

*На правах рукописи*

Венгржиновская Оксана Игоревна

**ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1  
ТИПА: ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ  
РИСКОМ**

**3.1.19. Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Мокрышева Наталья Георгиевна,**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Анциферов Михаил Борисович,**

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Президент ГБУЗ  
«Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения города Москвы

**Кошельская Ольга Анатольевна,**

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения  
атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский  
национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.  
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский  
Университет)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года, в \_\_ часов на заседании  
диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава  
России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России или на сайте [www.endocrinentr.ru](http://www.endocrinentr.ru)

*Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.*

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) широко распространены среди больных сахарным диабетом (СД) и занимают лидирующее место как причина инвалидизации и смертности, что влечет за собой колоссальный социально-экономический ущерб. Среди причин смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) преобладают острые сердечно-сосудистые события, в число которых входит и внезапная сердечная смерть. При этом молодым пациентам с СД1 без выявленных ССЗ из числа кардиологических обследований показана только ежегодная электрокардиография и, при отсутствии специфических жалоб, более углубленное кардиологическое обследование не проводится. Прогнозирование сердечно-сосудистых рисков для молодых пациентов с СД1 также затруднено. Большинство шкал для оценки сердечно-сосудистого риска валидизированы для больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и возрастом более 40 лет. Данный фактор также может служить одной из причин высокого уровня смертности среди молодых больных СД1.

По данным последних исследований предиктором развития ССЗ и фактором, усугубляющим их течение, является увеличение толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). Содержание провоспалительных адипокинов в ЭЖТ, таких как резистин, висфатин выше в сравнении с другими структурами висцеральной жировой ткани. ЭЖТ анатомически тесно прилежит к миокарду и имеет с ним общую микроциркуляторную кровеносную сеть, оказывая активное влияние на кардиомиоциты через систему адипокинов. Кроме того, повышение экспрессии провоспалительных адипокинов, секретируемых ЭЖТ, индуцирует дисбаланс синтеза и распада коллагена во внеклеточном матриксе. В результате дисбаланса происходит развитие и прогрессия диффузных фибротических процессов в миокарде. Взаимосвязи показателей структур сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эхокардиографии (Эхо-КГ), позволяют выявить пациентов, которым показано более расширенное кардиологическое обследование. В одном из крупных исследований с участием более 4 тысяч пациентов подтверждена положительная связь эхокардиографических признаков диастолической дисфункции левого желудочка с увеличением количественных показателей ЭЖТ по данным МРТ-сердца. Увеличение толщины ЭЖТ ассоциировано и с более тяжелым течением хронической сердечной недостаточности, наиболее частом ССЗ при СД. Соответственно, увеличение толщины ЭЖТ связано с развитием различных патологических процессов в сердце и усугубляет течение уже имеющихся ССЗ.

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 больных СД1 без ССЗ вовсе отсутствуют. В наше исследование вошла оценка экспрессии циркулирующих в крови микроРНК: miR-126-5p и miR-21-5p. Для исследования была выбрана miR126-5p, так как снижение уровня ее экспрессии наблюдается в группе пациентов с внезапной сердечной смертью. По данным литературы само наличие у пациента СД1 уже повышает риск внезапной сердечной смерти в 4 раза среди больных возрастом до 40 лет. Увеличение экспрессии miR-21-5p связано с более тяжелым течением ХСН, развитием гипертрофии сердца и увеличением активности фибробластов, что в дальнейшем приводит к интерстициальному фиброзу.

Таким образом, является актуальным изучение связей толщины эпикардиальной жировой ткани с состоянием сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с СД1 без ССЗ. Учитывая крайне высокий уровень инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых событий при СД1, группа молодых больных СД1 без ССЗ требует особого внимания и внедрения новой стратегии междисциплинарного и персонализированного подхода в обследовании.

### **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 эпикардиальной 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 исследования

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная характеристика состояния ССС у молодых пациентов с СД1 без ССЗ с оценкой уровня экспрессии циркулирующих микроРНК (miR-21-5p и miR-126-5p), оценкой толщины ЭЖТ и наличия диффузного фиброза миокарда (по данным МРТ сердца с T1-картированием). Проанализированы связи толщины ЭЖТ и экспрессируемых ей адипокинов (висфатин, резистин, адипонектин) с состоянием ССС у молодых пациентов с СД1. Проведен анализ связей 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.

## Практическая значимость

Установлено, что по данным МРТ сердца для молодых пациентов с СД1 без ССЗ характерны более высокие значения толщины эпикардальной жировой ткани (Me=0,32 см против Me=0,25 см) и межжелудочковой перегородки (Me=0,73 см против Me=0,60 см) в сравнении со сверстниками без СД1.

Выявлено, что пациенты с СД1 без ССЗ характеризуются значимо более высокими уровнями провоспалительных адипокинов, таких как резистин (Me=6,5 нг/мл против Me=4,6 нг/мл) и висфатин (Me=75,6 нг/мл против Me=52,3 нг/мл), и более низким уровнем противовоспалительного адипонектина (Me=7,5 мкг/мл против Me=10 мкг/мл) в сравнении со сверстниками без СД1.

У молодых пациентов с СД1 обнаружены более низкие показатели функциональной активности кардиореспираторной системы ( $VO_{2max}$  (Me=27 мл/мин/кг против Me=33 мл/мин/кг)) по данным эргоспирометрии в сравнении со сверстниками без СД1.

Установлено, что для молодых пациентов с СД1 без ССЗ по данным Эхо-КГ характерны более высокие значения толщины задней стенки (Me=0,9 см против Me=0,7 см) и относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка (Me=0,38 против Me=0,34) по сравнению со сверстниками без СД1.

Результаты проведенной работы обосновывают целесообразность проведения Эхо-КГ у молодых пациентов с СД1 без ССЗ, так как при  $ОТС \geq 0,41$  вероятность наличия диффузного фиброза миокарда у этих пациентов увеличивается более, чем в 2 раза вне зависимости от длительности СД1. При значении  $ОТС < 0,41$  у молодых пациентов с СД1 без ССЗ можно исключить наличие диффузного фиброза миокарда с вероятностью 93-99%.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор провел анализ литературных данных по теме диссертации, сформулировал цель и задачи диссертационного исследования, разработал дизайн научно-исследовательского проекта. Автор принимал непосредственное участие в наборе пациентов, проведении их обследования, подготовке публикаций и докладов по теме работы, апробации результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка данных и интерпретация результатов выполнена лично автором.

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

1. Для молодых пациентов с СД1 без ССЗ характерна большая толщина эпикардиальной 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%.

## **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом материала, широким спектром проведенных клинико-инструментальных и лабораторных исследований, полученных с применением современного оборудования и информативных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Автор использовал материалы 138 современных литературных источников для обоснования цели исследования, основных методологических подходов, обсуждения полученных результатов.

Основные положения работы были доложены и обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 4 июня 2024 г. на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

## **Объем и структура диссертации**

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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Исследование проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России (директор - член-корр. РАН Н.Г Мокрышева) на базе Института Диабета (директор - академик РАН М.В. Шестакова). Набор пациентов и участников группы сравнения проводился в период с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г., произвольным способом формирования выборки. Пациентов с СД1 отбирали из числа госпитализированных в отделение терапии диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. Группой сравнения являлись сотрудники и родственники сотрудников ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России без СД1.

Дизайн исследования был сравнительным, одномоментным.

Основная группа (пациенты с СД1), критерии включения: мужчины и женщины; возраст пациентов от 18 лет и до 40 лет включительно на момент исследования; длительность СД1 от 1 года и до 15 лет; ИМТ 18,5 - 24,9 кг/м<sup>2</sup>. Диагноз СД1 был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями по сахарному диабету 1 типа, от 2019 года.

Группа сравнения, критерии включения: мужчины и женщины; возраст участников от 18 лет и до 40 лет включительно на момент исследования; отсутствие СД1 и других нарушений углеводного обмена; ИМТ 18,5- 24,9 кг/м<sup>2</sup>.

Критерии исключения для основной группы и группы сравнения: отказ от участия в исследовании, наличие сенсо-моторной или автономной диабетической нейропатии; снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; наличие синдрома диабетической стопы; диабетическая ретинопатия (препролиферативной и пролиферативной стадии); наличие ИБС, артериальной гипертензии любой степени и/или ХСН; нарушения ритма сердца и других ССЗ; инсульт; транзиторная ишемическая атака; клаустрофобия; злоупотребление алкоголем; печеночная недостаточность; беременность и период грудного вскармливания; нарушение функции щитовидной железы; аллергическая реакция на гадобутол, хлористоводородную кислоту; ферромагнитные объекты в теле; психические заболевания; онкологические заболевания.

Всем участникам исследования проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя консультацию кардиолога: сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания, сопутствующая 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.

Оценивались антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 (м^2)$ , проводилась диагностика диабетической нейропатии и, в рамках исключения кардиальной автономной нейропатии,

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.

Всем участникам исследования (n=131) были проведены: общий и биохимический анализы крови, оценка уровня адипокинов (адипонектина, резистина, висфатина), NT-proBNP и ТТГ (на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В.).

Основываясь на литературных данных, 2 ассоциированных с ССЗ микроРНК (миРНК) при СД1 были выбраны в качестве кандидатов для исследования: миРНК-126-5р и миРНК-21-5р. (на базе лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н., Попов С.В.).

Всем участникам исследования проведены следующие методы инструментальной диагностики: электрокардиография (ЭКГ), Холтер-ЭКГ, Эхо-КГ, эргоспирометрия (на базе отдела кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделом – член-корр. РАН, д.м.н. Калашников В.Ю.) и МРТ сердца с T1-картированием (на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением – к.м.н. Тарбаева Н.В.).

Этическая экспертиза. Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 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.

## **Результаты собственного исследования**

### **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/м<sup>2</sup>). На момент включения в исследование участники обеих групп не имели заболеваний ССС и не находились под наблюдением кардиолога.

Более подробная характеристика пациентов с СД1 приведена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД1, (n=101)

Параметр	Кол-во пациентов / % от группы с СД1
Многokrатные 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 - HbA1c  $\geq$  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%.

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.

Все больные СД1 были с длительностью течения СД1 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 1.



Рисунок 1. Распределение участников исследования по группам.

Сравнительная оценка участников исследования представлен в таблице 2, результаты общеклинического обследования в таблице 3. У пациентов с СД1 выявлен более высокий уровень НbA1c, по остальным показателям различий в группах не выявлено. Следовательно, исследуемая группа и группа сравнения были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам.

В рамках исключения кардиальной автономной нейропатии (КАН) больным СД1 проводили ортостатическую пробу (измерение АД в положении лежа, а затем спустя 3 мин после вставания), положительной считалась проба при снижении САД на 20 и более мм рт.ст. и/или ДАД на 10 и более мм рт.ст., у всех участников исследования отрицательный результат ортостатической пробы.

Таблица 2. Сравнительная оценка участников исследования

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

\* Критерий Манна-Уитни - p<sup>1</sup> ; двусторонний точный критерий Фишера - p<sup>2</sup> с поправкой Бонферрони (p=0,05/39=0,0013)

Таблица 3. 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]	<b>&lt;0,001</b>
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);

Проведена сравнительная оценка групп по уровню NT-proBNP и показателям адипокинового профиля. Результаты представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по уровню экспрессии адипокинов и уровню NT-proBNP**

Показатель	Группа СД1, n=101, Ме [Q1; Q3]	Группа сравнения, n=30, Ме [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 выявлены более низкие показатели уровня экспрессии адипонектина и более высокие уровни резистина и висфатина. Увеличение 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. Значения уровня экспрессии 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 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 5.

**Таблица 5. Сравнительная оценка групп с СД1 и без СД1 по уровню экспрессии кардиоспецифических миРНК**

миРНК	Группа СД1, Ме [Q1; Q3]	Группа сравнения, Ме [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; 2,245; 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.

Более низкие значения уровня miR-126-5p на уровне статистической тенденции отмечались в группе 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 6.

**Таблица 6. 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*
METs, 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 <sub>2</sub> 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, MET – метаболический эквивалент, VO<sub>2</sub>max – потребление кислорода на пике нагрузки, RER (Respiratory exchange ratio) – дыхательный коэффициент

Более низкие значения METs отмечались у пациентов с СД1. Показатели максимального потребления кислорода на пике нагрузочного теста в группе пациентов с СД1 (VO<sub>2</sub>max, мл/мин/кг) имели более низкие значения ( $p=0,0001$ ), чем в группе сравнения. На рисунке 2 представлена эффективность работы кардиореспираторной системы по показателям максимального потребления кислорода на пике нагрузочного теста (VO<sub>2</sub>max).

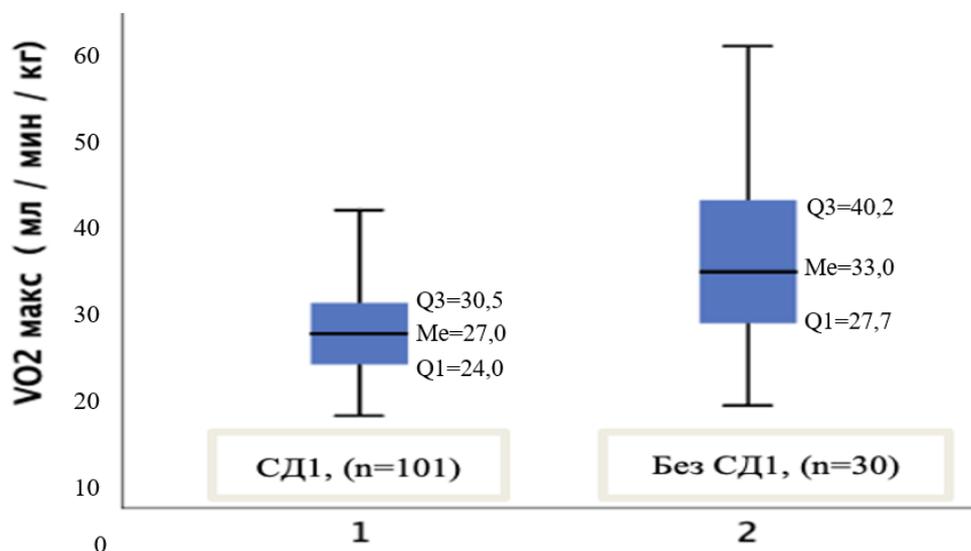


Рисунок 2. Распределение потребления кислорода на пике нагрузки (VO<sub>2</sub>max, мл/мин/кг) по группам.

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 не нарушена, участников с тахикардией покоя (более 100 уд. в минуты) не выявлено. У всех пациентов с СД1 отрицательный результат ортостатической пробы.

По данным Эхо-КГ осуществлена оценка структурно-функционального состояния ССС участников обеих групп, результаты приведены в таблице 7.

**Таблица 7. 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 <sup>2</sup>	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]	<b>&lt;0,001</b>
ОТС отн.ед	0,38 [0,35; 0,40]	0,34 [0,32; 0,36]	<b>&lt;0,001</b>
ФВ %	59 [57; 62]	61 [59; 63]	0,148
E/e	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

Группы статистически значимо различались по показателям ОТС и толщины ЗСЛЖ, в группе больных СД1 данные показатели имели более высокое значение. В рамках поиска начального проявления сердечной недостаточности - диастолической дисфункции (ДД), обеим группам пациентов, проводилась оценка показателей диастолической функции левого желудочка. Соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e) и индексированный объем левого

предсердия находились в пределах референсных значений. Данных за наличие ДД в обеих группах не получено.

Всем участникам выполнено МРТ сердца с T1- картированием, результаты приведены в таблице 8. Толщину эпикардального жира измеряли между висцеральным листком перикарда и эпикардальной поверхностью правого желудочка в конце систолы. Оценка наличия миокардального фиброза проводилась стандартной методикой - посредством визуальной оценки структуры миокарда данным МРТ-сердца с отстроченным контрастированием. Также оценка наличия миокардального фиброза была проведена по дополнительной методике MOLLY (Modified LookLocker 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.

**Таблица 8. 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 <sup>1</sup> , <sup>2</sup>
МЖП, см	0,73 [0,60; 0,81]	0,60 [0,47; 0,62]	<b>0,0011<sup>1</sup></b>
ЭЖТ, см	0,32 [0,21; 0,37]	0,25 [0,19; 0,3]	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
ECV	47 [39; 56]	52 [42; 59]	0,077 <sup>1</sup>
T1 натив.	1254 [1228; 1299]	1243 [1203; 1274]	0,552 <sup>1</sup>
T1+КУ	499 [451; 547]	463 [421; 524]	0,469 <sup>1</sup>
T1+КУ<409	7/94	0/30	0,681 <sup>2</sup>
Диффузный фиброз миокарда (да/нет)	8/93	0/30	0,197 <sup>2</sup>

\* Критерий Манна-Уитни -  $p^1$ ; двусторонний точный критерий Фишера -  $p^2$ ; 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 значению толщины МЖП и ЭЖТ – в группе с СД1 данные показатели были выше. Среди обеих групп диффузный фиброз миокарда (по данным МРТ-сердца с отстроченным 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. В связи с отсутствием подтверждения наличия диффузного фиброза миокарда, выявленного по дополнительной методике MOLLY, в дальнейшем мы рассматривали группу больных СД1 с выявленным диффузным фиброзом миокарда по стандартной методике (посредством визуальной оценки структуры миокарда при отсроченном контрастировании сердца).

При оценке типа манифестации СД1 в основной группе 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 и со снижением уровня адипонектина (n= 10) у 1 пациента (10%) выявлен диффузный фиброз миокарда.

### **Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с СД1**

Дальнейший анализ проводился среди молодых пациентов с СД1, с целью верификации факторов, связанных со структурно-функциональными параметрами 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%). Описательная характеристика групп приведена в таблице 9. Включенные в

исследование не различались между собой по полу, возрасту, ИМТ, содержанию жировой и мышечной ткани, уровню HbA1c.

**Таблица 9. Описательная характеристика 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 <sup>1,2</sup>
Возраст, лет	30 [26; 33]	26,5 [22 ; 31]	0,119 <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,4 [19,8; 24,0]	22,0 [20,6; 23,7]	0,423 <sup>1</sup>
пол (мужчины/ женщины)	16/13	34/38	0,384 <sup>2</sup>
Жировая ткань (%)	21,0 [16,3; 23,4]	21,0 [16,8; 27,9]	0,532 <sup>1</sup>
Мышечная ткань (%)	43,1 [36,6; 46,5]	38,8 [35,0; 45,6]	0,530 <sup>1</sup>
HbA1c, %	7,5 [6,3; 8,8]	7,8 [7,0; 9,3]	0,535 <sup>1</sup>
Гипогликемии $\geq 3$ раз в неделю (да/нет)	7/22	10/62	0,426 <sup>2</sup>

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

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

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. Характеристика групп приведена в таблице 10.

**Таблица 10. Характеристика пациентов с СД1 в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена пациентов с СД1**

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

\* Критерий Манна-Уитни - p<sup>1</sup> ; двусторонний точный критерий Фишера - p<sup>2</sup>  
с поправкой Бонферрони ((p=0,05 /8=0,006)

Мы также провели сравнительный анализ при разделении 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 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 манифестация СД в возрасте 4-10 лет и у 5 (8,6%) с манифестация 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. Описательная характеристика групп приведена в таблице 11.

**Таблица 11. 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 <sup>1</sup> , <sup>2</sup>
Возраст, лет	29 [25; 33]	26 [22; 31]	0,053 <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,0 [20,4; 24,0]	21,5 [20,1; 23,2]	0,301 <sup>1</sup>
пол (мужчины/ женщины)	32/17	18/34	0,003 <sup>2</sup>
Жировая ткань (%)	22,4 [18,3; 28,0]	20,1 [15,6; 24,9]	0,167 <sup>1</sup>
Мышечная ткань (%)	38,8 [34,0; 45,4]	41,9 [36,8; 45,7]	0,195 <sup>1</sup>
НbA1c, %	7,7 [6,6; 9,4]	7,9 [7,0; 8,8]	0,651 <sup>1</sup>
Гипогликемии $\geq 3$ раз в неделю и более (да/нет)	5/44	12/40	0,671 <sup>2</sup>

\* Критерий Манна-Уитни - p<sup>1</sup> ; двусторонний точный критерий Фишера - p<sup>2</sup> 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 12.

**Таблица 12. 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.

Сравнительная характеристика курящих и некурящих пациентов по данным Эхо-КГ представлена в таблице 13.

**Таблица 13. 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 <sup>2</sup>	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 ( $p=0,05/15=0,0032$ )

При сравнении показателей Эхо-КГ среди курящих пациентов и некурящих выявлена статистическая тенденция к более высоким значениям 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, миРНК, значимых отличий не получено.

#### **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<sub>O2</sub>max) группе пациентов СД1 (n=101). В группе больных СД1 получены корреляционные взаимосвязи показателя компенсации углеводного обмена - HbA1c, с параметрами эргоспирометрии (таблица 14).

**Таблица 14. Корреляционный анализ связи HbA1c и показателей эргоспирометрии у пациентов с СД1 (метод ранговой корреляции Спирмена)**

Показатель	HbA1c, n=101	
	г	p*
METS, мл/мин/кг	-0,312	<b><u>0,001</u></b>
VO <sub>2</sub> 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 VO<sub>2</sub>max на уровне статистической тенденции.

Корреляционные связи уровня экспрессии miR-126-5p и адипокинов с показателями структуры сердца по данным МРТ-сердца приведена в таблице 15.

**Таблица 15. Корреляционный анализ экспрессии miR-126-5p, адипокинов и данных МРТ сердца у пациентов с СД1 (метод ранговой корреляции Спирмена)**

Показатель	miR-126-5p, у.е., n=101		Адипонектин, мкг/мл, n=101		Висфатин, нг/мл, n=101		Резистин, нг/мл, n=101	
	г	p*	г	p*	г	p*	г	p*
МЖП, см	-0,192	0,055	-0,126	0,209	0,270	0,015	0,135	0,178
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 резистина.

Корреляционные связи показателей эргоспирометрии в группе пациентов с СД1 с показателями структуры сердца по данным Эхо-КГ и МРТ сердца с T1- картированием представлен в таблице 16.

**Таблица 16. Корреляционный анализ показателей эргоспирометрии, данных Эхо-КГ и МРТ сердца с T1-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
<b>ОТС (Эхо-КГ )</b>	<b>0,410</b>	<b>0,036</b>	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 проанализированы показатели состава тела и показатель эффективности КРС – метаболический эквивалент (METS). Данные приведены в таблице 17.

**Таблица 17. 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

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

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.

## Оценка диагностической значимости параметров ССС в отношении наличия 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 диффузного фиброза миокарда в 7,9% случаев.

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 18. 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 (Таблица 18).

**Таблица 18. ROC-анализ диагностической значимости толщины ЭЖТ и уровня адипонектина для прогнозирования наличия/отсутствия 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

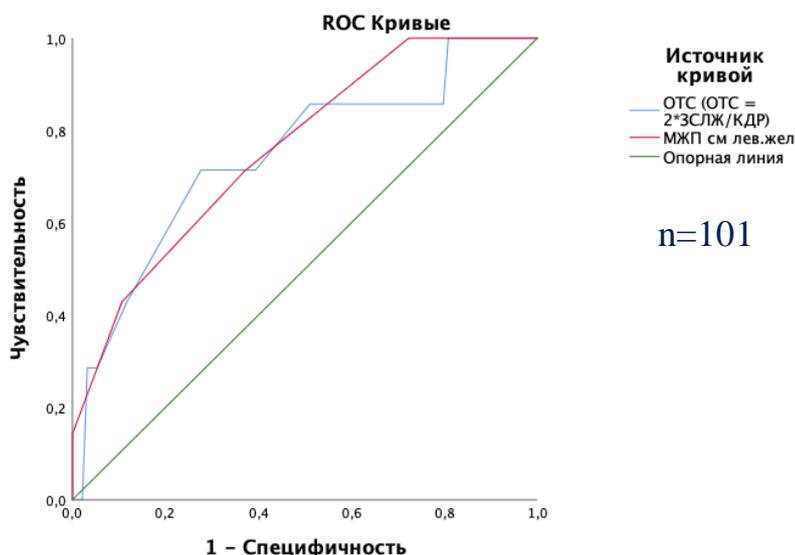
\* с поправкой Бонферрони ( $p = 0,05/4 = 0,125$ )  $p < 0,0125$  - пороговый уровень значимости

Впоследствии проанализирована диагностическая значимость показателей структурного состояния сердца по данным Эхо-КГ (толщина МЖП, ОТС) в отношении наличия диффузного фиброза миокарда. Результаты ROC-анализа приведены в таблице 19. Построена ROC-кривая - рисунок 3.

**Таблица 19. 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	<b>0,011</b>	0,599 - 0,936

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



**Рисунок 3. ROC-кривая диагностической значимости показателей Эхо-КГ 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 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 20.

**Таблица 20. Матрица кросс-табуляции ОТС**

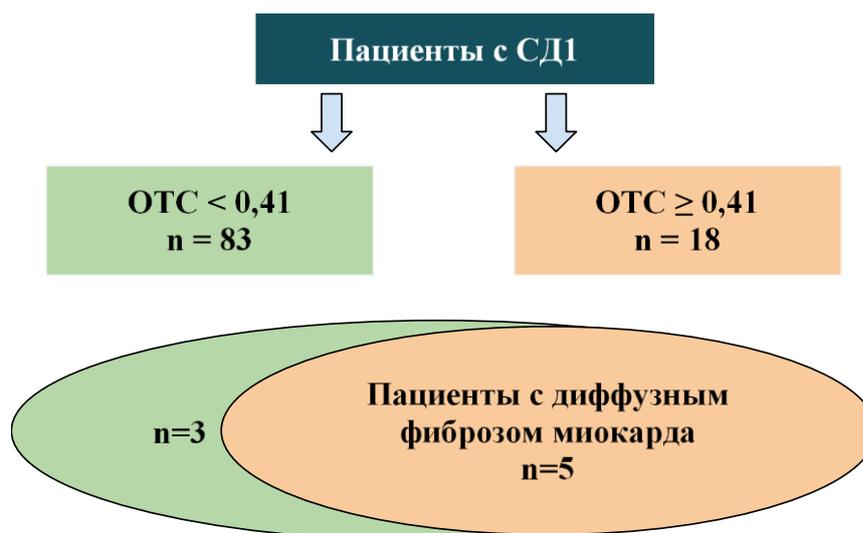
Параметр	Наличие диффузного фиброза миокарда	
	Наличие диффузного фиброза миокарда	Отсутствие диффузного фиброза миокарда
ОТС от 0,41 отс.ед и более	5	13
ОТС до 0,41 отс.ед	3	80

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%.

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 4.



**Рисунок 4. 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 (Таблица 21). Пациенты обеих групп не различались между собой по полу, возрасту, ИМТ, содержанию жировой и мышечной ткани, уровню HbA1c.

**Таблица 21. 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 <sup>1,2</sup>
Возраст, лет	29 [24 ; 34 ]	27 [22 ; 31 ]	0,088 <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,4 [21,5; 24,1]	21,5 [20,1; 23,4]	0,053 <sup>1</sup>
пол (мужчины/ женщины)	8/10	42/41	0,577 <sup>2</sup>
Жировая ткань (%)	21,5 [17,3 ; 28,2]	21,0 [16,7; 27,5]	0,914 <sup>1</sup>
Мышечная ткань (%)	41,2 [36,8; 45,4]	39,6 [34,8; 45,7]	0,694 <sup>1</sup>
HbA1c, %	8,3 [7,2; 9,5]	7,7 [6,9; 8,6]	0,046 <sup>1</sup>
Гипогликемии $\geq 3$ раз в неделю и более (да/нет)	3/15	14/69	0,426 <sup>2</sup>

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

При сравнении показателей МРТ сердца с Т1 - картированием среди пациентов с СД1 при распределении по величине ОТС, получены результаты, которые приведены в таблице 22.

**Таблица 22. 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 <sup>1,2</sup>
МЖП, см	0,75 [0,67; 0,90]	0,70 [0,65; 0,80]	0,697 <sup>1</sup>
ЗСЛЖ, см	0,48 [0,42; 0,53]	0,44 [0,40; 0,49 ]	0,077 <sup>1</sup>
ЭЖТ, см	0,33 [0,26; 0,38 ]	0,3 [0,22; 0,34 ]	0,011 <sup>1</sup>
ФВ, %	57,0 [51,7; 59,5]	52,0 [44,0; 57,0]	0,024 <sup>1</sup>
Диффузный фиброз миокарда (да/нет)	5/13	3/80	<b>0,003<sup>2</sup></b>

\* 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 больших значений толщины ЭЖТ у пациентов с СД1 с ОТС  $\geq 0,41$ .

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

## ВЫВОДЫ

1. По данным МРТ сердца для молодых пациентов с СД1 без ССЗ характерна большая толщина эпикардальной жировой ткани ( $Me=0,32$  см против  $0,25$  см) и межжелудочковой перегородки ( $Me=0,73$  см против  $0,60$  см) в сравнении со сверстниками без СД1.
2. В группе молодых пациентов с СД1 наблюдаются меньшие значения максимального потребления кислорода ( $VO_{2max}$ ) на пике нагрузки при эргоспирометрии ( $Me=27$  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 ( $Me=6,5$  нг/мл против  $4,6$  нг/мл) и висфатина ( $Me=75,6$  нг/мл против  $52,3$  нг/мл) и более низким уровнем противовоспалительного адипонектина ( $Me=7,5$  мкг/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 ( $Me=0,9$  см против  $0,7$  см) и относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка ( $Me=0,38$  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 СД.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

## Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

- 1 Роль микроРНК в структурном ремоделировании миокарда при сахарном диабете / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З., Шацкая О.А. // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021. Т.2. С 8-15.
- 2 Взаимосвязь функциональных показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансного анализа у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. // **Венгржиновская О. И.**, Бондаренко И. З., Шацкая О. А., Кошарная Р. С., Шестакова М. В. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021.Т.36, № 3. С 78-86.
- 3 Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Никанкина Л.В., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г.// Терапевтический архив .2022. Т.95, № 10. С 1143-1148.
- 4 Клиническая значимость оценки экспрессии циркулирующих микроРНК и толщины эпикардальной жировой ткани по данным МРТ сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Мокрышева Н.Г. // Терапевтический архив. 2023. Т.94, № 10. С 839-844.
- 5 Взаимосвязь композиционного состава тела и функциональных показателей кардиореспираторной системы у молодых пациентов с СД1 / **Венгржиновская О. И.**, Бондаренко И. З., Шацкая О. А. // IV (XXVII) национальный конгресс эндокринологов с международным участием «инновационные технологии в эндокринологии», 25.09.2021
- 6 Связь патологических изменений геометрии миокарда и эпигенетических маркеров (miR-126-5p, miR-21-5p) с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у молодых пациентов с СД1 / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Калашников В.Ю., Мокрышева Н.Г. // X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 23-26.05.2023
- 7 Эпигенетические маркеры начала ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1 / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З, Шацкая О.А., Мокрышева Н.Г. // Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 2023.
- 8 «Hormonal-metabolic and functional predictors of unfavorable cardiovascular prognosis in young patients with type 1 diabetes mellitus»/ **Vengrzhinovskaya O.** , Bondarenko I , Shatskaya O. , Shestakova M. , Kalashnikov V. , Mokrysheva N. //European Congress of Endocrinology, Милан, Италия, 2022.
- 9 Структурно-функциональные и метаболические предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З, Шацкая О.А., Калашников В.Ю., Никанкина Т.В., Мокрышева Н.Г. // конгресс: Кардиология На Марше 2022» 62-я сессия, 2022.

- 10      Функциональные и метаболические маркеры неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З, Шацкая О.А., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г // Конференция «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», в рамках национального диабетологического конгресса с международным участием, 2022.
- 11      Взаимосвязь уровней адипокинов, показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансометрии у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З, Шацкая О.А., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г // Российский конгресс кардиологов, 29 сентября – 1 октября, Казань, 2022.
- 12      Эпигенетические маркеры начала ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1 / **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З, Шацкая О.А., Мокрышева Н.Г. // Российский национальный конгресс кардиологов, 2023.
- 13      Превентивные возможности МРТ-сердца с T1-картированием в когорте молодых пациентов с СД1 типа без сердечно-сосудистых заболеваний/ **Венгржиновская О.И.**, Бондаренко И.З, Шацкая О.А., Мокрышева Н.Г.// V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», 2024.

**Список сокращений**

- ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
КАН – кардиальная автономная нейропатия  
КР – концентрическое ремоделирование миокарда  
КРС- кардиореспираторная система  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МАУ – микроальбуминурия  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МиРНК – микроРНК  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка  
САД – систолическое артериальное давление  
СД1- сахарный диабет 1 типа  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТИМП- тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ  
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ФП – фибрилляция предсердий  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
Эхо-КГ – эхокардиография  
HbA1c – гликированный гемоглобин