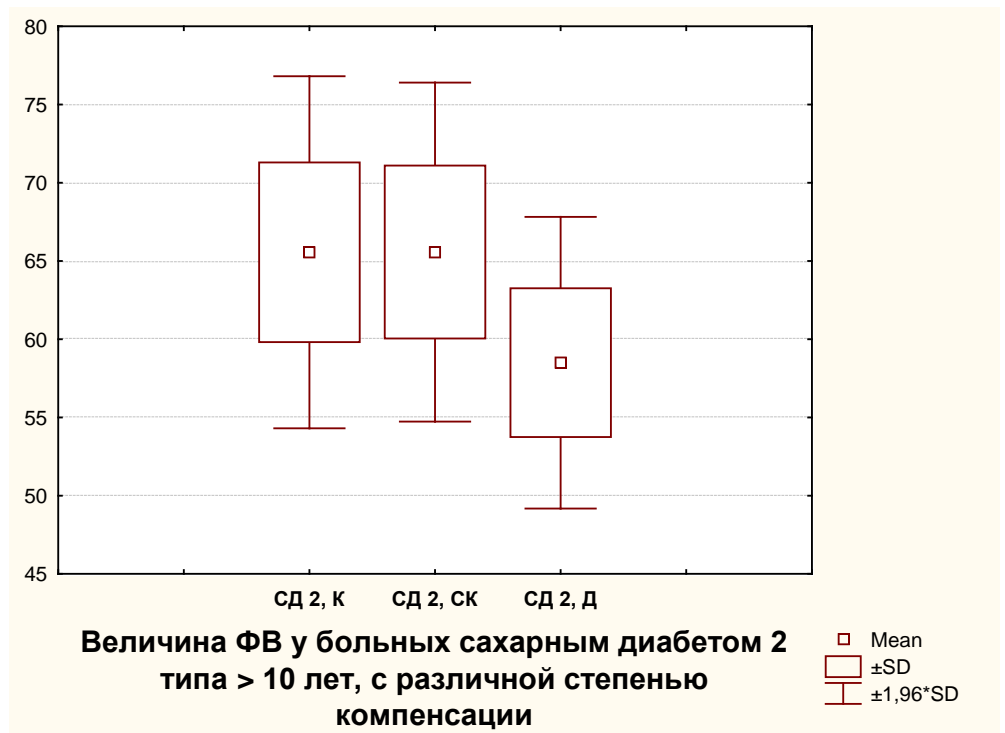


Рисунок 13

В группе сахарного диабета 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет и различной степенью компенсации, корреляционный анализ показал, что, несмотря на достижение компенсации углеводного обмена на текущий момент, в этой группе сохранялись связи структурных показателей правых отделов сердца с параметрами углеводного (**ТП ПЖ** с HbA1c $r = 0,72$; $p = 0,0001$; ГН $r = 0,57$; $p = 0,008$) и липидного обмена (**ПРЗ ПЖ** с ТГ $r = 0,62$; $p = 0,003$).

При субкомпенсации углеводного обмена связи структурных показателей сердца касались преимущественно липидного обмена, особенно гипертриглицеридемии: **ТМП** с ТГ $r = 0,62$ ($p = 0,0001$); **ТЗСЛЖ** ТГ $r = 0,50$ ($p = 0,004$); **ПЗРПЖ** с ХС ЛП-ВП $r = -0,63$ ($p = 0,0001$); ТГ $r = 0,59$ ($p = 0,0001$), а также усиленной экскреции белка с мочой: **ТППЖ** с СЭБ $r = 0,63$ ($p = 0,0001$).

При декомпенсации диабета убедительных корреляционных взаимосвязей в обследованной группе не было выявлено.

Таким образом, данные корреляционного анализа показали, что по мере нарастания длительности сахарного диабета с характерными для него метаболическими и микроциркуляторными нарушениями, взаимосвязь их со структурно-функциональными показателями сердца ослабевает, что косвенно указывает на необратимый органический характер изменений в сердце. Это имеет важное значение, поскольку можно предположить, что даже при нормализации метаболических нарушений при длительности сахарного диабета 2 типа более 10 лет, структурно-функциональные изменения в сердце сохраняются и для их коррекции и профилактики прогрессирования одной компенсации диабета будет недостаточно.

Результаты проведенного далее регрессионного анализа для структурно-функциональных показателей сердца представлены в таблице 12.

Таблица 12

Факторы, влияющие на структурно-функциональные показатели сердца в группах сахарного диабета 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет и различной степенью компенсации

Показатель	Группа К2	Группа СК2	Группа Д2
ЛП	#	ИАВ p = 0,003	СЭБ p = 0,009
ТМП	#	ТГ p = 0,0001	#
ТЗСЛЖ	#	ТГ p = 0,007	ХС ЛП-ВП p=0,008
ММЛЖ	ХС ЛП-ВП p=0,001	ТГ p = 0,001	С-пептид p=0,007
ОТС	ГН p = 0,009	СЭБ p = 0,009	ИРИ p = 0,001
ПП	СЭБ p = 0,003	ИАВ p = 0,003	#
ПЗРПЖ	ТГ p=0,0001 АД _{сист} p = 0,005	ИМТ p = 0,001 ХС ЛП-ВП p=0,0001 ОХС p = 0,002	#
ТППЖ	НbA1c p = 0,0001 ГН p = 0,0001	СЭБ p = 0,0001 ИРВ p = 0,0001	СЭБ p = 0,0001 С-пептид p=0,001

Примечание: # - достоверного влияния не установлено

В результате проведенного регрессионного анализа было установлено, что При длительном течении сахарного диабета 2 типа (более 10 лет), даже в условиях достижения компенсации углеводного обмена, наблюдалось влияние разнообразных факторов, характеризующих диабет, как на левые, так и на правые отделы сердца: На **ММЛЖ** – ХС ЛП-ВП p = 0,001, на **ОТС** - ГН p = 0,009; на **ПП** - СЭБ p = 0,003; на **ПЗРПЖ** - ТГ p=0,0001; АД_{сист} p = 0,005; на **ТППЖ** - НbA1c p = 0,0001; ГН p = 0,0001.

В группе субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа (СК2) также были выявлены метаболические факторы, которые могли принимать участие в ремоделировании сердца: на **ТМП** - ТГ p = 0,0001; На **ТЗСЛЖ** - ТГ p = 0,007; На **ММЛЖ** - ТГ p = 0,001; На **ОТС** - СЭБ p = 0,009; На **ПЗРПЖ** - ИМТ p = 0,001; ХС ЛП-ВП p = 0,0001; ОХС p = 0,002; На **ТППЖ** - СЭБ p =

0,0001, и касались преимущественно липидного профиля и СЭБ. Кроме того, в этой группе было выявлено влияние со стороны нарушенной микроциркуляции на ряд структурных показателей сердца: На ЛП - ИАВ $p = 0,003$; На ПП - ИАВ $p = 0,003$; на ТППЖ - ИРВ $p = 0,0001$.

В группе декомпенсированного сахарного диабета 2 типа (Д2) было установлено влияние ХС ЛП-ВП на ТЗСЛЖ $p = 0,008$; СЭБ на ЛП - $p = 0,009$; на ТППЖ - $p = 0,0001$. Кроме того, было установлено влияние со стороны эндогенной продукции инсулина: ИРИ на ОТС - $p = 0,001$; С-пептида на ММЛЖ - $p = 0,007$; на ТППЖ - $p = 0,001$.

Регрессионный анализ показал, что при длительности сахарного диабета более 10 лет во всех группах, отличающихся по степени компенсации, структурно-функциональные показатели сердца находились под влиянием независимых переменных, характеризующих саму суть диабета. Среди них наибольшее значение имели уровни ГН и HbA_{1c}, а также ТГ, ХС ЛП-ВП, СЭБ, С-пептида, ИРИ.

При проведении обследования больных сахарным диабетом 2 типа было установлено, что при сравнении с контрольной группой здоровых лиц в группах сахарного диабета практически все исследованные метаболические параметры были изменены. Метаболические изменения включали в себя нарушение углеводного обмена, значение которого необычайно высоко при сахарном диабете. Хроническая гипергликемия, которая была выявлена в большинстве обследованных групп, имеет важное патофизиологическое значение, реализуя его через неферментативное гликозилирование белков и липидов, вызывая окислительный стресс и активируя протеинкиназу С [33]. Нарушение баланса в биосинтезе коллагена, вследствие его неферментативного гликозилирования, сопровождающееся нарушением его деградации, способствует формированию диастолической дисфункции, характерной для поражения сердца при сахарном диабете [260]. Кроме того, индуцированное гипергликемией образование окислительных и/или нитроген-радикалов явля-

ется повреждающей причиной на ранней стадии апоптоза кардиомиоцитов, что в свою очередь активизирует каскад сердечных ремоделирующих реакций, приводящих к морфологическим и функциональным изменениям со стороны сердца и формированию диабетической кардиомиопатии [44, 60]. У большинства обследованных больных сахарным диабетом 2 типа был выявлен более высокий уровень ИРИ по сравнению с контрольной группой. Это имеет большое значение в связи со способностью гиперинсулинемии повреждать эндотелий-зависимую вазодилатацию, независимо от степени инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена, участвуя в формировании патологии сердечнососудистой системы при сахарном диабете [167]. Наряду с выявленными нарушениями углеводного и липидного обмена, у больных сахарным диабетом при обследовании была выявлена повышенная СЭБ. Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи микроальбуминурии и повышенного риска сердечнососудистых заболеваний, при сахарном диабете 2 типа полностью не объяснены, установлено, что генерализованное сосудистое повреждение при сахарном диабете может быть общим патогенетическим механизмом, связывающим альбуминурию и ранний мультифокальный атеросклероз, являющийся основой КВР [43].

Анализ состояния структурно-функциональных показателей сердца у больных с различной длительностью заболевания и его компенсацией показал, что изменения со стороны правых и левых отделов сердца выявлялись во всех группах, в том числе и с хорошей компенсацией по углеводному обмену. Это свидетельствует о том, что формирование этих изменений закладывается в наиболее ранний период болезни, возможно в период манифестации заболевания, который всегда характеризуется грубыми нарушениями в обмене веществ. Проведенное исследование показало, что формирование структурно-функциональных изменений в сердце при сахарном диабете 2 типа происходит под значительным влиянием метаболических факторов, среди которых особое место занимает хроническая гипергликемия. Косвенно это

подтверждается тем, что даже в группе компенсированного диабета с небольшой продолжительностью заболевания, уже имелись изменения структурно-функциональных показателей сердца, указывая на их раннее формирование в период до начала лечения. И в дальнейшем, степень выраженности изменений структурно-функциональных показателей сердца находилась под влиянием длительности и выраженности хронической гипергликемии с постепенным усилением влияния дислипидемии, СЭБ и нарушенной микроциркуляции, степень выраженности которых, в свою очередь, также зависела от гипергликемии. Согласно литературным данным, хроническая гипергликемия вызывает патологическое гликозилирование белков экстрацеллюлярного матрикса, приводящее к избыточному накоплению коллагена. Клинически это выражается миокардиальной гипертрофией и нарушением сократимости [34]. При этом наблюдается также нарушение функции кардиомиоцитов. Кардиомиоциты, в отличие от эндотелиальных клеток сосудов, имеют способность регулировать свой захват глюкозы и поэтому, на первый взгляд, они более защищены от токсического влияния гипергликемии посредством интернализации инсулинозависимого транспортера глюкозы GLUT-4 [233]. Однако, это уменьшение захвата глюкозы кардиомиоцитами оборачивается снижением уровня окисления глюкозы в них и выраженным возрастанием β -окисления жирных кислот [19]. Корреляционный и регрессионный анализ показали, что структурно-функциональные показатели сердца имели взаимосвязь и, главное, находились под влиянием липидного спектра. При обследовании у всех больных были выявлены признаки дислипидемии, нарастание которой наблюдалось при ухудшении компенсации по углеводному обмену. С одной стороны, это еще раз подчеркивает главенствующую роль нарушений углеводного обмена в каскаде метаболических нарушений. С другой стороны, в условиях нормализации углеводного обмена сохраняются признаки дислипидемии, которые именно в группе компенсированного диабета могут приобретать первостепенное значение в сердечном ремоделировании. При

этом важен тот момент, что уровень захвата липидов, в отличие от глюкозы, не регулируется на гормональном уровне. Более того, увеличение циркулирующих липидов увеличивает их захват и последующее окисление жирных кислот. Когда уровень захвата липидов становится больше уровня окисления, жирные кислоты переключаются на патологический путь синтеза триглицеридов, а увеличение накопления триглицеридов вызывает состояние липотоксичности и снижает функциональные способности сердца, что подтверждает предположение об участии нарушенного метаболизма в развитии сократительной дисфункции [265]. На моделях животных сахарного диабета было показано, что нарушение сократимости начиналось как диастолическая дисфункция и прогрессировало к систолической дисфункции, неминуемо приводя к развитию сердечной недостаточности [259]. Клиническое и экспериментальное изучение этой проблемы позволило предположить, что метаболический дисбаланс предшествует развитию кардиомиопатии при сахарном диабете 2 типа [237] и эти нарушения принимают активное участие в формировании кардиальной дисфункции [26]. Таким образом, полученные при исследовании данные доказывают, что метаболические нарушения, установленные при сахарном диабете 2 типа, не только предшествуют сердечной патологии, но и вносят существенный вклад в ее развитие.

Проведенный анализ также выявил влияние на структурно-функциональные показатели сердца со стороны параметров, характеризующих состояние микроциркуляции. Давно известно, что при сахарном диабете на фоне его декомпенсации формируются изменения со стороны микроциркуляторного русла. Диабетическая микроангиопатия характеризуется утолщением базальной мембраны сосудов, повышением их извитости, образованием микроаневризм, замедлением кровотока с запускованием капилляров, при прогрессировании микроангиопатии образуются кровоизлияния по ходу сосудов и образуются новые неполноценные с физиологической точки зрения сосуды. Наиболее хорошо изучены микроангиопатические изменения со

стороны глаз и почек – аксиомой является формирование и прогрессирование диабетической ретинопатии и нефропатии вследствие некомпенсированного сахарного диабета. При этом можно предположить, что микроангиопатические изменения, как следствие нарушенного обмена веществ, имеются во всем организме, следовательно, и в сердце. Только последние годы начали обращать внимание на состояние микроциркуляторного русла в сердце [37]. Нарушение миокардиальной микроциркуляции, происходящее под влиянием метаболических и гормональных нарушений, приобретает необратимый и прогрессирующий характер с типичным течением диабетической микроангиопатии. Поэтому выявленная взаимосвязь показателей микроциркуляции и структурно-функциональных показателей сердца подтверждает участие микроциркуляторного русла миокарда в формировании диабетической кардиомиопатии. Кроме того, необратимые изменения со стороны микроциркуляторного русла определяют прогрессирующий характер изменений в сердечной мышце с постепенным формированием ХСН.

При проведении эхокардиографического исследования у больных сахарным диабетом 2 типа были выявлены изменения со стороны структурно-функциональных показателей сердца. Эти изменения выражались в увеличении левых отделов сердца (ЛП, ТМП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ОТС). Это согласуется с данными Palmieri et al., которые также выявили у больных сахарным диабетом более выраженную толщину стенок ЛЖ, повышение его массы и ОТС, чем у лиц без диабета, и подтвердили данными анализа множественной линейной регрессии выраженную ассоциацию сахарного диабета с повышенной массой миокарда ЛЖ, которая не зависела от тяжести и длительности артериальной гипертензии [115]. Наряду с изменениями левых отделов сердца, было выявлено увеличение правых отделов сердца (ПП, ПЗР ПЖ, ТП ПЖ), информация по которым ограничена, вероятно, вследствие сложной геометрии ПЖ и неоптимальной его визуализации [245]. Проведенное эхокардиографическое исследование позволило также выявить во всех груп-

пах больных сахарным диабетом признаки диастолической дисфункции в виде удлинения IVRTL_V, DT, снижения трансмитрального пика E при нарастании трансмитрального пика A, что согласуется с данными других авторов [215]. Выявленное данным литературы они выявляются у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и при недавно выявленном сахарном диабете 2 типа [205] и являются следствием достаточно длительного скрытого периода повреждения миокарда, которое сопровождается развитием миокардиального фиброза и апоптоза кардиомиоцитов, характерного для диабетической кардиомиопатии [134, 136].

ГЛАВА 5. РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

В течение последних двух десятилетий значительные усилия приложены для лучшего понимания молекулярных основ, определяющих сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа [82]. При сахарном диабете 2 типа роль хронического воспаления и состояние иммунитета активно обсуждаются в литературе, открывая новые аспекты взаимодействия между эндокринной и иммунной системой по поддержанию гомеостаза организма. При сахарном диабете 2 типа могут наблюдаться иммунные расстройства в клеточно-опосредованных реакциях за счет дисфункции Т-лимфоцитов. В исследованиях *in vitro*, моделирующих сахарный диабет 2 типа, было показано, что неправильная иммунная реакция могла быть результатом дефекта в активности инсулина, который необходим для нормального функционирования Т-лимфоцитов [266]. Т-лимфоциты периферической крови человека лишены инсулиновых рецепторов. Эти рецепторы появляются при активации клеток специфическими антигенами или митогенами. После связывания с этими рецепторами, инсулин показывает усиление своих классических эффектов на метаболизм глюкозы в стимулированных Т-лимфоцитах. Поэтому закономерным является использование Т-лимфоцитов для изучения метаболических и иммунных механизмов, через которые инсулин реализует свои эффекты в организме [266].

Для уточнения состояния иммунной системы и ее роли в формировании структурно-функциональных изменений в сердце было проведено обследование 51 больного сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации болезни и 15 человек, составивших контрольную группу. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 13.

Таблица 13

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета в контрольной группе и группах сахарного диабета 2 типа с различной степенью компенсации

Показатель	Контроль, n = 15 (M ± σ)	Группа К, n = 15 (M ± σ)	Группа СК, n = 15 (M ± σ)	Группа Д, n = 21 (M ± σ)
В-лимфоциты (CD19, CD20) 10⁹ /л	0,29 ± 0,1	0,22 ± 0,08	0,21 ± 0,1	0,29 ± 0,1
Т-лимфоциты (CD 3) 10⁹/л	1,65 ± 0,5	1,69 ± 0,3	1,54 ± 0,4	1,61 ± 0,5
Т-хелперы (CD 4), 10⁹/л	1,10 ± 0,2	1,14 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,02 ± 0,2
Т-цитотоксическ. (CD 8), 10⁹/л	0,47 ± 0,1	0,51 ± 0,08	0,60 ± 0,3	0,57 ± 0,4
CD4/ CD8	2,34 ± 0,1	2,23 ± 0,2	1,5* ± 0,3	1,7* ± 0,2

Примечание * - p < 0,01 по сравнению с группой контроля

Сравнение содержания В-лимфоцитов, CD3, CD4 и CD8 у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации заболевания показало, что абсолютные значения этих показателей не имели достоверных отличий от контрольной группы здоровых лиц. При этом было получено достоверное снижение отношения CD4/CD8 у всех больных сахарным диабетом 2 типа, особенно в условиях субкомпенсации и декомпенсации, по сравнению со здоровыми лицами. Известно, что отношение CD4/CD8 является очень чувствительным маркером иммунной функции и снижение этого отношения может свидетельствовать о взаимосвязи метаболических нарушений

и снижения иммунокомпетентности у больных сахарным диабетом 2 типа [64].

Таблица 14

Сравнительная характеристика показателей продукции цитокинов Т-лимфоцитами в контрольной группе и группах сахарного диабета 2 типа с различной степенью компенсации

Показатель	Контроль, n = 15 (M ± σ)	Группа К, n = 15 (M ± σ)	Группа СК, n = 15 (M ± σ)	Группа Д, n = 21 (M ± σ)
CD3+/TNFα + (сг), 10⁹/л	0,77 ± 0,2	0,82 ± 0,4	0,85 ± 0,4	0,96 ± 0,5*
CD3+/TNFα + (сп), 10⁹/л	0,08 ± 0,05	0,16 ± 0,1	0,14 ± 0,1	0,14 ± 0,05*
CD3+/IL2 + (сг)	0,64 ± 0,2	0,46 ± 0,3	0,49 ± 0,3	0,44 ± 0,3
CD3+/IL2+ (сп)	0,030 ± 0,02	0,069 ± 0,01	0,063 ± 0,01	0,082 ± 0,02
CD3+/IL4+ (сг)	0,071 ± 0,05	0,098 ± 0,01	0,063 ± 0,01	0,066 ± 0,02
CD3+/IL4+ (сп),	0,024 ± 0,01	0,036 ± 0,03	0,030 ± 0,02	0,029 ± 0,02
CD3+/IFNγ+ (сг)	0,50 ± 0,1	0,54 ± 0,3	0,56 ± 0,3	0,54 ± 0,3
CD3+/IFNγ+ (сп)	0,032 ± 0,02	0,031 ± 0,03	0,032 ± 0,03	0,022 ± 0,01
IFNγ/IL4	9,4 ± 5,4	9,1 ± 5,7	16,8 ± 7,9	26,4 ± 16,3*

Примечание * - p < 0,05 по сравнению с группой контроля

Сравнительный анализ уровня цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами (Табл. 14), показал, что абсолютные значения CD3+/IL2+, CD3+/IL4+ и CD3+/IFNγ+ не отличались от контрольной группы здоровых лиц. Несколько иная картина наблюдалась по уровню TNFα (см. Рис 14, 15): по сравнению с контрольной группой у больных сахарным диабетом было

отмечено нарастание этих показателей по мере нарастания декомпенсации углеводного обмена и в группе декомпенсированного сахарного диабета 2 типа было получено достоверное превышение: TNF α (ст) $0,96 \pm 0,5$ против $0,77 \pm 0,2$ в группе контроля ($p = 0,02$) и TNF α (сп) $0,14 \pm 0,05$ против $0,08 \pm 0,05$ в группе контроля ($p = 0,03$).



Рисунок 14

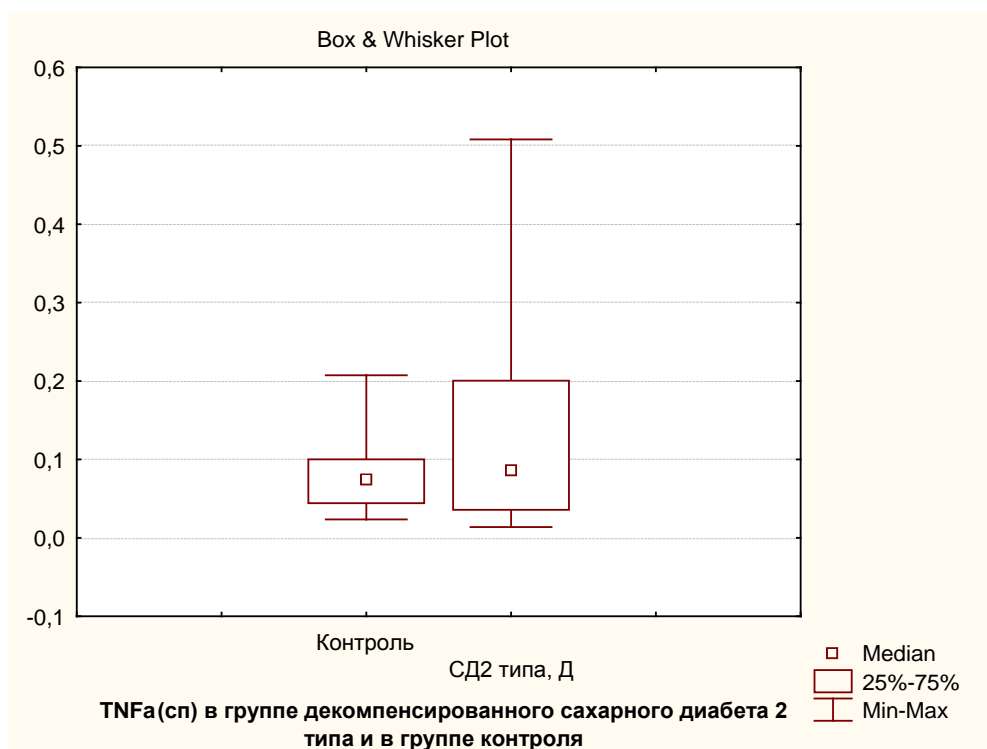


Рисунок 15

Кроме определения уровня цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами, было проведено исследование соотношения $IFN\gamma$ (Th1) и IL4 (Th2). Было установлено, что в группах субкомпенсированного и декомпенсированного сахарного диабета 2 типа отмечалось нарастание показателя $IFN\gamma/IL4$, особенно у больных с декомпенсацией углеводного обмена: $26,4 \pm 16,3$ против $9,4 \pm 5,4$ в контрольной группе, $p = 0,02$ (Рис 16). Это свидетельствовало о смещении баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительного компонента, как отражения хронического воспалительного процесса, характерного для сахарного диабета 2 типа.

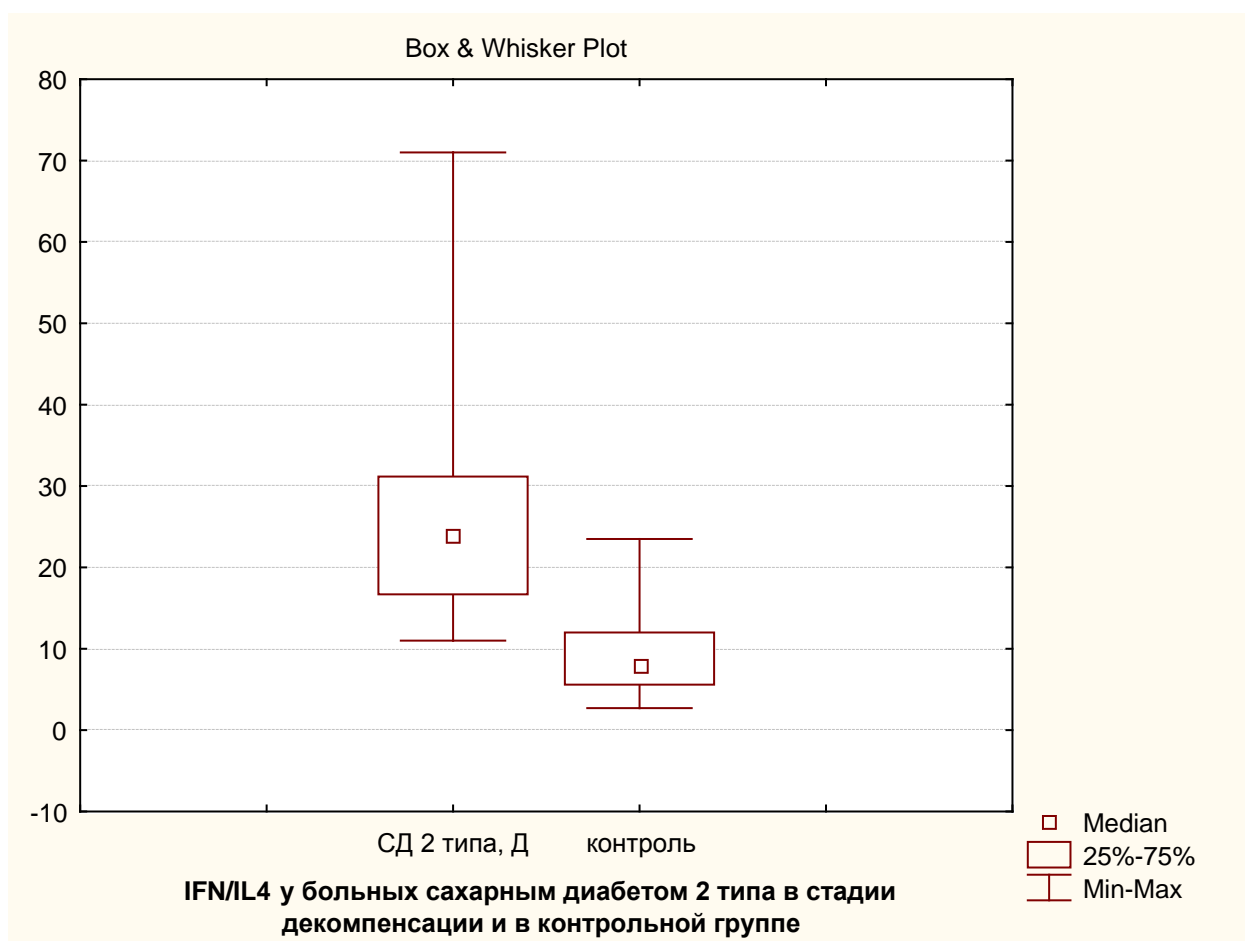


Рисунок 16

Далее был проведен анализ корреляционных взаимосвязей между показателями клеточного иммунитета и биохимическими, гормональными показателями, а также с параметрами, характеризующими структурно-функциональные показатели сердца и микроциркуляции (Табл. 15). При проведении корреляционного анализа было установлено, что в контрольной группе имелись взаимосвязи показателей клеточного иммунитета с метаболическими параметрами и структурными показателями сердца. В частности, CD3⁺ и CD4⁺ показали тенденцию к взаимосвязи с ЛП (r = 0,53; p = 0,03) и ТППЖ (r = 0,53; p = 0,02), CD8⁺ показали взаимосвязи с углеводным обменом (HbA1c r = 0,71; p = 0,002) и уровнем циркулирующего инсулина (ИРИ r = 0,72; p = 0,001). Т-лимфоциты, продуцирующие цитокины, показали ряд взаимосвязей с метаболическими и гормональными параметрами (CD3⁺ /TNF α +(ст) с ХС ЛП-ВП r = - 0,78; p = 0,0002; с ИРИ r = 0,74; p = 0,0005), а также со структурными показателями сердца (CD3⁺ /IL2⁺ (ст) с ПЗРПЖ r = - 0,83; p = 0,0001 и CD3⁺IFN γ ⁺ (сп) с СУРВ r = 0,64; p = 0,009). Полученные данные позволили предположить, что при отсутствии сахарного диабета 2 типа параметры клеточного иммунитета были взаимосвязаны с метаболизмом организма и состоянием сердечнососудистой системы. При анализе корреляционных взаимосвязей показателей клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью декомпенсации углеводного обмена было установлено, что в группе компенсированного диабета 2 типа выявлялись взаимосвязи с показателями липидного спектра, которые, несмотря на достижение нормогликемии, оставались измененными: CD3⁺ с ХС ЛП-НП r = - 0,68; p = 0,04 и CD4⁺ с ОХС r = 0,78; p = 0,01; ХС ЛП-ВП r = 0,66; p = 0,04. Кроме того, наблюдались взаимосвязи Th1-лимфоцитов CD3⁺ /TNF α +(ст) с уровнем циркулирующего инсулина (r = 0,71; p = 0,006) показателем нарушенной микроциркуляции (СУРВ r = - 0,72; p = 0,04) и CD3⁺IFN γ ⁺ (ст) с размером ЛП (r = 0,72; p = 0,04). Со стороны Th2 была выявлена взаимосвязь CD3⁺IL4⁺ (ст) с нарушенной микроциркуляцией (ИРВ r = 0,85; p = 0,007) и CD3⁺IL4⁺(сп) с уровнем СЭБ (r = - 0,71; p = 0,005).

Таблица 15

**Взаимосвязи параметров иммунитета в норме и при сахарном диабете 2
типа с различной степенью компенсации**

Параметр	Контроль	СД 2 типа, К	СД 2 типа, СК	СД 2 типа, Д
CD 3	ЛП $r=0,53$; $p=0,03$ ТППДЖ $r=0,53$; $p=0,02$	ХС ЛП-НП $r=-0,68$; $p=0,04$	#	#
CD 4	ЛП $r=0,53$; $p=0,03$ ТППДЖ $r=0,53$; $p=0,02$	ОХС $r=0,78$; $p=0,01$ ХС ЛП-ВП $r=0,66$; $p=0,04$	#	#
CD 8	НbA1c $r=0,71$; $p=0,002$ ИРИ $r=0,72$; $p=0,001$ ОИИ $r=0,57$; $p=0,01$		#	#
CD3+ / TNFα +(сг)	ИРИ $r=0,74$; $p=0,0005$ ХС ЛП-ВП $r=-0,78$; $p=0,0002$	ИРИ $r=0,71$; $p=0,006$ СУРВ $r=-0,72$; $p=0,04$	ХС ЛП-ВП $r=-0,62$; $p=0,02$ ОИИ $r=-0,65$; $p=0,04$	ТМП $r=0,60$; $p=0,02$
CD3+ / TNFα + (сн)	#	#	#	ЛП $r=-0,68$; $p=0,007$ ИАВ $r=-0,67$; $p=0,01$
CD3+ /IL2+ (сг)	ПЗРПДЖ $r=-0,83$; $p=0,0001$	#	ОИИ $r=-0,77$; $p=0,005$	ЛП $r=-0,56$; $p=0,03$
CD3+ /IL2+ (сн)	#	#	#	ПП $r=0,56$; $p=0,04$ ПЗРПЖ $r=0,57$; $p=0,03$
CD3+IL4+ (сг)	#	ИРВ $r=0,85$; $p=0,007$	#	#
CD3+IL4+ (сн)	#	СЭБ $r=-0,71$; $p=0,005$	ТГ $r=0,77$; $p=0,001$ ИИК $r=0,63$; $p=0,04$	ПП $r=-0,61$; $p=0,04$ ПЗРПЖ $r=-0,69$; $p=0,005$
CD3+IFNγ+ (сг)	#	ЛП $r=0,72$; $p=0,04$	ОХС $r=-0,68$; $p=0,007$ ХС ЛП-ВП $r=-0,72$; $p=0,003$ ТЗСЛДЖ $r=0,62$; $p=0,04$ ИИК $r=0,63$; $p=0,03$	ТМП $r=0,62$; $p=0,01$
CD3+IFNγ+ (сн)	СУРВ $r=0,64$; $p=0,009$	#	ФВ $r=0,61$; $p=0,04$	ММЛЖ $r=0,58$; $p=0,02$

В группе субкомпенсированного по углеводному обмену сахарного диабета 2 типа, взаимосвязи были установлены только с Т-лимфоцитами продуцирующими цитокины. Th1 – лимфоциты показали значительное количество взаимосвязей, как с метаболическими параметрами, так и с показателями, отражавшими структурно-функциональное состояние сердца и микроциркуляторного русла. Так в частности, CD3+ /TNF α +(ст) показали взаимосвязь с ХС ЛП-ВП ($r = - 0,62$; $p = 0,02$), а также со степенью извитости микроциркуляторного русла (ОИИ $r = - 0,65$; $p = 0,04$). Аналогичная взаимосвязь была выявлена между CD3+ /IL2+ (ст) и ОИИ ($r = - 0,77$; $p = 0,005$).

Но наибольшее количество взаимосвязей было установлено между CD3+IFN γ + (ст) и показателями липидного спектра (ОХС $r = - 0,68$; $p = 0,007$; ХС ЛП-ВП $r = - 0,72$; $p = 0,003$), величиной ТЗСЛЖ ($r = 0,62$; $p = 0,04$) и степенью выраженности интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле (ИИК $r = 0,63$; $p = 0,03$). Кроме того, была установлена взаимосвязь между CD3+IFN γ + (сп) и ФВ ($r = 0,61$; $p = 0,04$). Th2 – лимфоциты CD3+IL4+(сп) показали взаимосвязи с уровнем ТГ ($r = 0,77$; $p = 0,001$) и интенсивностью кровотока в микроциркуляторном русле (ИИК $r = 0,63$; $p = 0,04$).

В группе декомпенсированного сахарного диабета 2 типа наблюдалось дальнейшее изменение характера взаимосвязей клеточного иммунитета. При декомпенсации углеводного обмена преобладали взаимосвязи со структурными показателями сердца. Th1 – лимфоциты показали наличие устойчивой взаимосвязи, как с правыми отделами, так и с левыми отделами сердца. Особое значение в этой группе приобретали взаимосвязи существенно повышенного уровня CD3+ /TNF α +(ст) с ТМП ($r = 0,60$; $p = 0,02$) и CD3+ / TNF α + (сп) с ЛП ($r = - 0,68$; $p = 0,007$) и показателем микроциркуляции ИАВ ($r = - 0,67$; $p = 0,01$). Кроме того, были установлены взаимосвязи между CD3+ /IL2+ (ст) и величиной ЛП ($r = - 0,56$; $p = 0,03$), CD3+ /IL2+ (сп) и величиной ПП ($r = 0,56$; $p = 0,04$), ПЗРПЖ ($r = 0,57$; $p = 0,03$). CD3+IFN γ + (ст) коррелировал с

величиной ТМП ($r = 0,62$; $p = 0,01$), а CD3+IFN γ + (сп) с ММЛЖ ($r = 0,58$; $p = 0,02$). Со стороны Th2 – лимфоцитов были установлены взаимосвязи с правыми отделами сердца: CD3+IL4+ (сп) с ПП ($r = - 0,61$; $p = 0,04$), ПЗРПЖ ($r = - 0,69$; $p = 0,005$).

Таким образом, рассматривая характер взаимосвязей показателей клеточного иммунитета при сохранном и нарушенном углеводном обмене можно отметить, что по мере увеличения степени выраженности декомпенсации углеводного обмена, наблюдалось нарастание количества взаимосвязей между Th1 – лимфоцитами с характерными провоспалительными свойствами и ремоделированными показателями сердца. Это косвенно указывает на возможную роль клеточного иммунитета, в частности его провоспалительного звена, в усугублении кардиомиопатии при сахарном диабете 2 типа.

Далее был проведен регрессионный анализ по выявлению наличия влияния на средечно-сосудистое ремоделирование параметров клеточного иммунитета. Проведенный регрессионный анализ показал, что в контрольной группе влияния со стороны параметров клеточного иммунитета на сердечно-сосудистые показатели выявлено не было. В условиях компенсации углеводного обмена было установлено влияние со стороны CD3+/TNF α + (сп) на показатель сосудистого ремоделирования ИАВ ($\beta = 0,710$, $p = 0,02$). В группе субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа факторов влияющих на сердечно-сосудистые показатели было больше. Было установлено влияние со стороны CD3+/IL4 (сп) на ИИК ($\beta = 1,42$; $p = 0,03$); CD3+/IFN γ (ст) на ТМП ($\beta = 0,640$; $p = 0,003$); CD3+IFN γ (сп) на ТМП ($\beta = - 0,77$; $p = 0,003$). Наибольшее количество факторов иммунной системы, оказывающих влияние на сердечное ремоделирование, было выявлено в группе декомпенсированного сахарного диабета 2 типа. Было установлено влияние со стороны СВ8 на ТППЖ ($\beta = 0,56$; $p = 0,04$); CD3+TNF α (сп) на ПП ($\beta = - 0,88$; $p = 0,02$); CD3+IL4+ (ст) на ТМП ($\beta = 0,625$; $p = 0,02$); CD3+ IFN γ (ст) на ЛП ($\beta = -1,1$; $p = 0,04$) и CD3+ IFN γ (сп) на ЛП ($\beta = 1,1$; $p = 0,04$). Полученные при проведении регрессион-

ного анализа данные подтвердили результаты корреляционного анализа о роли клеточного иммунитета в формировании сердечной патологии при сахарном диабете 2 типа. При субкомпенсации и декомпенсации углеводного обмена наблюдалось значительно более выраженное влияние на структурно-функциональные показатели сердца преимущественно со стороны Th1- лимфоцитов, по сравнению с контрольной группой и компенсированным диабетом.

Далее было проведено исследование состояния гуморального иммунитета у больных с различной степенью компенсации углеводного обмена, результаты которого приведены в Таблице 16.

Таблица 16

Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета и СРБ ультра в контрольной группе и группах сахарного диабета 2 типа с различной степенью компенсации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль (n = 15)	Группа К (n = 15)	Группа СК (n = 15)	Группа Д (n = 21)
Ig A, г/л	1,82 ± 0,6	2,43 ± 0,9	3,44 ± 1,2*	2,93 ± 1,1
Ig M, г/л	2,12 ± 0,6	1,42 ± 0,7*	1,69 ± 0,8	1,72 ± 1,0
Ig G, г/л	14,78 ± 4,2	11,78 ± 3,5*	15,1 ± 5,9	12,58 ± 6,9*
ЦИК, у.е.	76,73 ± 28,6	69,8 ± 39,0	80,5 ± 29,0*	88,73 ± 27,3*
СРБ ультра, нг/мл	0,7 ± 0,3	2,92 ± 1,7*	7,4 ± 4,7*	11,57 ± 2,9 *

Примечание * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

При исследовании уровня циркулирующих иммуноглобулинов было установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа уровень IgA имел тенденцию к повышению, а в группе субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа был достоверно выше, чем в контрольной группе: $3,44 \pm 1,2$ г/л против $1,82 \pm 0,6$ г/л ($p_{СК-К} = 0,01$). Уровень IgM у больных сахарным диабетом имел тенденцию к снижению, а у компенсированных по углеводному обмену больных был достоверно ниже, чем в контрольной группе: $1,42 \pm 0,7$

г/л против $2,12 \pm 0,6$ г/л ($p_{K-K} = 0,03$). Уровень IgG был достоверно ниже у больных в состоянии компенсации и декомпенсации углеводного обмена как по сравнению с контрольной группой: $11,78 \pm 3,5$ г/л и $12,58 \pm 6,9$ г/л против $14,78 \pm 4,2$ ($p_{K-K} = 0,02$; $p_{D-K} = 0,03$), так и по сравнению с группой субкомпенсированных по углеводному обмену больных: $11,78 \pm 3,5$ г/л и $12,58 \pm 6,9$ г/л против $15,1 \pm 5,9$ г/л ($p_{K-CK} = 0,03$; $p_{D-CK} = 0,04$). Кроме того, группы субкомпенсированного и декомпенсированного сахарного диабета 2 типа достоверно отличались от контрольной группы по уровню ЦИК: $80,5 \pm 29,0$ у.е. и $88,73 \pm 27,3$ у.е. против $76,73 \pm 28,6$ у.е. соответственно ($p_{CK-K} = 0,02$; $p_{D-K} = 0,01$, а в группе декомпенсированного диабета уровень ЦИК был достоверно выше, чем при компенсации углеводного обмена: $88,73 \pm 27,3$ у.е. против $69,8 \pm 39,0$ у.е. ($p_{D-K} = 0,01$). Наиболее выраженные отличия у больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с контрольной группой были получены по уровню СРБ-ультра: по мере нарастания декомпенсации углеводного обмена наблюдалось неуклонное повышение уровня СРБ-ультра: $2,92 \pm 1,7$ нг/мл, $7,4 \pm 4,7$ нг/мл и $11,57 \pm 2,9$ нг/мл против $0,7 \pm 0,3$ нг/мл ($p_{K-K} = 0,04$; $p_{CK-K} = 0,01$; $p_{D-K} = 0,001$).

В отношении СРБ ультра, как маркера хронического воспалительного процесса и возможных сердечнососудистых осложнений, можно отметить, что уровень его был достоверно выше во всех группах больных сахарным диабетом 2 типа, подтверждая у них высокую степень КВР. Известно, что СРБ относится к группе основных воспалительных белков, которые функционируют как неспецифический защитный механизм, участвующий в реакции на тканевое повреждение [59]. СРБ действует как составляющая врожденной иммунной системы, активируя классический патофизиологический путь фиксации комплемента и индуцируя фагоцитоз [54]. Повышение уровня СРБ сочетается с уменьшением экспрессии эндотелиальной NO синтазы, что может истощать продукцию NO, а также способствует окислительной модификации ЛП-НП и индуцирует экспрессию активатора плазминогена ингибито-

ра-1 [21]. В эксперименте было показано, что дефект в тканевом ингибиторе металлопротеиназ-3 (Timp3) приводит к неконтролируемой активации TNF- α -конвертирующего фермента, и вследствие этого, повышению уровня циркулирующего TNF- α . Необузданное воспалительное состояние вследствие дефицита Timp3 взаимодействует с инсулинрецепторной гипонедостаточностью, приводя к воспалению в сосудах [279]. При сахарном диабете 2 типа воспаление может быть следствием инфекции, травмы, ишемии или иммунологического процесса. В настоящее время увеличивается число доказательств, что есть взаимосвязь между воспалительным процессом и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [284]. Поскольку воспалительная реакция ассоциируется с выделением цитокинов, они могут играть важную роль в повреждении сосудов, индуцируя воспаление в них. Цитокины оказывают высокоскоростные эффекты в кровеносных сосудах, действуя через эндотелиальные и гладкомышечные рецепторы сосудов. Были обнаружены рецепторы для TNF- α и IL-1 на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [143].

Далее было проведено сравнение состояние фагоцитарного звена иммунитета в группах больных сахарным диабетом 2 типа различной степени компенсации с контрольной группой. Результаты сравнения представлены в Таблице 17.

Таблица 17

Сравнительная характеристика показателей фагоцитоза в контрольной группе и группах сахарного диабета 2 типа с различной степенью компенсации ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль (n = 15)	Группа К (n = 15)	Группа СК (n = 15)	Группа Д (n = 21)
Вас. Act., %	43,82 \pm 10,2	43,50 \pm 12,1	36,86 \pm 8,3	41,60 \pm 9,7
F mon, %	68,72 \pm 5,6	72,35 \pm 7,8*	79,85 \pm 11,2*	74,93 \pm 3,1*
F neutr, %	90,62 \pm 3,4	90,37 \pm 5,3	93,22 \pm 5,0	91,27 \pm 4,1

Примечание: * - p < 0,05, различия достоверны по сравнению с контролем

При проведении сравнительного анализа не было получено достоверных различий между группами больных сахарным диабетом и группой контроля по бактерицидной активности и фагоцитозу нейтрофилов. Достоверно выше была фагоцитарная активность моноцитов во всех группах больных сахарным диабетом по сравнению с контролем: $68,72 \pm 5,6\%$ против $72,35 \pm 7,8\%$, $79,85 \pm 11,2\%$ и $74,93 \pm 3,1\%$ ($p_{к-к} = 0,04$; $p_{СК-к} = 0,005$; $p_{Д-к} = 0,02$). Возможно, что данные исследования фагоцитоза у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации, показавшие существенное повышение фагоцитарной активности моноцитов, косвенно подтвердили литературные данные об участии моноцитов в патогенезе сахарного диабета 2 типа.

Таким образом, проведенное исследование показало, что иммунные механизмы играют важную роль в формировании патологии сердечнососудистой системы при сахарном диабете 2 типа. Ведущим звеном, связывающим иммунные и метаболические нарушения, является гипергликемия. Гипергликемия может стимулировать образование $TNF\alpha$, вовлекая этот цитокин в каскад оксидативного стресса, который способствует повреждению миокарда [45]. $TNF\alpha$ может принимать участие в формировании апоптоза кардиомиоцитов и вызывать интерстициальную воспалительную реакцию. В эксперименте было показано, что $TNF\alpha$ подавлял сократительную функцию кардиомиоцитов левого желудочка [243]. В целом, сахарный диабет 2 типа, особенно в состоянии декомпенсации, можно рассматривать как метаболический стресс, который не только усиливает явления инсулинорезистентности, но и активирует воспалительные и стресс-индуцированные киназы ($I\kappa\kappa\beta$ и JNK), которые играют одну из главных ролей в запуске воспалительных процессов. При этом происходит активное образование провоспалительных цитокинов не только в таких традиционно известных областях, как жировая ткань и печень, но и в сосудистой стенке, скелетных мышцах, миокарде и в почках [106].

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ КОМПЕНСАЦИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Состояние микроциркуляторного русла при сахарном диабете на протяжении многих лет привлекает внимание исследователей в связи с тем, что принципиальная функция микроциркуляции состоит в обмене питательными веществами и метаболитами между кровью и тканями, а нарушение ее является характерным и серьезным осложнением сахарного диабета [76]. Характерными для сахарного диабета 2 типа являются ранняя редуцированная вазодилатирующая способность и повреждение в ауторегуляции капиллярного кровотока, которые приводят к абсолютной или относительной ишемии тканей, так называемой капиллярной ишемии. Этот эффект описан даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий [197]. Но не во всех случаях формирование этого серьезного осложнения сахарного диабета можно объяснить плохим контролем углеводного обмена и, кроме того, хорошо известны микроангиопатические изменения со стороны глаз и почек [105], но значительно меньше информации о состоянии микрососудистого русла в сердце и его роли в формировании диабетической кардиомиопатии [224]. Для уточнения этих вопросов, было проведено исследование микроциркуляторного русла, его показателей при различной длительности сахарного диабета 2 типа.

6.1. Характеристика состояния микроциркуляторного русла при сахарном диабете 2 типа различной длительности

Для оценки влияния длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа, было проведено сравнение результатов, полученных при проведении КБМК, в группе сахарного диабета 2 типа с длительностью заболевания до

10 лет и в группе сахарного диабета с длительностью заболевания более 10 лет. Результаты представлены в Таблице 18.

Таблица 18

Сравнительная характеристика показателей микроциркуляции по данным компьютерной биомикроскопии конъюнктивы у больных с различной длительностью сахарного диабета 2 типа ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа СД < 10 лет (n = 111)	Группа СД >10 лет (n = 122)	Контрольная группа, (n = 25)	p < 0,05
	1	2	3	
ИАВ, у.е.	1,22 ± 0,7	1,27 ± 0,07	1,16 ± 0,04	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,0001
ОИИ, у.е.	0,156 ± 0,02	0,171 ± 0,02	0,141 ± 0,01	p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,0001 p ₁₋₂ =0,0001
ИИК, мм/сек.	0,0025 ± 0,00001	0,0024 ± 0,0001	0,0026 ± 0,0001	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001 p ₁₋₂ =0,0001
ИРВ, мкм	295,45 ± 26,6	309,46 ± 26,0	282,50 ± 8,9	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,002 p ₁₋₂ =0,0001
СУРВ, градус	73,35 ± 0,01	73,34 ± 0,01	73,37 ± 0,01	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0001 p ₁₋₂ =0,0001

Сравнение показателей микроциркуляции в группах больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания менее и более 10 лет показало, что обе группы достоверно отличались от контрольной группы по всем исследованным параметрам микроциркуляции, отражающим как структуру, так и функциональные способности микроциркуляторного русла. Индекс соотношения артериолы к венуле (ИАВ): 1,22 ± 0,7 у.е. и 1,27 ± 0,07 у.е. против 1,16 ± 0,04 у.е. в контрольной группе (p_{СД < 10-к} = 0,001; p_{СД > 10-к} = 0,001). Общий индекс извитости (ОИИ): 0,156 ± 0,02 у.е. и 0,171 ± 0,02 у.е. против

0,141 ± 0,01 у.е в контрольной группе ($p_{\text{СД} < 10\text{-к}} = 0,003$; $p_{\text{СД} > 10\text{-к}} = 0,0001$). Индекс интенсивности кровотока (ИИК): 0,0025 ± 0,00001 мм/сек. и 0,0024 ± 0,0001 мм/сек. против 0,0026 ± 0,0001 мм/сек. в контроле ($p_{\text{СД} < 10\text{-к}} = 0,0001$; $p_{\text{СД} > 10\text{-к}} = 0,0001$). Индекс разветвления (ИРВ): 295,45 ± 26,6 мкм и 309,46 ± 26,0 мкм против 282,50 ± 8,9 мкм в контрольной группе ($p_{\text{СД} < 10\text{-к}} = 0,01$; $p_{\text{СД} > 10\text{-к}} = 0,002$). Средний угол разветвления (СУРВ): 73,35 ± 0,01° и 73,34 ± 0,01° против 73,37 ± 0,01° в контроле ($p_{\text{СД} < 10\text{-к}} = 0,000$; $p_{\text{СД} > 10\text{-к}} = 0,0001$).

При этом важно отметить, что по мере увеличения длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа, микроциркуляторные нарушения имели более выраженный характер: ИАВ с 1,22 ± 0,7 у.е увеличился до 1,27 ± 0,07 у.е ($p_{\text{СД} < 10 - \text{СД} > 10} = 0,0001$); ОИИ с 0,156 ± 0,02 у.е увеличился до 0,171 ± 0,02 у.е ($p_{\text{СД} < 10 - \text{СД} > 10} = 0,0001$); ИИК с 0,0025 ± 0,00001 мм/сек. снизился до 0,0024 ± 0,0001 мм/сек. ($p_{\text{СД} < 10 - \text{СД} > 10} = 0,0001$); ИРВ с 295,45 ± 26,6 мкм увеличился до 309,46 ± 26,0 мкм ($p_{\text{СД} < 10 - \text{СД} > 10} = 0,0001$); СУРВ с 73,35 ± 0,01° уменьшился до 73,34 ± 0,01° ($p_{\text{СД} < 10 - \text{СД} > 10} = 0,003$).

Таким образом, по мере увеличения длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа, микроциркуляторные нарушения проявлялись ярче, как за счет увеличения извитости микроциркуляторного русла, так и за счет снижения интенсивности кровотока в нем.

6.2. Характеристика состояния микроциркуляторного русла при сахарном диабете 2 типа с различной степенью компенсации

Показатели микроциркуляции, полученные при проведении КБМК у больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации по углеводному обмену, представлены в Таблице 19.

Проведенный сравнительный анализ показателей микроциркуляции в группах с различной степенью компенсации сахарного диабета 2 типа пока-

зал, что все исследованные показатели отличались от контрольной группы здоровых лиц. Индекс ИАВ составил $1,25 \pm 0,1$ у.е. в группе К, $1,24 \pm 0,07$ у.е. в группе СК и $1,24 \pm 0,07$ у.е. в группе Д против $1,16 \pm 0,04$ у.е. в контрольной группе ($p_{К-К}=0,0001$; $p_{СК-К}=0,01$; $p_{Д-К}=0,01$). Индекс ОИИ был $0,165 \pm 0,02$ у.е., $0,165 \pm 0,02$ у.е. и $0,168 \pm 0,05$ у.е. против $0,141 \pm 0,01$ у.е. ($p_{К-К}=0,03$; $p_{СК-К}=0,03$; $p_{Д-К}=0,01$). ИИК был $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек., $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. и $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. против $0,0026 \pm 0,0001$ мм/сек. ($p_{К-К}=0,001$; $p_{СК-К}=0,001$; $p_{Д-К}=0,0001$). ИРВ составил $304,29 \pm 28,9$ мкм, $301,76 \pm 29,1$ мкм, $304,57 \pm 26,6$ мкм против $282,50 \pm 8,9$ мкм ($p_{К-К}=0,03$; $p_{СК-К}=0,01$; $p_{Д-К}=0,03$).

Таблица 19

Сравнительная характеристика показателей микроциркуляции по данным компьютерной биомикроскопии конъюнктивы у больных с различной степенью компенсации сахарного диабета 2 типа ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа К (n = 41)	Группа СК (n = 56)	Группа Д (n = 131)	Кон- трольная группа (n = 25)	p < 0,05
	1	2	3	4	
ИАВ, у.е.	$1,25 \pm 0,1$	$1,24 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,07$	$1,16 \pm 0,04$	$p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,01$
ОИИ, у.е.	$0,165 \pm 0,02$	$0,165 \pm 0,02$	$0,168 \pm 0,05$	$0,141 \pm 0,01$	$p_{1-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,03$ $p_{3-4}=0,01$
ИИК, мм/сек.	$0,0024 \pm 0,0001$	$0,0024 \pm 0,0001$	$0,0024 \pm 0,0001$	$0,0026 \pm 0,0001$	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,0001$
ИРВ, мкм	$304,29 \pm 28,9$	$301,76 \pm 29,1$	$304,57 \pm 26,6$	$282,50 \pm 8,9$	$p_{1-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,03$
СУРВ, градус	$73,35 \pm 0,02$	$73,35 \pm 0,01$	$73,35 \pm 0,01$	$73,37 \pm 0,01$	$p_{1-4}=0,006$ $p_{2-4}=0,005$ $p_{3-4}=0,01$

СУРВ был $73,35 \pm 0,02^\circ$, $73,35 \pm 0,01^\circ$ и $73,35 \pm 0,01^\circ$ против $73,37 \pm 0,01^\circ$ в контроле ($p_{к-к} = 0,006$; $p_{СК-к} = 0,005$; $p_{Д-к} = 0,01$). Между собой группы больных диабетом с различной степенью компенсации по углеводному обмену достоверно не различались, хотя в группе компенсированного диабета показатели микроциркуляции были несколько хуже, чем в группе субкомпенсированного диабета. Вероятно, это объясняется воздействием гипергликемии в более ранние периоды, когда эти больные не были компенсированы по диабету.

Были также проанализированы взаимосвязи показателей микроциркуляции с показателями иммунитета, результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20

Характер корреляционных взаимосвязей показателей микроциркуляции с параметрами клеточного иммунитета в группах с различной степенью компенсации сахарного диабета 2 типа

Показатель	Группа К (n = 30)	Группа СК (n = 32)	Группа Д (n = 27)
ИАВ	#	#	CD 8 r = 0,52
ОИИ	#	#	CD 8 r = 0,47 TNF α ст r = 0,46 TNF α сп r = 0,45 IFN γ сп r = 0,53
ИИК	TNF α сп r = 0,52	#	#
ИРВ	#	#	#
СУРВ	#	#	CD 8 r = - 0,48

Примечание: # - $p > 0,05$, достоверных взаимосвязей не выявлено

В результате проведенного корреляционного анализа было установлено, что в группе СК не было достоверных взаимосвязей между показателями микроциркуляции и показателями иммунитета, в группе К взаимосвязи были обнаружены только между ИИК и TNF α сп r = 0,52, $p = 0,01$. Больше всего

взаимосвязей было выявлено в группе декомпенсированного диабета (Д). При декомпенсации углеводного обмена параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного русла, были взаимосвязаны с CD8 - ИАВ ($r = 0,52$, $p = 0,007$), ОИИ ($r = 0,47$, $p = 0,01$), СУРВ ($r = - 0,48$, $p = 0,01$), а также с Th1 – лимфоцитами: ОИИ с CD3+/TNF α + (ст) ($r = 0,46$, $p = 0,02$); CD3+/TNF α + (сп) ($r = 0,45$, $p = 0,03$); CD3+/IFN γ + (сп) ($r = 0,53$, $p = 0,01$).

Известно, что гипергликемия, приводящая к усиленному образованию AGEs, является одним из основных механизмов повреждения сосудов при сахарном диабете. Гликозилирование экстрацеллюлярного матрикса вследствие длительной гипергликемии, способствует возникновению неферментативного посттранслокационного модифицирующего процесса или так называемого неферментативного гликозилирования [261]. Этот процесс, будучи важной биохимической составляющей сахарного диабета, подобно воспалению, является общим для организма [139]. Глюкоза контактирует с коллагеном до образования Schiff оснований. Эта реакция быстрая и обратимая, но через несколько дней Schiff основания при сохранении гипергликемии реорганизуются в гликозилированный коллаген (продукт Амадори). При этом процесс образования гликозилированного коллагена уже в значительной степени преобладает над его распадом, что приводит к накоплению этого промежуточного продукта, который в дальнейшем уже превращается в сложный комплекс, известный как конечные продукты гликозилирования (AGEs), особенностью которых является высокая стабильность и устойчивость к протеолизу [33]. Именно этой особенностью AGEs обусловлено устойчивое во времени ремоделирование микрососудистого русла, которое имеет прогрессирующий характер по мере нарастания длительности заболевания диабетом и практически незначительно зависит от дальнейшей степени компенсации по углеводному обмену. Учитывая универсальный механизм повреждения микрососудистого русла при сахарном диабете, изменения показателей микроциркуляции, полученные при проведении КБМК, можно экстраполировать на состояние микроциркуляторного русла в сердце. Это подтверждается данны-

ми о сердечной дисфункции, выявленной у больных сахарным диабетом 2 типа и микроангиопатическими осложнениями [153]. Также была выявлена аналогия между миокардиальными изменениями и микроангиопатическим повреждением гломерулярного аппарата почек у больных сахарным диабетом, которые включали в себя увеличение толщины базальной мембраны, уменьшение капиллярной плотности с увеличением проницаемости [185]. Эти изменения в микроциркуляторном русле способствуют увеличению расстояния для диффузии кислорода в митохондрии, что в значительной степени обуславливает апоптоз кардиомиоцитов и развитие кардиального фиброза при интактных коронарных артериях [229].

Другим важным аспектом поражения микрососудистого русла, помимо гипергликемии, является дислипидемия, как механизм воздействия на эндотелиальную функцию. Гипертриглицеридемия, которая характерна для больных сахарным диабетом 2 типа даже в условиях удовлетворительной компенсации по углеводному обмену, изменяет внутриклеточную активность NO-синтетазы и способствует уменьшению продукции оксида азота [73]. Дефицит эндотелий-продуцируемого оксида азота изменяет сосудистый тонус, способствует адгезии лейкоцитов на эндотелий, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Такое изменение сосудистого русла усиливает скорость и амплитуду пульсовой волны, отражающейся от периферии назад к сердцу [35].

Таким образом, выявленные нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа появляются на ранних этапах манифестации диабета, когда имеется гипергликемия, и, в дальнейшем, мало зависят от степени компенсации по углеводному обмену, принимают характер органического ремоделирования микроциркуляторного русла. Рассматривая микроциркуляторные нарушения при сахарном диабете 2 типа, как следствие патологического метаболизма глюкозы в условиях оксидативного стресса, можно предположить, что они носят системный характер и, следовательно, являются характерными для состояния микроциркуляции всех органов, в том числе и сердца.

ГЛАВА 7. ЗНАЧЕНИЕ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ В ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) представляется важной причиной заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом 2 типа и ассоциируется с высоким риском возникновения аритмий и внезапной смерти, а также имеет отношение к «немой» миокардиальной ишемии [241, 269]. При обследовании больных сахарным диабетом 2 типа, которые не предъявляли каких-либо жалоб, при обследовании в 20% выявлялась КАН [93, 198].

КАН является результатом таких факторов, как гликемический контроль, длительность сахарного диабета, ИМТ, уровень АД [292] и ассоциирована с высоким риском возникновения аритмий и внезапной смерти. Наблюдение за больными сахарным диабетом с КАН в течение 5 лет выявило среди них смертность 16-50% при 1 и 2 типе диабета [151]. К сожалению, следует отметить, что большинство проводимых исследований посвящено проблеме КАН при сахарном диабете 1 типа [18, 242], тогда как роль КАН, как проблемы усугубляющей сердечнососудистые исходы при сахарном диабете 2 типа, уделено значительно меньше внимания, а полученные результаты бывают довольно противоречивы [165, 225]. VA Cooperative Study показало отсутствие выраженных различий по распространенности КАН у больных сахарным диабетом 2 типа после 2 лет жесткого гликемического контроля по сравнению с группой, не имевшей такого контроля гликемии [278]. С другой стороны, в исследовании Steno-2Trial было установлено, что интенсивный гликемический контроль сдерживает развитие КАН у больных сахарным диабетом 2 типа [198].

При сахарном диабете 2 типа наряду с исследованием ЭКГ в покое, имеет большое значение суточное мониторирование ЭКГ для выявления па-

тологических процессов. При проведении суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с сахарным диабетом была поставлена задача оценить влияние вегетативной нервной системы сердце, уточнить наличие и характер аритмий, выявить смещение сегмента ST и охарактеризовать интервал QT, как предиктор жизнеугрожающих аритмий.

Таблица 21

Сравнительная характеристика пациентов сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Показатель	Группа 1 (n = 27)	Группа 2 (n = 24)	P
Возраст, годы	44,95 ± 3,6	50,36 ± 2,0	p = 0,0001
Стаж СД, годы	3,05 ± 1,84	11,57 ± 1,6	p = 0,0001
ДЧСС	90,66 ± 6,3	84,18 ± 13,2	p = 0,05
НЧСС	72,83 ± 8,2	71,87 ± 13,3	p = 0,7
Сi	1,25 ± 0,1	1,17 ± 0,04	p = 0,02
PAV	26,80 ± 6,1	33,78 ± 7,4	p = 0,68
IAB	0,05 ± 0,002	1,57 ± 0,2	p = 0,01
BIG	0,45 ± 0,2	0,31 ± 0,07	p = 0,76
TRIG	0	0,47 ± 0,12	-
ISVP	0,45 ± 0,09	0,31 ± 0,04	p = 0,5
PSVT	0,15 ± 0,06	0,15 ± 0,03	p = 1,0
SPVB	5,90 ± 3,7	159,21 ± 33,4	p = 0,006
AB	4,80 ± 3,8	6,21 ± 2,6	p = 0,1
TACHI	62,47 ± 20,3	54,76 ± 11,6	p = 0,2
BRADI	8,94 ± 1,6	23,38 ± 13,0	p = 0,002
QT	0,378 ± 0,05	0,396 ± 0,08	p = 0,2

Для сравнения было проведено суточное мониторирование ЭКГ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной длительности: 1 группа с сахарным диабетом до 10 лет и 2 группа с длительностью заболевания более 10 лет. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 21.

При сравнении групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной длительности было установлено, что группы достоверно отличались по индексу циркадности (C_i): по мере нарастания длительности заболевания диабетом отмечалось снижение C_i до 1,17, что свидетельствовало о нарастающем нарушении центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца и тенденции к формированию тотальной вегетопатии. В обеих группах примерно с одинаковой частотой наблюдались эпизоды тахикардии, в то же время в группе 2, с длительностью сахарного диабета более 10 лет, достоверно чаще возникали эпизоды брадикардии ($23,38 \pm 13,0$ против $8,94 \pm 1,6$, $p = 0,002$). Среди нарушений сердечного ритма в обеих группах наиболее часто выявлялись желудочковые экстрасистолы (PAV), спаренные суправентрикулярные экстрасистолы (ISVP), эпизоды суправентрикулярной тахикардии (PSVT) и бигемии (BIG). Наряду с этим, при увеличении длительности заболевания диабетом, достоверно нарастало количество желудочковых вставочных экстрасистол (IAV) $1,57 \pm 0,2$ против $0,05 \pm 0,002$ ($p = 0,01$) и суправентрикулярных экстрасистол (SVPB) $159,21 \pm 33,4$ против $5,90 \pm 3,7$ ($p = 0,006$), появлялись эпизоды тригемии. Атипичные сокращения (AB) выявлялись в обеих группах примерно с одинаковой частотой, также не было существенных различий по элевации или депрессии сегмента ST, длительности интервала QT. Однако определенные особенности интервала QT были выявлены. В каждой группе определялся фактический интервал QT, а также его нормативный показатель по формуле Н. Bazett: $QT = k\sqrt{R-R}$. Оказалось, что в первой группе фактический показатель QT достоверно отличался от расчетного QT $0,378 \pm 0,05$ против $0,338 \pm 0,02$ ($p = 0,01$). Во второй группе QT фактический также был несколько больше расчетной величины, но не достиг

достоверных различий QT фактический $0,396 \pm 0,08$ против $0,373 \pm 0,02$ расчетного QT ($p = 0,1$).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что частота встречаемости суправентрикулярных экстрасистол коррелировала с размерами ЛП ($r = 0,61$, $p = 0,009$). Частота желудочковых экстрасистол имела обратную взаимосвязь с ТЗСЛЖ ($r = - 0,55$, $p = 0,02$) и ПЗРПЖ ($r = - 0,44$, $p = 0,04$). Эпизоды суправентрикулярной тахикардии имели прямую взаимосвязь с уровнем мочевого кислоты ($r = 0,65$, $p = 0,04$) и обратную взаимосвязь с ТППЖ ($r = - 0,52$, $p = 0,03$). Такой прогностически важный показатель, как интервал QT, имел прямую взаимосвязь с уровнем гликемии натощак ($r = 0,59$, $p = 0,006$) и HbA1c ($r = 0,66$, $p = 0,001$), показателем интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле (ИИК) ($r = 0,76$, $p = 0,000$) и обратную взаимосвязь с уровнем циркулирующего инсулина (ИРИ) ($r = - 0,48$, $p = 0,04$).

Проведенный анализ суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показал, что этот метод оценки состояния сердца относится к прогностически важным исследованиям, поскольку позволяет выявить ряд важных параметров, характерных для сахарного диабета, которые не всегда выявляются при проведении ЭКГ покоя. При суточном мониторировании ЭКГ были выявлены разнообразные нарушения сердечного ритма, которые носили нарастающий характер при увеличении длительности заболевания диабетом, особенно в части развития эпизодов брадикардии и частоты возникновения суправентрикулярных, вентрикулярных вставочных экстрасистол. У пациентов с диабетом были выявлены изменение индекса циркадности (Ci): от уровня изолированного поражения парасимпатической системы в первой группе, до выраженной тотальной вегетопатии во второй группе, где длительность диабета была более 10 лет. Особое внимание при анализе суточного мониторирования ЭКГ было уделено изучению интервала QT, что обусловлено значением удлинения QT, как независимого фактора риска развития опасных желудочковых аритмий и синдрома внезапной смерти. При анализе ин-

тервала QT в группах с различной длительностью диабета были установлены две особенности. Во-первых, по мере увеличения длительности заболевания диабетом появлялась тенденция к увеличению продолжительности интервала QT. Во-вторых, выявлено различие между расчетным показателем интервала QT, который вычислялся по формуле Н. Bazett, и фактическим показателем интервалом QT. Это различие интервала QT достигало достоверных значений в первой группе, где длительность заболевания диабетом составила менее 10 лет. Учитывая эти данные в совокупности с результатами корреляционного анализа, можно предположить, что изменение интервала QT является характерным признаком диабетической кардиомиопатии и имеет важное прогностическое значение при сахарном диабете 2 типа.

КАН относится к наиболее серьезным осложнениям сахарного диабета и является результатом повреждения автономных нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды [188]. Автономная иннервация является приоритетным внешним контрольным механизмом, регулирующим сердечный ритм и сердечную деятельность [128]. Хроническая гипергликемия способствует прогрессированию автономной невралгической функции подобно периферической нейропатии, то есть начинается дистально и прогрессирует проксимально. Блуждающий нерв обеспечивает 75% всей парасимпатической активности. В связи с тем, что кардиальная нейропатия начинается сначала в продольных волокнах, ранняя манифестация КАН ассоциируется с парасимпатической денервацией и преобладанием симпатического тонуса [142]. Симпатический дисбаланс, сочетающийся с КАН, может критически влиять на миокардиальный субстрат утилизации [67] и приводить к митохондриальному разобщению [252], что способствует региональным нарушениям движения желудочка, функциональному дефициту и кардиомиопатии [222]. Полученные при проведении исследования данные согласуются с результатами других исследований [93, 230], подтверждая важную роль КАН в прогрессировании дКМП и реализации РЛИ.

ГЛАВА 8. СОСТОЯНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

При сахарном диабете 2 типа сложно рассматривать отдельно взятые структурно-функциональные изменения со стороны сердечнососудистой системы в силу ряда особенностей, характерных для этого заболевания [8]. С одной стороны, многочисленные исследования показали, что при сахарном диабете 2 типа наблюдаются мультифокальные и разнонаправленные изменения в организме, обусловленные самой болезнью. С другой стороны, до последнего времени, сахарный диабет 2 типа считался диабетом пожилых, когда наряду с возникшей болезнью, у человека уже имелся патологический комплекс изменений, касающихся, в том числе и сердечнососудистой системы, что не могло не сказаться на жизненном прогнозе. В последние десятилетия сахарный диабет 2 типа значительно «помолодел» и вопрос трудового и жизненного прогноза стал значительно актуальнее. Необходимость действий, направленных на уменьшение КВР с целью улучшения клинических исходов у больных сахарным диабетом 2 типа, сомнений не вызывает [138, 172]. Более того, постулируется, что достижение наиболее жесткого контроля гликемии натощак и после пищевой нагрузки при этом заболевании может существенно снизить риск неблагоприятных сердечнососудистых исходов [2,136]. С другой стороны, влияние сахароснижающих препаратов на сердце у больных сахарным диабетом 2 типа точно не установлено и широко дискутируется [189]. До сих пор точно не определен оптимальный уровень гликемии натощак, поскольку существуют серьезные опасения, что жесткий контроль гликемии (при уровне HbA1c около 7%) может ассоциироваться с

ухудшением выживаемости больных [108]. Авторы выявили, что у больных с уровнем $\text{HbA1c} < 7\%$ были более высокие показатели смертности, чем у больных с уровнем $\text{HbA1c} > 7\%$, а мультивариантный анализ показал, что РЛИ был тесно взаимосвязан с $\text{HbA1c} < 7\%$, независимо от применявшихся сахароснижающих средств. Делались попытки связать ухудшение клинических исходов у больных сахарным диабетом и ХСН при достижении уровня $\text{HbA1c} < 7\%$ на фоне применения таких сахароснижающих препаратов, как инсулин, ингибиторы альфаредуктазы, глитазоны и препараты сульфонилмочевины, которые признали факт влияния на клинические исходы выбора сахароснижающей терапии [96]. Хотя существуют и противоположные мнения. Так, S Maru с соавторами проанализировал данные 25690 больных, получавших различную сахароснижающую терапию в течение 10 лет, в том числе и препараты инсулина, и пришли к выводу, что риск возникновения ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа может быть не связан с непосредственным выбором сахароснижающего препарата [33]. В недавно опубликованном обзоре рандомизированных клинических исследований было показано, что из всех сахароснижающих препаратов, рекомендованных для лечения сахарного диабета 1 и 2 типа, только метформин не оказывал непосредственного негативного влияния на клинические исходы, связанные с поражением сердца [51]. Таким образом, в настоящее время отчетливо ощущается отсутствие серьезной доказательной базы в отношении использования сахароснижающих препаратов, что вызвало необходимость проведения данного исследования. Для более четкого понимания влияния сахароснижающей терапии на больного сахарным диабетом 2 типа, оценки КВР и состояния сердца, все больные сахарным диабетом, вошедшие в исследование, были разделены по длительности приема сахароснижающей терапии: до 10 лет и более 10 лет и на основные типы сахароснижающей терапии: прием пероральных сахароснижающих препаратов, комбинация инсулина продленного действия с пероральными сахароснижающими препаратами и лечение инсулином.

8.1 Состояние структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию менее 10 лет

Сначала были рассмотрены группы с длительностью заболевания менее 10 лет с позиции их общей характеристики с учетом клинико-лабораторных показателей (Табл. 22).

Полученные результаты обследования показали, что группы, получавшие различные варианты сахароснижающей терапии длительностью менее 10 лет, были сопоставимы по возрасту и длительности терапии, уровню ОХС, ХС ЛП-НП, ТГ, СЭБ. Незначительные различия между группами наблюдались по уровню АД сист. и АД ср. В группе, получавшей инсулин, эти показатели были несколько ниже, чем в группах, получавших ПССП и комбинированную терапию: $129,33 \pm 11,4$ мм рт ст против $134,27 \pm 10,7$ мм рт ст и $136,96 \pm 9,8$ мм рт ст ($p_{\text{ПССП+и-и}} = 0,003$) и $101,98 \pm 6,3$ мм рт ст против $105,21 \pm 6,3$ мм рт ст и $106,30 \pm 5,9$ мм рт ст ($p_{\text{ПССП+и-и}} = 0,005$). Также в группе, получавшей инсулинотерапию, был ниже ИМТ - $28,91 \pm 2,4$ кг/м² против $31,39 \pm 3,5$ кг/м² и $31,42 \pm 2,0$ кг/м² ($p_{\text{ПССП-и}} = 0,01$, $p_{\text{ПССП+и-и}} = 0,01$). Группа, получавшая ПССП, отличалась от групп, получавших комбинированную терапию и инсулинотерапию, по уровню С-пептида: $3,04 \pm 1,0$ нг/мл против $1,99 \pm 0,7$ нг/мл и $1,36 \pm 0,4$ нг/мл ($p_{\text{ПССП-ПССП+и}} = 0,000$; $p_{\text{ПССП-и}} = 0,000$) и уровню ИРИ: $22,73 \pm 9,5$ мМЕ/л против $15,50 \pm 5,1$ мМЕ/л и $14,48 \pm 4,6$ мМЕ/л ($p_{\text{ПССП-ПССП+и}} = 0,002$; $p_{\text{ПССП-и}} = 0,001$). Вероятно, это обусловлено особенностью действия ПССП группы глибенкламида, вызывающих гипогликемизирующий эффект через гиперстимуляцию островкового аппарата поджелудочной железы для преодоления эффекта инсулинорезистентности, кроме того, введение экзогенного инсулина по механизму обратной связи уменьшает выработку эндогенного, что может вызывать усиление нарушений метаболизма при неадекватной инсулинотерапии в отсутствии пероральных сахароснижающих препаратов.

Таблица 22

Сравнительная характеристика групп больных сахарным диабетом 2 типа, получавших различные варианты сахароснижающей терапии менее 10 лет ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1 (n = 48) ПССП	Группа 2 (n = 33) ПССП+И	Группа 3 (n = 30) И	p < 0,05
	1	2	3	
Возраст, лет	49,56 ± 3,4	51,75 ± 2,5	50,50 ± 2,8	#
Лечение, годы	5,25 ± 2,1	6,36 ± 2,1	5,93 ± 1,7	#
АД сист., мм рт. ст.	134,27 ± 10,7	136,96 ± 9,8	129,33 ± 11,4	p ₂₋₃ = 0,003
АД ср., мм рт. ст.	105,21 ± 6,3	106,30 ± 5,9	101,98 ± 6,3	p ₂₋₃ = 0,005
ИМТ, кг/м ²	31,39 ± 3,5	31,42 ± 2,0	28,91 ± 2,4	p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,01
С-пептид, нг/мл	3,04 ± 1,0	1,99 ± 0,7	1,36 ± 0,4	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,001
ИРИ, мМЕ/л	22,73 ± 9,5	15,50 ± 5,1	14,48 ± 4,6	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,001
НbA1c, %	8,38 ± 1,8	9,70 ± 1,9	9,52 ± 1,3	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,002
ГН, ммоль/л	8,56 ± 2,3	9,84 ± 2,3	10,24 ± 1,6	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,0001
ОХС, ммоль/л	6,02 ± 1,0	5,94 ± 0,9	6,23 ± 0,9	#
ХС ЛП-НП, ммоль/л	3,68 ± 1,0	3,70 ± 0,9	3,93 ± 0,6	#
ХС ЛП-ВП, ммоль/л	1,20 ± 0,3	1,05 ± 0,2	1,14 ± 0,2	p ₁₋₂ = 0,02
ТГ, ммоль/л	2,49 ± 0,7	2,60 ± 0,8	2,55 ± 1,1	#
СЭБ, г/сут.	0,14 ± 0,09	0,16 ± 0,08	0,17 ± 0,08	#
КВР, %	36,87 ± 5,6	40,75 ± 4,6	41,03 ± 5,2	p ₁₋₂ = 0,009 p ₁₋₃ = 0,005
КВР об., %	26,18 ± 6,4	26,69 ± 5,2	26,20 ± 5,8	#
РЛИ, %	1,91 ± 1,0	2,84 ± 1,4	2,97 ± 1,2	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,005
РЛИ об., %	0,70 ± 0,4	0,70 ± 0,4	0,70 ± 0,4	#

Примечание: #- достоверных различий между группами не выявлено

При этом более удовлетворительные показатели по компенсации углеводного обмена были у больных, получавших ПССП. Уровень HbA1c был $8,38 \pm 1,8$ % против $9,70 \pm 1,9$ % и $9,52 \pm 1,3$ %, ($p_{\text{ПССП-ПСП+И}} = 0,002$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,002$), гликемия натощак была $8,56 \pm 2,3$ ммоль/л против $9,84 \pm 2,3$ ммоль/л, $10,24 \pm 1,6$ ммоль/л ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,001$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,0001$).

По КВР и РЛИ все группы имели достоверно значительно более высокие показатели по сравнению с общепопуляционными показателями для аналогичных возрастных групп: $36,87 \pm 5,6$ % и $1,91 \pm 1,0$ % против $26,18 \pm 6,4$ % и $0,70 \pm 0,4$ % в 1 группе; $40,75 \pm 4,6$ % и $2,84 \pm 1,4$ % против $26,69 \pm 5,2$ % и $0,70 \pm 0,4$ % во 2 группе; $41,03 \pm 5,2$ % и $2,97 \pm 1,2$ % против $26,20 \pm 5,8$ % и $0,70 \pm 0,4$ % в 3 группе ($p = 0,0001$). Кроме того, по выраженности КВР и РЛИ группы различались между собой: достоверно выше КВР и РЛИ были в группах, получавших комбинированную и инсулинотерапию, по сравнению с группой, получавшей ПССП. КВР в группах, получавших ПССП+И и И, составил $40,75 \pm 4,6$ % и $41,03 \pm 5,2$ % соответственно против $36,87 \pm 5,6$ % в группе, получавшей ПССП ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,009$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,005$). РЛИ был $2,84 \pm 1,4$ % и $2,97 \pm 1,2$ % соответственно против $1,91 \pm 1,0$ % ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,01$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,005$).

Проведенный сравнительный анализ показал, что группы с длительностью сахароснижающей терапии до 10 лет, получавшие комбинацию ПССП с инсулином и монотерапию инсулином, имели достоверно более высокие КВР и РЛИ по сравнению с группой, получавшей только ПССП, на фоне более выраженной декомпенсации по углеводному обмену.

Далее был проведен сравнительный анализ групп по структурно-функциональным показателям сердца и показателям микроциркуляции. Сравнительная характеристика групп по основным структурно-функциональным показателям сердца представлена в таблице 23.

Полученные при сравнительном анализе структурно-функциональных показателей сердца данные выявили ряд различий между группами.

Таблица 23

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей сердца в группах больных сахарным диабетом 2 типа, получавших различные варианты сахароснижающей терапии менее 10 лет ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа ПССП (n = 48)	Группа ПССП+И (n = 33)	Группа И (n = 30)	p < 0,05
	1	2	3	
ЛП, см	3,69 ± 0,2	3,73 ± 0,2	3,74 ± 0,2	#
ТМП, см	1,07 ± 0,1	1,12 ± 0,1	1,15 ± 0,1	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,009
ТЗСЛЖ, см	1,02 ± 0,1	1,07 ± 0,07	1,06 ± 0,1	p ₁₋₂ = 0,01
УО, мл	72,84 ± 13,4	72,43 ± 10,2	76,03 ± 7,1	p ₁₋₃ = 0,02
ФВ, %	64,26 ± 6,7	61,88 ± 6,9	61,86 ± 6,9	#
ММЛЖ, г	177,56 ± 40,8	197,15 ± 28,1	197,76 ± 36	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,006
ОТС, см	0,43 ± 0,03	0,45 ± 0,03	0,45 ± 0,02	p ₁₋₃ = 0,01
ПП, см	3,37 ± 0,3	3,41 ± 0,1	3,42 ± 0,3	#
ПЗРПЖ, см	2,31 ± 0,3	2,39 ± 0,2	2,37 ± 0,2	#
ТППЖ, см	0,52 ± 0,06	0,52 ± 0,06	0,52 ± 0,06	#
ИОМ, мл/г	0,61 ± 0,08	0,54 ± 0,09	0,55 ± 0,07	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,01
IVRT LV, сек.	0,10 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,02	#
DT, сек.	0,20 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,21 ± 0,03	#
E, м/сек.	0,69 ± 0,1	0,66 ± 0,1	0,68 ± 0,06	#
A, м/сек.	0,55 ± 0,1	0,66 ± 0,1	0,69 ± 0,1	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,003
E/A, у.е.	1,30 ± 0,4	1,06 ± 0,4	1,01 ± 0,1	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ = 0,02

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий не выявлено.

По структурно-функциональным параметрам сердца различия между группами касались левых отделов сердца, несмотря на отсутствие больших

различий между больными по основным гемодинамическим и метаболическим характеристикам. На фоне более выраженной декомпенсации сахарного диабета 2 типа в группах, получавших комбинированную терапию и инсулинотерапию, были получены различия по величине ТМП ($1,12 \pm 0,1$ см и $1,15 \pm 0,1$ см против $1,07 \pm 0,1$ см; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}}=0,04$, $p_{\text{ПССП-И}}=0,009$), ТЗСЛЖ ($1,07 \pm 0,07$ см и $1,06 \pm 0,1$ см против $1,02 \pm 0,1$ см; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}}=0,01$), ММЛЖ ($197,15 \pm 28,1$ г и $197,76 \pm 36$ г против $177,56 \pm 40,8$ г; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}}=0,002$, $p_{\text{ПССП-И}}=0,006$), ОТС ($0,45 \pm 0,03$ см и $0,45 \pm 0,02$ см против $0,43 \pm 0,03$, $p_{\text{ПССП-И}}=0,01$). При этом наблюдалось снижение компенсаторных возможностей миокарда по данным ИОМ $0,54 \pm 0,09$ мл/г и $0,55 \pm 0,07$ мл/г против $0,61 \pm 0,08$ мл/г, $p_{\text{ПССП-ПССП+И}}=0,001$, $p_{\text{ПССП-И}}=0,01$).

Кроме того, в группах, получавших комбинированную терапию или инсулинотерапию были более выражены проявления диастолической дисфункции за счет возрастания трансмитрального пика А до $0,66 \pm 0,1$ м/сек и $0,69 \pm 0,1$ м/сек против $0,55 \pm 0,1$ м/сек ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}}=0,002$, $p_{\text{ПССП-И}}=0,003$) и снижения соотношения пиков трансмитральных скоростей Е/А до $1,06 \pm 0,4$ у.е. и $1,01 \pm 0,1$ у.е. против $1,3 \pm 0,4$ у.е. ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}}=0,03$, $p_{\text{ПССП-И}}=0,02$).

Сравнение структурно-функциональных показателей сердца, получавших сахароснижающую терапию менее 10 лет, показало, что группа 1 (ПССП) существенно отличалась от групп 2 (ПССП+И) и 3 (И), которые продемонстрировали более измененные показатели ТМП, ММЛЖ, ИОМ. С одной стороны это могло быть обусловлено влиянием хронической гипергликемии, так как в этих группах декомпенсация по диабету была выражена сильнее. С другой стороны, это могло быть следствием конфликта эндогенного инсулина с экзогенным инсулином, на фоне инсулинорезистентности, характерной для сахарного диабета 2 типа.

Далее был проведен корреляционный анализ связей структурно-функциональных показателей сердца в группах, получавших различную сахароснижающую терапию (Табл. 24). В группе, получавшей ПССП менее

10 лет, взаимосвязей структурных показателей сердца с метаболическими параметрами было немного и они касались правых и левых отделов сердца. Была выявлена связь ГН с **ТЗС ЛЖ** ($r = 0,52$, $p = 0,0001$) и **ММЛЖ** ($r = 0,44$, $p = 0,002$); С- пептида с **ОТС** ($r = 0,46$, $p = 0,001$).

Таблица 24

Взаимосвязи структурно-функциональных показателей сердца, микроциркуляции и лабораторных параметров в группах больных сахарным диабетом 2 типа, получавших различные варианты сахароснижающей терапии менее 10 лет

Показатель	Группа ПССП	Группа ПССП+И	Группа И
ЛП	#	ХС ЛП-ВП $r = -0,47$ ИИК $r = -0,44$ СУРВ $r = -0,52$	ОХС $r = 0,50$ ТГ $r = 0,52$ ИАВ $r = 0,51$ ИРВ $r = 0,71$ СУРВ $r = -0,60$
ТМП	#	#	ХС ЛП-ВП $r = -0,44$ ТГ $r = 0,53$
ТЗСЛЖ	ГН $r = 0,52$ ХС ЛП-ВП $r = -0,51$	ХС ЛП-ВП $r = -0,44$	#
ММЛЖ	ГН $r = 0,44$	ХС ЛП-ВП $r = -0,45$	ИМТ $r = 0,55$ СУРВ $r = -0,46$
ОТС	КВР $r = 0,59$	#	СЭБ $r = 0,61$ ОХС $r = 0,51$ РЛИ $r = 0,52$
ПП	#	КВР $r = 0,48$ РЛИ $r = 0,46$ ГН $r = 0,55$	КВР $r = 0,48$ РЛИ $r = 0,50$ ОХС $r = 0,60$ ХС ЛП-ВП $r = -0,57$ ИРВ $r = 0,54$ СУРВ $r = -0,52$
ПЗРПЖ	ОХС $r = 0,48$ ХС ЛП-НП $r = 0,55$	КВР $r = 0,54$ ИРИ $r = 0,53$ ИИК $r = -0,49$	КВР $r = 0,60$ РЛИ $r = 0,55$ С-пептид $r = 0,51$ ТГ $r = 0,58$
ТППЖ	#	#	КВР $r = 0,48$ РЛИ $r = 0,59$ ОХС $r = 0,51$ ТГ $r = 0,54$

Примечание: # - достоверных корреляционных взаимосвязей не установлено

Также были установлены связи структурных показателей сердца с параметрами липидного спектра. ОХС с **ПЗР ПЖ** ($r = 0,48, p = 0,001$); ХС ЛП-ВП с **ТЗС ЛЖ** ($r = - 0,51, p=0,0001$); ХС ЛП-НП с **ПЗР ПЖ** ($r = 0,55, p = 0,0001$). Кроме того, была установлена взаимосвязь **ОТС** с КВР $r = 0,59, p = 0,0001$.

В группе, получавшей комбинацию ПССП с продленным инсулином менее 10 лет, взаимосвязи структурных показателей сердца были более выражены и разнообразны, чем в группе, получавшей ПССП. Были установлены связи с метаболическими параметрами: ХС ЛП-ВП с **ЛП** ($r = - 0,47, p=0,005$); **ТЗС ЛЖ** ($r = -0,44, p=0,009$); **ММЛЖ** ($r = - 0,45, p = 0,009$). ГН с **ПП** ($r = 0,55, p = 0,001$). ИРИ с **ПЗР ПЖ** ($r = 0,53, p = 0,001$). Также были установлены связи структурных показателей сердца с параметрами, характеризующими микроциркуляцию: ИИК с **ЛП** ($r = -0,44, p=0,009$); **ПЗР ПЖ** ($r = - 0,49, p = 0,003$) СУРВ с **ЛП** $r = - 0,52, p=0,002$. Кроме того, больше было взаимосвязей с показателями, характеризующими сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: КВР с **ПП** ($r = 0,48, p = 0,004$); **ПЗР ПЖ** ($r = 0,54, p = 0,001$). РЛИ с **ПП** ($r = 0,46, p = 0,007$).

В группе, получавшей инсулинотерапию менее 10 лет, взаимосвязи структурных показателей сердца имели свои особенности. Из метаболических параметров преобладали связи с показателями липидного спектра. Уровень ОХС коррелировал с **ЛП** ($r = 0,50, p = 0,005$); **ОТС** ($r = 0,51, p = 0,004$); **ПП** ($r = 0,60, p = 0,0001$); и **ТП ПЖ** ($r = 0,51, p = 0,003$). Такой важный показатель, как уровень ТГ, коррелировал с **ЛП** ($r = 0,52, p=0,003$); **ТПП** ($r = 0,53, p = 0,002$); **ПЗР ПЖ** ($r = 0,58, p = 0,001$) и **ТП ПЖ** ($r = 0,54, p = 0,002$). Также в этой группе, по сравнению с группами, получавшими ПССП и комбинированную терапию, больше было связей с параметрами нарушенной микроциркуляции. ИАВ с **ЛП** ($r = 0,51, p=0,004$); ИРВ с **ЛП** ($r = 0,71, p = 0,0001$), с **ПП** ($r = 0,54, p = 0,002$); с **ПЗР ПЖ** ($r = 0,41, p = 0,002$). СУРВ с **ЛП** ($r = - 0,52, p = 0,003$), с **ПП** ($r = - 60, p = 0,0001$) и с **ММЛЖ** ($r = - 0,46, p = 0,01$). Кроме того, существенно больше было корреляций между структурными па-

раметрами сердца и показателями, характеризующими предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и смертности от них. КВР с **ПП** ($r = 0,48$, $p = 0,007$), с **ПЗР ПЖ** ($r = 0,60$, $p = 0,000$), с **ТП ПЖ** ($r = 0,48$, $p = 0,006$). РЛИ с **ОТС** ($r = 0,52$, $p = 0,003$), с **ПП** ($r = 0,50$, $p = 0,006$), с **ПЗР ПЖ** ($r = 0,55$, $p = 0,002$), с **ТП ПЖ** ($r = 0,59$, $p = 0,001$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ в группах, получавших различные схемы сахароснижающей терапии, показал, что в относительно благополучной группе, получавшей ПССП, связей структурных показателей сердца было меньше всего, но они частично отражали связь метаболических нарушений с сердечным ремоделированием. В группах, получавших комбинированную терапию или инсулинотерапию и включавших преимущественно больных с декомпенсацией углеводного обмена, связей структурных показателей сердца с метаболическими параметрами было больше. Кроме того, были выявлены взаимосвязи сердечных параметров с индексами нарушенной микроциркуляцией и сердечно-сосудистого риска. Особенно отчетливо это проявлялось у больных, получавших монотерапию препаратами инсулина.

8.2. Состояние структурно-функциональных показателей сердца у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет

Далее было проведено сравнение групп больных сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет (Табл. 25).

Сравнение групп, получавших различные варианты сахароснижающей терапии более 10 лет, показало, что группы были сопоставимы по возрасту, длительности сахароснижающей терапии, уровню АД_{сист} и АД_{ср}, ИМТ, уровню ИРИ, ХС ЛП-ВП и ТГ, а также по КВР.

Таблица 25

Сравнительная характеристика групп больных сахарным диабетом 2 типа, получавших различные варианты сахароснижающей терапии более 10 лет ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа ПССП (n = 36)	Группа ПССП+И (n = 42)	Группа И (n = 44)	p < 0,05
	1	2	3	
Возраст, лет	52,75 ± 2,0	53,52 ± 2,4	53,79 ± 1,6	#
Лечение, годы	13,25 ± 2,8	14,42 ± 2,5	15,04 ± 2,8	#
АД сист., мм рт. ст.	140,83 ± 12,0	138,86 ± 12,2	137,27 ± 11,4	#
АД ср., мм рт. ст.	107,80 ± 6,0	107,00 ± 6,7	107,44 ± 6,7	#
ИМТ, кг/м ²	31,26 ± 2,4	32,29 ± 2,5	31,34 ± 2,5	#
С-пептид, нг/мл	2,11 ± 1,0	1,60 ± 1,0	1,46 ± 0,7	p ₁₋₃ = 0,03
ИРИ, мМЕ/л	16,66 ± 7,0	19,65 ± 5,0	18,35 ± 9,8	#
НbA1c, %	9,38 ± 2,4	9,00 ± 1,4	10,39 ± 2,5	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,002
ГН, ммоль/л	9,54 ± 2,7	10,75 ± 2,5	10,52 ± 2,4	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,02
ОХС, ммоль/л	5,81 ± 0,6	5,98 ± 0,9	6,51 ± 0,6	p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,004
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,44 ± 0,7	2,91 ± 0,9	3,13 ± 0,8	p ₁₋₃ = 0,003
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,2	1,06 ± 0,2	1,06 ± 0,2	#
ТГ, ммоль/л	2,56 ± 0,6	2,78 ± 0,3	2,52 ± 0,6	#
СЭБ, г/сут.	0,19 ± 0,07	0,28 ± 0,1	0,30 ± 0,01	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001
КВР, %	39,69 ± 4,6	40,83 ± 5,4	41,27 ± 5,2	#
КВР об., %	29,86 ± 6,3	30,04 ± 6,0	28,81 ± 4,7	#
РЛИ, %	3,48 ± 6,5	2,84 ± 1,4	2,83 ± 1,5	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ = 0,03
РЛИ об., %	0,99 ± 0,5	1,02 ± 0,6	0,83 ± 0,4	#

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий не выявлено

Все больные находились в состоянии выраженной декомпенсации по сахарному диабету: ГН - $9,54 \pm 2,7$ ммоль/л в группе, получавшей ПССП, $10,75 \pm 2,5$ ммоль/л в группе, получавшей комбинированную терапию и $10,52 \pm 2,4$ ммоль/л в группе, получавшей инсулинотерапию ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,01$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,02$). Уровень HbA1c также был значительно повышен во всех группах $9,38 \pm 2,4$ % (ПССП), $9,00 \pm 1,4$ % (ПССП+И) и $10,39 \pm 2,5$ % (И) ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,002$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,002$).

Различия касались следующих показателей: уровень С-пептида был достоверно выше в группе, получавшей ПССП, чем в группах, где применялся инсулин, особенно в монотерапии: $2,11 \pm 1,0$ нг/мл против $1,6 \pm 1,0$ нг/мл и $1,46 \pm 0,7$ нг/мл ($p_{\text{ПССП-И}} = 0,03$). Вероятно, это было обусловлено введением экзогенного инсулина или формированием вторичной инсулинопотребности. Группа, получавшая инсулинотерапию, имела достоверно более выраженную дислипидемию за счет повышения уровня ОХ ($6,51 \pm 0,6$ ммоль/л против $5,81 \pm 0,6$ ммоль/л и $5,98 \pm 0,9$ ммоль/л; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,000$, $p_{\text{ПССП+И-И}} = 0,004$) и ЛП-НП ($3,13 \pm 0,8$ ммоль/л против $2,44 \pm 0,7$ ммоль/л и $2,91 \pm 0,9$ ммоль/л; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,003$). Но при этом было отмечено достоверное повышение РЛИ в группе, получавшей ПССП: $3,48 \pm 6,5$ % против $2,84 \pm 1,4$ % и $2,83 \pm 1,5$ % ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,03$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,03$).

Таким образом, сравнение групп больных, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет, показало, что при длительном течении сахарного диабета поддержание метаболической стабильности представляет большие трудности. Независимо от характера сахароснижающей терапии во всех группах была выраженная декомпенсация диабета, а в группе, получавшей ПССП, она сопровождалась значительным повышением РЛИ.

Далее было проведено сравнение групп, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет, по структурно-функциональным показателям сердца (Табл. 26).

Таблица 26

Сравнительная характеристика структурно-функциональных показателей сердца в группах больных сахарным диабетом 2 типа, получавших различные варианты сахароснижающей терапии более 10 лет ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа ПССП (n = 36)	Группа ПССП+И (n = 42)	Группа И (n = 44)	p < 0,05
	1	2	3	
ЛП, см	3,56 ± 0,4	3,97 ± 0,2	3,95 ± 0,2	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001
ТМП, см	1,08 ± 0,1	1,12 ± 0,1	1,15 ± 0,1	p ₁₋₂ = 0,04 p ₁₋₃ = 0,001
ТЗСЛЖ, см	1,04 ± 0,1	1,10 ± 0,1	1,07 ± 0,1	p ₁₋₂ = 0,03
УО, мл	75,38 ± 13,7	77,57 ± 11,4	77,02 ± 13,3	#
ФВ, %	60,78 ± 8,0	57,29 ± 6,2	57,86 ± 6,9	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,02
ММЛЖ, г	195,63 ± 34,8	195,48 ± 39,0	214,40 ± 44,6	p ₁₋₃ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,03
ОТС, см	0,43 ± 0,03	0,44 ± 0,03	0,45 ± 0,02	p ₁₋₃ = 0,01
ПП, см	3,32 ± 0,2	3,60 ± 0,3	3,75 ± 0,3	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,0001
ПЗРПЖ, см	2,25 ± 0,2	2,38 ± 0,3	2,46 ± 0,3	p ₁₋₂ = 0,02 p ₁₋₃ = 0,001
ТППЖ, см	0,49 ± 0,05	0,53 ± 0,06	0,54 ± 0,07	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001
ИОМ, мл/г	0,60 ± 0,06	0,56 ± 0,09	0,55 ± 0,07	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ = 0,01
IVRT LV, сек.	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,02	#
DT, сек.	0,22 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,03	#
E, м/сек.	0,69 ± 0,09	0,66 ± 0,1	0,67 ± 0,1	#
A, м/сек.	0,66 ± 0,09	0,64 ± 0,1	0,65 ± 0,1	#
E/A	1,04 ± 0,3	1,09 ± 0,3	1,01 ± 0,1	#

Примечание: # - p > 0,05, достоверных различий нет

При сравнении структурно-функциональных показателей сердца в группах, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет, были получены существенные различия по большинству показателей, за исключением УО и показателей диастолической функции. В отличие от групп, получавших сахароснижающую терапию менее 10 лет, в группах, получавших комбини-

рованную терапию или инсулинотерапию более 10 лет, было существенно сильнее выражено ремоделирование сердца, как левых, так и правых его отделов, по сравнению с результатами, полученными в группе, получавшей только ПССП более 10 лет. Со стороны левых отделов сердца было получено существенное превышение размеров ЛП $3,97 \pm 0,2$ см и $3,95 \pm 0,2$ см против $3,56 \pm 0,4$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,0001$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,0001$), ТМП $1,12 \pm 0,1$ см и $1,15 \pm 0,1$ см против $1,08 \pm 0,1$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,04$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,001$), ТЗС ЛЖ $1,10 \pm 0,1$ см против $1,04 \pm 0,1$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,03$). ММЛЖ была увеличенной во всех группах, но особенно в группе, получавшей инсулинотерапию: $195,63 \pm 34,8$ г, $195,48 \pm 39,0$ г и $214,40 \pm 44,6$ г ($p_{\text{ПССП-И}} = 0,02$; $p_{\text{ПССП+И-И}} = 0,03$). ОТС составил $0,43 \pm 0,03$ см в группе (ПССП) против $0,44 \pm 0,03$ см в группе (ПССП+И) и $0,45 \pm 0,02$ см в группе (И), ($p_{\text{ПССП-И}} = 0,01$). ФВ в группах, получавших комбинированную терапию и инсулинотерапию, была несколько ниже, чем в группе, получавшей ПССП: $57,29 \pm 6,2\%$ и $57,86 \pm 6,9\%$ против $60,78 \pm 8,0\%$ ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,01$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,02$). Эти структурно-функциональные изменения сопровождались снижением миокардиальных компенсаторных возможностей, особенно в группах, получавших комбинированную или инсулинотерапию: ИОМ $0,60 \pm 0,06$ мл/г против $0,56 \pm 0,09$ мл/г и $0,55 \pm 0,07$ мл/г ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,03$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,01$).

Значительные различия между группами, получавшими ПССП и комбинированную терапию или инсулинотерапию, были по правым отделам сердца: ПП было $3,32 \pm 0,2$ см против $3,60 \pm 0,3$ см и $3,75 \pm 0,3$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,001$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,0001$). ПЗР ПЖ был $2,25 \pm 0,2$ см против $2,38 \pm 0,3$ см и $2,46 \pm 0,3$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,02$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,001$). ТП ПЖ - $0,49 \pm 0,05$ см против $0,53 \pm 0,06$ см и $0,54 \pm 0,07$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,001$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,001$).

Таким образом, у больных с длительным стажем сахароснижающей терапии были также выявлены признаки ремоделирования сердца. При этом в отличие от больных с небольшим стажем сахароснижающей терапии, различия между группами были выражены значительно и касались не только левых отделов сердца, но и правых отделов. Наиболее выражено ремоделирование сердца было у больных сахарным диабетом 2 типа с длительной инсулинотерапией.

Далее был проведен корреляционный анализ структурно-функциональных показателей сердца по группам. По сравнению с больными, получавшими сахароснижающую терапию менее 10 лет, у пациентов с длительным стажем сахароснижающей терапии было выявлено значительно меньше взаимосвязей. При этом в группе, получавшей ПССП более 10 лет, были установлены связи структурных показателей сердца преимущественно с параметрами липидного спектра: **ХС ЛП-ВП с ТЗС ЛЖ** ($r = - 0,57, p = 0,0001$), **ММЛЖ** ($r = - 0,76, p = 0,0001$), **ПП** ($r = - 0,48, p = 0,004$). **ХС ЛП-НП с ОТС** ($r = 0,48, p = 0,003$). Также была установлена взаимосвязь между **ОТС** и **ГН** ($r = 0,62, p = 0,0001$). В группе, получавшей комбинированную сахароснижающую терапию более 10 лет, была установлена связь между величиной **ЛП** и уровнем **ТГ** ($r = 0,48, p = 0,001$). Кроме того были связи структурных показателей сердца с параметрами микроциркуляции: **ЛП** с **СУРВ** ($r = - 0,49, p = 0,001$); **ПЗРПЖ** с **ИИК** ($r = - 0,52, p = 0,0001$). В группе, получавшей инсулинотерапию более 10 лет, была установлена взаимосвязь между **ОТС** и уровнем **ИРИ** ($r = 0,49, p = 0,001$).

Учитывая скудные данные корреляционного анализа, в группах, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет, дополнительно был проведен регрессионный анализ по уточнению факторов, которые могли оказывать влияние на формирование изменений со стороны структурно-функциональных показателей сердца (Табл. 27).

Регрессионный анализ показал, что наибольшее количество факторов, которые могли оказывать влияние на сердечное ремоделирование у больных сахарным диабетом 2 типа, получавшим сахароснижающую терапию более 10 лет, было в группах, получавших ПССП и комбинированную терапию. В группе, получавшей ПССП более 10 лет, под влиянием метаболических факторов находились как левые отделы (**ЛП** - **ТГ**, $p = 0,0001$; **ТМП** - **ГН**, $p = 0,009$; **ТЗС ЛЖ** – **ХС ЛП-ВП**, $p = 0,002$; **ММЛЖ** – **ХС ЛП-ВП**, $p = 0,0001$; **ОТС** - **НбА1с**, $p = 0,003$), так и правые отделы сердца (**ПП** – **ХС ЛП-ВП**, $p = 0,0001$; **ИАВ**, $p = 0,002$; **СЭБ** $p = 0,004$; **ПЗР ПЖ** - **ИРИ**, $p = 0,002$).

Таблица 27

Факторы, влияющие на структурно-функциональные показатели сердца в группах больных сахарным диабетом 2 типа, получавшим различную сахароснижающую терапию более 10 лет

Показатель	Группа ПССП	Группа ПССП+И	Группа И
ЛП	ТГ, p = 0,0001	СУРВ, p = 0,0001 ГН, p = 0,0001	#
ТМП	ГН, p = 0,009	ХС ЛП-ВП, p=0,002	#
ТЗСЛЖ	ХС ЛП-ВП, p=0,002	ОИИ, p = 0,002 ГН, p = 0,005	#
ММЛЖ	ХС ЛП-ВП, p=0,0001	ТГ, p = 0,005 С-пептид, p=0,009	ХС ЛП-НП, p=0,001
ОТС	НьА1с, p = 0,003	#	ИРИ, p = 0,001
ПП	ХС ЛП-ВП, p=0,0001 ИАВ, p = 0,002 СЭБ p = 0,004	ИРВ, p = 0,0001 СУРВ, p = 0,005	ОИИ, p = 0,003
ПЗРПЖ	ИРИ, p = 0,002	ИИК, p = 0,0001	ХС ЛП-ВП, p=0,003
ТППЖ	#	С-пептид, p=0,0001	СЭБ, p = 0,0001 ИИК, p = 0,004

Примечание: # - достоверного влияния не выявлено

При этом наиболее выраженное влияние наблюдалось со стороны параметров липидного спектра. В группе, получавшей комбинированную терапию более 10 лет, наряду с влиянием метаболических параметров (**ЛП** - ГН, p = 0,0001; **ТМП** – ХС ЛП-ВП, p = 0,002; **ТЗС ЛЖ** - ГН, p = 0,005; **ММЛЖ** - ТГ, p = 0,005; С-пептид, p = 0,009; **ТП ПЖ** - С-пептид, p = 0,0001), большое значение приобретало влияние на левые и правые отделы сердца показателей, характеризующих микроциркуляцию (**ЛП** - СУРВ, p = 0,0001; **ТЗСЛЖ** - ОИИ, p = 0,002; **ПП** - ИРВ, p = 0,0001; СУРВ, p = 0,005; **ПЗРПЖ** - ИИК, p = 0,0001). В группе, получавшей инсулинотерапию более 10 лет, факторов, влияющих на сердечное ремоделирование было меньше всего и они носили разнообразный характер, без выраженного преобладания со стороны отдельных параметров (**ММЛЖ** – ХС ЛП-НП, p = 0,001; **ОТС** - ИРИ, p = 0,001; **ПП**

- ОИИ, $p = 0,003$; ПЗР ПЖ – ХС ЛП-ВП, $p = 0,003$; ТП ПЖ - СЭБ, $p = 0,0001$; ИИК, $p = 0,004$).

Проведенное исследование со всей очевидностью показало, что степень выраженности сердечного ремоделирования, независимо от характера сахароснижающей терапии, находилась в прямой зависимости от степени декомпенсации сахарного диабета, его микроциркуляторных нарушений. В связи с этим возникает один из важнейших вопросов в лечении сахарного диабета 2 типа: какому виду сахароснижающей терапии следует отдавать предпочтение, каковы оптимальные сроки лечения тем или иным сахароснижающим препаратом? Для ответа на этот вопрос было проведено сравнение групп между собой.

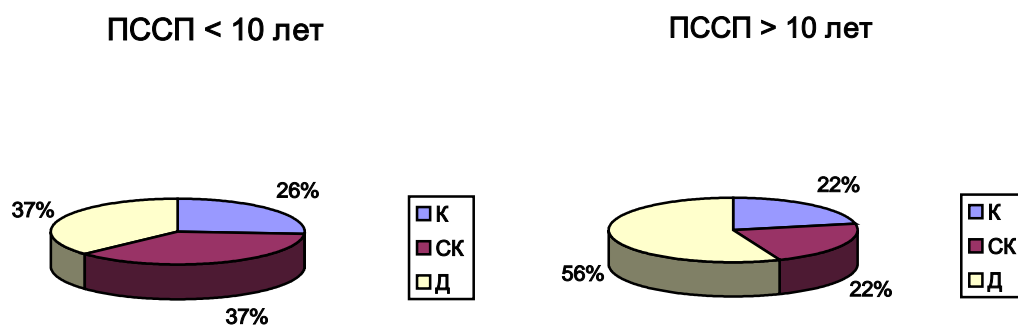


Рисунок 17. Соотношение степени компенсации в группах больных, получавших ПССП.

На Рисунке 17 показаны соотношение степени компенсации в группах больных, получавших ПССП. Оказалось, что в состоянии компенсации при лечении менее 10 лет находилось 26% против 22% в группе, где терапия ПССП проводилась более 10 лет. При этом, в состоянии субкомпенсации в группе лечение менее 10 лет находилось 37% больных против 22% в группе терапии ПССП более 10 лет, и в состоянии декомпенсации в группе терапии ПССП менее 10 лет было 37% против 56%. Таким образом, изначально те-

рапия ПССП дала неплохие результаты, так как 63% находилось в состоянии компенсации и субкомпенсации, но по мере увеличения длительности применения ПССП, % удовлетворительно компенсированных больных уменьшался и более 50% больных, а именно 56%, находились в состоянии декомпенсации.

Дальнейшее сравнение групп, получавших ПССП, показало, что группы различались между собой по уровню С-пептида – $3,04 \pm 1,0$ нг/мл против $2,11 \pm 1,0$ нг/мл ($p = 0,001$); ИРИ – $22,73 \pm 9,5$ мМЕ/л против $16,66 \pm 7,0$ мМЕ/л ($p = 0,006$); HbA1c – $8,38 \pm 1,8$ % против $9,38 \pm 2,4$ % ($p = 0,04$); ГН – $8,56 \pm 2,3$ ммоль/л против $9,54 \pm 2,7$ ммоль/л ($p = 0,04$); СЭБ – $0,14 \pm 0,09$ г/сут против $0,19 \pm 0,07$ г/сут ($p = 0,01$). Сравнение по основным биохимическим параметрам показало, что при длительной терапии ПССП, несмотря на удовлетворительные показатели С-пептида, наблюдалось существенное ухудшение компенсации углеводного обмена. При этом были получены различия по структурно-функциональным показателям сердца, в частности по ФВ – $64,26 \pm 6,7$ % против $60,78 \pm 8,0$ % ($p = 0,01$); ММЛЖ – $177,56 \pm 13,4$ г против $195,63 \pm 34,86$ г ($p = 0,01$), а также по некоторым параметрам микроциркуляции: ИИК – $0,0025 \pm 0,0001$ мм/сек. против $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. ($p = 0,009$); ИРВ – $295,27 \pm 29,6$ мкм против $306,37 \pm 27,7$ мкм ($p = 0,03$). При этом было отмечено достоверное нарастание КВР с $36,87 \pm 5,6$ % до $39,69 \pm 4,6$ % ($p = 0,02$). Сравнение групп, получавших ПССП меньше и больше 10 лет, показало, что длительная терапия ПССП постепенно снижала эффективный контроль над гликемией, что сопровождалось усилением сердечно-сосудистого ремоделирования.

На Рисунке 18 показано соотношение компенсации в группах больных, получавших комбинированную терапию (ППСП + И).

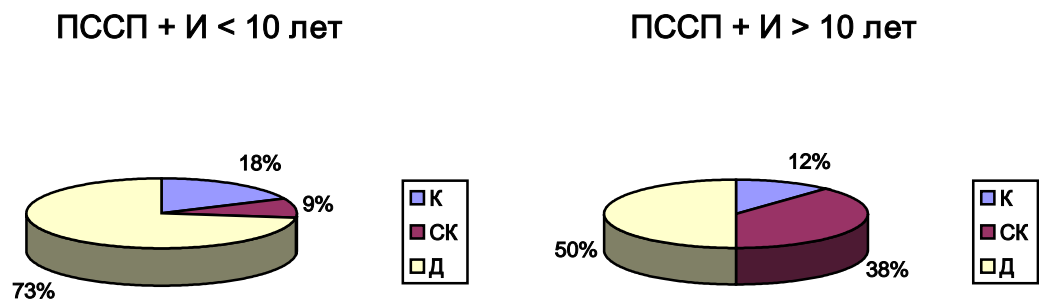


Рис. 18. Соотношение компенсации в группах больных, получавших комбинированную терапию (ПССП + И)

Установлено, что при таком варианте сахароснижающей терапии % компенсированных больных был меньше, чем при назначении ПССП – 18% в группе комбинированной терапии менее 10 лет и 12% в группе комбинированной терапии более 10 лет. В состоянии субкомпенсации находилось всего 9% больных, получавших комбинированную терапию против 38%, получавших комбинированную терапию более 10 лет, а в состоянии декомпенсации было 73% больных в группе комбинированной терапии менее 10 лет и 50% в группе комбинированной терапии более 10 лет.

Группы больных сахарным диабетом 2 типа, получавшие комбинированную сахароснижающую терапию различались между собой по уровню ИРИ - $15,50 \pm 5,1$ мМЕ/л против $19,65 \pm 5,0$ мМЕ/л ($p = 0,009$); HbA1c – $9,70 \pm 1,9$ % против $9,00 \pm 1,4$ % ($p = 0,03$); СЭБ – $0,16 \pm 0,08$ г/сут против $0,28 \pm 0,1$ г/сут ($p = 0,0001$). При этом различия по структурно-функциональным показателям сердца были небольшие и касались ЛП – $3,73 \pm 0,2$ см против $3,97 \pm 0,2$ см ($p = 0,000$); ПП – $3,41 \pm 0,1$ см против $3,60 \pm 0,3$ см ($p = 0,000$) и ФВ – $61,88 \pm 6,9$ % против $57,29 \pm 6,2$ % ($p = 0,007$). Значительно больше, по сравнению с группами, получавшими ПССП, были различия по показателям микроциркуляции: ИАВ $1,23 \pm 0,05$ у.е. против $1,26 \pm 0,06$ у.е. ($p = 0,01$); ИИК – $0,0025 \pm 0,0001$ мм/сек. против $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. ($p = 0,008$); ИРВ – $285,62 \pm 56,3$ мкм против $312,66$

$\pm 28,0$ мкм ($p = 0,004$); СУРВ – $73,35 \pm 0,01^\circ$ против $73,34 \pm 0,01^\circ$ ($p = 0,003$). При этом степень КВР в группах была примерно одинаковой.

На рисунке 19 показано соотношение компенсации в группах больных сахарным диабетом 2 типа, получавших монотерапию инсулином. Было установлено, что при терапии И менее 10 лет в состоянии компенсации находилось только 10% больных против 16% в группе, получавшей И более 10 лет. По уровню субкомпенсации группы практически не различались между собой: 13% против 14%, % декомпенсированных больных был выше в группе, получавшей И менее 10 лет 77% против 70%.

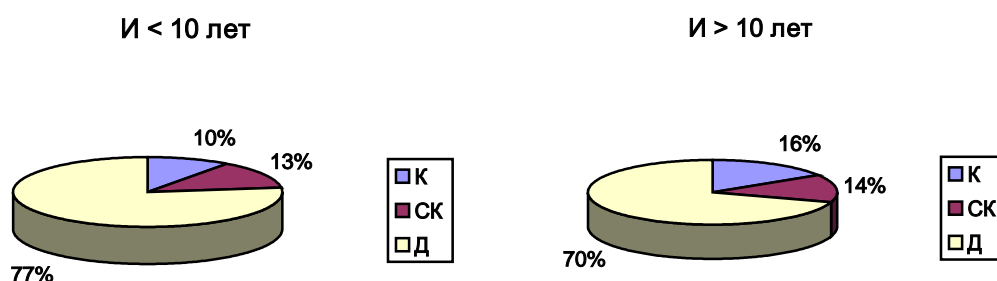


Рис. 19. Соотношение компенсации в группах больных сахарным диабетом 2 типа, получавших монотерапию инсулином.

В связи с тем, что обе группы, получавшие инсулинотерапию, были преимущественно в состоянии декомпенсации, различия между ними были небольшими и касались: ИМТ – $28,91 \pm 2,4$ кг/м² против $31,34 \pm 2,5$ кг/м² ($p = 0,001$); ИРИ – $14,48 \pm 4,6$ мМЕ/л против $18,35 \pm 9,8$ мМЕ/л ($p = 0,04$); СЭБ – $0,17 \pm 0,08$ г/сут против $0,31 \pm 0,1$ г/сут ($p = 0,000$). Со стороны структурно-функциональных показателей сердца различия были по ЛП – $3,74 \pm 0,2$ см против $3,95 \pm 0,2$ см ($p = 0,001$); ПЗР ПЖ – $0,52 \pm 0,06$ см против $0,54 \pm 0,06$ см ($p = 0,01$). По показателям микроциркуляции группы отличались по следующим показателям: ИАВ – $1,21 \pm 0,07$ у.е. против $1,29 \pm 0,07$ у.е. ($p = 0,005$); ОИИ – $0,155 \pm 0,02$ у.е. против $0,176 \pm 0,01$ у.е. ($p = 0,001$); ИИК – $0,0025 \pm 0,00008$ мм/сек. против $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. ($p = 0,04$).

Проведенное исследование показало, что самая неблагоприятная ситуация как по метаболическим параметрам, так и по структурно-функциональным показателям сердца выявилась в группах у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших инсулином в комбинации с ПССП или в виде монотерапии. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, были проанализированы клинические исходы у 496 больных сахарным диабетом 2 типа, из которых 168 получали инсулин, а 328 больных получали метформин и/или препараты сульфонилмочевины. В группе, получавшей инсулин, было получено достоверное повышение риска общей и сердечнососудистой смертности [149]. Также эффект инсулинотерапии был оценен в другом исследовании. Анализ полученных данных показал существование негативного влияния инсулинотерапии на риск общей и сердечнососудистой смертности по сравнению с больными, которые не получали инсулин. Однако непосредственного сравнения влияния ПССП и инсулина на прогноз по КВР сделано не было [226]. Предполагается, что снижение чувствительности к инсулину, опосредованное его экзогенным поступлением, может негативно сказываться на уровне физической работоспособности и систолической функции ЛЖ [114].

Значительно более благоприятная картина получилась в группах, получавших ПССП. Существуют веские основания предполагать, что у метформина имеется наряду с сахароснижающим эффектом дополнительное позитивное влияние на клинические исходы у больных сахарным диабетом 2 типа. Это обусловлено такими качествами метформина, как способность к снижению уровня ОХ и ЛП-НП, концентрации СРБ, индекса НОМА-IR [53, 70]. Результаты проведенных ретроспективных наблюдений, посвященных этому вопросу, свидетельствуют о том, что применение метформина по сравнению с другими ПССП и инсулином не сопровождается повышением РЛИ у больных сахарным диабетом 2 типа и дисфункцией ЛЖ [168]. В исследовании ADOPT, проведенном при участии 4360 больных сахарным

диабетом 2 типа на протяжении 4 лет, не было установлено преимуществ в снижении КВР при применении метформина и розиглитазона, тогда как использование глибенкламида способствовало наиболее выраженному снижению частоты сердечнососудистых событий, включая ХСН [27]. Таким образом, метформин относится в настоящее время к наиболее безопасным препаратам, не влияющим на прогноз по ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа [251].

В группах обследованных больных сахарным диабетом 2 типа, основными пероральными сахароснижающими препаратами, наряду с метформином, была группа сульфонилмочевины (глибенкламид). В свое время были проведены два специально спланированных исследования, целью которых было изучение влияния препаратов сульфонилмочевины на КВР у больных сахарным диабетом. В одном из них в качестве сравнения был метформин [81], а в другом – плацебо [270]. Анализ полученных результатов показал, что препараты сульфонилмочевины уступают метформину по способности снижения КВР и по сравнению с плацебо могут увеличивать риск сердечнососудистых событий и смертность у больных сахарным диабетом 2 типа. С другой стороны, некоторые исследователи считают, что подобный эффект может иметь дозозависимый характер [263], а проведенный мета-анализ не подтверждает способность препаратов сульфонилмочевины к повышению КВР [22].

Таким образом, в настоящее время отсутствует четкая, научно обоснованная концепция сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. Ограниченность данных доказательной медицины привела к серьезной дискуссии о целесообразности применения инсулина. С другой стороны, научный поиск привел к подтверждению мнения о достаточно высокой эффективности и безопасности ряда препаратов, таких как метформин и препараты сульфонилмочевины. Очевидно, что недостаточность научных данных по этому вопросу и появление новых групп препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа диктует необходимость продолжения клинических исследований в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной практической медицине постулируется концепция ассоциированности множества факторов риска, как возможных причин развития, прогрессирования мультифакторных заболеваний, к которым, в частности, относится сахарный диабет 2 типа. Нарастающая распространенность этого заболевания, высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при нем определяют комплексный подход к лечению этого заболевания. Эффективное управление сахарным диабетом 2 типа включает в себя не только компенсацию углеводного обмена, но и воздействие на факторы риска сердечно-сосудистой патологии. Длительное изучение проблемы поражения сердца показало, что не всегда сахарный диабет 2 типа сопровождается прогрессирующей стенокардией с последующим развитием фатального или нефатального инфаркта миокарда. Нередко при сахарном диабете 2 типа постепенно формируется ХСН, которая постепенно нарастая, также может приводить к летальному исходу. В ряде случаев острая сердечная смерть фиксировалась при отсутствии выраженных изменений коронарных артерий и непосредственно миокарда – при преобладании кардиальной автономной нейропатии. Таким образом, оценка состояния сердца при сахарном диабете 2 типа, с позиций его некоронарогенного поражения за счет диабетической кардиомиопатии, имеет важное значение для выработки лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение летальности среди этой категории больных.

Для выявления аспектов диабетической кардиомиопатии при сахарном диабете 2 типа, проведено обследование 385 пациентов. Средний возраст больных составил $51,69 \pm 3,3$ года. Было обследовано 105 мужчин (45%) и 128 женщин (55%).

Известно, что при сахарном диабете 2 типа к факторам, способствующим поражению сердца относятся ожирение, курение, гиподинамия и арте-

риальная гипертензия. В сочетании с неблагоприятной наследственностью по сахарному диабету другие факторы риска создают предпосылки для нарушения гомеостаза организма. В группе больных сахарным диабетом 2 типа, вошедших в исследование, отягощенная по диабету наследственность была выявлена у 78 человек (33,4%). По факторам риска было следующее распределение: гиподинамию отмечали 95 человек (40,7%), курение – 107 человек (45,9%). Избыточная масса тела была у 88 человек (37,7%), а ожирение у 145 человек (62,3%). У 182 человек (78,1%) была выявлена артериальная гипертензия, из них у 42 человек (23,2%) была АГ I степени, 127 человек (69,7%) имели АГ II степени и у 13 человек (7,1%) была АГ III степени, при этом только 67 человек (28,7%) имели регулярный прием гипотензивных препаратов. Гиполипидемические средства нерегулярно принимали только 59 человек (25,3%).

Сахароснижающая терапия проводилась у всех больных, вошедших в группу исследования. При этом пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали 84 человека (36%), преимущественно это были метформин, глибенкламид или их комбинация. Комбинированную сахароснижающую терапию (ПССП + инсулин продленного действия) получали 75 человек (32,2%). Инсулинотерапию (инсулин короткого + инсулин продленного действия) получали 74 человека (31,8%).

Все больные сахарным диабетом 2 типа, проходившие обследование, имели среднюю степень тяжести заболевания. При обследовании были выявлены следующие осложнения сахарного диабета: диабетическая сенсомоторная полинейропатия легкой степени у 17 человек (7,3%), умеренной степени у 182 (78,1%) и выраженной степени у 34 человек (14,6%); диабетическая ангиопатия сетчатки у 53 человек (22,7%), непролиферативная ретинопатия у 202 человек (86,7%), препролиферативная ретинопатия у 22 человек (9,4%). Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии была у 155 человек (66,5%), в стадии протеинурии у 54 человек (23,2%).

Из основной группы больных сахарным диабетом 2 типа, в ходе предварительного обследования, были исключены лица с выявленными клиническими проявлениями ИБС, перенесенным инфарктом миокарда.

Для выявления механизмов, которые могут участвовать в формировании диабетической кардиомиопатии, было проведено исследование основных биохимических и гормональных параметров, характеризующих метаболизм при сахарном диабете 2 типа. У больных, которые вошли в данное исследование, была различная степень компенсации углеводного обмена, но при этом практически все больные показали наличие типичной для сахарного диабета 2 типа дислипидемии, которая имела наиболее выраженные проявления при декомпенсации углеводного обмена. С одной стороны, проявления дислипидемии при удовлетворительных показателях HbA1c могло быть обусловлено тем, что в настоящее время степень компенсации углеводного обмена можно определить по уровню HbA1c только за предшествующие три месяца, а с другой стороны, обследованные больные не имели в анамнезе системной гиполипидемической терапии. Кроме того, у больных, имевших небольшую длительность сахарного диабета 2 типа и получавших ПССП, наблюдалась умеренно выраженная гиперинсулинемия. Таким образом, в условиях гипергликемии (преходящей или постоянной) и гиперинсулинемии, наличие дислипидемии, особенно за счет фракции ТГ, приобретало важное патогенетическое значение. Сочетание гипергликемии, гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии способствовало смещению в сердце метаболизма от углеводного к липидному, что могло послужить поводом для аккумуляции липидов в кардиомиоцитах. Такое состояние описано как феномен липотоксичности, при котором запускается образование перекисей, апоптоз кардиомиоцитов и нарушение сократительной способности миокарда [41, 204].

Метаболические нарушения, длящиеся годами, приводят к хроническому повреждению миокарда. Уже при небольшой длительности сахарного диабета 2 типа, было выявлено достоверное увеличение размеров ЛП $3,71 \pm$

0,2 см против $3,43 \pm 0,1$ см в контроле ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$), ТМП - $1,11 \pm 0,1$ см против $0,90 \pm 0,09$ ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$), ТЗС ЛЖ - $1,04 \pm 0,1$ см против $0,94 \pm 0,07$ ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,003$). Индекс ОТС был $0,44 \pm 0,03$ см против $0,36 \pm 0,03$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$). По сравнению с контролем были увеличены размеры правых отделов сердца: ПП - $3,39 \pm 0,2$ см против $3,22 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,005$); ПЗР ПЖ - $2,35 \pm 0,2$ см против $1,93 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$) и ТП ПЖ - $0,52 \pm 0,06$ см против $0,37 \pm 0,04$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$). Кроме того, у больных диабетом был существенно снижен индекс ИОМ $0,58 \pm 0,08$ мл/г против $0,78 \pm 0,1$ мл/г в контроле ($p_{\text{СД}<10\text{-к}}=0,0001$).

Группа больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания более 10 лет показала еще более выраженные структурно-функциональные изменения сердца по сравнению с контрольной группой: ЛП было $3,84 \pm 0,3$ см против $3,43 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$); ТМП - $1,12 \pm 0,1$ см против $0,90 \pm 0,09$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$); ТЗС ЛЖ - $1,07 \pm 0,1$ см против $0,94 \pm 0,07$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$). Было отмечено увеличение ММЛЖ по сравнению с контролем: $201,16 \pm 41,1$ г против $155,56 \pm 31,3$ г ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$), при этом индекс ОТС был $0,43 \pm 0,03$ см против $0,36 \pm 0,03$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$). При этом была выявлена тенденция к снижению ФВ по сравнению с контрольной группой: $59,97 \pm 7,5$ % против $62,05 \pm 7,5$ % ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,01$). Также как и в группе с длительностью сахарного диабета менее 10 лет, были получены различия по правым отделам сердца по сравнению с контрольной группой. ПП - $3,51 \pm 0,3$ см против $3,22 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,001$); ПЗР ПЖ - $2,37 \pm 0,3$ см против $1,93 \pm 0,1$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$); ТП ПЖ $0,52 \pm 0,06$ см против $0,37 \pm 0,04$ см ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$). В этой группе больных также оказался существенно снижен индекс ИОМ - $0,58 \pm 0,08$ мл/г против $0,78 \pm 0,1$ мл/г ($p_{\text{СД}>10\text{-к}}=0,0001$).

Между собой группы больных сахарным диабетом 2 типа имели умеренные различия по структурно-функциональным показателям сердца, и они касались величины ЛП - $3,71 \pm 0,2$ см против $3,84 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} =$

0,01); ПП - $3,39 \pm 0,2$ см против $3,51 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,03$). В группе с длительностью заболевания менее 10 лет были несколько меньше КДР - $4,83 \pm 0,3$ см против $4,95 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,03$) и КСР - $3,02 \pm 0,4$ см против $3,19 \pm 0,3$ см ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,003$). При этом КДО был также несколько ниже - $109,90 \pm 19,5$ мл против $116,76 \pm 19,8$ мл ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,02$). Кроме того, было отмечено, что у больных с длительностью диабета более 10 лет был более низкий показатель ФВ - $59,97 \pm 7,5$ % против $62,90 \pm 6,9$ % ($p_{\text{СД}<10\text{-СД}>10} = 0,001$).

Проведенный сравнительный анализ показал, что у больных сахарным диабетом 2 типа было существенное изменение диастолической функции по сравнению с контрольной группой. Было установлено значительное удлинение IVRT LV: $0,10 \pm 0,002$ сек. и $0,11 \pm 0,002$ сек. - в группах сахарного диабета 2 типа против $0,07 \pm 0,001$ сек. в контроле ($p_{\text{СД}<10\text{-К}}=0,0001$; $p_{\text{СД}>10\text{-К}}=0,0001$). У больных диабетом в обеих группах было установлено увеличение трансмитрального пика А - $0,59 \pm 0,1$ м/сек. и $0,60 \pm 0,1$ м/сек. против $0,45 \pm 0,05$ м/сек. в контрольной группе ($p_{\text{СД}<10\text{-К}}=0,0001$; $p_{\text{СД}>10\text{-К}}=0,0001$), что привело к достоверному снижению отношения Е/А - $1,20 \pm 0,4$ и $1,19 \pm 0,3$ против $1,56 \pm 0,09$ ($p_{\text{СД}<10\text{-К}}=0,001$; $p_{\text{СД}>10\text{-К}} = 0,0001$). Кроме того, в группе сахарного диабета, длительностью заболевания более 10 лет, было отмечено увеличение DT до $0,22 \pm 0,003$ сек. против $0,18 \pm 0,006$ сек. в контрольной группе ($p_{\text{СД}>10\text{-К}}=0,01$).

Сравнение структурно-функциональных показателей сердца показало, что при сахарном диабете происходит ремоделирование не только левых отделов сердца, но и правых отделов и, что важно, выявляются эти изменения даже при относительно небольшой длительности заболевания. При более длительном течении сахарного диабета отмечено усиление ремоделирования сердца, что сопровождалось тенденцией к снижению ФВ. На основании выявленных при Эхо-КГ исследовании изменений миокарда, мы предположили, что ремоделирование правых и левых отделов сердца обусловлены

нарушенным метаболизмом миокарда вследствие метаболической нестабильности углеводного и липидного обмена. Изменение структуры сердечного коллагена и эластина за счет процессов гликозилирования, приводит к накоплению их, что является одной из причин миокардиальной гипертрофии и нарушения процессов релаксации [63]. Это является одним из объяснений, обнаруженных при проведении Эхо-КГ признаков ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. Вопрос ремоделирования правых отделов сердца один из самых обсуждаемых, поскольку выявленные при проведении Эхо-КГ изменения не укладываются в классическую картину сердечной дисфункции. В связи с тем, что кардиомиопатия при сахарном диабете 2 типа является следствием нарушенного метаболизма, морфофункциональные изменения развиваются как в левом, так и в правом желудочке. Это связано с системной инсулиновой чувствительностью и уменьшением инсулин-стимулированной утилизации глюкозы в обоих желудочках [92].

Для более детального изучения этого предположения, был проведен сравнительный анализ состояния структурно-функциональных показателей сердца у больных с различной длительностью заболевания и степенью компенсации углеводного обмена. При сравнении структурно-функциональных показателей сердца у больных с различной степенью компенсации углеводного обмена при длительности заболевания диабетом менее 10 лет, было установлено, что признаки ремоделирования сердца выявлялись во всех подгруппах. При этом по ряду показателей (ЛП, ТМП, ТЗС ЛЖ, УО, ФВ, ОТС, ТП ПЖ, ИОМ, IVRTL_V и DT LV) достоверных различий между подгруппами выявлено не было. Одновременно с этим, в подгруппе декомпенсированного по углеводному обмену диабета были выявлены более выраженные изменения со стороны левых отделов сердца, в частности по ММЛЖ $201,59 \pm 30,9$ г против $173,47 \pm 40,2$ г в группе компенсированного диабета и $183,24 \pm 43,2$ г в группе субкомпенсированного диабета ($p_{д-к} < 10 = 0,04$; $p_{д-ск} < 10 =$

0,02), хотя все подгруппы были сопоставимы по возрасту, гемодинамическим показателям и ИМТ. При этом проведенный анализ корреляционных связей показал, что в группе компенсированного по углеводному обмену сахарного диабета была взаимосвязь структурных показателей правых и левых отделов сердца с параметрами липидного спектра, которые характеризовали дислипидемию: ЛП с ОХС $r = 0,77$ ($p = 0,0001$); ХС ЛП-НП $r = 0,65$ ($p = 0,001$); ТЗСЛЖ с ХС ЛП-ВП $r = -0,58$ ($p = 0,009$), ТП ПЖ ОХС $r = 0,66$ ($p = 0,001$). Также были установлены взаимосвязи с СЭБ: ЛП $r = 0,51$ ($p = 0,01$), ТП ПЖ $r = 0,61$ ($p = 0,004$). В группе субкомпенсированного сахарного диабета отчетливо прослеживалась тенденция преобладания взаимосвязей структурных показателей сердца с параметрами углеводного обмена: HbA1c с ЛП $r = 0,52$ ($p = 0,009$); с ТМП $r = 0,52$ ($p = 0,009$); с ТЗС ЛЖ $r = 0,42$ ($p = 0,04$); с ОТС $r = 0,65$ ($p = 0,0001$). ГН с ММЛЖ $r = 0,57$ ($p = 0,002$); с ОТС $r = 0,41$ ($p = 0,04$). В группе декомпенсированного сахарного диабета взаимосвязей структурных показателей сердца было выявлено мало и они касались только параметров микроциркуляции: ЛП с ИРВ $r = 0,49$ ($p = 0,0001$); СУРВ $r = -0,42$ ($p = 0,0001$).

При проведении сравнения структурно-функциональных показателей сердца в группах с различной степенью компенсации между собой достоверных различий между ними было получено меньше, чем в группах с длительностью диабета менее 10 лет. Вероятно, это обусловлено тем, что при длительно протекающем сахарном диабете значительно повышается вероятность периодов метаболической нестабильности. При этом наиболее выраженные отличия были получены в группе декомпенсированного диабета. Достоверно группы различались по величине ЛП: $3,78 \pm 0,3$ см в группе компенсированного диабета и $3,78 \pm 0,4$ см в группе субкомпенсированного диабета против $3,92 \pm 0,3$ см в группе декомпенсированного диабета ($p_{К-Д > 10} = 0,03$); по ФВ: $65,56 \pm 5,7\%$, $65,57 \pm 5,5\%$ против $58,50 \pm 4,7\%$ у больных с декомпенсированным диабетом ($p_{К-Д > 10} = 0,002$, $p_{СК-Д > 10} = 0,005$). Корреляционный анализ

показал что, несмотря на достижение компенсации углеводного обмена на текущий момент, в этой группе сохранялись связи структурных показателей правых отделов сердца с параметрами углеводного (ТП ПЖ с HbA1c $r = 0,72$; $p = 0,0001$; ГН $r = 0,57$; $p = 0,008$) и липидного обмена (ПРЗ ПЖ с ТГ $r = 0,62$; $p = 0,003$).

При субкомпенсации углеводного обмена связи структурных показателей сердца касались преимущественно липидного обмена, особенно гипертриглицеридемии: ТМП с ТГ $r = 0,62$ ($p = 0,0001$); ТЗС ЛЖ ТГ $r = 0,50$ ($p = 0,004$); ПЗР ПЖ с ХС ЛП-ВП $r = - 0,63$ ($p = 0,0001$); ТГ $r = 0,59$ ($p = 0,0001$), а также усиленной экскреции белка с мочой: ТП ПЖ с СЭБ $r = 0,63$ ($p = 0,0001$). При декомпенсации диабета значимых корреляционных взаимосвязей в обследованной группе не было выявлено.

При анализе корреляционных взаимосвязей структурно-функциональных показателей сердца в группах с различной степенью компенсации по углеводному обмену были выявлены следующие особенности. Во-первых, только в группе компенсированного диабета имелись взаимосвязи правых и левых отделов сердца с метаболическими, гормональными показателями и параметрами микроциркуляции. Во-вторых, по мере нарастания декомпенсации диабета по углеводному обмену, количество взаимосвязей постепенно уменьшалось. В-третьих, именно в состоянии компенсации по углеводному обмену, взаимосвязи структурно-функциональных показателей правых и левых отделов сердца с измененными показателями липидного спектра [23], усиленной СЭБ, а также связь с ИРИ и С-пептидом, параметрами нарушенной микроциркуляции, могут объяснить сохранение сердечного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа компенсированных по углеводному обмену. Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных сахарным диабетом 2 типа были выявлены признаки ремоделирования правых и левых отделов сердца, диастолической дисфункции, которые приобретали более выраженный характер при увеличении длительно-

сти заболевания, а также при декомпенсации диабета. Специфичность этого ремоделирования была подтверждена данными корреляционного и регрессионного анализа. Результаты исследования показали наличие диабетической кардиомиопатии, формирование которой происходит вследствие метаболических нарушений, характерных для сахарного диабета 2 типа. Учитывая патогенетическую неоднозначность сахарного диабета 2 типа, у нас возникло предположение о таком же многогранном механизме развития диабетической кардиомиопатии. Наряду с достаточно хорошо изученными метаболическими факторами, участвующими в формировании поражения миокарда у больных диабетом, мы предположили, что в формировании поражения миокарда принимают участие другие механизмы, в частности иммунные.

Пока недостаточно изученным остается вопрос о роли клеточного иммунитета в развитии осложнений при сахарном диабете 2 типа, особенно поражения миокарда. Для уточнения состояния иммунной системы и ее роли в формировании структурно-функциональных изменений в сердце было проведено обследование 89 больных сахарным диабетом 2 типа с различной степенью компенсации болезни и 20 человек, составивших контрольную группу. При проведении настоящего исследования, у больных сахарным диабетом 2 типа с декомпенсацией углеводного обмена, были выявлены изменения в продукции Т-лимфоцитами цитокинов CD3+/IL2+, CD3+/IFN γ + и CD3+/TNF α в виде значительного их повышения. Согласно имеющимся литературным данным, при участии IL2 происходит селективная деструкция β -клеток при сахарном диабете [130], что может иметь большое значение в патогенезе болезни. Во-первых, это снижает секреторный потенциал β -клеток с формированием вторичной инсулинопотребности. Во-вторых, это может объяснять постепенное снижение эффективности основных ПССП, сахароснижающий эффект которых опосредован через стимуляцию β -клеток.

Проведенный корреляционный анализ у больных с декомпенсацией углеводного обмена, показал наличие взаимосвязей между структурными па-

раметрами сердца и CD3+/TNF α + и CD3+/IFN γ +. Известно, что гипергликемия может стимулировать усиленный синтез TNF α , вовлекая этот цитокин в каскад оксидативного стресса, участвующего в поражении миокарда при сахарном диабете 2 типа [45]. Кроме того, наряду с участием в развитии апоптоза кардиомиоцитов, TNF α способен вызывать интерстициальную воспалительную инфильтрацию [243].

Хроническое субклиническое воспаление, характеризующееся усиленным образованием провоспалительных цитокинов и СРБ, может способствовать формированию сердечной дисфункции при сахарном диабете 2 типа [45]. Эти данные подтверждаются результатами регрессионного анализа, проведенного в нашем исследовании, который показал, что на формирование структурных изменений в сердце у больных с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа оказывают влияние такие факторы, как CD3+/ TNF α +, CD3+/IFN γ + и СРБ.

Проведенное исследование показало, что при сахарном диабете 2 типа состояние иммунной системы в значительной мере сильно определяется степенью компенсации по диабету. В условиях компенсированного и субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа иммунные показатели находились в пределах нормативных значений или даже оказались ниже их, как, в частности, это было выявлено в отношении провоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами.

При этом корреляционный и регрессионный анализ выявили, что отдельные показатели провоспалительного звена клеточного иммунитета могут быть связаны с изменениями структурно-функциональных показателей сердца. Кроме того, безусловно, значимую роль иммунные показатели приобрели в группе декомпенсированного диабета, когда наблюдалось резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов, которое играло важную роль в формировании структурно-функциональных изменений сердца.

В отношении СРБ ультра, как маркера хронического воспалительного процесса и возможных сердечнососудистых осложнений, можно отметить, что уровень его был достоверно выше во всех группах больных сахарным диабетом 2 типа, подтверждая у них высокую степень КВР. Но при этом, корреляционный и регрессионный анализ показали, что значение для структурно-функциональных показателей сердца СРБ ультра приобретал только при уровне более 10, что наблюдалось в группе декомпенсированного сахарного диабета 2 типа, что согласуется с данными других авторов [62, 135].

Поражение миокарда при сахарном диабете 2 типа обусловлено тесным переплетением метаболических и иммунных нарушений, но наряду с этим, имеются дополнительные аспекты поражения сердца за счет характерных для диабета осложнений. В первую очередь к ним относится поражение микроциркуляторного русла за счет диабетической микроангиопатии.

Сравнение показателей микроциркуляции в группах больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания менее и более 10 лет показало, что обе группы достоверно отличались от контрольной группы по всем исследованным параметрам микроциркуляции, отражающим как структуру, так и функциональные способности микроциркуляторного русла. Индекс соотношения артериолы к венуле (ИАВ): $1,22 \pm 0,7$ у.е. и $1,27 \pm 0,07$ у.е. против $1,16 \pm 0,04$ у.е. в контрольной группе ($p_{СД < 10-к} = 0,001$; $p_{СД > 10-к} = 0,001$). Общий индекс извитости (ОИИ): $0,156 \pm 0,02$ у.е. и $0,171 \pm 0,02$ у.е. против $0,141 \pm 0,01$ у.е. в контрольной группе ($p_{СД < 10-к} = 0,003$; $p_{СД > 10-к} = 0,0001$). Индекс интенсивности кровотока (ИИК): $0,0025 \pm 0,00001$ мм/сек. и $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. против $0,0026 \pm 0,0001$ мм/сек. в контроле ($p_{СД < 10-к} = 0,0001$; $p_{СД > 10-к} = 0,0001$). Индекс разветвления (ИРВ): $295,45 \pm 26,6$ мкм и $309,46 \pm 26,0$ мкм против $282,50 \pm 8,9$ мкм в контрольной группе ($p_{СД < 10-к} = 0,01$; $p_{СД > 10-к} = 0,002$). Средний угол разветвления (СУРВ): $73,35 \pm 0,01^\circ$ и $73,34 \pm 0,01^\circ$ против $73,37 \pm 0,01^\circ$ в контроле ($p_{СД < 10-к} = 0,0001$; $p_{СД > 10-к} = 0,0001$).

При этом важно отметить, что по мере увеличения длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа, микроциркуляторные нарушения имели нарастающий характер: ИАВ с $1,22 \pm 0,7$ у.е увеличился до $1,27 \pm 0,07$ у.е ($p_{\text{сд}<10 - \text{сд}>10} = 0,0001$); ОИИ с $0,156 \pm 0,02$ у.е увеличился до $0,171 \pm 0,02$ у.е ($p_{\text{сд}<10 - \text{сд}>10} = 0,0001$); ИИК с $0,0025 \pm 0,00001$ мм/сек. снизился до $0,0024 \pm 0,0001$ мм/сек. ($p_{\text{сд}<10 - \text{сд}>10} = 0,0001$); ИРВ с $295,45 \pm 26,6$ мкм увеличился до $309,46 \pm 26,0$ мкм ($p_{\text{сд}<10 - \text{сд}>10} = 0,0001$); СУРВ с $73,35 \pm 0,01^\circ$ уменьшился до $73,34 \pm 0,01^\circ$ ($p_{\text{сд}<10 - \text{сд}>10} = 0,003$).

Изучение микроциркуляторного русла показало, что по мере увеличения длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа, микроциркуляторные нарушения усиливались, как за счет увеличения извитости микроциркуляторного русла, так и за счет снижения интенсивности кровотока в нем. Между собой группы больных диабетом с различной степенью компенсации по углеводному обмену достоверно не различались. Вероятно, это объясняется предшествующими исследованию периодами гипергликемии, когда больные не были компенсированы по диабету. Известно, что гипергликемия, приводящая к усиленному образованию AGEs, является одним из основных механизмов повреждения сосудов при сахарном диабете.

Таким образом, выявленные нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа появляются на ранних этапах манифестации диабета, когда имеется гипергликемия, и, в дальнейшем, мало зависят от степени компенсации по углеводному обмену, принимают характер органического ремоделирования. Рассматривая микроциркуляторные нарушения при сахарном диабете 2 типа, как следствие патологического метаболизма глюкозы в условиях оксидативного стресса, можно предположить, что они носят системный характер и, следовательно, являются характерными для состояния микроциркуляции всех органов, в том числе и сердца. Предположение о взаимосвязи нарушенной микроциркуляции с ремоделированием миокарда было подтверждено данными корреляционного анализа. Была выявлена связь по-

казателей, характеризующих степень извитости микроциркуляторного русла с правыми (ТП ПЖ с ИАВ $r = 0,56$, $p = 0,008$) и левыми отделами сердца (ЛП с ИРВ $r = 0,49$, $p = 0,0001$; СУРВ $r = - 0,42$, $p = 0,0001$). Кроме того, при декомпенсации углеводного обмена параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного русла, были взаимосвязаны с показателями клеточного иммунитета: CD8 - ИАВ ($r = 0,52$, $p = 0,007$), ОИИ ($r = 0,47$, $p = 0,01$), СУРВ ($r = - 0,48$, $p = 0,01$), а также Th1 – лимфоцитов с общим индексом извитости микроциркуляторного русла (ОИИ и CD3+/TNF α + (ст), $r = 0,46$, $p = 0,02$; CD3+/TNF α + (сп), $r = 0,45$, $p = 0,03$; CD3+/IFN γ + (сп), $r = 0,53$, $p = 0,01$). Полученные в ходе исследования результаты показали, что у больных сахарным диабетом 2 типа важное значение имеет нарушенная микроциркуляция, которая, в условиях декомпенсированного углеводного обмена, была связана с показателями клеточного иммунитета, в частности с его провоспалительным звеном. С другой стороны, показатели, характеризовавшие ремоделирование микроциркуляторного русла, имели связь со структурными параметрами правых и левых отделов сердца. Косвенно это указывает на участие микроциркуляторных нарушений в прогрессировании диабетической кардиомиопатии.

Другим осложнением сахарного диабета, оказывающим влияние на сердце, является кардиальная автономная нейропатия (КАН)[83]. КАН представляется важной причиной заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом 2 типа и ассоциируется с высоким риском возникновения аритмий и внезапной смерти, а также имеет отношение к «немой» миокардиальной ишемии [241, 269]. При обследовании больных сахарным диабетом 2 типа, которые не предъявляли каких-либо жалоб, при обследовании в 20% выявлялась КАН [93, 191].

При сравнении групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной длительности было установлено, что группы достоверно отличались по индексу циркадности (Ci): по мере нарастания длительности заболевания

диабетом отмечалось снижение S_i до 1,17, что свидетельствовало о нарастающем нарушении центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца и тенденции к формированию тотальной вегетопатии. В обеих группах примерно с одинаковой частотой наблюдались эпизоды тахикардии, в то же время в группе 2, с длительность сахарного диабета более 10 лет, достоверно чаще возникали эпизоды брадикардии ($23,38 \pm 13,0$ против $8,94 \pm 1,6$, $p = 0,002$). Среди нарушений сердечного ритма в обеих группах наиболее часто выявлялись желудочковые экстрасистолы (PAV), спаренные суправентрикулярные экстрасистолы (ISVP), эпизоды суправентрикулярной тахикардии (PSVT) и бигемии (BIG). Наряду с этим, при увеличении длительности заболевания диабетом, достоверно нарастало количество желудочковых вставочных экстрасистол (IAV) $1,57 \pm 0,2$ против $0,05 \pm 0,002$ ($p = 0,01$) и суправентрикулярных экстрасистол (SVPB) $159,21 \pm 33,4$ против $5,90 \pm 3,7$ ($p = 0,006$), появлялись эпизоды тригемии. Атипичные сокращения (AB) выявлялись в обеих группах примерно с одинаковой частотой, также не было существенных различий по элевации или депрессии сегмента ST, длительности интервала QT. Однако определенные особенности интервала QT были выявлены. В каждой группе определялся фактический интервал QT, а также его нормативный показатель по формуле Н. Bazett: $QT = k\sqrt{R-R}$. Оказалось, что в первой группе фактический показатель QT достоверно отличался от расчетного QT $0,378 \pm 0,05$ против $0,338 \pm 0,02$ ($p = 0,01$). Во второй группе QT фактический также был несколько больше расчетной величины, но не достиг достоверных различий QT фактический $0,396 \pm 0,08$ против $0,373 \pm 0,02$ расчетного QT ($p = 0,1$).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что частота встречаемости суправентрикулярных экстрасистол коррелировала с размерами ЛП ($r = 0,61$, $p = 0,009$). Частота желудочковых экстрасистол имела обратную взаимосвязь с ТЗС ЛЖ ($r = - 0,55$, $p = 0,02$) и ПЗР ПЖ ($r = - 0,44$, $p = 0,04$). Эпизоды суправентрикулярной тахикардии имели прямую взаимо-

связь с уровнем мочевой кислоты ($r = 0,65$, $p = 0,04$) и обратную взаимосвязь с ТП ПЖ ($r = - 0,52$, $p = 0,03$). Такой прогностически важный показатель, как интервал QT, имел прямую взаимосвязь с уровнем гликемии натощак ($r = 0,59$, $p = 0,006$) и HbA1c ($r = 0,66$, $p = 0,001$), показателем интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле (ИИК) ($r = 0,76$, $p = 0,0001$) и обратную взаимосвязь с уровнем циркулирующего инсулина (ИРИ) ($r = - 0,48$, $p = 0,04$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что диабетическая кардиомиопатия реализуется через метаболические и иммунные нарушения, а наличие таких осложнений, как диабетическая микроангиопатия и кардиальная автономная нейропатия, способствует ее прогрессированию с исходом в ХСН вследствие постепенного замещения мышечной массы миокарда фиброзом с потерей эффективной сократительной способности. Эпидемиологические исследования показали, что плохой гликемический контроль при сахарном диабете ассоциируется с увеличением риска развития ХСН [158]. Поэтому одной из главных задач лечения сахарного диабета является достижение компенсации болезни [286]. К сожалению, достижение идеального контроля над углеводным обменом не всегда реализуется на практике и достаточно большой % больных сахарным диабетом 2 типа в силу разных причин находится в состоянии субкомпенсации или декомпенсации. При этом важно знать, какие происходят изменения стороны структурно-функциональных показателей сердца на фоне различной степени компенсации диабета. При сахарном диабете 2 типа сложно рассматривать отдельно взятые структурно-функциональные изменения со стороны сердечнососудистой системы в силу ряда особенностей, характерных для этого заболевания [8, 254]. С одной стороны, многочисленные исследования показали, что при сахарном диабете 2 типа наблюдаются мультифокальные и разнонаправленные изменения в организме, обусловленные самой болезнью [199]. С другой стороны, до последнего времени, сахарный диабет 2 типа считался диабетом пожилых, когда наряду с возникшей болезнью, у человека уже имелся патологический комплекс изменений,

касающихся, в том числе и сердечнососудистой системы, что не могло не сказаться на жизненном прогнозе. В последние десятилетия сахарный диабет 2 типа значительно «помолодел» и вопрос трудового и жизненного прогноза стал значительно актуальнее [55]. Необходимость действий, направленных на уменьшение КВР с целью улучшения клинических исходов у больных сахарным диабетом 2 типа, сомнений не вызывает [138, 172]. Более того, постулируется, что достижение наиболее жесткого контроля гликемии натощак и после пищевой нагрузки при этом заболевании может существенно снизить риск неблагоприятных сердечнососудистых исходов [2,136]. С другой стороны, влияние сахароснижающих препаратов на сердце у больных сахарным диабетом 2 типа точно не установлено и широко дискутируется [189]. До сих пор точно не определен оптимальный уровень гликемии натощак, поскольку существуют серьезные опасения, что жесткий контроль гликемии (при уровне HbA1c около 7%) может ассоциироваться с ухудшением выживаемости больных [108].

Для более четкого понимания роли сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа, оценки КВР и состояния сердца, все больные сахарным диабетом, вошедшие в исследование, были разделены по длительности приема сахароснижающей терапии: до 10 лет и более 10 лет. Основными вариантами сахароснижающей терапии были пероральные сахароснижающие препараты, комбинация инсулина продленного действия с пероральными сахароснижающими препаратами и лечение инсулином.

Сначала было проведено сравнительное исследование среди больных, получавших сахароснижающую терапию менее 10 лет. Больные были разделены на группы: 1 группа (ПССП) составила 48 человек, 2 группа (ПССП+И) составила 33 человека и 3 группа (И) составила 30 человек. Полученные при сравнительном анализе структурно-функциональных показателей сердца данные выявили ряд различий между группами. Достоверно выше был показатель ТМП в группах, получавших комбинированную терапию или инсули-

нотерапию, по сравнению с группой, получавшей только ПССП ($1,12 \pm 0,1$ см и $1,15 \pm 0,1$ см против $1,07 \pm 0,1$ см; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,04$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,009$). ТЗСЛЖ была достоверно больше только в группе, получавшей комбинированную терапию по сравнению с группой, получавшей ПССП ($1,07 \pm 0,07$ см против $1,02 \pm 0,1$ см; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,01$). Значительно больные получавшие комбинированную терапию и инсулинотерапию, в большинстве своем декомпенсированные по углеводному обмену, отличались от группы, получавшей ПССП, по ММЛЖ ($197,15 \pm 28,1$ г и $197,76 \pm 36$ г против $177,56 \pm 40,8$ г; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,002$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,006$). На фоне этих структурных изменений группы, получавшие комбинированную терапию или инсулинотерапию, показали достоверно более низкий ИОМ, чем в группе, получавшей ПССП ($0,54 \pm 0,09$ г/л и $0,55 \pm 0,07$ г/л против $0,61 \pm 0,08$ г/л; $p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,001$, $p_{\text{ПССП-И}} = 0,01$), что свидетельствовало о снижении резервных возможностей миокарда у этой категории больных. Такое различие по состоянию структурно-функциональных показателей сердца в основном является отражением степени компенсации по углеводному обмену. В группах, получавших комбинированную и инсулинотерапию, декомпенсация углеводного обмена была зафиксирована у 73-77% против 37% в группе, получавшей только пероральные сахароснижающие препараты. С другой стороны, это могло быть следствием конфликта эндогенного инсулина с экзогенным инсулином, на фоне инсулинорезистентности, характерной для сахарного диабета 2 типа.

Роль степени компенсации углеводного обмена была подтверждена выявленными связями структурно-функциональных показателей с уровнем ГН (ТЗСЛЖ $r = 0,52$, $p = 0,0001$; ММЛЖ $r = 0,44$, $p = 0,002$; ПП $r = 0,55$, $p = 0,001$). В то же время в группах, получавших комбинированную терапию и инсулинотерапию и показавших наибольший % декомпенсированных по углеводному обмену больных, были установлены связи структурно-функциональных показателей сердца с параметрами липидного обмена: ХС ЛП-ВП с ЛП $r = -0,47$, $p = 0,005$; ТЗСЛЖ $r = -0,44$, $p = 0,009$. ОХС с ЛП $r =$

0,50, $p = 0,005$; ПП $r = 0,60$, $p = 0,0001$ и ТППЖ $r = 0,51$, $p = 0,003$. Такой важный показатель, как уровень ТГ, коррелировал с ЛП $r = 0,52$, $p = 0,003$; ТМП $r = 0,53$, $p = 0,002$; ПЗРПЖ $r = 0,58$, $p = 0,001$ и ТППЖ $r = 0,54$, $p = 0,002$. Также в группах, которые составляли преимущественно декомпенсированные по углеводному обмену больные, были установлены связи структурно-функциональных показателей сердца с параметрами микроциркуляции. В группе, получавшей комбинированную терапию, были установлены взаимосвязи ЛП с ИИК $r = -0,44$, $p = 0,009$; СУРВ $r = -0,52$, $p = 0,002$; ПЗРПЖ с ИИК $r = -0,49$, $p = 0,003$. В группе, получавшей инсулинотерапию, еще больше было взаимосвязей с параметрами нарушенной микроциркуляции: ЛП с ИАВ ($r = 0,51$, $p = 0,004$); ИРВ ($r = 0,71$, $p = 0,0001$); СУРВ ($r = -0,60$, $p = 0,0001$). ММЛЖ с СУРВ ($r = -0,46$, $p = 0,01$). ПП с ИРВ ($r = 0,54$, $p = 0,002$); СУРВ ($r = -0,52$, $p = 0,003$).

Кроме того, во всех группах были выявлены взаимосвязи структурно-функциональных показателей сердца с КВР и РЛИ. В группе, получавшей ПССП, была установлена связь ОТС с КВР $r = 0,59$, $p = 0,0001$. В группе, получавшей комбинированную терапию, были установлены связи ПП с КВР $r = 0,48$, $p = 0,004$; РЛИ $r = 0,46$, $p = 0,007$; ПЗРПЖ с КВР $r = 0,54$, $p = 0,001$.

В группе, получавшей инсулинотерапию менее 10 лет, существенно больше было корреляций между структурными параметрами сердца и показателями, характеризующими предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и смертности от них: ОТС с РЛИ $r = 0,52$, $p = 0,003$; ПП с КВР $r = 0,48$, $p = 0,007$; РЛИ $r = 0,50$, $p = 0,006$; ПЗРПЖ с КВР $r = 0,60$, $p = 0,000$; РЛИ $r = 0,55$, $p = 0,002$; ТППЖ с КВР $r = 0,48$, $p = 0,006$; РЛИ $r = 0,59$, $p = 0,001$.

Далее было проведено сравнение групп больных сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет. При этом все больные были также разделены на группы по характеру сахароснижающей терапии: группа, получавшая пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) была представлена 36 больными, группа, получавшая комбинацию

пероральных сахароснижающих препаратов с продленным инсулином (ПССП+И) – 42 больными и группа, получавшая инсулинотерапию по схеме базис-болюс (И) – 44 больными. В этих группах было несколько иное распределение по степени компенсации углеводного обмена. В группе, получавшей ПССП, 56% больных на момент обследования находились в состоянии декомпенсации. В группе, получавшей комбинированную терапию (ПССП + И), декомпенсированные по диабету больные составили 50%, а в группе, получавшей инсулинотерапию, количество декомпенсированных больных достигало 70%. Несмотря на то, что в группе, получавшей ПССП более 10 лет, существенно больше было пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа по сравнению с группой, лечившейся ПССП менее 10 лет, были выявлены аналогичные различия в степени ремоделирования сердца при сахароснижающей терапии более 10 лет, что и при обследовании больных, получавших сахароснижающую терапию менее 10 лет. Так в частности, по левым отделам сердца величина ЛП составила $3,56 \pm 0,4$ см в против $3,97 \pm 0,2$ см и $3,95 \pm 0,2$ см в ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,0001$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,0001$). ТМП была $1,08 \pm 0,1$ см против $1,12 \pm 0,1$ см и $1,15 \pm 0,1$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,04$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,001$). ТЗСЛЖ была $1,04 \pm 0,1$ см против $1,10 \pm 0,1$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,03$). ФВ была достоверно выше - $60,78 \pm 8,0\%$ против $57,29 \pm 6,2\%$ и $57,86 \pm 6,9\%$ ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,01$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,02$). ММЛЖ была увеличенной во всех группах, но особенно в группе, где проводилась терапия только инсулином: $195,63 \pm 34,8$ г и $195,48 \pm 39,0$ г против $214,40 \pm 44,6$ г ($p_{\text{ПССП-И}} = 0,02$; $p_{\text{ПССП+И-И}} = 0,03$). ИОМ в группе, получавшей ПССП, был достоверно выше, чем в группах, получавших комбинированную или инсулинотерапию: $0,60 \pm 0,06$ мл/г против $0,56 \pm 0,09$ мл/г и $0,55 \pm 0,07$ мл/г ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,03$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,01$). Наиболее значительные различия между группами были по правым отделам сердца: ПП в было $3,32 \pm 0,2$ см против $3,60 \pm 0,3$ см и $3,75 \pm 0,3$ см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,001$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,0001$). ПЗРПЖ был $2,25 \pm 0,2$ см против $2,38 \pm 0,3$ см и $2,46 \pm 0,3$ см ($p_{\text{ПССП-ППСП+И}} = 0,02$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,001$), ТППЖ -

0,49 ± 0,05см против 0,53 ± 0,06см и 0,54 ± 0,07см ($p_{\text{ПССП-ПССП+И}} = 0,001$; $p_{\text{ПССП-И}} = 0,001$). Таким образом, в группе, получавшей ПССП более 10 лет, структурно-функциональные изменения в сердце были выражены значительно меньше, чем в группах на комбинированной терапии и монотерапии инсулином.

Анализ корреляционных связей структурно-функциональных показателей сердца в группах, получавших сахароснижающую терапию более 10 лет, показал, что в группе с длительностью пероральной сахароснижающей терапии более 10 лет преобладали взаимосвязи структурно-функциональных показателей сердца с метаболическими факторами, преимущественно характеризующими липидный спектр: ЛП с ХС ЛП-НП $r = 0,46$, $p = 0,004$. ТМП с ХС ЛП-ВП $r = - 0,46$, $p = 0,005$. ТЗСЛЖ с ХС ЛП-ВП $r = - 0,57$, $p = 0,000$. ММЛЖ с ХС ЛП-ВП $r = - 0,76$, $p = 0,000$. ОТС с ГН $r = 0,62$, $p = 0,000$; ХС ЛП-НП $r = 0,48$, $p = 0,003$. ЛП с ХС ЛП-ВП $r = - 0,48$, $p = 0,004$. В группе, получавшей комбинацию пероральных сахароснижающих средств и инсулина, было установлено, что наряду с разнообразными связями структурно-функциональных показателей сердца с метаболическими факторами (ЛП и ТГ $r = 0,48$, $p = 0,001$; ТМП с ХС ЛП-ВП $r = - 0,42$, $p = 0,005$; ТГ $r = 0,42$, $p = 0,006$), были взаимосвязи с показателями нарушенной микроциркуляции: ЛП с СУРВ $r = - 0,49$, $p = 0,001$. ПЗРПЖ с ИАВ $r = 0,42$, $p = 0,006$; ОИИ $r = 0,46$, $p = 0,002$; ИИК $r = - 0,52$, $p = 0,0001$; СУРВ $r = - 0,40$, $p = 0,009$. В группе больных, получавших монотерапию инсулином и показавших наиболее выраженные изменения структурно-функциональных показателей сердца, количество взаимосвязей было наименьшим, и они касались преимущественно взаимосвязи с С-пептидом, ИРИ, СЭБ и в значительно меньшей степени, по сравнению с другими группами, с параметрами углеводного, липидного обмена и показателями микроциркуляции: ОТС с ИРИ $r = 0,49$, $p = 0,001$. ЛП с ОИИ $r = 0,43$, $p = 0,004$. ПЗРПЖ с ХС ЛП-ВП $r = - 0,43$, $p = 0,003$. ТППЖ с СЭБ $r = 0,46$, $p = 0,002$.

Проведенное исследование со всей очевидностью показало, что при назначении любых вариантов сахароснижающей терапии, наблюдаются изменения структурно-функциональных показателей сердца, но при этом встает важный вопрос – насколько выражены эти изменения в группах однотипной терапии, но разной по продолжительности? Для ответа на этот вопрос было проведено сравнение групп между собой. Оказалось, что в состоянии компенсации при лечении менее 10 лет находилось 26% против 22% в группе, где терапия ПССП проводилась более 10 лет. При этом, в состоянии субкомпенсации в группе лечения менее 10 лет находилось 37% больных против 22 % в группе терапии ПССП более 10 лет, и в состоянии декомпенсации в группе терапии ПССП менее 10 лет было 37% против 56%. Таким образом, изначально терапия ПССП дала неплохие результаты, так как 63% находилось в состоянии компенсации и субкомпенсации, но по мере увеличения длительности применения ПССП, % удовлетворительно компенсированных больных уменьшался и более 50% больных, а именно 56%, находились в состоянии декомпенсации.

У больных, получавших комбинированную терапию (ППСП + И) менее и более 10 лет оказался % компенсированных больных меньше, чем при назначении ПССП – 18% в группе комбинированной терапии менее 10 лет и 12% в группе комбинированной терапии более 10 лет. В состоянии субкомпенсации находилось всего 9% больных, получавших комбинированную терапию против 38%, получавших комбинированную терапию более 10 лет, а в состоянии декомпенсации было 73% больных в группе комбинированной терапии менее 10 лет и 50% в группе комбинированной терапии более 10 лет.

Среди больных, получавших терапию инсулином было установлено, что при терапии И менее 10 лет в состоянии компенсации находилось только 10% больных против 16% в группе, получавшей И более 10 лет. По уровню субкомпенсации группы практически не различались между собой: 13%

против 14%, % декомпенсированных больных был выше в группе, получавшей И менее 10 лет 77% против 70%.

Таким образом было установлено, что самая неблагоприятная ситуация как по метаболическим параметрам, так и по структурно-функциональным показателям сердца выявилась в группах у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших инсулин в комбинации с ПССП или в виде монотерапии, что являлось следствием неадекватного гликемического контроля. Это еще раз подтвердило, что основополагающим фактором для выбора сахароснижающей терапии и определения ее эффективности должен быть адекватный гликемический контроль.

Вопрос сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при сахарном диабете 2 типа относится к наиболее обсуждаемым. С помощью программы, разработанной в лаборатории Беннета, были рассчитаны КВР и РЛИ у больных с различной длительностью заболевания диабетом. Полученные с помощью программы расчета КВР результаты показали, что больные сахарным диабетом 2 типа имели значительно выше КВР, чем аналогичные субъекты без сахарного диабета в общей популяции: при длительности сахарного диабета 2 типа менее 10 лет КВР составил $39,15 \pm 5,6$ % против $27,42 \pm 6,1$ % общепопуляционных ($p = 0,0001$), при длительности заболевания диабетом более 10 лет КВР составил $40,67 \pm 5,1$ % против $29,54 \pm 5,6$ % общепопуляционных ($p=0,0001$). Сходная картина наблюдалась по результатам РЛИ от сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на то, что при наборе больных из исследования были исключены лица с клинически значимой ИБС и перенесенным инфарктом миокарда. При длительности сахарного диабета 2 типа менее 10 лет РЛИ составил $2,47 \pm 1,3$ % против $0,78 \pm 0,4$ % общепопуляционных ($p = 0,000$), а при длительности сахарного диабета 2 типа более 10 лет РЛИ составил $3,06 \pm 3,7$ % против $0,94 \pm 0,5$ % ($p = 0,000$). При этом между группами достоверных различий выявлено не было и незначительное повышение КВР и РЛИ в группе с длительностью диабета более 10 лет было обу-

словлено более старшим возрастным составом. Таким образом, сахарный диабет с длительностью заболевания до и более 10 лет сопровождался значительно более высоким КВР и РЛИ по сравнению с общепопуляционными показателями, что согласуется с многочисленными проспективными исследованиями, которые проводятся уже не одно десятилетие. В связи с тем, что в группу обследования вошли больные сахарным диабетом 2 типа, которые прошли предварительное обследование, наличие у них более высокого КВР и РЛИ, чем в контрольной группе нельзя было объяснить сопутствующей ИБС. На основании изучения литературных данных и проведенных ранее исследования, возникло предположение, что проблема высокого КВР и РЛИ при сахарном диабете 2 типа может быть обусловлена поражением сердца вследствие сахарного диабета, то есть за счет диабетической кардиомиопатии.

Таким образом, всё изложенное выше, а также анализ имеющихся в отечественной и зарубежной литературе сведений, нередко характеризующихся противоречивостью, неточностями и упущениями, позволяют сформулировать **новую концепцию** о роли метаболических и иммунных механизмов в формировании поражения сердца у больных сахарным диабетом 2 типа и оптимизации тактики ведения пациентов: «Метаболические нарушения в виде хронической гипергликемии, дислипидемии в сочетании с хроническим воспалением в виде цитокинового стресса и повышения уровня СРБ создают основу для формирования диабетической кардиомиопатии. Микроциркуляторные нарушения, кардиальная автономная нейропатия и повышение суточной экскреции белка, как результат прогрессирования осложнений сахарного диабета, являются дополнительными механизмами утяжеления диабетической кардиомиопатии и формирования ХСН, что способствует реализации повышенного КВР и РЛИ у больных сахарным диабетом 2 типа. Участие метаболических, иммунных механизмов в развитии поражения сердца при сахарном диабете 2 типа, а также негативное влияние неадекватной сахароснижающей терапии на миокард, через прогрессирование микрососудистых и

нейропатических осложнений диабета, является основанием для подтверждения наличия специфического поражения миокарда - диабетической кардиомиопатии. Главным средством для замедления прогрессирования диабетической кардиомиопатии должен быть жесткий контроль при выборе сахароснижающей терапии, главным критерием которой является стабильная компенсация диабета ».

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания менее 10 лет, структурно-функциональные показатели сердца связаны с нарушенным углеводным обменом (HbA1c и ЛП $r = 0,52$ $p = 0,009$, ТМП $r = 0,52$ $p = 0,009$; ГН и ММЛЖ $r = 0,57$ $p = 0,002$) и дислипидемией (ХС ЛП-ВП и ТМП $r = - 0,55$ $p = 0,004$, ТЗС ЛЖ $r = - 0,58$ $p = 0,002$, ММЛЖ $r = - 0,65$ $p = 0,0001$). При длительности заболевания диабетом более 10 лет к имеющимся факторам присоединяются усиленная экскреция белка с мочой (СЭБ и ТП ПЖ $r = 0,63$ $p = 0,0001$), как проявление диабетической нефропатии, и нарушенная микроциркуляция (ИИК и ПЗР ПЖ $r = - 0,46$ $p = 0,008$; ИАВ и ПЗР ПЖ $r = 0,47$ $p = 0,007$).
2. Признаки диабетической кардиомиопатии, являясь следствием метаболических нарушений, выявляется у всех больных сахарным диабетом 2 типа, даже при небольшой длительности заболевания, независимо от текущего уровня компенсации углеводного обмена. При нарастании длительности заболевания сахарным диабетом 2 типа, вследствие метаболической нестабильности, проявления диабетической кардиомиопатии носят более выраженный характер. Выявляется дальнейшее ремоделирование левых и правых отделов сердца (увеличение ЛП до $3,99 \pm 0,1$ см, ТМП до $1,14 \pm 0,1$ см, ММЛЖ до $203,33 \pm 44,6$ г, ПП до $0,54 \pm 0,06$ см), а у 30 % больных развивается систолическая дисфункция.
3. Декомпенсация углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа сопровождается снижением отношения CD4/CD8 до $1,7 \pm 0,2$, увеличением индекса CD3+IFN γ /CD3+IL4 до $26,4 \pm 16,3$, а также содержания Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием стимуляции синтезирующих TNF α ($0,14 \pm 0,05 \cdot 10^9$ /л и $0,96 \pm 0,5 \cdot 10^9$ /л). В сочетании с повышением уровня СРБ-ультра до $11,57 \pm 2,9$ нг/мл это создает предпосылки для дополнительного повреждения миокарда.

4. Установленные по данным компьютерной биомикроскопии конъюнктивы микроциркуляторные нарушения, в виде повышенной извитости микроциркуляторного русла и снижения кровотока в нем, тесно связаны со структурными показателями сердца (ТП ПЖ с ИАВ $r = 0,56$; $p = 0,008$; ПП с ИАВ $r = 0,47$; $p = 0,007$; ПЗР ПЖ с ИИК $r = - 0,46$; $p = 0,008$), что подтверждает вклад нарушенной микроциркуляции в формирование диабетической кардиомиопатии.
5. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у больных сахарным диабетом 2 типа были выявлены признаки кардиальной автономной нейропатии в виде нарушенной вегетативной иннервации, сопровождавшейся снижением индекса циркадности до 1,17, и удлинением интервала QT до 0,396 сек. Это вносит существенный вклад в прогрессирование диабетической кардиомиопатии и реализацию повышенного риска летальных исходов.
6. Сахароснижающая терапия, независимо от характера назначаемых препаратов (пероральные сахароснижающие препараты, комбинированная терапия ПССП и инсулином, монотерапия инсулином), при неадекватном гликемическом контроле сопровождающемся периодами метаболической и иммунной нестабильности, способствует более выраженному проявлению диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа.
7. Диабетическая кардиомиопатия является следствием совокупности метаболических, иммунных, микроциркуляторных и нейровегетативных нарушений, что создает основу для развития хронической сердечной недостаточности, и проявляется значительным возрастанием кардиоваскулярного риска и риска летальных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа (КВР $39,15 \pm 5,6\%$ против $27,42 \pm 6,1\%$ и РЛИ $2,74 \pm 1,3 \%$ против $0,78 \pm 0,4\%$ в общей популяции).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

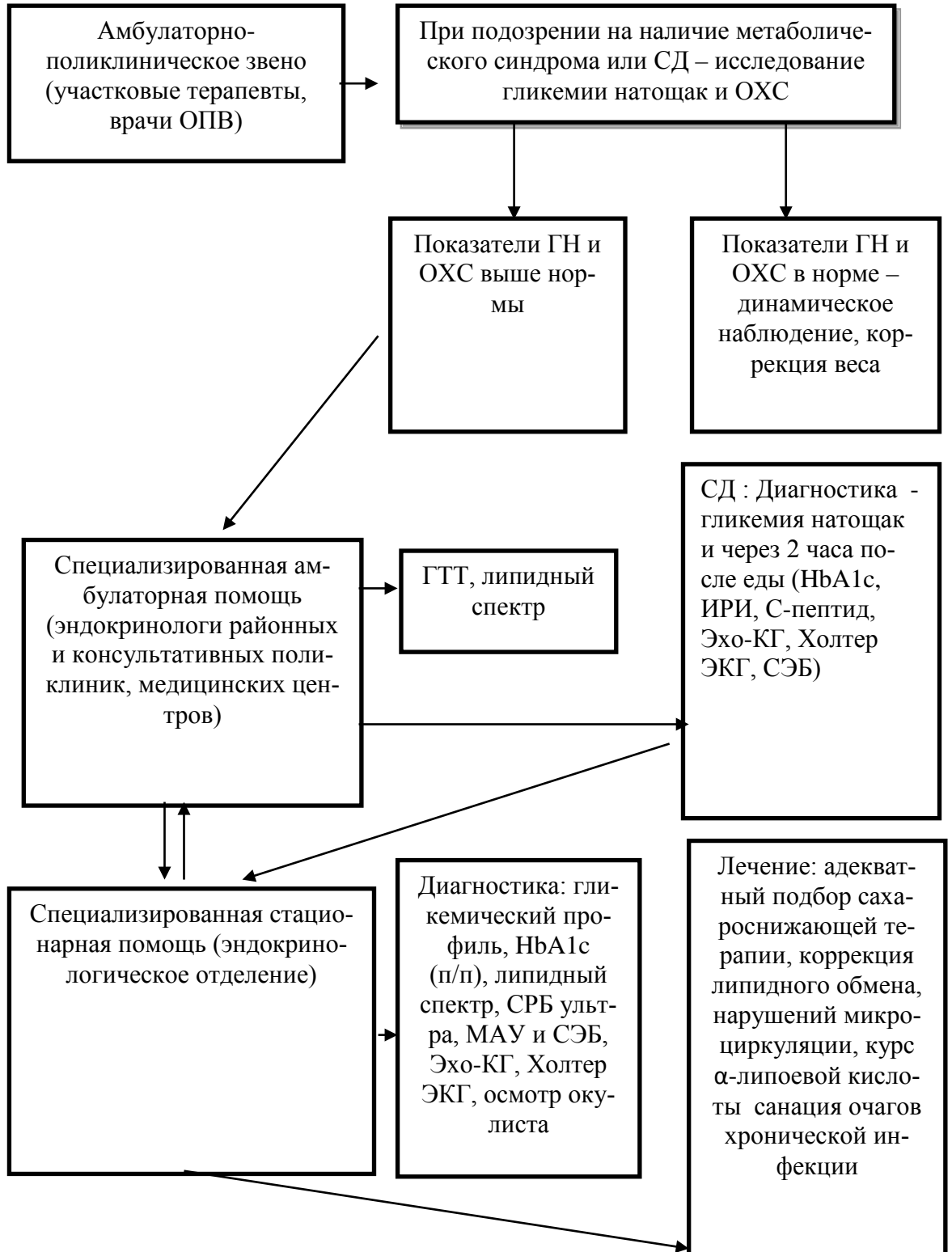
1. Врачам общей практики, участковым терапевтам при подозрении на сахарный диабет 2 типа или метаболический синдром – исследовать уровень гликемии натощак и общего холестерина. При отклонении от нормы этих показателей – направлять на консультацию к эндокринологу.

2. Эндокринологам районных и консультативных поликлиник, при первичном обращении больного с подозрением на сахарный диабет и/или метаболический синдром – проводить исследование ИРИ, С-пептида, липидного спектра, МАУ и СРБ. При выявлении признаков наличия КАН – длительные курсы α -липоевой кислоты (прием внутрь). Коррекция дислипидемии с регулярным контролем липидного спектра. Выявление и санация очагов хронической инфекции.

3. В эндокринологическом стационаре при обследовании, в дополнение к действующему в настоящее время МЭС, должно проводиться:

- Исследование ИРИ, С-пептида
- Определение СРБ
- Проведение Эхо-КГ с измерением величины правых, левых отделов сердца, диастолической функции
- Проведение суточного мониторирования ЭКГ
- Исследование МАУ и СЭБ
- Назначение препаратов инсулина по абсолютным показаниям
- Санация очагов хронической инфекции
- Коррекция дислипидемии

4. Для выявления некоронарогенных поражений миокарда и оптимизации тактики патогенетической (в том числе сахароснижающей) терапии больных сахарным диабетом 2 типа предлагается следующий алгоритм действий:



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеева Г.Н. Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа / Г.Н. Алеева, М.В. Журавлева, Э.Р. Сапельникова // РМЖ. – 2005. – Т.13. - №6. – С.377-380.
2. Александров А.А. Кардиальные свойства сахароснижающих препаратов. Сульфаниламиды и сердце / А.А. Александров // Сердце. – 2004. – 3(13). – С.34-35.
3. Балаболкин М.И. Диабетология: учебн, пособие / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672с.
4. Бондарь И.А. Коррекция инсулинорезистентности при сахарном диабете: роль бигуанидов / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // РМЖ. – 2006. – 13. – С.967-971.
5. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // М., 2011. – 115с.
6. Доборджгинидзе Л.М. Особенности диабетической дислипидемии и ее коррекция с помощью статинов / Л.М. Доборджгинидзе, Н.А. Грацианский // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Т.10. - №2. – С.90-94.
7. Зак К.П. Цитокины и сахарный диабет 1-го типа у человека / К.П. Зак, В.В. Попова // Укр Мед Часопис. – 2006. – №1. – С.78-88.
8. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии: учет метаболических нарушений / Ю.А. Карпов // РМЖ. – 2001. – 2. – С.62-66.
9. Кононенко И.В. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Лечащий врач. – 2006. – 2. – www.lvrach.ru

10. Лякишев А.А. Гиполипидемическая терапия при сахарном диабете 2 типа / А.А. Лякишев, С.Г. Козлов // РМЖ. – 2001. – Т.9 - №24. – С. 1127-1131.
11. Мкртумян А.М. Влияние нарушений углеводного обмена на сосудистые осложнения сахарного диабета и возможность их предупреждения / А.М. Мкртумян, А.Л. Давыдов, С.В. Подачина // Сердце. – 2008. – №1. – С.4-8.
12. Мясников Г.В. Нейрогормоны и провоспалительные цитокины у больных с начальной хронической сердечной недостаточностью вследствие артериальной гипертензии в зависимости от наличия инсулинорезистентности / Г.В. Мясников // Укр Мед Часопис. – 2008. – 1. – С.38-42.
13. Насонов Е.Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. – 2000. – 4. - [Medline].
14. Недосугова Л.В. Новые подходы к терапии сахарного диабета 2 типа / Л.В. Недосугова // РМЖ. – 2006. – №13. – С.989-992.
15. Полторак В.В. Блокада K_{ATP} – каналов препаратами сульфонилмочевины и кардиоваскулярная безопасность у больных сахарным диабетом II типа / В.В. Полторак, Н.И. Горбенко, М.Ю. Горшункская // Укр мед часопис. – 2002. – №6. – С.65-78.
16. Терещенко С.Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / С.Н. Терещенко, Косицына И.В., Голубев А.В. // Сердце. - 2008. – №1. – С.13-16.
17. Шестакова М.В. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: влияние инсулинорезистентности и ее коррекции на сердечнососудистый прогноз / М.В. Шестакова // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – 2. – [Medline].

18. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes / J.A. Lykke, L. Tarnow, H.H. Parving, [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2008. – 12. – P.1-6.
19. A critical role for PPARalpha-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content / B.N. Finck, X. Han, M. Courtois, [et al.] // *Pr. Nat. Ac. Sci. USA* – 2003. – 100. – P.1226-1231.
20. A role for T- lymphocytes in mediating cardiac diastolic function / Q. Yu, R.R. Watson, J.J. Marchalonis, [et al.] // *Am J Physiol Htart Circ Physiol.* – 2005. – 289. – H643-651.
21. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C-H. Wang, S-H. Li, [et al.] // *Circulation.* – 2002. – 106. – P.913-919.
22. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and insulin / A.S. Gangji, T. Cukierman, P. Gerstein, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – 30. – P.389-394.
23. Abnormal cardiac function in the streptozotocin- induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with Doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway / I.I. Joffe, K.E. Travers, C.L. Perreault-Micale, [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1999. – 34. – P.2111-2119.
24. Abnormal myocardial free fatty acid utilization deteriorates with morphological changes in the hypertensive heart / H. Nakayama, T. Morozumi, S. Nanto, [et al.] // *Jpn Circ J.*-2001. – 65. – P.783-787.
25. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis

- / A.M. Schmidt, S.D. Yan, J.L. Wautier, [et al.] // *Circ. Res.* – 1999. – 84. – P. 489-497.
26. Activation of PPARgamma enhances myocardial glucose oxidation and improves contractile function in isolated working heart of ZDF-rats / L.S. Golfman, C.R. Wilson, S. Sharma, [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2005. – 289. – E.328-336.
 27. ADOPT-study Group (2006). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy / S.E. Kahn, S.M. Haffner, M.A. Heise, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – 355. – P.2427-2443.
 28. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo / R.R. III Russell, R. Yin, M.J. Caplan, [et al.] // *Circulation.* – 1998. – 98. – P.2180-2186.
 29. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? / T.W.K. Ng, G. F. Watts, M.S. Farvid, [et al.] // *Diabetes.* – 2005. - V.54. – P.795-802.
 30. Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus / M.E. Garay-Sevilla, L.E. Nava, J.M. Malacara, [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2000. – 16. – P.106-113.
 31. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model / K. Mizushige, L. Yao, T. Noma, [et al.] // *Circulation.* – 2000. – 101. – P.899-907.
 32. Antidiabetic drugs and heart failure risk in patients with type 2 diabetes in UK primary care setting / S. Maru, G.G. Koch, M. Stender, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P.20-26.

33. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // *J Hypertens.* – 2003. – 21. – P.3-12.
34. Asbun J. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy / J. Asbun, F.J. Villarreal // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 47. – P. 693-700.
35. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes / B.A. Mullan, I.S. Young, H. Fee, [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – 40. – P.804.
36. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function / D.W. Sohn, I.H. Chai, D.J. Lee, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – 30. – P.474-480.
37. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS-35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil, [et al.] // *BMJ.* – 2000. – 321. – P.405-412.
38. Association of proinsulin and insulin resistance with coronary artery disease in nondiabetic south Indian men / C. Snehalatha, A. Ramachandran, I. Saltyamurthy, [et al.] // *Diabet Med.* – 2001. – 18. – P.706-708.
39. Association of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the Strong Heart Study / A. Ilercil, R.B. Devereux, M.J. Roman, [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – 51. – P.1543-1547.
40. Association of impaired glucose tolerance with increased heart rate and sub-clinical inflammation / G.F. Diakakis, F.I. Parthenakis, H.E. Mavrakis, [et al.] // *Hell J Cardiol.* – 2005. – 46. – P.394-401.
41. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity / J.G. Leichman, D. Aguilar, T.M. King, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – 84. – P. 336-341.

42. Association of systemic concentrations of macrophage migration inhibitory factor with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes / C. Herder, H. Kolb, W. Koenig, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – 29. – P.368-371.
43. Association of albuminuria with impaired aortic elasticity and left ventricular diastolic dysfunction / D. Duman, R. Demirtunc, B. Karadag, [et al.] // *Anadolu Kardiol. Derg.* – 2008. – 8. – P.10-15.
44. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy / L. Cai, Y. Wang, G. Zhou, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 48. – P.1688-1697.
45. Attenuation of diabetes-induced cardiac inflammation and pathological remodeling by low-dose radiation / C. Zhang, S. Jin, W. Guo, [et al.] // *Radiation Research*. – 2011. – 175(3). – P.307-321.
46. Bagi Z. Superoxide NO interaction decreases flow- and agonist-induced dilations of coronary arterioles in type 2 diabetes mellitus / Z. Bagi, A. Koller, G. Kaley // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – 285. – H1404-H1410.
47. Basta G. Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes / G. Basta, S. Del Turco, R. De Caterina // *Recenti Prog Med.* – 2004. – 95. – P. 67-80.
48. Belke D.D. Cardiac function in perfused hearts from diabetic mice / D.D. Belke, T.S. Larsen, D.L. Severson // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2001. – 498. – P.241-245.
49. Belke D.D. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart / D.D. Belke, E.A. Swanson, H. Dillmann // *Diabetes*. – 2004. – 53. – P.3201-3208.
50. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review / D.T. Eurich, F.A. McAlister, D.F. Blackburn, [et al.] // *BMJ*. – 2007. – 335. – P. 497.

51. Benfotiamine blocks three major pathway of hyperglycemic damage and prevent experimental diabetic retinopathy / H.P. Hammes, X. Du, D. Edeistein, [et al.] // *Nat Med.* – 2003. – 9. – P.294-299.
52. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes / A.E. Batler, J. Janson, S. Bonner-Weir, [et al.] // *Diabetes* . – 2003. – 52. – P.102-110.
53. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin / G. Derosa, E. Fogari, A.F. Cicero, [et al.] // *Hypertens Res.* – 2007. – 30. – P. 387-394.
54. Bloomgarden Z.T. Inflammation, atherosclerosis, and aspects of insulin action / Z.T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* – 2005. – 28 (9). – P.2312-2319.
55. Bloomgarden Z.T. World Congress on insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. Part 3 / Z.T. Bloomgarden // *Diabetes.* – 2011. – V.34. – N. 9. – P. 140-145.
56. Boudina S. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes / S. Boudina, E.D. Abel // *Physiology.* – 2005. – 21. – P.250-258.
57. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E.D. Abel // *Circulation.* – 2007. – 115. – P.3213-3223.
58. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes / A.D. Pradhan, J.E. Manson, N. Rifai, [et al.] // *JAMA.* – 2001. – 286. – P.327-334.
59. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes / D.E. King, AGIII Mainous, T.A. Buchanan, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P.1535-1539.
60. Cai L. Cell death and diabetic cardiomyopathy / L. Cai, Y.J. Kang // *Cardiovasc. Tox. Col.* – 2003. – 3. – P.219-228.

61. Cardiac dysfunction in the diabetic rat: quantitative evaluation using high resolution magnetic resonance imaging / R. Loganathan, M. Bilgen, B. Al-Hafez, [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2006. – 5. – P.7-10.
62. Capuzzi D.M. C-reactive protein and cardiovascular risk in metabolic syndrome and type 2 diabetes: controversy and challenge / D.M. Capuzzi, J.S. Freeman // *Clinical Diabetes*. – 2007. – V.25. – P.16-22.
63. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy / J. Wang, Y. Song, Q. Wang, [et al.] // *Rev. Diabetic Stud.* – 2006. – 3. – P.108-117.
64. Cell-mediated immunity in type 2 diabetes mellitus patients in diabetic ketoacidosis, patients with controlled type 2 diabetes mellitus and healthy control subjects / B.O.P. Musa, G.C. Onyemelukwe, O.J. Hambolu, [et al.] // *JM&MS*. – 2010. – V.1 (7). – P.290-295.
65. Characterization of plaque prolapse after drug-eluting stent implantation in diabetic patients / H. Futamatsu, M. Sabate, D.J. Angiolillo, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – 48. – P.1139-1145.
66. Chatham J.C. Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats / J.C. Chatham, A.M. Seymour // *Cardiovasc Res*. – 2002. – 55. – P.104-112.
67. Chronic catecholamine depletion switches myocardium from carbohydrate to lipid utilization / A.J. Drake-Holland, V.D. Van, T.H. Roemen, [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 2001. – 15. – P.111-117.
68. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a 'causal' antioxidant therapy / A. Ceriello // *Diabetes Care*. – 2003. – 26. – P.1589-1596.
69. Collagen cross-link breakers: a beginning of a new era in the treatment of cardio-vascular changes associated with aging, diabetes, and hypertension / D. Susic, J. varagic, J. Ahn,[et al.] // *Curr Drug Tagets Cardioasc Haemayol Disord*. – 2004. – 4. – P.97-101.

70. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormone markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes / K. Eguchi, H. Tomizawa, J. Ishikawa, [et al.] // *Hypertens Res.* – 2007. – 30. – P.23-30.
71. Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy / J.H. Lee, W. Lee, O.H. Kwon, [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* – 2008. – 38. – P. 361-367.
72. Cooke J.P. Does leptin cause vascular disease? / J.P. Cooke, R.K. Oka // *Circulation.* – 2005. – 111. – P.1985-1991.
73. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus / J.O. Prior, M.J. Aninones, M. Hernandez-Pampoloni, [et al.] // *Circulation.* – 2005. – 111. – P. 2291-2298.
74. Correlation between intracellular interferon-gamma (INF-gamma) production by CD4+ and CD8+ lymphocytes and INF-gamma gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA) / A.Tsiavou, E. Hatzigelaki, A. Chaidaroglou, [et al.] // *Cytokine.* – 2005. -31. – P. 135-141.
75. Curfs J. H. A primer on cytokines sources, receptors, effects, and inducers / J. H. Curfs, J.F. Meis, J.A. Hoogkampkorstanje // *Clin Microbiol Rev.* – 1997. – 10. – P.742-780.
76. Current concepts in diabetic microvascular dysfunction / J. La Fontaine, L.B. Harkless, C.E. Davis, [et al.] // *J Am Podiatr Med Assoc.* – 2006. – 96. – P.245-252.
77. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice / P.R. Woldbak, J.B. Sande, T.A. Stromme, [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – 289. – H708-H714.
78. Das A.K. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus – a functional structural correlation / A.K. Das, J.P. Das, S. Chandrasekar // *Int J Cardiol.* – 1987. – 17. – P.299-302.

79. De Boer R.A. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities / R.A. De Boer, Y.M. Pinto, D. J. Van Veldhuisen // *Microcirculation*. – 2003. – V.10. – N2. – P.113-126.
80. Decreased insulin responsiveness of glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells from insulin-resistant nondiabetic relatives of type 2 diabetic families / S. Jackson, S.M. Bagstaff, S. Lynn, [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – 49. – P. 1169-1177.
81. Decreased mortality associated with metformin use compared to sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes mellitus / J.A. Johnson, S.R. Majumdar, S.H. Simpson, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – 25. – P.2244-2248.
82. Decreased expression of β_1 – and β_2 – adrenoceptors in human diabetic atrial appendage / U.D. Dincer, S. Guner, A. Tay, [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2003. – 2. – 6.
83. Demonstration of regional sympathetic denervation of the heart in diabetes. Comparison between patients with NIDDM and IDDM / A.K. Turpeinen, E. Vanninen, J.T. Kuikka, [et al.] // *Diabetes Care*. – 1996. – 19. – P.1083-1090.
84. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna, [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V.106. – P.1439-1414.
85. Depressed cardiac myofilament function in human diabetes mellitus / E. Ejweied, R.D. McKinney, L.A. Walker, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2005. – V.289. – H2478-2483.
86. Derivatives of reactive oxygen metabolites correlates with high-sensitivity C-reactive protein / F. Kamezake, K. Yasashita, T. Kubara, [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2008. – 15. – P.206-212.

87. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus / R. Scognamiglio, C. Negut, A. Ramondo, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 47. – P.65-71.
88. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes / Z.Y. Fang, J. Sharman, J.B. Prins, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P.1643-1648.
89. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case control study / A.G. Bertoni, A. Tsai, E.K. Kasper, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P.2791-2795.
90. Diabetic cardiomyopathy. A morphological study of intramyocardial arteries / S. Sunni, S.P. Bishop, S.P. Kent, [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 1986. – 110. – P.375-381.
91. Diabetic cardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance: role of glucose-induced PKC / A.J. Davidoff, M.B. Davidson, M.W. Carmody, [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2004. – 262. – P.155-163.
92. Diabetic cardiomyopathy in Zucker diabetic fatty rats: the forgotten right ventricle / C.E. vanden Brom, J.WAM Bosmans, R. Vlasblom, [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – 9. – P.25-32.
93. Diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, R.E. Maser, B.D. Mitchell, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – 26 (5). – P.1553-1579.
94. Diabetes-induced myocardial structural changes: role of endothelin-1 and its receptors / S.Chen, T. Evans, K. Mukherjee, [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2000. – 32. – P.1621-1629.
95. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles: reduced activity of ATP-sensitive potassium channels / H. Miura, R.E. Wachtel, F.R. Loberiza, [et al.] // *Circ Res.* – 2003. – 92. - P. 151-158.
96. Diabetes mellitus and heart failure / M. Füchtenbuch, E. Standl, W. Otter, [et al.] // *MMW Fortchr. Med.* – 2007. – 149. – P.41-44.

97. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes of short duration / P. Di Bonito, S. Cuomo, N. Moio, [et al.] // *Diabet Med.* – 1996. – 13. – P.321-324.
98. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetes cardiomyopathy / P. Poirier, P. Bogaty, C. Garneau, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2001. – 24. – P.5-10.
99. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus / M. Diamant, H.J. Lamb, Y. Groeneveld, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – 42. – P.328-335.
100. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension / L. van Heerbeek, N. Hamdani, M.L. Handoko, [et al.] // *Circulation.* – 2008. – 117. – P.43-51.
101. Diastolic dysfunction in diabetic patients assessed with Doppler echocardiography: relationship with coronary atherosclerotic burden and microcirculatory impairment / J. Escaned, H. Colmenárez, M. Cruz Ferrer, [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2009. – 62. – P.1395-1403.
102. Differential aspects of endothelial function of the coronary microcirculation considering myocardial virus persistence, endothelial activation, and myocardial leukocyte infiltrates / K.B. Vallbracht, P.L. Schwimmbeek, U. Kühl, [et al.] // *Circulation.* – 2005. – 111. – P.1784-1791.
103. Dipyridamole myocardial SPECT with low heart response indicates cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetes / K.N. Lee, J.K. Yoon, M.G. Lee, [et al.] // *J Nucl Cardiol.* – 2001. – 8. –P.129-135.
104. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / G.F. Lewis, A. Carpentier, K. Adeli, [et al.] // *Endocr Rev.* - 2002. - 23. - P.201-229.

105. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with Losartan versus Atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? / H. Ibsen, M.H. Olsen, K. Wachtell, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – 29. – P.595-600.
106. Donath M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nature Reviews. Immunology*. – 2011. – V.11 (2). – P.98-107.
107. Drab M. Loss of caveolae, vascular dysfunction and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupters mice / M. Drab, P. Verkade, M. Elger // *Science*. – 2001. – 293. – P.2449-2452.
108. Echaghian S. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure / S. Echaghian, T.B. Horwich, G.C. Fonarow // *Am Heart J*. – 2006. – 151. – P.91.
109. Echocardiographic texture analysis using the wavelet transform: differentiation of early heart muscle disease / E.K. Kerut, M.B. Given, E. McIwain, [et al.] // *Ultrasound Med Biol*. – 2000. – 26. – P.1445-1453.
110. Echocardiographic characterization of fundamental mechanisms of abnormal diastolic filling in diabetic rats with a parameterized diastolic filling formalism / C.L. Dent, A.W. Bowman, M.J. Scott, [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2001. – 14. – P.1166-1172.
111. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease / Z.Y. Fang, S.Yuda, V. Anderson, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – 41. – P. 611-617.
112. Effects of TNF- α on $[Ca^{2+}]$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes / J.L. Goldhaber, K.H. Kim, P.D. Natterson, [et al.] // *Fm Physiol*. – 1996. – 271. – H.1449-1455.

113. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects / G. Boden, B. Lebed, M. Schatz, [et al.] // *Diabetes*. - 2001. - 50. - P.1612-1617.
114. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease / D. Jagasia, J.M. Whiting, J. Concato, [et al.] // *Circulation*. - 2001. - 103. - P.1734-1739.
115. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects / V. Palmieri, J.N. Bella, D.K. Arnett, [et al.] // *Circulation*. - 2001. - 103. - P.102.
116. Effects of insulin sensitivity on severity of heart failure / H. Adachi, T. Ohno, M. Oguri, [et al.] // *Diabetes Res Clin*. - 2007. - 77. - S.258-262.
117. Effects of the glycemic control on intracellular cytokine production from peripheral blood mononuclear cells of type 1 and type 2 diabetic patients / M.C. Foss-Freitas, N.T. Foss, E.A. Donadi, [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2008. - 82. - P. 329-334.
118. Elevated plasma levels of interleukin-2 and soluble IL-2 receptor in ischemic heart disease / A.D. Simon, S. Yazdani, W. Wang, [et al.] // *Clin Cardiol*. - 2001. - 24. - P.253-256.
119. Elevated plasma concentration of IP-10 in patients with type 2 diabetes mellitus / H. Xu, K. Nakayama, S. Ogawa, [et al.] // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. - 2005. - 47. - P. 524-530.
120. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) precede the onset of type 2 diabetes (Whitehall II Study) / C. Herder, E.J. Brunner, W. Rathmann, [et al.] // *Diabetes care*. - 2008.
121. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.G. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilarino, [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. - 2006. - 5. - P. 4 - 18.
122. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individual with type 2 diabetes: The

- Hoorn Study / J. de Jager, J.M. Dekker, A. Kooy, [et al] // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – 26. – P.1086-1093.
123. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial cell mobilization and function in diabetes / T. Thum, D. Fraccareello, M. Schultheiss, [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – 56. – 666-674.
124. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus / T.J. Regan, M.M. Lyons, S.S. Ahmed, [et al.] // *J Clin Invest.* – 1977. – 60. – P.884-899.
125. Evidence for rapid “metabolic switching” through lipoprotein lipase occupation of endothelial-binding sites / T. Pulnikunnil, A. Abrahani, J. Varghese, [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2003. – 35. – P.1093-1103.
126. Fang Z.Y. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Z.Y. Fang, J.B. Prins, T.H. Marwick // *Endocrine Reviews.* – 2004. – 25. – P.543-567.
127. Fantuzzi G. Adipose tissue and atherosclerosis exploring the connection / G. Fantuzzi, T. Mazzone // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – 27. – P.996-1003.
128. Feldman E.L. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem / E.L. Feldman // *J Clin Invest.* – 2003. – 111(4). – P.431-433.
129. Festa A. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes: lessons from the diabetes control and complications trial / A. Festa, S.M. Haffner // *Circulation.* – 2005. – 111. – P. 2414-2415.
130. Fisman E.Z. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good, and the aloof / E.Z. Fisman, M. Morto, A. Tenenbaum // *Cardiovasc Diabetology.* – 2003. – 2. – P.11-21.
131. Francis G.S. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? / G.S. Francis // *Heart.* – 2001. – 85. – P.247-248.

132. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes / S. Del Guerra, R. Lupi, L. Marselli, [et al] // *Diabetes*. – 2005. – V.54. – P.727-735.
133. Gadina M. New interleukins: are there any more? / M. Gadina, R.R. Ferguson, J.A. Johnston // *Curr Opin Infect Dis*. – 2003. – 16. – P.211-217.
134. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy / M. Galderisi // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – 48. – 1548-1551.
135. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes / A. Dehghan, I. Kardys, M.P.M. de Maat, [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – 56. – P.872-878.
136. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / C. Iribarren, A.J. Ratter, A.S. Go, [et al.] // *Circulation*. – 2001. – 103. – P.2668-2673.
137. Grossman E. Hypertension and diabetes / E. Grossman, F.H. Messerli // *Cardiovasc Diabetol*. – 2008. – 45. – P.82-106.
138. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, E. Standl, M. Bartnik, [et al] // *European Heart J*. – 2007. – 28. – P.88-136
139. Hadi H.A.R. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H.A.R. Hadi, J.A.I. Suwaidi // *Vascular Health and Risk Management*. – 2007. – 3. – P. 853-876.
140. Hayden M.R. Is type 2 diabetes mellitus a vascular distase (atherosclerosis) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress / M.R. Hayden, S.C.Tyag // *Cardiovascular Diabetology*. – 2003. – 2. – P.2-16.
141. Hazel L. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction / L. Hazel, A. Kenneth, O. Roebuck // *Am J Physiol Cell Physio*. – 2001. – 280. – C719-741.

142. Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes / H. Schmid, L.A. Forman, X. Cao, [et al.] // *Diabetes*. – 1999. – 48. – P.603-608.
143. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors / P.O. Iversen, A. Nicolaysen, K. Kvernebo, [et al.] // *Pflügers Arch*. – 1999. – 439. – P.93-100.
144. Human myocardial mRNA-expression of insulin-dependent transmembrane glucose transporter is increased in human IDDM and decreased in NIDDM / S. Gasser, S. Barth, L. Cichocki, [et al.] // *J Clin Basic Cardiol*. – 2004. – 7. – P.8-10.
145. Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM / I. Yokoyama, T. Ohtake, S. Momomura, [et al.] // *Diabetes*. – 1998. – 47. – P.119-124.
146. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice / Y. Lee, R.H. Naseem, L. Duplomb, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2004. - 101. - P.13624-13629.
147. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients / J.S. Felicio, J.T. Pacheco, S.R. Ferreira, [et al.] // *Cardiovascul Diabetol*. – 2006. – 5. – 19.
148. Huss J.M. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance / J.M. Huss, D.P. Kelly // *J Clin Invest*. – 2005. – 115. – P.547-555.
149. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and ventricular dysfunction / A.M. Murcia, C.H. Hennekes, G.A.Lamas, [et al.] // *Ach Intern Med*. – 2004. – 164. – P.2273-2279.
150. Impaired left ventricular diastolic filling occurs in diabetic patients without atherosclerotic coronary artery disease / T. Inoue, T. Fujito, S. Asahi, [et al.] // *Am. J. Med. Sci*. – 1997. – 313. – P.125-130.

151. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study / J. Gerritsen, J.M. Dekker, B.J. TenVoorde, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – 24. – P.1793-1798.
152. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilatation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries / E. Cosson, I. Pham, P. Valensi, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – 29. – P. 107-112.
153. Impaired myocardial function in newly onset type 2 diabetes associates with arterial stiffness / A. Loimaala, K. Groundstroem, S. Majahalme, [et al.] // *Eur J Echocardiography*. – 2006. – 7. – P.341-347.
154. In muscle-specific lipoprotein lipase-over-expressing mice, muscle triglyceride content is increased without inhibition of insulin-stimulated whole-body and muscle specific glucose uptake / P.J. Voshol, M.C. Jong, V.E. Dahlmans, [et al.] // *Diabetes*. - 2001. - 50. - P.2585-2590.
155. In vivo adenoviral transfer of sorcin reverses cardiac contractile abnormalities of diabetic cardiomyopathy / J. Saurez, D.D. Belke, B. Closs, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – 286. – H.68-75.
156. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy / M. Satoh, M. Nakamura, G. Tamura, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* . – 1997 . – Vol. 29 . – P.716-724.
157. Inflammatory predictors of mortality in the Scandinavian Simvastatin Survival Study / F. Crea, C. Monaco, G.A. Lanza, [et al.] // *Clin. cardiol* . – 2002 . – 25 . – P. 461-466.
158. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters, N. Lamblin, E.P. McFadden, [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2003. – 2. – P.146-152.
159. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes

- mellitus type 2 / T. Forst, G. Lubben, C. Hohberg, [et al.] // *Microcirculation*. – 2005. – V.12. – N7. – P.543-550.
160. Innate immunity and angiogenesis / S. Frantz, K.A. Vincent, O. Ftron, [et al.] // *Circ Res*. – 2005. – 96. – P.15-26.
161. Insights into the role of the inflammatory mediators IL-1, IL-18 and PGE-2 in obesity and insulin resistance / O. Osborn, H. Gram, E.P. Zorrilla, [et al.] // *Swiss Med Wkly*.- 2008. – 138. - P. 665-673.
162. Insulitis in type 2 diabetes / M. Böni-Schnetzler, J.A. Ehses, M. Faulenbach, [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2008. -10. – P. 201-204.
163. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance. Lessons from the Botnia Study / D. Tripathy, M. Carlsson, P. Almgren, [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – 49. – P. 975-980.
164. Insulin resistance and adiposity correlation with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes / E. Leinonen, E. Hurt-Camejo, O. Wiklund, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – 166. – P.387-394.
165. Insulin resistance in type 2 diabetes is related to advanced autonomic neuropathy / S. Nakano, M Kitazawa, T. Ito, [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2003. – 25. – P.155-167.
166. Insulin sensitivity and the diffuseness of coronary artery disease in humans / T. Hong, G. Zhao, W. Gao, [et al.] // *Chin Med J*. – 2002. – 115. – P.1886-1888.
167. Insulin impairs endothelium-dependent vasodilatation independent of insulin sensitivity or lipid profile / U. Campia, G. Sullivan, M.B. Bryant, [et al.] // *Am Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – 286. – H. 76-82.
168. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction – Insights from the National Heart Care Project / S.E. Inzucchi, F.A. Masoudi, Y.F. Wang, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – 28. – 1680-1689.

169. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak, [et al.] // *Diabetes*. - 2002. - 51. - P.3391-3399.
170. Intracellular IFN-gamma production and IL-12 serum levels in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and in type 2 diabetes / A.Tsiavou, D. Degiannis, E. Hatziagelaki, [et al.] // *J Interferon Cytokine Res*. - 2004. - 24. - P. 381-387.
171. Islet inflammation in type 2 diabetes / M.Y. Donath, D.M. Schumann, M. Faulenbach, [et al.] // *Diabetes Care*. - 2008. - 31. - P.161-164.
172. Kamalesh M. Disproportionate increase in prevalence of diabetes among patients with congestive heart failure due to systolic dysfunction / M. Kamalesh, G. Nair // *Int J Cardiol*. - 2005. - 99. - P.125-127.
173. Kershaw E.E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2004. - 89. - P.2548-2556.
174. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / G.L. King // *J Periodontol*. - 2008. -79. -P. 1527-1534.
175. Koller A. Signaling pathways of mechanotransduction in arteriolar endothelium and smooth muscle cells in hypertension / A. Koller // *Microcirculation*. - 2002. - 9. - P. 277-294.
176. Koya D. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications / D. Koya, G.L. King // *Diabetes*. - 1998. - 47. - P.728-731.
177. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes / M. Laakso // *Diabetes*. - 1999. - 48. - P.937-942.
178. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden / T.S.M. Tsang, M.E. Barnes, B.J. Gersh, [et al.] // *Am J Cardiol*. - 2002. - 90. - P.1284-1289.
179. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus model rats / T. Abe, Y. Ohga, N. Tabayashi, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2002. - 282. - H138-H148.

180. Li S.H. In *vivo* effects of vanadium on GLUT4 translocation in cardiac tissue of Stz diabetic rat / S.H. Li, J.H. McNeill // *Mol.Cell Biochem.* – 2001. – 217. – P.121-129.
181. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A.Maseri // *Circulation.* – 2002. – 105. – P.1135-1143.
182. Lipoprotein lipase on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy / H. Yagyu, G. Chen, M Yokoyama, [et al.] // *J Clin Invest.* - 2003. - 111. - P.419-426.
183. Lopaschuk G.D. Metabolic abnormalities in the diabetic heart / G.D. Lopaschuk // *Heart Fail Rev.* – 2002. – 7. – P.149-159.
184. Macrophages, cytokines and beta-cell death in type 2 diabetes / J.A. Ehses, M. Böni-Schnetzler, M. Faulenbach, [et al.] // *Biochem Soc Trans.* – 2008. – 36. – P. 340-342.
185. Marwick T.H. Diabetic heart disease / T.H. Marwick // *Heart.* – 2006. – 92. – P.296-300.
186. Marx N. Diabetes and arteriosklerose / N. Marx // *Diabetes and Stof.* – 2003. – V.4. – P.205-211.
187. Marx N. C-peptide and atherogenesis: C-peptide as a mediator of lesion development in patients with type 2 diabetes mellitus? / N. Marx, D. Walcher // *Exp Diab Res.* – 2008. – P. 1-5.
188. Maser R.E. Cardiovascular autonomic neuropathy the clinical significance of its determination / R.E. Maser, M.J. Lenhard, G.S. Becherney // *Endocrinologist.* – 2000. – 10. – P.27-33.
189. Masoudi F.A. Diabetes mellitus and Heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy / F.A. Masoudi, S.E. Inzucchi // *Am J Cardiol.* – 2007. – 99. – 113B-132B.
190. McNulty P.H. Metabolic responsiveness to insulin in the diabetic heart / P.H. McNulty // *Am. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – 290. – H1749-1751.

191. Measurement of myocardial accumulation of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine for studying cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus / M. Mantysaari, J. Kuikka, J. Mustonen, [et al.] // Clin Auton Res. – 1996. – 6. – P.163-169.
192. Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation / H.K. Vincent, S.K. Powers, A.J. Dirks, [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2001. – 25. – P.378-388.
193. Mechanisms of pancreatic β -Cell death in type 1 and type 2 diabetes / M. Cnop, N. Welsh, J-C Jonas, [et al.] // Diabetes. – 2005. – 54. – P.97-107.
194. Mechanisms of dysfunction in obesity and insulin resistance / J.D. Knudson, U.D. Dincer, I.N. Bratz, [et al.] // Microcircul. – 2007. – V.14 (4-5). – P. 317-338.
195. Merkel M. Lipoprotein lipase: genetics lipid uptake and regulation / M. Merkel, R.H. Eckel, I.J. Goldberg // J Lipid Res.- 2002.- 43.- P.1997-2006.
196. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandone, A. Aljada, A. Chaudhuri, [et al.] // Circulation. – 2005. – 111. – P.1448-1454.
197. Microvascular complications of impaired glucose tolerance / J.R. Singleton, A.G. Smith, J.W. Russell, [et al.] // Diabetes. – 2003. – 52. – P.2867 – 2873.
198. Measurement of myocardial accumulation of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine for studying cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus / M. Mantysaari, J. Kuikka, J. Mustonen, [et al.] // Clin Auton Res. – 1996. – 6. – P.163-169.
199. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – 348.-P.383-293.
200. Murray D.R. Tumor necrosis factor α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs / D.R. Murray, G.L. Freeman // Circ Res. – 1996. – 28. – P.964-971.

201. Myocardial glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients evaluated by FDG-PET / T. Ohtake, I. Yokoama, T. Watanabe, [et al.] // *J Nucl Med.* – 1995. – 36. – P.456-463.
202. Myocardial cell death in human diabetes / A. Frustaci, J. Kajstura, C. Chimendi, [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – 87. – P.1123-1132.
203. Myocardial insulin resistance associated with chronic hypertriglyceridemia and increased FFA levels in type 2 diabetic patients / L.D. Monti, C. Landoni, E. Setola, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2004. - 287. - P.1225-1231.
204. Myocardial glucose transport and utilization in patients with type 2 diabetes mellitus, left ventricular dysfunction, and coronary artery disease / D.P. Dutka, M. Pitt, D. Pagano, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 48. – P. 2225-2231.
205. Myocardial involvement during the early course of type 2 diabetes mellitus: usefulness of Myocardial Performance Index / P. Pattoneri, F.B. Sozzi, E. Catellani, [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2008. – 6. – 27.
206. N^e – (carboxymethyl) lysine deposition in intramyocardial arteries in human acute myocardial infarction: a predictor on reflection infarction? / A. Baidoshvili, P.A.J. Krijnen, K. Kupereishvili, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – 26. – P.2497-2503.
207. Navarro J.F. Role of inflammation in diabetes complications / J.F. Navarro, G. Mora // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – 20. – P. 2601-2604.
208. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y.Z. Yuceoglu, [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1972. – 30. – P.595-602.
209. Noninvasive characterization of myocardial blood flow in diabetic hypertensive and diabetic normotensive rats using spin-labeling MRI / I. Iltis, C. Dalmaso, P.J. Cozzone, [et al.] // *Microcirculation.* – 2005. – V.12. – N.8. – P.607-614.

210. Noninvasive and invasive evaluation of cardiac dysfunction in experimental diabetes in rodents / R. Wichi, C. Malfitano, K. Rosa, [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* - 2007. - 6. - [Medline].
211. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage / T. Nishikawa, D. Edelstein, X.L. Du, [et al.] // *Nature.* - 2000. - 404. - P.787-790.
212. Organization of fibroblasts in the heart / E.C. Goldsmith, A. Hoffman, M.O. Morales, [et al.] // *Dev Dyn.* - 2004. - 230. - P.787-794.
213. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca (2+)- ATP-ase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy / S.U. Trost, D.D. Belke, W.F. Bluhm, [et al.] // *Diabetes.* - 2002. - 51. - P.1166-1171.
214. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia / M. Adiels, J. Boren, M.J. Caslake, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2005. - 25. - P.1697-1703.
215. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type 1 diabetic patients under tight glycaemic control / J. Chung, P. Abraszewski, X. Yu, [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* - 2006. - 47. - P.384-390.
216. Part III. Immunology of diabetes, the pancreas, and transplantation. Inflammatory process in type 2 diabetes. The role of cytokine / K. Alexandraki, C. Piperi, C. Kalofontis, [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* - 2006. - 1084. - P.89-117.
217. Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine / Z. Fang, O. Najos-Valencia, R. Leano, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2003. - 42. - P.446-453.
218. Peroxisome proliferation activator receptors (PPAR), insulin resistance, and cardiomyopathy: friends or foes for the diabetic patient with heart failure? / N. Nicolaidis, A. Lazoros, T. Levine, [et al.] // *Cardiology Rev.* - 2004. - 12. - P.158-170.

219. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes / J.C. Pickup // *Diabetes Care*. – 2004. – 27. – P.813-823.
220. Pittman R.N. Oxygen transport and exchange in the microcirculation / R.N. Pittman // *Microcirculation*. – 2005. – V.12. – N1. – P.59-70.
221. Poornima I. G. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis / I.G. Poornima, P. Parikh, R.P. Shannon // *Circ Res*. – 2006. – 98. – P.596-605.
222. Pop-Busui R. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction / R. Pop-Busui, I. Kirkwood, H. Schmid // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – 44. – P. 2368-2374.
223. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy / R. Pop-Busui // *Diabetes Care*. – 2010. – 33. – P.434-441.
224. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients / R. Scognamiglio, C. Negut, S.V. De Kreutzenberg, [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V.112. – N2. – P.179-184.
225. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes / P. Poirier, P. Bogaty, F. Phlippon, [et al.] // *Metabolism*. - 2003. - 52. - P.1056-1061.
226. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer, [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – 27. – P.65-75.
227. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive , asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus / M. Zabalgaitia, M.F. Ismaeil, L. Anderson, [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2001. – 87. – P. 320-323.
228. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / J.K. Boyer, S. Thanigaraj, K.B. Schechtman, [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2004. – 93. – P. 870-875.

229. Prognostic value of epicardial coronary artery constriction to the cold pressor test in type 2 diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other major coronary risk factors / A. Nitenberg, P. Valensi, R. Sachs, [et al.] // *Diabetes Care* . – 2004. – 27. – P. 208-215.
230. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-years follow up study / S.H. Ko, S.A. Park, J.H. Cho, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – 31. – P.1832-1836.
231. Proinflammatory and atherogenic activity of monocytes in type 2 diabetes / M. Gaska, T. Dobosz, S. Szymaniec, [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2008. - 2. – P. 12-15.
232. Pulinilkunnil T. Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease / T. Pulinilkunnil, B. Rodrigues // *Cardiovascular Research*. - 2006. - 69. - P.329-340.
233. Redox regulation of remodeling in diabetic rat heart / X. Li, Z. Xu, S. Li, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – 288. – H.1417-1424.
234. Reduce of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF / A. Rivard, M. Silver, D. Chen, [et al.] // *Am J Pathol*. – 1999. – 154. – 355-363.
235. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese type II diabetic patients / H. Sakuraba, H. Mizukami, N. Yagihashi, [et al.] // *Diabetology*. – 2002. – 45. – 85-96.
236. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity / S. Boudina, S. Sena, B.T. O'Neill, [et al.]// *Circulation*. – 2005. – 112. – P. 2686-2695.
237. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity / J. Buchanan, P.K. Mazumder, P. He, [et al.] // *Endocrinology*. – 2005. – 146. – P.5341-5349.

238. Regulation of IGF-1 function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology / J.C. O' Connor, R.H. McCusker, K. Strle, [et al.] // *Cell Immunol.* – 2008. – 252. – P.91-110.
239. Relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and exercise test variables in asymptomatic middle-aged patients with type 2 diabetes / B. Ugur-Altun, A. Altun, E. Tatli, [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2004. – 27. – P. 455-461.
240. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulation function / T.H. Schindler, J. Cardenas, J.O. Prior, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 47. – P.1188-1195.
241. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension – are we underestimating the problem? / I. Istenes, K. Keresztes, Z. Hermanyi, [et al.] // *Diabet Med.* – 2008. – 25. – 863-866.
242. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) / S.S. Soedamah-Muthu, N. Chaturvedi, D.R. Witte, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – 31. – P.1360-1366.
243. Ren J. Interaction between tumor necrosis factor α and leptin-induced inhibition of cardiac contractile function in isolated ventricular myocytes / J. Ren, D.P. Relling // *Citokine.* – 2005. – 32. – P.213-218.
244. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone in streptozotocin-diabetic rats / G. Miric, C. Dallemagne, Z. Endre, [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2001. – 133. – P.687-694.
245. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients / W. Kosmala, P. Colonna, M. Przewlocka-Kosmala, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – 27. – P.2736-2738.

246. Rodrigues B. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy / B. Rodrigues, M.C. Cam, J.H. McNeill // *Mol Cell Biochem Diabetes*. – 1998. – 33. – P.1078-1084.
247. Role of interleukin-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients / T.Shinohara, N. Takahashi, K. Yufu, [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2008. – 35. – P.1616-1623.
248. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R.Ross// *n Engl J Med*. – 1999. – 340. – P.115-126.
249. Routes of FA delivery to cardiac muscle: modulation of lipoprotein lipolysis alters uptake of TG-derived FA / A.S. Augustus, Y. Kako, H. Yagyu, [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. - 2003. - 284. - P.331-339.
250. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation / W. Pratipanawatr, T. Pratipanawatr, K. Cusi, [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P.2572-2578.
251. Scheen A.J. ADOPT-study: which first-line glucose-lowering oral medication in type 2 diabetes? / A.J. Scheen // *Rev Med Liege*. – 2007. – 62. – P.48-52.
252. Schrauwen P. Putative function and physiological relevance of the mitochondrial uncoupling protein-3: involvement in fatty acid metabolism? / P. Schrauwen, M.K. Hesselink // *Prog Lipid Res*. – 2006. – 45. – P.17-41.
253. Schrijvers B.F. From Hyperglycemia to diabetic kidney disease: role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokins / B.F. Schrijvers, an S. de Vriese, A. Flyvbjerg // *Endocrine Reviews*. – 2004. – 25. – P.971-1010.
254. Screening for heart disease in diabetic subjects / Z.Y. Fang, R. Schullmeade, R. Leano, [et al.] // *Am. Heart J*. – 2005. – 149. – P.349-354.

255. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea / K.N.Yoon, S.H.Ko, J.H.Cho, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – 88. – P.2300-2308.
256. Semeniuk L.M. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-h GLUT mice / L.M. Semeniuk, A.J. Kryski, D.L. Severson // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – 283. – H.976-982.
257. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes / T.J. Berg, O. Snorgaard, J. Faber, [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – 22. – 1186- 1190.
258. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-Reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation / J.R.M. Souza, R.T.Oliveira, M. H. S. L. Blotta, [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2008. - 90. – P. 86-90.
259. Severson D.L. Diabetic cardiomyopathy: recent evidence from mouse models of type 1 and type 2 diabetes / D.L. Severson // *Can J Physiol Pharmacol.* -2004. - 82. - P.813-823.
260. Significance of matrix metalloproteinases in nonepinephrine-induced remodeling of rat heart / W. Briest, A. Holze, B. Rassel, [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2003. – 57. – P. 379-387.
261. Silvestre J-S. Molecular basis of angiopathy in diabetes mellitus / J-S. Silvestre, B.I. Lévy // *Circul Res.* – 2006. – 98. – P.4-6.
262. Shedding of TNF α receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus / J.M. Fernandez-Real, B. Lainez, J. Vendrell, [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2002. – 282. – E952-E959.
263. Snoek F.J. Self management of type 2 diabetes / F.J. Snoek // *BMJ.* – 2007. – 335. – P.458-459.

264. Song W.W. Type-2 diabetes-induced changes in vascular extracellular matrix gene expression: relation to vessel size / W.W. Song, A. Ergul // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – 5. – P.3-10.
265. Stanley W.C. Miocardial substrate metabolism in the normal and failing Heart / W.C. Stanley, F.A. Recchia, G.D. Lopaschuk // *Physiol.Rev.* – 2005. – 85. – P.1093-1129.
266. Stentz F.B. Activated T lymphocytes in type 2 diabetes: implications from *in vitro* studies / F.B. Stentz, A.E. Kitabchi // *Curr Drug Targets.* – 2003. – V4 (6). – P.493-503.
267. Subclinical inflammation/oxidation as revealed by altered gene expression profiles in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes patients / K. Gokulakrishnan, K.T. Mohanavalli, F. Monickaraj, [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2009.
268. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 / C. Herder, M. Lankisch, D. Ziegler, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – 32.
269. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study / G.A. Suarez, V.M. Clark, J.E. Norell, [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2005. – 76. – P.240-245.
270. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction / K.N. Garratt, P.A. Brady, H.L. Hassinger, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – 33. – 119-124.
271. Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses / A. Herman, J.W. Kappler, P. Murrack, [et al.] // *Annu Rev Immunol.* – 1991. – 9. – P.745-772.
272. Superoxid activates mitochondrial uncoupling proteins / R.S. Echtay, D. Roussel, J. St-Pierre, [et al.] // *Natura.* – 2002. – 415. – P.96-99.

273. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol Rev.* – 1999. – 79. – P.215-262.
274. Tabibiazar R. Silent ischemia in people with diabetes: a condition that must be heart / R. Tabibiazar, S.V. Edelman // *Clinical Diabetes.* – 2003. – 21. – P. 5-9.
275. Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part 1 / H. Taegtmeier, P. McNulty, M.E. Young // *Circulation.* – 2002. – 105. – P. 1727-1733.
276. Taranni P.A. Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? / P.A. Taranni, E. Ortega // *Diabetes.* – 2005. – 54. – P.917-927.
277. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – 355. – P. 251-259.
278. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM) / N. Azad, N.V. Emanuele, C. Abaira, [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 1999. – 13. – P.307-313.
279. Timp 3 deficiency in insulin receptor-haploinsufficient mice promotes diabetes and vascular inflammation via increased TNF α / M. Federici, M.L. Hribal, R. Menghini, [et al.] // *J Clin Invest.* – 2005. – V.115. - №12. – P.3494-3505.
280. Tissue specific over-expression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance / J.K. Kim, J.J. Fillmore, Y. Chen, [et al.] // *Proc Natl Acad Sei USA.* - 2001. - 98. - P.7522-7527.
281. Tomai F. C-reactive protein and microvascular function / F. Tomai // *Heart.* – 2004. – 90. – P. 727-728.
282. Tracy R.P. C-reactive protein, heart disease risk, and the popular media / R.P. Tracy, L.H. Kuller // *Arch Intern Med.* – 2005. – 165. – P.2058-2060.

283. Trost S. Diabetic cardiomyopathy / S. Trost, M. LeWinter // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* – 2001. – 3. – P.481-492.
284. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes / T. Yokoyama, M. Nakano, J.L. Bednarczyk, [et al.] // *Circulation.* - 1997. – 95. – P.1247-1252.
285. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effects on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans / C. Rask-Madsen, H. Dominguez, N. Ihlemann, [et al.] // *Circulation.* – 2003. – 108. – P.1815-1821.
286. Tushuizen M.E. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes / M.E. Tushuizen, M. Diamant, R.J. Heine // *Postgrad. Med. J/* - 2005. – 81. – P.1-6.
287. Uittenbogaard H. High-density lipoprotein prevent oxidized low-density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae / H. Uittenbogaard, P.W. Shaul, I.S. Yuhanna // *J Biol Chem.* – 2000. – 275. – P.11278-11283.
288. Ulrich P. Protein glycation, diabetes, and aging / P. Ulrich, A.Ctrami // *Recent. Prog. Horm. Res.* – 2001. – 56. – P. 1-21.
289. Unsaturated fatty acids isolated from human lipoproteins activate protein phosphatase type 2c β and induced apoptosis in endothelial cells / B. Hufnagel, M. Dworak, M. Soufi, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – 180. – P.245-254.
290. Van der Vusse G.J. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease / G.J. Van der Vusse, M. Van Bilsen, J.F. Glatz // *Cardiovasc Res.* - 2000. - 45. - P.279-293.
291. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus / I. Schofield, R. Malik, A. Izzard, [et al.] // *Circulation.* – 2002. – 106. – P.3037-3043.

292. Vascular risk factors and diabetic neuropathy / S. Tesfaye, N. Chaturvedi, S.E. Eaton, [et al.] // *N Engl Med J.* – 2005. – 352. – P.341-350.
293. Vila E. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries / E. Vila, M. Salaices // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005.- 288. – H.1016-1021.
294. Von Hundelshausen P. Rantes deposition by plateles triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium / P. Von Hundelshausen, K.S.C. Wober, Y. Huo // *Circulation.* – 2001. – 103. – P.1772-1777.
295. Waltenberg J. Vascular endothelial growth factor-A induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus, a potential predictor for the individual capacity to develop collaterals / J.Waltenberg, J. Lange, A. Kranz // *Circulation.* – 2000. – 102. – P.185- 190.
296. Yeh E.T.H. C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen / E.T.H. Yeh, R.P. Palusinski // *Curr Atheroscler Rep.* – 2003. – 5. – P.101-105.
297. Zhou W. Either IL-2 or IL-12 is sufficient to direct Th1 differentiation by nonobese diabetic T-cell / W. Zhou, F. Zhang, T.M. Aune // *J Immunol.* – 2003. – 170. – P.735-740.