

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**
На правах рукописи

Венгржиновская Оксана Игоревна

**Эпикардальная жировая ткань и сахарный диабет 1 типа: взаимосвязь
эпигенетических, метаболических и физиологических факторов с сердечно-
сосудистым риском.**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
Мокрышева Наталья Георгиевна

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Степень разработанности темы исследования	9
Цель исследования.....	10
Задачи исследования.....	10
Научная новизна	11
Теоретическая и практическая значимость исследования.....	11
Положения, выносимые на защиту:	12
Апробация результатов.....	13
Объем и структура диссертации	13
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1 Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания	14
1.2 Эргоспирометрия для оценки рисков ССЗ при СД1	16
1.3 Эхокардиография и оценка рисков ССЗ при СД1	19
1.4 Адипокины ЭЖТ и оценка рисков ССЗ при СД1	23
1.5 Биоимпедансометрия и оценка рисков ССЗ при СД1	26
1.6 МикроРНК и оценка рисков ССЗ при СД1	28
1.7 МРТ сердца с T1-картированием и оценка рисков ССЗ при СД1	32
1.8 Резюме	35
Глава 2. Материалы и методы исследования	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2 Общее клиническое исследование	39
2.3 Лабораторные методы исследования	39
2.4. Инструментальные методы исследования	45
2.5 Статистический анализ	51
Глава 3. Результаты собственного исследования	54
3.1 Общая характеристика пациентов с СД1 и группы сравнения.....	54
3.2 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы.....	66
у молодых пациентов с СД1	66

3.3 Анализ связей метаболических и структурно-функциональных параметров с состоянием ССС при СД1	71
3.4 Оценка диагностической значимости параметров ССС в отношении развития диффузного фиброза миокарда.....	74
Обсуждение	80
Ограничения данного исследования	93
Заключение	94
Выводы	99
Практические рекомендации	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102-120

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при сахарном диабете (СД) являются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. ССЗ широко распространены среди больных СД и занимают лидирующее место как причина инвалидизации и смертности. В этой связи, кардиоваскулярные осложнения в данной популяции влекут за собой колоссальный экономический ущерб.

Особую группу составляют молодые пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1), которые относятся к группе трудоспособного возраста, а ограничение по качеству жизни связывают только с необходимостью контролировать уровень гликемии. Как правило, кардиологическое обследование такие пациенты не проходят. В то же время именно в этой популяции наиболее часто встречаются бессимптомные заболевания миокарда и коронарных артерий, а смертность от сердечно-сосудистых событий достигает 39% [1]. На сколько высока вероятность развития сердечно-сосудистой патологии именно у молодых лиц с СД1, имеющих небольшой (в среднем 5-8 лет) стаж заболевания – вопрос, который пока остается открытым.

По данным литературы в основе развития патологических причин поражения миокарда лежит взаимодействие метаболических и эпигенетических факторов. К эпигенетическим факторам, влияющим на функцию кардиомиоцитов, относятся микроРНК (миРНК). Данные молекулы выполняют множество функций по контролю экспрессии генов: контроль пролиферации, метаболизма, дифференцировки и апоптоза. МиРНК являются новыми потенциальными маркерами многих заболеваний ввиду возможности определения их уровня экспрессии в периферической крови (циркулирующие миРНК) и относительной стабильности молекул (медленно расщепляются РНКазами) [2]. Патогенетические звенья формирования кардиоваскулярной патологии при СД1 также находятся под влиянием миРНК. Значительная часть ССЗ у пациентов с СД1 формируется за счет фибротических процессов в миокарде. Циркулирующие миРНК регулируют активацию фибробластов, ответственных за ускорение формирования фиброза во

внеклеточном матриксе. При этом экспрессия миРНК подвержена влиянию эндогенных факторов, в частности гипер- и гипогликемии.

Гипогликемия вносит значимый вклад в регуляцию экспрессии миРНК. В связи с дефицитом исследований на группах пациентов с СД1, мы сочли уместным проанализировать материалы, полученные по пациентам с СД2. По данным одного из пилотных исследований, в группе больных с СД2, при инсулин индуцированной гипогликемии, снижалось ответное повышение цитопротекторных миРНК в сравнении с группой контроля без СД2 [7]. Интересно отметить, что в данном исследовании средняя продолжительность СД2 у больных составила 4,5 года, но при этом уже имелось снижение контррегуляторного ответа при возникновении гипогликемии.

Вследствие гипергликемии увеличивается количество продуктов гликирования и скорость синтеза коллагеновых волокон, в связи с чем происходит увеличение количества фиброзной ткани в миокарде, что снижает сократительные возможности миокарда. Как следствие, развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и/или нарушения ритма сердца. Дезрегуляция экспрессии кардиоспецифических миРНК в условиях хронической гипергликемии ведет к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов эпикардальной жировой тканью (ЭЖТ) [3]. Таким образом, определение уровня циркулирующих миРНК может быть использовано для доклинической диагностики ССЗ у пациентов с СД.

По данным последних исследований одним из предикторов развития кардиоваскулярной патологии и неблагоприятным фактором при уже имеющихся ССЗ является увеличение толщины ЭЖТ. ЭЖТ – метаболически активная висцеральная жировая ткань, которая обладает паракриной и эндокринной активностью, ее принято считать висцеральным жировым депо сердца. ЭЖТ анатомически тесно прилежит к миокарду и имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть, что оказывает активное влияние на кардиомиоциты, ЭЖТ и миокард происходят из одного эмбрионального листка [4]. Интересно отметить, что содержание провоспалительных цитокинов в ЭЖТ выше,

чем в любой другой висцеральной жировой ткани. Повышение экспрессии провоспалительных адипокинов, вызывает дезрегуляцию синтеза коллагена во внеклеточном матриксе сердца. Ранее толщина ЭЖТ рассматривалась как мало изученный фактор, способный влиять на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с СД и нарушениями ритма сердца [5]. В настоящее время доказано, что толщина ЭЖТ является независимым, количественно измеряемым фактором сердечно-сосудистого риска [6], а за счет гиперсекреции цитокинов ускорен и атерогенез – ключевой патогенетический механизм развития ишемической болезни сердца (ИБС)[3].

В клинической практике молодым лицам с СД1 рутинно проводят электрокардиографию (ЭКГ), но данный метод исследования чувствителен только при уже возникшей патологии. В стационарах и лечебно-диагностических комплексах, помимо ЭКГ и лабораторной диагностики внедрены инструментальные методы: эхокардиография (Эхо-КГ), суточное мониторирование ЭКГ (Холтер-ЭКГ), в том числе у пациентов с СД1. В практическом здравоохранении не используются эргоспирометрия и МРТ-сердца, тем более у молодых лиц с СД, не имеющих жалоб. Между тем, «dead in bed» (смерть в постели) – феномен, описанный во всех странах именно для популяции молодых, условно здоровых лиц с СД1, которые умирают внезапно, а при анализе аутопсийного материала причину смерти установить не удается. Исследования по данному феномену именно в популяции молодых пациентов с СД1 проводились начиная с 1991 года. Подобные смерти происходят в 5% случаев от всех смертей у больных с СД1 в возрасте до 40 лет.[8] Во многих странах есть свой регистр пациентов умерших в результате феномена «смерть в постели»: данные регистры ведутся в Великобритании, Соединенных Штатах Америки, Австралии. При этом генез возникновения феномена «смерть в постели» у условно здоровых пациентов с СД1 до сих пор не установлен. Пациенты с СД1 в возрасте до 40 лет в четыре раза чаще умирают внезапно в сравнении с общей популяцией без СД. [9] Вероятным триггером «смерти в постели» рассматривают ночную гипогликемию, которая

может быть ассоциирована с нарушениями ритма сердца, в том числе, на фоне развития фиброза миокарда [10]. С внедрением систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), удалось получить подтверждение, что гипогликемия может быть триггерным механизмом развития феномена «смерти в постели», негативно влияя на процессы реполяризации в проводящей системе сердца [11]. Однако, необходимо помнить, что феномен «смерть в постели» - не единственная причина (нарушения ритма, инфаркт миокарда, тромбозы и др.) необходимости выделения группы высокого риска среди молодых больных с СД1. В связи с чем требуется разработка и внедрение персонифицированного подхода с включением современных диагностических методов оценки ССС молодых пациентов с СД1.

МРТ сердца с применением T1 – картирования – новый метод визуализации сердца: помимо стандартных показателей структуры миокарда, этот метод позволяет валидизировать диффузный фиброз миокарда, оценить объем внеклеточного матрикса кардиомицитов и оценить толщину ЭЖТ. Кроме того, повышение экспрессии провоспалительных адипокинов, секретируемых ЭЖТ, также индуцирует дисбаланс синтеза и распада коллагена во внеклеточном матриксе. Прогрессирование диффузного фиброза внеклеточного матрикса в дальнейшем может приводить к нарушениям ритма сердца, в том числе к жизнеугрожающим. По этой причине, исследование влияния ЭЖТ на сердечно-сосудистую систему у молодых пациентов с СД1 крайне актуально.

Количественные показатели ЭЖТ можно определить и по данным Эхо-КГ, и по данным МРТ сердца, при этом для лиц без ожирения, ввиду небольшой толщины ЭЖТ и сложности визуализации, предпочтительно использовать МРТ сердца. Как сказано выше, по данным литературы увеличение толщины ЭЖТ может играть существенную роль в развитии ССЗ и усугублять их течение у лиц с СД [12]. Содержание провоспалительных цитокинов в ЭЖТ, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, резистин выше в сравнении с другими структурами висцерального жира, что показывает ее провоспалительную активность [13]. Однако не ясно, происходит ли увеличение ЭЖТ у молодых пациентов по факту

наличия СД1 или только при наличии предрасположенности к ССЗ? И насколько ЭЖТ агрессивна в этой популяции? На сегодняшний день отсутствуют стандарты для оценки ЭЖТ, что обуславливает необходимость дополнительных клинических исследований.

Провоспалительным цитокинам принадлежит весомая роль в развитии ССЗ. В частности, резистин и висфатин индуцируют эндотелиальную дисфункцию с последующим снижением коронарного резерва в миокарде. Коронарный резерв обеспечивает насосную функцию сердца. При увеличении потребления миокардом кислорода вследствие физической нагрузки, коронарный резерв обеспечивает соответствующую его доставку посредством увеличения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и дилатации коронарных артерий [14]. Такой режим кровоснабжения у здоровых лиц позволяет сердцу сохранять «гиперперфузию», а при увеличении потребности миокарда в кислороде, обеспечить эту потребность. [15] При поражении коронарных артерий вследствие воспалительных изменений в сосудистой стенке (в частности, при дисбалансе адипокинов, в результате чего снижается синтез природного вазодилататора – монооксида азота), способность коронарных артерий к максимальному расширению снижается, что и влечет за собой снижение коронарного резерва. Наиболее значимое влияние на сердце оказывают адипокины, секретируемые ЭЖТ посредством прямого (паракринного) влияния на кардиомиоциты. В связи с увеличением количества ЭЖТ происходит увеличение секреции адипокинов, что меняет структуру миокарда и нарушает геометрию сердца. [4] Позднее наступает этап включения компенсаторных механизмов, при которых клинические проявления ССЗ еще могут отсутствовать. Но перманентно данный этап длиться не может, резервы миокарда истощаются и наступает декомпенсация его деятельности: возникает диастолическая (ДД), позже систолическая дисфункция миокарда. На первом этапе включения компенсаторных механизмов крайне сложно выявить изменения, применяя стандартные диагностические методы. Компенсаторные изменения будут отражаться на уровне начального развития ДД, которую возможно валидизировать по данным узко

специфических протоколов Эхо-КГ или при МРТ сердца. В настоящее время повсеместно применяется стандартный протокол Эхо-КГ, выявляющий ДД миокарда, но позже, чем при применении МРТ технологий.

Дополнительным маркером «неблагополучия» в миокарде является возникновение так называемого «кислородного долга», верифицировать который помогает проведение эргоспирометрии. Кислородный долг (задолженность) – количество кислорода, недостаточное для окисления накопившихся в организме продуктов обмена в результате мышечной работы. В кардиореспираторной системе (КРС) при физической нагрузке происходит ряд компенсаторных изменений в окислительно-восстановительных реакциях на митохондриальном уровне, что влияет на количественные показатели поглощаемого кислорода и выделяемого углекислого газа, в условиях нагрузочного теста. Эргоспирометрию широко применяют в кардиологии для верификации ССЗ и в прогнозировании уже существующих ССЗ.

Таким образом, определение уровней экспрессии миРНК, адипокинов, оценка состояния КРС, начальных проявлений ХСН, количественная оценка ЭЖТ и наличия зон фиброза в миокарде в дополнении к другим стандартным методам скрининга ССЗ при СД1 могут помочь в выявлении ранней патологии ССС у молодых лиц, больных СД1. Предполагается, что стратегия по выделению групп с наиболее высокими риском развития ССЗ у молодых пациентов с СД1 будет оправдана.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время большинство исследований направлено на лечение кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД1, а не на первичную профилактику ССЗ. Существует небольшое количество зарубежных исследований по поиску эпигенетических, метаболических и структурно-функциональных маркеров высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1. В России подобные исследования не проводились. Не определены критерии необходимости молекулярно-генетического исследования и критерии проведения Эхо-КГ, МРТ сердца с T1-картированием в группе молодых пациентов с СД1 без ССЗ.

Цель исследования

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы, в частности толщины ЭЖТ, у молодых пациентов с СД1 без ССЗ. Определение факторов, влияющих на состояние ССС у молодых пациентов с СД1, с целью разработки стратегии обследования данных пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить структурно-функциональное состояние ССС и кардиореспираторной системы (КРС) у молодых пациентов с СД1 без ССЗ, сопоставить с группой сравнения.
2. Определить экспрессию адипокинов (адипонектин, резистин, висфатин), циркулирующих миРНК (miR-21-5p и miR-126-5p) у молодых пациентов с СД1 без ССЗ в сравнении со сверстниками без СД.
3. Провести сравнительную оценку параметров состояния ССС (толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка) у молодых пациентов с СД1 в зависимости от длительности СД1, уровня HbA1c и факта курения.
4. Оценить наличие и диагностическую значимость взаимосвязей между параметрами состояния ССС (в частности толщины ЭЖТ, ОТС), показателями КРС и уровнями экспрессии адипокинов, миРНК, критериями компенсации углеводного обмена у молодых пациентов с СД1.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная характеристика состояния ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ с оценкой уровня экспрессии циркулирующих миРНК (miR-21-5p и miR-126-5p), оценкой толщины ЭЖТ и наличия диффузного фиброза миокарда (по данным МРТ сердца с T1-картированием). Проанализировано влияние ЭЖТ и экспрессируемых ей адипокинов (висфатин, резистин, адипонектин) на состояние ССС у молодых пациентов с СД1. Проведен анализ влияния показателей компенсации углеводного обмена на изучаемые параметры ССС у молодых пациентов с СД1, без макрососудистых осложнений. Впервые предложена новая модель по обследованию молодых пациентов с СД1 без ССЗ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты настоящего исследования позволят персонифицировать методы по обследованию молодых пациентов с СД1, что предоставит возможность уже на доклиническом этапе начать превентивные меры по предотвращению развития ССЗ, что, вероятно, снизит инвалидизацию и смертность трудоспособных лиц в популяции СД1.

Полученные результаты позволят проанализировать состояние ССС у молодых пациентов с СД1 в сравнении со сверстниками без СД и определить факторы влияющие на состояние ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для молодых пациентов с СД1 без ССЗ характерна большая толщина эпикардальной жировой ткани и межжелудочковой перегородки по данным МРТ сердца по сравнению со сверстниками без СД1.
2. В группе молодых пациентов с СД1 без ССЗ наблюдается снижение функциональной активности кардиореспираторной системы (VO_2max) без нарушения толерантности к физической нагрузке в сравнении со сверстниками без СД1.
3. Молодые пациенты с СД1 характеризуются значимо более высокими уровнями провоспалительных адипокинов (резистина и висфатина) и более низким уровнем противовоспалительного адипонектина по сравнению со сверстниками без СД1.
4. У молодых пациентов с СД1 по данным Эхо-КГ определяется большая толщина задней стенки и большая относительная толщина стенки (ОТС) левого желудочка в сравнении со сверстниками без СД1.
5. При $ОТС \geq 0,41$ (по данным Эхо-КГ) у молодых пациентов с СД1 без ССЗ вероятность наличия диффузного фиброза миокарда увеличивается более, чем в 2 раза, при $ОТС < 0,41$ можно исключить наличие диффузного фиброза миокарда у данных пациентов с вероятностью 93-99%.

Апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 (3 оригинальных статьи; 1 обзор литературы) входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций; из них тезисы, опубликованные за рубежом – 1; тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций - 8.

Внедрение в практику - результаты работы внедрены в отделениях Института Сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 120 страниц, состоит из введения, обзора литературы, 3 основных глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 27 таблицами. Список использованной литературы включает 138 источников: 25 отечественных и 113 зарубежных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

Сахарный диабет (СД) – неинфекционная эпидемия XXI века и одно из приоритетных направлений здравоохранения во всех странах мира. Данная медико-социальная проблема широко распространена. По данным международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), опубликованных в 2021 году, количество больных СД по всему миру составляло около 537 млн, из них 412 млн пациенты трудоспособного возраста (от 20 до 64 лет), в том числе с СД1 – 7,23 млн пациентов. По прогнозам заболеваемости, к 2030 году количество больных СД может достичь цифры 643 млн (11,3% населения мира), а к 2045 году – 783 млн (12,2% населения мира).

По данным IDF, Российская Федерация входит в топ 10 стран по заболеваемости СД среди взрослого населения (от 20 до 64 лет). Осложнения СД, в особенности сердечно-сосудистые, вызывают раннюю инвалидизацию населения и увеличивают риск преждевременной смерти, что связано не только с огромными экономическими затратами, но и с нанесением социального ущерба [1]. Большинство шкал для оценки сердечно-сосудистого риска валидизированы для больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) либо для больных возрастом более 40 лет. Скрининг кардиоваскулярной патологии при СД1 ограничивается ежегодной электрокардиографией (ЭКГ), и при отсутствии кардиологических жалоб более углубленное кардиологическое обследование не проводится. В свою очередь, именно для молодых людей с СД1 описан феномен Dead in bed, генез которого до сих пор не ясен. Несомненно, эти пациенты также входят в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует разработки более чувствительных, не рутинных методов диагностики ССЗ.

В настоящее время принято оценивать риски развития ССЗ у больных СД1 в соответствии с Евразийскими рекомендациями по профилактике и лечению ССЗ, опубликованными в 2023 году. И они, как и при СД2, ожидаемо ассоциируются с

атеросклеротическими заболеваниями. В данных Рекомендациях обращает на себя внимание более строгий подход к общим принципам ведения пациентов с СД1. Уделяется особое внимание модификации факторов риска, связанных с первичной профилактикой развития атеросклероза. Так, например, при недостижении целевых значений ЛПНП даже у пациентов моложе 40 лет оправдан прием статинов. Пациентам с СД1 в качестве первичной профилактики уже рекомендована оценка субклинического атеросклероза при помощи дуплексного сканирования артерий. Целесообразно выделение групп повышенного риска развития ССЗ при СД1 с последующей разработкой алгоритма углубленной диагностики ССС.

Стратификация сердечно-сосудистого риска по данным Рекомендациям происходит в зависимости от возраста больных, стажа СД1 и наличия осложнений. Однако именно в этой популяции высока вероятность развития заболеваний, не ассоциированных с атеросклерозом. И пример тому – феномен *dead in bed*. При этом шкала для оценки вероятности развития ССЗ у молодых пациентов с СД1 не описана в этих Рекомендациях, что только подчеркивает необходимость ее создания.

По данным литературы ключевыми изученными механизмами поражения ССС при СД являются: усиление окислительного стресса, развитие эндотелиальной и митохондриальной дисфункции, хроническое воспаление и нарушение липидного обмена. Данные процессы во многом регулируют эпигенетические (миРНК) и метаболические факторы (адипокины) [16].

Общей стратегией активной первичной профилактики осложнений СД в настоящее время являются: рациональное питание, компенсация углеводного обмена и регулярные физические нагрузки, но и при данной стратегии продолжительность жизни больных СД1 снижена в сравнении со здоровыми лицами. По данным одного из когортных исследований, включающего 163 тыс. лиц без СД1 и 27 тыс. больных СД1, выявлено снижение ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). В случае манифестации СД1 до 10-летнего

возраста ОПЖ снижается на 16 лет, при манифестации СД1 после 20 лет ОПЖ снижается на 10 лет [17]. В частности, у молодых больных СД1 наиболее часто развиваются бессимптомные заболевания миокарда и артерий, не ассоциированные с атеросклерозом [18]. В этой связи необходимо внедрение новой стратегии междисциплинарного и индивидуального подхода в курации таких пациентов.

Персонализированного алгоритма обследования молодых трудоспособных больных с СД1 в настоящее время не существует.

1.2 Эргоспирометрия для оценки рисков ССЗ при СД1

Кардиопульмональный нагрузочный тест или эргоспирометрия – метод исследования состояния КРС в условиях дозированной физической нагрузки на тредмиле или велоэргометре. Эргоспирометрия объективно оценивает физическую работоспособность организма человека и выявляет уровень поглощения кислорода тканями организма. В настоящее время показатели эргоспирометрии используются не только для оценки эффективности кислородтранспортной системы, но и для оценки оптимальности лечения и прогноза выживаемости при ХСН [19]. Метод эргоспирометрии также используется в прогнозировании уже существующего ССЗ, в частности при уточнении функционального класса ХСН [20].

Основными параметрами, анализируемыми при эргоспирометрии, являются: метаболический эквивалент, объем потребления кислорода, максимальное потребление кислорода, дыхательный коэффициент и время наступления «анаэробного порога».

Метаболический эквивалент (МЕТ, мл/мин/кг) показывает эффективность КРС, выражает ее метаболическую потребность в кислороде при нагрузке. Один МЕТ эквивалентен потреблению 3,5 мл кислорода на 1 кг массы тела в минуту. (Классификация функциональной активности КРС: ≥ 10 МЕТ – отличная, 7–10 МЕТ – хорошая, 4–7 МЕТ – умеренная, низкая – < 4 МЕТ) [21].

Анаэробный порог (АП) – переход аэробного окисления на анаэробное. Данный параметр показывает, что энергетическая потребность тканей в кислороде

начинает превышать реальный уровень потребления кислорода. В результате происходит активация дополнительных анаэробных механизмов для продукции энергии. Инициация анаэробных метаболических сдвигов в ответ на увеличение физической нагрузки приводит к компенсаторному увеличению выделения углекислого газа (CO_2) [22]. Быстрое достижение АП является прогностически неблагоприятным признаком в отношении кардиального прогноза. В ряде исследований показано, что раннее достижение АП является одним из первых признаков развития ХСН или свидетельством о неадекватности терапии ХСН [23].

Максимальное (пиковое) потребление кислорода ($\text{VO}_{2\text{max}}$) и максимальное выделение углекислого газа ($\text{VCO}_{2\text{max}}$) показывают наибольший уровень потребления кислорода и выделения CO_2 , что отражает эффективность физической работоспособности и способность тканей организма утилизировать кислород через собственную кислородтранспортную систему. Интересно, что у многих пациентов с ХСН $\text{VO}_{2\text{max}}$ не удается достичь из-за появления лимитирующих симптомов (слабость, одышка или мышечная усталость), приводящих к остановке теста [24].

Еще одними важными показателями являются: объем потребления кислорода в минуту (VO_2 , мл/мин/кг) и объем выделения углекислого газа в минуту (VCO_2 , мл/мин/кг) [25]. Соотношение данных параметров определяет дыхательный коэффициент (Коэффициент легочного газообмена (Respiratory exchange ratio – $\text{RER} = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$). Дыхательный коэффициент служит маркером отсутствия или наличия кислородной задолженности в сердечно-сосудистой системе пациента при выполнении нагрузочного теста: $\text{RER} \geq 1,10$, демонстрирует высокую эффективность работы кислородтранспортной системы [26]. При остановке тестирования, в отсутствие объективных причин (изменения на ЭКГ, появление жалоб и/или изменение гемодинамики), если RER при этом остается менее 1,0, то снижается прогностическая ценность и других показателей, таких как $\text{VO}_{2\text{max}}$. Наиболее часто неадекватное соотношение физической работоспособности «Дыхательному коэффициенту» наблюдается у больных с ХСН, имеющих гипоксию. Дыхательный коэффициент входит в шкалу оценки выживаемости при

сердечной недостаточности (Heart Failure Survival Score (HFSS)) еще с 2003 года [27], ведь зачастую остановка тестирования до RER 1,0 возникает именно у больных ХСН в связи со сниженной толерантностью к физическим нагрузкам.

При лечении ХСН тяжелой стадии в соответствии с Российскими клиническими рекомендациям по трансплантации сердца (от 2020 года), определено, что VO_{2max} менее 14 мл/кг/мин (без приема бета-адреноблокаторов) и VO_{2max} менее 12 мл/кг/мин (при приеме бета-адреноблокаторов) являются объективными критериями неблагоприятного прогноза при отборе пациентов на трансплантацию сердца [28].

Эргоспирометрия применима не только для валидации уже имеющихся ССЗ, но и помогает верифицировать кислородный долг организма еще на этапе компенсаторных изменений в КРС. Оценка показателей газообмена может быть использована у лиц больных СД1, так как у большинства из них нарушается функция автономной нервной системы (развивается кардиальная автономная нейропатия) [29], что может быть причиной дальнейших нарушений в КРС. Повреждение нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды, приводит к нарушению контроля над ЧСС и изменению геометрии миокарда, что ведет к снижению толерантности к физическим нагрузкам и снижению кровоснабжения в периферических мышцах [30]. Однако такие изменения характерны для длительного стажа СД1 или в условиях хронической глюкозотоксичности и редко наблюдаются у молодых пациентов с СД1 и небольшой длительностью заболевания. Существуют и другие механизмы, индуцирующие нарушения в КРС при СД1: развитие митохондриальной дисфункции (повышение окислительного стресса), уменьшение чувствительности к вазодилатирующему действию инсулина и увеличение содержания карбоксигемоглобина. Исход нарушений в КРС – возникновение тканевой гипоксии, повышение выделения углекислого газа, что приводит к патологическому увеличению минутной вентиляции легких и быстрому достижению АП [31].

Исходя из вышесказанного, эргоспирометрия используется не только для оценки физической работоспособности, но может применяться и для раннего выявления патологических изменений в кислородтранспортной системе еще до развития клинических проявлений заболевания, в том числе не связанных с атеросклерозом.

1.3 Эхокардиография и оценка рисков ССЗ при СД1

Эхокардиография (Эхо-КГ) – неинвазивный метод ультразвуковой визуализации сердца и его крупных сосудов, который применяется для оценки структурно-функциональных изменений ССС, в том числе для выявления диабетической кардиомиопатии. Эхо-КГ широко используется в диагностике ХСН, верификации ИБС, гипертонической болезни и других ССЗ [32]. Помимо стандартных структурно-функциональных показателей Эхо-КГ, особо актуальна оценка толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), как предиктора кардиоваскулярных событий [33]. При этом оценка толщины ЭЖТ у лиц без ожирения затруднена, ввиду небольшой толщины ЭЖТ и сложности визуализации. При использовании Эхо-КГ толщина ЭЖТ измеряется в конце систолы и представляет собой расстояние между висцеральным листком перикарда и эпикардальной поверхностью. Визуально ЭЖТ представлена в неомогенно гипоэхогенном пространстве впереди стенки правого желудочка. По данным одного из крупных исследований, среднее значение толщины ЭЖТ по данным Эхо-КГ составляет не более 0,7 см у мужчин и не более 0,65 см у женщин [34]. В другом исследовании верхней пороговой границей ЭЖТ обозначено 7 мм для мужчин и женщин [35]. Увеличение толщины ЭЖТ в динамике является потенциальным маркером сердечно-сосудистого риска даже в отсутствие ожирения. Интересно, что по данным одного из исследований, у больных СД1 (средний возраст 52 года) выявлены более высокие показатели толщины ЭЖТ по данным Эхо-КГ в сравнении с лицами без СД1 [36].

Эхо-КГ является «золотым стандартом» для определения состояний, приводящих к ХСН, таких как систолическая и диастолическая дисфункция. При ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) редко присутствуют клинические проявления, так как геометрия сердечной мышцы для удовлетворительной «насосной функции» меняется в сторону развития гипертрофии миокарда. Это так называемая бессимптомная фаза ХСН. У больных СД до 45 лет, вероятность развития ХСН с сохраненной ФВЛЖ на 60% выше, чем у лиц без СД [37]. Ранее было показано, что у молодых пациентов с СД1 (возраст от 18 до 35 лет) без ССЗ развивается снижение конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка на 9,7% и 8,5% соответственно, увеличение индекса относительной толщины стенки левого желудочка – на 13,1% в сравнении с лицами без СД1, т. е. развивается ДД миокарда. Впоследствии был проведен анализ особенностей геометрии левого желудочка сердца. У 4% больных СД1 верифицирована концентрическая гипертрофия миокарда, у 8% – более неблагоприятная в отношении скорости появления клинических проявлений ХСН – эксцентрическая гипертрофия миокарда. Следует отметить, что у всех больных с нарушенной геометрией сердца стаж СД1 превышал 5 лет [38]. При этом одним из критериев включения в исследование являлся стаж СД1 более 3-х лет, и средняя длительность СД1 составила около 10 лет. В этом исследовании не представлены данные о состоянии компенсации углеводного обмена, но одним из критериев исключения были острые осложнения СД.

Геометрия сердца при СД меняется под влиянием многих факторов: гиперсимпатикотонии, длительной гипергликемии, что приводит к снижению эффективности КРС, возникновению «кислородного долга» и к эндотелиальной дисфункции [39]. Так же ускоряются процессы апоптоза кардиомиоцитов, что в дальнейшем приводит к увеличению фиброзной ткани в миокарде [40]. Структурные нарушения геометрии сердца при СД1 сопровождаются функциональным ухудшением состояния миокарда [41]. У молодых больных СД1 в сравнении со сверстниками без СД1 нарушена релаксация миофибрилл,

приводящая к «жесткости миокарда» [42]. Известно, что уже в детском возрасте выявляются Эхо-КГ-признаки незначительной дисфункции ПЖ и ЛЖ [43].

Свой вклад в развитие ремоделирования миокарда у больных СД вносит и ДД левого желудочка, которая занимает центральное место в патофизиологии развития ХСН с сохраненной ФВЛЖ [44]. ДД – это нарушение расслабления левого желудочка (ЛЖ), снижение его растяжимости и неспособность к полноценному наполнению в диастолу. Развитие ДД сопряжено с начальными структурно-функциональными изменениями миокарда, которые усугубляет гипергликемия и гипогликемия [45]. Данные изменения включают в себя: нарушение внутриклеточного обмена, снижение содержания оксида азота, дисфункцию эндотелия и развитие интерстициального фиброза. Медико-социальная значимость ДД обусловлена ее широким распространением. В крупном международном исследовании Euro Heart Survey (в которое вошли 14 стран Европы, в том числе РФ) было продемонстрировано, что среди больных с ХСН с сохраненной ФВЛЖ у большинства исходно определялась ДД [46]. Также сообщалось, что увеличение толщины ЭЖТ по данным Эхо-КГ является предиктором ДД у лиц без значимого поражения коронарных артерий [47]. В развитии ДД также принимают участие профибротические факторы. В одном из исследований получена положительная корреляция толщины ЭЖТ с маркерами фиброза миокарда (матриксная металлопротеиназа-9, трансформирующий фактора роста $\beta 1$) [48].

Увеличение толщины ЭЖТ также может существенно влиять на сердечно-сосудистый прогноз. Толщина ЭЖТ коррелирует с высокими концентрациями натрийуретического пептида у больных ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Увеличение толщины ЭЖТ ведет к нарушению обмена жирных кислот, липотоксичности, усилению провоспалительных процессов (в том числе за счет дисбаланса адипокинов) и механически приводит к расширению желудочков, что пагубно влияет на состояние миокарда и в совокупности вызывает выброс натрийуретического пептида (рисунок 1) [49]. Следовательно, оценка толщины и

объема ЭЖТ может быть предложена в качестве дополнительного маркера наличия ХСН.

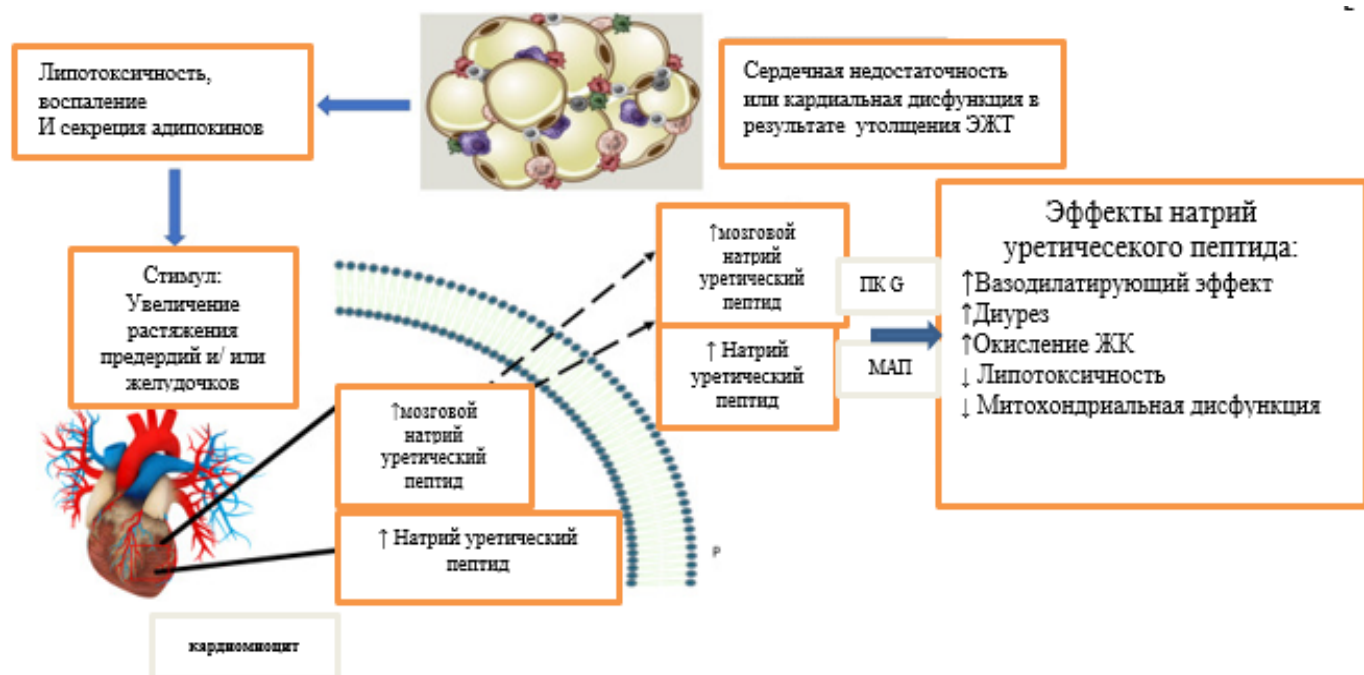


Рисунок 1. (адаптирован из “A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure.” Heart failure reviews vol. 27,2 (2022) PK G – протеинкиназа G; MAP- митоген-активируемая протеинкиназа).

Как указано выше, у пациентов без ожирения при Эхо-КГ ЭЖТ верифицируется хуже, чем при проведении МРТ сердца, следовательно предпочтительным методом оценки количественных показателей ЭЖТ у пациентов без ожирения может стать МРТ сердца. Взаимосвязи показателей структур сердца по МРТ и Эхо-КГ, позволяют выявить пациентов, которым показано более расширенное кардиологическое обследование. В одном из крупных исследований с участием более 4 тыс. пациентов выявлена положительная связь Эхо-КГ - признаков ДД левого желудочка с увеличением объема ЭЖТ по данным МРТ сердца [50]. Именно возникновение ДД у пациентов с СД1, как правило

является первым проявлением ХСН, течение которой усугубляют высокие показатели толщины ЭЖТ.

Проведение Эхо-КГ при СД1 имеет высокую прогностическую ценность для выявления начальных структурно-функциональных изменений сердца, что наиболее важно для группы молодых, трудоспособных пациентов с СД1 без ССЗ.

1.4 Адипокины ЭЖТ и оценка рисков ССЗ при СД1

Адипокины – это биологически активные молекулы гормоны секретируемые адипоцитами (разновидность цитокинов). [51] Адипокины, вырабатываемые адипоцитами ЭЖТ и периваскулярной жировой тканью, в связи с анатомической близостью и общим кровоснабжением с миокардом оказывают не только эндокринное, но и паракринное влияние на кардиомиоциты [52]. Согласно классификации Oh K.J. et al. (2016), адипокины делятся на воспалительные (лептин, висфатин, резистин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6), противовоспалительные (адипонектин, фактор роста фибробластов-21) и другие субстанции (иризин, фетуин-А) [53].

Адипонектин - белок из 244 аминокислот, циркулирующий в крови в виде различных изоформ, взаимодействующий с рецепторами AdipoR1 (преимущественно в скелетных мышцах) и AdipoR2 (преимущественно в гепатоцитах). Благодаря влиянию на данные рецепторы адипонектин подавляет глюконеогенез и усиливает гликогенолиз в печени, ускоряя окисление жирных кислот (ЖК) в митохондриях [54]. Аутокринная активность адипонектина стимулирует дифференцировку адипоцитов, что повышает содержание липидов в адипоцитах и приводит к усилению транспорта глюкозы в клетки [55]. Противовоспалительная активность адипонектина проявляется путем снижения секреции фактора некроза опухоли α , ингибирования связывания моноцитов с эндотелием и снижения пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) [56]. Дисбаланс адипокинового профиля – это нарушение равновесия между вырабатываемыми провоспалительными и противовоспалительными

адипокинами. Подобный дисбаланс наблюдается при ИБС: происходит увеличение уровня провоспалительных цитокинов, возникает лейкоцитарная инфильтрация ЭЖТ и избыточная активация макрофагов ЭЖТ [57]. Ранее было выявлено, что в адипоцитах ЭЖТ у больных с ИБС концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α и интерлейкин-1) выше, а противовоспалительных (адипонектина, трансформирующего фактора роста бета) - ниже, чем в адипоцитах подкожножировой клетчатки [58]. Большинство исследований уровней адипокинов проводилось среди групп пациентов с СД2 и/или ожирением. Крайне малое число исследований в настоящее время описывает состояние адипокинового профиля при СД1 и в отсутствии ожирения, что обуславливает необходимость дополнительного изучения адипокинов среди больных с СД1. При этом уже существуют подтверждения, что снижение уровня адипонектина характерно для больных СД2 без ожирения и более низкие уровни адипонектина ассоциированы с увеличением стажа СД2 [59]. В дополнение необходимо отметить, что уровень экспрессии адипонектина снижается при увеличении объема ЭЖТ [60].

Другой класс адипокинов – провоспалительные адипокины (резистин и висфатин) усиливают каскад воспалительных реакций, ускоряют пролиферацию ГМК, дестабилизируют атероматозные бляшки и ускоряют процесс формирования фиброза [61]. Провоспалительные адипокины ЭЖТ изменяют структуру миокарда, усиливают пред- и постнагрузку на миокард, в результате чего развивается ДД. Избыточное накопление эпикардального жира прямо пропорционально увеличению секреции провоспалительных цитокинов и может привести к развитию жировой миокардиодистрофии [62], что подтверждает значимость контроля количественных показателей ЭЖТ и адипокинового профиля.

Резистин – низкомолекулярный белок в основном синтезируется макрофагами и адипоцитами [63]. Провоспалительные свойства резистина обусловлены активацией секреции фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-6, интерлейкина-12 и моноцитарного хемотаксического протеина-1

[64]. Резистин снижает поглощение глюкозы скелетными мышцами, усиливает инсулинорезистентность и способен усугублять течение ССЗ, в частности ИБС [65]. При исследовании на крысах было доказано влияние резистина на замедление гликогенеза в гепатоцитах [66]. Подтверждена прямая корреляция уровня резистина с массой жировой ткани и влияние резистина на развитие эндотелиальной дисфункции [67]. В одном из пилотных исследований установили положительную связь уровня резистина с субклинической систолической и диастолической дисфункцией миокарда у детей (средний возраст 9 лет) с СД1, а также наличие более высоких уровней резистина у детей с СД1 в сравнении с детьми без СД1 [68].

Висфатин – пре-В клеточный колониестимулирующий фактор, он усиливает секрецию цитокинов при ряде воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, язвенный колит, сепсис) [69]. Наиболее активно висфатин экспрессируется висцеральной жировой тканью и сосудисто-стромальной фракцией жировой ткани [70]. Высокие уровни висфатина в плазме крови выявляются у больных с ожирением [71]. При этом его уровень снижается после бандажирования желудка [72], гастропластики [73] и при увеличении физической активности [74]. Ранее в исследованиях повышение уровня висфатина считалось неблагоприятным предиктором в отношении сердечно-сосудистого прогноза [75]. Но в последние годы исследования демонстрируют факт, что висфатин способен уменьшать эндотелиальную дисфункцию, стимулируя выработку вазодилататора – монооксида азота [76]. Этот механизм принципиально важен для пациентов с СД1, так как снижение «коронарного резерва» за счет уменьшения активности монооксида азота характерно для СД. В последних исследованиях показано, что неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (высокий уровень HbA1c) ассоциирована с более низкими уровнями висфатина [77] и, следовательно, со снижением его кардиопротективного действия. В условиях острой гипергликемии (искусственно индуцированной) при СД1 также выявляется снижение уровня висфатина [78].

Адипокины формируют основу взаимодействия эндокринной и кардиоваскулярной системы. Определение адипокинового профиля у больных СД1 целесообразно для выявления групп высокого риска развития ССЗ на доклиническом этапе. Восстановление баланса между провоспалительными и противовоспалительными адипокинами вероятно является перспективным направлением для превентивной терапии ССЗ.

1.5 Биоимпедансометрия и оценка рисков ССЗ при СД1

Композиционный состав (КС) тела по общепринятой классификации подразделяется на пять уровней: атомный, молекулярный, клеточный, тканевый и органнй. В состав тела входят: жировая ткань, мышечная ткань, висцеральные органы и костная система. Компоненты жировой ткани напрямую связаны с показателями здоровья человека, например увеличение количества висцеральной жировой ткани увеличивает инсулинорезистентность и влияет на развитие метаболического синдрома [79]. Исследование КС активно проводится не только в спортивной медицине, но и в фармакологии, при изучении распределения лекарственных препаратов в тканях. Исследования, проведенные с оценкой КС, обладают большей достоверностью, поскольку позволяют получить сопоставимость групп не только по стандартным антропометрическим показателям, но и по качественному составу тела.

Методы оценки КС тела подразделяют на антропометрические (оценка индекса массы тела, окружность талии, калиперометрия) и физические (инфракрасное отражение, гидроденситометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансометрия). Ранее «золотым стандартом» для оценки КС тела являлась гидроденситометрия, но из-за неудобства применения данного метода (необходимость погружения пациента в воду) он используется крайне редко. Фаворитом в настоящее время является биоимпедансометрия. Простота применения метода, доступное и портативное

оборудование и малый перечень противопоказаний к использованию обуславливает популярность данного метода [80].

Биоимпедансометрия – это контактный метод измерения электрической проводимости тканей для проведения определения биологических параметров организма. В ходе биоимпедансометрии проводится оценка индекса массы тела (ИМТ), уровня основного метаболизма, количество жировой и мышечной ткани, их распределение, общее количество жидкости и минералов в организме [81]. Метод биоимпедансометрии активно используется в эндокринологии, диетологии, кардиологии, фармакологии, при реабилитации и у пациентов на диализе.

Биоимпедансометрия получила широко применение в эндокринологии. Большинство эндокринных заболеваний проявляются метаболическими нарушениями, возможность определения количественного тканевого состава тела, распределение тканей и состояния водного обмена дает ряд преимуществ. Скелетные мышцы и жировая ткань играют ключевую роль в регуляции чувствительности к инсулину и гомеостазе глюкозы, следовательно контроль их соотношения будет одним из главных факторов для контроля СД или улучшения компенсации углеводного обмена [82].

Снижение количества мышечной ткани и увеличение жировой ткани связаны с повышением сердечно-сосудистого риска. В исследовании, включавшем 3366 пациентов возрастом старше 65 лет, было показано, что саркопеническое ожирение увеличивает риски развития ХСН [83]. Фазовый угол тела – расчетный параметр, отражающий состояние клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ. Высокие значения показателя фазового угла тела (более 5 процинтелей) ассоциированы с низким риском развития ССЗ [84].

Ускоренное снижение количества мышечной ткани и ее функциональной способности (саркопения), которая присуща пациентам с СД, способствует ухудшению компенсации СД [85]. Помимо этого, саркопения часто сопровождается увеличением массы жировой ткани (саркопеническое ожирение),

что, в свою очередь, влияет на качество жизни пациентов – увеличиваются риски падений и госпитализаций [86]. У больных с СД1 при увеличении количества жировой ткани по данным биоимпедансометрии чаще встречается кардиальная автономная нейропатия (КАН), чем у больных с нормальными значениями количества жировой ткани [87]. Помимо этого, увеличение количества жировой ткани также влияет на чувствительность пациентов с СД1 к инсулинотерапии [88]. В отличие от больных с СД2, больные СД1 могут не существенно различаться по составу тела в сравнении со здоровыми лицами. По данным одного из исследований, среди 104 детей с СД1 и 313 детей без СД1 при биоимпедансометрии не было выявлено существенных различий в качественном составе тела [89]. В подобном исследовании, но уже среди взрослых пациентов (n=62) с СД1 (средний возраст 38 ± 14 лет, ИМТ $24,9 \pm 4,7$ кг/м²) со средним стажем заболевания 21 ± 14 лет у 8% была выявлена саркопения, которая была напрямую связана с более высокими показателями HbA_{1c} у пациентов с СД1 [90]. Вероятно, для возникновения изменений в композиционном составе тела при СД1 требуется определенная длительность заболевания и неудовлетворительная компенсация углеводного обмена. Именно поэтому данный метод обследования у молодых пациентов с СД1 может быть важен для выделения и контроля групп пациентов с повышенным риском развития ССЗ.

1.6 МикроРНК и оценка рисков ССЗ при СД1

МиРНК представляют собой малые некодирующие РНК, состоящие из 18-25 нуклеотидов. МиРНК задействованы во многих биологических процессах, как регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. В настоящее время обнаружено более двух тысяч миРНК отвечающих за регуляцию $\frac{1}{3}$ генома человека [91]. Их определение возможно не только внутриклеточно, но и в различных биологических жидкостях (кровь, слюна, моча). МиРНК биологических жидкостей обладает устойчивостью к деградации за счет преобладания

транспортных форм миРНК с липосомами, экзосомами и белками-репрессорами. [92] Высокая специфичность, возможность определения в биологических жидкостях, устойчивость к деградации обуславливают интерес к циркулирующим миРНК, как к ранним биомаркерам многих патологий.

Для количественного определения миРНК эталонным методом является ПЦР в реальном времени (qRT-PCR) [93]. Преимущество использования данного метода заключается в высокой чувствительности, широком диапазоне измерений и специфичности. Определение уровня экспрессии миРНК дает представление о состоянии и функциональной активности специфичных клеток и может быть использовано для принятия терапевтических решений. При этом на преаналитическом этапе выделения миРНК может возникнуть ряд сложностей: выбор типа образца, метод получения, условия хранения, наличие в образцах множества другого генетического материала, отсутствие стандартов интерпретации результатов [94]. В связи с чем насущным вопросом является принятие консенсуса о стандартизации результатов исследования миРНК.

В клинической практике довольно затруднительно определение внутриклеточных миРНК, в особенности при оценке состояния ССС. В этой связи набирает актуальность исследование миРНК в периферической крови – циркулирующих миРНК. Как показали многочисленные исследования, большее количество миРНК содержится в сыворотке, в качестве антикоагулянта рекомендовано выбирать этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) ввиду отсутствия влияния ЭДТА на реакции в qRT-PCR [95]. При соблюдении условий заморозки и хранения миРНК сохраняются в образцах 4-12 месяцев [96], в случае хранения более года многие из циркулирующих миРНК подвергаются распаду. Существуют кардиоспецифические миРНК, позволяющие определить как уже возникшую патологию ССС, так и предрасположенность к ССЗ. В отношении превентивной медицины стоит обратить внимание на кардиопротекторные миРНК и миРНК, ускоряющие развитие сердечно-сосудистой патологии. При анализе исследований установлено, что в патогенезе развития и прогрессии ССЗ у больных

с СД1 принимают участие циркулирующие miR-126-5p и miR-21-5p [92]. В литературе крайне ограничены данные по специфическим миРНК секретируемым ЭЖТ по причине сложности получения материала (при плановых операциях на сердце или посмертно), данные же по миРНК ЭЖТ у молодых пациентов с СД1 без ССЗ вовсе отсутствуют.

MiR-126-5p играет роль кардиопротекторной миРНК. Данная миРНК проявляет антиатерогенные свойства: замедляет развитие атероматозных бляшек [97], ускоряет восстановление эндотелия [98] и снижает эндотелиальную дисфункцию [99]. Оценка уровня циркулирующей miR-126-5p, по данным ряда исследований, является потенциальным маркером тяжести ИБС у больных со стабильной стенокардией [100]. Необходимо отметить, что снижение уровня экспрессии miR-126-5p наблюдается в группе пациентов с внезапной сердечной смертью, вызванной ИБС, что подтверждает ценность данной миРНК в оценке сердечно-сосудистого риска [101]. Помимо влияния на атерогенез / течение ИБС - циркулирующая miR-126-5p замедляет развитие дилатационной кардиомиопатии, восстанавливая процесс аутофагии [102]. Данный маркер может быть полезен для оценки раннего ремоделирования миокарда.

Ценность миРНК обусловлена возможностью воздействия на уровень их экспрессии с целью предупреждения развития заболеваний. Пилотное исследование на грызунах с индуцированным диабетом показало, что уровень экспрессии miR-126-5p снижен и напрямую ассоциирован с ХСН и сохраненной ФВЛЖ [103]. Есть исследования, в которых для больных СД1 без ССЗ предложена терапия Pro-miR-126-5p в качестве превентивного снижения воспалительных реакций и, следовательно, риска сердечно-сосудистых осложнений при СД1, что может лечь в основу целевой таргетной терапии у таких пациентов [104]. Кроме диагностической пользы, miR-126-5p изучается в рамках таргетной терапии при ИМ, оказывая протективное действие на кардиомиоциты в условиях острой гипоксии [105].

В то же время влияние циркулирующей miR-21-5p на ССС неоднозначно. По данным ряда исследований, она может выступать в качестве маркера неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза, влияя на развитие гипертрофии миокарда [106], сердечной недостаточности [11], а также ассоциирована с тяжестью течения ИБС [107]. MiR-21-5p регулирует в фибробластах внутриклеточный сигнальный путь ERK-MAP (extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase), что влияет на секрецию факторов роста и активность фибробластов, контролируя степень гипертрофии сердца и интерстициального фиброза [108].

Высокие уровни miR-21-5p ассоциированы с диффузным фиброзом миокарда (при оценке МРТ сердца с T1-картированием) в группе больных с гипертрофической кардиомиопатией [109]. Но у данной miРНК есть и кардиопротективное действие. У больных с ИМ наблюдается miR-21-5p опосредованное усиление ангиогенеза и, следовательно, протекция кардиомиоцитов в условиях гипоксии [110]. Еще одно исследование также подтвердило кардиопротекторную роль miR-21-5p при ИМ: при усилении ее экспрессии отмечено снижение апоптоза кардиомиоцитов [111]. Учитывая разнонаправленность данных о роли miR-21-5p, необходимы более обширные исследования для определения роли данной miРНК в патогенезе ССЗ.

Актуальность определения miРНК не вызывает сомнений, поскольку изменения экспрессии клеточных белков начинаются задолго до развития патологических изменений в ССС. В настоящее время продолжается поиск новых miРНК участвующих в развитии кардиоваскулярной патологии при СД1, что, возможно, улучшит не только методы диагностики, но в будущем станет основой для применения таргетной терапии.

1.7 МРТ сердца с T1-картированием и оценка рисков ССЗ при СД1

Один из наиболее информативных и объективных методов оценки ССС – визуализация структур и функций миокарда в реальном отрезке времени путем проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) [112]. Метод МРТ появился еще в 1973 году, первые аппараты стали доступны в 1973-74 годах. Изначально МРТ использовали для получения изображений органов грудной клетки [113]. Этот метод стал приоритетным при оценке мягких тканей и структуры внутренних органов, в особенности сердца. МРТ сердца дает представление не только об анатомических, но и о функциональных показателях сердца. Уровень детализации анатомической структуры при МРТ сердца выше, чем при Эхо-КГ. При выполнении данного исследования на высокопольном аппарате (1,5 тесла и более) получают более 1000 снимков зоны средостения с шагом всего 0,8 мм. Следовательно, специалист может детально оценить состояния структуры сердца, прилежащих сосудов, ЭЖТ и перикардиальной жировой ткани, а также построить трехмерные изображения сердца, что во многом является определяющим при выборе тактики лечения [114]. МРТ сердца показало себя как более достоверный метод и для определения объема и толщины ЭЖТ [115].

Уникальным аспектом МРТ сердца является возможность оценки чувствительности мягких тканей к контрастному усилению и скорость выведения контраста, что отражает структурное и функциональное состояние ССС [116]. Ранее считалось достаточным применение лишь T-1 взвешенных изображений, которые помогают выявить очаговую патологию (фиброз после ИМ, жировую инфильтрацию миокарда) [117]. Дополнительные преимущества МРТ сердца появились при внедрении методики T1-картирования, которое позволяет произвести оценку морфологических изменений миокарда и перикардиальных тканей [118]. Методика T1-картирования основана на измерении времени T1-релаксации посредством определенных импульсных последовательностей. В дальнейшем полученные данные служат основой для построения пиксельной карты, которая отображает изменения в ССС. Время T1-релаксации уменьшается

при накоплении жировой ткани и увеличивается при интерстициальном отеке (например, вследствие инфаркта миокарда) [119]. В настоящее время МРТ сердца с T1-картированием также активно применяется как маркер риска развития внезапной сердечной смерти у больных с аритмиями [120]. Учитывая преимущества данного метода в сравнении с Эхо-КГ, необходимо рассмотреть возможность более активного использования МРТ у молодых пациентов с СД1 для оценки рисков развития ССЗ.

В современных условиях для оценки предрасположенности к развитию структурной патологии сердца при наличии еще функциональных патологических изменений в миокарде и даже в их отсутствии наиболее ценным является проведение МРТ сердца с T1-картированием. МРТ сердца с T1-картированием позволяет: построить карту сердца с T1-цветовым картированием, оценить наличие диффузного фиброза миокарда, характеризующегося непропорциональным накоплением коллагена в сердце – данный фактор влияет на развитие ДД, ХСН и внезапной сердечной смерти [121]. Крайне важным показателем, доступным в ходе МРТ сердца с T1-картированием, является внеклеточный объем матрикса миокарда (extracellular volume – ECV). ECV отражает объемную долю ткани сердца, не занятую клетками, в том числе показывая состояние внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс сердца (ВМС) – представляет собой соединительную ткань, обеспечивающую механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ. ВМС составляют протеины (эластин, фибронектин, ламинин и коллагены I и III типа), которые в зависимости от строения и структурной локализации выполняют разные функции. Снижение ECV может быть связано с патологическим ремоделированием миокарда [122]. Измерение объема внеклеточного матрикса доступно только при использовании МРТ сердца с T1-картированием. Помимо этого, в ходе проведения МРТ сердца с T1-картированием у молодых больных СД1 можно выявить признаки интерстициального фиброза, определяемые как повышение ECV и нативного T1-миокарда. Данные показатели могут быть полезны для выявления ранних стадий диабетической кардиомиопатии [123].

В когорте больных СД1 одна треть смертей связана с сердечной сосудистыми событиями [124]. МРТ сердца способна обнаружить ДД на этапе, когда рутинная Эхо-КГ ее еще не определяет. Помимо оценки ДД, МРТ сердца является более чувствительным методом для оценки жизнеспособности миокарда. В соответствии с данными недавнего исследования МРТ сердца с T1-картированием показало более достоверные результаты при определении сегментов с нарушением локальной сократимости, в сравнении с Эхо-КГ пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Глубина накопления контрастного вещества по данным МРТ сердца коррелирует с видом нарушения локальной сократимости миокарда (акинез или гипокинез), что дает возможность определить дальнейшую тактику лечения для пациентов, перенесших ИМ [125].

К сожалению, количество подобных исследований крайне небольшое и проведено на небольших группах, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения новых возможностей МРТ сердца у пациентов с СД1.

1.8 Резюме

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует, что, согласно отечественным и зарубежным Рекомендациям, обследование ССС у молодых пациентов проводится только при наличии жалоб либо при длительном течении СД1. В этом случае начальные патологические изменения в сердце, возможно, уже возникли. Среди современных и информативных методов оценки состояния сердца на доклиническом этапе стоит выделить определение уровня циркулирующих миРНК, эргоспирометрию и проведение МРТ сердца с T1-картированием. Ранее выявление кардиоваскулярной патологии у молодых «здоровых» пациентов с СД1 прежде всего направлено на предотвращение ухудшения качества их жизни. А своевременное выявление группы высокого риска по развитию ССЗ станет современным этапом превентивной терапии.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Основная группа (пациенты с СД1), критерии включения:

1. Мужской или женский пол;
2. Возраст пациентов от 18 лет и до 40 лет включительно на момент исследования;
3. Длительность СД1 от 1 года и до 15 лет;
4. ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²;
5. Диагноз СД1 (МКБ-10: E10), был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями по сахарному диабету 1 типа.

Группа сравнения, критерии включения:

1. Мужской или женский пол;
2. Возраст участников от 18 лет и до 40 лет включительно на момент исследования;
3. Отсутствие СД1 и других нарушений углеводного обмена;
4. ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м².

Критерии исключения для основной группы:

1. Отказ от участия в исследовании;
2. Наличие сенсо-моторной или автономной диабетической нейропатии;
3. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
4. Наличие синдрома диабетической стопы;
5. Диабетическая ретинопатия (препролиферативной и пролиферативной стадии);
6. Наличие ИБС, артериальной гипертензии любой степени и/или ХСН; нарушения ритма сердца и другие ССЗ; инсульт; транзиторная ишемическая атака;
7. Клаустрофобия;
8. Злоупотребление алкоголем; печеночная недостаточность;

9. Беременность и период грудного вскармливания;
10. Нарушение функции щитовидной железы;
11. Аллергическая реакция на гадобутрол, калкобутрол натрия, трометамол, хлористоводородную кислоту;
12. Ферромагнитные объекты в теле;
13. Психические заболевания;
14. Онкологические заболевания.

Критерии исключения для группы сравнения:

1. Отказ от участия в исследовании;
2. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
3. Наличие ИБС, артериальной гипертензии любой степени и/или ХСН; нарушения ритма сердца и другие ССЗ; инсульт; транзиторная ишемическая атака;
4. Клаустрофобия;
5. Злоупотребление алкоголем; печеночная недостаточность;
6. Беременность и период грудного вскармливания;
7. Нарушение функции щитовидной железы;
8. Аллергическая реакция на гадобутрол, калкобутрол натрия, трометамол, хлористоводородную кислоту;
9. Ферромагнитные объекты в теле;
10. Психические заболевания;
11. Онкологические заболевания.

Основная группа, источник случаев: Пациенты, с СД1 получившие стационарное лечение в отделение терапии диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. Данные по пациентам были получены при очном осмотре и из медицинской информационной системы «qMS».

Группа сравнения, источник случаев: сотрудники и родственники сотрудников ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Исследование проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России (директор - член-корр. РАН Мокрышева Н.Г) на базе Института Диабета (директор - академик РАН М.В. Шестакова) отделения терапии диабета. Набор пациентов и участников группы сравнения проводился в период с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г., способом формирования выборки обеих групп – произвольный.

Распределение пациентов и участников сравнения по группам происходило согласно критериям включения в группы. Расчет минимального количества объема групп не проводился. Дизайн исследования был сравнительным, одномоментным.

В исследование был включен 131 участник. Основная группа - 101 пациент с подтвержденным диагнозом СД1, группа сравнения - 30 лиц без СД1.

В ходе исследования среди пациентов с СД1 (n=101) проведено разделение на группы и сравнение показателей состояния ССС по следующим признакам:

- пациенты с длительностью течения СД1 от 5 и более лет (n=72) и пациенты с длительностью течения СД1 менее 5 лет (n=29)
- пациенты с целевым уровнем HbA1c (n=15) и с уровнем HbA1c выше целевого (n=86)
- некурящие пациенты (n=52) и курящие пациенты на момент исследования (n=49)

Выборка участников группы сравнения, не может считаться в достаточной степени репрезентативной, поскольку набор участников проходил из сотрудников и родственников сотрудников ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В связи с отсутствием популяционных исследований на участниках без СД1 и ССЗ, возрастом от 18 до 40 лет более подробно оценить репрезентативность выборки не представляется возможным

Выборка пациентов не может считаться в достаточной степени репрезентативной, она является смещенной, поскольку набор пациентов с СД1 без ССЗ проводился только в условиях ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

2.2 Общее клиническое исследование

Общее клиническое исследование включало в себя консультацию кардиолога: сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания, принимаемая терапия, заболевания и симптомы со стороны ССС). Дополнительно собран анамнез о курении пациентов: курящими считались пациенты, выкурившие за свою жизнь более 100 сигарет и курящие на момент исследования.

Диагностика наличия диабетической нейропатии проводилась посредством осмотра на наличие сухости кожи, атрофии мышц, деформации пальцев, оценки состояния периферической чувствительности и оценки клинических симптомов: жалоб на боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, парестезии, онемение, зябкость стоп, судороги в мышцах голени и стоп. Оценка вибрационной чувствительности осуществлялась градуированным камертоном (128 Гц), норма для пациентов 18-40 лет – 5-8 ед. Оценка температурной чувствительности осуществлялась тестером термочувствительности кожи (ТипТерм), определение тактильной чувствительности проводилось с помощью монофиламента 10 г. и оценка болевой чувствительности – с помощью неврологической иглы.

Дополнительно участникам исследования проводили ортостатическую пробу (измерение артериального давления (АД) в положении лежа, а затем спустя 3 мин после вставания), положительной считалась проба при снижении систолического артериального давления (САД) на 20 и более мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на 10 и более мм рт.ст.

2.3 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам с СД1 и группе сравнения осуществлялся забор венозной крови из кубитальной вены. Образцы крови подвергались двойному центрифугированию и заморозке при -80°C .

Рутинное лабораторное обследование включало: общий клинический анализ крови, определение липидного профиля (общего холестерина (Хс), холестерин

липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицериды), печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), общего белка, общего билирубина, гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы, креатинина. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-ЕРІ.

Показатели клинического анализа крови определяли на гематологическом анализаторе SYSMEXXN – 1000 (Япония) стандартными наборами фирмы.

Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, Abbot park, IL, USA) стандартными наборами фирмы. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле СКД-ЕРІ.

HbA1c определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad).

Была проведена оценка функции щитовидной железы. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на аппарате Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Германия).

Определение адипонектина, резистина (нг/мл), висфатина, NT-proBNP (пг/мл) в сыворотке периферической крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартных наборов фирм BioVendor и EIA-VIS-1, RayBiotech.

Измерения проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя, референсные значения приведены в прилагаемых к наборам инструкциям. Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – Никанкина Л.В.).

Референсные значения приведены в таблице 1.

Таблица 1. Референсные значения исследуемых лабораторных параметров.

Параметр	Единица измерения	Референсные значения
Гемоглобин	г/л	120-160
Холестерин	ммоль/л	3,3 – 5,2
Хс-ЛПВП	ммоль/л	1,15 – 2,60
Хс-ЛПНП	ммоль/л	1,1 – 3,0
Триглицериды	ммоль/л	0,1 – 1,7
АЛТ	ед/л	0,0 – 55,0
АСТ	ед/л	5,0 – 34,0
Белок общий	г/л	64,0 - 83,0
Билирубин общий	мкмоль/л	3,4 - 20,5
Креатинин	мкмоль/л	44, -80,0
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	%	4,0 – 6,0
Глюкоза	ммоль/л	3,1 – 6,1
ТТГ	мМЕ/л	0,25–3,5
Адипонектин	мкг/мл	18—39
Резистин	нг/мл	3,5-6,2
Висфатин	нг/мл	9,8 - 282
NT-proBNP	пг/мл	0-125

*Хс-ЛПВП -холестерин липопротеинов высокой плотности ; Хс-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспартаминотрансфераза; ТТГ - тиреотропный гормон; NT-proBNP - мозговой натрийуретический пептид.

Всем участникам исследования (n=131) были проведены: общий анализ крови, биохимический, оценка уровня адипокинов (адипонектина, резистина, висфатина), NT-proBNP и ТТГ.

Основываясь на литературных данных, 2 ассоциированных с ССЗ миРНК при СД1 были выбраны в качестве кандидатов для исследования: миРНК-126-5р и миРНК-21-5р.

МиРНК выделяли из сыворотки здоровых лиц и пациентов с СД1. Криопробирки с сывороткой размораживали с помощью роторного шейкера. Отбирали 150 мкл размороженной сыворотки, центрифугировали 12000 об/мин, 4 °С, отбирали супернатант, затем добавляли 750 мкл TRI-reagent и инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре на роторном шейкере. Добавляли 200 мкл хлороформа, интенсивно встряхивали, выдерживали 5 минут при комнатной температуре. Центрифугировали при 12 000 об/мин 15 минут, 4 °С. Отбирали водную фазу и смешивали ее с 500 мкл изопропанола и 0.5 мкл гликогена (1 мг/мл). Инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. РНК осаждали центрифугированием при 12000 об/мин в течение 10 минут, осадок промывали 80%-м этанолом, высушивали при комнатной температуре. Затем растворяли в mQ, обработанной DEPC.

Далее проводилась количественная ПЦР (кПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили в 10 мкл реакционной смеси. К препарату, содержащему 1-10 нг. миРНК, добавляли 5 пмоль специфичных праймеров (Таблица №2). Для проведения обратной транскрипции целевой микро-РНК (миРНК-126-5р и миРНК-21-5р) использовали специфические stem-loop праймеры: RT 126-5р и RT 21-5р (Таблица №2). К полученной смеси добавляли 0,5 мМ dNTP, соответствующий буфер, 5 единиц активности ингибитора

РНКаз SUPERase-In, 50 единиц активности обратной транскриптазы MultiScribe™ Reverse Transcriptase. Синтез кДНК проводили при 16 °С в течение 30 минут и при 42 °С в течение 30 минут. Затем смесь нагревали при 85 °С в течение 5 минут для инактивации ферментов. Полученную кДНК хранили при –25 °С в течение 1 недели. Количественную ПЦР проводили с препаратами кДНК, полученных с помощью обратной транскрипции микроРНК-проб. Проводили минимум три реакции для каждого независимого образца. Праймеры, используемые для ПЦР представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Используемые праймеры

Название праймера	Последовательность праймера
RT 126-5p	ACGCGAAGTGGAGACAGGTACCAACTGTACC TGGAGAGCATAGCATТАТТАСТ
RT 21-5p	TGTTGAAAGTGGAGACAGGTACCAACTGT ACCTGGAGAGCATAGTAGСТТАТС
126-5p F	ATGCTCTCCAGGTACAGTTG
126-5p R	CATTATТАСТТТТGGTAC
126-5p cDNA	CATTATТАСТТТТGGTACGCGAAGTGGAGACAG GTACCAACTGTACCTGGAGAGCATAG
21-5p F	ATGCTCTCCAGGTACAGTTG

21-5p R	TTATCAGACTGATGTT
21-5p cDNA	TAGCTTATCAGACTGATGTTGAAAGTGGAGACAG GTACCAACTGTACCTGGAGAGCATAG

Для определения концентрации ампликонов использовали интеркалирующий асимметричный цианиновый краситель SYBR Green I (SG). Для инструментальной нормализации сигнала использовали ROX. В состав реакционной смеси входили соответствующий буфер, 2,5 мМ. хлорида магния, 0,25 мМ dNTP., прямой и обратный праймеры в концентрации 5 пмоль., 1x SYBR Green I («Евроген»), 1x ROX («Евроген»), КАРА HiFi полимеразы 1 ед./мкл. кПЦР проводили в амплификаторе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System по программе, описанной в Таблице 3.

Таблица 3. Программа амплификации

Стадия	Число циклов	Температура	Время
Активация полимеразы	1	95 °C	3 мин.
Денатурация	45	95 °C	10 сек.
Отжиг праймеров, элонгация, снятие показаний		60 °C	20 сек.

Снятие показаний флуоресценции осуществлялось на стадии элонгации. Для определения количества кДНК использовали относительную стандартную кривую, построенную с использованием разведений образцов с известной концентрацией. В качестве положительного контроля использовали синтетическую кДНК для

миРНК-126-5p (126-5p cDNA) и миРНК-21-5p (21-5p cDNA) («Евроген») (Таблица №2). Специфичность ПЦР-продуктов определяли с помощью кривой плавления. Уровень экспрессии оценивался в условных единицах (у.е.), номерованных на ген домашнего хозяйства Gapdh. В связи с отсутствием общепринятых референсных значений для уровней циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p в нашем исследовании за референсные значения были приняты показатели в группе сравнения, значения указаны в Таблице 4.

Таблица 4. Референсные значения циркулирующих миРНК.

миРНК	Референсные значения, у.е.
miR-126-5p	0,0142 - 0,0288
miR-21-5p	0,1643 - 0,7176

Экспрессия циркулирующего miR-126-5p была получена во всех образцах (n=131), экспрессия miR-21-5p в 44 образцах, в 87 образцах экспрессия циркулирующей miR-21-5p не получена.

2.4. Инструментальные методы исследования

Инструментальная диагностика состояния ССС включала в себя проведение электрокардиографии (ЭКГ), Холтер-ЭКГ, Эхо-КГ, эргоспирометрии и МРТ сердца с T1-картированием.

ЭКГ выполняли на аппарате cardioline ECG200s в 12 стандартных отведениях. При ЭКГ оценивали: сердечный ритм, частоту сердечных сокращений (ЧСС), морфологию и продолжительность QRS, наличие нарушений проводимости

(атриовентрикулярной блокады, блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНППГ), блокады правой ножки пучка Гиса (БПНППГ), наличие рубцового поражения миокарда, наличие гипертрофии миокарда. (расшифровку ЭКГ проводила Кошарная Р.С. - заведующая отделением функциональной диагностики).

Всем пациентам включенным в исследование и группе сравнения выполнена трансторакальная Эхо-КГ. Исследование выполнялось на аппарате «Vividi-7» (General Electric (GE) Medical Systems, Германия) с помощью датчиков с частотой 1,7-3,5 мГц. Эхо-КГ проводила Кошарная Р.С. - заведующая отделением функциональной диагностики. Расчет показателей проводился по формулам: Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение $ММЛЖ^2 / \text{Площадь поверхности тела}^2, \text{ г/м}^2$. За нормальные значения ММЛЖ принимались 49-115 г/м^2 у мужчин и 43-95 г/м^2 у женщин. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ $115 \text{ г/м}^2 \geq$ у мужчин, $95 \text{ г/м}^2 \geq$ у женщин. (Рисунок 2).

Для определения наличия гипертрофии миокарда была рассчитана относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) по формуле $ОТС = ЗСЛЖ * 2 / КДР$. Критерии диагностики ремоделирования миокарда приведены на рисунке 2.

В рамках поиска начального проявления сердечной недостаточности – диастолической дисфункции, обеим группам пациентов проводилась оценка показателей диастолической функции левого желудочка в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике хронической сердечной недостаточности (2020 год).

Пациентам определены показатели: соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (Е/А) (интерпретация: при $Е/А \leq 0,8$, а скорость $Е \leq 50 \text{ см/сек}$ - пациент имеет незначительную диастолическую дисфункцию (I-ой степени, или замедленное расслабление)). Если соотношение $Е/А > 2$, то пациент имеет тяжёлую диастолическую дисфункцию (III-ей степени, или рестрикцию). В остальных

случаях ориентируются на смещение показателей: соотношения скорости раннего диастолического наполнения левого и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу ($E/e > 14$); индексированного объема левого предсердия ($> 34 \text{ мл/м}^2$); максимальной скорости трикуспидальной регургитации $> 2,8 \text{ м/с}$. Определение у пациента одного из вышеперечисленных критериев - означает наличие диастолической дисфункции I-ой степени, при определении 2-х критериев - у пациента умеренная диастолическая дисфункция (II-ой степени, или псевдонормализация).

ОТС левого желудочка, отн.ед	более 0,42	Концентрическое ремоделирование (КР)	Концентрическая гипертрофия (КГ)
	менее 0,42	Нормальная геометрия (НГ)	Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ)
		ж - менее 95 м - менее 115	ж - более 95 м - более 115
	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²		

Рисунок 2. Критерии оценки ремоделирования миокарда.

При оценке ремоделирования миокарда, выделяют следующие формы:

- Концентрическое ремоделирование - нормальная масса и увеличение ОТС ЛЖ.

- Концентрическая гипертрофия - рост саркомеров при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие фиброза и формирование диастолической дисфункции.
- Эксцентрическая гипертрофия - дилатация ЛЖ с развитием миокардиальной недостаточности.

Диагностика ХСН с сФВЛЖ проводилась на основании Российских клинических рекомендаций по лечению ХСН от 2020 года (симптомы ХСН, уровень NT-proBNP >125 пг/мл, ДД или гипертрофия ЛЖ/увеличение левого предсердия. Также диагностика ХСН с сФВЛЖ проводилась на основании рекомендаций Американского общества СН и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (Heart Failure Association (HFA)/European Society of Cardiology (ESC)) от 2019 г., основанными на балльном суммировании больших (2 балла) и малых (1 балл) функциональных, структурных и биомаркерных критериев. По предложенному ими диагностическому алгоритму “HFA-PEFF (Pretest assessment, Echocardiographic, Functional testing, Final aetiology). Малые критерии: уровень NT-proBNP: 125-220 пг/мл, E/e' 9-14; глобальная продольная деформация ЛЖ <16%; индекс объема ЛП 29-34 мл/м²; иММЛЖ ≥115 г/м² у мужчин и ≥95 г/м² у женщин; ОТС >0,42 или толщина стенки ЛЖ ≥12 мм. Большие критерии: Повышение уровня NT-proBNP >220 пг/мл; E/e' ≥15; СДЛА >35 мм рт.ст.; индекс объема ЛП >34 мл/м²; (иММЛЖ) ≥149 г/м² у мужчин и ≥122 г/м² у женщин при ОТС >0,42. После проведения лабораторной диагностики и ЭхоКГ и получения суммы баллов 2-4 — диагноз ХСН с сФВЛЖ считается предварительным и требует перехода к следующему диагностическому этапу. На следующем этапе рекомендуется проведение диастолического стресс-теста (стресс-ЭхоКГ) или инвазивной оценки гемодинамики. При наличии среднего отношения E/e' во время теста ≥15 добавляются 2 балла к исходному количеству. При наличии отношения E/e' ≥15 и пиковой скорости трикуспидальной

регургитации $>3,4$ м/с можно добавить 3 балла. Диагноз ХСН с сФВЛЖ устанавливается при сумме баллов от 6 до 9 баллов.

Проба с физической нагрузкой (тредмил-тест / эргоспирометрия) по протоколу В. Bruce проводилась на аппарате «Schiller Cardiovit CS-200» (Standard, Швейцария). Оценивали метаболический эквивалент, время достижения АП, время максимальной нагрузки, объем потребления кислорода при нагрузке, исходное САД и ДАД, дыхательный коэффициент, в соответствии с клиническими рекомендациями по проведению эргоспирометрии Американской ассоциации сердца от 2016г.

Суточное мониторирование ЭКГ (Холтер-ЭКГ), проводилось на аппарате «Schiller Medilog FD5 plus Schiller, Швейцария» (Standard, Швейцария). Оценивали наличие нарушений проводимости и ритма сердца, признаков ишемии миокарда и среднюю частоту сердечных сокращений, в соответствии с национальными российскими клиническими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике от 2014г.

Для оценки физиологических параметров участников исследования, пациентам с СД1 и группе сравнения проводилась биоимпедансометрия (Inbody 770). Измерялся вес, полный фазовый угол тела, тканевый состав тела: процентное содержание мышечной и жировой ткани. Также проведена оценка соотношения внутриклеточной жидкости к околоклеточной (для исключения отека). (для исключения отека).

ЭКГ, Эхо-КГ, Холтер-ЭКГ, эргоспирометрия, биоимпедансометрия проводились на базе отдела кардиологии и сосудистой хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделом – член-корр. РАН, д.м.н. Калашников В.Ю.).

МРТ сердца проводилось на томографе - GE SIGNA Pioneer, напряжение магнитного поля - 3.0 Т (Тесла), Америка. Контрастное усиление препаратом «Гадовист» из расчета 0.2 мл/кг. Перед проведением МРТ сердца с гадолинием

для получения результатов T1-картирования все пациенты подписали информированное согласие. Исследование сердца было выполнено согласно стандартной программе морфологического и функционального исследования до/после отсроченного контрастного усиления. Референсные значения приведены в таблице 5.

Таблица 5. Референсные значения параметров МРТ - сердца.

Параметр	Единица измерения	Референсные значения
Межжелудочковая перегородка	см	<1
Задняя стенка левого желудочка	см	<0,9
Конечно-диастолический размер ЛЖ*	мм	<62
Конечно-диастолический объем ЛЖ	мл	38-82
Конечно-систолический размер ЛЖ	мм	41-101
Фракция выброса	%	54-62
Конечно-диастолический объем ЛЖ индексированный	мл/м ²	73-89
Масса миокарда ЛЖ	грамм	101-137
Индекс массы миокарда ЛЖ	г/м ²	61-75
Относительная толщина стенки	отн. ед.	-
Толщина эпикардальной жировой ткани	см	<0,7
Левое предсердие (высота; ширина)	мм	(41-69; 31-51)
Правое предсердие (высота; ширина)	мм	(43-67; 36-58)

*ЛЖ - левого желудочка;

Расчет результатов картирования был осуществлен в полуавтоматическом режиме выделения миокарда, с коррекцией смещения от движения, расчет объема внеклеточного матрикса (ECV) миокарда с коррекцией результатов по значению

гематокрита в программе CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc. Calgary, Canada). Толщину эпикардального жира измеряли между висцеральным листком перикарда и эпикардальной поверхностью правого желудочка в конце систолы, за референсное значение толщины ЭЖТ принималось показание менее 0,7 см, что соответствует данным одного из крупных исследований [25]. Оценка миокардального фиброза проводилась по методике MOLLY (Modified Look-Locker inversion recovery) со съемкой левого желудочка по короткой оси на 3-х срезах до контраста и на 15 минуте после контраста. Учитывая отсутствие единых референсных значений показателя T1-картирования после контрастного усиления (T1+КУ) и так как при наличии диффузного фиброза миокарда определяется снижение показателя T1+КУ, в нашем исследовании за референсное значение этого показателя был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, который был равен 409. Исследование проводилось на базе отделения лучевой диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением – к. м. н. Тарбаева Н.В.).

2.5 Статистический анализ

В ходе анализа количественных данных рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]).

Учитывая небольшой объем выборок, и отсутствие подчинения закону нормального распределения количественных признаков, сравнение количественных данных в исследуемых группах проводили с помощью непараметрического метода с использованием критерия Манна-Уитни (Mann–Whitney U-test).

Корреляционный анализ проводили с применением метода ранговой корреляции Спирмена.

В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Сравнение проводили с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

В работе использован ROC-анализ. Были построены ROC-кривые, численный показатель площади под кривой - AUC (Area Under Curve) от 0,5, считался непригодным для диагностики при значении менее 0,5. Прогностическая ценность AUC оценивалась по градации (0,9-1,0 - отличная; 0,8-0,9 - очень хорошая; 0,7-0,8 - хорошая ; 0,6-0,7 -средняя ; 0,5-0,6 - удовлетворительная). Для определения оптимальной пороговой точки из кривой ROC использовался индекс Юдена (Youden); расчет пороговой точки проводился по показателю с наибольшей разностью (чувствительность - (1- специфичность)) и проведением параллели в таблице координат ROC-кривой. Доверительный интервал рассчитывался методом Клоппера-Пирсона.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При попарном множественном сравнении исследуемых групп применялась поправка Бонферрони (при этом в зависимости от количества сравнений, устанавливался соответствующий порог статистической значимости p). Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции. Расчет проводился с помощью программы SPSS 23.0 (IBM Corp., США).

Отношение шансов (ОШ) при анализе ассоциаций рассчитывалось как частное от деления шансов развития исхода в основной группе. Были рассчитаны операционные характеристики отрезных точек: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Операционные характеристики были найдены с помощью онлайн-калькулятора <https://statpages.info/ctab2x2.html>.

Всем участникам исследования ($n=131$) проводились: биомпедансометрия, ЭКГ, Эхо-КГ, Эргоспирометрия, суточное мониторирование ЭКГ, МРТ-сердца, забор крови на общий анализ крови, биохимический, уровень ТТГ, адипонектин, резистин, висфатин, NT-proBNP, miR-126-5p. При оценке экспрессии циркулирующей miR-21-5p в сыворотке крови участников исследования, из 131 образца циркулирующего miR-21-5p экспрессия выявлена в 44 (33,8%) образцах.

Из них - 11 образцов группы сравнения и 33 образца группы пациентов с СД1. Данная циркулирующая миРНК в физиологических условиях определяется в сыворотке крови, следовательно miR-21-5p должна иметь уровень экспрессии выше нулевого значения. Отсутствие экспрессии в 87 (66,2%) образцах, наиболее вероятно, обусловлено нестабильностью либо ранним распадом циркулирующей miR-21-5p.

Этическая экспертиза. Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №24 Заседания локального этического комитета от 24.11.2021, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Глава 3. Результаты собственного исследования

3.1 Общая характеристика пациентов с СД1 и группы сравнения

В исследование включен 131 участник. Основную группу составили: 101 пациент с СД1, в группу сравнения вошли 30 здоровых лиц (без СД1 и других нарушений углеводного обмена). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ (18,5—24,9 кг/м²). На момент включения в исследование участники обеих групп не имели заболеваний ССС и не находились под наблюдением кардиолога.

В основной группе: 73 пациента находились на базис-болюсной инсулинотерапии в режиме многократных инъекций (72,2%), 28 на базис-болюсной инсулинотерапии в режиме непрерывной подкожной инфузии (27,8%). Данные по наличию осложнений и более подробная характеристика группы с СД1 приведены в таблице 6. Среди пациентов с сенсорной нейропатией (n=34) отмечались жалобы на: парестезии 15 (44,1%), онемение у 8 (23,5%) пациентов, зябкость стоп у 7 (20,6%) пациентов, снижение температурной чувствительности у 3 (8,8%) пациентов, снижение вибрационной чувствительности до 4 ед. у 1 (2,9%) пациента.

Таблица 6. Характеристика пациентов с СД1.

Параметр	Кол-во пациентов / % от группы с СД1
Многократные инъекции инсулина	73 / (72,3%)
Непрерывная подкожная инфузия инсулина	28 / (27,7%)
НМГ/ Флеш-мониторинг	27 / (26,7%)
Самоконтроль гликемии по глюкометру	74 / (73,3%)
Дистальная сенсорная нейропатия	34 / (33,7%)
Непролиферативная ретинопатия	23 / (22,8%)
ХБПС1А1	19 / (18,8%)
ХБПС1А1 и сенсорная нейропатия	4 / (4%)

Непролиферативная ретинопатия и сенсорная нейропатия	7 / (6,9%)
HbA1c \geq 6,5 %	86 / (85,1%)
HbA1c < 6,5 %	15 / (14,8%)
CV \geq 36%	99 / (98%)
CV < 36%	2 / (2%)
Гипогликемии \geq 3 раз в неделю	17 / (16,8%)
Гипогликемии <3 раз в неделю	84 / (83,1%)
Групповое обучение	43 / (42,6%)
Индивидуальное обучение	58 / (57,4%)
Манифестация СД в возрасте 4-10 лет	21 / (20,9%)
Манифестация СД в возрасте 11-20 лет	58 / (57,4%)
Манифестация СД в возрасте 21-30 лет	13 / (12,8%)
Манифестация СД в возрасте 31-38 лет	9 / (8,9%)

* CV (*Coefficients of variation*) - коэффициент вариабельности гликемии.

Все пациенты основной группы были без тяжелых осложнений СД, у 15 (14,8%) пациентов из основной группы отмечался удовлетворительный контроль СД (HbA1c<6,5%), у 86 (85,1%) пациентов неудовлетворительный контроль СД - HbA1 \geq 6,5%, при этом среднее значение HbA1c в основной группе составило 7,8%. Проанализировать среднее значение нескольких показателей уровня гликированного гемоглобина (от 3 точек HbA1c) за последние 3-5 лет течения СД удалось у 35 пациентов, средний уровень гликированного гемоглобина среди данных пациентов составил 8,3 %. Всем пациентам с СД1 проведен расчет коэффициента вариабельности гликемии (*Coefficients of variation, CV*), CV \geq 36% (что свидетельствует о нестабильных показателях гликемии) выявлен у 99 (98%) пациентов с СД1, CV<36% выявлен у 2(2%) пациентов.

Пациенты с СД1 регулярно осуществляли самоконтроль гликемии, обладали навыками подсчета хлебных единиц. Все участники основной группы проходили групповое/индивидуальное обучение принципам управления СД. Программа

обучения включала в себя такие занятия как: «Знакомство. Исходный контроль уровня знаний о диабете. Общие сведения о сахарном диабете», «Инсулинотерапия при СД1», «Питание», «Гипогликемия», «Физические нагрузки», «Количественная оценка углеводов», «Самоконтроль гликемии. Непрерывное мониторирование глюкозы», «Технические вопросы инсулинотерапии», «Технические основы помповой инсулинотерапии», «Поздние осложнения сахарного диабета. Диабетическая ретинопатия. Диабетическая нефропатия, Диабетическая нейропатия. Правила ухода за ногами», «Психологические проблемы при СД», «Сопутствующие заболевания. Кетоацидоз. Беременность и контрацепция. Заключительный контроль уровня знаний о диабете». Для пациентов находящихся на помповой инсулинотерапии дополнительно к основной программе были включены занятия по темам: «Знакомство с инсулиновой помпой», «Базальный инсулин. Настройка и коррекция дозы», «Болюсный инсулин. Настройки и коррекция дозы. Калькулятор болюса», «Питание. Виды болюсного введения», «Инфузионные наборы», «Физическая нагрузка. Временная базальная скорость», «Острые осложнения сахарного диабета», «Различные ситуации с помпой».

В основной группе дополнительно проводился опрос по частоте гипогликемий в течение последнего месяца до включения в исследование. За гипогликемию, согласно одиннадцатому выпуску «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» было принято считать: значения глюкозы плазмы < 3.0 ммоль/л, с симптомами или без.

Все пациенты с СД1 были со стажем СД более 1 года и до 15 лет, манифестация СД1 проявлялась: кетонурия у 18 пациентов, гипергликемия (13,9-35 ммоль/л) у 36 пациентов, диабетический кетоацидоз (ДКА) у 8, ДКА с пребыванием в палате интенсивной терапии – 11 пациентов, не получено точных анамнестических данных – 28 пациентов.

Распределение участников исследования по группам представлено на рисунке 3.



Рисунок 3. Распределение участников исследования по группам.

Описательные характеристики участников представлены в таблице 7, результаты общеклинического обследования в таблице 8.

Дополнительно участникам исследования проводили ортостатическую пробу (измерение АД в положении лежа, а затем спустя 3 мин после вставания), положительной считалась проба при снижении систолического артериального давления на 20 и более мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления на 10 и более мм рт.ст., у всех участников исследования отрицательный результат ортостатической пробы. Оценка ЧСС в покое и вариабельности сердечного ритма проводилась посредством холтер-ЭКГ.

Таблица 7. Сравнительный анализ пациентов с СД1 и группы сравнения.

Характеристика	Группа СД1, n=101 Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30 Me [Q1; Q3]	p ^{1, 2}
Возраст, лет	27 [23; 32]	27 [24; 32]	0,974 ¹
ИМТ, кг/м ²	21,7 [20,2; 23,8]	21,2 [19,9; 22,6]	0,171 ¹
пол (мужчины/ женщины)	50/51	13/17	0,084 ²
Жировая ткань (%)	21,1 [16,7; 27,8]	21,0 [16,5; 23,4]	0,336 ¹
Мышечная ткань (%)	40,0 [35,0; 45,7]	42,8 [38,0; 44,8]	0,535 ¹
Длительность СД (года)	7 [4 ; 11]	-	-
Курящие участники (да/нет)	49/52	12/18	0,532 ²

* Критерий Манна-Уитни - p¹ ; двусторонний точный критерий Фишера - p² с поправкой Бонферрони (p=0,05/39=0,0013)

Следовательно, исследуемая группа и группа сравнения были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам.

Таблица 8. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по данным общеклинического обследования.

Показатель	Группа СД1, n=101 Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30 Me [Q1; Q3]	p*
Гемоглобин, г/л	142 [129 ; 153]	132 [119 ; 146]	0,005
Хс-ЛПНП, ммоль/л	2,90 [2,47; 3,64]	2,68 [2,10; 2,82]	0,016
АСТ, Ед/л	17 [14 ; 23]	16 [13; 18]	0,519

АЛТ, Ед/л	15 [9 ; 27]	14 [11; 17]	0,125
Креатинин, мкмоль/л	76,0 [68,0 ; 85,5]	67,1 [65,2; 73,0]	0,002
НbA1c, %	7,8 [6,9; 9,1]	5,2 [5,0; 5,6]	<0,001
ТТГ, мМЕ/л	1,47 [0,97; 1,92]	1,29 [0,94; 1,75]	0,419

* *Критерий Манна-Уитни ; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/39=0,0013$); Хс-ЛПНП- холестерин липопротеинов низкой плотности, ТТГ - тиреотропный гормон; АЛТ аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартаминотрансфераза.*

Таким образом, участники различались по величине НbA1c – в группе пациентов с СД1 данный показатель был статистически значимо выше. У пациентов с СД1 также выявлена статистическая тенденция к более высокому уровню креатинина, при этом СКФ в обеих группах достоверно не различалась.

Был проведен сравнительный анализ двух групп по уровню NT-proBNP и показателям адипокинового профиля. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по уровню экспрессии адипокинов и уровню NT-proBNP.

Показатель	Группа СД1, n=101 Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30 Me [Q1; Q3]	p*
Адипонектин, мкг/мл	7,5 [6,0; 10,3]	10,0 [7,0; 12,7]	<0,001
Резистин, нг/мл	6,5 [4,7; 8,6]	4,6 [3,7; 5,7]	0,0012
Висфатин, нг/мл	75,6 [64,6; 93,5]	52,3 [41,2; 67,3]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	18,2 [10,8; 28,2]	16,8 [9,1; 21,9]	0,370

* *Критерий Манна-Уитни; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/39=0,0013$);*

NT-proBNP - мозговой натрийуретический пептид.

В результате оценки уровня циркулирующих адипокинов, у пациентов с СД1 был статистически значимо ниже уровень адипонектина и выше уровни резистина и висфатина. Повышение уровня резистина выше референсного интервала выявлено у 21 (20,7%) пациента с СД1 и 3 (10%), участников группы сравнения. Повышение уровня висфатина выявлено у 3 (2,9%) пациентов с СД, среди участников группы сравнения повышение уровня висфатина выше референсного интервала не выявлено. Снижение уровня адипонектина ниже референсного интервала выявлено у 10 (10%) пациентов с СД1, среди участников группы сравнения снижение уровня адипонектина ниже референсного интервала не выявлено.

Всем пациентам с СД1 и участникам из группы сравнения проведен забор образцов сыворотки для определения уровня экспрессии кардиоспецифических миРНК. Экспрессия циркулирующего miR-126-5p была получена во всех образцах (n=131), экспрессия miR-21-5p определялась в 44 образцах, в 87 образцах экспрессия miR-21-5p не выявлена. Полученные результаты оценки экспрессии миРНК приведены в таблице 10.

Таблица 10. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по уровню экспрессии кардиоспецифических миРНК.

миРНК	Группа СД1 Me [Q1; Q3]	Группа сравнения Me [Q1; Q3]	p*
miR-126-5p, у.е.	0,01443 [0,0073; 0,0278] n=101	0,01860 [0,0142; 0,0288] n=30	0,023
miR-21-5p, у.е.	0,57101 [0;2245; 1,4090] n=33	0,50452 [0,1643; 0,7176] n=11	0,533

* Критерий Манна-Уитни; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/39=0,0013$), у.е.- условные единицы, номированных на ген домашнего хозяйства *Gaphd*

На уровне статистической тенденции уровень miR-126-5p был ниже у пациентов с СД1.

Пациентам обеих групп (n=131) проведено инструментальное исследование. Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы проводилась с помощью эргоспирометрии. Полученные результаты приведены в таблице 11.

Таблица 11. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по данным эргоспирометрии.

Показатель	Группа СД1, n=101, Ме [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30, Ме [Q1; Q3]	p*
МЕТs, мл/мин/кг	7,4 [6,1; 8,8]	10,2 [8,9; 10,8]	<0,001
АП, мин	5,9 [5,1; 7,4]	6,8 [5,8; 8,3]	0,018
VO ₂ max, л/мин	1,8 [1,4; 2,1]	2,0 [1,6 ; 2,6]	0,044
RER max	1,28 [1,18; 1,34]	1,31 [1,20; 1,50]	0,010

* Критерий Манна-Уитни; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/39=0,0013$)

* АП – анаэробный порог, МЕТ – метаболический эквивалент, VO₂max – потребление кислорода на пике нагрузки, RER (Respiratory exchange ratio)– дыхательный коэффициент

МЕТs был статистически значимо ниже у пациентов с СД1. Максимальное потребление кислорода на пике нагрузочного теста в группе пациентов с СД1 (VO₂max, мл/мин/кг) было значимо ниже ($p=0,0001$), чем в группе сравнения. На рисунке 4 представлена эффективность работы кардиореспираторной системы по показателям максимального потребления кислорода на пике нагрузочного теста (VO₂max).

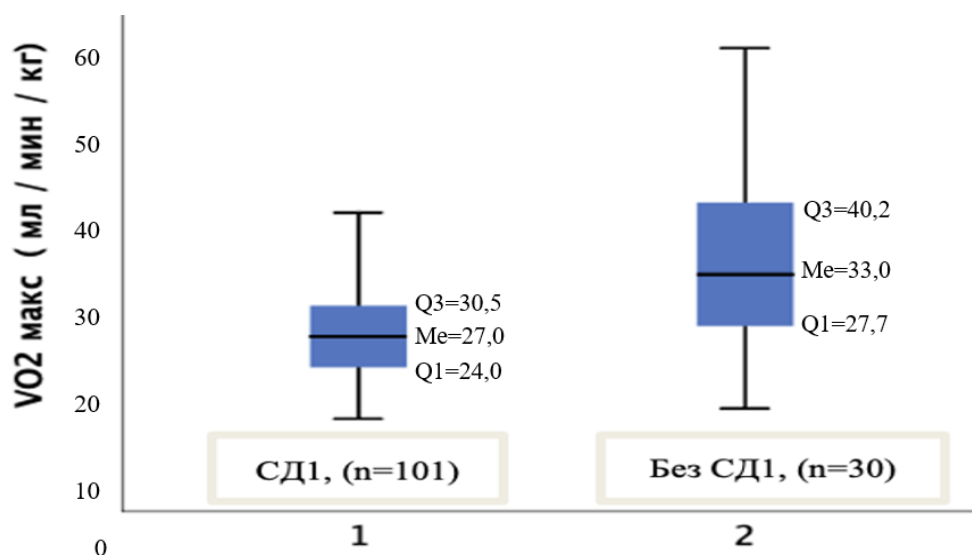


Рисунок 4. Распределение потребления кислорода на пике нагрузки (VO_{2max} , мл/мин/кг) по группам.

В рамках исключения КАН, нарушений ритма и проводимости сердца, в основной группе и группе сравнения проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ: в обеих группах нарушения ритма сердца и проводимости не выявлены, средняя ЧСС в дневные и ночные часы была в референсном интервале, вариабельность ритма была в референсном интервале, участников с тахикардией покоя (более 100 уд. в мин) не выявлено. У всех пациентов с СД1 отрицательный результат ортостатической пробы. Данных за КАН у пациентов с СД1 не получено.

По данным Эхо-КГ осуществлена оценка структурно-функционального состояния ССС участников обеих групп, результаты приведены в таблице 12.

Таблица 12. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по показателям Эхо-КГ.

Параметр	Группа СД1, n=101 Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30, Me [Q1; Q3]	p*
Индексированный объем левого предсердия	25,3 [23,4; 27,3]	26,3 [24,0; 27,9]	0,521

МЖП, см	0,82 [0,70; 0,90]	0,76 [0,62; 0,88]	0,009
КДР, см	4,6 [4,3; 4,8]	4,5 [4,37; 4,8]	0,564
ИММЛЖ, г/м ²	76,0 [68,0; 80,5]	69,0 [63,0; 72,2]	0,003
ЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 0,9]	0,7 [0,8; 0,9]	<0,001
ОТС отн.ед	0,38 [0,35; 0,40]	0,34 [0,32; 0,36]	<0,001
ФВ %	59 [57; 62]	61 [59; 63]	0,148
Е/Eaver	6 [6; 7]	6 [6; 8]	0,703

* Критерий Манна-Уитни ; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/39=0,0013$)

*МЖП-межжелудочковая перегородка, КДР - конечный диастолический размер, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ФВ - фракция выброса, (Е/Eaver - отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана).

Группы статистически значимо различались по показателям ЗСЛЖ и ОТС – в группе с СД1 данные показатели были выше. В рамках поиска начального проявления сердечной недостаточности - ДД, обеим группам пациентов, проводилась оценка показателей диастолической функции левого желудочка. Соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (Е/А), соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/е) и индексированный объем левого предсердия находились в пределах референсных значений. Данных за наличие ДД в обеих группах не получено.

Всем участникам, включенным в исследование, выполнено МРТ-сердца с T1-картированием, результаты приведены в таблице 13.

Таблица 13. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по показателям МРТ-сердца с T1- картированием.

Показатель	Группа СД1, n=101 Me [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30, Me [Q1; Q3]	p ¹ , ²
МЖП,см	0,73 [0,60; 0,81]	0,60 [0,47; 0,62]	0,0011¹
ЭЖТ,см	0,32 [0,21; 0,37]	0,25 [0,19; 0,3]	<0,001¹
ECV	47 [39; 56]	52 [42; 59]	0,077 ¹
T1 натив.	1254 [1228; 1299]	1243 [1203; 1274]	0,552 ¹
T1+КУ	499 [451; 547]	463 [421; 524]	0,469 ¹
T1+КУ<409	7/94	0/30	0,681 ²
Диффузный фиброз миокарда (да/нет)	8/93	0/30	0,197 ²

* Критерий Манна-Уитни - p¹ ; двусторонний точный критерий Фишера - p² с поправкой Бонферрони (p=0,05/39=0,0013)

**МЖП-межжелудочковая перегородка, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, extracellular volume (ECV) - внеклеточный объем миокарда, T1 натив.- картирование по T1 до контрастного усиления; T1+КУ – картирование по T1 после контрастного усиления.

Группы статистически значимо различались по показателям МЖП и ЭЖТ – в группе с СД1 данные показатели были выше. Среди обеих групп диффузный фиброз миокарда (по данным МРТ-сердца с отсроченным контрастированием) посредством визуальной оценки структуры миокарда выявлен только у 8 пациентов с СД1, что составило 7,9% из основной группы. При этом у 7 пациентов с уровнем T1+КУ менее 409, не определялось диффузное накопление (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде левого желудочка при отсроченном контрастировании.

При оценке типа манифестации СД1 у пациентов с диффузным фиброзом миокарда получены следующие данные:

- Манифестация СД1 с ДКА с наблюдением в палате интенсивной терапии – у 11 пациентов, у 2 (18,2%) из них выявлен диффузный фиброз миокарда.
- Манифестация СД1 с ДКА без необходимости наблюдения в палате интенсивной терапии наблюдалась у 8 пациентов, 1 (12,5%) из них с выявленным диффузным фиброзом миокарда.
- Манифестация СД1 с кетонурией у 18 пациентов, у 1 (5,4%) из них выявлен диффузный фиброз миокарда.
- Манифестация СД1 с гипергликемии (13,9-35 ммоль/л) наблюдалась у 36 пациентов, у 4 (11,1%) из них с выявленным диффузным фиброзом миокарда.

Необходимо отметить, что среди 8 пациентов с диффузным фиброзом миокарда у 3 (14,3%) пациентов отмечалась манифестация СД в возрасте 4-10 лет и у 5 (8,6%) отмечалась манифестация СД в возрасте 11-20 лет. Среди пациентов с СД1 с возрастом манифестации 21-30 лет и 31-38 лет не выявлено пациентов с диффузным фиброзом миокарда.

Среди пациентов с СД1 с повышением уровня резистина выше референсного интервала (n=21) у 2 (9,5%) выявлен диффузный фиброз миокарда, с повышением уровня висфатина выше референсного интервала (n=3) у 1 (33,2%) выявлен диффузный фиброз миокарда. Среди пациентов с СД1 со снижением уровня адипонектина (n=10) ниже референсного интервала у 1 пациента (10%) выявлен диффузный фиброз миокарда.

3.2 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

у молодых пациентов с СД1

Дальнейший анализ проводился среди молодых пациентов с СД1, с целью верификации факторов, влияющих на состояние ССС.

Сравнительный анализ проведен при разделении пациентов основной группы по длительности течения СД1. Сформировано 2 группы: пациенты с длительностью СД1 от 5 и более лет (n=72; 71,3%) и пациенты с длительностью СД1 менее 5 лет (n=29; 28,7%). Сравнительная оценка групп приведена в таблице 14. Включенные в исследование не различались между собой по полу, возрасту, ИМТ, содержанию жировой и мышечной ткани, уровню HbA1C.

Таблица 14. Сравнительная оценка пациентов при длительности СД1 менее 5 лет и длительности СД1 от 5 и более лет.

Характеристика	Длительность СД1 менее 5 лет, n=29 Me [Q1; Q3]	Длительность СД1 от 5 лет и более, n=72 Me [Q1; Q3]	p ^{1,2}
Возраст, лет	30 [26; 33]	26,5 [22 ; 31]	0,119 ¹
ИМТ, кг/м ²	21,4 [19,8; 24,0]	22,0 [20,6; 23,7]	0,423 ¹
пол (мужчины/ женщины)	16/13	34/38	0,384 ²
Жировая ткань (%)	21,0 [16,3; 23,4]	21,0 [16,8; 27,9]	0,532 ¹
Мышечная ткань (%)	43,1 [36,6; 46,5]	38,8 [35,0; 45,6]	0,530 ¹
HbA1c, %	7,5 [6,3; 8,8]	7,8 [7,0; 9,3]	0,535 ¹
Гипогликемии \geq 3 раз в неделю (да/нет)	7/22	10/62	0,426 ²

* Критерий Манна-Уитни - p^1 ; двусторонний точный критерий Фишера - p^2
с поправкой Бонферрони ($p=0,05/7=0,007$)

Соотношение ОТС при разделение пациентов с СД1 по длительности течения заболевания приведено на рисунке 5, значимых различий между группами не выявлено ($p=0,263$).

При оценке адипокинового профиля, уровня NT-proBNP, миРНК, структурно-функционального состояния КРС и ССС по данным Эхо-КГ и МРТ-сердца с T1 картированием - значимых отличий между группами не получено.

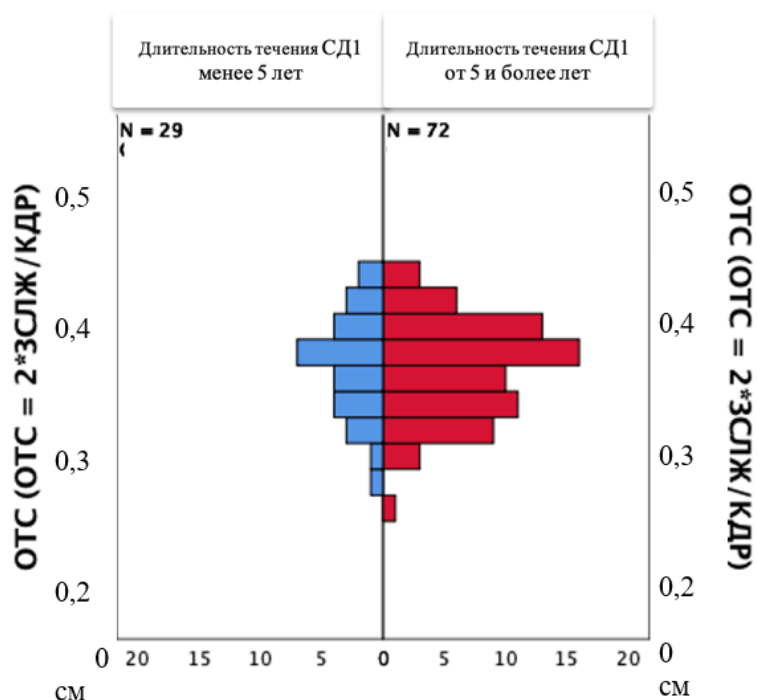


Рисунок 5. Распределение ОТС среди групп пациентов с СД1 в зависимости от длительности течения СД.

Последующий анализ проводился при разделении пациентов с СД1 по уровню компенсации углеводного обмена. Пациенты с уровнем HbA1c <6,5% (n=15) составляли 14,8% и с уровнем HbA1c \geq 6,5% (n=86) – 85,1% от группы пациентов с СД1. Сравнительная оценка групп приведена в таблице 15.

Таблица 15. Сравнительная оценка групп пациентов с СД1 в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена.

Характеристика	Пациенты с СД1 с HbA1c \geq 6,5%, n=86 Me [Q1; Q3]	Пациенты с СД1 с HbA1c <6,5%, n=15 Me [Q1; Q3]	p ^{1,2}
Возраст, лет	27 [22; 31]	30 [24; 34]	0,182 ¹
ИМТ, кг/м ²	21,8 [20,2; 23,7]	21,6 [20,0; 23,6]	0,984 ¹
пол (мужчины/ женщины)	40/46	9/5	0,079 ²
Гипогликемии \geq 3 раз в неделю и более (да/нет)	11/75	6/9	0,051 ²
VO ₂ max, мл/мин/кг	26 [23 ; 30]	28 [26 ; 36]	<u>0,030</u> ¹
ОТС отн.ед	0,38 [0,35; 0,41]	0,35 [0,32; 0,37]	<u>0,011</u> ¹
T1+КУ	468 [448; 505]	483 [461; 517]	0,089 ¹
Диффузный фиброз миокарда (да/нет)	8/78	0/15	0,601 ²

* Критерий Манна-Уитни - p¹ ; двусторонний точный критерий Фишера - p²
с поправкой Бонферрони ($p=0,05/8=0,006$)

В результате сравнения пациентов с СД1 по уровню HbA1c отмечены более низкие уровни VO₂max и большие значения ОТС на уровне статистической тенденции у пациентов с уровнем HbA1c \geq 6,5%. Интересно отметить, что наличие диффузного фиброза миокарда выявлено только у пациентов с СД1 с уровнем HbA1c \geq 6,5% на момент исследования.

В нашем исследовании среди группы пациентов с СД1 также выявлено 7 (6,9%) пациентов с T1+КУ менее 409. Но при разделении пациентов с СД1 по уровню T1+КУ (группа с T1+КУ менее 409 и группа T1+КУ \geq 409) – значимых

различий между группами по анализируемым параметрам состояния ССС, КРС, уровням адипокинов, NT-proBNP и миРНК не получено.

Мы также сравнивали группы пациентов с СД1 по типу манифестации СД (кетонурия, ДКА, ДКА с пребыванием в палате интенсивной терапии, гипергликемия), но значимых различий между группами по анализируемым параметрам состояния ССС, КРС, уровням адипокинов и миРНК не получено.

При разделении пациентов с СД1 по возрасту манифестации - значимых различий между группами по анализируемым параметрам состояния ССС, КРС, уровням адипокинов, NT-proBNP и миРНК не получено. Но необходимо отметить, что диффузный фиброз миокарда не выявлен у пациентов с СД1 с возрастом манифестации 21-30 лет и 31-38 лет. Диффузный фиброз миокарда обнаружен среди у 3 (14,3%) пациентов с манифестацией СД в возрасте 4-10 лет и у 5 (8,6%) с манифестацией СД в возрасте 11-20 лет.

В дальнейшем проведен анализ среди пациентов с СД1 при разделении на группы в зависимости от факта курения - курящие пациенты (n = 49 ; 48,5%) и группа некурящих пациентов (n = 52; 51,5%). Курящими считались пациенты, выкурившие за свою жизнь более 100 сигарет и курящие на момент исследования. Пациенты обеих групп не различались между собой по полу, возрасту, ИМТ, содержанию жировой и мышечной ткани, уровню HbA1c. Описательная характеристика групп приведена в таблице 16.

Таблица 16. Описательная характеристика курящих и некурящих пациентов с СД1.

Характеристика	Курящие пациенты с СД1, n=49 Me [Q1; Q3]	Некурящие пациенты с СД1, n=52 Me [Q1; Q3]	p ^{1, 2}
Возраст, лет	29 [25; 33]	26 [22; 31]	0,053 ¹
ИМТ, кг/м ²	22,0 [20,4; 24,0]	21,5 [20,1; 23,2]	0,301 ¹

пол (мужчины/ женщины)	32/17	18/34	0,003 ²
Жировая ткань (%)	22,4 [18,3; 28,0]	20,1 [15,6; 24,9]	0,167 ¹
Мышечная ткань (%)	38,8 [34,0; 45,4]	41,9 [36,8; 45,7]	0,195 ¹
НbA1с, %	7,7 [6,6; 9,4]	7,9 [7,0; 8,8]	0,651 ¹
Гипогликемии ≥ 3 раз в неделю и более (да/нет)	5/44	12/40	0,671 ²

* Критерий Манна-Уитни - p^1 ; двусторонний точный критерий Фишера - p^2 с поправкой Бонферрони ($p=0,05/15=0,0032$)

Сравнительная характеристика курящих и некурящих пациентов по данным общего и биохимического анализа крови представлена в таблице 17.

Таблица 17. Сравнительная оценка курящих и некурящих пациентов с СД1 по данным общеклинического обследования.

Показатель	Курящие пациенты с СД1, n=49 Me [Q1; Q3]	Некурящие пациенты с СД1, n=52, Me [Q1; Q3]	p*
Гемоглобин, г/л	143 [131; 155]	132 [124; 149]	0,006
Хс-ЛПНП, ммоль/л	2,50 [2,82; 3,68]	2,90 [2,47 ; 3,05]	0,651
Креатинин, мкмоль/л	78,0 [68,35;85,50]	75,20 [68,17; 86,45]	0,681

* Критерий Манна-Уитни ; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/15=0,0032$)

В группе курящих пациентов с СД1 выявлена статистическая тенденция к более высокому уровню гемоглобина.

Сравнительные показатели параметров Эхо-КГ в группе курящих и некурящих пациентов с СД1 приведены в таблице 18.

Таблица 18 . Сравнительная оценка курящих и некурящих пациентов с СД1 по данным Эхо-КГ.

Показатель	Курящие пациенты с СД1, n=49 Me [Q1; Q3]	Некурящие пациенты с СД1, n=52 Me [Q1; Q3]	p*
МЖП, см	0,90 [0,80; 0,90]	0,80 [0,70; 0,90]	<u>0,0034</u>
ИММЛЖ, г/м ²	77,0 [70,0; 79,5]	76,0 [65,0; 81,0]	<u>0,0213</u>
ЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	<u>0,0191</u>
ОТС, отн.ед	0,39 [0,36; 0,41]	0,37 [0,34; 0,39]	<u>0,0147</u>
ФВ, %	59 [57; 61]	60 [57; 62]	0,5255

* Критерий Манна-Уитни ; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/15=0,0032$)

Также при сравнении показателей Эхо-КГ среди курящих пациентов и некурящих выявлена статистическая тенденция к увеличению ИММЛЖ, ЗСЛЖ, ОТС и МЖП в группе курящих пациентов с СД1.

При сравнении курящих и некурящих пациентов с СД1, по данным эргоспирометрии, МРТ сердца, уровням экспрессии адипокинов, NT-proBNP, miRNK, значимых отличий не получено.

3.3 Анализ связей метаболических и структурно-функциональных параметров с состоянием ССС при СД1

В ходе исследования был проведен анализ корреляционных связей уровня HbA1c, адипокинов, miR-126-5p, показателей композиционного состава тела (процент жировой и мышечной ткани) и показателей эргоспирометрии (АП, METS, V_{O2}max) в группе пациентов с СД1 (n=101). В группе пациентов с СД1 получены

корреляционные взаимосвязи показателя компенсации углеводного обмена - HbA1c, с параметрами эргоспирометрии. Данные приведены в таблице 19.

Таблица 19. Корреляционный анализ связи HbA1c и показателей эргоспирометрии у пациентов с СД1 (метод ранговой корреляции Спирмена).

	HbA1c, n=101	
Показатель	r	p*
METS, мл/мин/кг	-0,312	<u>0,001</u>
VO ₂ max, мл/мин/кг	-0,247	0,013
* с поправкой Бонферрони ($p=0,05/9=0,0055$), $p<0,0055$ - пороговый уровень значимости		

HbA1c обладает статистически значимой умеренной отрицательной корреляцией с показателем METS. Также HbA1c обладал положительной слабой корреляцией с VO₂max на уровне статистической тенденции.

Корреляционные связи уровня экспрессии miR-126-5p и адипокинов с показателями структуры сердца по данным МРТ-сердца приведена в таблице 20.

Таблица 20. Корреляционный анализ экспрессии миРНК-126-5p, адипокинов и данных МРТ сердца у пациентов с СД1 (метод ранговой корреляции Спирмена).

	miR-126-5p, у.е., n=101		Адипонектин, мкг/мл, n=101		Висфатин, нг/мл, n=101		Резистин, нг/мл, n=101	
Показатель	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
Толщина МЖП, см	-0,192	0,055	-0,126	0,209	0,270	0,015	0,135	0,178
Толщина ЗСЛЖ, см	-0,073	0,466	-0,206	0,039	0,208	0,037	0,216	0,030
ЭЖТ, см	0,729	0,101	-0,203	0,042	0,203	0,033	0,208	0,037

* с поправкой Бонферрони ($p=0,05/9=0,0055$), $p<0,0055$ пороговый уровень значимости

Толщина ЭЖТ обладала отрицательной слабой корреляцией с уровнем адипонектина на уровне статистической тенденции. Также толщина ЭЖТ обладала положительной слабой корреляцией с уровнем висфатина и уровнем резистина.

Корреляционные связи показателей эргоспирометрии в группе пациентов с СД1 с показателями структуры сердца по данным Эхо-КГ и МРТ сердца с Т1-картированием представлен в таблице 21.

Таблица 21. Корреляционный анализ показателей эргоспирометрии, данных Эхо-КГ и МРТ сердца с Т1-картированием у пациентов с СД1 (метод ранговой корреляции Спирмена).

Показатель	ЭЖТ, см n=101		АП, мин n=101	
	r	p*	r	p*
Толщина МЖП, (Эхо-КГ)	0,230	0,041	-0,271	0,016
ОТС (Эхо-КГ)	0,410	0,036	0,061	0,545
*с поправкой Бонферрони ($p=0,05/9=0,0055$), $p<0,0055$ пороговый уровень значимости				

Толщина ЭЖТ обладала положительной умеренной корреляцией с ОТС и слабой положительной корреляцией с МЖП на уровне статистической тенденции.

Дополнительно были проанализированны показатели состава тела и показатель эффективности КРС – метаболический эквивалент (METS). Данные приведены в таблице 22.

Таблица 22. Корреляционный анализ показателей уровней экспрессии резистина и адипонектина с показателями состава тела (метод ранговой корреляции Спирмена) и показателем эффективности КРС.

Показатель	Жировая ткань (%) n=101		Мышечная ткань (%) n=101		METs (мл/мин/кг) n=101	
	r	p*	r	p*	r	p*
Резистин, нг/мл	0,223	0,011	-0,282	0,063	-0,159	0,113
Адипонектин, мкг/мл	-0,174	0,121	0,204	0,041	0,279	0,0058
<i>с поправкой Бонферрони ($p=0,05/9=0,0055$), $p<0,0055$ пороговый уровень значимости</i>						

Уровень экспрессии адипонектина обладал положительной умеренной корреляцией с METs на уровне статистической тенденции, содержание жировой ткани (%) обладало положительной слабой корреляцией с резистином на уровне статистической тенденции.

3.4 Оценка диагностической значимости параметров ССС в отношении развития диффузного фиброза миокарда

Все пациенты основной группы и участники группы сравнения были без ССЗ, но по данным лабораторных и инструментальных исследований выявлены значимые отличия между группами. Только в группе пациентов с СД1 было выявлено наличие в 7,9% случаев диффузного фиброза миокарда.

Для выявления диагностических факторов в отношении наличия диффузного фиброза миокарда при СД1 - были проанализированы: уровень экспрессии адипонектина, толщина ЭЖТ, структурные параметры сердца (ОТС и МЖП). Для данных показателей был проведен ROC-анализ. Согласно индексу Юдена, были выбраны отрезные точки (пороговые значения) показателей состояния ССС при СД1.

Первым этапом проанализирована диагностическая способность толщины ЭЖТ при СД1 в отношении наличия диффузного фиброза миокарда. Площадь под ROC-кривой (AUC) и доверительный интервал приведен в таблице 23. Статистическая значимость для толщины ЭЖТ не достигнута (уровень $p > 0,05$).

Учитывая кардиопротективное действие адипонектина была проведена оценка связи его уровня экспрессии с отсутствием диффузного фиброза миокарда при СД1. Результаты приведены в таблице 23.

Таблица 23. ROC-анализ диагностической значимости ЭЖТ и уровня экспрессии адипонектина при наличии/отсутствии диффузного фиброза миокарда.

Параметр	AUC	p	95% доверительный интервал
ЭЖТ, см	0,646	0,180	0,421–0,870
Адипонектин, мкг/мл	0,707	0,042	0,531–0,882

* с поправкой Бонферрони ($p=0,05/4=0,125$) $p < 0,0125$ - пороговый уровень значимости

Впоследствии проанализирована диагностическая значимость показателей структурного состояния сердца по данным Эхо-КГ (толщина МЖП, ОТС) в отношении развития диффузного фиброза миокарда. Результаты ROC-анализа приведены в таблице 24. Построена ROC-кривая - рисунок 6.

Таблица 24. ROC-анализ диагностической значимости МЖП и ОТС при наличии диффузного фиброза миокарда.

Параметр	AUC	p	95% доверительный интервал
МЖП, см	0,727	0,022	0,571 - 0,883
ОТС	0,795	<u>0,011</u>	0,599 - 0,936

* с поправкой Бонферрони ($p=0,05/4=0,0125$) $p < 0,0125$ - пороговый уровень значимости.

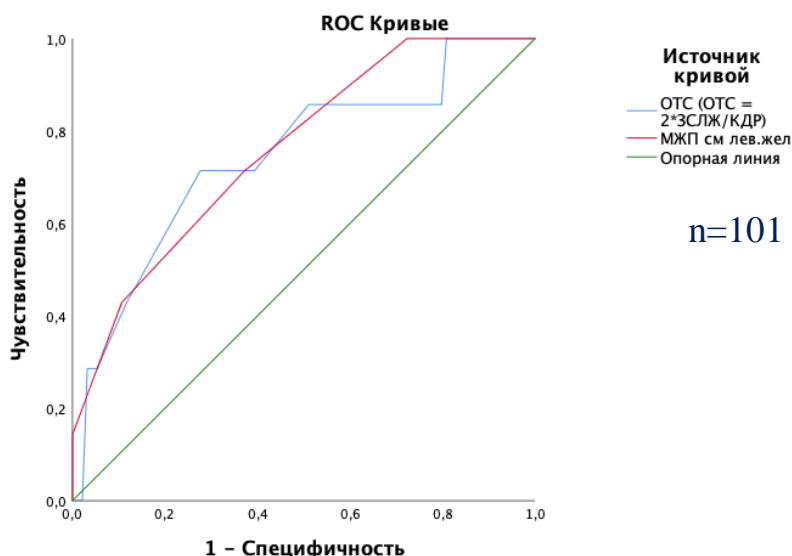


Рисунок 6. ROC-кривая диагностической значимости ОТС и МЖП в отношении наличия диффузного фиброза миокарда.

Согласно индексу Юдена, были выбраны пороговые точки параметров Эхо-КГ: толщина МЖП – 0,85 см и ОТС – 0,41. Толщина МЖП от 0,85 показала себя как диагностический маркер на уровне статистической тенденции для определения наличия диффузного фиброза миокарда, так как $p < 0,05$, но более 0,0125.

Матрица кросс-табуляции для диагностики диффузного фиброза миокарда с помощью отрезной точки ОТС, равной 0,41, приведена в таблице 25.

Таблица 25. Матрица кросс-табуляции ОТС.

Параметр	Диффузный фиброз миокарда	
	есть	нет
ОТС от 0,41 отс.ед и более	5	13
ОТС до 0,41 отс.ед	3	80

В соответствии с полученными данными: среди параметров Эхо-КГ, диагностической эффективностью в отношении наличия диффузного фиброза миокарда по результатам ROC-анализа является значение ОТС от 0,41 ($p=0,011$).

Операционные характеристики отрезной точки: ДЧ = 63% (95%-й ДИ 27–89); ДС = 86% (95%-й ДИ 83–88); ПЦПР = 28% (95%-й ДИ 12–40%); ПЦОР = 96% (95%-й ДИ 93–99). В ходе нашей работы дополнительно рассчитано отношение

шансов (ОШ) наличия диффузного фиброза миокарда в зависимости от ОТС. В результате $ОШ = 10,3$, 95% ДИ (2,2; 48,2).

Следовательно при ОТС от 0,41 и более выше шанс наличия диффузного фиброза миокарда в 2,2 - 48,2 раза, а при значениях $ОТС < 0,41$ у пациента можно исключить диффузный фиброз миокарда с вероятностью 93% - 99%.

Расчет скорректированных ПЦПР и ПЦОР с учетом распространенности диффузного фиброза миокарда в изучаемой популяции пациентов невозможен в связи с отсутствием литературных данных.

В дальнейшем проведено разделение пациентов с СД1 на группы по достижению пороговой точки: при ОТС от 0,41 и более - 18 пациентов (17,8%), ОТС до 0,41 - 83 пациента (82,2%), рисунок 7.

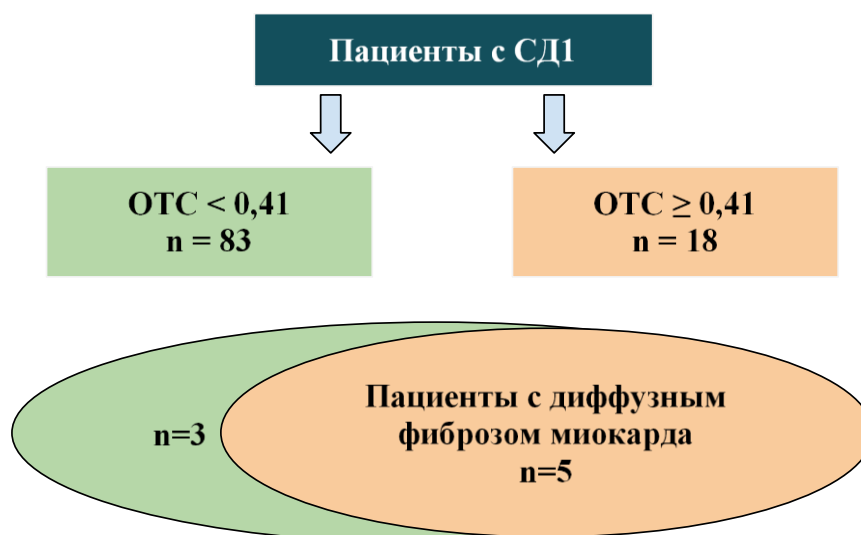


Рисунок 7. Распределение пациентов с СД1 по величине ОТС и наличию диффузного фиброза миокарда.

Обращает на себя внимание, что из 18 пациентов с СД1 и ОТС от 0,41 и более, 5 пациентов имели диффузный фиброз миокарда, что составляет 27,8%. При этом среди пациентов с СД1 с $ОТС < 0,41$ диффузный фиброз миокарда выявлен у 3 пациентов (3,6%).

Дополнительно проведен сравнительный анализ при распределении пациентов с СД1 по величине ОТС. Сравнительный анализ групп приведен в

таблице 26. Пациенты обеих групп не различались между собой по полу, возрасту, ИМТ, содержанию жировой и мышечной ткани, уровню HbA1c. Среди групп пациентов с СД1 в зависимости от величины ОТС, пациенты с частыми гипогликемиями (n = 17) составляли: 3 (16,7%) пациента из группы СД1 с ОТС \geq 0,41 и 14 (16,9%) пациентов из группы СД1 с ОТС $<$ 0,41.

Таблица 26. Сравнительный анализ групп пациентов с СД1 при распределении по величине ОТС.

Характеристика	СД1 с ОТС \geq 0,41, n=18 Me [Q1; Q3]	СД1 с ОТС $<$ 0,41, n=83, Me [Q1; Q3]	p ^{1,2}
Возраст, лет	29 [24 ; 34]	27 [22 ; 31]	0,088 ¹
ИМТ, кг/м ²	23,4 [21,5; 24,1]	21,5 [20,1; 23,4]	0,053 ¹
пол (мужчины/ женщины)	8/10	42/41	0,577 ²
Жировая ткань (%)	21,5 [17,3 ; 28,2]	21,0 [16,7; 27,5]	0,914 ¹
Мышечная ткань (%)	41,2 [36,8; 45,4]	39,6 [34,8; 45,7]	0,694 ¹
HbA1c, %	8,3 [7,2; 9,5]	7,7 [6,9; 8,6]	0,046 ¹
Гипогликемии \geq 3 раз в неделю и более (да/нет)	3/15	14/69	0,426 ²

* Критерий Манна-Уитни - p¹ ; двусторонний точный критерий Фишера - p² с поправкой Бонферрони (p=0,05/12=0,004)

При сравнении показателей МРТ сердца с T1 - картированием среди пациентов с СД1 при распределении по величине ОТС, получены результаты, которые приведены в таблице 27.

Таблица 27. Сравнительный анализ параметров МРТ-сердца пациентов с СД1 при распределении по величине ОТС.

Характеристика	СД1 с ОТС $\geq 0,41$, n=18, Ме [Q1; Q3]	СД1 с ОТС $< 0,41$, n=83, Ме [Q1; Q3]	p^{1,2}
МЖП,см	0,75 [0,67; 0,90]	0,70 [0,65; 0,80]	0,697 ¹
ЗСЛЖ,см	0,48 [0,42; 0,53]	0,44 [0,40; 0,49]	0,077 ¹
ЭЖТ,см	0,33 [0,26; 0,38]	0,3 [0,22; 0,34]	0,011 ¹
ФВ, %	57,0 [51,7; 59,5]	52,0 [44,0; 57,0]	0,024 ¹
Диффузный фиброз миокарда (да/нет)	5/13	3/80	0,003²

* Критерий Манна-Уитни - p^1 ; двусторонний точный критерий Фишера - p^2 ; с поправкой Бонферрони ($p=0,05/12=0,004$)

Обращает на себя внимание статистическая тенденция увеличения толщины ЭЖТ у пациентов с СД1 с ОТС $\geq 0,41$.

При оценке состава тела, адипокинового профиля, уровня NT-proBNP, миРНК, состояния КРС - значимых отличий и корреляций между группами не получено.

Обсуждение

В нашем исследовании изучена связь ЭЖТ, эпигенетических, метаболических и физиологических факторов с состоянием ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ. Полученные данные сопоставлены с группой сверстников без СД1, проведен анализ полученных данных.

Всего в исследование включен 131 участник: 101 пациент с СД1 типа и 30 участников группы сравнения без СД1. Группа пациентов с СД1 была сопоставима с группой сравнения по возрасту, полу, ИМТ (от 18,5 до 24,9 кг/м²), показателям общего, биохимического анализа крови (кроме HbA1c) и уровню ТТГ. На момент включения в исследование, у участников обеих групп не было выявлено заболеваний ССС и они не находились под наблюдением кардиолога.

В исследование включены пациенты с длительностью СД1 от 1 года до 15 лет, средняя длительность заболевания составила 7 лет. Из основной группы: 73 пациента находились на базис-болюсной инсулинотерапии в режиме многократных инъекций (72,2%), 28 на базис-болюсной инсулинотерапии в режиме непрерывной подкожной инфузии (27,8%). Среди пациентов с СД1: у 23 пациентов (22,7%) была непролиферативная ретинопатия, у 19 пациентов (18,8%) на момент исследования имелась ХБПС1А1 и у 34 пациентов (33,6%) регистрировалась дистальная сенсорная нейропатия. В рамках исключения КАН, нарушений ритма и проводимости сердца, проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ: нарушения ритма сердца и проводимости не выявлены, средняя ЧСС в дневные и ночные часы была в референсном интервале, вариабельность ритма была в референсном интервале, пациентов с тахикардией покоя (более 100 уд. в мин) не выявлено. В ходе проведения ортостатической пробы у всех пациентов с СД1 данных за КАН не получено.

Все пациенты СД1 были без тяжелых осложнений СД, у 15 (14,8%) пациентов из основной группы в период исследования уровень HbA1c находился в целевом диапазоне (<6,5%), у 86 (85,1%) пациентов уровень HbA1c находился выше целевого диапазона ($\geq 6,5\%$), при этом среднее значение HbA1c в основной

группе составило 7,8%. Проанализировать среднее значение нескольких показателей уровня HbA1c (от 3 точек гликированного гемоглобина) за последние 3-5 лет течения СД1 удалось у 35 пациентов, средний уровень гликированного гемоглобина среди данных пациентов составил 8,3%. Проведен расчет коэффициента вариабельности гликемии (Coefficients of variation, CV), $CV \geq 36\%$ (что свидетельствует о нестабильных показателях гликемии) выявлен у 99 (98%) пациентов с СД1. Среди основной группы $CV < 36\%$ выявлено у 2 (2%) пациентов. Из 101 пациента с СД1 – 17 (16,8%) пациентов отмечали частые эпизоды легкой гипогликемии (≥ 3 раз в неделю) и 84 (83,1%) пациента с СД1 отмечали отсутствие частых эпизодов легкой гипогликемии (≤ 3 раз в неделю).

Пациенты с СД1 - регулярно осуществляли самоконтроль гликемии, обладали навыками подсчета хлебных единиц. Все пациенты основной группы прошли обучение принципам управления СД: 58 (57,4%) пациентов прошли индивидуальное обучение и 43 (42,6%) групповое. Из основной группы - 27 пациентов (26,7%), в дополнении к самоконтролю по глюкометру, использовали приборы для непрерывного мониторинга глюкозы, и флеш-мониторинга глюкозы.

В наше исследование включена группа молодых пациентов с СД1 без ССЗ и без ожирения, при этом данным МРТ сердца с T1-картированием, у пациентов СД1 определяются большие значения толщины ЭЖТ ($p < 0,001$) и МЖП ($p = 0,0011$) в сравнении со свестниками без нарушений углеводного обмена. Толщина ЭЖТ оценивалась по данным МРТ сердца, так как у пациентов без ожирения при Эхо-КГ не всегда доступна визуализация ЭЖТ (ввиду ее небольшой толщины), что возможно при проведении МРТ сердца. По данным литературы увеличение толщины ЭЖТ является неблагоприятным предиктором в отношении развития кардиоваскулярной патологии и ухудшает течения уже имеющихся ССЗ при СД1.

Содержание провоспалительных цитокинов в ЭЖТ выше, чем в любой другой висцеральной жировой ткани. ЭЖТ анатомически тесно прилежит к миокарду и имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть, оказывая активное влияние на кардиомиоциты через систему цитокинов. В ходе нашего

исследования обнаружена положительная корреляция толщины ЭЖТ с уровнем висфатина и уровнем резистина на уровне статистической тенденции ($p = 0,033$; $r = 0,203$ и $p = 0,037$; $r = 0,208$, соответственно), и отрицательная корреляция с уровнем адипонектина ($p = 0,042$; $r = - 0,203$) на уровне статистической тенденции. В дополнении толщина ЭЖТ была связана и со структурными показателями сердца по данным Эхо-КГ: толщина ЭЖТ обладала положительной корреляцией с ОТС и МЖП ($p = 0,041$; $r = 0,230$) на уровне статистической тенденции.

В адипокиновом профиле пациентов с СД1 выявлены более низкие уровни противовоспалительного адипонектина ($p < 0,001$) и более высокие уровни провоспалительных адипокинов – резистина ($p = 0,0012$) и висфатина ($p < 0,001$). Дисбаланс уровней провоспалительных и противовоспалительных адипокинов у пациентов с СД1 с нормальными значениями ИМТ и без ССЗ, может являться одним из первых предикторов поражения ССС либо одним из пусковых механизмов, нарушающих структурно-функциональные показатели ССС. Тенденция связи повышения уровня провоспалительных адипокинов (висфатина и резистина) с изменением структурных показателей сердца подтверждена в нашем исследовании. Выявлены положительные статистические тенденции между уровнем висфатина и толщиной МЖП ($p = 0,015$; $r = 0,270$), между уровнем висфатина и толщиной ЗСЛЖ по данным Эхо-КГ ($p = 0,037$; $r = 0,208$), и между уровнем резистина и толщиной ЗСЛЖ ($p = 0,030$; $r = 0,216$). Увеличение толщины МЖП и ЗСЛЖ изменяет геометрию сердца, что в дальнейшем приводит к развитию ХСН и ее прогрессии [126]. ХСН - наиболее тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, возникающие у пациентов с СД, которое может быть исходом как ИБС, так и развиваться самостоятельно. В частности, на развитие ХСН влияет неудовлетворительный контроль гликемии: на каждый 1% повышения уровня HbA1c риск развития ХСН повышается на 8-36%. [127]. В нашей работе у пациентов с СД1 и уровнем HbA1c выше целевого значения ($\geq 6,5\%$) обнаружена статистическая тенденция к более высоким значениям ОТС. ОТС является

показателем структуры сердца, который увеличивается при развитии ремоделирования миокарда, вследствие которого развивается ХСН. Таким образом, при СД1 наблюдается многофакторное влияние на сердце. Структурные изменения миокарда выявлены при увеличении толщины ЭЖТ и при увеличении уровня экспрессируемых ЭЖТ провоспалительных адипокинов. Требуются более обширные динамические исследования, для определения влияния ЭЖТ и экспрессируемых ей адипокинов на структуру сердца.

Одним из значимых аспектов прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является неадекватно быстрое достижение анаэробного порога (АП), который отражает степень тканевой гипоксии или «кислородного долга». В норме АП растет прямо пропорционально физической работоспособности. По мере увеличения нагрузки при проведении эргоспирометрии происходит переход аэробного порога метаболизма глюкозы на анаэробный (анаэробный метаболизм менее эффективный и приводит к быстрому накоплению лактата), который оценивается по увеличению выделения углекислого газа и/или по уровню максимально достигнутой ЧСС. Ранее достижение АП, а так же снижение показателей потребления кислорода (VO_2max) и функциональной работы КРС (METS) - характерны для пациентов с ИБС, ХСН [27]. Чем ниже эти показатели, тем менее эффективна КРС. При анализе влияния уровня экспрессии адипонектина на состояние ССС у молодых пациентов с СД1 была получена статистическая корреляционная тенденция связи метаболического эквивалента (METS) с уровнем экспрессии адипонектина ($p = 0,005$, $r = 0,279$). Следовательно, увеличение экспрессии кардиопротекторного адипонектина положительно влияет на показатель эффективности КРС - METS. В нашем исследовании у молодых пациентов с СД1 выявлено снижение уровня экспрессии адипонектина и снижение METS в сравнении со сверстниками без СД1. Снижение адипонектина усиливает инсулинорезистентность, дисфункцию эндотелия, гиперплазию гладкомышечных клеток, и снижает выработку NO [5], природного

вазодилататора, что в свою очередь может являться одним из пусковых механизмов уменьшения эффективности КРС у молодых пациентов с СД1.

В рамках исключения ХСН в обеих группах оценен уровень NT-proBNP (маркер чрезмерного «растяжения» миокарда, его уровень используется при диагностике и лечении ХСН) участников исследования с уровнем NT-proBNP от 125 пг/мл и более [44] выявлено не было, и данный показатель не различался в обеих группах. В ходе проведения Эхо-КГ данных за начальное проявление ХСН - ДД также не получено. В то же время при проведении эргоспирометрии обращали на себя внимание: более низкие показатели VO_{2max} (мл/мин/кг), METS и статистическая тенденция к более быстрому достижению АП у пациентов с СД1 в сравнении со здоровыми сверстниками. При этом снижение показателей эффективности работы КРС в группе пациентов с СД1 не сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Последняя оставалась такой же высокой как у здоровых сверстников без СД1. Дополнительное влияние на патогенетические механизмы возникновения тканевой гипоксии у пациентов с СД1, вероятно, может быть связано с начальными проявлениями саркопении [129], свойственной пациентам с СД. Но в нашей работе молодые пациенты с СД1 не имели статистических различий по процентному содержанию мышечной ткани.

Взаимосвязь компенсации углеводного обмена с состоянием КРС также подтверждена в нашем исследовании. В ходе корреляционного анализа получена отрицательная связь между уровнем METS и HbA1c ($p = 0,001$, $r = -0,312$) и отрицательная связь максимального потребления кислорода (VO_{2max} , мл/мин/кг) с уровнем HbA1c ($p=0,013$, $r = -0,247$) на уровне статистической тенденции. Следовательно, неудовлетворительная компенсация СД, является еще одним патологическим фактором влияющим на снижение эффективности КРС у молодых пациентов с СД1. Состояние кислородного долга (тканевой гипоксии) не может продолжаться постоянно, при истощении резервов организма наступает развитие сердечно-сосудистой патологии. Мы предлагаем использовать уровень

максимального потребления кислорода в качестве маркера возникновения у пациентов с СД1 кислородного долга, и, как следствие, развитие ССЗ.

В последние годы одним из активно изучаемых инструментов для снижения рисков развития ССЗ является воздействие на уровень экспрессии микроРНК. В литературе крайне ограничены данные по специфическим микроРНК секретируемым ЭЖТ по причине сложности получения материала (при плановых операциях на сердце или посмертно), данные же по микроРНК ЭЖТ у молодых пациентов с СД1 без ССЗ вовсе отсутствуют. В наше исследование вошла оценка экспрессии микроРНК: miR-126-5p и miR-21-5p. Для исследования была выбрана miR-126-5p, так как снижение уровня ее экспрессии наблюдается в группе пациентов с внезапной сердечной смертью. Напомним, что наличие у пациента возрастом до 40 лет СД1 увеличивает риск развития внезапной смерти в 4 раза. MiR-21-5p была выбрана, так как связана с развитием гипертрофии сердца и увеличением активности фибробластов, что в дальнейшем приводит к интерстициальному фиброзу. Существуют исследования, в которых для больных СД1 без ССЗ предложена терапия Pro-miR-126-5p в качестве превентивного снижения воспалительных реакций и, следовательно, риска сердечно-сосудистых осложнений при СД1, что в дальнейшем может лечь в основу целевой таргетной терапии у данных пациентов. В нашей работе у молодых пациентов СД1 выявлена статистическая тенденция к более низким уровнями экспрессии кардиопротекторной miR-126-5p ($p=0,023$) в сравнении со сверстниками без СД1, что может являться одним из звеньев эпигенетического влияния miR-126-5p на ССС при СД1. Для выявления практических аспектов применения оценки экспрессии miR-126-5p (валидация поражения ССС или оценка тяжести поражения ССС) в клинической практике необходимы динамические исследования в этом направлении.

Высокие уровни экспрессии miR-21-5p являются маркером развития диффузного фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (по данным МРТ-сердца с T1-картированием) [128]. В нашей работе при оценке

уровня экспрессии циркулирующей miR-21-5p, несмотря на соблюдения правил хранения образцов, методов анализа, из 131 образца плазмы (101 образец пациентов с СД и 30 группы сравнения) - экспрессия циркулирующей miR-21-5p выявлена всего в 43,5% случаев. Соответственно данная miРНК является менее стабильной, чем miR-126-5p, вероятно следует продолжить поиск более устойчивой циркулирующей кардиоспецифической miРНК.

В настоящее время мониторинг кардиальных осложнений для молодых пациентов с СД1 без ССЗ и кардиальных жалоб включает в себя только проведение ЭКГ 1 раз в 12 месяцев [15]. К кардиологу или на проведение более чувствительных инструментальных исследований состояния ССС (холтер-ЭКГ/Эхо-КГ), данную когорту пациентов не направляют. При этом метод ЭКГ является чувствительным к уже возникшей патологии ССС и не может быть использован для прогнозирования развития ССЗ при СД1. В нашем исследовании пациентам с СД1 и группе сравнения проведена Эхо-КГ и Холтер-ЭКГ. По данным Холтер-ЭКГ – тахикардии покоя не выявлено, вариабельность ритма в референсном интервале, данных за КАН, нарушения ритма и проводимости сердца - не получено.

В результате проведения Эхо-КГ у молодых пациентов с СД1, без тяжелых осложнений СД1 выявлены большие значения толщины ЗСЛЖ и ОТС ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно), а также статистическая тенденция к большим значениям ИММЛЖ и МЖП ($p = 0,003$ и $p = 0,009$, соответственно), в сравнении со сверстниками без СД1. Данные показатели Эхо-КГ являются ранними показателями развития ремоделирования миокарда. Ремоделирование миокарда не является самостоятельным заболеванием ССЗ, но является ключевым звеном в патогенезе развития ХСН. Важно отметить, что в дальнейшем эти изменения и приводят к развитию ХСН с сФВЛЖ, наиболее распространенного ССЗ при СД.

При анализе корреляционных связей Эхо-КГ с показателями МРТ-сердца с T1-картированием, была получена положительная корреляция ОТС с толщиной ЭЖТ ($p = 0,036$, $r = 0,410$) на уровне статистической тенденции и корреляция толщины МЖП (по данным Эхо-КГ) с толщиной ЭЖТ ($p = 0,041$, $r = 0,230$) на

уровне статистической тенденции. Увеличение толщины ЭЖТ, по результатам множества исследований, является неблагоприятным предиктором в развитии ССЗ [60]. Взаимосвязи показателей структур сердца по МРТ и Эхо-КГ, позволяют выявить пациентов, которым показано более расширенное кардиологическое обследование. Следовательно, на этапе проведения Эхо-КГ, увеличение МЖП и ОТС можно применять в качестве потенциальных маркеров увеличения толщины ЭЖТ, что необходимо подтвердить более чувствительной МРТ-сердца.

Показатели Эхо-КГ также проявили себя, как диагностически значимые в отношении наличия диффузного фиброза миокарда. В результате проведения ROC-анализа влияния параметров Эхо-КГ на наличие диффузного фиброза миокарда при СД1, площадь под ROC-кривой более 0,5 была получена у таких параметров как: ОТС и толщина МЖП. Из всех показателей диагностически значимой является ОТС. При увеличении $ОТС \geq 0,41$ ($p=0,011$) увеличивается вероятность наличия диффузного фиброза миокарда при СД1. А при увеличении толщины МЖП $\geq 0,85$ см выявлена статистическая тенденция в отношении наличия диффузного фиброза миокарда, мы можем предложить использовать оценку толщины МЖП в качестве дополнительного критерия для направления пациентов с СД на более обширную диагностику состояния ССС.

Оценка ОТС играет важную роль в выявлении начала дисфункции ССС при СД1 [130]. В случае выявления у молодого пациента с СД1 значения $ОТС \geq 0,41$, вероятность наличия диффузного фиброза миокарда увеличивается больше, чем в 2 раза вне зависимости от длительности СД1. При значении $ОТС < 0,41$ с вероятностью 93%-99% у молодых пациентов с СД1 можно исключить наличие диффузного фиброза миокарда. В свою очередь развитие фибротических процессов в миокарде сопряжено с прогрессией ХСН с сФВЛЖ [131], проявлением которой является наличие диастолической дисфункции (ДД). Исходя из вышесказанного применение такого широкодоступного метода, как Эхо-КГ дает возможность выделить группу молодых лиц с СД1 без клинических заболеваний сердца, которым стоит рекомендовать дополнительное обследование.

Целесообразно включить метод Эхо-КГ в алгоритм обследования молодых пациентов с СД1.

В рамках нашего исследования у пациентов с СД1 выявлены большие значения толщины ЭЖТ, что по данным многочисленных исследований является независимым предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска, в частности развития ХСН с сФВЛЖ [132]. Толщина ЭЖТ влияет на развитие ССЗ, в частности на одно из первых проявлений ХСН - ДД, что подтверждено в одном из крупных исследований с применением МРТ-сердца [55]. В развитии ДД участвуют профибротические факторы (матриксная металлопротеиназа-9, трансформирующий фактора роста $\beta 1$, матриксная металлопротеиназа-3), по данным исследований подтверждена положительная корреляция толщины ЭЖТ с маркерами фиброза миокарда [33]. Приведенные данные согласуются с исследованием аутопсийного материала у пациентов с ХСН с сФВЛЖ, в котором диффузный фиброз миокарда был выделен в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза ХСН с сФВЛЖ [134]. По данным ранее проведенного исследования, подтверждены более высокие значения показателя ECV у пациентов с сФВЛЖ в отличии от группы контроля без ХСН с сФВЛЖ [21]. Мы предполагаем, что появления начальных признаков ремоделирования миокарда (увеличение ИММЛЖ, ОТС, ЗСЛЖ) имеет прямую связь не только с развитием ХСН с сФВЛЖ (выявляемую у большинства пациентов с СД), но и с развитием диффузного фиброза миокарда. Данная гипотеза основывается на единообразии патологических механизмов развития ХСН с сФВЛЖ и диффузного фиброза миокарда, а именно: повышения ригидности кардиомиоцитов [135]. Необходимо учитывать и многофакторный генез развития ХСН с сФВЛЖ. Данные большинства исследований подтвердили роль провоспалительных факторов (в частности адипокинов) в развитии ХСН с сФВЛЖ. Вероятный патогенез влияния провоспалительных адипокинов включает в себя: активацию фибробластов и накопление коллагена во внеклеточном матриксе кардиомиоцитов, развитие дисфункции эндотелия коронарных сосудов [136]. Соответственно, увеличение

толщины ЭЖТ, развитие ХСН и диффузный фиброз миокарда являются однонаправленными патологическими процессами. В результате проведения ROC-анализа выявлена статистическая тенденция снижения уровня адипонектина у пациентов с СД1 с диффузным фиброзом миокарда. По данным литературных источников адипонектин является важным модулятором в патогенезе развития кардиоваскулярной дисфункции. В отношении применения адипонектина для профилактики развития ССЗ, ведутся активные исследования. При введении мономерного адипонектина наблюдается улучшение систолической функции миокарда и увеличение коронарного кровотока [6], данное свойство адипонектина может лечь в основу превентивной терапии при дисбалансе адипокинового профиля при СД1 и, вероятно, снизить риск развития ССЗ.

По данным литературы, ЭЖТ связана не только с развитием диффузного фиброза миокарда, но и с развитием очагового фиброза в метаанализе 7-ми клинических исследований (суммарно более 5 тысяч участников группы контроля и 837 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)) было показано увеличение объема ЭЖТ у пациентов с ФП [137]. Данное влияние ЭЖТ может быть обусловлено секрецией биологически активных веществ, которые влияют на профиброгенные процессы в миокарде и создают условия для формирования очагов re-entry (повторного хода волны возбуждения) [60]. При сопоставлении участков фиброза, полученных при КТ-сердца у пациентов с ФП, установлено, что наиболее выраженные участки фиброза прилегают к ЭЖТ [138]. Дополнительное проаритмогенное действие ЭЖТ реализуется через вегетативную регуляцию сердечного ритма. Было установлено, что вариабельность и турбулентность ритма сердца снижается при увеличении толщины ЭЖТ [60]. В нашей работе у молодых пациентов с СД1 по данным Холтер-ЭКГ вариабельность сердечного ритма находилась в референсном интервале.

В нашей работе диффузный фиброз миокарда по данным МРТ сердца выявлен у 7,9% случаев у пациентов СД1 без ССЗ. В группе сравнения данные за диффузный фиброз миокарда не получены. Очаговый фиброз не выявлен ни в

одной из групп. Необходимо отметить, что среди 8 пациентов с диффузным фиброзом миокарда у 3 (14,3%) пациентов отмечалась манифестация СД в возрасте 4-10 лет и у 5 (8,6%) отмечалась манифестация СД в возрасте 11-20 лет. Среди пациентов с СД1 с возрастом манифестации 21-30 лет и 31-38 лет не выявлено пациентов с диффузным фиброзом миокарда. Вероятно, манифестация в детском и подростковом возрасте является одним из факторов влияющих на развитие диффузного фиброза миокарда у молодых пациентов с СД1, в нашем исследовании статистически значимых данных при сравнении групп по возрасту манифестации не получено, требуются более масштабные и динамические исследования.

При оценке типа манифестации СД1 у пациентов с диффузным фиброзом миокарда, манифестация СД1 с ДКА с наблюдением в палате интенсивной терапии – у 11 пациентов, у 2 (18,2%) из них выявлен диффузный фиброз миокарда. Интересно отметить, что у 2 пациентов с манифестацией СД1 и ДКА с наблюдением в палате интенсивной терапии средний уровень гликированного гемоглобина этих пациентов составил 9,7% за последние 3 года. Манифестация СД1 с ДКА без необходимости наблюдения в палате интенсивной терапии наблюдалась у 8 пациентов, 1 (12,5%) из них с выявленным диффузным фиброзом миокарда; манифестация СД1 с кетонурией у 18 пациентов, у 1 (5,4%) из них выявлен диффузный фиброз миокарда; манифестация СД1 с гипергликемии (13,9-35 ммоль/л) наблюдалась у 36 пациентов, у 4 (11,1%) из них с выявленным диффузным фиброзом миокарда. Вероятно, манифестация с тяжелым ДКА является одним из факторов влияющих на развитие диффузного фиброза миокарда у молодых пациентов с СД1, в нашем исследовании статистически значимых данных при сравнении групп по типу манифестации не получено, требуются более масштабные и динамические исследования.

Интересно отметить, что среди пациентов СД1 с повышением уровня висфатина и резистина выше референсного интервала диффузный фиброз миокарда наблюдался в 33,2% и 9,5% случаев соответственно. При этом высокие

уровни адипонектина были ассоциированы с отсутствием диффузного фиброза миокарда у молодых пациентов с СД1.

Дополнительно было проанализировано влияние длительности СД1 и уровня HbA1c на состояние ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ. Пациенты с СД1 были разделены на группы - с длительностью СД1 от 5 и более (n=72) и с длительностью СД1 менее 5 лет (n=29). При оценке адипокинового профиля, уровня NT-proBNP, уровней экспрессии миРНК, структурно-функционального состояния КРС и ССС - значимых отличий между группами не получено. Вероятно для определения влияния длительности СД1 на состояния ССС, необходимы более обширные исследования или разделение групп по большей длительности СД1. Получены статистические тенденции снижения VO_{2max} и увеличения ОТС у пациентов с СД1 с уровнем HbA1c $\geq 6,5\%$.

В результате нашей работы мы получили первичные данные, которые в будущем могут стать основой для разработки персонализированного алгоритма обследования молодых пациентов с СД1 без ССЗ. Проведенное исследование не позволяет выделить группу высокого сердечно-сосудистого риска, базируясь только на кардиоспецифических лабораторных маркерах. Целесообразно провести динамическое исследование с включением большего количества участников.

Удалось выделить показатель Эхо-КГ (ОТС) связанный с наличием диффузного фиброза миокарда (по данным МРТ-сердца).

В группе молодых пациентов с СД1, без ожирения и клинических проявлений ССЗ в 17,8% случаев выявляется увеличение $ОТС \geq 0,41$, что в свою очередь увеличивает риск развития диффузного фиброза миокарда более чем в 2 раза, вне зависимости от длительности СД. Обращает на себя внимание, у пациентов с СД1 и $ОТС \geq 0,41$, в нашей работе в 27,8% случаев выявлен диффузный фиброз миокарда.

Резюмируя полученные результаты, мы рекомендуем внедрение в алгоритм обследования всех молодых пациентов с СД1, не имеющих жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы проведение Эхо-КГ с последующим решением

вопроса о необходимости дальнейшего обследования. Мы предполагаем, что внедрение Эхо-КГ в алгоритм обследования снизит инвалидизацию среди молодых пациентов с СД1 и улучшить их качество жизни.

Ограничения данного исследования

Ограничения данного исследования выражены в недостаточности объема выборки (в исследование было включено относительно небольшое число пациентов), полученные данные не могут быть экстраполированы на популяцию пациентов с СД1 в целом. Для получения более полных результатов с достаточной статистической мощностью необходим больший размер выборки. Также в рамках данного исследования не проводилось обследование пациентов в динамике. Исследованные выборки являются смещенными, поскольку набор пациентов с СД1 без ССЗ проводился только в условиях ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Другим ограничением является - оценка экспрессии миРНК. Для оценки был использован метод количественной ПЦР в режиме реального времени, но данный метод не является ни быстрым, ни экономически выгодным. Интеграция использования миРНК в клинической практике потребует разработки быстрых и недорогих методов. В настоящее время требуются исследования в более широких масштабах, чтобы лучше оценить потенциал миРНК в качестве эпигенетически маркеров или терапевтических мишеней.

Также одним из ограничений в части инструментальных исследованиях является: проведение Эхо-КГ в рамках стандартного протокола, при котором существуют комбинации ультразвуковых признаков, когда ДД не может быть определена [27]. Кроме того, проведение МРТ сердца с T1-картированием – является дорогостоящим методом исследования сердца, требующим применения контрастного усиления, что несет за собой ряд противопоказаний.

Необходимо учитывать эти ограничения в дальнейших исследованиях, включающих большие выборки пациентов, для усовершенствования персонализированного алгоритма обследования молодых пациентов с СД1.

Заключение

По результатам анализа данных 131 участника исследования (101 пациент с СД1 без ССЗ и 30 лиц из группы сравнения без ССЗ), выявлены значительные отличия по метаболическим, эпигенетическим и структурно-функциональным параметрам ССС и КРС. При этом в группе пациентов с СД1 отсутствовали пациенты с тяжелыми осложнениями СД, средний стаж заболевания составил 7 лет, средний уровень HbA1c 7,8% (у пациентов с более чем 3 показателями HbA1c (n=35) средний уровень HbA1c составил 8,3%).

У молодых пациентов с СД1 без ССЗ и без ожирения по данным МРТ сердца с T1-картированием, определяются большие значения толщины ЭЖТ и МЖП в сравнении со сверстниками без нарушений углеводного обмена. По данным отечественных и зарубежных работ увеличение толщины ЭЖТ является неблагоприятным предиктором в отношении развития кардиоваскулярной патологии и ухудшает течения уже имеющихся ССЗ. ЭЖТ анатомически тесно прилежит к миокарду и имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть, оказывая активное влияние на кардиомиоциты через систему адипокинов. В нашей работе толщина ЭЖТ обладала положительной корреляцией с уровнем висфатина и уровнем резистина на уровне статистической тенденции, и обладала отрицательной корреляцией с уровнем адипонектина на уровне статистической тенденции. В дополнении толщина ЭЖТ была связана и со структурными показателями сердца по данным Эхо-КГ: толщина ЭЖТ обладала положительной корреляцией с ОТС и МЖП на уровне статистической тенденции.

Висфатин и резистин являются провоспалительными адипокинами, в группе пациентов СД1 отмечаются более высокие уровни их экспрессии в сравнение со сверстниками без СД1. Уровень экспрессии противовоспалительного адипонектина наоборот был ниже у пациентов с СД1. Соответственно, у молодых пациентов с СД1 выявлено увеличение толщины ЭЖТ, связанное с более высокими уровнями провоспалительных адипокинов и более низкими противовоспалительного адипонектина. Кроме того, повышение экспрессии

провоспалительных адипокинов, секретируемых ЭЖТ, также индуцирует дисбаланс синтеза и распада коллагена во внеклеточном матриксе, что может приводить к развитию диффузного фиброза миокарда. В нашей работе диффузный фиброз миокарда обнаружен только в группе пациентов с СД1 в 7,9% случаев. У пациентов с СД1 и диффузным фиброзом миокарда возраст манифестации СД: 4-10 лет был в 14,3% случаев и возраст манифестации 11-20 лет в 8,6% случаев, среди пациентов с СД1 с возрастом манифестации 21-30 лет и 31-38 лет не выявлено пациентов с диффузным фиброзом миокарда. Интересно отметить, что среди пациентов СД1 с повышением уровня висфатина и резистина выше референсного интервала диффузный фиброз миокарда наблюдался в 33,2% и 9,5% случаев соответственно. При этом высокие уровни адипонектина были ассоциированы с отсутствием диффузного фиброза миокарда у молодых пациентов с СД1.

Повышение уровня провоспалительных адипокинов, экспрессируемых ЭЖТ, влияет и на структурные показатели сердца: уровень висфатина обладал положительной корреляцией с толщиной МЖП и ЗСЛЖ на уровне статистической тенденции, уровень резистина обладал положительной корреляцией с толщиной ЗСЛЖ. В дальнейшем изменения ЗСЛЖ приводит к ремоделированию миокарда и развитию ХСН. Вероятно, увеличение толщины ЭЖТ, развитие ХСН и диффузный фиброз миокарда являются однонаправленными патологическими процессами, протекающими во внеклеточном матриксе кардиомиоцитов.

В ходе исследования всем участникам была проведена Эхо-КГ, выявлены начальные структурные изменения сердца у пациентов СД1, отсутствующие у здоровых сверстников: утолщение ЗСЛЖ, ОТС и статистические тенденции к увеличению ИММЛЖ и МЖП. Ремоделирование миокарда не является самостоятельным заболеванием ССЗ. В то же время, ремоделирование миокарда является одним из ключевых звеньев в патогенезе развития ССЗ. Важно отметить, что в дальнейшем изменения структурных параметров сердца и его геометрии приводят к неизбежному развитию ХСН, тяжелого заболевания ССС. В группе пациентов с СД1 увеличение толщины МЖП обладало положительной

корреляцией с более ранним наступлением АП, что также характерно для пациентов с ХСН. Несмотря на начальные структурные изменения в миокарде, характерные для ХСН у пациентов с СД1, уровень NT-proBNP - маркера ХСН, ФВ, находился в референсном интервале, данных за ДД также не получено. Следовательно, данные изменения структуры сердца при СД1, являются одними из первых проявлений дисфункции ССС.

Снижение эффективности работы КРС с развитием «кислородного долга» у пациентов с СД1 подтвердило проведение эргоспирометрии. Пациенты с СД1 характеризуются более низкими показателями максимального потребления кислорода (VO_2max) на пике нагрузочного теста и снижением показателя функциональной работы КРС (METS). Выявлена отрицательная корреляция уровня компенсации углеводного обмена (HbA1c) с показателем функциональной работы КРС (METS) и отрицательная корреляция HbA1c с VO_2max на уровне статистической тенденции. При этом уровень экспрессии адипонектина обладал положительной умеренной корреляцией с METS на уровне статистической тенденции. Следовательно, наличие СД1 и неудовлетворительная компенсация углеводного обмена являются факторами, влияющими на дисбаланс адипокинового профиля и снижение функциональной способности КРС.

В наше исследование вошла оценка экспрессии миРНК: miR-126-5p и miR-21-5p. Для исследования была выбрана miR-126-5p, так как снижение ее экспрессии наблюдается в группе пациентов с внезапной сердечной смертью. MiR-21-5p была выбрана, так как связана с развитием гипертрофии сердца и увеличением активности фибробластов, что в дальнейшем приводит к интерстициальному фиброзу. При анализе данных по эпигенетическим маркерам - кардиоспецифическим miR-126-5p и miR-21-5p, у пациентов с СД1 выявлена статистическая тенденция к более низким уровням экспрессии кардиопротекторной miR-126-5p. Полученные данные могут быть полезными в разработке таргетной терапии.

Данное исследование не позволяет достоверно определить кардиоспецифические лабораторные маркеры для подтверждения или опровержения ранней патологии ССС у молодых лиц с СД1, однако, определение уровня экспрессии адипокинов может быть полезным для выявления раннего дисбаланса адипокинов. Планируется продолжить исследования в этом направлении.

Проведен сравнительный анализ метаболических и эпигенетических показателей, параметров состояния ССС и КРС в группе пациентов с СД1 в зависимости от длительности заболевания (длительность < 5 лет и длительность \geq 5 лет), уровня HbA1c. По длительности течения СД1 значимых различий между группами не получено. Получены статистические тенденции снижения VO_{2max} и увеличения ОТС у пациентов с СД1 с уровнем HbA1c \geq 6,5%. Значимых отличий между пациентами с СД1 по типу манифестации СД1 и возрасту манифестации не получено, вероятно, требуются более масштабные исследования.

В ходе нашей работы установлены инструментальные показатели влияющие на формирования патологических изменений в ССС молодых пациентов с СД1, отсутствующие у здоровых сверстников. Согласно полученным данным, при значении ОТС < 0,41 (по данным Эхо-КГ) с вероятностью 93%-99% у молодых пациентов с СД1 можно исключить наличие диффузного фиброза миокарда. При увеличении ОТС \geq 0,41 вероятность наличия диффузного фиброза миокарда у молодых пациентов с СД1 без ССЗ увеличивается более чем 2 раза вне зависимости от длительности течения СД1. В нашем исследовании в группе пациентов с СД1 с ОТС \geq 0,41 в 27,8% случаев обнаружен диффузный фиброза миокарда, который является наиболее вероятной причиной жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. В этой связи рекомендуем применять Эхо-КГ у всех лиц с СД1 как исходный скрининг.

В ходе проведенной работы, мы получили данные, что молодые пациенты с СД1 без ССЗ, по структурно-функциональным параметрам ССС значительно различаются от сверстников без СД1. Учитывая крайне высокую смертность

пациентов с СД1 от сердечно-сосудистых событий, целесообразно расширить алгоритм обследования молодых трудоспособных пациентов с СД1 без ССЗ. Мы предлагаем включить в алгоритм обследование проведение Эхо-КГ, так как ОТС, показала себя диагностически значимым параметром в отношении наличия диффузного фиброза миокарда.

Выводы

1. По данным МРТ сердца для молодых пациентов с СД1 без ССЗ характерна большая толщина эпикардальной жировой ткани (Ме=0,32 см против 0,25 см) и межжелудочковой перегородки (Ме=0,73 см против 0,60 см) в сравнении со сверстниками без СД1.
2. В группе молодых пациентов с СД1 наблюдаются меньшие значения максимального потребления кислорода ($VO_2\text{max}$) на пике нагрузки при эргоспирометрии (Ме=27 мл/мин/кг против 33 мл/мин/кг) по сравнению со сверстниками без СД1.
3. Молодые пациенты с СД1 в сравнении со сверстниками без СД1 характеризуются более высокими уровнями провоспалительных адипокинов – резистина (Ме=6,5 нг/мл против 4,6 нг/мл) и висфатина (Ме=75,6 нг/мл против 52,3 нг/мл) и более низким уровнем противовоспалительного адипонектина (Ме=7,5мкг/мл против 10 мкг/мл).
4. Для молодых пациентов с СД1 без ССЗ по сравнению со сверстниками без СД1 характерны большие значения толщины задней стенки (Ме=0,9 см против 0,7 см) и относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка (Ме=0,38 против 0,34) по данным Эхо-КГ. При значении $ОТС < 0,41$ у молодых пациентов с СД1 без ССЗ можно исключить наличие диффузного фиброза миокарда с вероятностью 93-99%, тогда как при $ОТС \geq 0,41$ вероятность наличия диффузного фиброза миокарда увеличивается более чем в 2 раза вне зависимости от длительности СД1.

Практические рекомендации

1. Молодым пациентам с СД1 без ССЗ целесообразно проводить Эхо-КГ, так как при $OTC \geq 0,41$ вероятность наличия диффузного фиброза миокарда у данных пациентов увеличивается более чем в 2 раза.
2. Молодым пациентам с СД1 при значении $OTC < 0,41$ (по данным Эхо-КГ) можно исключить наличие диффузного фиброза миокарда с вероятностью 93-99%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГМКС – гладко-мышечные клетки сосудов
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- КГ – концентрическая гипертрофия миокарда
- КИМ – комплекс интима-медиа
- КР – концентрическое ремоделирование миокарда
- КРС- кардиореспираторная система
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МАУ – микроальбуминурия
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка
- СД1- сахарный диабет 1 типа
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТИМП- тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
- ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста 1
- ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФНО- α – фактор некроза опухоли α
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- Эхо-КГ – эхокардиография
- ECV - (extracellular volume) внеклеточный объем матрикса миокарда
- HbA1c – гликированный гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова / Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации : клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета / Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1). – С. 13-41. – DOI 10.14341/DM8664.
2. О. И. Венгржиновская, И. З. Бондаренко, О. А. Шацкая / Роль микро РНК в структурном ремоделировании миокарда при сахарном диабете / Текст : непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2021. – № 2. – С. 8-14. – DOI 10.24411/2686-9365-2021-00001.
3. M. Vacca, M. Di Eusanio, M. Cariello [et al.]. / Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis / Text : direct // Cardiovascular research. – 2016. – Vol. 109. – P. 228-239. – DOI 10.1093/cvr/cvv266.
4. Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева [и др.]. / Эпикардальная жировая ткань : патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний /– Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17 (4). – С. 254-263. – DOI 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
5. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Ананьин А.М., Павлова В.А., Заславская Е.Л., Баранова Е.И. / Молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: прогностическая роль биомаркеров фиброза и воспаления / Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова, vol. 29, no. 3, 2022, pp. 91-100.
6. Lavie CJ, Oktay AA, Pandey A. / Pericardial Fat and CVD: Is All Fat Created Equally?./ JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(9):1028-1030. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.018
7. Ramanjaneya M., Priyanka R., Bensila M., Jerobin J., Pawar K., Sathyapalan T., Abou-Samra A.B., Halabi N.M., Moin A.S.M., Atkin S.L., et al. MiRNA and associated

inflammatory changes from baseline to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.* 2022;13:917041. doi: 10.3389/fendo.2022.917041.

8. Jones J, James S, Brown F, O'Neal D, I Ekinci E. Dead in bed - A systematic review of overnight deaths in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Sep;191:110042. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110042. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36007797.

9. Hsieh, A., & Twigg, S. M. (2014). / The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes. / *Journal of diabetes and its complications*, 28(5), 585–587. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.005>

10. Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Lynch M, Twigg SM, Semsarian C. / Post-mortem pathologic and genetic studies in "dead in bed syndrome" cases in type 1 diabetes mellitus / *Hum Pathol.* 2010 Mar;41(3):392-400. doi: 10.1016/j.humpath.2009.08.020.

11. Tanenberg, R. J., Newton, C. A., & Drake, A. J. / Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system./ *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, (2010) 16(2), 244–248. <https://doi.org/10.4158/EP09260.CR>

12. Урясьев О.М., Соловьева А.В., Ческидов А.В., Филимонова А.А., Никифорова Е.А. / Прогностическое значение кардиальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* - 2023. - Т. 31. - №2. - С. 221-230. doi: 10.17816/PAVLOVJ322796

13. G. A. Payne, M. C. Kohr, J. D. Tune [et al.]. / Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease / – Text : direct // *British journal of pharmacology.* – 2012. – Vol. 165 (3). – P. 659-669. – DOI 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.

14. Молоткова С.А, Козырев О.А., Молотков А.О., Хохлова Ю.А. (2017). Основные ишемические синдромы: современное состояние проблемы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 16 (2), 127-138.

15. Opie L.H. / Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопротекция миокарда и их роль в клинической кардиологии в прошлом и будущем. // Медикография. 1999. 21 (2), 65–73.
16. Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases / A. S. M. Sayed, K. Xia, U. Salma [et al.]. – Text : direct // Heart, lung and circulation. – 2014. – Vol. 23 (6). – P. 503-510. – DOI 10.1016/j.hlc.2014.01.001.
17. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset : a nationwide, register-based cohort study / A. Rawshani, N. Sattar, S. Franzén [et al.]. – Text : direct // Lancet. – 2018. – Vol. 392 (10146). – P. 477-486. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
18. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men / J. A. Laukkanen, S. Kurl, T. A. Lakka [et al.]. – Text : direct // Journal of the American college of cardiology. – 2001. – Vol. 38 (1). – P. 72-79. – DOI 10.1016/s0735-1097(01)01311-0.
19. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults : a scientific statement from the American Heart Association / G. J. Balady, R. Arena, K. Sietsema [et al.]. – Text : direct // Circulation. – 2010. – Vol. 122 (2). – P. 191-225. – DOI 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
20. Прогностическое значение кардиопульмонального нагрузочного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор литературы) / В. Ф. Каменев, Ю. В. Овчинников, М. В. Палченкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы медицины. – 2019. – № 42 (2). – С. 194-207. – DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-2-194-207.
21. Национальные клинические рекомендации «Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств» / А. Н. Вачев, А. В. Германов, М. Е. Землянова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Vol. 10 (6). – P. 28.

22. Gitt, A. K. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death / A. K. Gitt. – Text : direct // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 (24). – P. 3079-3084. – DOI 10.1161/01.cir.0000041428.99427.06.
23. Piergiuseppe, A. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm. Pharmacol / A. Piergiuseppe, C. Gaia, B. Maurizio*. – Text : direct // *Ther*. – 2007. – Vol. 20 (2). – P. 130-134. – DOI 10.1016/j.pupt.2006.03.001.
24. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing : summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) / R. J. Gibbons, G. J. Balady, J. T. Bricker [et al.]. – Text : direct // *Journal of the American college of cardiology*. – 2002. Vol. 40 (8). – P. 1531-1540. DOI 10.1016/s0735-1097(02)02164-2.
25. Mezzania, A. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients : a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / A. Mezzania, P. Agostonib, A. Cohen-Solad. – Text : direct // *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. – 2009. – № 16. – P. 249-267. – DOI 10.1097/HJR.0b013e32832914c8
26. Froelicher, V. F. Manual of exercise testing / V. F. Froelicher, J. Myers. – Text : direct // *Mosby*. – 2007. – Vol. 18 (48). – P. 211-231.
27. Гиверц И.Ю., Полтавская М.Г., Бранд А.В., Дикур О.Н., Андреев Д.А., Долецкий А.А., Свириденко В.П., Пешева О.М., Седов В.П., Чомахидзе П.Ш., Якубовская Е.Е., Сыркин А.Л. / Прогностическая ценность эргоспирометрии у различных категорий пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*, 2013 (12): 33–40.
28. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Клинические рекомендации /Под ред. С.В. Готье, В.Н. Попцова, А.О. Шевченко. Тверь: ООО «Издательство «Триада». – 2020.

29. A. I. Vinik, D. Ziegler. / Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy /– Text : direct // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 387-397. – DOI 10.1161/circulationaha.106.634949.
30. Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and cardiac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes / M. Röhling, A. Strom, G. Bönhof [et al.]. – Text : direct // Diabetes care. – 2017. – Vol. 40 (2). – P. 246-252. – DOI 10.2337/dc16-1898.
31. Barstow, T. J. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise / T. J. Barstow, P. A. Molé [et al.]. – Text : direct // Journal of applied physiology. – 1991. – Vol. 71 (6). – P. 2099-2106. – DOI 10.1152/jappl.1991.71.6.2099.
32. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults : a report from the American society of echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo [et al.]. – Text : direct // Journal of the American society of echocardiography. – 2010. – Vol. 23 (7). – P. 685-713. – DOI 10.1016/j.echo.2010.05.010.
33. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study / A. A. Mahabadi, M. H. Berg, N. Lehmann [et al.]. – Text : direct // Journal of the American college of cardiology. – 2013. – Vol. 61. – P. 1388-1395. – DOI 10.1016/j.jacc.2012.11.062.
34. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. J. Willens. – Text : direct // Journal of the American society of echocardiography. – 2009. – Vol. 22 (12). – P. 1311-1319. – DOI 10.1016/j.echo.2009.10.013.
35. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives / F. Natale, M. A. Tedesco, R. Mocerino [et al.]. – Text : direct // European

journal of echocardiography. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 549-555. – DOI 10.1093/ejehocard/jep002.

36. Increased epicardial fat and plasma leptin in type 1 diabetes independently of obesity / G. Iacobellis, S. Diaz, A. Mendez, R. Goldberg. – Text : direct // Nutrition metabolism and cardiovascular diseases. – 2014. – Vol. 24. – P. 725-729. – DOI 10.1016/j.numecd.2013.11.001.

37. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the cardiovascular disease lifetime risk pooling project / F. S. Ahmad, H. Ning, J. D. Rich [et al.]. – Text : direct // JACC heart fail. – 2016. – Vol. 4. – P. 911-919. – DOI 10.1016/j.jchf.2016.08.001.

38. Ю. В. Бакалова, О. В. Серебрякова, Д. М. Серкин [и др.] / Ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа / – Текст : непосредственный // Байкальский медицинский журнал. – 2015. – № 134 (3). – P. 51-54.

39. В. Б. Мычка, И. Е. Чазова / Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета типа 2 / – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2003. – № 9 (5). – С. 504-509.

40. О. А. Эттингер / Диабетическое поражение сердца: современные подходы к диагностике и лечению / Текст : непосредственный // Медицинский вестник. – 2012. – № 17/18. – С. 13.

41. E. H. Kim, Y. H. Kim /Left ventricular function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / Text : direct // Korean circulation journal. – 2010. – Vol. 40 (3). – P. 125-130. – DOI 10.4070/kcj.2010.40.3.125.

42. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy / B. E. Suys, N. Katier, R. P. Rooman [et al.]. – Text : direct // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1947-1953. – DOI: 10.2337/diacare.27.8.1947.

43. Evaluation of cardiac functions in children and adolescents with type 1 diabetes / F. M Abd-El Aziz, S. Abdelghaffar, E. M. Hussien, A. M. Fattouh. – Text : direct //

Journal of cardiovascular ultrasound. – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 12-19. – DOI 10.4250/jcu.2017.25.1.12.

44. Universal definition and classification of heart failure : a report of the heart failure society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A. J. Coats, H. Tsutsui [et al.]. – Text : direct // Journal of cardiac failure. – 2021. – Vol. S1071-9164(21)00050-56. – DOI 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

45. Akhan, O., & Ardahanli, I. (2021). Hypoglycemia in the emergency, is there any effect on endothelial and diastolic functions?. Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.), 38(3), 450–459. <https://doi.org/10.1111/echo.14988>

46. Гаврюшина, С. В. Реактивная легочная гипертензия у больных с диастолической сердечной недостаточностью и возможности ее лечения с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. 2016. № 11 (2). – P. 90-97.

47. Topuz, M. The effect of epicardial adipose tissue thickness on left ventricular diastolic functions in patients with normal coronary arteries / M. Topuz, A. Dogan. – Text : direct // Kardiologia polska. – 2017. – Vol. 75 (3). – P. 196-203. – DOI 10.5603/KP.a2016.0139.

48. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий : роль профиброгенных медиаторов / Е. З. Голухова, О. И. Громова, Н. И. Булаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. 2018. – № 58 (7). – P. 59-65. – DOI 10.18087/cardio.2018.7.10145.

49. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure / T. A. Nyawo, P. V. Dlodla, S. E. Mazibuko-Mbeje [et al.]. – Text : direct // Heart failure reviews. – 2022. – Vol. 27 (2). – P. 665-675. – DOI 10.1007/s10741-021-10160-3.

50. Spearman, James V et al. "Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature." *European radiology* vol. 25,11 (2015): 3372-81. doi:10.1007/s00330-015-3765-5
51. Н. С. Парфенова, Д. А. Танянский. / Адипонектин : благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Текст : непосредственный // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – № 19 (1). – P. 84-96. – DOI 10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96.
52. A. R. Baker, N. F. Silva, D.W. Quinn [et al.]. /Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease / Text : direct // *Cardiovascular diabetology*. – 2006. – Vol. 5. – P. 1. – DOI 10.1186/1475-2840-5-1.
53. Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes : myokines, adipokines and hepatokines / K. J. Oh, D. S. Lee, W. K. Kim [et al.]. – Text : direct // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – Vol. 18 (1). – P. 8. – DOI 10.3390/ijms18010008.
54. A. E. Achari, S. K. Jain /Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction /– Text : direct // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18 (6). – P. 1321. – DOI 10.3390/ijms18061321.
55. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation / Y. Fu, N. Luo, R. L. Klein [et al.]. – Text : direct // *Journal of lipid research*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1369-1379. – DOI 10.1194/jlr.M400373-JLR200.
56. Т. П. Вавилова, А. П. Плетень, Р. К. Михеев / Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Текст : непосредственный // *Вопросы питания*. – 2017. – Vol. 86 (2). – P. 5-13. – DOI 10.1073/pnas.1920004117.
57. T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski [et al.]. /Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators /– Text : direct // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108 (20). – P. 2460-2466. – DOI 10.1161/01.CIR. 0000099542.57313.C5.
58. O. V. Gruzdeva, O. E. Akbasheva, Y. A. Dyleva [et al.]. /Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart

disease / Text: direct // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – Vol. 163 (5). – P. 608-611. – DOI 10.1007/s10517-017-3860-5.

59. Гончарова О.А., Парцхаладзе В.И., Ильина И.М. Адипонектин у больных с сахарным диабетом 2-го типа при нормальной массе тела // МЭЖ. 2015. №1 (65). URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/adiponektin-u-bolnyh-s-saharnym-diabetom-2-go-tipa-pri-normalnoy-masse-tela> (дата обращения: 16.01.2024)

60. И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов [и др.]. /Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний /– Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (S1). – P. 33-39. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4872.

61. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population / S. D. Bailey, J. C. Loredó-Ostí, P. Lepage [et al.]. – Text : direct // Diabetes. – 2006. – Vol. 55 (10). – P. 2896-902. – DOI 10.2337/db06-0189.

62. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat / A. E. Malavazos, G. Di Leo, F. Secchi [et al.]. – Text : direct // American journal of cardiology. – 2010. – Vol. 105 (12). – P. 1831-1835. – DOI 10.1016/j.amjcard.2010.01.368.

63. Resistin, a novel host defense peptide of innate immunity / Y. Li, Q. Yang, D. Cai [et al.]. – Text : direct // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12. – DOI 10.3389/fimmu.2021.699807.

64. Resistin in metabolism, inflammation, and disease / D. Tripathi, S. Kant, S. Pandey [et al.]. – Text : direct // FEBS journals. – 2020. – Vol. 287 (15). – P. 3141-3149. – DOI <https://doi.org/10.1111/febs.15322>.

65. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation / B. Moon, JJ-M. Kwan, N. Duddy [et al.]. – Text : direct // American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. – 2003. – Vol. 285 (1). – P. E106-115. – DOI 10.1152/ajpendo.00457.2002.

66. Resistin and insulin resistance in hepatocytes : resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level / Y. Yang, M. Xiao, Y. Mao [et al.]. – Text : direct //

- Biomedicine & pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 63. – P. 366-374. – DOI 10.1016/j.biopha.2008.06.033.
67. Resistin : a reappraisal / E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi [et al.]. – Text : direct // Mechanisms of ageing and development. – 2019. – Vol. 178. – P. 46-63. – DOI 10.1016/j.mad.2019.01.004.
68. Al-Biltagi, M. A., Tolba, O. A., Mawlana, W., Abd El Hamed, A., & Ghazy, M. (2015). Resistin and right ventricular function in children with recently diagnosed type-1 diabetes mellitus: a case control study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 28(3-4), 299–308. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0264>
69. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A. R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.]. – Text : direct // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 178 (3). – P. 1748-1758. – DOI 10.4049/jimmunol.178.3.1748.
70. Human visfatin expression : relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation / V. Varma, A. Yao-Borengasser, N. Rasouli [et al.]. – Text : direct // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 666-672. – DOI 10.1210/jc.2006-1303.
71. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children / D. G. Haider, G. Holzer, G. Schaller [et al.]. – Text : direct // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2006. – Vol. 43 (4). – P. 548-549. – DOI 10.1097/01.mpg.0000235749.50820.b3.
72. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding / D. G. Haider, K. Schindler, G. Schaller [et al.]. – Text : direct // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2006. – Vol. 91 (4). – P. 1578-1581. – DOI 10.1210/jc.2005-2248.
73. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery / K. Krzyzanowska, F. Mittermayer, W. Krugluger [et al.]. – Text : direct // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – Vol. 14 (11). – P. 1886-1889. – DOI 10.1038/oby.2006.219.

74. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes / D. G. Haider, J. Pleiner, M. Francesconi [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2006. – Vol. 91 (11). – P. 4702-4704. – DOI 10.1210/jc.2006-1013.
75. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(6):885–893. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03264.x
76. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal- regulated kinase 1/2 / S. R. Kim, S. K. Bae, K. S. Choi [et al.]. – Text : direct // Biochemical and biophysical research communications. – 2007. – Vol. 357 (1). – P. 150-156. – DOI 10.1016/j.bbrc.2007.03.105.
77. Toruner F, Altinova AE, Bukan N, Arslan E, Akbay E, Ersoy R, Arslan M. Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus. Horm Res. 2009;72(1):33-7. doi: 10.1159/000224338. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19571557.
78. Alexiadou, K., Kokkinos, A., Liatis, S., Perrea, D., Katsilambros, N., & Tentolouris, N. (2012). Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1 diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. Hormones (Athens, Greece), 11(4), 444–450. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1376>
79. Sheila, J. Churchill Livingstone’s dictionary of sport and exercise science and medicine / J. Sheila. – Livingston : Churchill Livingstone, 2008. – 496 p. – ISBN 978-04431-0215-8. – Text : direct.
80. Dehghan, M. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? / M. Dehghan, A. T. Merchant. – Text : direct // Journal of nutrition. – 2008. – Vol. 7. – P. 26. – DOI 10.1186/1475-2891-7-26.
81. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук, И. Н. Гайворонский, Н. Г. Ничипорук. – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского

университета. Медицина. – 2017. – Vol. 12 (4). – P. 365-384. – DOI 10.21638/11701/spbu11.2017.406.

82. Yang J. Enhanced Skeletal Muscle for Effective Glucose Homeostasis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014;121:133–163. doi: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00005-3.

83. Stephen, W. C., & Janssen, I. (2009). Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*, 13(5), 460–466. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0084-z>

84. Langer RD, Ward LC, Larsen SC, Heitmann BL. Can change in phase angle predict the risk of morbidity and mortality during an 18-year follow-up period? A cohort study among adults. *Front Nutr.* 2023;10:1157531. Published 2023 May 2. doi:10.3389/fnut.2023.1157531

85. Nomura T., Kawae T., Kataoka H., Ikeda Y. Assessment of Lower Extremity Muscle Mass, Muscle Strength, and Exercise Therapy in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. *Environ. Health Prev. Med.* 2018;23:20. doi: 10.1186/s12199-018-0710-7

86. Wang M., Tan Y., Shi Y., Wang X., Liao Z., Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front. Endocrinol.* 2020;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568.

87. Serdarova M, Dimova R, Chakarova N, Grozeva G, Todorova A, Tankova T. Relationship between cardiac autonomic neuropathy and cardio-metabolic risk profile in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;174:108721. doi:10.1016/j.diabres.2021.108721

88. Svensson, M. K., & Eriksson, J. W. (2011). Change in the amount of body fat and IL-6 levels is related to altered insulin sensitivity in type 1 diabetes patients with or without diabetic nephropathy. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 43(3), 209–215. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271622>

89. Niewadzi, E., Głowińska-Olszewska, B., Łuczyński, W., Świrydo, P., Zduniuk, P., Pawelczyk, A., Deluga, M., Piekut, S., Lachowska, U., Czaban, M., Białokoz-Kalinowska, I., Piotrowska-Jastrzębska, J., Zasim, A., Jakubowska, E., Michalak, J., &

- Bossowski, A. (2013). Analiza składu ciała z użyciem metody bioimpedancji u dzieci z cukrzycą typu 1 [Analysis of body composition with the use of bioimpedance in children with type 1 diabetes]. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 19(2), 58–63.
90. Andreo-López, María Carmen et al. “Prevalence of Sarcopenia and Dynapenia and Related Clinical Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus.” *Nutrients* vol. 15,23 4914. 24 Nov. 2023, doi:10.3390/nu15234914
91. McGuire, A. Metastatic breast cancer : the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring / A. McGuire, J. A. Brown, M. J. Kerin. – Text : direct // *Cancer and metastasis reviews*. 2015. – Vol. 4. – P. 145-155. DOI 10.1007/s10555-015-9551-7.
92. И. Ф. Гареев, О. А. Бейлерли. / Циркулирующие микроРНК как биомаркеры : какие перспективы? / Текст : непосредственный // *Профилактическая медицина*. – 2018. – Vol. 21 (6). – P. 142-150. – DOI 10.17116/profmed201821061142.
93. Identification of suitable endogenous normalizers for qRTPCR analysis of plasma microRNA expression in essential hypertension / M. H. M. Solayman, T. Langaee, A. Patel [et al.]. – Text : direct // *Molecular biotechnology*. – 2016. – Vol. 58. – P. 179-187. – DOI 10.1007/s12033-015-9912-z.
94. Circulating microRNAs as biomarkers for depression : many candidates, few finalists / H. Yuan, D. Mischoulon, M. Fava, M. W. Otto. – Text : direct // *Journal of affective disorders*. – 2018. – Vol. 233. – P. 68-78. – DOI 10.1016/j.jad.2017.06.058.
95. Plasma components affect accuracy of circulating cancer-related microRNA quantitation / D. J. Kim, S. Linnstaedt, J. Palma [et al.]. – Text : direct // *Journal of molecular diagnostics*. – 2012. – Vol. 14. – P. 71-80. – DOI 10.1016/j.jmoldx.2011.09.002.
96. Optimization and standardization of circulating microRNA detection for clinical application : the miR-Test Case / M. J. Marzi, F. Montani, R. M. Carletti [et al.]. – Text : direct // *Clinical chemistry*. – 2016. – Vol. 62. – P. 743-754. – DOI 10.1373/clinchem.2015.251942.

97. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis / M. Nazari-Jahantigh, V. Egea, A. Schober, C. Weber. – Text : direct // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2015. – Vol. 89. – P. 35-41. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2014.10.021.
98. AngiomiR-126 expression and secretion from circulating CD34(+) and CD14(+) PBMCs : role for proangiogenic effects and alterations in type 2 diabetics / P. Mocharla, S. Briand, G. Giannotti [et al.]. – Text : direct // Blood. – 2013. – Vol. 121 (1). – P. 226-236. – DOI 10.1182/blood-2012-01-407106.
99. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes / A. Zampetaki, S. Kiechl, I. Drozdov [et al.]. – Text : direct // Circulation research. – 2010. – Vol. 107. – P. 810-817. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.110.226357.
100. Plasma MicroRNA-126-5p is associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris / H. Y. Li, X. Zhao, Y. Z. Liu et al. [et al.]. – Text : direct // Cellular physiology and biochemistry. – 2016. – Vol. 39 (3). – P. 837-846. – DOI 10.1159/000447794.
101. Diagnostic value of cardiac miR-126-5p, miR-134-5p, and miR-499a-5p in coronary artery disease-induced sudden cardiac death / L. Li, X. He, M. Liu [et al.]. – Text : direct // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 944317. – DOI 10.3389/fcvm.2022.944317.
102. Circulating cardiac MicroRNAs safeguard against dilated cardiomyopathy / X. Cheng, D. Jian, J. Xing [et al.]. – Text : direct // Clinical and translational medicine. – 2023. – Vol. 13 (5). – P. e1258. – DOI 10.1002/ctm2.1258.
103. Exosomal microRNAs miR-30d-5p and miR-126a-5p Are Associated with heart failure with preserved ejection fraction in STZ-Induced type 1 diabetic rats / J. P. Huang, C. C. Chang, C. Y. Kuo [et al.]. – Text : direct // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23 (14). – P. 7514. – DOI 10.3390/ijms23147514.
104. MiR-126, IL-7, CXCR1/2 receptors, inflammation and circulating endothelial progenitor cells : the study on targets for treatment pathways in a model of subclinical cardiovascular disease (type 1 diabetes mellitus) / D. J. Coulson, S. Bakhashab, J. S.

Latief, J. U. Weaver [et al.]. – Text : direct // Journal of translational medicine. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 140. – DOI 10.1186/s12967-021-02785-7.

105. MiR-126-5p regulates H9c2 cell proliferation and apoptosis under hypoxic conditions by targeting IL-17A / Y. Ren, R. Bao, Z. Guo [et al.]. – Text : direct // Experimental and therapeutic medicine. – Vol. 2021. – Vol. 21 (1). – P. 67. – DOI 10.3892/etm.2020.9499.

106. Han Ding, Yin Wang, Longgang Hu, Sheng Xue, Yu Wang, Lei Zhang, Yuan Zhang, Hongzhao Qi, Hua Yu, Lynn Htet Htet Aung, Yi An, Peifeng Li, Combined detection of miR-21-5p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a and miR-217 for screening of early heart failure diseases, Bioscience Reports, 10.1042/BSR20191653, 40, 3, (2020).

107. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС : достижения и трудности последних лет / Д. А. Стоногина, А. В. Желанкин, А. С. Аксельрод [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. – № 12 (1). – P. 17-24. – DOI 10.17116/kardio20191201117.

108. Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., Fischer, T., Kissler, S., Bussen, M., Galuppo, P., Just, S., Rottbauer, W., Frantz, S., Castoldi, M., Soutschek, J., Koteliansky, V., Rosenwald, A., Basson, M. A., Licht, J. D., Pena, J. T., Rouhanifard, S. H., Muckenthaler, M. U., Tuschl, T., Engelhardt, S. (2008). MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature, 456(7224), 980–984. <https://doi.org/10.1038/nature07511>

109. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / L. Fang, A. H. Ellims, X. L. Moore [et al.]. – Text : direct // Journal of translational medicine. – 2015. – Vol. 13. – P. 314. – DOI 10.1186/s12967-015-0672-0.

110. MicroRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential / L. Qiao, S. Hu, S. Liu [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical investigation. – 2019. – Vol. 129 (6). – P. 2237-2250. – DOI 10.1172/JCI123135.

111. MiR-21-5p-expressing bone marrow mesenchymal stem cells alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the circRNA_0031672/miR-21-5p/programmed cell death protein 4 pathway / J. Zhang, C. J. Luo, X. Q. Xiong [et al.]. – Text : direct // Journal of geriatric cardiology. – 2021. – Vol. 18 (12). – P. 1029-1043. – DOI 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.12.004.
112. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification : a society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement / J. C. Moon, D. R. Messroghli, P. Kellman [et al.]. – Text : direct // Journal of cardiovascular magnetic resonance. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 92. – DOI 10.1186/1532-429X-15-92.
113. Терновой С.К. Томография сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Ternovoi SK. Tomografiia serdtsa. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
114. Russo, V., Lovato, L., & Ligabue, G. (2020). Cardiac MRI: technical basis. *La Radiologia medica*, 125(11), 1040–1055. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01282-z>
115. Huang, S., Li, Y., Jiang, L., Ren, Y., Wang, J., Shi, K., Yan, W. F., Qian, W. L., & Yang, Z. G. (2022). Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Microcirculation by MRI in Postmenopausal Women. *Journal of magnetic resonance imaging:JMRI*,56(5),1404–1413. <https://doi.org/10.1002/jmri.28121>
116. T1 mapping : basic techniques and clinical applications / A. J. Taylor, M. Salerno, R. Dharmakumar, M. Jerosch-Herold. – Text : direct // JACC cardiovasc imaging. – 2016. – Vol. 9 (1). – P. 67-81. – DOI 10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
117. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis : preliminary validation in humans / A. S. Flett, M. P. Hayward, M. T. Ashworth [et al.]. – Text : direct // Circulation. – 2010. – Vol. 122 (2). – P. 138-144. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636.
118. Шарькин А.С., Бадтиева В.А., Трунина И.И., Османов И.М. Фиброз миокарда – новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):126–135. Sharykin A.S.,

- Badtieva V.A., Trunina I.I., Osmanov I.M. Myocardial fibrosis – a new component of heart remodeling in athletes? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;1
119. Sado D.M., White S.K., Piechnik S.K., Banyersad S.M., Treibel T., Captur G. et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013;6:392–398. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000070.
120. Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Вдовкин А. В., Донецкая Н. А. Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении мио-кардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5476. doi:10.15829/1560-4071-2023-5476. EDN OHUWNO
121. Rado, S. D., Lorbeer, R., Gatidis, S., Machann, J., Storz, C., Nikolaou, K., Rathmann, W., Hoffmann, U., Peters, A., Bamberg, F., & Schlett, C. L. (2019). MRI-based assessment and characterization of epicardial and paracardial fat depots in the context of impaired glucose metabolism and subclinical left-ventricular alterations. *The British journal of radiology*, 92(1096), 20180562.
122. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume / C. A. Miller, J. H. Naish, P. Bishop [et al.]. – Text : direct // *Circulation cardiovascular imaging*. – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 373-383. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.112.000192.
123. Increased left ventricular extracellular volume and enhanced twist function in type 1 diabetic individuals / Z. Vasanji, R. J. Sigal, N. D. Eves [et al.]. – Text : direct // *Journal of applied physiology* (1985). 2017. – Vol. 123 (2). – P. 394-401. – DOI 10.1152/jappphysiol.00012.2017.
124. Cardiovascular magnetic resonance as pathophysiologic tool in diabetes mellitus / S. I. Mavrogeni, F. Vassopoulou, G. Markousis-Mavrogenis [et al.]. – Text : direct // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 672302. – DOI 10.3389/fendo.2021.672302.
125. Крюков Н. А., Рыжков А. В., Сухова И. В., Ананьевская П. В., Фокин В. А., and Гордеев М. Л. "Сравнительная оценка диагностической ценности

эхокардиографии с магнитно-резонансной томографией в определении жизнеспособности дисфункционального миокарда" Российский кардиологический журнал, no. 8, 2021, pp. 33-38.

126. Г. Э. Кузнецов. / Взаимосвязь геометрии и функционального статуса левого желудочка при хронической сердечной недостаточности / Текст : непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2003. – № 3. – P. 142-145.

127. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

128. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. FEBS J. 2010;277(9):2015–2021. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07632.x

129. Alway, S. E. Mitochondria initiate and regulate sarcopenia / S. E. Alway, J. S. Mohamed, M. J. Myers. – Text : direct // Exercise and sport sciences reviews. – 2017. – Vol. 45 (2). – P. 58-69. – DOI 10.1249/JES.0000000000000101

130. Hassan, S. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans : the need for greater detail / S. Hassan, C. J. Barrett, D. J. Crossman. – Text : direct // Biophysical reviews. – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 969-987. – DOI 10.1007/s12551-020-00738-w.

131. Piek, A. The fibrosis-cell death axis in heart failure / A. Piek, R. A. de Boer, H. H. Silljé. – Text : direct // Heart failure reviews. – 2016. – Vol. 21. – P. 199-211. – DOI 10.1007/s10741-016-9536-9.

132. Karason, K. Heart failure development in obesity : mechanistic pathways / K. Karason, S. Jamaly. – Text : direct // European heart journal. – 2020. – Vol. 41 (36). – P. 3485. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa422.

133. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е. З. Голухова, О. И. Громова, Н. И. Булаева [и др.]. 2018. Vol. 58 (7).P. 59-65. DOI 10.18087/cardio.2018.7.10145.

134. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / S. F. Mohammed, S. Hussain, S. A. Mirzoyev [et al.]. – Text : direct // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 550-559. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
135. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction : contributions of collagen and titin / M. R. Zile, C. F. Baicu, J. S. Ikonomidis [et al.]. – Text : direct // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131 (14). – P. 1247-1259. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
136. Кабурова А.Н., Драпкина О.М., Юдин С.М., Корецкий С.Н., Макаров В.В., Покровская М.С., Краевой С.А., Шойбонов Б.Б., Вишнякова М.В., Ефимова И.А., Абраменко А.С. Связь состава микробиоты кишечника с объемом внеклеточного матрикса, оцененного методом T1-картирования миокарда, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Профилактическая медицина*. 2021;24(11):28-35. DOI: 10.17116/profmed20212411128
137. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. / *Europace*. 2017;19(5):747-752. doi:10.1093/europace/euw398.
138. Zghaib T, Ipek EG, Zahid S, et al. Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fractionation: Electrophysiologic substrates for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2333-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.08.030.