

федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Гегенава Бадри Борисович

**Роль модифицированных липопротеинов низкой плотности в
фиброзе миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа**

Специальность: 14.01.04 Внутренние болезни

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент
РАН Драпкина О.М.**

Москва - 2018

	ОГЛАВЛЕНИЕ	стр.
	Введение	3
	Глава 1 Обзор литературы	9
	1.1 Эпидемиология сахарного диабета	9
	1.2 Влияние сахарного диабета на сердечно-сосудистую систему	12
	1.2.1 Диабетическая кардиомиопатия и методы диагностики фиброза миокарда	14
	1.2.2 Патогенез фиброза миокарда	22
	1.3 Взаимосвязь модифицированных ЛПНП и фиброза	31
	1.3.1 Возможные механизмы фиброза при повышении мЛПНП	35
	1.3.1.1 мЛПНП и непосредственная активация системы комплемента	36
	1.3.1.2 мЛПНП и LOX-1-опосредованный фиброз	38
	1.3.1.3 мЛПНП и С-реактивный белок	41
	1.4 Заключение	44
	Глава 2 Материалы и методы	46
	Глава 3 Результаты	54
	3.1 Характеристика пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа)	54
	3.2 Характеристика пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа)	67
	3.3 Анализ полученных данных	78
	3.3.1 Сравнение данных, полученных в двух группах	78
	3.3.2 Выявленные взаимосвязи между полученными данными	93
	3.3.2.1 Взаимосвязь между структурными изменениями миокарда и мЛПНП	93
	3.3.2.2 Анализ корреляционных связей данных, полученных в группе А (с сахарным диабетом 2 типа)	95
	3.3.2.3 Анализ корреляционных связей данных, полученных в группе В (без сахарного диабета 2 типа)	101
	Глава 4 Обсуждение полученных результатов	105
	Выводы	112
	Практические рекомендации	113
	Список сокращений	115
	Список литературы	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом. Важно то, что сахарный диабет служит самостоятельным фактором риска развития таких кардиоваскулярных патологий, как атеросклероз крупных (сонные артерии, аорта, бедренные артерии) и коронарных артерий, что повышает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, а также приводит к развитию синдрома диабетической стопы. Микроангиопатия, сопровождающая диабет, приводит не только к ретинопатии, но и к почечной недостаточности, что может усугубить уже имеющуюся сердечно-сосудистую патологию.

В настоящее время профилактика кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета сводится, в основном, к профилактике и лечению «классических» сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

В то же время, сахарный диабет оказывает негативное влияние на структуру миокарда даже при отсутствии изменений артериального давления и русла коронарных артерий. Так называемая диабетическая кардиомиопатия, основным механизмом возникновения которой служит фиброз миокарда, возникает даже у нормотензивных пациентов с отсутствием атеросклероза коронарных артерий, приводя к диастолической дисфункции и, в конечном итоге, к сердечной недостаточности. Изучение подробных механизмов и причин диабетической кардиомиопатии позволит в перспективе значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на тот факт, что вопрос влияния сахарного диабета на сердечно-сосудистую систему изучается уже в течение нескольких десятилетий, некоторые аспекты поражения сердечной мышцы до сих пор остаются малоизвестными. Патогенез ишемического поражения сердца при сахарном диабете изучен достаточно хорошо. В то же время, как уже было сказано выше, сахарный диабет оказывает отрицательное воздействие на сердечную функцию и структуру даже в отсутствие поражения коронарных артерий. Впервые феномен диабетической кардиомиопатии, то есть наличия сердечной недостаточности без поражения коронарных артерий у больных с сахарным диабетом 2 типа, был описан Rubler и коллегами в 1972 году, и с тех пор высказывается множество предположений о характере и причинах подобных изменений миокарда.

В настоящее время известен факт модифицирования липопротеинов низкой плотности при гипергликемии у больных с сахарным диабетом. Есть исследования, доказывающие, что окисленные липопротеины могут быть связаны с фиброзом печени, почек, а также других органов. В то же время, патогенетический характер подобных изменений остается предметом дискуссий. Вопрос влияния модифицированных липопротеинов низкой плотности на сердечную мышцу остается открытым, и к моменту начала нашего исследования не было работ, описывающих роль модифицированных липопротеинов в патогенезе поражения миокарда при сахарном диабете.

Цель и задачи исследования

Цель данной работы – оценить роль модифицированных липопротеинов низкой плотности в фиброзе миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить степень поражения миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с контрольной группой
2. Провести сравнение уровней модифицированного липопротеина низкой плотности у больных с сахарным диабетом 2 и без него
3. Установить корреляционные связи геометрических показателей миокарда с другими полученными данными
4. Оценить вклад модифицированных липопротеинов низкой плотности в поражение миокарда

Научная новизна

В данной работе впервые у больных с сахарным диабетом проводится параллель между повышением уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности с одной стороны и изменениями миокарда, характерными для фибротического поражения, с другой. Определены корреляционные связи модифицированных липопротеинов низкой плотности среди больных с сахарным диабетом 2 типа. Впервые для оценки фибротического поражения миокарда у больных с сахарным диабетом используются такие неинвазивные и недорогостоящие методы исследования, как электрокардиография и стандартная эхокардиография, в сочетании с сывороточным маркером фиброза N-терминальным пропептидом проколлагена III. Полученные данные открывают новые возможные механизмы возникновения фиброза миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа, что позволит в дальнейшем выработать эффективные методы профилактики данной патологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены факторы, влияющие на уровни модифицированных липопротеинов низкой плотности при сахарном диабете 2 типа.

Получены данные о возможных механизмах поражения миокарда при сахарном диабете, которые могут служить основой разработок схем профилактики диабетической кардиомиопатии.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с сахарным диабетом 2 типа определяются повышенные показатели модифицированных липопротеинов низкой плотности.
2. Модифицированные липопротеины низкой плотности коррелируют с показателями углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа
3. Модифицированные липопротеины низкой плотности коррелируют с индексом массы тела у больных с сахарным диабетом 2 типа и без него.
4. У больных с сахарным диабетом 2 типа наблюдаются эхокардиографические и электрокардиографические признаки, характерные для фиброза миокарда: увеличение массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка с одновременным снижением вольтажа ЭКГ
5. У больных с сахарным диабетом 2 типа определяются повышенные показатели сывороточного маркера фиброза N-терминального

пропептида проколлагена III

6. Уровень N-терминального пропептида проколлагена III у больных с сахарным диабетом 2 типа коррелирует с массой миокарда левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка
7. Изменения миокарда при сахарном диабете связаны с уровнем модифицированных липопротеинов низкой плотности

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы..

Апробация диссертации была проведена на научной конференции кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 31 августа 2018 года.

Личный вклад в получении результатов.

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, обобщены результаты исследований и подготовлены материалы к публикациям. Самостоятельно выполнены все исследования по установлению взаимосвязи между уровнем модифицированного липопротеина и структурными изменениями миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности пункту 1 паспорта научной специальности – изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.

Публикации

Основные результаты работы полностью отражены в печати. По теме диссертации опубликовано 11 статей: 10 статей в российских журналах (из них 2 оригинальные статьи и 8 обзорных статей), входящих в Перечень рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК, в том числе 5 из них - в журналах, индексируемых в электронных базах Scopus и/или Web of Science, а также 1 англоязычная статья опубликована в иностранном научном журнале.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 181 источник, иллюстрирована 14 таблицами и 26 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология сахарного диабета 2 типа

Глобальная распространенность сахарного диабета быстро растет по всему миру в связи со старением населения, урбанизацией и связанными с ними изменениями образа жизни. За последние три десятилетия количество людей с сахарным диабетом увеличилось более чем в 2 раза [46]. По некоторым оценкам, в 2010 году около 285 миллионов людей по всему миру страдали сахарным диабетом[145], из них 90% - это те, у кого был диагностирован сахарный диабет 2 типа[181]. Как показывают предварительные прогнозы, к 2030 году число людей с сахарным диабетом по всему миру достигнет 439 миллионов человек, что будет составлять, около 7,7% от всего взрослого населения мира в возрасте от 20 до 79 лет (Рис. 1)

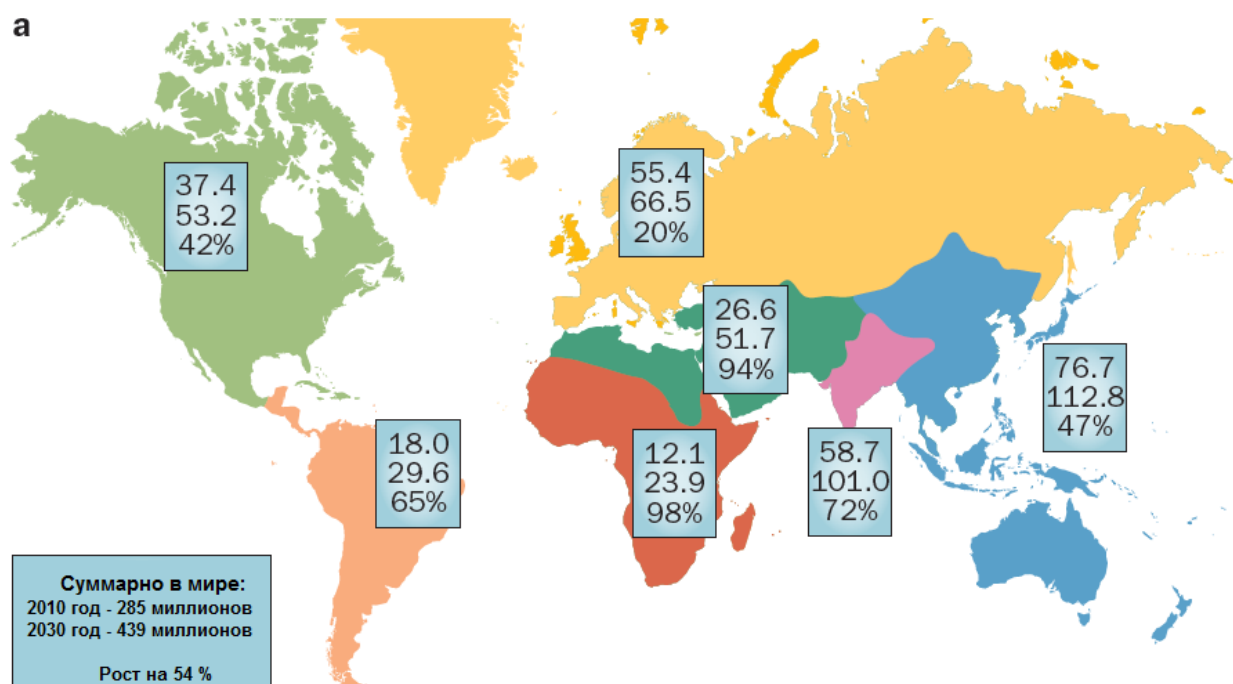


Рисунок 1. Прогноз распространения сахарного диабета к 2030 году[37]

Примечание: В каждом из квадратов, наложенных на один из 7 регионов мира, верхний показатель показывает приблизительное число больных сахарным диабетом (миллион человек) на 2010 год, средний показатель – ожидаемое число больных к 2030 году, нижний показатель – рост заболеваемости в процентах. Квадрат в левом нижнем углу – те же показатели, применительно ко всему миру – ожидаемый рост числа больных сахарным диабетом с 2010 по 2030 год на 54% – с 285 миллионов до 439 миллионов человек.

Еще несколько десятков лет назад сахарный диабет считался относительно редким заболеванием за пределами стран так называемого «золотого миллиарда». Например, заболеваемость сахарным диабетом в Китайской Народной Республике в 1980 году была менее 1%[32]. В то же время, среди китайской и индийской диаспор, проживающих в странах Западной Европы и Северной Америки, встречаемость сахарного диабета была значительно выше, чем у тех же этнических групп на родине[149, 111]. Этот факт, учитывая уже протекавший в то время процесс распространения западного образа жизни и диеты по всей планете, служил безусловным предсказанием бушующей в данный момент эпидемии сахарного диабета в материковой части Китая и Индии. Основное бремя пандемии диабета на данный момент несут на себе развивающиеся страны: 80% случаев новых заболеваний диабетом регистрируются на сегодняшний день в странах, с доходом ниже среднего[145]. В результате стремительной урбанизации, вестернизации образа жизни и диеты, Азия стала настоящим «эпицентром диабета» в мире[32]. Из 10 стран, в которых, согласно прогнозам, в 2030 году будет проживать наибольшее количество лиц с установленным диагнозом сахарного диабета, 5 находятся в Азии. Это Китай, Индия, Пакистан, Индонезия и Бангладеш[145]. Согласно данным, полученным в результате проведенного в Китае исследования в 2007-2008 годах, эта

дальневосточная страна обогнала Индию по числу человек с сахарным диабетом: число больных с установленным диагнозом сахарного диабета там достигло 92 миллионов взрослых (9,7% от взрослого населения)[175]. Если прибавить к этому еще 148 миллионов (15,5%)[175] взрослых с так называемым «преддиабетом» (нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе), то суммарно получается, что более чем у каждого четвертого (25,2%) жителя Китайской Народной Республики имеется в той или иной степени нарушение углеводного обмена. Вероятнее всего, после определенного улучшения качества жизни и благосостояния населения, что непременно будет сопровождаться усилением западного образа жизни и культуры питания, Индия еще вернет себе сомнительную «пальму первенства» заболеваемости сахарным диабетом. Учитывая более высокие темпы роста населения в Индии, нежели в Китае, этот вариант представляется наиболее вероятным. Не стоит, однако, забывать про Ближний Восток (особенно благополучные нефтяные монархии Персидского залива) и Африку, еще одни «бомбы замедленного действия» относительно заболеваемости сахарного диабета[110, 14, 37].

Что касается Российской Федерации, то с 2014 года, благодаря переводу Госрегистра СД на online-программное обеспечение, появилась возможность создания единой базы данных пациентов с сахарным диабетом и мониторинга показателей больных в динамике[3]. На 01.01.15 распространенность сахарного диабета всех типов в Российской Федерации составила 4,094 миллиона больных, что составляет около 2,8 % от всего населения, из них 92,2 % приходится на пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 5,6% - на пациентов с сахарным диабетом 1 типа, а 2,2% - на пациентов с сахарным диабетом иного типа. Следует отметить факт значительного роста заболеваемости: в течение 5 лет, с 2010 по 2015 год, количество больных увеличилось на 930 тысяч, рост составил 23%. Обращает на себя внимание интересный факт: наименьшая распространенность сахарного

диабета 2 типа в стране наблюдается в регионах с преимущественно мусульманским населением и традиционным укладом жизни: в Чеченской республике, Республике Ингушетия и Республике Башкортостан (рис. 2). В будущем в указанных республиках нельзя исключать ситуацию, аналогичную описанной выше в Китае и других неевропейских странах, когда изменение традиционного образа жизни и диеты вызывает бум заболеваемости сахарным диабетом.

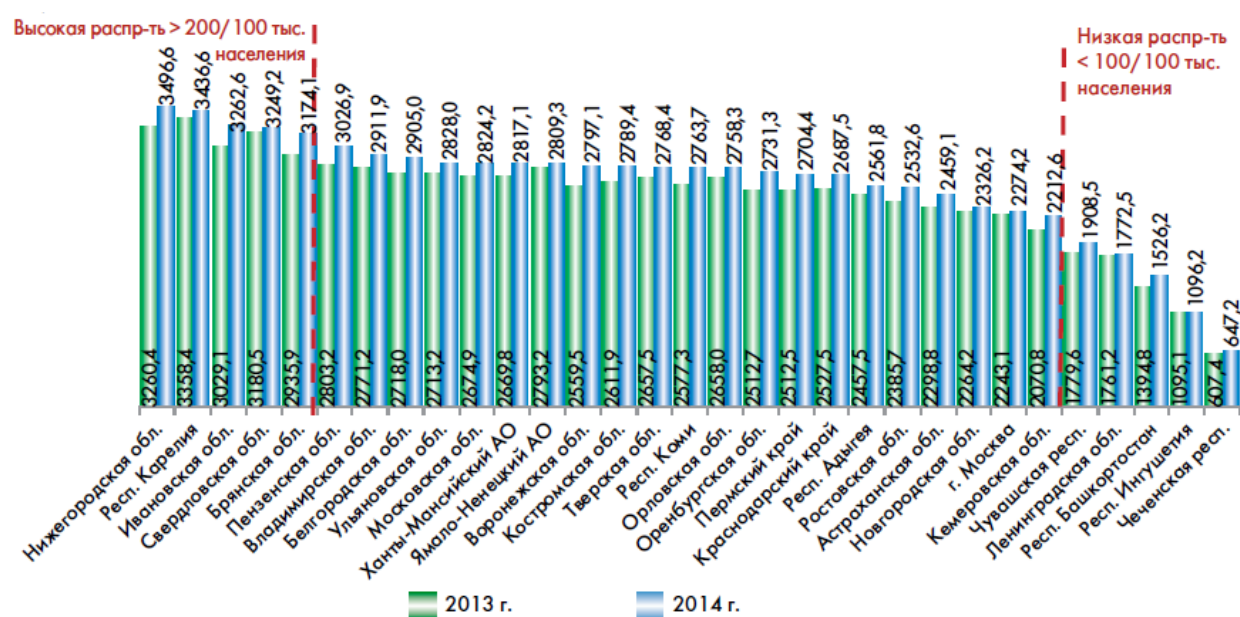


Рисунок 2. Распространенность СД 2 типа на 100 тыс. населения, 01.01.2015[3]

Примечание: минимальная распространенность сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации регистрируется в национальных республиках с преимущественно мусульманским населением и традиционным образом жизни и питания: Чеченской республике, республике Ингушетия и республике Башкортостан.

1.2. Влияние сахарного диабета на сердечно-сосудистую систему

Учитывая, что основной причиной смертности и утраты трудоспособности у лиц с сахарным диабетом являются патологии сердечно-сосудистой системы, одним из наиболее актуальных вопросов на сегодняшний день является проблема поражений сердца при сахарном диабете.

Пациенты с диабетом имеют более высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и непропорционально высокую смертность в сравнении с недиабетическими субъектами [108, 97]. Ишемическая болезнь сердца и инсульт среди них встречаются в два раза чаще, а риск сердечной недостаточности увеличивается более чем в два раза [120]. Haffner и коллеги в работе 1998 года описали, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа без документально диагностированной ранее ишемической болезни сердца имеют риск последующих сердечно-сосудистых событий, аналогичный пациентам с предшествующим инфарктом миокарда в анамнезе[70]. Стоит отметить, что значительная доля дополнительного кардиоваскулярного риска при сахарном диабете связана с увеличением частоты и усилением выраженности таких «классических» факторов риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия и экзогенно-конституциональное ожирение[3].

По данным U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES от 2004 года, болезни сердца являлись причиной смерти 68% пациентов с сахарным диабетом старше 65 лет. В России, по данным регистра сахарного диабета, смертность от сердечно-сосудистых осложнений также занимает первое место среди смертности больных с сахарным диабетом: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения суммарно являются причиной смерти 50,7% больных с сахарным диабетом 2 типа[3].

Christophe Bauters и коллеги в работе от 2003 года указывают, что в популяции больных с сердечной недостаточностью распространенность сахарного диабета достигает 20%, в сравнении с 4-6% в контрольной

популяции[23]. Эпидемиологические исследования указывают на повышенный риск развития сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом, причем плохой контроль гликемии коррелирует с увеличением риска сердечной недостаточности.

Существуют различные механизмы развития сердечной недостаточности при сахарном диабете: во-первых, сахарный диабет ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий. Во-вторых, как уже было сказано, сопутствующие состояния, такие как гипертоническая болезнь, дислипидемия, повышение индекса массы тела, также вносят свой негативный вклад в развитие сердечной недостаточности. Кроме того, микроангиопатия, сопровождающая сахарный диабет и приводящая к почечной недостаточности, может усугубить[2] уже имеющуюся сердечно-сосудистую патологию. Еще одним механизмом дополнительного поражения миокарда при сахарном диабете может быть воздействие возникающего при данном заболевании дефицита магния[21]. Так, существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, дефицит магния связан с артериальной гипертензией, усилением атеросклероза и повышенной смертностью при имеющейся сердечной недостаточности[4]. И, наконец, еще одним фактором, влияющим на развитие сердечной недостаточности при сахарном диабете, является диабетическая кардиомиопатия[8].

1.2.1. Диабетическая кардиомиопатия и методы диагностики фиброза миокарда

Увеличение массы миокарда желудочков является определяющей структурной характеристикой диабетической кардиомиопатии. Результаты множества исследований демонстрируют наличие сильной взаимосвязи между гипергликемией при сахарном диабете и ростом массы миокарда

левого желудочка, даже без сопутствующей артериальной гипертензии[87, 29, 172, 72, 113]

Диастолическая дисфункция служит одной из первых и самых ранних функциональных проявлений диабетической кардиомиопатии[5, 8]. Использование современных методов ультразвуковой диагностики позволяет диагностировать диастолическую дисфункцию у 40-75% пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов без сопутствующей ИБС[30, 148]. Также диастолическая дисфункция выявляется у экспериментальных животных с сахарным диабетом 2 типа, таких как мыши линий ob/ob и db/db и тучные крысы Цукера. Эти животные характеризуются наличием ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии[80, 138]. Так, диастолическая дисфункция обнаружена у мышей линий db/db как *in vivo* (путем ЭхоКГ) [144], так и *ex vivo* (на образцах сердечной мышцы) [12, 13].

Но, как оказалось, функциональные расстройства сердечной мышцы при диабетической кардиомиопатии не ограничиваются только лишь диастолической дисфункцией. Систолическая дисфункция, как правило, возникает позже и, обычно, следует за диастолической. Очень часто она не обнаруживается во время стандартной двухмерной эхокардиографии[5]. В то же время, использование доплерографии для выявления изменения пиковой систолической скорости кровотока позволяет обнаружить систолическую дисфункцию у 24% пациентов с сахарным диабетом без сопутствующей ИБС [57]. При исследовании животных *in vivo* использование MPT [178] или инвазивной катетеризации с анализом фазовой петли давление-объем (PV loop) выявили как зависимые, так и независимые от нагрузки показатели систолической дисфункции у мышей[164]. В некоторых исследованиях с использованием петли давление-объем сравнивались сократительные способности миокарда у лабораторных мышей с сахарным диабетом 1 типа (крысы со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом), и 2 типа (тучные крысы Цукера). В обоих случаях наблюдалась систолическая

дисфункция, однако у животных с сахарным диабетом 1 типа обнаруживалась задержка релаксации левого желудочка, а у животных с сахарным диабетом 2 типа – возросшая жесткость миокарда левого желудочка[130].

Диабетическая кардиомиопатия может выявляться даже у пациентов без клинических проявлений с нормальной функцией ЛЖ в покое. У таких пациентов дисфункцию ЛЖ на ранних стадиях заболевания можно спровоцировать физической нагрузкой[29]. Несколько исследований выявляют снижение функции миокарда после физической нагрузки у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа без сопутствующей миокардиальной ишемии и/или автономной нейропатии и с нормальными эхокардиографическими параметрами миокарда (включая доплерографические показатели) в покое[69, 126]. Таким образом, исследование сердечной деятельности после физической нагрузки может помочь в выявлении ранней сократительной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом. Однако, прежде чем широко использовать данную методику в общем скрининге, необходим консенсус допустимых норм реакций миокарда на физическую нагрузку в зависимости от пола и возраста. Более того, у обследуемых пациентов необходимо тщательно исключать ИБС и/или нейрогормональные нарушения, такие как, например, патологии щитовидной железы, которые также влияют[9] на резервные способности миокарда. Подобные исследования, в том числе и на животных, достаточно малочисленны, и этот вопрос продолжает оставаться предметом дискуссий.

Фиброз миокарда изначально был указан Rubler и коллегами как одно из основных неблагоприятных последствий сахарного диабета в отношении сердца[28], которые в дальнейшем приводят к диабетической кардиомиопатии, и это предположение было подтверждено множеством научных работ, как с участием людей, так и с участием экспериментальных животных[147, 165, 116]. В настоящее время у врачей есть возможность

использовать современные инструментальные методы для оценки не только качественного, но и количественного содержания коллагена в миокарде, отводя, таким образом, фиброзу миокарда «заслуженную» роль в нарушении сердечной функции при диабетической кардиомиопатии[160].

Вплоть до сегодняшнего дня «золотым стандартом»[103] диагностики фиброза является прижизненная биопсия миокарда. В связи с очевидными сложностями при проведении столь деликатного и инвазивного вмешательства, идет активный поиск иных, менее травматичных способов оценки гистологической картины миокарда. В качестве альтернативы широко используется МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Данный метод распространился в клинической практике на рубеже тысячелетий – в 1999-2000 годах. Суть этого исследования заключается в том, что по прошествии 10-30 минут после внутривенного введения контрастного препарата (гадолиния) выполняется T1-взвешенная МР-импульсная последовательность с синхронизацией с ЭКГ. Во время так называемой ранней фазы контрастирования (в течение первых 2-5 минут после введения контрастного препарата) можно обнаружить гипертрофию в очагах активного воспаления, либо же очаги микрососудистой обструкции. Во время же так называемой поздней фазы (через 15-20 минут после введения гадолиния) хорошо видны зоны некроза и фиброза. Однако магнитно-резонансная томография миокарда с контрастированием сопряжена с определенными сложностями в связи с введением контрастного препарата, высокой стоимостью исследования и возможными ограничениями, такими как, например, наличие электрокардиостимулятора или других противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии.

Еще одним, к сожалению, значительно менее точным способом диагностики фиброза миокарда является эхокардиография с использованием метода обратного рассеивания для анализа интенсивности отраженного от

миокарда ультразвука, при помощи чего оценивается объем коллагена в исследуемой области[79]. При помощи данного метода Di Bello и коллеги в своем исследовании[50] указали на повышенную эхо-плотность миокарда по оценке интегрированного обратно рассеянного сигнала у 26 нормотензивных пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с 17 пациентами из контрольной группы. Fang и коллеги подтвердили эти результаты[58], используя метод обратного рассеивания в более крупном исследовании. В то же время, этот метод диагностики фиброза миокарда далеко не безупречен, так как о нем имеются довольно противоречивые данные. Так, в исследовании от 2015 года David L. Prior и коллеги методом обратного рассеивания оценивали миокард у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. В своей работе авторы подчеркивают тот факт, что в предыдущих исследованиях взаимосвязь между фиброзом миокарда и данными, полученными методом обратного рассеивания, обнаруживалась лишь у пациентов со значительным уровнем фибротического поражения сердечной ткани (15-34%)[129]. В данном же исследовании у группы исследуемых пациентов уровень фибротического поражения, согласно данным биопсий, составил от 0,7% до 4%, и, что характерно, корреляции между результатами эхокардиографии с методом обратного рассеивания и результатами биопсии обнаружено не было[129]. Таким образом, эхокардиографические методы диагностики фиброза миокарда еще требуют дальнейшей проработки.

Одним из технически широкодоступных в любом медучреждении, финансово дешевых и простых методов диагностики фиброза миокарда может быть элементарный анализ показателей стандартной ЭКГ в 12 отведениях. В основе этого принципа лежит факт снижения вольтажа ЭКГ при фиброзе миокарда. В результате, при фиброзе миокарда, одновременно с увеличением массы миокарда, вследствие замещения мышечной ткани фиброзной, вольтаж ЭКГ снижается[107, 93], в отличие от истинной

гипертрофии мышечной ткани, когда вольтаж ЭКГ, напротив, должен повышаться. В 2015 году японские ученые Tetsuo Konno и коллеги провели исследование среди больных с гипертрофической кардиомиопатией, где изучались возможные корреляции между классическими индексами ЭКГ, по которым оценивается гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс Соколова–Лайона, а также сумма зубцов R во всех 12 отведениях) и степенью фибротического поражения миокарда по результатам МРТ сердца с гадолинием. Корреляции между суммой амплитуд 12 отведений стандартной ЭКГ и степенью фиброза миокарда обнаружено не было. Индекс Соколова–Лайона, напротив, имел статистически достоверную отрицательную корреляцию со степенью фиброза миокарда по данным МРТ с контрастированием гадолинием[93] (см. рис. 3)

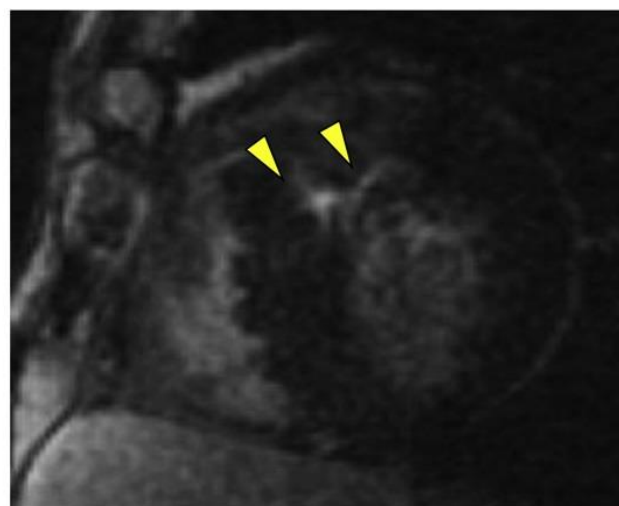
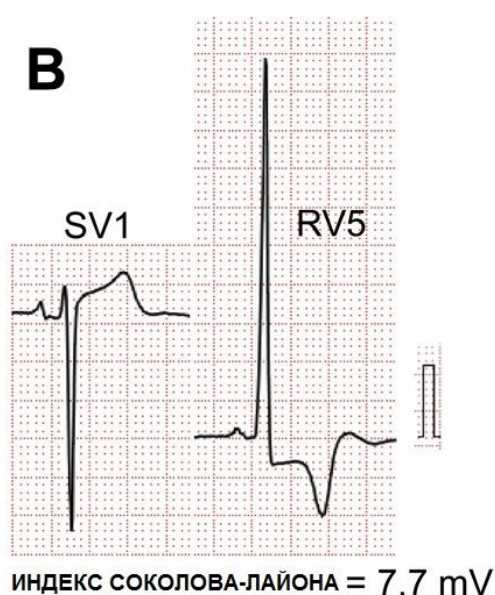
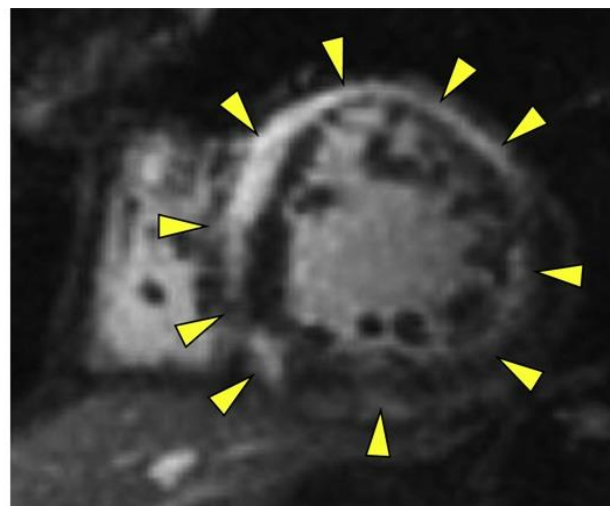
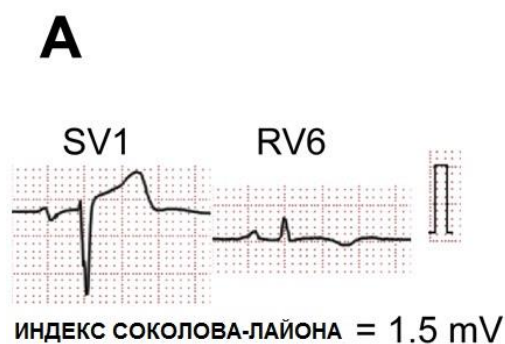


Рисунок 3. Индекс Соколова-Лайона у двух пациентов - с массивным фиброзом миокарда и с истинной гипертрофией миокарда[93]

Примечание: Видна обратная корреляция между степенью фиброза миокарда по данным МРТ с контрастированием и величиной индекса Соколова-Лайона. При значительно выраженном фиброзе миокарда отчетливо видно снижение вольтажа ЭКГ в отведениях V1 и V5, и, соответственно, снижение индекса Соколова-Лайона (вверху); при значительной мышечной гипертрофии миокарда без сопутствующего фиброза наблюдается повышение вольтажа ЭКГ в отведениях V1 и V5, то есть повышение индекса Соколова-Лайона (внизу).

В то же время, если вместо простого индекса Соколова-Лайона использовать его отношение к толщине межжелудочковой перегородки, то степень корреляции значительно усиливается (см. рис.4).

MPT сердца с гадолинием	Индекс Соколова-Лайона	
	Коэффициент Спирмена	р-значение
2 стандартных отклонения	-0.33	0.0015
4 стандартных отклонения	-0.29	0.0056
6 стандартных отклонений	-0.24	0.024
8 стандартных отклонений	-0.20	0.055
10 стандартных отклонений	-0.17	0.11

MPT сердца с гадолинием	Индекс Соколова-Лайона / 1 мм толщины стенки левого желудочка	
	Коэффициент Спирмена	р-значение
2 стандартных отклонения	-0.43	<0.0001
4 стандартных отклонения	-0.43	<0.0001
6 стандартных отклонений	-0.39	<0.0001
8 стандартных отклонений	-0.34	0.0009
10 стандартных отклонений	-0.30	0.0037

Рисунок 4. Корреляция между степенью фиброза по данным МРТ миокарда с гадолинием и показателями стандартной ЭКГ в 12 отведениях[93]

Примечание: Отношение индекса Соколова-Лайона к толщине стенки левого желудочка (внизу) коррелирует со степенью фиброза миокарда сильнее, чем просто индекс Соколова-Лайона (вверху). Коэффициент Спирмена составил от -0,17 до -0,33 (р-критерий от 0,11 до 0,0015) для индекса Соколова-Лайона и от -0,30 до -0,43 (р-критерий от 0,0037 до

<0,0001) для отношения индекса Соколова-Лайона к толщине стенки левого желудочка.

В схожей работе, опубликованной в 2017 году, также оценивался вольтаж ЭКГ при диффузном фиброзе миокарда, который диагностировали посредством МРТ миокарда с гадолинием. По результатам данной работы также были получены убедительные данные о том, что с увеличением степени фибротического поражения миокарда падает общий вольтаж ЭКГ [107]. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что банальная ЭКГ, в сочетании с эхокардиографией, является сильно недооцененным, легким, дешевым и, что самое главное, достоверным способом диагностики фиброза миокарда.

Одновременно с инструментальными методами определения фиброза миокарда, в настоящее время идет активный поиск и анализ [92, 7, 53]. сывороточных маркеров, которые могли бы помочь в кардиологической практике в вопросе диагностике фиброза миокарда. В этом качестве наиболее целесообразным кажется использование биомаркеров синтеза коллагена. Одним из таких маркеров может быть N-терминальный пропептид проколлагена III типа (P11NP), который является белком, образующимся в процессе синтеза коллагена III типа. P11NP достаточно давно известен в качестве сывороточного маркера фиброза и активно используется, в частности, в качестве маркера фиброза печени [122, 136, 157]. В то же время, есть работы, указывающие на то, что уровень P11NP крови достоверно коррелирует с объемной фракцией коллагена III типа в сердце, изученной при гистологическом исследовании [92].

1.2.2. Патогенез фиброза миокарда

У пациентов с СД в ткани и клетках миокарда происходят множество метаболических изменений, ведущих к фиброзу миокарда, значительная

часть которых к настоящему времени остается недостаточно изученной. Постараемся рассмотреть наиболее изученные к настоящему времени патогенетические механизмы, приводящие к фиброзу миокарда, и, в дальнейшем, к диабетической кардиомиопатии, а в конечном итоге - к сердечной недостаточности.

-Гипергликемия

Гипергликемия служит главным пусковым механизмом изменений сердечной ткани. При повышенной гликемии нарушается вазодилатирующая функция сосудов вследствие увеличения продукции конечных продуктов гликирования. Гиперпродукция митохондриальных свободных радикалов (активных форм кислорода) является еще одним механизмом, влияющим на сократительную функцию миокарда[150, 135]. Тяжесть диастолической дисфункции коррелирует с уровнем HbA1c[83]. Одним из механизмов данного эффекта может быть повышение уровня активных форм кислорода параллельно повышению уровня глюкозы крови[36](см. рис. 5). Активные формы кислорода окисляют внутриклеточные белки, повреждают ДНК, нарушают синтез белка вследствие повреждения эндоплазматического ретикулума, а также существенно влияют на митохондрии, клеточную токсичность и другие метаболические процессы в клетке. Это, в свою очередь, инициирует фиброз миокарда[48, 177].

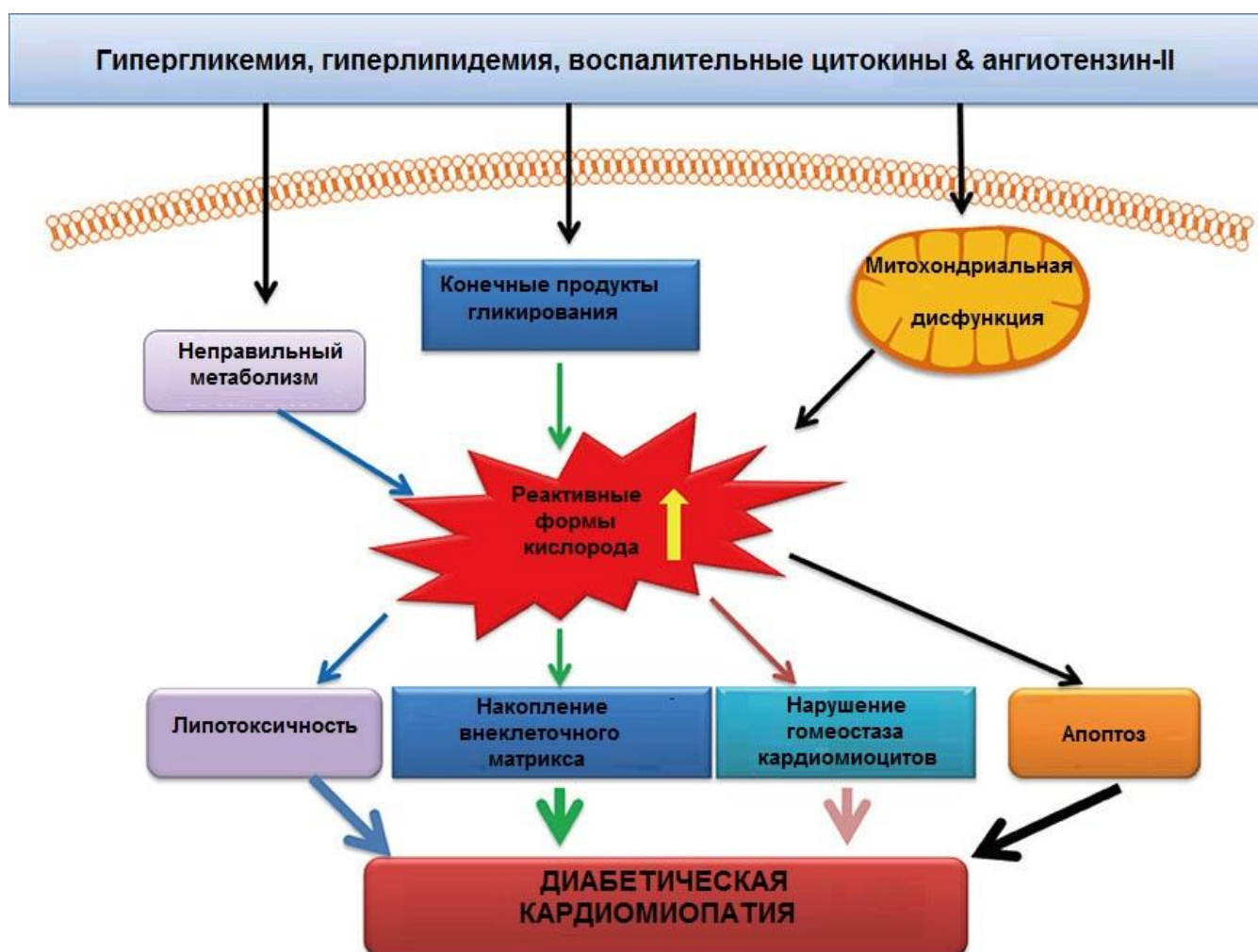


Рисунок 5. Влияние гипергликемии на уровень свободных радикалов в клетке[36]

Примечание: активные формы кислорода, образующиеся в клетке при сахарном диабете под воздействием гипергликемии, гиперлипидемии, воспалительных цитокинов и ангиотензина-II, служат одними из важнейших причин возникновения и прогрессирования диабетической кардиомиопатии).

-Дисфункция саркоплазматического ретикула и митохондриальная дисфункция, ведущие к нарушению гомеостаза кальция

Оксидативный стресс, как известно, вызывает повреждение многих компонентов клеток, в том числе и эндоплазматического ретикула (ЭР)[68, 99]. Эндоплазматический ретикулум ответственен за синтез трети белков,

таким образом, его повреждение приводит к образованию большого количества дефектных белков[109, 174].

В результате развивается так называемый развернутый белковый ответ, который заключается в протеосомной деградации дефектных белков[134]. Это усугубляет оксидативный стресс, что усиливает дисфункцию не только ЭР, но и митохондрий. ЭР-стресс также увеличивает сердечную липотоксичность, стимулируя липогенез посредством активации белка, связывающего элементы регуляции стерола 1с (sterol regulatory element binding protein 1с, SREBP1с)[22]. ЭР-стресс характеризуется нарушением стабильности мембран, что приводит к высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума во внутриклеточную жидкость и снижению активности кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA), который отвечает за утилизацию кальция во время диастолического расслабления кардиомиоцитов[26, 98, 115]. Все эти процессы (нарушение потребления кальция митохондриями вследствие их дисфункции, снижение активности Na^{+} - K^{+} -АТФазы, сарколеммальной Ca^{++} -АТФазы, а также уменьшение количества рианидиновых рецепторов, что часто наблюдается при сахарном диабете 2 типа), приводят к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция и нарушению продукции АТФ митохондриями[98, 115, 18, 55, 67, 181]. В конечном итоге это, в свою очередь, ведет к удлинению времени диастолического расслабления (что характерно для начальных стадий диастолической дисфункции), а также к апоптозу и гибели клеток вследствие ответной реакции пор, вызывающих переход (мембраны митохондрий) в состояние высокой проницаемости (the mitochondrial permeability transition pore (MPTP)) на поздних стадиях[67, 180].

-Метаболизм жирных кислот

У здоровых людей энергия, необходимая клеткам миокарда, образуется, в основном, за счет метаболизма свободных жирных кислот (до 60% энергии, расходуемой миокардом в покое натощак) и глюкозы (около 23% энергии, расходуемой миокардом натощак). Ишемия миокарда и/или повышение внутрижелудочкового давления приводят к увеличению доли энергии, получаемой из глюкозы[155, 173]. Однако этого не происходит в сердце больных сахарным диабетом, где только 10% энергии образуется вследствие метаболизма глюкозы (см. рис. 6).

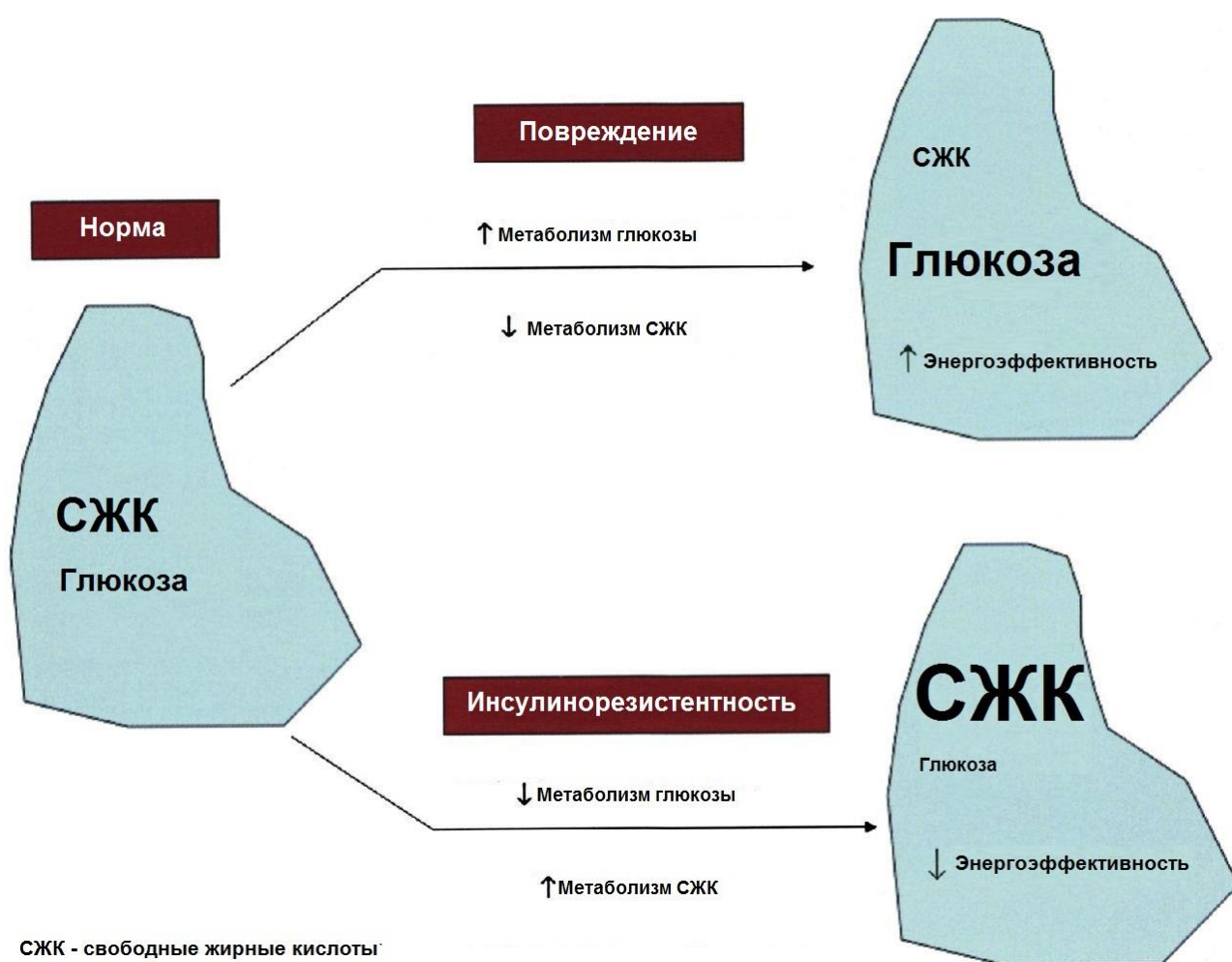


Рисунок 6. Метаболизм глюкозы и свободных жирных кислот в нормальном, подверженном ишемическому повреждению и инсулинорезистентности кардиомиоцитах[173]

Примечание: В нормальном кардиомиоците (слева) большая часть энергии образуется из свободных жирных кислот, меньшая – из глюкозы.

При ишемическом повреждении (справа сверху) доля энергии, получаемая из глюкозы, возрастает, а из свободных жирных кислот – уменьшается, что сопровождается повышением энергетической эффективности клетки. При инсулинорезистентности (справа снизу) наблюдается обратная картина – увеличение метаболизма жирных кислот и падение метаболизма глюкозы, что, соответственно, сопровождается снижением общей энергоэффективности клетки.

Это, главным образом, связано с истощением глюкозных транспортеров (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4). Это приводит к усилению бета-окисления свободных жирных кислот[133]. Повышенный уровень свободных жирных кислот напрямую связан с процессами, неблагоприятно влияющими на миокард - инсулинорезистентностью и дисфункцией белков-транспортеров кальция. Повышенная концентрация свободных жирных кислот также приводит к активации α -типа рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR α , Peroxisome proliferator-activated receptor- α). Результатом этого является нарушение окислительного фосфорилирования, снижение высокоэнергетических резервов миокарда и, как итог, сократительная дисфункция[156]. Наконец, увеличение внутриклеточных свободных жирных кислот может непосредственно приводить к апоптозу клетки.

-Активация протеин-киназы C

Протеин-киназа C служит внутриклеточной сигнальной молекулой. Она активируется у пациентов с СД, что ведет к эндотелиальной дисфункции в связи со снижением концентрации оксида азота и увеличением продукции свободных радикалов. Кроме того, протеин-киназа C отрицательно влияет на адгезию лейкоцитов, увеличивает проницаемость альбумина и нарушает процессы фибринолиза[158, 159].

-Активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы

Хорошо известна роль активации РААС в развитии диабетической кардиомиопатии[56, 49]. В сердце больных сахарным диабетом обнаруживается повышенное количество рецепторов ангиотензина II и усиление экспрессии их мРНК[61, 90, 41]. Активация РААС при сахарном диабете, как предполагается, ведет к усилению оксидативного стресса и к апоптозу кардиомиоцитов и эндотелиоцитов[62], что служит одним из множества факторов, способствующих интерстициальному фиброзу. В опытах на крысах, у которых стрептозотоцином вызывался сахарный диабет 1 типа, при ингибировании РААС наблюдалось снижение образования активных форм кислорода, а, следовательно, и оксидативного стресса. [60]. Также необходимо отметить один интересный феномен, наблюдаемый у пациентов с сахарным диабетом. Как известно, у пациентов без сахарного диабета РААС активируется во время чрезмерного растяжения миокарда, в том числе в связи с активацией рецепторов растяжения. У пациентов с СД для активации РААС достаточно небольшой дилатации камер сердца.[59].

-Гипоксия-индуцируемый фактор-1

В норме хроническая кардиальная ишемия активирует ангиогенез, что приводит к формированию коллатерального кровотока, главным образом при помощи гипоксией-индуцируемого фактора-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1 , HIF-1), транскрипционного фактора, обеспечивающего повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и его рецепторов в ответ на гипоксию. Во время сахарного диабета этот ангиогенный ответ на ишемию ослаблен [104]. Вероятнее всего, это связано с тем, что число VEGF и его рецепторов (VEGF-R1 и VEGF-R2),

как показывают исследования на животных, значительно снижено у больных с сахарным диабетом (на 40-70%)[19].

-Эндотелиальная дисфункция

Гипергликемия ведет к нарушению синтеза эндотелиальными клетками оксида азота, увеличению продукции сосудосуживающих простагландинов, гликированных белков, эндотелиальных факторов роста и молекул адгезии сосудистого эндотелия, что, в совокупности, усиливает тонус и проницаемость сосудов, их рост и ремоделирование[158]. Все эти изменения ведут к усилению атерогенеза и ослаблению коллатерального кровотока у пациентов с сахарным диабетом, что объясняет плохой прогноз у пациентов с ОИМ и сопутствующим сахарным диабетом, а также более тяжелое течение застойной сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

-Жесткость сосудов

Хорошо известно, что артериальная гипертензия, в сочетании с сахарным диабетом, приводит к повышению жесткости сосудов[48, 42], главным образом из-за дисфункции эндотелия. Снижение податливости крупных артерий в конечном итоге влияет на центральное систолическое давление и постнагрузку на левый желудочек, что ведет к снижению центрального диастолического давления и ослаблению коронарной перфузии[105]. Эти изменения являются причиной хронической ишемии миокарда, ведущей к интерстициальному фиброзу и сердечной недостаточности[124].

-Нарушение метаболизма меди и магния

Изменения в метаболизме меди рассматриваются в качестве важного фактора в развитии и прогрессировании диабетической кардиомиопатии. У больных сахарным диабетом выявляются повышенные уровни меди в сыворотке крови, а самые высокие уровни обнаружены у пациентов с сопутствующими микрососудистыми осложнениями и артериальной гипертензией[171]. Гипергликемия ослабляет способность церулоплазмينا и альбумина к связыванию сывороточной меди, в результате чего повышается концентрация меди во внеклеточном матриксе[84, 17]. Предполагается, что повышенная концентрация меди во внеклеточном матриксе стимулирует окислительно-восстановительные процессы, в результате чего увеличивается число свободных радикалов, что, в конечном итоге, ведет к увеличению оксидативного стресса и фиброзу[176]. Что касается уровня магния, то при сахарном диабете его концентрация, напротив, снижается[21]. В свою очередь, дефицит магния является одной из причин фиброза миокарда[4], вероятнее всего, за счет замещения магния в кардиомиоцитах другими, но кардиотоксичными элементами, такими как, например, лантан или церий.

-Патология стволовых клеток

Некоторые исследования [137] предлагают рассматривать диабетическую кардиомиопатию в качестве болезни, связанной с патологией стволовых клеток. Возросший оксидативный стресс, наблюдаемый при сахарном диабете, может нарушать функцию клеток кардиальных предшественников (cardiac progenitor cell, CPC), что приводит к их дефектному росту. Как результат – преждевременное старение миокарда, апоптоз и, в конечном счете, сердечная недостаточность. Следует отметить, что в опытах на животных апоптоз клеток кардиальных предшественников и сердечная недостаточность встречаются существенно реже в случае удаления гена, отвечающего за синтез белка p66shc, участвующего в регуляции

клеточного уровня активных форм кислорода, индукции апоптоза и продолжительности жизни[137].

1.3. Взаимосвязь модифицированных ЛПНП и фиброза

В последние годы возрастает интерес к роли, которую играет оксидативный стресс в заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена веществ, в том числе таких, как сахарный диабет и ожирение[121]. Не вызывает сомнений факт, что окислительный стресс и воспалительные процессы играют важную роль в развитии кардиоваскулярных осложнений [82, 31, 74]. Особенно ярко это проявляется при таких состояниях, как сахарный диабет 2 типа [31] и метаболический синдром, которые характеризуются резистентностью к инсулину, ожирением, гипертонией и дислипидемией[47]. Известно, что уровни окисленного липопротеина низкой плотности, который обычно используется в качестве маркера оксидативного стресса, оказываются повышены у лиц с метаболическим синдромом, в том числе с гипергликемией[75, 78, 73, 76]. На сегодняшний день, когда говорят о непосредственном вкладе модифицированного липопротеина в сердечно-сосудистые осложнения, чаще всего подразумевают исключительно его проатерогенные эффекты. Действительно, атерогенные свойства окисленных липопротеинов достаточно хорошо изучены и не вызывают никаких сомнений.

На сегодняшний день есть четкие доказательства того, что окисление липопротеинов играет значительную роль в атерогенезе. Фактически, эти данные демонстрируются на протяжении многих десятилетий. Так, между 1985 и 1989 годами было опубликовано 62 работ об окисленных липопротеинах; в период с 1992 по январь 1997 года число публикаций, связанных с окисленными липопротеинами, увеличилось до 727, и до сегодняшнего дня, учитывая только базу данных PubMed, можно найти

более 7000 публикаций по ключевым словам «окисленные липопротеины»[100]. Этот растущий интерес подтверждается большим количеством доказательств, подтверждающих, что окислительная модификация ЛПНП играет ключевую роль в атеросклерозе и, следовательно, делает ее очевидной мишенью для дальнейшего изучения [152, 15].

Однако при сахарном диабете поражение сердца возникает не только за счет так называемых «классических» механизмов, в число которых, безусловно, также входит и атеросклеротическое поражение коронарных артерий, но также и за счет специфических, характерных исключительно для сахарного диабета механизмов. Одним из таких механизмов, как мы предполагаем, является фиброз миокарда под воздействием, в том числе, модифицированных (окисленных) липопротеинов низкой плотности.

На сегодняшний день, по нашим данным, систематические исследования, проводящие параллели между модифицированными липопротеинами и фиброзом миокарда, отсутствуют. Однако, существуют убедительные доказательства того, что в некоторых случаях фиброз тканей, например, печени и почек, неразрывно связаны с модифицированными липопротеинами.

-мЛПНП и фиброз печени

Как известно, фиброз печени является исходом хронического заболевания печени, вне зависимости от его этиологии. При повреждении звездчатые клетки печени (Клетки Ито, стероидные клетки печени) превращаются в миофибробласты, которые в норме не содержатся в печени. Образовавшиеся миофибробласты способствуют осаждению внеклеточного коллагена, что, в конечном итоге, приводит к фиброзу печени. В зависимости от этиологии поражения, фиброз может поражать разные участки печени.

Например, фиброз, вызванный хронической вирусной инфекцией, первоначально сконцентрирован внутри и вокруг портального тракта, тогда как фиброз, который возникает как вторичный эффект воздействия токсического или метаболического повреждения (например, в случае обструкции желчных протоков), локализуется, главным образом, в центрлобулярных областях. Кроме того, есть сведения, что в осаждении фибриллярной внеклеточной матрицы во время активного фиброгенеза печени участвуют несколько видов клеток. Стероидные клетки печени в этом процессе участвуют в основном тогда, когда гепатоцеллюлярное повреждение ограничено или концентрируется внутри печеночной дольки, тогда как портальные миофибробласты и фибробласты вносят наибольший вклад тогда, когда повреждение расположено вблизи портальных трактов. На поздних же стадиях процесса (например, во время септального фиброза), вероятнее всего, в фиброгенезе принимают участие уже все клетки, способные производить внеклеточный матрикс[128].

Что касается патогенеза поражения печени, то здесь решающим фактором поражения является оксидативный стресс, связанный, в том числе, с повышенным окислением липидов[162, 125]. Окисление липидов является важнейшим индикатором, указывающим на имеющийся оксидативный стресс в печени[71]. Обструкция желчных протоков вызывает смещение равновесия между антиоксидантной и прооксидантной активностями в сторону последней[167]. Накопление гидрофобных желчных кислот приводит к нарушениям в митохондриальной транспортной цепи электронов, что, в свою очередь, способствует усилению образования реакционноспособных видов кислорода, которые, в конечном счете, нарушают гомеостаз клеток печени[94, 161].

Известно, что липиды являются одной из основных и постоянных мишеней оксидативного стресса. Исследования, проведенные на животных и людях, показали, что существует тесная взаимосвязь между перекисным

окислением липидов и холестатическим повреждением печени[161, 127]. Одним из основных и ранних продуктов окисления липидов является окисленный липопротеин низкой плотности (окЛПНП), который известен в качестве проатерогенного агента[163]. В работе от 2004 года турецкие исследователи из Zonguldak Karaelmas University показали, что окЛПНП накапливаются в печени лабораторных мышей линии BALB/c, у которых были перевязаны желчные протоки[141, 43]. В 2008 году они же в следующем эксперименте проводили длительную (21-дневную) перевязку желчного протока, чтобы исследовать вероятную связь между накоплением окЛПНП и фиброгенезом печени в печени крыс. По результатам этого исследования было обнаружено, что в печени крыс с длительно протекающей обструктивной желтухой накапливаются окЛПНП, что также соотносилось со значительным фиброзом печени при гистопатологическом исследовании. Ученые в выводах своего исследования предположили, что накопление мЛПНП, не только служило индикатором имеющегося оксидативного стресса вследствие холестаза, но также, вероятнее всего, само по себе играло определенную роль в различных патофизиологических механизмах, лежащих в основе процесса фиброза печени, делая таким образом вывод, что связь между накоплением мЛПНП и фиброзом печени заслуживает того, чтобы считаться чем-то большим, нежели просто совпадением[88].

-мЛПНП и фиброз почек

Впервые роль окисленных липопротеинов низкой плотности в отторжении почечного трансплантата у гиперлипидемических пациентов была предложена Bosmans и коллегами в 2001 году [27]. В 2014 году Nicolas Chatauret и коллеги провели исследование, в котором изучали фиброз почки после аутоотрансплантации в эксперименте на свиньях. Целью исследования

было установить роль окисленных липопротеинов в фибротическом поражении почки после трансплантации. Для этого свиней в исследуемой группе перевели на гиперхолестериновую диету в дооперационном периоде, а в дальнейшем наблюдали их и контрольную группу в течение 3-х месяцев после операции.

Результаты работы показали, что у свиней с гиперхолестериновой диетой ожидаемо были значительно повышены уровни окисленного липопротеина. Однако, что также немаловажно, у этих же особей в 2,5 раза был выше показатель интерстициального фиброза почек через 3 месяца после операции [34]. Повышенный уровень фибротического поражения также был связан с сопутствующей активацией сигнальных путей TGF β и LOX-1, что указывает на вероятную связь модифицированного липопротеина низкой плотности и LOX-1 в развитии фиброза тканей. Иммуногистохимические исследования подтвердили, что повышенная экспрессия LOX-1 была обнаружена в сосудистом отделе, включая эндотелий. После результатов исследований *in vitro*, где было продемонстрировано, что блокирование LOX-1 предотвращает увеличение мЛПНП-индуцированной секреции TGF β эндотелиальными клетками артерий, авторами исследования было высказано предположение о прямом участии сигнального пути мЛПНП-LOX1 в фибротическом процессе посредством активации TGF β . Таким образом, как предполагают авторы исследования, модифицированный липопротеин низкой плотности не только служит маркером оксидативного воспаления, но и сам принимает непосредственное участие в фибротическом поражении почки при аутоотрансплантации у экспериментальных свиней [34].

1.3.1. Возможные механизмы фиброза при повышении мЛПНП

Учитывая указанные выше данные, возникает закономерный вопрос: каковы более подробные конкретные механизмы воздействия

модифицированных липопротеинов низкой плотности, которые могут приводить к фиброзу тканей?

1.3.1.1. мЛПНП и непосредственная активация системы комплемента

Одним из возможных механизмов может быть активация модифицированными липопротеинами низкой плотности системы комплемента[10].

Комплемент – это система из более чем 30 белков, находящихся в плазме крови и на поверхности клеток. Суммарная их концентрация может достигать 3 г/л - около 15% глобулярной фракции плазмы[170]. Эти белки, занимающие определенное положение в иерархической системе, участвуют в каскадах протеолитических реакций, начинающихся с идентификации патогенных поверхностей и приводящих к генерации мощных провоспалительных медиаторов (анафилатоксины). Далее происходит опсонизация патогенной поверхности при помощи различных опсонинов - компонентов комплемента (например, C3b) и пенетрация мембраны патогена посредством комплекса мембраноатакующих белков (membrane attack complex, MAC) [85, 168] .

Способность производных ЛПНП активировать систему комплемента впервые была доказана в 1990 году[143]. Тогда Seifert и коллеги изучали роль модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях артерий. Как известно, характеристики атеросклеротического поражения сходны с характеристиками процессов, протекающих в условиях хронического воспаления, такими как, в том числе, фиброз. В результатах указанной выше работы Seifert с коллегами впервые указали, что в атеросклеротических препаратах, содержащих модифицированные липопротеины низкой плотности, фиксируется активация системы комплемента[143].

Анализируя возможные механизмы активации системы комплемента модифицированными липопротеинами низкой плотности, российские ученые Могиленко Д.А., Кудрявцев И.В. и другие в своей работе 2012 года установили, что ацелитированные или окисленные формы ЛПНП активируют экспрессию гена С3, а также непосредственно его секрецию в человеческих макрофагах [117].

Участие системы комплемента в поражении миокарда и развитии сердечной недостаточности подтверждается исследованием, проведенным более десяти лет назад Aukrust и коллегами, когда во время лечения высокодозным внутривенным иммуноглобулином, что вело к ослаблению комплемент-ассоциированного повреждения миокарда, они отмечали увеличение фракции выброса левого желудочка [20]. В исследовании приняли 2 группы пациентов. В исследуемой группе пациентам внутривенно вводились иммуноглобулины (Octagam, производства фирмы Octapharma, Норвегия) в течение 5 месяцев, в контрольной группе пациенты получали плацебо. В обеих группах больные продолжали принимать стандартную кардиологическую терапию, включая диуретики, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Из 19 человек с ХСН, получающих внутривенно иммуноглобулины, 14 показали увеличение фракции выброса левого желудочка, причем у 10 из них увеличение составило более 5 процентов. В контрольной группе сопоставимое увеличение фракции выброса левого желудочка продемонстрировали только 4 пациента. Более того, 73% пациентов, получающих внутривенно иммуноглобулины, сообщили об улучшении их качества жизни, в сравнении с 40% пациентов в контрольной группе. В то же время необходимо отметить, что у четырех пациентов, с исходной фракцией выброса левого желудочка менее 15% никаких положительных эффектов от внутривенного введения иммуноглобулинов не наблюдалось, что, вероятнее всего, связано с необратимыми повреждениями миокарда, недоступными для

иммуномодуляции. Подводя итоги исследования, исследователи сделали обоснованный вывод, что положительный эффект от внутривенного введения иммуноглобулинов связан с инактивацией системы комплемента и уменьшением апоптоза тканей[20]

1.3.1.2. мЛПНП и LOX-1-опосредованный фиброз

Лектиноподобный рецептор окисленных липопротеинов- 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) изначально был идентифицирован в качестве основного рецептора для окисленного ЛПНП, экспрессируемого в эндотелиальных клетках [140]. LOX-1 имеет внеклеточный С-терминальный лектин и принадлежит к С-типу лектиноподобного семейства белков с наивысшей гомологией к рецепторам естественных киллеров (Natural killer, NK) - больших гранулярных лимфоцитов, обладающих цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, заражённых вирусами. В настоящее время NK-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов. NK выполняют цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции и являются одним из важнейших компонентов клеточного врождённого иммунитета. [140, 40, 38, 66]. Экспрессия LOX-1 *in vitro* индуцируется окисленными липопротеинами низкой плотности [95, 114], *in vivo* же усиление экспрессии происходит при состояниях, которые, в свою очередь, также сопровождаются повышением концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности в крови – артериальной гипертензии, гиперлипидемии, и, разумеется, при сахарном диабете [119, 35, 89, 39].

Экспрессия LOX-1 внешними стимулами индуцируется так же быстро, как другие виды молекул клеточной адгезии и селектинов, что позволяет причислить гены, кодирующие LOX-1, к так называемым непосредственно ранним генам, то есть генам, индукция которых происходит чрезвычайно

быстро как при внешних воздействиях на клетку, так и под влиянием некоторых внутренних стимулов.[77].

LOX-1 играет важную роль в атеросклеротическом поражении артерий. Связывание модифицированного липопротеина низкой плотности с LOX-1 приводит к функциональным изменениям в эндотелиальных клетках, таким как увеличение концентрации супероксида азота с сопутствующим уменьшением оксида азота, индукция моноцитарного хемотаксического фактора-1, усиление лейкоцитарной адгезии[16, 101, 44, 45]. Эти процессы вызывают воспалительные изменения в стенках сосудов и инициируют атеросклеротическое поражение артерий [77].

Однако для нас важно то, что LOX-1 принимает участие не только в атеросклеротическом поражении артерий, но также и в фиброзе тканей, включая сердечную[106]. Выше уже был указан один из механизмов фибротического поражения при активации LOX-1, а именно LOX-1-опосредованная активация TGF β под воздействием модифицированных липопротеинов низкой плотности[34]. Однако это не единственный возможный механизм действия LOX-1, который способствует фиброзу тканей.

Хотя LOX-1 был впервые идентифицирован именно в сосудистых эндотелиальных клетках, позднее исследования показали, что он также экспрессируется в кардиомиоцитах, тромбоцитах и воспалительных клетках[112]. Активация LOX-1 стимулирует миграцию в затронутый участок воспалительных клеток[112, 44, 102]. Также стимуляция LOX-1 приводит к высвобождению активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), экспрессии рецептора-1 ангиотензина II (Angiotensin II receptor, type 1, AT1R), гипертрофии кардиомиоцитов[86] и, в конечном итоге, к продукции коллагена фибробластами[81]. Для изучения роли LOX-1 в ремоделировании сердца, J. Lu и коллеги в своем исследовании от 2012 года подвергли окклюзии левой коронарной артерии сроком в три недели

лабораторных мышей дикого типа (wild type mice, WT) и мышей с отсутствием LOX-1 (LOX-1 knock out mice, LOX-1-KO). Целью данной процедуры было вызвать искусственную хроническую ишемию миокарда у подопытных животных, после чего сравнить эффекты у обычных мышей и мышей с отсутствием LOX-1. В результате оказалось, что масса миокарда у мышей LOX-1-KO в среднем оказалась примерно на 14% ниже - 155 ± 7.72 грамм в сравнении с 179 ± 7.30 грамм у WT-мышей (см. рис. 7).

Гравиметрические показатели органов у мышей с ишемией

Параметры	WT контрольная группа	LOX-1 KO контрольная группа	WT с хронической ишемией	LOX-1 KO с хронической ишемией
Масса тела (g)	25.75 ± 1.55	25.38 ± 1.82	26.29 ± 2.23	26.49 ± 3.02
Масса сердца (g)	123 ± 5.40	126 ± 6.10	179 ± 7.30	155 ± 7.72
Масса сердца/масса тела (mg/g^{-1})	4.62 ± 0.53	4.66 ± 0.51	7.25 ± 0.62	5.28 ± 0.53
Масса легкого (mg)	155 ± 7.08	151 ± 4.01	209 ± 8.35	177 ± 5.82
Масса сердца/длина берцовой кости (mg/mm^{-1})	7.00 ± 0.15	7.10 ± 0.20	10.91 ± 1.03	8.8 ± 0.68
Масса легкого/длина берцовой кости (mg/mm^{-1})	8.5 ± 0.40	8.6 ± 0.44	11.6 ± 0.70	9.8 ± 0.32

Рисунок 7. Сравнение масс органов у WT-мышей и LOX-1-KO мышей через 3 недели после окклюзии левой коронарной артерии[106]

Примечание: у мышей с отсутствием рецепторов LOX-1 после искусственно вызванной хронической ишемии миокарда, длительностью в три недели, масса миокарда оказалась на 14% меньше (155 ± 7.72 грамм против 179 ± 7.30 грамм), а отношение массы миокарда к массе тела на 27,2% меньше ($5,28 \pm 0,53$ против $7,25 \pm 0,62$), чем у мышей дикого типа.

Что касается интерстициального фиброза, он был на 75% менее выражен у мышей LOX-1-KO[106]. Необходимо отметить, что после окклюзии коронарной артерии увеличение отложения коллагена фиксировалось в обеих группах подопытных животных, однако у LOX-1-KO-мышей этот эффект был значительно слабее (см. рис. 8)

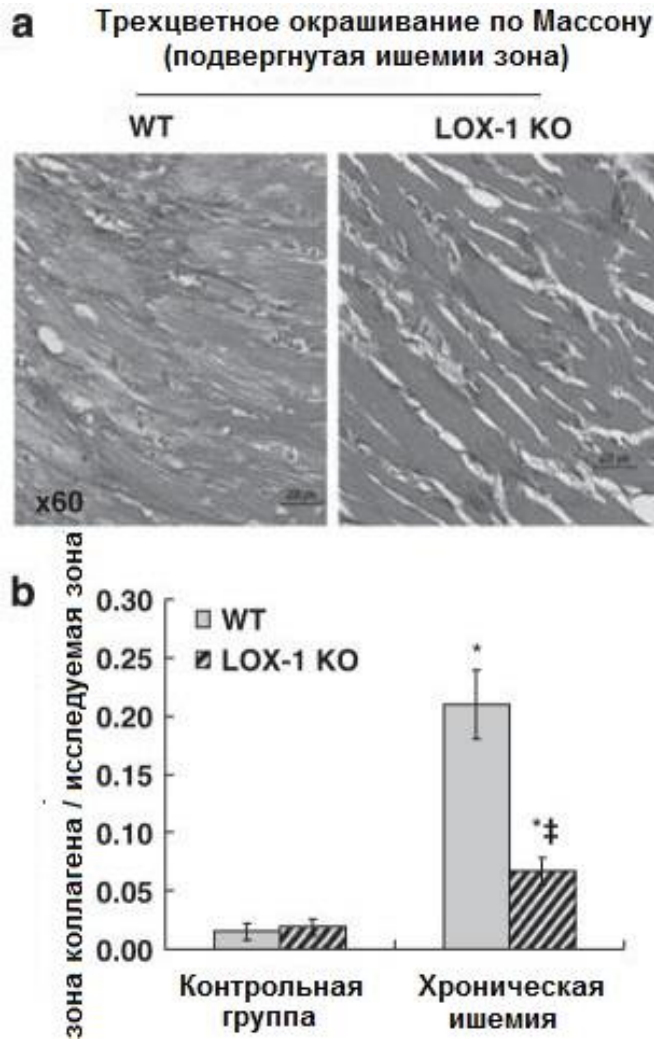


Рисунок 8. Ослабление интерстициального фиброза у LOX-1- KO мышей в сравнении с WT-мышами[106]

Примечание: у мышей с отсутствием рецепторов LOX-1 после искусственно вызванной трехнедельной ишемии миокарда отмечалось на 75% меньшее содержание коллагена в миокарде.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что LOX-1 играет одну из ключевых ролей в процессе фиброза миокарда и в дальнейшем сердечном ремоделировании.

1.3.1.3 мЛПНП и С-реактивный белок

С-реактивный белок - это белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении. С-реактивный белок связывается с многочисленными лигандами, например с остатками фосфохолина, поврежденными клеточными мембранами, поврежденными клетками, а также с модифицированными липопротеинами [177], что приводит к активации системы комплемента и последующей опсонизации биологических частиц [169, 25]. Концентрация С-реактивного белка в плазме повышается в ответ на повреждение тканей, инфекцию, травму, и прочие стрессовые факторы, что позволяет использовать его в качестве клинического маркера системного воспаления[65]. После подтверждения взаимосвязи между концентрацией С-реактивного белка с последующими сердечно-сосудистыми событиями, СРБ также стал рассматриваться в качестве клинического маркера сердечно-сосудистых заболеваний [131]. Концентрация С-реактивного белка в плазме крови коррелирует со степенью атеросклеротического поражения, а его отложения обнаруживаются в атеросклеротических препаратах наряду с белками системы комплемента[153, 142]. Роль непосредственного участия С-реактивного белка в атеросклеротическом поражении подтверждается результатами исследования JUPITER, когда использование розувастатина снижало частоту сердечно-сосудистых событий даже у лиц без гиперлипидемии, однако с высокими концентрациями С-реактивного белка[132]. Однако, кроме участия в патогенезе ишемической болезни сердца, есть данные, свидетельствующие о том, что С-реактивный белок напрямую принимает участие в фибротическом поражении миокарда. В 2010 году Zhang R. и коллеги провели исследование, в котором изучалась роль человеческого С-реактивного белка в гипертоническом ремоделировании сердца у мышей. Для это трансгенным мышам на основе линии C57DL/6, несущих человеческий СРБ-трансген, вследствие чего экспрессирующим человеческий С-реактивный белок[179, 154], проводилась хроническая

инфузия ангиотензина II. В качестве контрольной группы использовались лабораторные мыши дикого типа. Несмотря на то, что после инфузии ангиотензина II артериальное давление повышалось у обоих типов мышей приблизительно в одинаковой степени, у мышей, продуцирующих человеческий С-реактивный белок было более выражено сердечное ремоделирование, что вело к значительному сокращению фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка. Гистологически же у таких мышей было обнаружено усиление сердечного фиброза (коллаген I, коллаген III, альфа-актин гладких мышц) и воспалительного процесса (Интерлейкин 1, бета, фактор некроза опухолей). Кроме того, исследования *in vitro*, проведенные с участием кардиальных фибробластов, показали, что С-реактивный белок сам по себе способен значительно усиливать экспрессию не только рецепторов ангиотензина II 1-ого типа, но и коллагенов I и III типов, альфа-актина гладких мышц, а также провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1, бета и фактор некроза опухолей[179]. Таким образом, мы видим, что С-реактивный белок является не только биомаркером, но и непосредственным участником и медиатором поражения миокарда, в том числе фиброза[179].

Сахарный диабет достоверно связан с повышенными показателями С-реактивного белка плазмы крови [118, 24, 91]. Одним из возможных механизмов повышения уровня и/или усиления активности С-реактивного белка может являться воздействие модифицированного липопротеина низкой плотности и рецепторов LOX-1. С-реактивный белок взаимодействует как с окисленными липопротеинами низкой плотности, так и с рецепторами LOX-1 [166, 146, 33, 63]. Взаимодействие с рецепторами LOX-1 является многофакторным. Так, рецепторы LOX-1 принимают участие в СРБ-опосредованной активации системы комплемента по классическому пути [64]. Данный факт подтверждается тем, что ингибирование LOX-1 значительно снижает воспалительные эффекты С-реактивного белка в

эндотелии сосудов[123]. В свою очередь, сам С-реактивный белок усиливает экспрессию и высвобождение LOX-1. [123]. Что касается непосредственно модифицированных липопротеинов низкой плотности, они также могут влиять на выработку С-реактивного белка, в частности, под их воздействием усиливается экспрессия С-реактивного белка макрофагами, что было продемонстрировано в исследовании от 2015 года[139].

1.4. Заключение

Принимая во внимание структуру смертности лиц с сахарным диабетом, в которой сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции, на сегодняшний день ключевое значение приобретает вопрос их своевременной диагностики и профилактики. Сахарный диабет характеризуется как усилением так называемых «классических» кардиоваскулярных патологий, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, так и наличием специфической кардиомиопатии, одним из основных механизмов развития которой является фиброз миокарда. Методы профилактики и лечения «классических» кардиоваскулярных патологий достаточно хорошо изучены. Что касается вопроса о диабетической кардиомиопатии, то он требует дальнейшего изучения. На сегодняшний день существует множество гипотез того, каким именно образом сахарный диабет ведет к фиброзу миокарда. Однако роль модифицированных липопротеинов низкой плотности в фибротическом поражении миокарда до сих пор систематически не изучалась. В то же время есть немало убедительных данных, позволяющих предположить, что модифицированные липопротеины низкой плотности, посредством нескольких патогенетических механизмов, играют одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании фиброза миокарда при сахарном диабете (см. рис. 9).

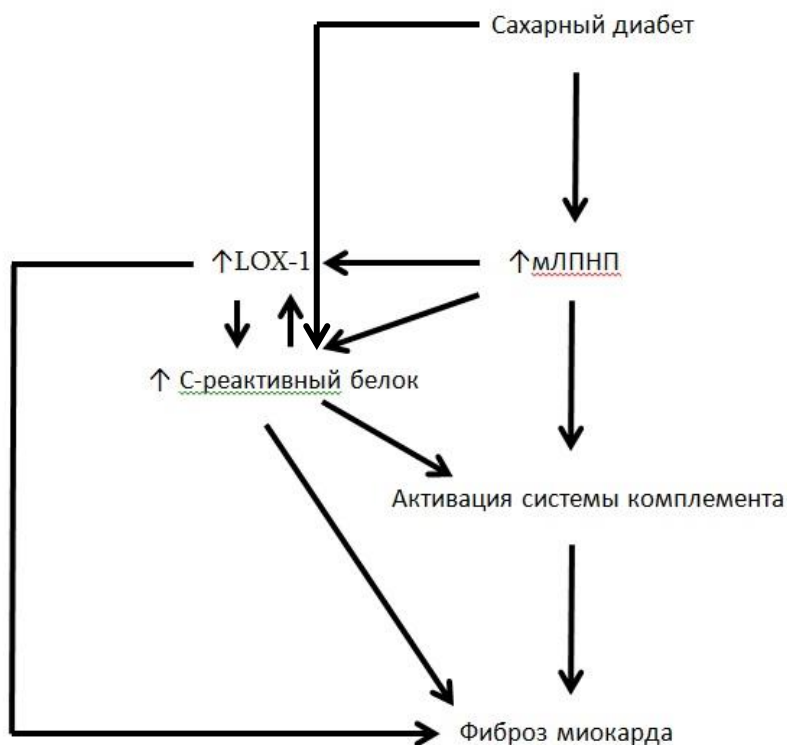


Рисунок 9. Возможные механизмы участия мЛПНП в фиброзе миокарда при сахарном диабете.

Примечание: Одними из возможных механизмов, посредством которых повышение уровня мЛПНП может стимулировать фиброз миокарда, могут являться активация системы комплемента, как непосредственно мЛПНП, так и через активацию С-реактивного белка. мЛПНП-опосредованная стимуляция рецепторов LOX-1 тоже может играть роль в фиброзе миокарда – данные рецепторы могут стимулировать фиброз миокарда как напрямую, так и посредством С-реактивного белка.

С учетом этого, подтверждение роли модифицированных липопротеинов низкой плотности в развитии диабетической кардиомиопатии играет ключевую роль в разработке специфических методов профилактики, что, как ожидается, будет способствовать уменьшению смертности лиц с сахарным диабетом от сердечно-сосудистых осложнений.

Глава 2. Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ№2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин, заведующая отделением кардиологии, на момент проведения исследования, профессор, д.м.н. О.М.Драпкина), а также наблюдающиеся в лечебно-диагностическом отделении №4 УКБ №2 (заведующий отделением к.м.н. С.Н. Алленов). Всего для участия в исследовании было обследовано 354 пациента. Из них 64 соответствовали критериям включения, к которым относились:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
2. Возраст более 40 лет
3. Наличие установленного диагноза «сахарный диабет 2 типа», с гликированным гемоглобином на момент осмотра $\geq 6,5\%$ (для пациентов из основной группы).
4. Гликированный гемоглобин на момент осмотра $\leq 5,9\%$ (для пациентов из контрольной группы).

Критерии исключения:

1. Психические заболевания
2. Аутоиммунные заболевания.
3. Врожденные и/или приобретенные пороки сердца
4. Кардиомиопатии любой этиологии (кроме диабетической)
5. Миокардиты и/или иные поражения миокарда в анамнезе
6. Инфаркт миокарда, ОНМК в предшествующий год.
7. Фракция выброса левого желудочка менее 50%
8. Наличие рубцовых изменений ЭКГ (Q-зубец)

9. Наличие полной или неполной блокады левой ножки, полной блокады правой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ
10. Массивные кровопотери и/или гемолиз в предшествующий год
11. Гемотрансфузии в предшествующий год
12. Железодефицитная анемия
13. Злоупотребление алкоголем
14. Беременные женщины и кормящие матери
15. Пограничные показатели гликированного гемоглобина (6,0 – 6,4%).

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, были разделены на две группы. В одной группе состояли пациенты с сахарным диабетом 2 типа, длительностью более 5 лет, во второй группе состояли лица без сахарного диабета 2 типа. Необходимо отметить, что в данной работе мы учли тот факт, что показатели, связанные с размерами и массой миокарда левого желудочка (масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка) различаются в зависимости от пола. Так, для исключения искажения данных и верного отображения корреляционных связей между размерами миокарда с другими показателями, для каждого из исследуемых признаков мы дополнительно указывали медиану, полученную среди пациентов женского и среди пациентов мужского пола.

При обращении в медучреждение проводилась беседа с пациентом и/или родственником, осуществлялся сбор анамнеза, общий осмотр. Анамнез сахарного диабета изучался путем опроса пациентов и их ближайших родственников. Всем обследуемым пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, в том числе общий анализ крови, биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, глюкозы крови, содержания креатинина, общего белка, альбумина.

Для диагностики сахарного диабета 2 типа, использовались критерии ВОЗ от 2011 года, указанные в 8-ом выпуске «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»

под редакцией И.И.Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майоровой от 2017 года, а именно: дважды определенный в анамнезе показатель гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ [1]. Пациенты с компенсацией углеводного обмена на фоне сахароснижающей терапии, то есть с гликированным гемоглобином менее 6,5%, в исследование не допускались, так же, как и пациенты с промежуточными состояниями (нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак), сопровождающимися пограничными показателями гликемии 6,0-6,4%.

-Определение модифицированных ЛПНП

Для определения уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности использовалась авторская методика, разработанная Шойбоновым Б.Б. и Шойбоновой Б.В., а именно - способ определения модифицированных липопротеинов низкой плотности (мЛПНП) в сыворотке (плазме) крови. Суть метода состоит в том, что сыворотку (плазму) крови человека обрабатывают буфером, содержащим поливинилпирролидон (ПВП), с последующей турбидиметрической регистрацией смеси, где обработку сыворотки или плазмы крови человека ведут 10% раствором ПВП-35000 $\pm$ 5000 в 0,01 М Трис-НСl-буфере, рН 7,4, содержащем 0,15 М NaCl, при объемном соотношении сыворотка(плазма) : ПВП от (1:2) до (1:10). Далее инкубируют 10 мин при комнатной температуре, измеряют светопоглощение в опытной и контрольной пробах, вычисляют разность между ними. При величине разности более 15 ЕД констатируют повышенный уровень атерогенных мЛПНП в крови у обследуемого человека[11].

-Определение РЛПНП

Количественный анализ РИИНР проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа набором фирмы Wuhan USCN Business Co., Ltd (Китайская Народная Республика). Принципом действия указанного теста является так называемый «сэндвич-метод» иммуноферментного анализа. Через 2 часа после забора полученные образцы крови центрифугировались в течение 15 минут при 2000 г. Образцы с гемолизом не допускались к анализу. Полученные образцы сыворотки помещались в холодную среду (не менее -20С) до момента непосредственного выполнения анализа. В микропланшетах дно лунок покрыто антителами, специфичными к человеческому РИИНР. Полученные образцы и стандарты помещаются в лунки микропланшета вместе с антителами к РИИНР, которые конъюгированны с биотином, далее в лунки вносится конъюгат авидина с пероксидазой хрена (Horseradish peroxidase, HRP), после чего проводится инкубация в течение необходимого времени. После этого в лунки вносится субстратный раствор тетраметилбензидина (ТМБ), предназначенный для использования в иммуноферментных анализах, где в качестве метки применяется пероксидаза хрена. В лунках, где содержится РИИНР, будет происходить изменение окраски, что обусловлено связыванием антител, конъюгированных с биотином, и авидина, конъюгированного с ферментом. Добавление серной кислоты приводит к остановке ферментной реакции, после чего интенсивность окрашивания измеряется при помощи микропланшетного спектрофотометра при длине волны $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$. Методом сравнения полученной оптической плотности (ОП) образцов с построенной калибровочной прямой рассчитывается количественная концентрация РИИНР.

-Эхокардиография

Для проведения эходоплеркардиографии (ЭхоКГ) использовалась

ультразвуковая система «Acuson 128XP/10» (Германия).

Масса миокарда левого желудочка в граммах (г) определялась по формуле, составленной Devereux и коллегами и в 1989 году рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом: $ММЛЖ = 0,8 * (1,04 * [(КДР ЛЖ + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР ЛЖ)^3]) + 0,6$ [96]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в г/м² рассчитывался как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (ППТ), которая, в свою очередь, определялась по самой часто используемой для этих целей формуле, предложенной еще в 1916 году двумя американскими учеными, Дюбуа и Дюбуа: $ППТ (м^2) = 0,007184 * (масса тела)^{0,425} * (рост)^{0,725}$ [53].

-ЭКГ

ЭКГ покоя регистрировали в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе FCP- 4101 FUKUDA DENSHI (Япония).

Индекс Соколова-Лайона (в миллиметрах) рассчитывался как сумма глубины зубца S в отведении V1 и высота зубца R в отведении V5 или V6 [151] (см. рис. 10).



Рисунок 10. Пример подсчета индекса Соколова-Лайона

Примечание: Индекс Соколова-Лайона рассчитывается как сумма глубины зубца S в отведении V1 и высоты зубца R в отведении V5 или V6. Показатель более 35 мм является одним из диагностических критериев гипертрофии левого желудочка.

-Сравнение степени поражения миокарда в двух группах пациентов

Для сравнительной оценки степени поражения миокарда в группе больных с сахарным диабетом и группе больных без сахарного диабета проводился анализ структурно-функциональных показателей миокарда, полученных по результатам эхокардиографии, а также данных ЭКГ. Как известно, диабетическая кардиомиопатия, вызываемая фиброзом миокарда, сопровождается увеличением массы миокарда левого желудочка [87, 29, 172, 72, 113]. В то же время, увеличение массы миокарда при диффузном фиброзе миокарда сопровождается противоположными изменениями на электрокардиограмме, нежели при истинной мышечной гипертрофии. При диффузном фиброзе миокарда с ростом массы миокарда за счет фиброзной ткани происходит снижение вольтажа отведений ЭКГ, в отличие от его повышения при увеличении мышечной массы миокарда в случае истинной гипертрофии миокарда, например, во время гипертрофической

кардиомиопатии [107, 93]. В нашей работе для сравнения фибротического поражения в двух группах исследуемых больных мы отталкивались от результатов исследования, проведенного в 2015 году японскими учеными Tetsuo Konno, где изучалась корреляция между показателями ЭКГ и степенью фиброза миокарда по данным МРТ сердца с гадолинием. Корреляции между суммой амплитуд зубца R в 12 стандартных отведениях ЭКГ и степенью фиброза по данным МРТ миокарда с гадолинием обнаружено не было. В то же время, если вместо суммы амплитуд зубца R использовать индекс Соколова-Лайона, то обнаруживается статистически достоверная обратная корреляция между степенью фиброза миокарда по данным МРТ сердца с гадолинием и суммой SV1 и RV5[93]. Если же использовать вместо индекса Соколова-Лайона его отношение к толщине задней стенки левого желудочка, то корреляция, равно как и степень достоверности, становятся еще выше (см.рис.4). Важно отметить, что данная зависимость сохраняется, в том числе, при удовлетворительной сократительной функции левого желудочка, когда фракция выброса превышает 50%[93].

Таким образом, для сравнения степени поражения миокарда в двух группах исследуемых пациентов использовались следующие критерии: масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, индекс Соколова-Лайона и показатель отношения индекса Соколова-Лайона к толщине миокарда задней стенки левого желудочка. Рост массы и размеров миокарда с одновременным снижением вольтажа ЭКГ позволяет однозначно заключить (разумеется, при исключении других кардиомиопатий, которые сопровождаются замещением сердечной ткани, например при амилоидозе сердца), что причиной увеличения размеров сердца является диффузный фиброз миокарда. В нашем исследовании пациенты с иными поражениями миокарда, помимо диабетической, не допускались, следовательно, ожидаемые данные мы связываем с

диабетическим поражением и фиброзом миокарда.

Для того, чтобы подтвердить связь описанных выше электрокардиографических и эхокардиографических изменений с фиброзом миокарда, проводилось их сопоставление с данными, полученными при исследовании уровня сывороточного маркера фиброза PIIINP в группе А и В. Так, сравнивались медианные уровни PIIINP в группе А и В, а также определялись корреляционные связи между PIIINP с одной стороны и массой миокарда левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка с другой.

-Обработка полученных данных

Результаты исследования были обработаны при помощи программы «Google Spreadsheet, Google Docs» (Google LLC., США), а также онлайн-сервисов математических расчетов, расположенных в сети Интернет по следующим электронным адресам: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>, <http://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney/Default2.aspx>, и <http://www.socscistatistics.com/tests/spearman/default2.aspx>. Для определения различий между двумя группами исследуемых пациентов использовался U-критерий Манна-Уитни, с оценкой значимости p . Для выявления взаимосвязей между полученными данными рассчитывался критерий χ^2 с оценкой значимости p , коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой значимости p . При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена условно оценивалась теснота связи между признаками с учетом полученного значения коэффициента: 0-0,19 – очень слабая связь; 0,2-0,39 – слабая связь; 0,4-0,59 – умеренная связь, 0,6-0,79 – сильная связь; 0,8-1 – очень сильная связь [54]. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты

Суммарно было проанализировано 354 больных, которые находились на стационарном лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, а также наблюдались в лечебно-диагностическом отделении №4 Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с ноября 2014 года по май 2017 года. Из них 86 человек имели сахарный диабет 2 типа. Из них было отобрано 32 пациента, у которых наблюдалась декомпенсация сахарного диабета 2 типа в течение 5 и более лет. В качестве контрольной группы были отобраны 32 пациента со схожим анамнестическим и объективным статусом, но без сахарного диабета. Учитывая, что в исследовании проводились измерения массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка, показатели которых зависят, в том числе, от пола, то в обеих исследуемых группах мы стремились включить примерно равное количество мужчин и женщин. Также необходимо отметить, что у подавляющего количества больных с длительно протекающим сахарным диабетом 2 типа, имеется сопутствующая артериальная гипертензия. Так, среди наших пациентов из группы больных с сахарным диабетом 2 типа сопутствующая артериальная гипертензия обнаружилась в 100% случаев. Так как артериальная гипертензия является независимым фактором развития изменений в сердечной мышце, для определения роли именно сахарного диабета в нарушении строения и функции сердца, в контрольную группу пациентов также отбирались пациенты исключительно с сопутствующей артериальной гипертензией.

3.1. Характеристика пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа)

-Анамнестические и физикальные данные

Соотношение женщин и мужчин в группе составляло 17:15. Возраст исследуемых больных был от 43 до 84 лет, медиана возраста – 65 лет. Медиана возраста для мужчин и для женщин составила 54 и 67 лет соответственно. Длительность анамнеза сахарного диабета 2 типа – от 5 до 26 лет, медиана длительности анамнеза сахарного диабета 2 типа составила 8 лет, с разбивкой по полу – 8 лет для женщин и 7 лет для мужчин. В исследовании участвовали только те пациенты, которые в течение последних 5 лет не отмечали уровни гликированного гемоглобина менее 6,5%, то есть, иными словами, с декомпенсацией углеводного обмена в течение не менее чем 5 последних лет.

Масса тела исследуемых пациентов колебалась от 62 до 130 кг, рост от 160 до 182 см. Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 33,03 кг/м² (34,05 кг/м² для женщин и 31,4 кг/м² для мужчин).

По данным клинической картины у всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия. Давность анамнеза артериальной гипертензии от 5 до 36 лет. Медиана длительности анамнеза артериальной гипертензии – 10 лет (10 лет для женщин и 8 лет для мужчин). У 5 пациентов – острый инфаркт миокарда в анамнезе, сроком более 1 года, без снижения общей сократительной способности миокарда (фракция выброса по данным ЭхоКГ не менее 50%).

Основные характеристики пациентов группы А представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Исходные анамнестические и физикальные параметры пациентов
группы А (с сахарным диабетом 2 типа)***

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для
женщин и мужчин соответственно

Признак	Больные (n=32)
Медиана возраста, лет	65 (67; 54)
Пол м/ж, n	15/17
Сахарный диабет, n (%)	32 (100)
Медиана анамнеза сахарного диабета (лет)	8 (8; 7)
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (100%)
Средние показатели артериального давления, мм.рт.ст.	145/90 (155/95; 145/90)
Медиана анамнеза артериальной гипертензии (лет)	10 (10; 8)
Отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (включая АГ и/или ОИМ), n (%)	32 (100)
Курение, n (%)	9 (28,1)
Медиана индекса массы тела (кг/м ²)	33,03 (34,05; 31,4)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (15,6%)

-Лабораторные данные

По данным общего клинического анализа крови в целом значимых отклонений от нормальных значений у пациентов группы А не выявлено. Медианное значение количества эритроцитов $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ ($4,47 \times 10^{12}/\text{л}$ для женщин и $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ для мужчин). Медианное значение гемоглобина 141 г/л (137,5 г/л для женщин и 143 г/л для мужчин). Медианное значение количества лейкоцитов $7,305 \times 10^{12}/\text{л}$ ($8,2 \times 10^{12}/\text{л}$ для женщин и $6,35 \times 10^{12}/\text{л}$ для мужчин). Медианное значение тромбоцитов $213,9 \times 10^9/\text{л}$ ($217 \times 10^9/\text{л}$ и $198 \times 10^9/\text{л}$ для женщин и мужчин соответственно). Медианное значение количества СОЭ 11мм/час (14 мм/час для женщин и 9 мм/час для мужчин). Медианные показатели гематокрита 41,15% (39% для женщин и 42,5% для мужчин). Медиана цветового показателя – 0,88, как среди женщин, так и среди мужчин.

При биохимическом исследовании крови показатели липидного спектра оказались, в среднем, в верхнем диапазоне нормальных значений. Так показатели триглицеридов - медиана 2,305 ммоль/л, с разбивкой по полам - 2,31 ммоль/л и 2,3 ммоль/л у женщин и мужчин соответственно; показатели липопротеинов низкой плотности - медиана 2,5 ммоль/л, 2,54 ммоль/л у женщин и 2,49 ммоль/л у мужчин; уровни липопротеинов высокой плотности - медиана 1,365 ммоль/л, 1,59 ммоль/л у женщин и 1,25 ммоль/л у мужчин; уровни липопротеинов очень низкой плотности - медиана 0,83 ммоль/л, 1,09 ммоль/л у женщин и 0,75 ммоль/л у мужчин; медианные показатели общего холестерина – 4,545 ммоль/л, 5,35 ммоль/л среди женщин и 4,15 ммоль/л среди мужчин.

В остальном показатели биохимического анализа крови, в основном, также не выявили клинически значимого отклонения от нормальных значений. Так, медианный уровень креатинина составил 0,949 мг/дл, с распределением по полу 0,83 мг/дл и 0,99 мг/дл среди женщин и мужчин соответственно, общего белка – 71,25 г/л (71,6 г/л среди женщин и 71 г/л

среди мужчин), альбумина – 42,25 г/л (42,6 г/л и 42,2 г/л среди женщин и мужчин соответственно).

Единственными показателями стандартного биохимического анализа крови, значения которых имели достоверное клинически значимое отклонение от нормы в данной группе – это показатели глюкозы крови натощак (медиана общая 7,6 ммоль/л; 7,4 ммоль/л среди женщин и 7,7 ммоль/л среди мужчин) и гликированного гемоглобина (медиана 7,25%, с разбивкой по полу 7,2% среди женщин и 7,3% среди мужчин).

Основные лабораторные показатели наглядно представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Основные лабораторные показатели пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа)*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Медианные значения
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,7 (4,47; 4,9)
Гемоглобин (г/л)	141 (137,5; 143)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	7,305 (8,2; 6,35)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	213,9 (217; 198)
СОЭ (мм/ч)	11 (14; 9)
Цветовой показатель	0,88 (0,88; 0,88)
Общий белок (г/л)	71,25 (71,6,5; 71)
Альбумин (г/л)	42,25 (42,6; 42,2)
Креатинин (мг/дл)	0,949 (0,83; 0,99)
Общий холестерин (ммоль/л)	4,545 (5,53; 4,15)
Триглицериды (ммоль/л)	2,305 (2,31; 2,3)
Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)	2,5 (2,54; 2,49)
Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	1,365 (1,59; 1,25)
Липопротеины очень низкой плотности (ммоль/л)	0,83 (1,09; 0,75)
Глюкоза (ммоль/л)	<u>7,6 (7,4; 7,7)</u>
Гликированный гемоглобин (%)	<u>7,25 (7,2; 7,3)</u>

Кроме стандартных общего и биохимического исследований крови, всем пациентам определялся уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности и РЛНП. В группе А медиана мЛПНП составила 19,8 ЕД (18,2 ЕД у женщин и 24,8 ЕД у мужчин). На рисунке 11 показано распределение пациентов группы А по уровню модифицированного липопротеина низкой плотности, в ЕД.

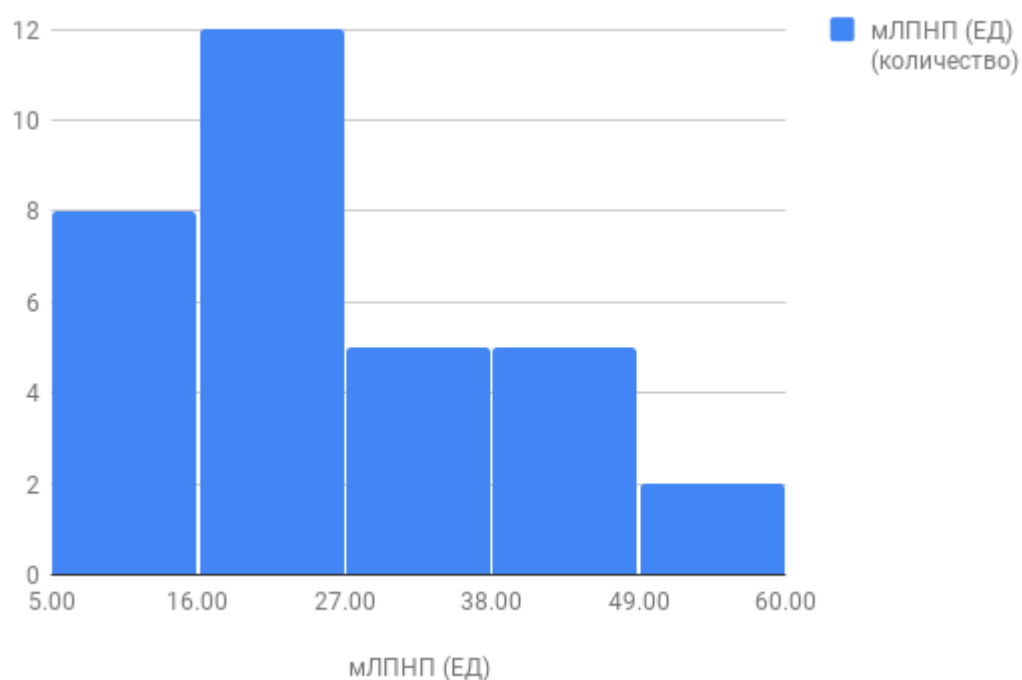


Рисунок 11. Распределение пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа) по уровню модифицированного липопротеина низкой плотности в ЕД

Примечание: У подавляющего количества участвующих в исследовании больных с сахарным диабетом 2 типа уровень модифицированных липопротеинов превысил пороговый показатель в 15 ЕД.

Что касается РЛНП, его медиана в группе А составила 5,35 мкг/л (5,7 мкг/л для женщин и 5,3 мкг/л для мужчин). Распределение пациентов группы А по уровню РЛНП наглядно продемонстрировано на рисунке 12.

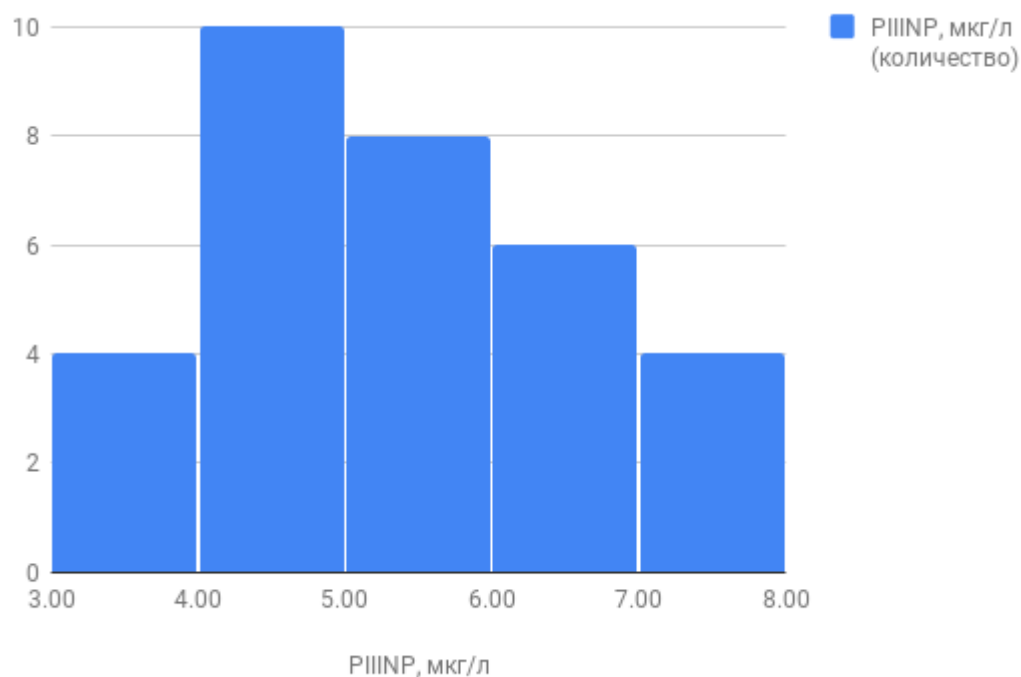


Рисунок 12. Распределение пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа) по уровню PIIINP

Примечание: Обращает на себя внимание умеренное смещение количества случаев в сторону большего значения PIIINP в группе больных с сахарным диабетом.

-Инструментальные данные

В исследовании участвовали только пациенты с сохранной функцией левого желудочка, поэтому показатели фракции выброса левого желудочка у всех пациентов находились в пределах нормальных значений. Медиана ФВ составила 59% (58% у женщин и 60% у мужчин). Медианное значение конечно-диастолического размера составило 50 мм (50 мм у женщин и 52 мм у мужчин), толщины межжелудочковой перегородки – 12,25 мм (12 мм для женщин и 12,7 мм для мужчин), толщины задней стенки левого желудочка 12мм, как для мужчин, так и для женщин. Для всех пациентов была рассчитана масса миокарда левого желудочка в граммах (медиана - 236,8 г,

для женщин показатель составил 233,7 г, для мужчин – 239,9 г) и индекс массы миокарда левого желудочка (с медианным значением 115,8 г/м²; значение для женщин – 127,1 г/м², для мужчин 113,2 г/м²). На рисунке 13 показано распределение пациентов группы А по индексу массы миокарда левого желудочка, в г/м².

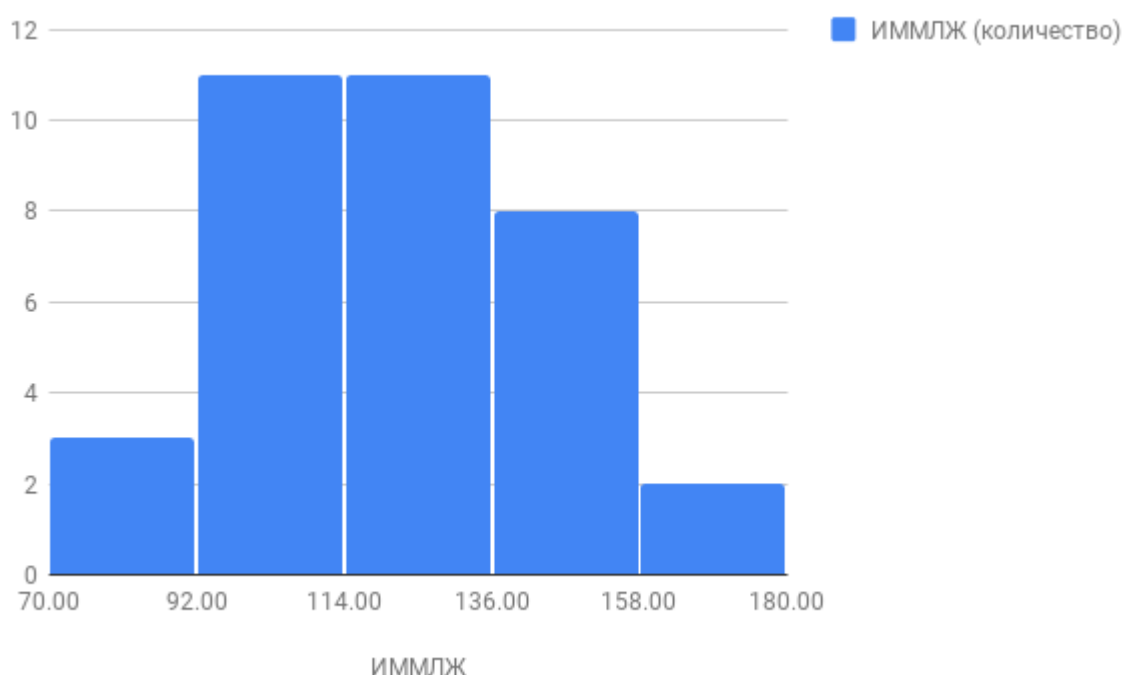


Рисунок 13. Распределение пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа) по индексу массы миокарда левого желудочка, в г/м²

Примечание: У подавляющего количества участвующих в исследовании больных с сахарным диабетом 2 типа индекс массы миокарда левого желудочка превышает нормальные показатели (норма 94 г/м² для мужчин и 89 г/м² для женщин, усредненная величина – 91,5 г/м²).

Основные эхокардиографические показатели пациентов группы А продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 3.

Основные эхокардиографические показатели пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа)

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Эхокардиографические показатели	Медианные значения
ФВ (%)	59 (58; 60)
Конечно-диастолический размер (мм)	50 (50; 52)
Толщина межжелудочковой перегородки(мм)	12,25 (12; 12,7)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	12 (12; 12)
Масса миокарда левого желудочка (мм)	236,8 (233,7; 239,9)
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²)	115,8 (127,0; 113,2)

Кроме эхокардиографических показателей, в работе также проводился анализ данных стандартной электрокардиографии в 12 отведениях. Определялся индекс Соколова-Лайона, а также его отношения к толщине задней стенки левого желудочка. Больные с изменениями по данным электрокардиографии, которые не позволяли корректно рассчитать индекс Соколова-Лайона (наличие полной или неполной блокады левой ножки, полной блокады правой ножки пучка Гиса, грубые рубцовые изменения по данным ЭКГ) к участию в исследовании не допускались. При подсчете данных, медиана индекса Соколова-Лайона составила 19 мм (17 мм для женщин и 20 мм для мужчин), при 1 мм равном 0,1 мВ. Медиана отношения индекса Соколова-Лайона, в мм., к толщине задней стенки левого желудочка, в мм., составила 1,5 (1,38 для женщин и 1,73 для мужчин). На рисунке 14 показано распределение пациентов группы А по отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка.

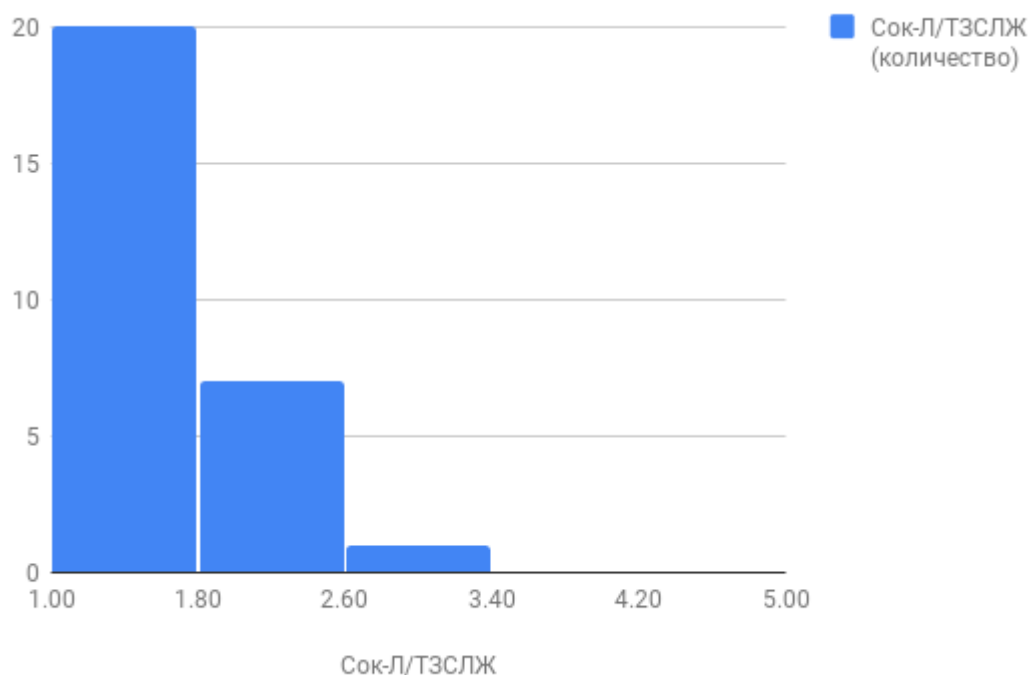


Рисунок 14. Распределение пациентов группы А (с сахарным диабетом 2 типа) по отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка.

Примечание: При анализе распределения пациентов группы А с сахарным диабетом 2 типа по отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка обращает на себя внимание смещение подавляющего количества случаев в сторону минимальных значений данного параметра.

-Клинический пример

Далее приводится клинический пример, который иллюстрирует клинико-лабораторные и инструментальные характеристики пациента с сахарным диабетом 2 типа.

Клинический пример № 1:

Пациент Б., 68 лет, был госпитализирован в клинику в январе 2015 года. Жалобы при поступлении: на повышение АД, максимально до 160 и

100 мм рт.ст, одышку при умеренной физической нагрузки (подъем по лестнице на 3-4 этаж), отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что в течение последних 8 лет отмечает повышение АД до 160/100 мм.рт.ст. Регулярную антигипертензивную терапию, статины на момент осмотра не получает (препараты, назначаемые ранее терапевтом по месту жительства, вспомнить затрудняется, после непродолжительного приема самостоятельно их отменил). С 2005 года страдает сахарным диабетом 2 типа. Эндокринологом по месту жительства назначены сахарноснижающие препараты из группы аналогов сульфонилмочевины (глибенкламид) и класса бигуанидов (метформин). Дозировки препаратов не помнит, получает нерегулярно. Контроль гликемии также нерегулярный, около 2-3 раз в неделю, как натощак, так и после еды, показатели от 8 до 11 ммоль/л. Данные о гликированном гемоглобине не предоставлены. В связи с неадекватным подбором/приемом терапии на амбулаторном этапе госпитализирован в клинику.

Объективно при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Рост 178 см, вес-140 кг. ИМТ-44,2 кг/м². Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности. В области правой околоушной железы образование. Липома в правой надключичной области. Пастозность стоп и голеней. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими дыхание жесткое, в нижних отделах мелкопузырчатые влажные хрипы. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ритмичные. Акцент 2 тона на аорте. АД 160/100 мм рт.ст. на правой руке. АД 150 и 90 мм рт.ст. на левой руке. ЧСС 80 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 147 г/л, эритроциты $4,87 \times 10^{12}$ /л, НСТ 42,5%, ЦП 0,91, лейкоциты $7,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 55%, лимфоциты 31,6%, моноциты 9,2%, эозинофилы 1,2%, тромбоциты

191x10⁹/л, СОЭ 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови: натрий 141 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л, АЛТ 27 ед/л, АСТ 20 ед/л, общий белок 68,7 г/л, альбумин 42,3 г/л, холестерин 3.86 ммоль/л, триглицериды 2,19 ммоль/л, ЛПВП 1,30 ммоль/л, ЛПОНП 1 ммоль/л, ЛПНП 1,56 ммоль/л, КА 1,97, АСТ 20 ед/л, АЛТ 27 ед/л, гликированный гемоглобин 7,0.

По данным эхокардиографии: восходящий отдел аорты 4,4 см (норма 2,2-3,6 см), левое предсердие 5,0x6.8x5.0 см (норма до 4,0x5,5x4,5 см), правое предсердие 5,6 x 3,9 см (норма 3,8x 4,6 см), правый желудочек 3,4 см (норма до 2,9 см), межжелудочковая перегородка 1,5 см (норма 0,6 – 1,1 см), задняя стенка левого желудочка 1,3 см (норма 0,6 – 1,1 см), конечно-диастолический размер левого желудочка 6,0 см (норма для мужчин 4,2-5,9 см), конечно-систолический размер левого желудочка 4,2 см (норма для мужчин 2,2 – 3,1 см), конечно-диастолический объем левого желудочка 186 мл (норма 60 – 190 мл), конечно-систолический объем левого желудочка 79 мл (норма 30 – 65 мл), ударный объем 107 мл (норма 70-100 мл), фракция выброса левого желудочка 57% (норма 50 – 72 %). Зон гипокинеза не выявлено. Зон гипокинеза не выявлено. Аортальный клапан - створки плотные, регургитация 0 ст. скорость максимальная 1,2 м/с, градиент макс 6,3 мм рт.ст-норма. Митральный клапан - створки и фиброзное кольцо уплотнены, движение створок в противофазе, регургитация 1 ст. Трикуспидальный клапан - створки уплотнены, регургитация 1 ст. Систолическое давление в легочной артерии 28 мм рт.ст. (норма до 30 мм рт.ст.). Диастолическая функция левого желудочка: E – 0,82; A – 1,12; E/A – 0,73 (N 1,0-1,5). Заключение: уплотнение аорты. Камеры сердца дилатированы. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. Диастолическая дисфункция по I типу.

По данным ЭКГ: Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений около 60 ударов в минуту. PQ – 0,26 сек., QRS – 0,09 сек., QT – 0,42 сек. АВ блокада I степени.

Клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, очень высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. АВ блокада I степени. Сахарный диабет 2 типа. Индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,0\%$.

Пациент был включен в исследование, после чего ему были проведены дополнительные исследования и расчеты. Так, у пациента была определена масса миокарда левого желудочка, которая составила 387,9 г. Также была рассчитан индекс массы миокарда левого желудочка, который составил 154,4 г/м². Основываясь на данных стандартной электрокардиограммы в 12 отведениях, был определян индекс Соколова-Лайона, оказавшийся равным 28 мм, его отношение к толщине задней стенки левого желудочка – 2,15. Был исследован модифицированный липопротеин низкой плотности, уровень которого составил 18,2 ЕД. Уровень PIIINP составил 4,8 мкг/л.

В представленном клиническом примере отчетлива заметна тенденция к увеличению массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка у пациента с сахарным диабетом второго типа. В то же время, эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка не сопровождаются усилением вольтажа ЭКГ по данным индекса Соколова-Лаойна, что позволяет предположить фибротическое поражение миокарда как основную причину увеличения размеров сердечной мышцы. Данное предположение подтверждается повышенным уровнем сывороточного маркера фиброза N-терминального пропептида проколлегена III. Указанная картина также согласуется с повышением уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности, что, на наш взгляд, может являться одной из причин фиброза миокарда.

3.2. Характеристика пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа).

-Анамнестические и физикальные данные

Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе было примерно равным и составило 15 мужчин и 17 женщин, так же, как в группе А. Возраст исследуемых варьировался от 40 до 81 лет, медиана возраста – 60,5 лет (65 для женщин и 54 для мужчин).

Медиана индекса массы тела - 27,9 кг/м² (27,9 кг/м² для женщин и 27,7 кг/м² для мужчин).

У всех 32 пациентов фиксировалась артериальная гипертензия. Длительность анамнеза гипертонической болезни - от 5 до 30 лет (медиана – 10 лет, с разбивкой по полам - 10 лет как для женщин, так и для мужчин). У 3-х пациентов в анамнезе (более 1 года назад) определялся острый инфаркт миокарда, который не привел к значительному снижению фракции выброса (минимальная фракция выброса среди исследуемых пациентов составила 52%).

Основные характеристики пациентов группы В представлены в таблице 4.

Таблица 4.

**Исходные анамнестические и физикальные параметры пациентов
группы В (без сахарного диабета 2 типа)***

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для
женщин и мужчин соответственно

Признак	Больные (n=32)
Медиана возраста, лет	60,5 (65; 54)
Пол м/ж, n	15/17
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (100)
Средние показатели артериального давления, мм.рт.ст.	150/95 (160/95; 145/90)
Медиана анамнеза артериальной гипертензии (лет)	10 (10; 10)
Отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (включая АГ и/или ОИМ), n (%)	32 (100)
Курение, n (%)	13 (40,6)
Медиана индекса массы тела (кг/м ²)	27,9 (27,9; 27,7)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (9,3)

-Лабораторные данные

По данным общего клинического анализа крови, также, как и в группе А, клинически значимых отклонений не выявлено. Медиана эритроцитов

$4,74 \times 10^{12}/\text{л}$ ($4,63 \times 10^{12}/\text{л}$ для женщин и $5 \times 10^{12}/\text{л}$ для мужчин). Медианное гемоглобина 135,5 г/л (131 г/л для женщин и 148 г/л для мужчин). Медианное значение количества лейкоцитов $6,145 \times 10^{12}/\text{л}$ ($6,49 \times 10^{12}/\text{л}$ для женщин и $5,7 \times 10^{12}/\text{л}$ для мужчин). Медиана тромбоцитов $234 \times 10^9/\text{л}$ ($234 \times 10^9/\text{л}$ и $233 \times 10^9/\text{л}$ для женщин и мужчин соответственно). Медиана СОЭ 9 мм/час (14 мм/час для женщин и 7 мм/час для мужчин). Медианные показатели гематокрита 41,85% (39,5% для женщин и 44% для мужчин). Медиана цветового показателя – 0,89, показатель совпадает как у женщин, так и у мужчин.

При биохимическом исследовании крови показатели липидного спектра значительно не отличались от соответствующих показателей у пациентов группы А и также находились на верхних границах нормальных значений: медиана триглицеридов - 1,48 ммоль/л, для женщин показатель составил - 1,3 ммоль/л и 1,79 ммоль/л для мужчин; медиана липопротеинов низкой плотности - 2,395 ммоль/л, 2,3 ммоль/л у женщин и 2,57 ммоль/л у женщин; уровни липопротеинов высокой плотности - медиана 1,725 ммоль/л, 1,73 ммоль/л у женщин и 1,72 ммоль/л у женщин; уровни липопротеинов очень низкой плотности - медиана 0,67 ммоль/л, 0,57 ммоль/л у женщин и 0,81 ммоль/л у женщин); медианные показатели общего холестерина – 4,875 ммоль/л, 4,7 ммоль/л среди женщин и 5,69 ммоль/л среди мужчин.

Остальные биохимические показатели: медиана креатинина 0,91 мг/дл, 0,78 мг/дл и 1,0 мг/дл среди женщин и мужчин соответственно, общего белка – 72 г/л (72,1 г/л среди женщин и 71,9 г/л среди мужчин), альбумина – 44,95 г/л (43,9 г/л и 46 г/л среди женщин и мужчин соответственно).

У всех пациентов из группы В показатели глюкозы крови натощак были в пределах нормальных значений (медиана 5,25 ммоль/л; 5,4 ммоль/л среди женщин и 5,2 ммоль/л среди мужчин), равно как и показатели гликированного гемоглобина (медиана 5%, с разбивкой по полу 5,1% среди женщин и 4,9% среди мужчин).

Основные лабораторные показатели наглядно представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Основные лабораторные показатели пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа)*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Медианные значения
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,74 (4,63; 5)
Гемоглобин (г/л)	135,5 (131; 148)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	6,145 (6,49; 5,7)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	234 (234; 233)
СОЭ (мм/ч)	9 (14; 7)
Цветовой показатель	0,89 (0,89; 0,89)
Общий белок (г/л)	72 (72,1; 71,9)
Альбумин (г/л)	44,95 (43,9; 46)
Креатинин (мг/дл)	0,91 (0,78; 1,0)
Общий холестерин (ммоль/л)	4,875 (4,7; 5,69)
Триглицериды (ммоль/л)	1,48 (1,3; 1,79)
Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)	2,395 (2,3; 2,57)
Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	1,725 (1,73; 1,72)
Липопротеины очень низкой плотности (ммоль/л)	0,67 (0,59; 0,81)
Глюкоза (ммоль/л)	5,25 (5,4; 5,2)
Гликированный гемоглобин (%)	5,0 (5,1; 4,9)

Медиана модифицированного липопротеина низкой плотности составила 13,2 ЕД (12,7 ЕД у женщин и 14,6 ЕД у мужчин). На рисунке 15 показано распределение пациентов группы В по уровню модифицированного липопротеина низкой плотности, в ЕД.

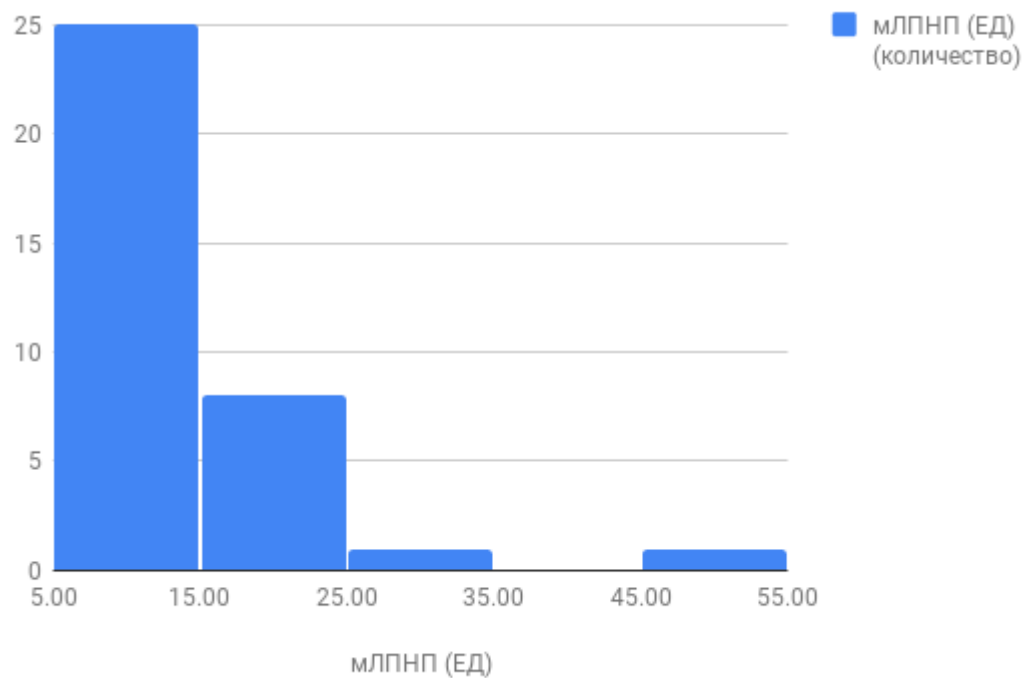


Рисунок 15. Распределение пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа) по уровню модифицированного липопротеина низкой плотности в ЕД

Примечание: У подавляющего количества участвующих в исследовании больных без сахарного диабета 2 типа уровень модифицированных липопротеинов не превысил пороговый показатель в 15 ЕД.

Как мы видим, распределение пациентов по уровню модифицированного липопротеина низкой плотности радикально отличается от такого у пациентов из группы А.

В группе В медиана РИИПНП оказалась ниже, чем в группе А, и составила 3,85 мкг/л (3,8 мкг/л для женщин и 3,9 мкг/л для мужчин).

Распределение пациентов группы В по уровню РИИПНП проиллюстрирован на рисунке 16.

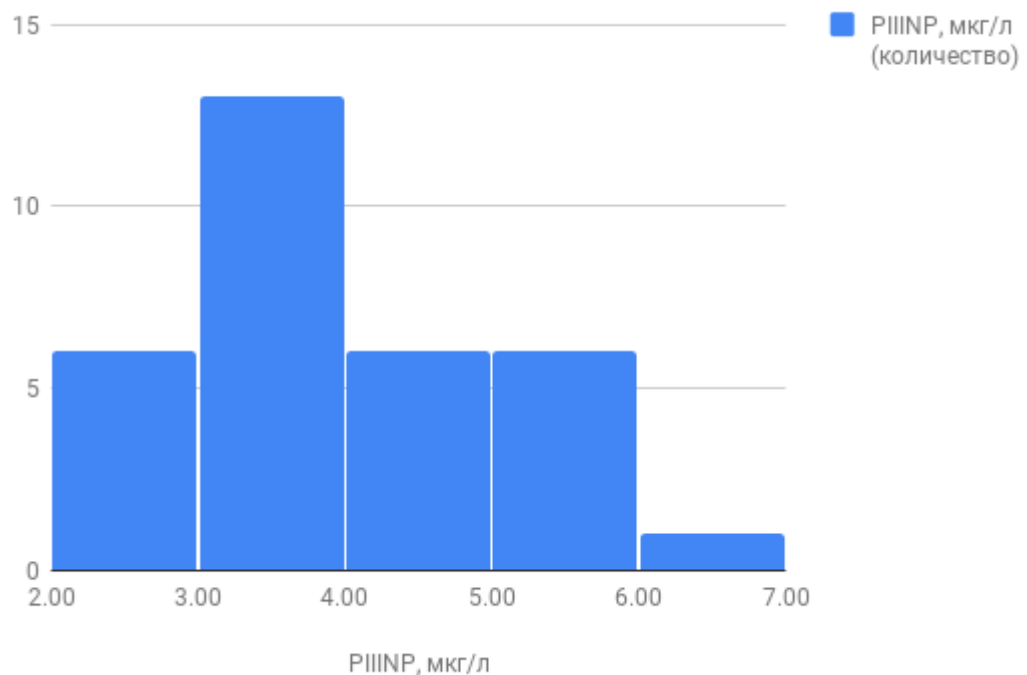


Рисунок 16. Распределение пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа) по уровню PIIINP

Примечание: Обращает общее уменьшение уровня PIIINP в группе В в сравнении с группой А.

-Инструментальные данные

Медиана фракции выброса среди пациентов группы В составила 59%, как среди мужчин, так и среди женщин. Медиана конечно-диастолического размера - 49 мм, как для мужчин, так и для женщин, толщины межжелудочковой перегородки – 10 мм (для женщин показатель составил 10 мм, и 11 мм для мужчин), толщины задней стенки левого желудочка 10 мм, (для женщин 10 мм и для мужчин 11 мм). Медианное значение массы миокарда левого желудочка в мм - 183,7 г, для женщин показатель составил 175,9 г, для мужчин – 200,4 г. Также рассчитан индекс массы миокарда левого желудочка (с медианным значением $96,3 \text{ г/м}^2$; значение для женщин –

96,3 г/м², для 97,6 г/м²). На рисунке 17 показано распределение пациентов группы А по индексу массы миокарда левого желудочка, в г/м².

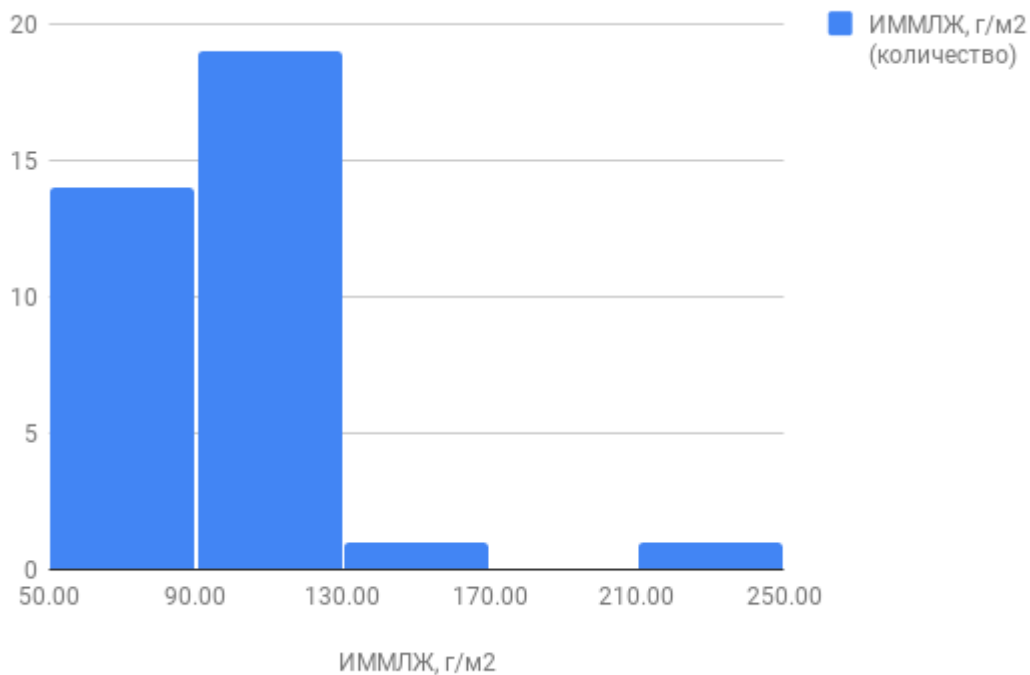


Рисунок 17. Распределение пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа) по индексу массы миокарда левого желудочка, в г/м²

Примечание: Также, как и в группе А, у большинства участвующих в исследовании больных из группы В (без сахарного диабета 2 типа) индекс массы миокарда левого желудочка превышает нормальные показатели (94 г/м² для мужчин и 89 г/м², без дифференциации по полам – 91,5 г/м²), однако при сравнении распределений пациентов из группы А и группы В видна тенденция к уменьшению средней величины данного параметра.

Основные эхокардиографические показатели пациентов группы В продемонстрированы в таблице 6.

Таблица 6.

Основные эхокардиографические показатели пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа)*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Эхокардиографические показатели	Медианные значения
ФВ (%)	59 (59; 59)
Конечно-диастолический размер (мм)	49 (49; 49)
Толщина межжелудочковой перегородки(мм)	10 (10; 11)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	10 (10; 11)
Масса миокарда левого желудочка (мм)	183,7 (175,9; 200,4)
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²)	96,3 (96,3; 97,6)

Медиана индекса Соколова-Лайона в группе пациентов без сахарного диабета составила 25 мм, 26 мм для женщин и 24 мм для мужчин (1 мм равен 0,1 мВ). Медиана отношения индекса Соколова-Лайона, в мм., к толщине задней стенки левого желудочка, в мм., составила 2,5 как для мужчин, так и для женщин. На рисунке 18 показано распределение пациентов группы В по отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка.

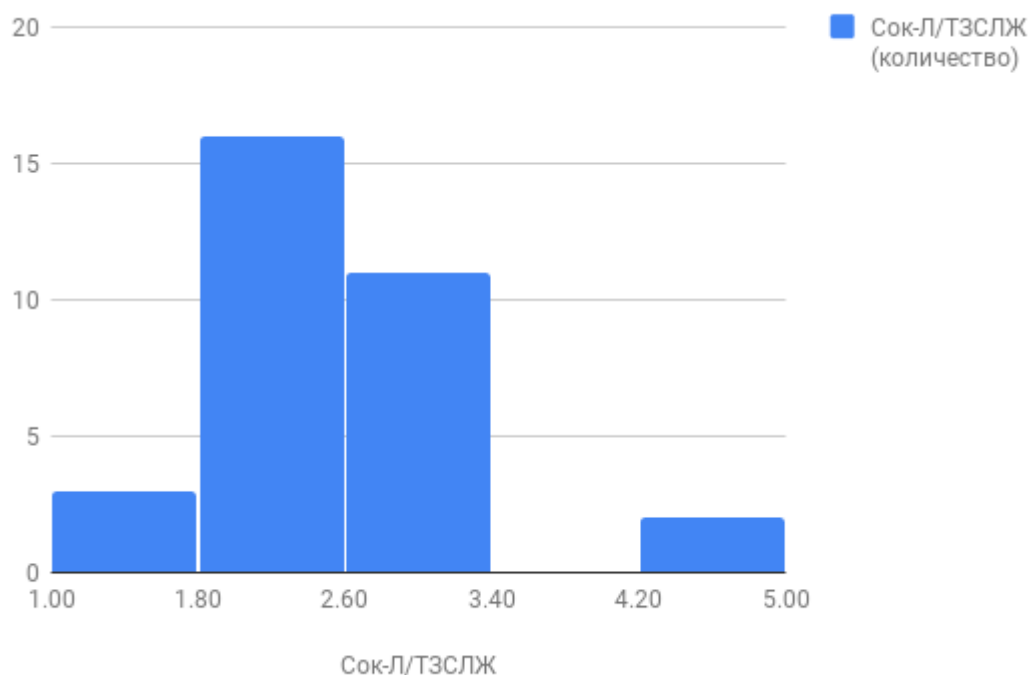


Рисунок 18. Распределение пациентов группы В (без сахарного диабета 2 типа) по отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка

Примечание: При анализе распределения пациентов группы В (без сахарным диабетом 2 типа) по отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка обращает на себя внимание тенденция к смещению большинства количества случаев в сторону наибольших значений, что особенно заметно, если сравнивать между собой результаты, полученные в группах А и В.

-Клинический пример

Далее рассматривается клинический пример с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками пациента из группа В.

Клинический пример № 2:

Пациентка Г., 66 лет, поступила в отделение кардиологии УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова в сентябре 2016 года. При поступлении

отмечала жалобы на повышение АД до 170 и 100 мм.рт.ст., сопровождающееся тошнотой, головными болями, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза известно, что повышение АД отмечает на протяжении 15 лет, регулярную антигипертензивную, антигиперлипидемическую терапию не получает, получаемые (эпизодически) препараты не помнит. В связи с неэффективностью терапии на амбулаторном этапе госпитализирована для обследования и подбора терапии.

Объективно при поступлении: состояние удовлетворительное. Рост 152 см, вес 90кг, ИМТ 39 кг/м². Кожные покровы розовые, умеренной влажности. Пастозность голеней. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД 19 в мин. Тоны сердца ритмичные, акцент II тона над аортой. АД 160/80 мм рт.ст. ЧСС 72 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В клиническом анализе крови: эритроциты $3,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 119 г/л, гематокрит 33,8%, цветовой показатель 0,98, лейкоциты $4,35 \times 10^9/л$, нейтрофилы 54%, лимфоциты 36,9%, моноциты 4,1%, эозинофилы 2,7%, базофилы 0,2%, тромбоциты $207 \times 10^9/л$, СОЭ 28 мм/час. В биохимическом анализе крови: общий белок 71,5 г/л, альбумин 46,6 г/л, глюкоза 5,5 ммоль/дл, гликозилированный гемоглобин 5,7 %, креатинин 0,93 мг/дл, натрий 144 ммоль/л, калий 5,0 ммоль/л, холестерин 4,83 ммоль/л, триглицериды 2,23 ммоль/л, ЛПВП 1,846 ммоль/л, ЛПОНП 1,01 ммоль/л, ЛПНП 1,98 ммоль/л, КА 1,63, АСТ 17 ед/л, АЛТ 21 ед/л.

По данным эхокардиографии: Восходящий отдел аорты 2,3 см (норма 2,2-3,6 см), левое предсердие 4,2 см (норма до 4,0х5,5х4,5 см), правое предсердие 4,7 х 3,5 см (норма 3,8х 4,6 см), правый желудочек 2,5 см (норма до 2,9 см), межжелудочковая перегородка 1,21 см (норма 0,6 – 1,1 см), задняя стенка левого желудочка 1,2 см (норма 0,6 – 1,1 см), конечно-диастолический

размер левого желудочка 4,4 см (норма для мужчин 4,2-5,9 см), конечно-систолический размер левого желудочка 3,1 см (норма для мужчин 2,2 – 3,1 см), конечно-диастолический объем левого желудочка 87 мл (норма 60 – 190 мл), конечно-систолический объем левого желудочка 39 мл (норма 30 – 65 мл), ударный объем 48 мл (норма 70-100 мл), фракция выброса левого желудочка 55% (норма 50 – 72 %). Зон гипокинеза не выявлено. Митральный клапан – створки и фиброзное кольцо уплотнены, движение створок в противофазе, регургитация 0-1 ст. Трикуспидальный клапан – регургитация 0-1 ст. Аортальный клапан – створки плотные, регургитация 0 ст. Скорость максимальная 1,3 м/с, градиент максимальный 6,7 мм рт.ст. Систолическое давление в легочной артерии до 20 мм рт.ст. Диастолическая функция левого желудочка: E – 1,14; A – 1,34; E/A – 0,85 (N 1,0-1,5). Заключение: Уплотнение аорты. Камеры сердца не дилатированы. Глобальная сократительная функция удовлетворительная. Диастолическая дисфункция по 1 типу.

По данным ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. Нормальное положение электрической оси сердца. Частота сердечных сокращений - 67 ударов в минуту, PQ – 0,16, QRS – 0,08, QT – 0,38.

Клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, очень высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. Экзогенно-конституциональное ожирение 2 ст.

После включения в исследования пациенту были рассчитаны масса миокарда левого желудочка (192,5 г.) и индекс массы миокарда левого желудочка (103,7 г/м²). Индекс Соколова-Лайона оказался равным 31 мм, его отношение к толщине задней стенки левого желудочка – 2,6. Показатель модифицированного липопротеина низкой плотности составил 11,3 ЕД. Уровень PIIINP составил 2,5 мкг/л.

На примере данного клинического случая видно, что у пациента без сахарного диабета и без нарушений углеводного обмена отмечается

отсутствии гипертрофии миокарда левого желудочка как по данным ЭхоКГ, так и по данным ЭКГ. В сравнении с данными первого клинического примера, имеется меньшая масса миокарда левого желудочка и меньший индекс массы миокарда левого желудочка, и, наоборот, больший вольтаж отведений ЭКГ по данным индекса Соколова-Лайона и больший показатель отношения индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка, что сочетается с меньшим уровнем показателя PIIINP. Это позволяет предположить, что у пациента из первого клинического примера значительно более сильно выражено фибротическое поражение миокарда. Показатель модифицированного липопротеина низкой плотности во втором клиническом примере также значительно ниже, нежели у пациента с сахарным диабетом 2 типа из первого клинического примера, что подтверждает наши предположения о важной роли этого показателя в развитии фиброза миокарда.

3.3. Анализ полученных данных

3.3.1. Сравнение данных, полученных в двух группах

-Анамнез и физикальные данные

С целью исключения исходных статистически значимых различий между двумя группами проводился анализ основных показателей групп А и В (см. таблицу 7).

Таблица 7.

Сравнение анамнезо-физикальных данных групп А и В*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Признак	Группа А (с сахарным диабетом 2 типа), (n=32, жен.=17, муж.=15)	Группа В (без сахарного диабета), (n=32, жен.=17, муж.=15)	Р-значение
Медиана возраста (лет)	65 (67; 54)	60,5 (65; 54)	0,30302 (0,13362; 0,90448)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (15,6%)	3 (9,3%)	0,3921
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (100%)	32 (100%)	-
Средние показатели артериального давления, мм.рт.ст.	145/90 (155/95; 145/90)	150/95 (160/95; 145/90)	0,4535 (0,1542; 0,8753)
Медиана анамнеза артериальной гипертензии (лет)	10 (10; 8)	10 (10; 10)	0,13362 (0,53526; 0,8181)
Отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (включая АГ и/или ОИМ), n (%)	32 (100%)	32 (100%)	-
Курение, n (%)	9 (28,1%)	13 (40,6%)	0,292
Медиана индекса массы тела (кг/м ²)	33,03 (34,05; 31,4)	27,9 (27,9; 27,7)	<u>0,00012</u> <u>(0,0048;</u> <u>0,01208)</u>

Как видно из таблицы 7, при анализе анамнезо-физикальных данных статистически достоверные различия между двумя группами отмечены только в индексе массы тела, как в целом, так среди мужчин и женщин по отдельности: данный показатель был несколько выше среди пациентов из группы А с сахарным диабетом 2 типа. По остальным исходным параметрам статистически значимых расхождений между двумя группами отмечено не было. Принципиальной разницы в сопутствующих патологиях и/или осложнениях основного заболевания также не обнаружено: острый инфаркт миокарда в анамнезе у 15,6% в группе против 9,3% в группе В; иных клинически значимых сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на геометрию миокарда, отмечено не было. Подавляющее большинство пациентов в обеих группах получали антигипертензивную и/или антигиперлипидемическую терапию до госпитализации нерегулярно и непостоянно, периодически самостоятельно их отменяя без предписаний лечащих врачей. Таким образом, проследить длительность и/или сам факт приема антигипертензивных препаратов из группы ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина, диуретиков, бетаблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, а также статинов, не представляется возможным ни в одной, ни в другой группе.

-Стандартные лабораторные показатели крови

В таблице 8 сравниваются показатели, полученные при рутинном биохимическом и общем анализе крови в двух группах исследуемых пациентов.

Таблица 8.

Сравнение основных лабораторных показателей групп А и В*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Группа А, Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Группа В, Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Р-значение
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,7 (4,47; 4,9)	4,74 (4,63; 5)	0,52218 (0,60306; 0,4965)
Гемоглобин (г/л)	141 (137,5; 143)	135,5 (131; 148)	0,213 (0,5823; 0,5485)
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	7,305 (8,2; 6,35)	6,145 (6,49; 5,7)	0,1141 (0,23404; 0,24604)
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	213,9 (217; 198)	234 (234; 233)	<u>0,0271</u> (0,13888; 0,07508)
СОЭ (мм/ч)	11 (14; 9)	9 (14; 7)	0,10524 (0,64552; 0,05876)
Цветовой показатель	0,88 (0,88; 0,88)	0,89 (0,89; 0,89)	0,8181 (0,5552; 0,95216)
Общий белок (г/л)*	71,25 (71,6; 71)	72 (72,1; 71,9)	0,4354 (0,53526; 0,56192)
Альбумин (г/л)*	42,25 (42,6; 42,2)	44,95 (43,9; 46)	0,99202 (0,19706; <u>0,0096</u>)

Креатинин (мг/дл)*	0,949 (0,83; 0,99)	0,91 (0,78; 1,0)	0,25428 (0,18024; 0,92034)
Общий холестерин (ммоль/л)*	4,545 (5,53; 4,15)	4,875 (4,7; 5,69)	0,16758 (0,53526; <u>0,01352</u>)
Триглицериды (ммоль/л)*	2,305 (2,31; 2,3)	1,48 (1,3; 1,79)	0,1096 <u>(0,02088;</u> 0,98404)
Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)	2,5 (2,54; 2,49)	2,395 (2,3; 2,57)	0,34212 (0,81034; 0,06724).
Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	1,365 (1,59; 1,25)	1,725 (1,73; 1,72)	0,06724 (0,36282; 0,08186)
Липопротеины очень низкой плотности (ммоль/л)*	0,83 (1,09; 0,75)	0,67 (0,59; 0,81)	0,71884 (0,11642; 0,24604)
Глюкоза (ммоль/л)*	7,6 (7,4; 7,7)	5,25 (5,4; 5,2)	<u><0,00001,</u> <u>(<0,00001;</u> <u><0,00001)</u>
Гликированный гемоглобин (%)*	7,25 (7,2; 7,3)	5,0 (5,1; 4,9)	<u><0,00001,</u> <u>(<0,00001;</u> <u><0,00001)</u>

Как видно из таблицы 8, статистически значимые различия наблюдаются в уровне тромбоцитов, альбумина, общего холестерина, триглицеридов и, разумеется, глюкозы и гликированного гемоглобина. При подробном рассмотрении видно, что разница показателей глюкозы и гликированного гемоглобина в двух исследуемых группах имеет крайне высокую степень достоверности ($p < 0,0001$) при расчете U-критерия Манна-Уитни, как при сравнении двух групп целиком без разбивки по полам, так и при сравнении мужчин и женщин по отдельности. Учитывая, что

сравнивались пациенты с сахарным диабетом 2 типа и без него, данная картина была ожидаема и вопросов не вызывает. Что касается остальных показателей, то тут полученные результаты не столь однозначны. Разница в уровне тромбоцитов подтверждается при расчете U-критерия Манна Уитни ($p=0,0271$), но только при сравнении двух групп без разбивки по полам, при отдельном же рассмотрении женщин и мужчин статистическая достоверность не подтверждается ($p=0,13888$ и $p=0,07508$ для женщин и мужчин соответственно). Похожая картина наблюдается при анализе показателей триглицеридов, где статистически значимые различия обнаружены исключительно при сравнении отдельно среди женщин ($p=0,02088$). Уровень общего холестерина оказался достоверно выше в группе В - медиана 5,69 ммоль/л против 4,15 ммоль/л в группе А, однако верно это только для мужчин ($p=0,01352$). Также обнаружены различия в уровне альбумина среди мужчин ($p=0,0096$), различия же среди женщин и среди двух групп в целом без разбивки по полам не имеют значимой достоверности.

Таким образом, учитывая противоречивость данных касательно статистической достоверности в различиях среди двух групп в уровне тромбоцитов, триглицеридов, общего холестерина, альбумина, а также незначительные различия в медианных значениях данных показателей в двух группах, и их относительно клинически незначимые отклонения от нормальных значений (например, в случае общего холестерина), различиями в уровнях этих показателей между группами А и В можно пренебречь.

Подводя итоги, можно заключить, что единственными лабораторными показателями стандартных исследований крови, различия между которыми в двух группах исследуемых пациентов не вызывают сомнений и которые имеют значение в нашей работе, являются глюкоза крови и гликированный гемоглобин.

-Модифицированные липопротеины низкой плотности

Уровни модифицированных липопротеинов низкой плотности имеют статистически значимые различия как среди всех пациентов в общем, так и при сравнении мужчин и женщин по отдельности. Данный показатель существенно выше среди пациентов группы А (см. таблицу 9).

Таблица 9.

Сравнение показателей модифицированных липопротеинов низкой плотности групп А и В*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Группа А (с сахарным диабетом 2 типа), Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Группа В (без сахарного диабета 2 типа), Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Р-значение
Модифицированные липопротеины низкой плотности (ЕД)	19,8 (18,2; 24,8)	13,2 (12,7; 14,6)	<u>0,00028</u> <u>(0,01314;</u> <u>0,00804)</u>

На рисунке 19 сравниваются данные показатели среди пациентов из исследуемых групп.

Уровни модифицированного липопротеина низкой плотности в группе А и группе В

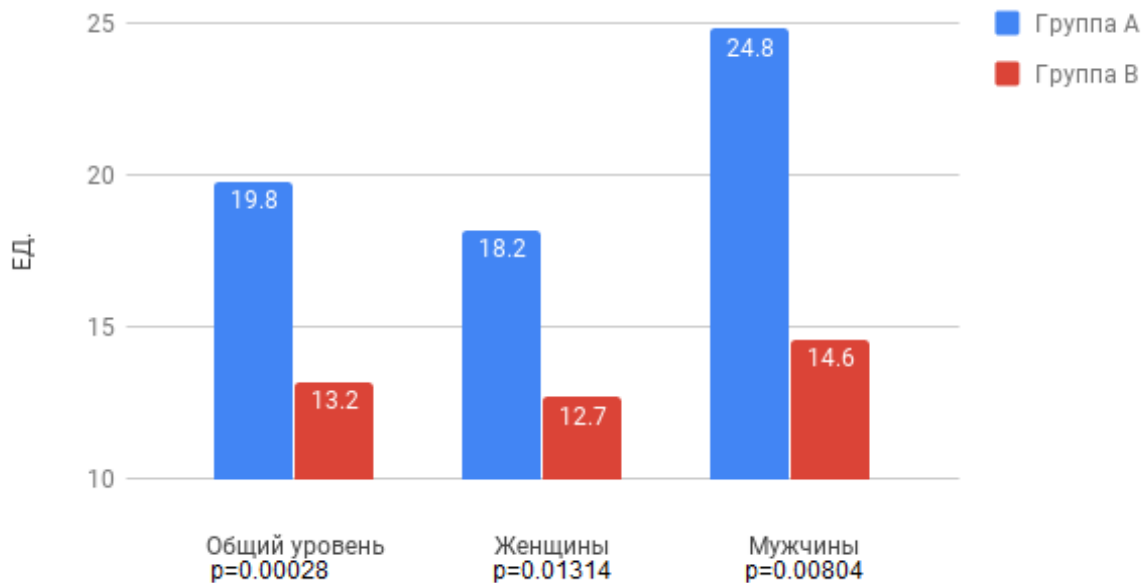


Рисунок 19. Уровни модифицированных липопротеинов низкой плотности в группе А и группе В

Примечание: Медианный уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности в группе А превышает аналогичный показатель в группе В на 33,3% (среди женщин разница достигает 30%, среди мужчин – 41%).

- *N-терминальный пропептид проколлагена III*

Уровни PIIINP достоверно выше в группе больных с сахарным диабетом 2 типа как в общем, так и при сравнении среди мужчин и женщин в отдельности (см. таблицу 10).

Таблица 10.

Сравнение показателей N-терминальный пропептид проколлагена III групп А и В*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Группа А (с сахарным диабетом 2 типа), Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Группа В (без сахарного диабета 2 типа), Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Р-значение
N-терминальный пропептид проколлагена III (мкг/л)	5,35 (5,7; 5,3)	3,85 (3,8; 3,9)	<u><0,00001</u> <u>(0,034;</u> <u>0,0007)</u>

На рисунке 20 продемонстрированы данные показатели среди пациентов из исследуемых групп.

Сравнение уровня PIIINP в группе А и группе В



Рисунок 20. Уровни N-терминального пропептида проколлагена III в группе А и группе В

Примечание: Медианный уровень PIIINP в группе А превышает аналогичный показатель в группе В на 28% (среди женщин разница достигает 33,3%, среди мужчин – 26,4%).

-Эхокардиографические и электрокардиографические показатели

При сравнении эхокардиографических показателей, выявлены значительные статистически достоверные различия в размерах сердечной мышцы среди пациентов из группы А и группы В. Что важно, показатели фракции выброса при этом практически не различаются (см. таблицу 11).

.

Таблица 11.

**Сравнение эхокардиографических показателей среди пациентов
групп А и В***

*После общего медианного значения в скобках представлены
показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Группа А, Медианное значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Группа В, Медианное значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Р-значение
ФВ (%)*	59 (58; 60)	59 (59; 59)	0,96012 (0,04036, 0,69654)
Конечно-диастолический размер (мм)*	50 (50; 52)	49 (49; 49)	<u>0,0226</u> <u>(0,04036,</u> <u>0,24604)</u>
Толщина межжелудочковой перегородки(мм)*	12,25 (12; 12,7)	10 (10; 11)	<u><0,00001</u> <u>(<0,00014,</u> <u>0,01278)</u>
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)*	12 (12; 12)	10 (10; 11)	<u><0,00001</u> <u>(<0,00001,</u> <u>0,02034)</u>
Масса миокарда левого желудочка (мм)*	236,8 (233,7; 239,9)	183,7 (175,9; 200,4)	<u><0,00001</u> <u>(<0,00001,</u> <u>0,01428)</u>
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²)	115,8 (127,0; 113,2)	96,3 (96,3; 96,7)	<u>0,00014</u> <u>(0,00094,</u> <u>0,0278)</u>

При расчете U-критерия Манна Уитни обнаруживаются статистически достоверные различия в толщине межжелудочковой перегородки, толщине задней стенки левого желудочка, массе миокарда левого желудочка и индексе массы миокарда левого желудочка как в целом среди двух групп, так

и при отдельном сравнении среди мужчин и женщин. Таким образом, можно констатировать факт, что у больных с сахарным диабетом 2 типа увеличены размеры и масса сердца, в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. На рисунках 21 и 22 мы сравниваем медианные величины массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка соответственно в двух исследуемых группах.

Сравнение массы миокарда левого желудочка в группе А и группе В



Рисунок 21. Сравнение массы миокарда левого желудочка в группе А и группе В

Примечание: Масса миокарда левого желудочка в группе А превышает аналогичный показатель в группе В на 22,4% (среди женщин разница достигает 24%, среди мужчин – 16,4%).

Сравнение индекса массы миокарда левого желудочка в группе А и группе В

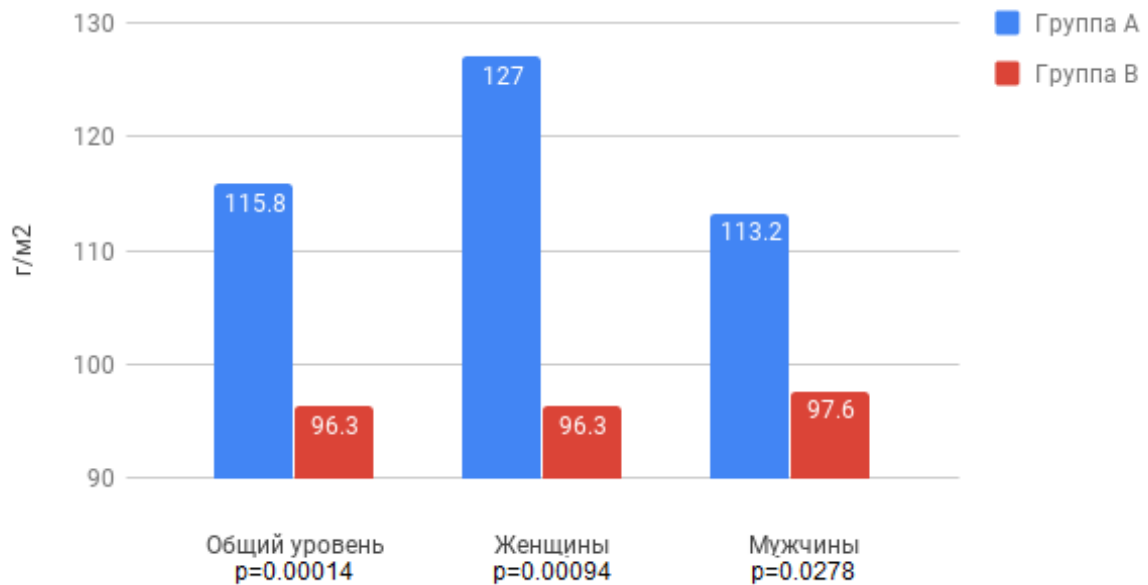


Рисунок 22. Сравнение индекса массы миокарда левого желудочка в группе А и группе В

Примечание: Индекс массы миокарда левого желудочка в группе А превышает аналогичный показатель в группе В на 17% (среди женщин разница достигает 24%, среди мужчин – 14%).

При расчете индекса Соколова-Лайона отчетливо видно, что этот показатель ощутимо меньше у пациентов из группы А (р от 0,00001 до 0,01016). То же самое относится и к отношению индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка. Как видно в таблице 12, различия в этих показателях имеют высокую степень статистической достоверности.

Таблица 12.

Сравнение индекса Соколова-Лайона и его отношения к толщине задней стенки левого желудочка среди пациентов групп А и В*

*После общего медианного значения в скобках представлены показатели для женщин и мужчин соответственно

Показатели	Группа А (с сахарным диабетом 2 типа), Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Группа В (без сахарного диабета), Медианные значения (n=32) (жен.=17, муж.=15)	Р-значение
Индекс Соколова-Лайона (мм)*	19 (17; 20)	25 (26; 24)	<u>0,00001</u> <u>(0,0001;</u> <u>0,01016)</u>
Индекс Соколова-Лайона (мм) / толщина задней стенки левого желудочка*	1,5 (1,38; 1,73)	2,5 (2,5; 2,48)	<u>0,00001</u> <u>(0,00001;</u> <u>0,00174)</u>

На рисунке 23 и 24 визуальнo продемонстрирована разница в отношении индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка в группе А и В.

Сравнение индекса Соколова Лайона в группе А и группе В

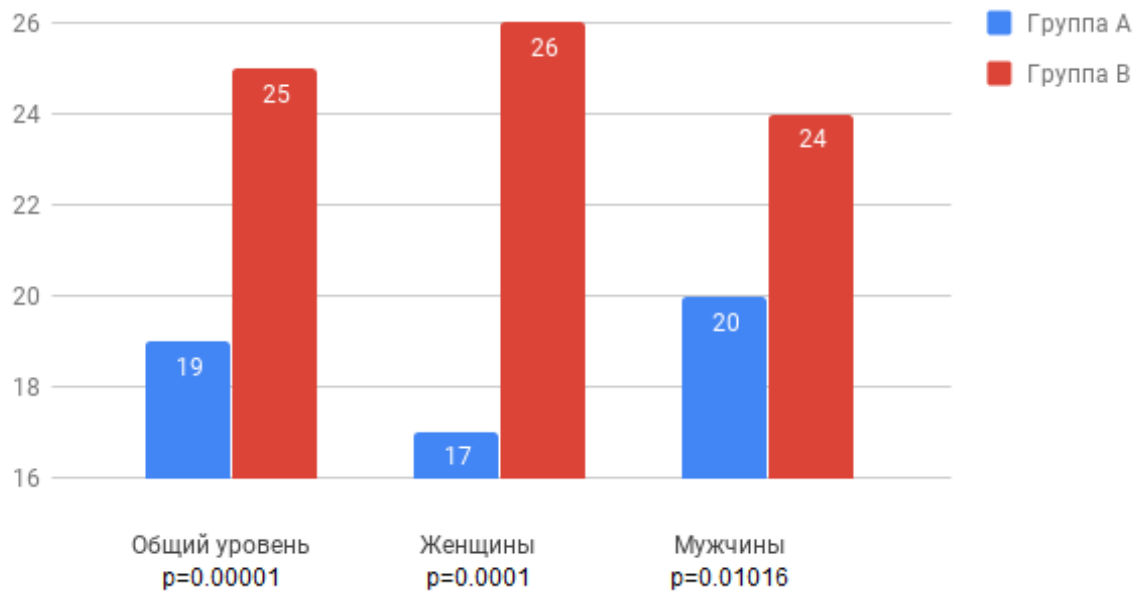


Рисунок 23. Сравнение индекса Соколова-Лайона в группе А и группе В

Примечание: Величина индекса Соколова-Лайона в группе В превышает аналогичный показатель в группе А на 24% (среди женщин разница достигает 35%, среди мужчин – 17%).

Сравнение величины индекс Соколова-Лайона / ТЗСЛЖ в группе А и группе В

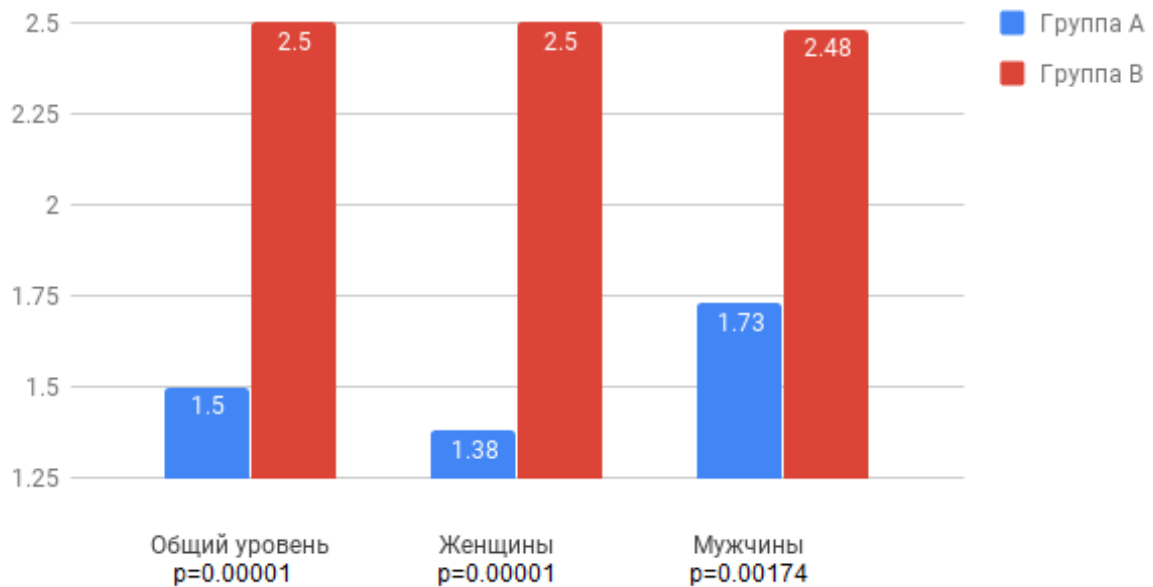


Рисунок 24. Сравнение величины индекс Соколова-Лайона / ТЗСЛЖ в группе А и группе В

Примечание: Отношение индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка в группе В превышает аналогичный показатель в группе А на 40% (среди женщин разница достигает 45%, среди мужчин – 30%).

3.3.2. Выявленные взаимосвязи между полученными данными.

Так как целью работы являлось не только установление факта структурных изменений миокарда при сахарном диабете 2 типа, но также и поиск возможных причин и механизмов этого явления, мы провели анализ полученных данных с целью установления факторов, которые могли бы влиять на структуру и геометрию миокарда при сахарном диабете 2 типа.

3.3.2.1. Взаимосвязь между структурными изменениями миокарда и мЛПНП

Как уже было показано выше, увеличение размеров миокарда при сахарном диабете 2 типа сопровождается снижением вольтажа ЭКГ, что характерно для фибротического поражения миокарда. Для того, чтобы связать данные изменения с влиянием модифицированных липопротеинов низкой плотности, был рассчитан критерий χ^2 . Так, при уровне модифицированных липопротеинов выше порогового значения в 15 ЕД возрастает количество больных с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка, что подтверждается показателями критерия χ^2 ($\chi^2=4,655$; $p<0,05$) (см. рис. 25).

Взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем мЛПНП

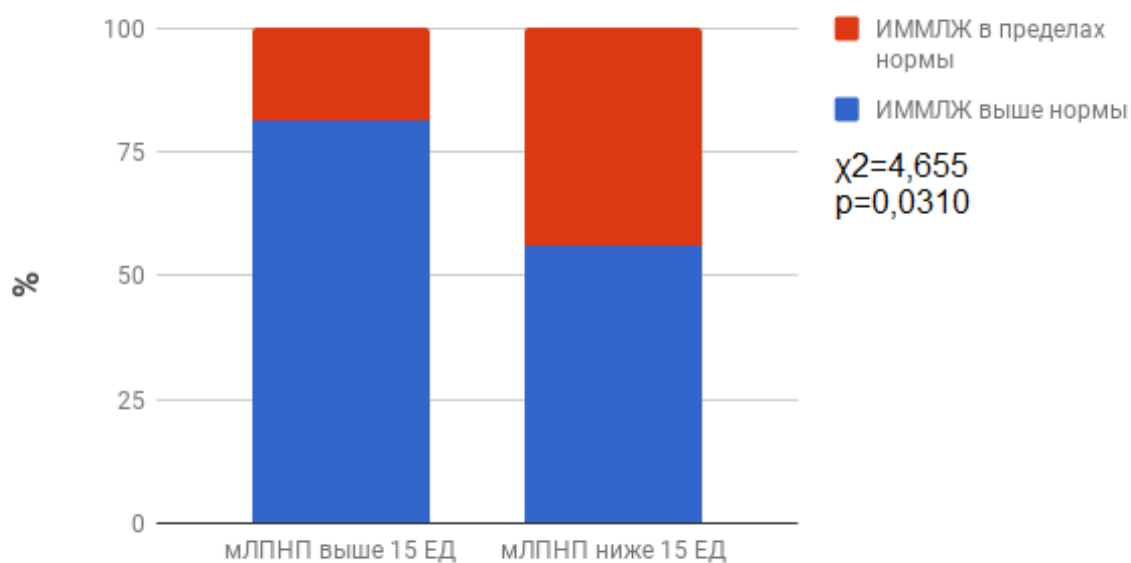


Рисунок 25. Взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем мЛПНП

Примечание: Повышение уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности выше порогового значения в 15 ЕД достоверно связано с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка ($\chi^2=4,655$; $p<0,05$).

Если же вместо индекса массы миокарда левого желудочка использовать просто массу миокарда левого желудочка, то полученные выше результаты усиливаются, а степень достоверности возрастает ($\chi^2=8,621$; $p<0,01$) (см. рис. 26).

Взаимосвязь между массой миокарда левого желудочка и уровнем мЛПНП

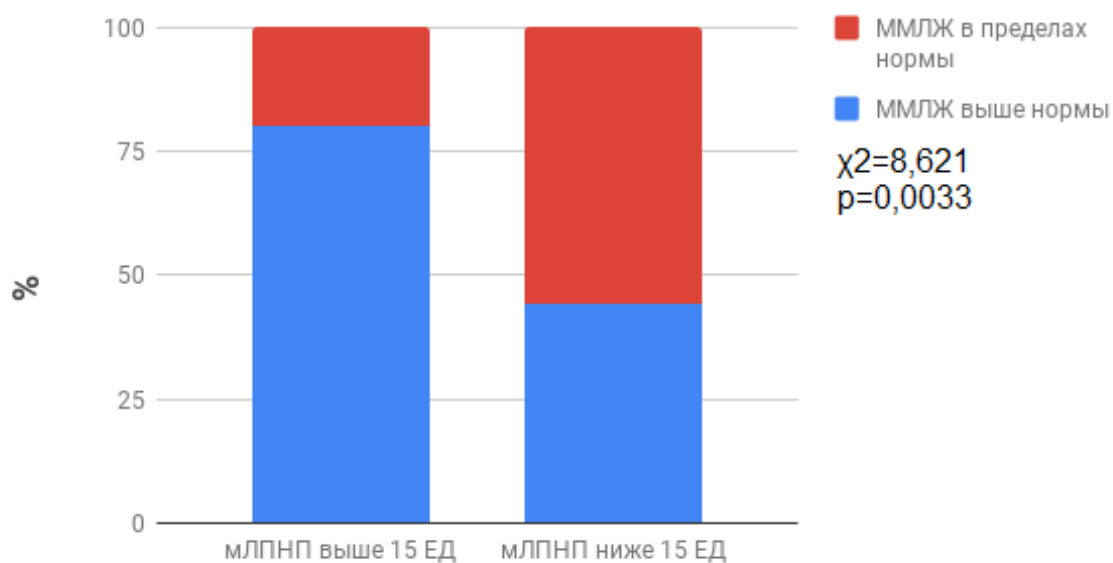


Рисунок 26. Взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем мЛПНП

Примечание: Повышение уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности выше порогового значения в 15 ЕД достоверно связано с увеличением массы миокарда левого желудочка ($\chi^2=8,621$; $p<0,01$).

Далее были проанализированы корреляционные связи в группе А и группе В.

3.3.2.2. Анализ корреляционных связей данных, полученных в группе А (с сахарным диабетом 2 типа).

Основные результаты расчетов, проведенных в группе А, видны в таблице 13 ниже.

Таблица 13.

Основные корреляционные связи в группе А (с сахарным диабетом 2 типа).

	Масса миокарда левого желудочка R_S (р-значение)	Индекс массы миокарда левого желудочка R_S (р-значение)	Глюкоза крови R_S (р-значение)	HbA1c R_S (р-значение)	мЛПНП R_S (р-значение)
Возраст	-0,27993 (0,12073)	0,06077 (0,74109)	-0,29507 (0,1011)	-0,10395 (0,57129)	<u>-0,44207</u> <u>(0,0113)</u>
Анамнез артериальной гипертензии (лет)	0,22924 (0,20692)	0,16358 (0,371)	-0,01125 (0,95128)	0,17674 (0,33321)	0,27073 (0,13395)
Анамнез сахарного диабета (лет)	(0,32444) (0,07004)	<u>0,46868</u> <u>(0,00682)</u>	0,12394 (0,49917)	<u>0,47825</u> <u>(0,00563)</u>	0,19303 (0,28984)
Индекс массы тела (кг/м ²)	0,42113 (0,01638)	0,09787 (0,59409)	-0,01009 (0,95629)	0,00331 (0,98567)	<u>0,48947</u> <u>(0,00704)</u>
Модифицированные липопротеины низкой плотности (ЕД)	0,19756 (0,27844)	-0,02841 (0,87733)	<u>0,40495</u> <u>(0,0215)</u>	<u>0,72835</u> <u>(0)</u>	-
РПНП (мкг/л)	<u>0,60252</u> <u>(0,00026)</u>	<u>0,37049</u> <u>(0,03685)</u>	0,20564 (0,25885)	-0,021881 (0,90538)	0,19811 (0,27708)

Цветовой показатель	0,05723 (0,75572)	0,19318 (0,28944)	-0,10825 (0,55538)	-0,02479 (0,89286)	-0,02126 (0,90804)
Общий белок (г/л)*	-0,11007 (0,5487)	-0,25536 (0,15837)	<u>0,41031</u> <u>(0,01967)</u>	0,06227 (0,73494)	-0,00541 (0,97657)
Альбумин (г/л)*	0,076239 (0,67835)	-0,09076 (0,6213)	0,11132 (0,54416)	-0,11832 (0,51896)	-0,14514 (0,42804)
Креатинин (мг/дл)*	0,071029 (0,69927)	-0,05704 (0,75651)	<u>0,36286</u> <u>(0,04124)</u>	0,15639 (0,39268)	0,30851 (0,0858)
Общий холестерин (ммоль/л)*	-0,229937 (0,20551)	-0,11695 (0,52385)	-0,06688 (0,71609)	-0,14767 (0,41992)	-0,14519 (0,42787)
Триглицериды (ммоль/л)*	0,08053 (0,6613)	-0,08194 (0,65573)	-0,01156 (0,94993)	<u>-0,38231</u> <u>(0,03082)</u>	-0,12741 (0,48713)
Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)	-0,272277 (0,13166)	-0,16268 (0,37369)	0,05654 (0,75855)	-0,11247 (0,53997)	-0,06741 (0,71395)
Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	0,04706 (0,79812)	0,12871 (0,48263)	-0,11554 (0,5289)	-0,0395 (0,83005)	-0,22921 (0,20698)
Липопротеины очень низкой плотности (ммоль/л)*	<u>0,40495</u> <u>(0,0215)</u>	0,23011 (0,20517)	-0,0267 (0,88465)	-0,02627 (0,8865)	0,12836 (0,48385)
Глюкоза (ммоль/л)*	-0,14119 (0,44083)	-0,31483 (0,07925)	-	<u>0,4664</u> <u>(0,00713)</u>	<u>0,40495</u> <u>(0,0215)</u>
Гликированный гемоглобин (%)*	0,03014 (0,86992)	0,06299 (0,73197)	<u>0,4664</u> <u>(0,00713)</u>	-	<u>0,72835 (0)</u>

ФВ (%)*	-0,00773 (0,96651)	-0,12377 (0,49974)	0,12546 (0,49386)	<u>-0,40265</u> <u>(0,02232)</u>	-0,33852 (0,05808)
Конечно-диастолический размер (мм)*	<u>0,64564</u> <u>(0,00000001)</u>	<u>0,54692</u> <u>(0,0012)</u>	-0,11994 (0,51321)	<u>0,37717</u> <u>(0,03333)</u>	0,34206 (0,05533)
Толщина межжелудочковой перегородки(мм)*	<u>0,73128</u> <u>(0)</u>	<u>0,63849</u> <u>(0,000008)</u>	-0,05953 (0,7462)	-0,17813 (0,32937)	-0,00822 (0,96439)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)*	<u>0,44033</u> <u>(0,01167)</u>	0,29478 (0,10147)	-0,08374 (0,64863)	-0,08986 (0,6248)	0,09645 (0,5995)
Масса миокарда левого желудочка (мм)*	-	<u>0,80668</u> <u>(0)</u>	-0,14119 (0,44083)	0,03014 (0,86992)	0,19756 (0,27844)
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²)	<u>0,80668</u> <u>(0)</u>	-	-0,31483 (0,07925)	0,06299 (0,73197)	-0,02841 (0,87733)
Индекс Соколова-Лайона (мм)*	0,12882 (0,48226)	0,07142 (0,69768)	-0,01053 (0,95439)	0,02672 (0,88457)	0,04633 (0,80121)
Индекс Соколова-Лайона (мм) / толщина задней стенки левого желудочка*	-0,02875 (0,87589)	-0,0279 (0,87952)	-0,03491 (0,84956)	0,05178 (0,77839)	-0,00037 (0,99841)

Что характерно, не выявлено прямой корреляции между индексом массы миокарда левого желудочка ни с гликированным гемоглобином ($R=0,06299$; $p=0,73197$), ни с глюкозой крови ($R=-0,31483$; $p=0,07925$), ни с модифицированными липопротеинами низкой плотности ($R=-0,02841$;

($p=0,87733$). Связано это с тем, что изменение структуры и геометрии миокарда – длительный и необратимый процесс, протекающий годами, а то и десятилетиями, в то время как лабораторные показатели, в том числе такие, как модифицированные липопротеины низкой плотности, гликированный гемоглобин, и, в особенности, глюкоза крови – довольно динамичные величины, которые могут изменяться под влиянием множества переменных, таких как получаемая терапия, соблюдаемая или несоблюдаемая диета, образ жизни, курение и так далее. Таким образом, для оценки истинного вклада сахарного диабета в процесс фиброза миокарда целесообразно оценить взаимосвязь между индексом миокарда левого желудочка и анамнезом сахарного диабета 2 типа. Как мы видим в таблице выше, обнаружена достоверная корреляционная связь между индексом массы миокарда левого желудочка и длительностью анамнеза сахарного диабета 2 типа ($R=0,46$; $p=0,00682$).

Подобной связи между индексом массы миокарда левого желудочка с возрастом пациента и/или длительностью анамнеза гипертонической болезнью не выявлено, на основании чего мы можем утверждать, что в данной группе пациентов поражение миокарда вызвано именно протекающим сахарным диабетом, а не возрастом и/или сопутствующей гипертонической болезнью. Необходимо отметить, что подобная корреляция отмечена также между длительностью протекания сахарного диабета 2 типа и уровнем гликированного гемоглобина ($R=0,49$; $p=0,00563$), то есть чем дольше стаж заболевания, тем хуже значения гликированного гемоглобина. Таким образом, описанные корреляционные связи подтверждают наши предположения о вкладе сахарного диабета в изменение геометрии миокарда.

Отдельно необходимо отметить, что уровень PIIINP достоверно коррелирует как массой миокарда, так и индексом массы миокарда левого желудочка ($R=0,60252$; $p=0,00026$ и $R=0,37049$; $p=0,03685$), что говорит о фибротическом характере изменений размеров миокарда в группе А.

Что касается вклада модифицированных липопротеинов низкой плотности в фиброз миокарда при сахарном диабете 2 типа, то тут ожидалось выявить положительную корреляцию между этим показателем с показателями углеводного обмена. Как оказалось, данные предположения оказались верными, и величина модифицированного липопротеина низкой плотности коррелирует как с величиной гликированного гемоглобина ($R=0,72835$; $p=0$), так и с показателем глюкозы крови натощак ($R=0,40495$; $p=0,0215$).

То есть, чем выше показатели глюкозы и гликированного гемоглобина, тем выше уровень модифицированных липопротеинов.

Необходимо отметить, что, помимо показателей углеводного обмена, обнаружена также положительная корреляция модифицированного липопротеина низкой плотности с индексом массы тела ($R=0,48947$; $p=0,00704$).

Важно отметить, что, несмотря на то, что показатель модифицированных липопротеинов низкой плотности коррелирует как индексом массы тела, так и с показателями глюкозы крови и гликированного гемоглобина, между собой показатели углеводного обмена и ИМТ не коррелируют. На основании этого можно утверждать, что масса тела и степень компенсации углеводного обмена являются независимыми друг от друга факторами риска, влияющими на уровень мЛПНП.

Еще одним интересным и неожиданным фактом, обнаруженным при анализе полученных данных, является то, что уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности не коррелирует с уровнем обычных липопротеинов низкой плотности ($R=-0,06741$; $p=0,71395$). Таким образом, основываясь на полученных данных, можно утверждать, что при сахарном диабете уровень мЛПНП в большей степени зависит от показателей углеводного обмена, нежели от уровня немодифицированных липопротеинов низкой плотности.

3.3.2.3. Анализ корреляционных связей данных, полученных в группе В (без сахарного диабета 2 типа).

Далее было проведено подобное исследование корреляционных связей среди пациентов из группы В, без сахарного диабета 2 типа. Результаты анализа представлены ниже в таблице 14.

Таблица 14.

Основные корреляционные связи в группе В (без сахарного диабета).

	Масса миокарда левого желудочка R_S (р-значение)	Индекс массы миокарда левого желудочка R_S (р-значение)	Глюкоза крови R_S (р-значение)	HbA1c R_S (р-значение)	мЛПНП R_S (р-значение)
Возраст	0,13703 (0,45455)	<u>0,40015</u> <u>(0,02325)</u>	-0,00139 (0,99399)	0,19945 (0,27378)	-0,32543 (0,06914)
Анамнез артериальной гипертензии (лет)	-0,12284 (0,50301)	-0,07759 (0,67296)	0,11701 (0,52362)	-0,15554 (0,3953)	0,03692 (0,84098)
Индекс массы тела (кг/м ²)	0,29623 (0,09972)	0,10365 (0,57239)	0,07636 (0,67788)	<u>0,47148</u> <u>(0,00645)</u>	<u>0,56034</u> <u>(0,00085)</u>
Модифицированные липопротеины низкой плотности (ЕД)	0,01607 (0,93045)	-0,18941 (0,29914)	-0,07057 (0,70112)	0,31662 (0,07747)	-
ЛПНП	<u>0,50666</u> <u>(0,00308)</u>	<u>0,38042</u> <u>(0,03173)</u>	0,1542 (0,39942)	-0,02233 (0,90344)	0,34117 (0,05601)

Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	<u>0,50106</u> <u>(0,00349)</u>	<u>0,35642</u> <u>(0,04525)</u>	-0,08228 (0,65437)	-0,02682 (0,88414)	0,12042 (0,5115)
Цветовой показатель	-0,19152 (0,29368)	-0,11424 (0,53357)	-0,02436 (0,8947)	-0,19179 (0,29301)	0,02165 (0,90639)
Общий белок (г/л)*	-0,0267 (0,88467)	-0,04567 (0,80398)	<u>0,4167</u> <u>(0,01767)</u>	-0,00608 (0,97365)	-0,18231 (0,31795)
Альбумин (г/л)*	0,06962 (0,70495)	-0,16774 (0,35881)	0,13724 (0,45387)	-0,19528 (0,28414)	<u>0,36162</u> <u>(0,04198)</u>
Креатинин (мг/дл)*	0,03563 (0,8465)	-0,13346 (0,46651)	0,07206 (0,6951)	-0,23257 (0,20022)	0,14426 (0,43086)
Общий холестерин (ммоль/л)*	0,17732 (0,3316)	0,14185 (0,43868)	0,19733 (0,27902)	-0,01096 (0,95251)	0,01174 (0,94914)
Триглицериды (ммоль/л)*	0,12186 (0,50644)	0,0908 (0,62114)	0,19406 (0,28722)	<u>-0,43145</u> <u>(0,01368)</u>	0,01358 (0,9412)
Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)	0,03798 (0,83649)	-0,06034 (0,74288)	-0,04181 (0,82025)	0,20721 (0,25516)	0,05661 (0,7583)
Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	0,24805 (0,17104)	0,32899 (0,06598)	0,32073 (0,07349)	0,03759 (0,83817)	-0,21328 (0,24118)
Липопротеины очень низкой плотности (ммоль/л)*	0,17337 (0,34267)	0,13017 (0,47764)	0,25808 (0,15382)	<u>-0,46</u> <u>(0,00807)</u>	0,01615 (0,93008)
Глюкоза (ммоль/л)*	0,23629 (0,19292)	0,27782 (0,12367)	-	-0,12356 (0,50047)	-0,07057 (0,70112)

Гликированный гемоглобин (%)*	-0,03061 (0,86791)	-0,0247 (0,89326)	-0,12356 (0,50047)	-	0,31662 (0,07747)
ФВ (%)*	-0,24362 (0,17906)	-0,33146 (0,06385)	<u>-0,36846</u> <u>(0,03798)</u>	-0,07796 (0,67149)	0,07763 (0,6728)
Конечно-диастолический размер (мм)*	<u>0,50251</u> <u>(0,00338)</u>	<u>0,46936</u> <u>(0,00673)</u>	0,02892 (0,87515)	0,08856 (0,62981)	-0,0854 (0,64215)
Толщина межжелудочковой перегородки(мм)*	<u>0,78518</u> <u>(0)</u>	<u>0,66488</u> <u>(0,000003)</u>	0,1643 (0,3689)	-0,05055 (0,78349)	0,21289 (0,24207)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)*	<u>0,79031</u> <u>(0)</u>	<u>0,70005</u> <u>(0,000001)</u>	0,04642 (0,80084)	-0,08093 (0,65971)	0,1895 (0,29891)
Масса миокарда левого желудочка (мм)*	-	<u>0,90447</u> <u>(0)</u>	0,23629 (0,19292)	-0,03061 (0,86791)	0,01607 (0,93045)
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²)	<u>0,90447</u> <u>(0)</u>	-	0,27782 (0,12367)	-0,0247 (0,89326)	-0,18941 (0,29914)
Индекс Соколова-Лайона (мм)*	0,2121 (0,24385)	0,11995 (0,51317)	0,02891 (0,87519)	-0,05004 (0,78565)	0,15344 (0,4018)
Индекс Соколова-Лайона (мм) / толщина задней стенки левого желудочка*	-0,04467 (0,80818)	-0,11668 (0,52478)	-0,08434 (0,64626)	0,03997 (0,82805)	0,11095 (0,5455)

Обращало на себя внимание то, что, в отсутствие сахарного диабета в анамнезе, появляется корреляция между индексом массы миокарда левого желудочка и возрастом пациента ($R=0,40015$; $p=0,02325$), в то время как в группе А корреляции индекса массы миокарда ЛЖ с возрастом нет, но есть корреляция с длительностью анамнеза сахарного диабета 2 типа. Также, как и в группе А, не обнаружено корреляции между индексом массы миокарда левого желудочка и длительностью анамнеза гипертонической болезни. Таким образом, становится очевидным, что нарушения углеводного обмена являются более весомым фактором изменений геометрии миокарда, нежели возраст и/или наличие артериальной гипертензии в анамнезе.

Несмотря на то, что показатели гликированного гемоглобина в отсутствие сахарного диабета остаются в пределах нормальных значений, тем не менее, выявляется их достоверная корреляция с показателями индекса массы тела ($R=0,47148$; $p=0,00645$). Необходимо отметить, что в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа прямой корреляции между индексом массы тела и показателем гликированного гемоглобина выявлено не было. Вероятнее всего, это связано с наличием множества факторов кроме индекса массы тела, которые при наличии сахарного диабета могут влиять на показатели HbA1c (например, получаемая сахароснижающая терапия, соблюдение гипоуглеводной диеты и т.д.).

В группе В, как и в группе А, показатель уровня N-терминального пропептида проколлагена III достоверно коррелирует как с массой миокарда левого желудочка ($R=0,50666$; $p=0,00308$), так и с индексом массы миокарда левого желудочка ($R=0,38042$; $p=0,03173$).

Так же, как и в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в группе В сохраняется корреляция между индексом массы тела и уровнем модифицированных липопротеинов низкой плотности ($R=0,56034$; $p=0,00085$). Однако на этот раз, в отличие от результатов, полученных при исследовании данных группы А, при нормальных значениях углеводного

обмена, которые мы наблюдаем среди пациентов группы В, мы не видим корреляции уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности ни с глюкозой крови ($R=-0,07057$; $p=0,70112$), ни с гликированным гемоглобином ($R=0,31662$; $p=0,07747$). Это еще раз подтверждает наши предположения о том, что показатели гликемии и индекс массы тела являются двумя независимыми друг от друга факторами, которые могут влиять на уровень модифицированных липопротеинов как по отдельности, так и вместе, потенцируя действие друг друга при сахарном диабете.

Неожиданностью стал тот факт, что ни в группе пациентов с сахарным диабетом, ни в группе пациентов без сахарного диабета не было обнаружено статистически достоверной корреляции между уровнями модифицированных липопротеинов низкой плотности и обычных липопротеинов низкой плотности ($R=-0,0674$; $p=0,71395$ для группы А и $R=0,05661$; $p=0,7583$ для группы В). Вероятнее всего, это связано с тем, что как у пациентов из группы А, так и у пациентов из группы В, уровни липопротеинов низкой плотности были в верхне-нормальном диапазоне. Вероятнее всего, повышение обычных, немодифицированных липопротеинов низкой плотности служит третьим дополнительным фактором риска, повышающим уровни модифицированных липопротеинов низкой плотности. Однако, на примере данного исследования видно, что нормальные уровни стандартных липопротеинов низкой плотности даже в отсутствие нарушений углеводного обмена не исключают повышения мЛПНП.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Профилактика кардиоваскулярных осложнений при сахарном диабете представляет довольно труднодостижимую задачу для врача. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных с сахарным диабетом, суммарно вызывая более 50% летальных исходов. Это

верно как для развитых стран, так и для развивающихся, в том числе и для Российской Федерации[2]. Ситуация усугубляется стремительно увеличивающейся заболеваемостью сахарным диабетом по всему миру, что является, в том числе, следствием распространения западного образа жизни и диеты в незападных странах. Особенно это касается стран со значительной долей неевропеоидного населения, таких как Китай, Индия, страны Юго-Восточной Азии, Африки, большинства стран Южной Америки, а также, частично, России. Связано это с тем, что представители негроидной и монголоидной рас при переходе на западный образ жизни и диеты имеют более высокие показатели заболеваемости, нежели лица европеоидной расы. Так, представители китайской и индийской диаспор, проживающих в западных странах, имеют значительно более высокие показатели заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, нежели их соотечественники, проживающие в странах исхода[37]. Для России, учитывая все большую распространенность западной диеты, в сочетании с ее многонациональным и мультирасовым населением, это приобретает особое значение.

Основное количество исследований, изучающих кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета, как в России, так и зарубежом, посвящены влиянию так называемых «классических» факторов, практически всегда сопровождающих сахарный диабет. Этими факторами являются артериальная гипертензия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца. В то же время, уже достаточно давно известно о неишемическом поражении сердца, которое возникает при сахарном диабете. Впервые данная проблема была описана еще в 1972 году, однако до настоящего времени остается больше вопросов, нежели ответов, относительно патогенеза и причин фиброза миокарда как основного механизма развития диабетической кардиомиопатии. На сегодняшний день существует множество теорий касательно патогенеза фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Однако, к началу нашей работы систематических исследований по

оценке роли модифицированных липопротеинов низкой плотности в патогенезе фиброза миокарда у больных с сахарным диабетом не проводилось. Несмотря на это, есть работы, в которых модифицированные липопротеины низкой плотности рассматриваются в качестве одних из основных участников фиброза печени и почек.

Есть множество механизмов, посредством которых модифицированные липопротеины низкой плотности теоретически могут вызывать и/или стимулировать фиброз миокарда. Такими механизмами являются, к примеру, активация системы комплемента как напрямую модифицированными липопротеинами низкой плотности[143, 117], так и через усиление экспрессии[139] С-реактивного белка. Кроме того, есть данные в пользу того, что человеческий С-реактивный белок сам по себе провоцирует фиброз тканей[179]. Также мЛПНП активируют рецепторы LOX-1[95, 114], которые, в свою очередь, не только дополнительно усиливают действие С-реактивного белка[123], но и непосредственно сами могут приводить к фиброзу тканей[106]. Учитывая вышесказанные эффекты модифицированных липопротеинов низкой плотности, мы в нашей работе впервые попытались провести параллели между фиброзом миокарда при сахарном диабете и уровнем модифицированных липопротеинов низкой плотности.

Известно, что при фиброзе миокарда наблюдается увеличение массы и размеров сердца. Однако, в отличие от истинной мышечной гипертрофии, когда мы по результатам ЭКГ должны получить увеличение вольтажа, при фиброзе миокарда вольтаж ЭКГ снижается[107, 93]. В исследовании на первом этапе были рассчитаны масса миокарда левого желудочка и определен индекс массы миокарда левого желудочка пациентам с сахарным диабетом 2 типа и пациентам без сахарного диабета. Согласно полученным данным, у пациентов из группы А (с сахарным диабетом 2 типа) масса миокарда левого желудочка оказалась в среднем на 22,4% процента больше,

чем у пациентов из группы В (без сахарного диабета), а индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов из группы А оказался больше на 17%. Далее мы рассчитали индекс Соколова-Лайона и величину отношения индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка в обеих группах, и выяснили, что в группе А эти показатели оказались меньше, чем в группе В, на 24% и 40% соответственно. Таким образом мы получили данные, согласно которым у пациентов с сахарным диабетом 2 типа растет масса миокарда левого желудочка, и одновременно падает вольтаж ЭКГ, в связи с чем можно предположить, что увеличение массы миокарда в группе А, в сравнении с данными, полученными в группе В, связано с фиброзом миокарда. Для подтверждения предположений о том, что упомянутые выше эхокардиографические и электрокардиографические изменения вызваны именно фиброзом миокарда, всем пациентам исследовался сывороточный маркер фиброза N-терминальный пропептид проколлагена III. Так, уровень PIIINP в группе больных с сахарным диабетом 2 типа был на 28% больше, чем у больных без сахарного диабета 2 типа. Но, что более важно, уровень PIIINP достоверно коррелировал с массой миокарда левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка как в группе А, так и в группе В. Корреляцию сывороточного маркера фиброза с размерами миокарда в группе больных без сахарного диабета 2 типа можно объяснить тем, что у пациентов в этой группе имела артериальная гипертензия, которая тоже может служить независимой от сахарного диабета причиной фибротического поражения миокарда[51]. В то же время в группе А у пациентов, помимо артериальной гипертензии, имелся также и сахарный диабет 2 типа, что вело к дополнительному усилению фибротического поражения миокарда, и, как следствие, к еще большему повышению уровня сывороточного маркера фиброза и его корреляции с увеличившейся, в сравнении с группой В, массой миокарда левого желудочка.

Взаимосвязь описанных выше изменений миокарда с модифицированными липопротеинами низкой плотности подтверждается при расчете критерия χ^2 : так, повышение уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности выше порогового значения в 15 ЕД достоверно связано с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (81,3% vs 56,3%; $\chi^2=4,655$; $p<0,05$) и массы миокарда левого желудочка (80,0% vs 44,1%; $\chi^2=8,621$; $p<0,01$).

При расчете остальных корреляционных связей между полученными данными видно, что в группе больных без сахарного диабета индекс массы миокарда левого желудочка имеет стойкую положительную корреляцию с возрастом пациента, что, по сути, не должно вызывать вопросов, так как с возрастом, безусловно, ожидаются той или иной степени выраженности изменения миокарда, в том числе и фиброз. Однако в группе больных с сахарным диабетом 2 типа корреляция между возрастом пациента и индексом массы миокарда левого желудочка исчезает полностью, а вместо нее появляется корреляция между индексом ММЛЖ и длительностью течения сахарного диабета. Этот факт говорит в пользу того, что гипергликемия является настолько значимым фактором возникновения и развития фиброза миокарда, что своим действием перекрывает остальные факторы риска, в том числе анамнез артериальной гипертензии и возраст.

При исследовании уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности были получены данные, согласно которым величина этого показателя у больных с сахарным диабетом (группа А) оказалась выше на 33,6%. Необходимо отметить, что у 100% пациентов в группе А имелась артериальная гипертензия (которая теоретически тоже может влиять на уровни модифицированных липопротеинов низкой плотности), следовательно для достоверности исследования в контрольную группу также были набраны пациенты с артериальной гипертензией. При исследовании иных факторов, которые могли влиять на уровень МЛПНП, была обнаружена

положительная корреляция модифицированных липопротеинов с индексом массы тела, как в группе А, так и в группе В. Еще одним весомым фактором, влияющим на уровень мЛПНП оказались показатели углеводного обмена, вернее его декомпенсация. Так, в группе больных без сахарного диабета не обнаружено корреляции модифицированных липопротеинов низкой плотности ни с уровнем глюкозы крови натощак, ни с гликированным гемоглобином. Однако в группе пациентов с сахарным диабетом отмечается выраженная положительная корреляция мЛПНП как с глюкозой крови, так и с гликированным гемоглобином. Таким образом, можно предположить, что различия в уровне модифицированных липопротеинов низкой плотности в двух группах обусловлены в основном анамнезом нарушений углеводного обмена в группе А. Важно, что в группе А показатели углеводного обмена (глюкоза и гликированный гемоглобин) не коррелируют с индексом массы тела. Но так как и глюкоза крови, и гликированный гемоглобин, и индекс массы тела сами по себе по отдельности влияют на уровень мЛПНП, можно предположить, что состояние углеводного обмена, с одной стороны, и масса тела, с другой, являются двумя параллельными, независимыми и дополняющими друг друга факторами риска повышения мЛПНП при сахарном диабете. Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что ни в группе А, ни в группе В не была обнаружена корреляция между стандартными липопротеинами низкой плотности и модифицированными ЛПНП. Скорее всего, это связано с относительно невысокими показателями немодифицированных ЛПНП в обеих группах (2,5 ммоль/л в группе А и 2,4 ммоль/л в группе В). Вероятнее всего, при повышении уровня ЛПНП должны повышаться также и уровни мЛПНП. Однако имеющиеся у нас данные предостерегают от заблуждения, что тщательный контроль липидного спектра исключает повышение мЛПНП. На примере данного исследования видно, что даже пациенты с относительно удовлетворительными показателями липидного спектра при наличии иных неблагоприятных

факторов, таких как гипергликемия и/или избыточная масса тела, демонстрируют повышение уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности. Также необходимо отдельно отметить, что, учитывая тот факт, что всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа необходимо назначение гиполипидемической терапии, предпочтение необходимо отдавать препаратам, обладающим нейтральным, либо положительным [7] эффектом на показатели углеводного обмена (правастатин, питавастатин).

Подводя итоги данного исследования, можно отметить, что при сахарном диабете 2 типа электрокардиографические и эхокардиографические изменения, характерные для фиброза миокарда и сопровождающиеся повышением сывороточного маркера фиброза PIIINP, ассоциируются с повышенными уровнями модифицированных липопротеинов низкой плотности. Независимыми друг от друга факторами, повышающими уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности, что, соответственно, может вести к фиброзу миокарда, являются гипергликемия и избыточная масса тела. При этом, повышение мЛПНП наблюдается даже при относительно нормальных значениях ЛПНП. Таким образом, профилактика фиброза миокарда у больных с сахарным диабетом сводится к контролю за гликемией и массой тела, что соотносится к стандартным целям терапии при сахарном диабете. Однако необходимо учитывать, что, в зависимости от тяжести соматического статуса и сопутствующих заболеваний, каждому пациенту с сахарным диабетом рассчитывается индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина, который не всегда соответствует уровню нормальных значений. Особенно это касается пациентов, получающих инсулинотерапию либо пероральные препараты, способные провоцировать гипогликемию, например препараты сульфонилмочевины. Приведем пример: пациент 45 лет, на инсулинотерапии, с перенесенными сосудисто-сосудистыми катастрофами в анамнезе имеет индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,5\%$. При более низком

целевом значении высок риск гипогликемий, что опасно с учетом анамнеза больного. Даже при стабилизации массы тела и липидного спектра, у такого пациента неизбежна относительная декомпенсация углеводного обмена, и, соответственно, повышение уровня модифицированных липопротеинов, что, в конечном счете, может вести к фиброзу миокарда. Вообще, надо заметить, что для подавляющего большинства больных с сахарным диабетом, независимо, первого или второго типов, достижение показателей углеводного обмена, соответствующих показателям здорового человека, является несбыточной мечтой. Для таких пациентов, у которых по той или иной причине нельзя полностью достичь тотальной компенсации углеводного обмена, на первое место выходит вопрос медикаментозного снижения уровня модифицированных липопротеинов с целью профилактики фиброза миокарда. На сегодняшний день этот вопрос крайне малоизучен, однако есть направления, которые, в перспективе, могут решить данную проблему. Существуют исследования относительно профилактики атерогенеза путем иммунизации модифицированными липопротеинами, так называемая «вакцина от атеросклероза». Пока это является вопросом неопределенного будущего, однако данная процедура может оказаться полезна не только с целью профилактики атеросклероза и ишемической болезни, но также и для профилактики фиброза миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Выводы

1. Уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности достоверно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем у пациентов без сахарного диабета 2 типа (19,8 ЕД vs 13,2 ЕД; $p < 0,01$).
2. В группе больных с сахарным диабетом 2 типа с декомпенсацией углеводного обмена уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности имеет достоверную корреляционную связь с уровнем глюкозы крови ($p < 0,05$) и гликированного гемоглобина ($p < 0,01$).

3. Уровень модифицированных липопротеинов низкой плотности имеет достоверную корреляционную связь с индексом массы тела ($p < 0,01$ в группе А и $p < 0,01$ в группе В).
4. У больных с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с контрольной группой достоверно выше индекс массы миокарда левого желудочка ($115,8 \text{ г/м}^2$ vs $96,3 \text{ г/м}^2$; $p < 0,01$) и масса миокарда левого желудочка ($236,8 \text{ г.}$ vs $183,7 \text{ г.}$; $p < 0,01$) ; в то же время показатель индекса Соколова-Лайона у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ниже, чем у пациентов без сахарного диабета (19 мм vs 25 мм ; $p < 0,01$), равно как и отношение индекса Соколова-Лайона к толщине задней стенки левого желудочка ($1,5$ vs $2,5$; $p < 0,01$).
5. Уровень сывороточного маркера фиброза PIIINP достоверно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, чем у пациентов без сахарного диабета 2 типа ($5,35 \text{ мкг/л}$ vs $3,85 \text{ мкг/л}$; $p < 0,01$).
6. Уровень PIIINP у больных с сахарным диабетом 2 типа имеет достоверную корреляционную связь с массой миокарда левого желудочка ($p < 0,01$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($p < 0,05$).
7. Повышение модифицированных липопротеинов низкой плотности выше порогового значения в 15 ЕД достоверно связано с повышением уровня индекса массы миокарда левого желудочка ($81,3\%$ vs $56,3\%$; $p < 0,05$) и массы миокарда левого желудочка ($80,0\%$ vs $44,1\%$; $p < 0,01$).

Практические рекомендации

1. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа целесообразно определение уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности для оценки риска развития фиброза миокарда и диабетической кардиомиопатии.

2. Всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа целесообразно ежегодно при проведении рутинной электрокардиографии и эхокардиографии рассчитывать показатель индекс Соколова-Лайона, величину индекс Соколова-Лайона/ТЗСЛЖ, массу миокарда левого желудочка, а также индекс массы миокарда левого желудочка. Ежегодное сравнение этих показателей в динамике в сочетании с определением PIIINP является чрезвычайно эффективным и экономически необременительным способом диагностики фиброза миокарда до начала проявления клинической симптоматики.
3. При назначении антигиперлипидемической терапии необходимо отдавать приоритет препаратам, обладающим нейтральным либо положительным эффектом на показатели углеводного обмена (правастатин, питавастатин). В дальнейшем определять уровень модифицированных липопротеинов целесообразно на регулярной основе, вне зависимости от показателей липидного спектра, даже при нормальных значениях ЛПНП.
4. Для профилактики фиброза миокарда необходимо поддерживать максимально возможно близкие к нормальным показатели углеводного обмена и массу тела.
5. Необходимо изучение вопроса о целесообразности иммунизации к модифицированным липопротеинам и/или об иных перспективных способах снижения уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности с целью профилактики фиброза миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Список сокращений

АПФ – ангиотензинпревращающий фактор	мРНК – матриксная рибонуклеиновая кислота
АТФ - аденозинтрифосфат	МРТ – магнитно-резонансная томография
ГЛЮТ-1 – глюкозный транспортер-1	НвА1с – гликированный гемоглобин
ГЛЮТ-4 – глюкозный транспортер-4	ОИМ – острый инфаркт миокарда
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	окЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности
ЕД – единица (измерения)	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПВП – поливинилпирролидон
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ППТ – площадь поверхности тела
ИМТ – индекс массы тела	РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
КДР ЛЖ – конечнодиастолический размер левого желудочка	СД – сахарный диабет
ЛЖ – левый желудочек	СРБ – С-реактивный белок
ЛПВП – липопротеины высокой плотности	ТГ - триглицериды
ЛПНП – липопротеины низкой плотности	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности	ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
мЛПНП – модифицированные липопротеины низкой плотности	ФВ – фракция выброса
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
	ЭКГ - электрокардиография

ЭР – эндоплазматический ретикулум

ЭхоКГ – эхокардиография

AT1R – рецептора-1 ангиотензина II (angiotensin II receptor, type 1)

СРС – клетки кардиальных предшественников (cardiac progenitor cell)

HIF-1 - гипоксией-индуцируемый фактора-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1)

LOX-1– Лектиноподобный рецептор окисленных липопротеинов- 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1)

LOX-1-КО (мыши) – мыши с отсутствием рецепторов LOX-1 (LOX-1 knock out mice)

МАС – Мембраноатакующий комплекс (membrane attack complex)

МРТР - поры, вызывающие переход (мембраны митохондрий) в состояние высокой проницаемости (the mitochondrial permeability transition pore)

НК – естественный киллер (natural killer)

PIINP – N-терминальный пропептид проколлагена III

PPAR α - Рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором- α (Peroxisome proliferator-activated receptor- α)

ROS – активная форма кислорода (reactive oxygen species)

SREBP1c - белок, связывающего элементы регуляции стерола 1c (sterol regulatory element binding protein 1c)

TGF β – трансформирующий фактор роста- β (Transforming growth factor- β)

THP-1 -

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

VEGF-R1 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1)

VEGF-R2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2)

WT(мыши) – лабораторные мыши дикого типа (wild type mice)

Список литературы

- 1 Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. // – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017.
- 2 Гегенава Б.Б., Драпкина О.М. / Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в кардиологической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 177-181.
- 3 Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. / Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 5-22. doi: 10.14341/DM201535-22
- 4 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. / Дефицит магния в кардиологии // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 12. – С. 104-106.
- 5 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. / Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3 (12). – С. 84-92.
- 6 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. / Матриксные металлопротеиназы в кардиологической практике. // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т.15. – №6. – С. 397-404.
- 7 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. / Статины и углеводный обмен // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2015. – №32. – С. 24-31.
- 8 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. / Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 1. – С. 62-65.
- 9 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. / Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2 (15). – С. 21-30.

- 10 Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Фомин В.В. / Роль активации классического пути системы комплемента и усиления экспрессии гена C3 модифицированными липопротеинами низкой плотности в развитии атеросклероза // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 4. – С. 100-104.
- 11 Патент РФ № 2497116, МПК G01N33/49, G01N33/539, G01N33/92. Способ определения атерогенности крови человека / Шойбонов Б.Б., Шойбонова Б.В. Заявитель и патентообладатель Шойбонов Б.Б. – № 2012134248/15, заявлено 10.08.2012, опубликовано 27.10.2013, бюл.№30. – 10с.
- 12 Aasum E, Belke DD, Severson DL, Riemersma RA, Cooper M, Andreassen M, et al. / Cardiac function and metabolism in Type 2 diabetic mice after treatment with BM 17.0744, a novel PPAR-alpha activator // Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283(3):H949–57. doi: 10.1152/ajpheart.00226.2001
- 13 Aasum E, Hafstad AD, Severson DL, Larsen TS. / Age-dependent changes in metabolism, contractile function, and ischemic sensitivity in hearts from db/db mice // Diabetes 2003;52(2):434– 41. doi: 10.2337/diabetes.52.2.434
- 14 Abubakari AR, Lauder W, Jones MC, Kirk A, Agyemang C, Bhopal RS. / Prevalence and time trends in diabetes and physical inactivity among adult West African populations: the epidemic has arrived // Public Health. 2009 Sep;123(9):602-14. doi: 10.1016/j.puhe.2009.07.009.
- 15 Actis Dato SM, Rebolledo OR. / Lipoprotein glycation and glycooxidation: their importance in diabetes mellitus (In Spanish) // Medicina (B Aires). 2000;60(5 Pt 1):645-56.
- 16 Aoyama T, Fujiwara H, Masaki T, Sawamura T. / Induction of lectin-like oxidized LDL receptor by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in cultured endothelial cells // J Mol Cell Cardiol. 1999 Dec;31(12):2101–2114. doi: 10.1006/jmcc.1999.1041
- 17 Argirova MD, Ortwerth BJ. / Activation of protein-bound copper ions during early glycation: Study on two proteins // Arch Biochem Biophys. 2003 Dec 1;420(1):176-84.

- 18 Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. / Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms // Heart Fail Clin. 2012 Oct;8(4):609-17. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.005
- 19 Asrar ul Haq M, Mutha V, Rudd N, Wong, C. / Diabetic cardiomyopathy—What do we know about it? // World Journal of Cardiovascular Diseases, 2013, 3, 26-32. doi: 10.4236/wjcd.2013.35A005
- 20 Aukrust P, Gullestad L, Lappegård KT, et al. / Complement activation in patients with congestive heart failure: effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment // Circulation. 2001 Sep 25;104(13):1494-500.
- 21 Barbagallo M, Dominguez LJ / Magnesium and type 2 diabetes // World J Diabetes. 2015 Aug 25;6(10):1152-7. doi: 10.4239/wjd.v6.i10.1152
- 22 Basseri S, Austin RC. / Endoplasmic reticulum stress and lipid metabolism: mechanisms and therapeutic potential // Biochem Res Int. 2012;2012:841362. doi: 10.1155/2012/841362
- 23 Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, Van Bell E, Millaire A, DeGroot P. / Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome // Cardiovasc Diabetol. 2003 Jan 8;2:1. doi: 10.1186/1475-2840-2-1
- 24 Belfki H, Ben Ali S, Bougatef S, et al. / Association Between C-Reactive Protein and Type 2 Diabetes in a Tunisian Population // Inflammation. 2012 Apr;35(2):684-9. doi: 10.1007/s10753-011-9361-1
- 25 Black S, Kushner I, Samols D. / C-reactive protein // J Biol Chem. 2004 Nov 19;279(47):48487-90. doi: 10.1074/jbc.R400025200
- 26 Borradaile NM, Han X, Harp JD, Gale SE, Ory DS, Schaffer JE. / Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death // J Lipid Res. 2006 Dec;47(12):2726-37. doi: 10.1194/jlr.M600299-JLR200
- 27 Bosmans JL, Holvoet P, Dauwe SE, et al. / Oxidative modification of low-density lipoproteins and the outcome of renal allografts at 1 1/2 years // Kidney Int. 2001 Jun;59(6):2346-56. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00752.x

- 28 Boudina S, Abel ED. / Diabetic cardiomyopathy revisited // *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3213-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597
- 29 Boudina S, Abel ED. / Diabetic cardiomyopathy, causes and effects // *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):31-9. doi: 10.1007/s11154-010-9131-7
- 30 Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. / Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab* 2008;10(9): 739–46. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00803.x
- 31 Ceriello A, Motz E. / Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 May;24(5):816-23. doi: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78
- 32 Chan JC, Malik V, Jia W et al. / Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology // *JAMA*. 2009 May 27;301(20):2129-40. doi: 10.1001/jama.2009.726.
- 33 Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. / C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 1;99(20):13043-8. doi: 10.1073/pnas.192399699
- 34 Chatauret N, Favreau F, Giraud S, et al. / Diet-induced increase in plasma oxidized LDL promotes early fibrosis in a renal porcine auto-transplantation model // *J Transl Med*. 2014 Mar 22;12:76. doi: 10.1186/1479-5876-12-76
- 35 Chen H., Li D., Sawamura T., Inoue K., Mehta J. L. / Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: Modulation by losartan // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;276(3):1100–1104. doi: 10.1006/bbrc.2000.3532
- 36 Chen J, Zhang Z, Cai L. / Diabetic Cardiomyopathy and Its Prevention by Nrf2: Current Status // *Diabetes Metab J*. 2014 Oct;38(5):337-45. doi: 10.4093/dmj.2014.38.5.337

- 37 Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. / The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives // *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov 8;8(4):228-36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
- 38 Chen M, Inoue K, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. / Requirements of basic amino acid residues within the lectin-like domain of LOX-1 for the binding of oxidized low-density lipoprotein // *FEBS Lett*. 2001 Jun 22;499(3):215-9.
- 39 Chen M, Nagase M, Fujita T, et al. / Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and AGE // *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287:962–968. doi: 10.1006/bbrc.2001.5674
- 40 Chen M, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. / Conserved C-terminal residues within the lectin-like domain of LOX-1 are essential for oxidized low-density-lipoprotein binding // *Biochem J*. 2001 Apr 15;355(Pt 2):289-96.
- 41 Christlieb AR, Long R, Underwood RH. / Renin-angiotensin-aldosterone system, electrolyte homeostasis and blood pressure in alloxan diabetes // *Am J Med Sci*. 1979 May-Jun;277(3):295-303.
- 42 Cockcroft JR., Webb DJ, Wilkinson IB. / Arterial stiffness, hypertension and diabetes mellitus // *J Hum Hypertens*. 2000 Jun;14(6):377-80.
- 43 Comert M, Tekin IO, Acikgoz S, et al. / Experimental bile-duct ligation resulted in accumulation of oxidized low-density lipoproteins in BALB/c mice liver // *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19(9):1052-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03400.x
- 44 Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. / Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF-kappaB through an increased production of intracellular reactive oxygen species // *J Biol Chem*. 2000 Apr 28;275(17):12633-8. doi: 10.1074/jbc.275.17.12633
- 45 Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, et al. / The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration

- of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide // J Biol Chem. 2001 Apr 27;276(17):13750-5. doi: 10.1074/jbc.M010612200
- 46 Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. / National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // Lancet. 2011 Jul 2;378(9785):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.
 - 47 Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. / Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // Circulation. 2005 Mar 22;111(11):1448-54.
 - 48 Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. / Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study // Circulation. 2000 May 16;101(19):2271-6.
 - 49 Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. / Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes // Cardiovasc Res. 1998 Nov;40(2):239-47.
 - 50 Di Bello V, Talarico L, Picano E, et al. / Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study // J Am Coll Cardiol. 1995 May;25(6):1408-15.
 - 51 Díez J. / Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension // J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Jul;9(7):546-50. Doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06626.x
 - 52 Drapkina OM, Gegenava BB, Ivashkin VT. / Matrix metalloproteinases in cardiology practice // IJRSR. 2015 Aug; 6(8): 5672-9.
 - 53 Du Bois D, Du Bois EF. / A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 // Nutrition. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3.
 - 54 Evans JD. / Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences // Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co, 1996.

- 55 Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. / Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment // *Heart Fail Rev.* 2012 May;17(3):325-44. doi: 10.1007/s10741-011-9257-z
- 56 Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. / Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications // *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):543-67. doi: 10.1210/er.2003-0012
- 57 Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH. / Screening for heart disease in diabetic subjects // *Am Heart J* 2005;149(2):349–54. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.021
- 58 Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. / Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease // *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4):611-7.
- 59 Fein FS, Sonnenblick EH. / Diabetic cardiomyopathy // *Prog Cardiovasc Dis.* 1985 Jan-Feb;27(4):255-70.
- 60 Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, et al. / Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes // *Life Sci.* 2006 Jun 6;79(2):121-9. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.036
- 61 Fiordaliso F, Li B, Latini R, Sonnenblick EH, Anversa P, Leri A, Kajstura J. / Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats in angiotensin II-dependent // *Lab Invest.* 2000 Apr;80(4):513-27.
- 62 Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. / Myocardial cell death in human diabetes // *Circ Res.* 2000 Dec 8;87(12):1123-32.
- 63 Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, Yamaguchi S, Sato Y, Machida S, et al. / Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects // *Clin Chem.* 2009 Feb;55(2):285-94. doi: 10.1373/clinchem.2008.119750
- 64 Fujita Y, Yamaguchi S, Kakino A, et al. / Lectin-like Oxidized LDL Receptor 1 Is Involved in CRP-Mediated Complement Activation // *Clin Chem.* 2011 Oct;57(10):1398-405. doi: 10.1373/clinchem.2011.168625

- 65 Gabay C, Kushner I. / Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):448-54. doi: 10.1056/NEJM199902113400607
- 66 Giorda R, Rudert WA, Vavassori C, Chambers WH, Hiserodt JC, Trucco M. / NKR-P1, a signal transduction molecule on natural killer cells // Science. 1990 Sep 14;249(4974):1298–1300
- 67 Gorman AM, Healy SJ, Jäger R, Samali A. / Stress management at the ER: Regulators of ER stressinduced apoptosis // Pharmacol Ther. 2012 Jun;134(3):306-16. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.02.003
- 68 Gray S, Kim JK. / New insights into insulin resistance in the diabetic heart // Trends Endocrinol Metab. 2011 Oct;22(10):394-403. doi: 10.1016/j.tem.2011.05.001
- 69 Ha JW, Lee HC, Kang ES, Ahn CM, Kim JM, Ahn JA, et al. / Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography // Heart 2007;93(12):1571–6. doi: 10.1136/hrt.2006.101667
- 70 Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. / Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404
- 71 Halliwell B, Gutteridge CMJ. / Free Radicals in Biology and Medicine // Oxford University Press; Oxford: 1999.
- 72 Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. / Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment // Clin Sci (Lond). 2004 Dec;107(6):539-57. doi: 10.1042/CS20040057
- 73 Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. / Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings

- from the Health, Aging, and Body Composition study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug 1;23(8):1444-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000080379.05071.22
- 74 Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, Tracy RP, Jacobs DR. / The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // (MESA) *Atherosclerosis.* 2007 Sep;194(1):245-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.002
 - 75 Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. / The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort // *Diabetes.* 2004 Apr;53(4):1068-73.
 - 76 Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. / Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 May;21(5):844-8.
 - 77 Honjo M, Nakamura K, Yamashiro K, et al. / Lectin-like oxidized LDL receptor-1 is a cell-adhesion molecule involved in endotoxin-induced inflammation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Feb 4;100(3):1274-9. doi: 10.1073/pnas.0337528100
 - 78 Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Bang H, et al. / Circulating oxidised low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetologia.* 2007 Jan;50(1):36-42.
 - 79 Hoyt RH, Collins SM, Skorton DJ, Ericksen EE, Conyers D. / Assessment of fibrosis in infarcted human hearts by analysis of ultrasonic backscatter // *Circulation.* 1985 Apr;71(4):740-4.
 - 80 Hsueh W, Abel ED, Breslow JL, Maeda N, Davis RC, Fisher EA, et al. / Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease // *Circ Res* 2007;100(10):1415–27. doi: 10.1161/01.RES.0000266449.37396.1f
 - 81 Hu C, Dandapat A, Sun L, et al. / Regulation of TGFbeta1-mediated collagen formation by LOX-1: studies based on forced overexpression of TGFbeta1 in wild-

- type and lox-1 knock-out mouse cardiac fibroblasts // J Biol Chem. 2008 Apr 18;283(16):10226-31. doi: 10.1074/jbc.M708820200
- 82 Hulthe J, Fagerberg B. / Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study) // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002 Jul 1;22(7):1162-7.
 - 83 Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al. / Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes // Circulation. 2001 Jun 5;103(22):2668-73.
 - 84 Islam KN, Takahashi M, Higashiyama S, Myint T, Uozumi N. / Fragmentation of ceruloplasmin following non-enzymatic glycation reaction // J Biochem. 1995 Nov;118(5):1054-60.
 - 85 Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik M. / Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 6th Edition // New York: Garland Publishing, 2005.
 - 86 Kang BY, Mehta JL. / Rosuvastatin attenuates Ang II—mediated cardiomyocyte hypertrophy via inhibition of LOX-1 // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2009 Dec;14(4):283-91. doi: 10.1177/1074248409344329
 - 87 Kannel WB, McGee DL. / Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study // JAMA. 1979;241(19):2035–2038. doi: 10.1001/jama.1979.03290450033020
 - 88 Karadeniz G, Acikgoz S, Tekin IO, et al. / Oxidized Low-Density-Lipoprotein Accumulation is Associated with Liver Fibrosis in Experimental Cholestasis // Clinics (Sao Paulo). 2008 Aug;63(4):531-40. doi: 10.1590/S1807-59322008000400020
 - 89 Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. / Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions // Circulation. 1999 Jun 22;99(24):3110-7.
 - 90 Khatter JC, Sadri P, Zhang M, Hoeschen RJ. / Myocardial angiotensin II (Ang II) receptors in diabetic rats // Ann N Y Acad Sci. 1996 Sep 30;793:466-72.

- 91 King DE, Mainous AG 3rd, Buchanan TA, Pearson WS. / C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes // *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1535-9. doi: 10.2337/diacare.26.5.1535
- 92 Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. / Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis // *The American Journal of Cardiology*. 1995;75:913-918. doi:10.1016/s0002-9149(99)80686-9
- 93 Konno T, Nagata Y, Teramoto R, et al. / Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2016 Feb 1;117(3):443-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.015
- 94 Krahenbuhl S, Talos C, Fischer S, Reichen J. / Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria // *Hepatology*. 1994 Feb;19(2):471-9.
- 95 Kume N1, Murase T, Moriwaki H, et al. / Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells // *Circ Res*. 1998 Aug 10;83(3):322-7.
- 96 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. / Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
- 97 Lau DC, Shen GX. / Cardiovascular complications of diabetes // *Can J Diabetes*. 2013 Oct;37(5):279-81. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.08.261
- 98 Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. / Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 Nov;5(11):715-24. doi: 10.1038/ncpcardio1347

- 99 Leem J, Koh EH. / Interaction between mitochondria and the endoplasmic reticulum: implications for the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:242984. doi: 10.1155/2012/242984
- 100 Leiva E., Wehinger S., Guzmán L., Orrego R. / Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis, Hypercholesterolemia, Dr. Sekar Ashok Kumar Edition // London: InTech; 2015. DOI: 10.5772/59375. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hypercholesterolemia/role-of-oxidized-ldl-in-atherosclerosis>
- 101 Li D, Mehta JL. / Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells // *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2889-95. doi: 10.1161/01.CIR.101.25.2889
- 102 Li D, Patel AR, Klibanov AL, et al. / Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jul;3(4):464-72. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.896654
- 103 Liu T, Song D1, Dong J, et al. / Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure // *Front Physiol*. 2017 Apr 24;8:238. doi: 10.3389/fphys.2017.00238
- 104 Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S. / Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer // *Circ Res*. 1995 Sep;77(3):638-43.
- 105 London GM, Guerin AP. / Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function // *Am Heart J*. 1999 Sep;138(3 Pt 2):220-4.
- 106 Lu J, Wang X, Wang W, et al. / LOX-1 abrogation reduces cardiac hypertrophy and collagen accumulation following chronic ischemia in the mouse // *Gene Ther*. 2012 May;19(5):522-31. doi: 10.1038/gt.2011.133
- 107 Maanja M, Wieslander B, Schlegel TT, et al. / Diffuse Myocardial Fibrosis Reduces Electrocardiographic Voltage Measures of Left Ventricular Hypertrophy

- Independent of Left Ventricular Mass // J Am Heart Assoc. 2017 Jan 22;6(1). pii: e003795. doi: 10.1161/JAHA.116.003795
- 108 Maffi P, Secchi A. / The Burden of Diabetes: Emerging Data // Dev Ophthalmol. 2017;60:1-5. doi: 10.1159/000459641
- 109 Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG, Sowers JR. / Molecular and Metabolic Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Diabetes // Life Sci. 2013 Mar 28;92(11):601-8. doi: 10.1016/j.lfs.2012.10.028
- 110 Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. / Diabetes in sub-Saharan Africa // Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2254-66. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60550-8.
- 111 McNeely MJ, Boyko EJ. / Type 2 diabetes prevalence in Asian Americans: results of a national health survey // Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):66-9. doi: 10.2337/diacare.27.1.66
- 112 Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, et al. / Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders // Cardiovasc Res. 2006 Jan;69(1):36-45. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.09.006
- 113 Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. / Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features // Heart Fail Rev. 2013 Mar;18(2):149-66. doi: 10.1007/s10741-012-9313-3
- 114 Minami M, Kume N, Kataoka H. / Transforming growth factor-beta(1) increases the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 // Biochem Biophys Res Commun. 2000 Jun 7;272(2):357-61.
- 115 Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. / Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease // Circ Res. 2010; 107(9):1071–82. Circ Res. 2010 Oct 29;107(9):1071-82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227819
- 116 Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. / Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a

- type II diabetic rat model // *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8):899-907. doi: 10.1161/01.CIR.101.8.899
- 117 Mogilenko DA, Kudriavtsev IV, Trulioff AS, et al. / Modified Low Density Lipoprotein Stimulates Complement C3 Expression and Secretion via Liver X Receptor and Toll-like Receptor 4 Activation in Human Macrophages // *J Biol Chem*. 2012 Feb 17;287(8):5954-68. doi: 10.1074/jbc.M111.289322
- 118 Mugabo Y, Li L, Renier G. / The Connection Between C-Reactive Protein (CRP) and Diabetic Vasculopathy. Focus on Preclinical Findings // *Curr Diabetes Rev*. 2010 Jan;6(1):27-34.
- 119 Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. / Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats // *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Aug 28;237(3):496–498. doi: 10.1006/bbrc.1997.7176
- 120 Nichols GA1, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. / The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1879-84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879
- 121 Njajou OT, Kanaya AM, Holvoet P, et al. / Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health Aging and Body Composition study // *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Nov;25(8):733-9. doi: 10.1002/dmrr.1011.
- 122 Nojgaard C, Johansen JS, Christensen E, Skovgaard LT, Price PA, Becker U. / Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease // *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):179–86. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00184-3
- 123 Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V et al. / Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein // *Clin Chem Lab Med*. 2015 Jan;53(1):29-34. doi: 10.1515/cclm-2014-0590

- 124 Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, Enomoto T, Ajisaka R, Sugishita Y. / Alterations in left ventricular wall stress and coronary circulation in patients with isolated systolic hypertension // J Hypertens. 1996 Nov;14(11):1349-55.
- 125 Ono M, Sekiya C, Ohhira M, Ohhira M, Namiki M, Endo Y, et al. / Elevated level of serum Mn-superoxide dismutase in patients with primary biliary cirrhosis: possible involvement of free radicals in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis // J Lab Clin Med. 1991 Nov;118(5):476-83.
- 126 Palmieri V, Capaldo B, Russo C, Iaccarino M, Pezzullo S, Quintavalle G, et al. / Uncomplicated type 1 diabetes and preclinical left ventricular myocardial dysfunction: insights from echocardiography and exercise cardiac performance evaluation // Diabetes Res Clin Pract 2008;79(2):262–8. doi: 10.1016/j.diabres.2007.09.014
- 127 Parola M, Leonarduzzi G, Robino G, Albano E, Poli G, Dianzani MU. / On the role of lipid peroxidation in the pathogenesis of liver damage induced by longstanding cholestasis // Free Radic Biol Med. 1996;20(3):351-9.
- 128 Pinzani M, Rombouts K. / Liver fibrosis: from the bench to clinical targets // Dig Liver Dis. 2004 Apr;36(4):231-42. doi: 10.1016/j.dld.2004.01.003
- 129 Prior DL, Somaratne JB, Jenkins AJ, et al. / Calibrated integrated backscatter and myocardial fibrosis in patients undergoing cardiac surgery // Open Heart. 2015 Aug 25;2(1):e000278. doi: 10.1136/openhrt-2015-000278
- 130 Radovits T, Korkmaz S, Loganathan S, Barnucz E, Bomicke T, Arif R, et al. / Comparative investigation of the left ventricular pressure-volume relationship in rat models of type 1 and type 2 diabetes mellitus // Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;297(1):H125–33. doi: 10.1152/ajpheart.00165.2009
- 131 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. / Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):973-9. doi: 10.1056/NEJM199704033361401

- 132 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. / Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
- 133 Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. / Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy // *Mol Cell Biochem*. 1998 Mar;180(1-2):53-7.
- 134 Ron D, Walter P. / Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Jul;8(7):519-29.
- 135 Rösen P, Du X, Tschöpe D. / Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by alpha-tocopherol? // *Mol Cell Biochem*. 1998 Nov;188(1-2):103-11.
- 136 Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. / Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1704–13. doi:10.1053/j.gastro.2004.08.052
- 137 Rota M, LeCapitaine N, Hosoda T, et al. / Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66shc gene // *Circ Res*. 2006 Jul 7;99(1):42-52. doi: 10.1161/01.RES.0000231289.63468.08
- 138 Russell JC, Proctor SD. / Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis // *Cardiovasc Pathol* 2006;15 (6): 318–30. doi: 10.1016/j.carpath.2006.09.001
- 139 Sanda GM, Deleanu M, Simionescu M, Sima AV. / Oxidized LDL induce C-reactive protein secretion in human macrophages through mechanisms involving oxidative stress // *Annals of R.S.C.B.*, 2015;19(3):9-20. DOI: 10.ANN/RSCB-2015-0028:RSCB
- 140 Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. / An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein // *Nature*. 1997 Mar 6;386(6620):73-7.
- 141 Schneiderhan W, Schmid-Kotsas A, Zhao J, et al. / Oxidized low-density lipoproteins bind to the scavenger receptor, CD36, of hepatic stellate cells and stimulate extracellular matrix synthesis // *Hepatology*. 2001 Oct;34(4 Pt 1):729-37. doi: 10.1053/jhep.2001.27828

- 142 Scirica BM, Morrow DA. / Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out // *Circulation*. 2006 May 2;113(17):2128-34; discussion 2151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611350
- 143 Seifert PS, Hugo F, Trantum-Jensen J, Zahringer U, Muhly M, Bhakdi S. / Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions // *J Exp Med*. 1990 Aug 1; 172(2): 547–557.
- 144 Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL. / Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283 (3):H976–82. doi: 10.1152/ajpheart.00088.2002
- 145 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. / Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- 146 Shih HH, Zhang S, Cao W, Hahn A, Wang J, Paulsen JE, et al. / CRP is a novel ligand for the oxidized LDL receptor LOX-1 // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 May;296(5):H1643-50. doi: 10.1152/ajpheart.00938.2008
- 147 Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, et al. / Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes // *J Clin Pathol*. 1993 Jan;46(1):32-6.
- 148 Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, Van Gaal L, Bartunek J, Van Crombrugge P, et al. / Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus // *Am J Cardiol* 2006;97(1):77– 82. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.111
- 149 Simmons D, Williams DR, Powell MJ. / Prevalence of diabetes in a predominantly Asian community: preliminary findings of the Coventry diabetes study // *BMJ*. 1989 Jan 7;298(6665):18-21.
- 150 Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. / Advanced glycation end-products: A review // *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):129-46. doi: 10.1007/s001250051591
- 151 Sokolow M, Lyon TP. / The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads // *Am Heart J*. 1949 Feb;37(2):161-86.

- 152 Steinberg, D. / Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance // J Biol Chem. 1997 Aug 22;272(34):20963-6.
- 153 Sun H, Koike T, Ichikawa T, et al. / C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance // Am J Pathol. 2005 Oct; 167(4): 1139–1148. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61202-3
- 154 Szalai AJ, McCrory MA. / Varied biologic functions of C-reactive protein: lessons learned from transgenic mice // Immunol Res. 2002;26(1-3):279-87. doi: 10.1385/IR:26:1-3:279
- 155 Taegtmeyer H. / Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure // Circulation. 2004 Aug 24;110(8):894-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000139340.88769.D5
- 156 Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. / The diabetic cardiomyopathy // Acta Diabetol. 2011 Sep;48(3):173-81. doi: 10.1007/s00592-010-0180-x
- 157 Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, et al. / Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis // Lancet. 1993 Oct 9;342(8876):895–8. doi: 10.1016/0140-6736(93)91946-J
- 158 Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. / Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C // J Clin Invest. 1991 May;87(5):1643-8. doi: 10.1172/JCI115179
- 159 Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA. / Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium-derived PGH₂-TxA₂ // Am J Physiol. 1989 Nov;257(5 Pt 2):H1327-33. doi: 10.1152/ajpheart.1989.257.5.H1327
- 160 Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, Poulidakis E, Gatzoulis K, Tousoulis D, Kallikazaros I. / Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment // Hellenic J Cardiol. 2014 Sep-Oct;55(5):411-21.
- 161 Tsai LY, Lee KT, Liu TZ. / Evidence for accelerate generation of hydroxyl radicals in experimental obstructive jaundice of rats // Free Radic Biol Med. 1998;24:732–7.

- 162 Tsai LY, Lee KT, Tsai SM, Lee SC, Yu HS. / Changes of lipid peroxide levels in blood and liver tissue of patients with obstructive jaundice // Clin Chim Acta. 1993 Apr 16;215(1):41-50.
- 163 Tsimicas S, Witztum JL, Keaney JF / Oxidative Stress and Vascular Disease // Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. pp. 49–74.
- 164 Van den Bergh A, Flameng W, Herijgers P. / Type II diabetic mice exhibit contractile dysfunction but maintain cardiac output by favourable loading conditions // Eur J Heart Fail 2006;8(8):777–83. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.03.001
- 165 van Hoeven KH, Factor SM. / A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease // Circulation. 1990 Sep;82(3):848-55. doi: 10.1161/01.CIR.82.3.848
- 166 van Tits L, de Graaf J, Toenhake H, van Heerde W, Stalenhoef A. / C-reactive protein and annexin A5 bind to distinct sites of negatively charged phospholipids present in oxidized low-density lipoprotein // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Apr;25(4):717-22. doi: 10.1161/01.ATV.0000157979.51673.2c
- 167 Vasquez-Gil J, Mesonero J, Flores O, Criado M, et al. / Sequential changes in redox status and nitric oxide synthases expression in the liver after bile duct ligation // Life Sci. 2004 Jun 25;75(6):717-32. doi: 10.1016/j.lfs.2004.01.017
- 168 Volanakis JE, Frank MM. / The Human Complement System in Health and Disease // New York: Marcel Dekker Inc., 1998
- 169 Volanakis JE, Kaplan MH. / Interaction of Creactive protein complexes with the complement system. II. Consumption of guinea pig complement by CRP complexes: requirement for human C1q // J Immunol. 1974 Jul;113(1):9-17.
- 170 Walport MJ. / Complement. First of two parts // N Engl J Med 2001; 344:1058–1066.
- 171 Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL et al. / Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus // Diabetes Care. 1991 Nov;14(11):1050-6.

- 172 Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, Epstein PN. / Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy // *Rev Diabet Stud.* 2006 Fall;3(3):108-17. doi: 10.1900/RDS.2006.3.108
- 173 Witteles RM, Fowler MB. / Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options // *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 15;51(2):93-102. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.021
- 174 Yang L, Zhao D, Ren J, Yang J. / Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy // *Biochim Biophys Acta.* 2015 Feb;1852(2):209-18. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.05.006
- 175 Yang W, Lu J, Weng J et al. / Prevalence of diabetes among men and women in China // *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1090-101. doi: 10.1056/NEJMoa0908292.
- 176 Yim MB, Yim HS, Lee C, Kang SO, Chock PB. / Protein glycation: Creation of catalytic sites for free radical generation // *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Apr;928:48-53.
- 177 Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. / Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: Potential mechanisms // *Circulation.* 2002 Apr 16;105(15):1861-70.
- 178 Yue P, Arai T, Terashima M, Sheikh AY, Cao F, Charo D, et al. / Magnetic resonance imaging of progressive cardiomyopathic changes in the db/db mouse // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(5):H2106–18. doi:10.1152/ajpheart.00856.2006
- 179 Zhang R, Zhang YY, Huang XR. / C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease // *Hypertension.* 2010 Apr;55(4):953-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140608
- 180 Zhang X, Chen C. / A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy // *Endocrine.* 2012 Jun;41(3):398-409. doi: 10.1007/s12020-012-9623-1

- 181 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. / Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. 2001 Dec 13;414(6865):782-7. doi: 10.1038/414782a