

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

БАРАБАНОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА
В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.02 - Эндокринология

14.01.05 – Кардиология

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

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Вербовой А.Ф.

Доктор медицинских наук, профессор

Лебедев П.А.

Самара – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Эпидемиологические и этиологические аспекты развития сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа.....	14
1.2 Использование биомаркеров крови в диагностике сердечно-сосудистой патологии.....	19
1.3 Роль остеопротегерина в развитии сердечно-сосудистой патологии.....	27
1.4 Значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида при хронической сердечной недостаточности.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Материалы исследования.....	35
2.2. Клиническая характеристика больных.....	36
2.3. Методы исследования.....	37
2.4. Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1. Состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа.....	45
3.2. Показатели липидного спектра у больных сахарным диабетом 2 типа.....	50
3.3. Гормонально-метаболические показатели (лептин и резистин), остеопротегерин и NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа.....	56
3.4. Эхокардиографические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и их взаимосвязь с гормонально-метаболическими параметрами, остеопротегерином и NT-proBNP.....	70

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном влиянии СД 2 типа на риск возникновения сердечно-сосудистых событий, а патогенез атеросклероза у этих больных носит многофакторный, полиэтиологичный характер. При СД 2 типа атеросклеротические изменения развиваются в результате взаимодействия нескольких факторов риска: хроническая гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение свёртывания крови, нарушение функции эндотелия сосудов, артериальная гипертензия, ожирение [Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш., 2012].

Установлено, что при одинаковой степени дислипидемии атеросклероз у больных СД развивается вдвое быстрее, чем у людей без нарушений углеводного обмена. Атеросклероз при диабете развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции, и значительно быстрее прогрессирует [Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П., 2010]. Риск развития ИБС у больных СД 2 типа в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [Заславская Р.М., 2006; Балаболкин М.И., 2005]. Наличие СД сопряжено с возникновением всех форм ИБС: стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [Beckman J.A., 2002]. В 50-80% случаев СД 2 типа сочетается с артериальной гипертензией [Дедов И.И., 2003; Гуревич М.А., 2005; Wild S., 2004]. Практически 90% пациентов, страдающих СД 2 типа, имеют избыток массы тела или ожирение. Жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество биологически активных пептидов – адипокинов, некоторые из которых могут влиять на чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы, воспаление и атеросклероз и лежать в основе связи ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологии.

В последние годы активно изучается влияние остеопротегерина на развитие сердечно-сосудистой патологии. Повышенная концентрация остеопротегерина ассоциирована с ИБС у лиц без СД 2 типа. У больных СД показана связь его уровня с микро- и макрососудистыми осложнениями [Xiang G., 2006; Sullivan E.P. et al., 2010; P.Rozas Moreno et al., 2012].

Сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия являются пусковым моментом сердечно-сосудистого континуума. Все они способствуют развитию атеросклероза и дисфункции эндотелия (прежде всего нарушению секреции оксида азота и других вазодилататоров, снижению антиагрегационных, антипролиферативных свойств эндотелия). В итоге развивается ремоделирование миокарда левого желудочка и развитие хронической сердечной недостаточности, которая прогрессирует и без соответствующего лечения приводит к летальному исходу [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю, 2003].

Степень разработанности темы

В экспериментах на животных установлено, что лептин способствует развитию атеросклероза и атеротромбоза [Bodary P.F., Gu S., Shen Y. et al., 2005]. Имеются данные, что у лиц с повышенным уровнем этого адипокина возрастает риск развития инфаркта и инсульта [Sierra-Johnson J., 2007]. Исследования WOSCOPS MONICA/KORA Ausberg Study свидетельствуют об увеличении риска развития ИБС в общей популяции на 20% при повышении уровня лептина [Karakas M., Zierer A., Herder C., 2010]. Повышенный уровень другого адипокина — резистина — ассоциирован с инсулинорезистентностью и дислипидемией [Silha et al., 2003; Rajala et al., 2004; Sato et al., 2005]. Некоторыми авторами показана взаимосвязь этого адипокина с наличием ИБС и метаболического синдрома, а также с увеличением сердечно-сосудистого риска [Lubos, 2007; Norata, 2007]. В рамках Фрамингемского исследования отмечена корреляция между повышенной концентрацией резистина и новыми случаями

сердечной недостаточности [D.S.Frankel, 2007]. В литературе имеются данные, что концентрация остеопротегерина коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения периферических артерий [College J., 2005; Crisafully, 2005], тяжестью сердечной недостаточности и стеноза сонных артерий [Ueland T., 2005; Ziegler, 2005], нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда [Kadoglou, 2008; Sandberg, 2006; Song 2012]. Продемонстрирована связь остеопротегерина с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст [Kudlacek S., 2003] и снижение СКФ [Kazama J.J., 2002]. Остается малоизученным значение лептина, резистина и остеопротегерина у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ИБС, АГ и ХСН. Представляется перспективным изучение роли этих показателей в развитии атеросклероза у этой категории больных. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Определить роль резистина, лептина и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования и оценить возможность использования NT-proBNP для диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, индекса массы тела, стадии хронической болезни почек, наличия или отсутствия ишемической болезни сердца, функционального класса хронической сердечной недостаточности.
2. Исследовать показатели липидного спектра у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, индекса массы тела, стадии хронической болезни почек, наличия

- или отсутствия ишемической болезни сердца, функционального класса хронической сердечной недостаточности.
3. Оценить содержание резистина, лептина и остеопротегерина в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, индекса массы тела, показателей липидного спектра, инсулинорезистентности, наличия или отсутствия ишемической болезни сердца, ремоделирования сонных артерий по данным ультразвукового исследования.
 4. Определить вклад адипокинов и остеопротегерина в формирование морфофункциональных типов поражения сердца и дисфункцию миокарда по данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и ИБС.
 5. Проанализировать возможность использования NT-проBNP как маркера миокардиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и ИБС в условиях сопутствующего ожирения и гипергликемии.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках одного исследования изучены биологические маркеры сыворотки крови резистин, лептин, остеопротегерин и NT-проBNP у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, хроническими формами ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточностью. Выявлена взаимосвязь остеопротегерина и лептина с показателями липидного спектра (положительная- с общим холестерином, холестерином-ЛПНП, триглицеридами, коэффициентом атерогенности и отрицательная с холестерином-ЛПВП), а также прямая корреляция этих показателей с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий. Показано значение остеопротегерина как прогностического фактора инсулинорезистентности. Снижение скорости клубочковой фильтрации является дополнительным фактором, связанным с увеличением концентрации

остеопротегерина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа. Установлена роль лептина и остеопротегерина как дополнительных маркеров атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Корреляция лептина и остеопротегерина с толщиной стенок миокарда левого желудочка в диастолу свидетельствует о возможном участии этих параметров в ремоделировании ЛЖ. Доказано, что NT-proBNP можно использовать как скрининговый тест для диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, но его применение для оценки тяжести ХСН у этой категории больных ограничено в связи с угнетающим влиянием уровня гликемии, отсутствием взаимосвязи с результатами теста 6-минутной ходьбы и показателями диастолической функции левого желудочка.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования могут использоваться в практической работе врачами общей практики, терапевтами и эндокринологами для ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Исследование лептина и остеопротегерина в крови у больных сахарным диабетом 2 типа позволит улучшить диагностику атеросклероза на ранней (доклинической) стадии и, соответственно, позволит проводить медикаментозную и немедикаментозную профилактику связанных с ним заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт, гангрена). На основании результатов изучения лептина и остеопротегерина возможно формирование групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа, нуждающихся в дальнейшем дообследовании (ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов, эхокардиография, коронарография).

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по проблеме сердечно-сосудистой патологии у

больных сахарным диабетом 2 типа, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали пациенты с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Проведение исследования одобрено в локальном комитете государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всем обследованным было проведено измерение антропометрических показателей с помощью медицинских весов, ростомера и сантиметровой ленты. На основании полученных данных рассчитывали индекс массы тела по формуле: $ИМТ = \text{вес(кг)} / (\text{рост(м)})^2$. Измерялось артериальное давление с помощью тонометра в положении сидя на обеих руках после пятиминутного отдыха. Определялась дистанция шестиминутной ходьбы, позволяющая оценить толерантность пациента к физическим нагрузкам и выраженность (функциональный класс) ХСН. Проводилась оценка по шкале общего клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева (2000). Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак, в сыворотке крови - общего холестерина, холестерина-липопротеидов высокой плотности, холестерина-липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, креатинина спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master» компании «Plus Hospitex diagnostic» (Швейцария). Уровень гликированного гемоглобина определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате BIO-RAD D10 (США). Исследование иммунореактивного инсулина, лептина, резистина, остеопротегерина, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в

сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате AxSYM System (Abbot, Германия). Выполнялся анализ на определение белка в моче, при отрицательном результате проводился тест на микроальбуминурию (микраль-тест). Выполнялось эхокардиографическое обследование и УЗДГ сонных артерий на аппарате Logic 7 (США).

Полученные данные рассматривали с позиции доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012; Власов В.В., Реброва Ю.О., 2010]. Рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Для сравнения выборок использовался критерий Манна-Уитни-Вилкоксона, для сравнения более двух независимых выборок – непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также однофакторный дисперсионный анализ (Oneway ANOVA-test), критерий χ^2 и множественный линейный регрессионный анализ. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Содержание резистина, лептина и остеопротегерина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа повышено. Показано значение остеопротегерина, наряду с резистином, как фактора, определяющего инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2 типа. Снижение скорости клубочковой фильтрации является дополнительным фактором, связанным с увеличением концентрации остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Уровни лептина и остеопротегерина имеют достоверные корреляции с показателями липидного спектра: положительные – с общим холестерином, холестерином-ЛПНП, триглицеридами и отрицательную – с холестерином-ЛПВП.

2. Уровни лептина и остеопротегерина имеют достоверные положительные взаимосвязи с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа. Лептин и остеопротегерин могут быть использованы в качестве дополнительных факторов атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. В условиях преобладающего гипертрофического морфофункционального типа поражения сердца и диастолической дисфункции левого желудочка, выявленные положительные взаимосвязи лептина и остеопротегерина с толщиной стенок левого желудочка подтверждают их негативный вклад в ремоделирование миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
3. Содержание NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа повышено. Показана отрицательная взаимосвязь с фракцией выброса ЛЖ и отрицательная корреляция с глюкозой крови. Использование NT-proBNP в качестве маркера тяжести хронической сердечной недостаточности у больных сахарным 2 типа ограничено в связи с угнетающим влиянием гликемии и отсутствием взаимосвязи с результатами теста 6-минутной ходьбы и показателями диастолической функции левого желудочка.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обусловлена однородностью выборки участников исследования и использованием современных методов, полностью соответствующих поставленным цели и задачам. В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ, методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и регрессионный анализ.

Основные результаты исследования представлены на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), Всероссийской конференции с международным участием "Молодые ученые - медицине" (Самара, 2013), III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014), конференции с

международным участием «Молодые ученые 21 века – от современных технологий к инновациям» (Самара, 2014).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры эндокринологии, кафедры терапии ИПО, кафедры внутренних болезней и кафедры гериатрии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России 25.03.2015г. (протокол № 9).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологических отделений №1,2 ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6», ООО «Центр «Диабет» г.Самара.

Полученные результаты исследования включены в курс лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических интернов и ординаторов, слушателей института профессионального образования ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в планировании программы диссертационного исследования, самостоятельном отборе больных сахарным диабетом 2 типа, активном участии в клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, формировании массива необходимых для исследования данных, проведении статистической обработки собранного материала, участии во внедрении полученных результатов в процесс обучения студентов лечебного факультета на кафедре эндокринологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, а также в лечебно-профилактическую работу эндокринологических отделений №1 и №2 ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6», ООО «Центр «Диабет».

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.05 – Кардиология и выполнено в рамках комплексной научной межкафедральной темы ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации 01201377119.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертации отражены в 11 работах, 4 из них в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

По результатам исследования оформлено рационализаторское предложение под названием «Оптимизация диагностики атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа», получено удостоверение №291 от 03.06.2014г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста формата А4, иллюстрирована 39 таблицами, 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Собственные результаты исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 213 источников, из которых отечественных – 69, иностранных - 144.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические и этиологические аспекты развития сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа

Сахарный диабет представляет собой реальную угрозу здоровью и качеству жизни населения всех стран мира, являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Сосудистые осложнения сахарного диабета (микро- и макроангиопатии), такие, как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей ежегодно приковывают к инвалидному креслу и уносят жизни миллионов человек, страдающих этим заболеванием [Дедов И.И., 2006]. Микро- и макрососудистые осложнения СД 2 типа увеличивают сердечно-сосудистую заболеваемость в 4-5 раз больше, чем в общей популяции.

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии [Дедов И.И., 2003; Заславская Р.М., 2006]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистому заболеванию [Дедов И.И., 2011].

По данным ВОЗ, более трети больных СД 2 типа умирают вследствие сосудистых катастроф. В сравнении с общей популяцией, риск развития ИБС у пациентов с СД 2 типа в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [Заславская Р.М., 2006; Балаболкин М.И., 2005; Kannel W.B., McGee D.L., 1979]. Наличие СД сопряжено с возникновением всех форм ИБС: стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [Pyörälä K., 1990]. Эти заболевания часто оказываются разными сторонами одной медали: сахарный диабет считают эквивалентом коронарной болезни сердца, и, наоборот, многие пациенты с коронарной болезнью сердца страдают сахарным диабетом или преддиабетом [John J.V., 2010]. Среди пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС практически у половины из них выявляется кальцификация

коронарных артерий [Anand D.V., Lim E., Hopkins D. et al., 2006].

Главным патогенетическим фактором ИБС является стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий. При СД 2 типа атеросклероз развивается в результате взаимодействия нескольких факторов риска: дислипидемия, хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нарушение функции эндотелия, нарушение свертывания крови, ожирение [Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш., 2012].

Важнейший фактор риска развития атеросклероза сосудов – дислипидемии – выявляются у 69 % больных СД 2 типа [Демидова Т.Ю., 2011]. При одинаковой степени дислипидемии атеросклероз у больных СД развивается вдвое быстрее, чем у людей без нарушений углеводного обмена, а смертность больных в связи с наличием ИБС выше в 3-4 раза при сопутствующем СД 2 типа в сравнении с пациентами без нарушения углеводного обмена. Атеросклероз при диабете развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции, и значительно быстрее прогрессирует [Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П., 2010]. Для данных пациентов характерны гипертриглицеридемия и уменьшение уровня холестерина-ЛПВП. Выявлена связь между уровнем триглицеридов и риском возникновения ИБС и атеросклероза у больных СД 2 типа. Уровень триглицеридов может иметь бóльшую прогностическую ценность в отношении развития коронарного атеросклероза, чем другие факторы риска [Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю., 2008].

Ключевым моментом изменения обмена липидов при СД является повышение свободных жирных кислот (СЖК). Избыток последних образуется вследствие их усиленного выхода из жировой ткани и снижения захвата скелетными мышцами [Kelley D.E. et al., 1994]. Повышенное образование СЖК в печени индуцирует синтез липопротеидов очень низкой плотности, что приводит к гипертриглицеридемии и снижению содержания липопротеидов высокой плотности [Sniderman A.D. et al., 2001; Ceriello A. et al., 1991]. Установлено, что у больных СД 2 типа дисфункция миокарда связана с накоплением триглицеридов

[McGavok J.M. et al., 2007; Szczepaniak L.S. et al., 2003]. Нарушение метаболизма жирных кислот ведет к нарушению функции митохондрий, а именно – снижению продукции АТФ и изменению обмена ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме [Diamant M. et al., 2003]. Это неизменно приводит к нарушению релаксации, особенно в период диастолы. СД 2 типа является причинным фактором формирования диастолической дисфункции [Атрощенко Е.С., 2008]. У 50% больных СД и ХСН фракция выброса ЛЖ сохранена [Hogg K. et al., 2004].

Центральным звеном поражения сердца при СД 2 типа является гипергликемия, которая способствует кардиальной дисфункции посредством двух основных механизмов: 1) образование конечных продуктов гликирования; 2) оксидативный стресс [Shilling J.D. et al., 2012].

Конечные продукты гликирования накапливаются в стенке сосуда, нарушая структуру и функцию ее клеток и экстрацеллюлярного матрикса, способствуя избыточному отложению коллагена в миокарде [Avendano G.F. et al., 1999]. Это, в свою очередь, приводит к снижению релаксации миокарда ЛЖ.

Высокая восприимчивость сосудов к воздействию гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки, как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми. Поэтому при гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в эндотелий, вызывая дисфункцию его клеток [Дедов И.И., 2006], блокируя активность оксида азота [Goldin A. et al., 2006].

Данные UKPDS (1998) свидетельствуют о том, что гипергликемия не является основным фактором, определяющим поражение макрососудов при сахарном диабете: при возрастании гликированного гемоглобина с 5,5% до 9,5% частота поражения микрососудов возрастает почти в 10 раз, а риск поражения макрососудов только вдвое [Stratton I.M. et al., 2000].

В исследовании San Antonio Heart Study было продемонстрировано, что ключевым фактором поражения сердечно-сосудистой системы является инсулинорезистентность, которая приводит к компенсаторной гиперинсулинемии [Bertoni A.G. et al., 2006].

Повышенный уровень инсулина стимулирует пролиферацию

гладкомышечных клеток, образование коллагена, развитие фиброза и гипертрофии миокарда [Gardner D. et al., 2013; Аметов А.С., 2011; Iliadis F. et al., 2011].

Высокий уровень инсулина повышает активность симпатической нервной системы и приводит к повышению норадреналина в крови [Cleland S.J. et al., 1998; Naruse M. et al., 2000].

Инсулинорезистентность определяют как состояние, которое сопровождается снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Но поскольку биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процесса роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов), современное понятие инсулинорезистентности не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [Майоров А.Ю., 2011].

Резистентность к инсулину ассоциирована с развитием воспалительной реакции в тканях, провоцирует увеличение синтеза свободных кислородных радикалов (ROS), вырабатываемых при эндотелиальной дисфункции, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), обуславливает гиперактивацию симпатической нервной системы (СНС) [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011].

Существуют сложные ассоциативные связи между регуляцией РААС, развитием АГ и инсулинорезистентностью. При гиперактивации РААС, как известно, происходит повышенная выработка ангиотензина II (АТ II). Механизм патогенного действия АТ II при СД 2 типа обусловлен не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью [Дедов И.И., 2006]. В почках АТ II вызывает внутриклубочковую гипертензию, склерозирование и фиброз почечной ткани; в сердце – активирует процесс ремоделирования миокарда; в стенке сосуда – провоцирует развитие атеросклероза [Шестакова М.В., 2006; Feener E.P. et al.,

2001]. Эти процессы в органах-мишенях происходят в основном через способность АТ II стимулировать выброс биологически активных субстратов (цитокинов и факторов роста). При этом ключевым фактором, запускающим активность других факторов роста, является нуклеарный фактор каппа В (NFkB) [Feener E.P. et al., 2001].

В 50-80% случаев СД 2 типа сочетается с артериальной гипертензией (АГ), что существенно увеличивает риск развития осложнений [Дедов И.И., 2003; Гуревич М.А., 2005; Wild S., 2004]. По данным эпидемиологических исследований при сочетании этих заболеваний риск развития фатальной ИБС возрастает в 3-5 раз, инсульта — в 3-4 раза, полной потери зрения — в 10-20 раз, уремии — в 20-25 раз, гангрены нижних конечностей - в 20 раз [Аметов А.С., 2011].

Практически 90% пациентов, страдающих СД 2 типа, имеют избыток массы тела или ожирение. Последнее относится к традиционным модифицируемым факторам риска развития атеросклероза и его клинических проявлений. Жировая ткань синтезирует и секретирует большое количество биологически активных пептидов – адипокинов, некоторые из которых могут влиять на чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы, воспаление и атеросклероз и лежать в основе связи ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологии.

Сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипертрофия и дисфункция ЛЖ приводят к гибели и гибернации кардиомиоцитов, активации тканевых и циркулирующих нейрогормонов и, в результате, к ремоделированию сердца и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Беленков Ю.Н., 2006].

Артериальная гипертензия и ИБС являются основными этиологическими причинами развития ХСН в Российской Федерации (88% и 59% случаев соответственно). Эпидемиологическое исследование EuroHeartFailure Survey [Cleland J.G.F. et al., 2003] показало, что СД, как этиологическая причина ХСН, встречается в 16% случаев в российской выборке и в 27% случаев в общеевропейской выборке [Фомин И.В., 2012; Солдатова О.А., Рябов А.Е., Щукин

Ю.В., 2007; Cleland J.G.F. et al., 2003].

В одном из самых крупномасштабных исследований Framingham Study было показано, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречается в 2 раза чаще у мужчин и в 5 раз чаще у женщин с СД, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Кроме того, у больных диабетом женщин сердечная недостаточность развивается чаще, чем у мужчин [Kanell W.B. et al., 1979]. Однако реальная частота ХСН у больных СД в нашей стране остается неизвестной, а ее выявление остается неудовлетворительным даже в условиях специализированного стационара.

Прогноз у больных СД и ХСН, несомненно, хуже, чем у пациентов с ХСН, но без нарушения углеводного обмена. Исследование DIGAMI, в котором участвовали больные СД 2 типа после острого инфаркта миокарда, продемонстрировало высокую смертность (66%) в течение одного года среди пациентов с сердечной недостаточностью [Malmberg K. et al., 1995]. В исследовании SOLVD и RE-SOLVD сахарный диабет выступал независимым предиктором смертности среди пациентов с сердечной недостаточностью [Агеев Ф.Т., 2010].

1.2. Использование биомаркеров крови в диагностике сердечно-сосудистой патологии

Развитие сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете 2 типа обусловлено сложным взаимодействием между генетическими, нейрогормональными, воспалительными и биохимическими изменениями, действующими на кардиомиоциты и /или интерстициальные клетки миокарда.

Marrow и de Lemos предложили 3 критерия для биомаркеров, которые позволили бы их использовать в клинической практике. Во-первых, процедура должна быть доступной с экономической и практической точки зрения; во-вторых, исследование биомаркеров должно дать информацию, которая не была получена в ходе тщательного клинического обследования пациента; и, наконец, знание

измеренного показателя должно помочь в принятии решения [Morrow D.A., de Lemos J.A., 2007].

Одним из важных факторов в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования и прогрессировании сердечной недостаточности является воспаление. Поэтому маркеры воспаления являются предметом пристального внимания в диагностике многих форм сердечно-сосудистой патологии [Anker S.D. et al., 2004].

Изучение медиаторов воспаления у пациентов с СН началось около 60 лет назад, когда стало доступным исследование С-реактивного белка. В одной из первых работ было показано, что у 30 из 40 пациентов с ХСН был повышен уровень СРБ, причем тяжесть СН была ассоциирована с повышенным уровнем этого показателя [Elster S.K. et al., 1956]. Впоследствии многочисленными исследованиями была показана роль СРБ как независимого предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [Anand I.S. et al., 2005]. В рамках Фрамингемского исследования было продемонстрировано, что исследование концентрации С-реактивного белка может быть использовано для выявления пациентов с высоким риском развития СН [Vasan R.S. et al., 2003].

Однако С-реактивный белок для диагностики сердечной недостаточности не обладает достаточно высокой специфичностью. Например, острые и хронические воспалительные процессы инфекционного характера, острый коронарный синдром, курение также ассоциированы с повышенным уровнем этого показателя [Braunwald E., 2008].

В 1990 году Levine et al. в своей работе показали повышение фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с СН [Levine B. et al., 1990]. Это дало развитие цитокиновой гипотезе развития СН. Предполагается, что ишемическое повреждение сердечной мышцы вызывает врожденные ответные реакции на стресс, в частности, выработку провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь ускоряют прогрессирование СН [Seta Y. et al., 1996].

Апо-1 – член семейства ФНО-альфа, который продуцируется в различных

клетках, в том числе и в кардиомиоцитах. Активация Апо-1 инициирует процесс апоптоза и играет важную роль в прогрессировании СН.

Okuyama M. et al. в своем исследовании показали высокий уровень Апо-1 у пациентов с СН, более того, высокая концентрация этого маркера коррелировала с тяжестью СН [Okuyama M. et al., 1997]. Введение Апо-1 экспериментальным животным уменьшало постинфарктное ремоделирование ЛЖ и повышало выживаемость [Li Y. et al., 2004].

Хотя ФНО-альфа оказывает потенциально неблагоприятный эффект, который может способствовать прогрессированию СН, применение его антагонистов не показало положительного эффекта у больных с данным синдромом [Chung E.S. et al., 2003; Mann D.L. et al., 2004].

Провоспалительные цитокины, по всей видимости, являются причиной апоптоза и некроза кардиомиоцитов. Уровни этих маркеров могут быть использованы для прогнозирования возможного прогрессирования СН у бессимптомных пациентов, для стратификации группы риска по развитию неблагоприятных исходов среди пациентов с СН и в качестве скрининга в общей популяции [Braunwald E., 2008]. Однако эти показатели неспецифичны для диагностики и определения степени тяжести СН.

В начале 60-х годов было обнаружено, что у пациентов с СН патологически повышается уровень норадреналина в крови в покое и еще больше увеличивается при физической нагрузке [Chidsey C.A. et al., 1962]. Это открытие дало основание предположить, что у больных с СН происходит активация симпатической нервной системы. Cohn J.N. et al. (1984) продемонстрировали, что плазменный уровень норадреналина является независимым предиктором смертности.

Относительно недавно стали появляться сообщения о роли новых биомаркеров, участвующих в патогенезе ХСН. К ним относятся галектин-3, ST-2, апелин.

Галектин-3 относится к группе белков-лектинов. Экспрессия этого белка усиливается в процессе воспаления, клеточной пролиферации и дифференцировки [Lok D.J.A. et al., 2010]. Повышение этого маркера в сыворотке крови у больных с

ХСН ассоциировано с повышением летальности и прогрессированием СН [de Boer R.A. et al., 2009; Ueland T. et al., 2011]. Показано, что содержание галектина-3 у больных с обострением ХСН тесно связано с показателями окислительного и нитрозирующего стрессов как в патогенетическом, так и в диагностическом значении, и может быть использовано для оценки выраженности этих состояний у данной категории больных [Щукин Ю.В., Селезнев Е.И., Березин И.И., 2012].

В немногочисленных исследованиях изучался этот показатель у больных СД 2 типа. Так, Jin Q.H. et al. (2013) показали, что риск микро- и макрососудистых осложнений коррелировал с концентрацией галектина-3. Высокий уровень галектина-3 был ассоциирован с развитием СН, нефропатией и заболеваниями периферических артерий у больных СД 2 типа.

Chen K. et al. (2013) изучали уровень галектина – 3 и N – терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ХСН II-IV ФК по классификации NYHA. Исследователями была показана положительная корреляция галектина – 3 с диаметром левого предсердия и конечно-диастолическим диаметром ЛЖ и отрицательная взаимосвязь с ФВ ЛЖ. Такие же результаты были продемонстрированы для N – терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Cicccone et al. (2013) показали роль нового биомаркера ST2 (suppression of tumorigenicity 2) в стратификации риска развития ХСН у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, а также для дифференциации причины одышки. В исследовании Zilinski J. et al. (2011) была показана связь повышения концентрации ST2 с низкой эффективностью проводимой терапии. Кроме того, повышение ST2 являлось предиктором внезапной смерти. Aldous S. et al. (2011) продемонстрировали, что повышенный уровень ST2 является предиктором прогрессирования СН и внезапной смерти у пациентов с острой болью в груди. В настоящее время продолжаются исследования по изучению роли этого маркера при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Доказано влияние апелина – пептида, секретируемого эндотелиальными клетками и адипоцитами, на сердечно-сосудистую систему. Исследования связи

апелина и патологии сердечно-сосудистой системы неоднозначны. Так, наблюдалось повышение уровня апелина в плазме на ранней стадии СН и его снижение на поздних стадиях [Chen M.M., Ashley E.A. et al., 2003]. Существуют данные и о том, что у пациентов с хронической СН циркулирующий уровень апелина достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц, независимо от функционального класса СН, возраста, пола и фракции выброса ЛЖ [Barnes G., Jarr A.G. et al., 2004; Foldes G., Horkay F. et al., 2003].

Около 50 лет назад началось активное изучение натрийуретических пептидов при хронической сердечной недостаточности, когда было высказано предположение об эндокринной функции сердца. Было показано, что расширение предсердий усиливает натрийурез. Позже было установлено, что активным действием обладает натрийуретический фактор, впоследствии названный предсердным натрийуретическим пептидом (ANP).

В 1988 году Sudoh выделил из мозга свиньи схожий с ANP натрийуретический пептид, названный им мозговой натрийуретический пептид (BNP) [Sudoh T. et al., 1988]. С этого момента началось активное исследование этого маркера при сердечно-сосудистой патологии, в частности, при ХСН.

BNP обладает выраженной физиологической активностью, которая направлена на процессы усиления натрийуреза и противостояния гемодинамическим эффектам РААС.

Содержание BNP в плазме увеличивается с возрастом, и, как правило, у женщин оно выше, чем у мужчин, независимо от наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии [Агеев Ф.Т., 2010]. Показано, что на содержание BNP в крови влияют физическая активность, ожирение, прием некоторых лекарственных препаратов (диуретики, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, глюкокортикоиды, половые и тиреоидные гормоны), а также скорость клубочковой фильтрации. В связи с тем, что этот пептид выводится почками, существует мнение, что повышение его уровня у больных с почечной патологией не может быть критерием в диагностике сердечной недостаточности. Исследование уровня BNP показало высокую прогностическую значимость, при

низком содержании этого маркера сердечная недостаточность маловероятна. В качестве пограничного значения для клинической практики выбран уровень BNP 100 пг/мл (чувствительность - 90%, специфичность – 76%) [McCullough P.A. et al., 2002; Guidelines ESC, 2011].

Сравнительно недавно в литературе стали появляться данные о роли остеопротегерина в развитии сердечно-сосудистой патологии. Ueland T. et al. (2011) в рамках исследования CORONA обследовали пожилых пациентов с ХСН. Авторами было показано, что остеопротегерин является фактором риска прогрессирования сердечной недостаточности и увеличения частоты госпитализаций. Aramburu-Bodas et al. (2014) выявили, что уровень этого показателя является независимым предиктором смертности среди пациентов, госпитализированных по поводу прогрессирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Kalaycioğlu E. et al. (2014) установили положительную взаимосвязь между плазменным уровнем остеопротегерина и субклинической дисфункцией ЛЖ у пациентов с СД 2 типа и АГ.

В разное время в качестве маркеров сердечно-сосудистой патологии предлагалось использовать адипокины лептин и резистин. Жировая ткань рассматривается как самый крупный эндокринный орган. При ожирении развивается воспаление жировой ткани, характеризующееся инфильтрацией макрофагами, нарушением секреции адипокинов и развитием инсулинорезистентности [Шварц В., 2009], которая имеет патогенетическое значение при атеросклерозе и тесно ассоциирована с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью [Galassi A. et al., 2006].

В последнее время ученые активно обсуждают возможную роль лептина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [Cooke J.P. et al., 2002; Волов Н.А. и соавт., 2011]. Выявлено, что этот адипокин стимулирует секрецию липопротеинлипазы [Maingrette F. et al., 2003], стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, увеличивает образование металлопротеазы-2 в сосудах [Li L. et al., 2005] и производство свободных радикалов кислорода, усиливая тем самым перекисное окисление липидов

[Beltowski J. et al, 2003; Yamagishi S.I. et al., 2001]. Кроме того, выявлена положительная корреляция лептина с уровнем таких протромбогенных факторов крови как фибриноген, фактор Виллебранда, ингибитор тканевого активатора плазминогена [Munzberg H. et al., 2005]. Чуть ранее была выявлена обратная зависимость между уровнем лептина и холестерином-ЛПВП [Rainwater D.L., 1997].

В исследовании Justo Sierra-Johnson et al. (2007) установлено, что у лиц с повышенным уровнем лептина возрастает риск развития инсульта и инфаркта. У женщин с максимальными уровнями лептина (4 квартиль, более 23,5 нг/мл) вероятность наличия инсульта в анамнезе достоверно увеличивалась в 3,2 раза по сравнению с 1 квартилью (менее 9 нг/мл). У мужчин с максимальной концентрацией лептина (4 квартиль, более 7,5 нг/мл) вероятность наличия инсульта в анамнезе возрастала недостоверно, лишь в 1,37 раза по сравнению с 1-й квартилью (менее 2,8 нг/мл). Высокие уровни лептина ассоциировались с повышением риска инфаркта миокарда, как у мужчин, так и у женщин – в 3,16 и 3,96 раза при сравнении 4 и 1 квартилей соответственно. Эти ассоциации не зависели от возраста, этнической принадлежности, наличия дислипотеинемии, артериальной гипертензии, диабета и статуса курения. Авторы считают, что определение уровней лептина поможет выделять группы с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта.

Имеются данные, что у мужчин с острым коронарным синдромом высокие концентрации лептина являются независимым и достоверным предиктором рецидива сердечно-сосудистых осложнений. В 2008 году Stefan Soderberg провел исследование случай-контроль, в которое включил 368 мужчин, у которых уровни лептина и адипонектина определяли через 4-6 лет после включения в исследование LIPID. У 184 из них в течение 4,4 лет наблюдения развился рецидив сердечно-сосудистого события (нефатальный ИМ или инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин), а у остальных пациентов в течение периода наблюдения осложнений не было. Исследователи выявили, что риск рецидива сердечно-сосудистого события возрастал по мере увеличения квартилей лептина,

у пациентов с наибольшей квартилью риск становился максимальным. После коррекции с учётом сопутствующих факторов, относительный риск рецидива сердечно-сосудистого события у лиц с наибольшей квартилью составил 1,61.

Относительно недавно стали появляться сообщения о роли другого адипокина – резистина - в развитии поражений сердечно-сосудистой системы. Известно, что повышенный уровень резистина ассоциирован с инсулинорезистентностью и дислипидемией [Silha et al., 2003; Rajala et al., 2004; Sato et al., 2005]. Высокая концентрация этого адипокина коррелирует с проатерогенными маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок и ФНО- α [Kunnari et al., 2006], а также с провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-12) [Milan et al., 2002; Silswal et al., 2005]. Провоспалительное действие резистина при атеросклерозе подтверждается его участием в развитии дисфункции эндотелия, индуцируя секрецию эндотелина-1 [Lago et al., 2007].

В работах Lubos et al. (2007) и Norata et al. (2007) была показана взаимосвязь резистина с наличием ишемической болезни сердца и метаболического синдрома, а также с увеличением сердечно-сосудистого риска. Повышение плазменного уровня резистина ассоциировано с увеличением риска 5-тилетней смертности среди пациентов после перенесенного инсульта [Efsthathiou et al., 2007].

В рамках Фрамингемского исследования изучалось наличие ассоциации между уровнями резистина, лептина и адипонектина и манифестацией сердечной недостаточности. Результаты показали взаимосвязь между повышенной концентрацией резистина и новыми случаями сердечной недостаточности [David S. Frankel et al., 2009]. Противоположные данные были получены Wei-Hsian Yin et al. (2012): ученые исследовали уровни лептина, резистина и адипонектина у пациентов с уже установленным диагнозом ХСН в зависимости от клинических исходов (прогрессирование ХСН, госпитализация, летальный исход) и показали, что только концентрация адипонектина ассоциирована с неблагоприятными исходами ХСН.

1.3. Роль остеопротегерина в развитии сердечно-сосудистой патологии

Гликопротеин остеопротегерин принадлежит к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли-альфа. Первые сообщения о нем появились в литературе в 1997 году. Остеопротегерин был обнаружен первоначально в костной ткани, затем и в сосудистой стенке, сердце, легких, почках, плаценте [Simonet W.S. et al., 1997], позднее и в сосудистом русле, хотя его концентрация в плазме намного ниже, чем в костях [Ueland T. et al., 2003; Olesen P. et al., 2005]. Поиск связующего звена между повышенной резорбцией костной ткани и атеросклерозом привел к выяснению молекулярно-биологических механизмов взаимодействия между остеопротегерином и лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL). Эти соединения играют ключевую роль в формировании и дифференцировке клеток костной ткани, а экспрессия RANKL индуцируется теми же факторами, что и кальциноз гладкомышечных клеток средней оболочки артерий.

В одном из первых проспективных исследований изучался уровень остеопротегерина у женщин моложе 65 лет с сахарным диабетом 2 типа и без для оценки роли этого маркера в качестве индикатора сердечно-сосудистого риска. В ходе работы было выявлено повышение остеопротегерина у женщин с СД 2 типа и доказана его роль как предиктора кардиоваскулярных событий [Browner W., 2001].

В дальнейшем были проведены многочисленные исследования, в которых было показано, что повышенный уровень остеопротегерина коррелирует с тяжестью заболевания периферических артерий, тяжестью сердечной недостаточности и стеноза сонных артерий, нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда [College et al., 2005; Crisafulli et al., 2005; Ueland et al., 2005; Ziegler et al., 2005; Kadoglou et al., 2008; Sandberg et al., 2006; Song et al., 2012].

Jono Sh. et al. (2002) обследовали больных ИБС, тяжесть которой оценивали с помощью коронарной ангиографии. Согласно полученным данным, концентрация остеопротегерина в плазме коррелировала с выраженностью стеноза коронарных артерий. Также была показана взаимосвязь этого маркера с традиционными

факторами риска ИБС (возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение). Однако не было выявлено взаимосвязи с ИМТ, одним из основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска.

Kiechl S. et al. (2004) опубликовали данные исследования, проведенного в общей популяции. В результате, учеными была подтверждена связь остеопротегерина с возрастом больных, указанием на наличие сахарного диабета и курения, а также некоторыми биохимическими показателями крови (С-реактивный белок, гомоцистеин, фибриноген), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, уровнем глюкозы натощак и постпрандиальной гликемией, гликированным гемоглобином. Из чего был сделан вывод о том, что остеопротегерин может рассматриваться как независимый предиктор развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в общей популяции.

Avignon et al. (2005) изучали роль остеопротегерина у пациентов с СД 2 типа и безболевой ишемией миокарда. В ходе этого исследования было показано достоверное повышение остеопротегерина у этой категории больных по сравнению с контролем.

Xiang G. et al. (2006) показали повышение уровня остеопротегерина при микро- и макрососудистых осложнениях у больных СД 2 типа.

Механизм действия остеопротегерина остается неизученным окончательно. Остается неясным, является ли остеопротегерин причинным фактором риска, или, напротив, антиатеросклеротическим протектором.

Omland T. et al. (2012) показали обратную зависимость остеопротегерина от показателей функции ЛЖ в общей популяции и его связь с развитием и прогрессированием СН.

В проспективном исследовании, в котором приняло участие 4463 больных, была показана взаимосвязь между уровнем остеопротегерина, прогрессированием СН и риском сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым коронарным синдромом [Roysland et al., 2012].

В разное время несколькими группами ученых была продемонстрирована связь остеопротегерина с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска,

такими, как возраст [Kudlacek S. et al., 2003], снижение скорости клубочковой фильтрации и СД [Kazama J.J. et al., 2002; Secchiero P. et al., 2006].

У пациентов с ИБС было установлено, что остеопротегерин связан с тяжестью [Jono S. et al., 2002] и распространенностью атеросклеротического процесса (количеством бляшек коронарных артерий) [Abedin M. et al., 2007].

Jono S. et al. (2002) изучили уровень остеопротегерина у 201 больного и сопоставили полученные результаты с данными коронарографии у этих пациентов. Концентрация этого маркера была взаимосвязана с наличием и тяжестью атеросклеротического поражения.

Несколько позже подобные результаты получили Schoppet M. et al. (2003). Ученые обследовали мужчин, которым предстояло провести коронарографию по поводу предполагаемой ИБС. Была показана корреляция между уровнем остеопротегерина и возрастом пациентов и тяжестью ИБС. Уровень этого маркера был значимо выше в группе мужчин с СД 2 типа по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена.

В рамках крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CORONA был изучен уровень остеопротегерина у 1464 больных в возрасте 60 лет и более, имеющих систолическую СН II-IV ФК по NYHA. Полученные результаты продемонстрировали связь остеопротегерина с возрастом, низким ИМТ, ФК ХСН, ФВ, ЧСС, ЛПНП, триглицеридами, СКФ, NT-proBNP, С-реактивным белком, а также обнаружена ассоциация изучаемого маркера с частотой госпитализаций по поводу прогрессирования СН. Однако полученные выводы следует интерпретировать с осторожностью: несмотря на большой размер выборки и большое количество конечных точек, исследование проводилось среди пациентов старше 60 лет с систолической СН и полученные результаты не могут применяться для пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В рамках этого же исследования изучались эффекты статинов (розувастаина) на концентрацию остеопротегерина. Розувастатин значительно улучшал липидный профиль у этих пациентов, однако уровень остеопротегерина при этом значимо не менялся [Kjekshus J. et al., 2007].

С другой стороны, ранее Nellemann B. et al. (2005) опубликовали данные о том, что низкие дозы статинов снижают уровень остеопротегерина у пациентов с микроальбуминурией и гиперхолестеринемией на фоне СД 2 типа.

Omland T. et al. (2013) опубликовали данные исследования Dallas Heart Study, в рамках которого изучался плазменный уровень остеопротегерина в общей популяции. Согласно полученным результатам, повышенная концентрация остеопротегерина была ассоциирована с увеличением массы миокарда ЛЖ, толщины стенок ЛЖ и снижением ФВ ЛЖ во всей группе обследованных. То есть, была показана взаимосвязь остеопротегерина, как с функциональными, так и с морфологическими показателями миокарда ЛЖ. Однако, после поправки на возраст, пол, массу тела, артериальную гипертензию, ИБС, указание в анамнезе на курение вышеперечисленные корреляции сохранились в группе мужчин, тогда как в группе женщин отмечалась ассоциация этого маркера лишь с функциональными показателями ЛЖ (конечно-систолический объем ЛЖ и ФВ).

Ueland T. et al. (2004) обследовали больных с острым инфарктом миокарда. В ходе работы исследовался уровень остеопротегерина спустя 1-3 суток, 1 год и 2 года после перенесенного ИМ. В результате, было выявлено, что у пациентов с более высоким уровнем маркера на 1-3 сутки после ИМ в дальнейшем развивалась СН. В этом же исследовании была показана взаимосвязь остеопротегерина с NT-proBNP, а также с таким известными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и сердечно-сосудистой летальности, как сниженная скорость клубочковой фильтрации и С-реактивный белок. Используя полученные результаты, ученые предположили, что остеопротегерин может быть вовлечен в патогенез СН. Эта гипотеза была изучена на мышах с индуцированной постинфарктной СН. Было установлено повышение остеопротегерина в ишемизированной ткани.

В исследованиях Terekeci H.M. (2009) и Altinova A.E. et al. (2011) была показана положительная взаимосвязь между повышенным уровнем остеопротегерина и гликированным гемоглобином, возрастом и наличием микроальбуминурии у больных СД 2 типа.

1.4. Значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида при хронической сердечной недостаточности

Значение натрийуретических пептидов при ХСН изучалось в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское общество кардиологов включило лабораторное определение натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) в крови в список необходимых обследований больных ХСН. В этом же разделе рекомендаций были обозначены перспективные направления использования натрийуретических пептидов при ХСН: скрининг, прогноз, оценка эффективности терапии.

BNP синтезируется в желудочках миокарда и высвобождается из сердца в ответ на растяжение миокарда и повышение давления. Он является наиболее показательным маркером левожелудочковой дисфункции. BNP продуцируется в кардиомиоцитах изначально как неактивный прогормон. Под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению он расщепляется и поступает в циркулирующую кровь в виде физиологически активного гормона (BNP) и неактивных N-терминальных пептидов, из которых наибольшее клиническое значение имеет NT-proBNP. Известно, что BNP разрушается эндопептидазой и выводится из кровотока достаточно быстро, период полувыведения составляет 20 минут [Lainchbury J.G. et al., 2003]. Период полувыведения NT-proBNP составляет 60–120 минут. Кроме того, концентрация NT-proBNP, в отличие от BNP, не зависит от суточных колебаний, а сам фрагмент высоко стабилен в плазме при комнатной температуре, до 5 дней [Remme W.J. et al., 2001; Bay M. et al., 2003]. Поэтому в последние годы большинство исследований проводились именно с использованием теста на NT-proBNP [Schulz H. Et al., 2001].

Рецепторы для натрийуретических пептидов выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких [Hunt P.J. et al., 1995]. Натрийуретические пептиды подавляют секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также симпатическую активность. Являясь естественными антагонистами ренин-

ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, эти пептиды усиливают диурез, выделение с мочой натрия, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают артериальное давление, пред- и постнагрузку.

Кроме того, пептиды снижают синтез и высвобождение эндотелина-1, подавляют рост гладкомышечных, эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов.

Curati M.N. et al. (2013) изучали корреляцию между BNP и NT-proBNP в общей популяции. Было показано, что уровень обоих маркеров увеличивался с возрастом, повышением экскреции креатинина, низким содержанием гемоглобина. А также было выявлено, что при снижении ФВ ЛЖ концентрация BNP и NT-proBNP увеличивается.

В работе Cowie M.R. et al. (2002) показано, что повышение плазменной концентрации BNP и NT-proBNP является независимым и достаточно мощным предиктором неблагоприятного прогноза у больных с СН любой этиологии. Уровень натрийуретических пептидов, повышающийся при формировании и прогрессировании СН, тесно коррелирует с возрастом больных, функциональным классом СН, фракцией выброса ЛЖ, активностью норадреналина, ренина, альдостерона и эндотелина-1 [Tsutamoto T. et al., 1999].

Губарева И.В., Крюков Н.Н. (2009, 2011) в своих работах подтвердили, что уровень BNP и NT-proBNP значимо выше у больных с АГ и ХСН в сравнении с контролем и с больными АГ без сердечной недостаточности. Авторами также была показана отрицательная корреляция BNP и ФВ, фракцией укорочения и максимальной скоростью раннего диастолического наполнения.

В ряде исследований было показано, что плазменный пул NT-proBNP у больных с асимптомной сердечной недостаточностью, ассоциированной с изолированной диастолической дисфункцией ЛЖ, достоверно ниже, чем у пациентов с манифестной СН, и в ряде наблюдений существенно не отличался от нормальных значений [Hammerer-Lercher A. et al, 2001; Knudsen C.W., 2004; McDonagh T.A. et al, 2004].

Chang et al. (2013) обследовали 93 больных, из них 49 пациентов имели ХСН. Результаты работы показали положительную взаимосвязь между NT-proBNP и ФК ХСН по NYHA. Проявления метаболического синдрома были более выражены у пациентов с ХСН по сравнению с теми, кто не имел признаков ХСН. Интересно, что NT-proBNP был ниже у пациентов с метаболическим синдромом и сопутствующей ХСН, была выявлена отрицательная корреляция между NT-proBNP и массой тела, уровнем триглицеридов и индексом инсулинорезистентности.

В 2003 году были опубликованы данные исследования Bay M. et al. (2013) с участием 2230 пациентов. Пациентам с целью верификации систолической дисфункции ЛЖ выполнялась эхокардиография. Повышение уровня NT-proBNP более 357 пг/мл было сопряжено со снижением ФВ менее 40%.

Российские исследователи Ребров А.П. с соавт. (2010) обследовали 69 человек (60 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 40 до 72 лет, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q и имеющих проявления ХСН различной степени выраженности. Авторами была получена положительная достоверная связь между NT-proBNP и возрастом больных, ИМТ, ЧСС, ФК ХСН, концентрацией С-реактивного белка, КСР и КДР, КДО и КСО ЛЖ, диаметром левого предсердия, индексом массы миокарда и подтверждена отрицательная достоверная корреляция с ФВ.

Tschope et al. (2004) было проведено исследование, в котором изучалась роль NT-proBNP в диагностике диастолической дисфункции ЛЖ. У 68 пациентов с симптоматической изолированной диастолической дисфункцией (I-III ФК) при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у 50 пациентов без признаков СН (группа контроля) определялись показатели диастолической функции методом тканевой доплерографии и проводилось инвазивное определение параметров гемодинамики (катетеризация правых и левых отделов сердца). Показано, что уровень NT-proBNP в группе с доказанной диастолической дисфункцией был значимо выше, чем в группе контроля.

Имеются данные о значении мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании внезапной коронарной смерти. Так, R.Berger et al. (2002)

обследовали 452 пациента с ХСН и ФВ 35%. Внезапная сердечная смерть произошла у 44 больных. При многофакторном анализе, включающем мозговой натрийуретический пептид, фракцию выброса ЛЖ, ФК по NYHA, систолическое артериальное давление, концентрацию эндотелина, только уровень мозгового натрийуретического пептида оказался единственным независимым предиктором внезапной коронарной смерти.

Измерение концентрации натрийуретических пептидов в крови внесено в список обязательных исходных исследований при сердечной недостаточности. Однако, следует учитывать, что их уровень увеличивается с возрастом и может быть снижен у пациентов с ожирением [Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2012]. Данные по исследованию этих показателей у больных СД 2 типа противоречивы. Малоизученным остается значение резистина, лептина и остеопротегерина при сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных, не установлено влияние факторов сердечно-сосудистого риска на уровень этих маркеров. Эти вопросы и явились основой для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение исследования одобрено локальным комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол №111 от 26 октября 2011г.). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всего обследовано 100 человек, 60 из которых составили больные сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). В качестве контроля было сформировано две группы: 1) 20 практически здоровых человек в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст $21,5 \pm 0,11$ лет), из них 10 женщин и 10 мужчин; 2) 20 практически здоровых человек в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $54,65 \pm 0,78$ лет), из них 10 женщин и 10 мужчин. Контрольная группа молодого возраста была введена с целью исключения у них атеросклеротического процесса. У лиц обеих контрольных групп в анамнезе не было указаний на нарушения углеводного обмена и отягощенной наследственности по сахарному диабету, при осмотре и физикальном обследовании патологии не выявлено.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- Сахарный диабет 2 типа;
- Возраст от 45 до 65 лет;
- Артериальная гипертензия 1,2,3 степени
- ХСН I-III ФК по NYHA

В исследование не включались пациенты, у которых имелись состояния, искажающие результат уровня мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови (возраст старше 65 лет, СД 2 типа на инсулинотерапии, нарушения ритма сердца, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, анемия, хроническая болезнь почек 4,5 стадии, нефротический синдром, нарушение функции щитовидной железы).

На начальном этапе исследования проводилось клиническое обследование пациентов, которое включало в себя:

1. Сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, измерение антропометрических показателей (вес, рост, окружность талии, окружность бедер);

2. Проведение общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови с определением креатинина, трансаминаз, билирубина, тиреотропного гормона;

3. Осмотр офтальмологом, кардиологом, неврологом.

По данным предварительного клинического обследования пациенты рассматривались на предмет соответствия критериям включения.

2.2. Клиническая характеристика больных

Обследовано 60 человек с диагнозом сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $54,87 \pm 0,89$ лет).

Среди обследованных больных было 25 женщин (41,7%) и 35 мужчин (58,3%). Средняя длительность СД 2 типа составила $7,34 \pm 2,03$ лет. Диагноз СД 2 типа был поставлен согласно критериям ВОЗ (1991) на основании анамнеза, изучения данных амбулаторных карт и факта приема сахароснижающей терапии.

У 36 пациентов (60%) в анамнезе было указание на перенесенный инфаркт миокарда без зубца Q более 6 месяцев назад.

У всех обследованных выявлена артериальная гипертензия: 1 степени – у 10 больных (16,7%); 2 степени – у 38 больных (63,3%); 3 степени – у 12 больных (20%).

ХСН I ФК была диагностирована у 20 больных (33,3%); II ФК – у 22 больных (36,7%); III ФК – у 18 больных (30%).

Диабетическая ретинопатия выявлена у 49 больных (81,7%), диабетическая полинейропатия обнаружена у 46 больных (76,7%). Диабетическая нефропатия диагностирована у 48 больных (80%). ХБП 1 стадии диагностирована у 3 пациентов (5%); ХБП 2 стадии – у 19 больных (31,6%); ХБП 3 стадии выявлена у 26 обследованных (43,3%). Так как больных с ХБП 1 стадии было всего 3

человека, в дальнейшем мы объединили их с группой больных с ХБП 2 стадии.

У 21 пациента (35%) была выявлена избыточная масса тела. У 39 больных (65%) диагностировано ожирение: I степени – у 24 пациентов (40%); II степени – у 11 больных (18,3%); III степени – у 4 больных (6,7%). У всех обследованных наблюдался абдоминальный (висцеральный) тип распределения жировой ткани. Так как больных с ожирением III степени было 3 человека, мы объединили их с группой пациентов, имеющих ожирение II степени.

На момент включения в исследование пациенты получали пероральные сахароснижающие препараты: монотерапию метформином – 17 человек; монотерапию препаратами сульфонилмочевины – 18 больных; монотерапию репаглинидом – 3 человека; комбинацию препаратов (метформин+препарат сульфонилмочевины или репаглинид и/или ингибиторы ДПП-4) - 22 человека.

Все пациенты получали постоянную антигипертензивную терапию. По крайней мере за 1 месяц до включения в исследование больным была отменена гиполипидемическая терапия.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

2.3. Методы исследования

Антропометрические показатели определялись с помощью медицинских весов, ростомера и сантиметровой ленты. На основании полученных данных рассчитывали индекс массы тела по формуле: $ИМТ = \text{вес(кг)} / (\text{рост(м)})^2$

Нормальный ИМТ находится в диапазоне 18,5-24,9 кг/м². ИМТ 25,0-29,9 кг/м² соответствует избыточной массе тела, ИМТ 30,0-34,9 кг/м² - ожирение I степени, ИМТ 35,0-39,9 кг/м² – ожирение II степени, ИМТ более 40 кг/м² - ожирение III степени. Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измеряли в положении стоя, ноги вместе, руки вдоль туловища, живот расслаблен. ОТ – минимальная окружность туловища между XII ребром и *crista iliaca*. ОБ – окружность туловища на уровне максимального выпячивания ягодиц. По ОТ и соотношению ОТ/ОБ определяли тип ожирения: при ОТ более 94см у мужчин и более 80см у женщин и соотношении ОТ/ОБ более 0,95 для мужчин и более 0,8 для женщин диагностировали висцеральное (андроидное, абдоминальное) ожирение (ВНОК,

2009).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Больные
Возраст, лет	54,87±0,89
Количество: мужчины, n (%) женщины, n (%)	35 (58,3%) 25 (41,7%)
Длительность СД 2 типа, лет	7,34±2,03
Ишемическая болезнь сердца есть, n (%) нет, n (%)	36 (60%) 24 (40%)
ХСН I ФК, n (%) II ФК, n (%) III ФК, n (%)	20 (33,3%) 22 (36,7%) 18 (30%)
Артериальная гипертензия 1-й степени, n (%) 2-й степени, n (%) 3- степени, n (%)	10 (16,7%) 38 (63,3%) 12 (20%)
Избыточная масса тела, n (%) Ожирение: I степени, n (%) II степени, n (%) III степени, n (%)	21 (35%) 39 (65%) 24 (40%) 11 (18,3%) 4 (4%)
ХБП 1 стадии, n (%) 2 стадии, n (%) 3 стадии, n (%)	3 (5%) 19 (31,6%) 26 (43,3%)

Измерение артериального давления производилось с помощью тонометра в положении сидя на обеих руках после пятиминутного отдыха.

Артериальная гипертензия диагностировалась на основании следующих критериев: АГ 1-ой степени – систолическое АД 140-159 мм рт.ст., диастолическое АД 90-99 мм рт.ст.; АГ 2-ой степени - систолическое АД 160-179

мм рт.ст., диастолическое АД 100-109 мм рт.ст.; АГ 3-й степени - систолическое АД более 180 мм рт.ст., диастолическое АД более 110 мм рт.ст. [ВНОК, 2007].

Ишемическая болезнь сердца диагностирована кардиологом на основании данных электрокардиограммы, эхокардиографического исследования, холтер-ЭКГ и/или тредмил-теста.

Стабильная стенокардия напряжения диагностировалась на основании следующих критериев [Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, ВНОК, 2008]:

I ФК – «Обычная повседневная физическая активность» (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Боли возникают только при выполнении очень интенсивной, или очень быстрой или продолжительной физической нагрузки;

II ФК – «Небольшое ограничение обычной физической активности», что означает возникновение стенокардии при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или при эмоциональном напряжении, или в первые несколько часов после пробуждения; во время ходьбы на расстояние более 200м (двух кварталов) по ровной местности или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях;

III ФК – «Значительное ограничение обычной физической активности» - стенокардия возникает в результате спокойной ходьбы на расстояние от одного до двух кварталов (100-200м) по ровной местности или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях;

IV ФК – «Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки без появления неприятных ощущений», или стенокардия может возникнуть в покое.

Всем пациентам проводился тест шестиминутной ходьбы. Определение дистанции шестиминутной ходьбы позволяет оценить толерантность пациента к физическим нагрузкам, используя минимальные технические средства. Тест проводился в больничном коридоре длиной 25 метров, разделенном на интервалы в 1 метр. Пациента просили двигаться по коридору в течение 6 минут. Если

больной вынужден был останавливаться, эта пауза включалась в 6 минут. Согласно стандартам пациенты, способные за 6 минут преодолеть: от 426 до 550 м – соответствуют бессимптомной дисфункции ЛЖ (IФК); от 301 до 425м – легкой ХСН (IIФК); от 150 до 300 – умеренной ХСН (III ФК); менее 150м – тяжелой ХСН (IV ФК). В нашем исследовании 20 больных прошли расстояние 450 ± 15 м; 22 человека - 330 ± 20 м; 18 пациентов преодолели расстояние 210 ± 25 м.

Также определение функционального класса ХСН проводилось по шкале общего клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева (2000).

По результатам ШОКС сумма баллов менее 4 соответствует I ФК ХСН; от 4 до 6 – II ФК ХСН; от 7 до 9 – III ФК ХСН; более 9 – IV ФК ХСН по NYHA.

Среди обследованных больных 20 человек набрали от 1 до 3 баллов по шкале ШОКС; 22 пациента – 4-5 баллов; 18 человек – 7-8 баллов.

Лабораторное обследование включало в себя определение в плазме венозной крови глюкозы натощак. В сыворотке крови определялся уровень гликированного гемоглобина, а также общего холестерина, холестерина-липопротеидов высокой плотности, холестерина-липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, креатинина, инсулина, лептина, резистина, остеопротегерина, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Проводился анализ на определение белка в моче, при отрицательном результате выполнялся тест на микроальбуминурию (микраль-тест). Забор крови проводился из локтевой вены методом венопункции утром натощак в 9.00 в положении больного сидя. Сбор средней порции мочи проводился утром натощак.

Уровень глюкозы плазмы крови, показатели липидного спектра и креатинина сыворотки крови определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master» компании «Plus Hospitex diagnostic» (Швейцария).

Исследование гликированного гемоглобина выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате BIO-RAD D10 (США).

Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева

1.	Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое	
2.	Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 – увеличился	
3.	Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть	
4.	В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом 2 – с приподнятым головным концом + просыпается ночью от одышки 3 – сидя	
5.	Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя	
6.	Влажные хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких	
7.	Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть	
8.	Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см	
9.	Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка	
10.	Уровень систолического АД	0 – более 120 мм рт. ст. 1 – от 100 до 120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст.	

Сумма баллов:

Исследование лептина, резистина, остеопротегерина и NT-proBNP в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM System» (Abbot, Германия).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялся иммуноферментным методом на аппарате AxSYM System (Abbot, Германия).

По данным ИРИ и глюкозы плазмы крови рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{ИРИ} \times \text{глюкоза натощак}) / 22,5.$$

Повышение HOMA-IR более 2,77 является признаком инсулинорезистентности.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$$

У женщин полученный результат умножали на коэффициент 0,742.

При выявлении у больного СД микроальбуминурии или протеинурии определяли стадию ХБП: СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² соответствовала ХБП 1; СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м² – ХБП 2. При выявлении у больного СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² в отсутствие других признаков поражения почек ставился диагноз ХБП 3.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате Logic 7 (США) в М-, В-режимах в стандартных позициях. В В-режиме определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР, мм), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО, мл) левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (%) по Тейхольцу. Также измеряли объемы камер сердца (ЛП, ПЖ). В М-режиме проводилось исследование следующих параметров: толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки в диастолу и в систолу (ТЗСЛЖд, ТЗСЛЖс, ТМЖПд, ТМЖПс, мм).

На основании полученных данных вычисляли индекс гипертрофии (ИГ) миокарда по формуле:

$$\text{ИГ} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд}) / \text{КДР ЛЖ}$$

Также рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (г)}.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), где ППТ высчитывали по формуле:

$$\text{ППТ} = \text{В}^{0,423} \times \text{Р}^{0,725} \times 0,007184 (\text{м}^2), \text{ где В-вес (кг), Р-рост (см).}$$

ИММ ЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин расценивали как признак гипертрофии миокарда ЛЖ.

На основании величин ИММЛЖ и ИГ судили о типе геометрии ЛЖ:

- 1) нормальная геометрия (ИММЛЖ в норме, ИГ менее 0,42);
- 2) концентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ больше нормы, ИГ $\geq 0,42$);
- 3) эксцентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ больше нормы, ИГ менее 0,42).

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ. Значение ФВ ЛЖ менее 50% расценивали как систолическую дисфункцию.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по совокупности изменений соотношения величин максимальных скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения. Отношение скоростей Е/А менее 1,0 принимали за признак диастолической дисфункции ЛЖ. Также определяли время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Увеличение IVRT более 160мс и DT более 220 мс указывало на наличие диастолической дисфункции. УЗДГ сосудов сонных артерий проводили на ультразвуковом сканере Logic 7 (США). Измеряли толщину комплекса интима-медиа (КИМ). КИМ более 0,9мм расценивали как утолщение сосудистой стенки (атеросклероз). Толщина КИМ более 1,3 мм соответствовала атеросклеротической бляшке.

2.4. Статистическая обработка данных

Методологической основой данного исследования явились принципы научно-обоснованной медицинской практики [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS 11,5 (SPSS Inc., USA) с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Рассчитывались среднее арифметическое

значение (M) и средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Для сравнения выборок использовался критерий Манна-Уитни-Вилкоксона, для сравнения более двух независимых выборок – непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ Спирмена, а также однофакторный дисперсионный анализ (Oneway ANOVA-test), критерий χ^2 , регрессионный анализ.

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа

В таблице 1 представлены результаты исследования углеводного обмена у больных СД 2 типа.

У всех пациентов выявлена инсулинорезистентность, которая значимо ($p < 0,001$) превышала этот показатель и в младшей, и в старшей контрольных группах. Инсулинорезистентность сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией. Концентрация инсулина в сыворотке крови у обследованных достоверно превышала его содержание в обеих контрольных группах (таблица 1).

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа

Группы Показатели	Контрольная группа 20-25 лет n=20	Контрольная группа 45-65 лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,13	5,03±0,06,	7,97±0,34, $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Инсулин, мкЕД/мл	8,79±0,64	7,42±0,51	16,98±1,10 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
НОМА-IR	1,81±0,14	1,67±0,14	6,15±0,57 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 -достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p_2 -достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

Из таблицы 2 видно, что у обследованных с худшей компенсацией СД 2 типа наблюдается более выраженная инсулинорезистентность.

У больных СД 2 типа с длительностью заболевания свыше 5 лет также выявлена более выраженная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, чем при продолжительности заболевания до 5 лет, но эти различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Группы / Показатели	HbA1c<7% n=21	HbA1c>7% n=39
Глюкоза, ммоль/л	6,39±0,35	8,82±0,43 p<0,001
Инсулин, мкЕД/мл	15,58±1,43	17,74±1,50 p>0,05
НОМА-IR	4,41±0,48	7,09±0,81 p<0,001

Примечание: p-достоверность различий между подгруппами

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у больных в зависимости от длительности СД 2 типа

Группы / Показатели	Длительность СД 2 типа менее 5 лет n=21	Длительность СД 2 типа более 5 лет n=39
Глюкоза, ммоль/л	7,28±0,35	8,57±0,53 p>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	15,84±1,56	17,99±1,54 p>0,05
НОМА-IR	5,35±0,70	6,85±0,87 p>0,05

Примечание: p – достоверность различий между подгруппами

При анализе исследуемых показателей углеводного обмена в зависимости от ИМТ наблюдалось достоверно значимое повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в группах больных с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими избыточную массу тела. При нарастании массы тела у больных отмечено ухудшение компенсации СД 2 типа (таблица 4).

Анализ показателей углеводного обмена в зависимости от стадии ХБП выявил достоверное повышение гликированного гемоглобина (p<0,001) и тенденцию к повышению глюкозы плазмы крови и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (p>0,05) у больных СД 2 типа и ХБП 3 стадии по сравнению с пациентами без ХБП и с ХБП 1-2 стадии (таблица 5).

**Таблица 4. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа
в зависимости от ИМТ**

Группы Показатели	Избыточный вес n =21	Ожирение I степени n =24	Ожирение II-III степени n =15
Гликированный гемоглобин, %	8,0±0,43	7,88±0,36 p ₁ >0,05	9,93±0,74 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,5±0,49	7,38±0,38 p ₁ >0,05	11,00±2,51 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Инсулин, мкЕД/мл	12,17±0,98	19,99±1,80 p ₁ <0,05	19,70±4,62 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
НОМА-IR	4,05±0,40	6,63±0,76 p ₁ <0,05	11,14±5,45 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с группой больных, имеющих избыточную массу тела; p₂-достоверность различий с группой больных, имеющих ожирение I степени;

**Таблица 5. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа в
зависимости от стадии ХБП**

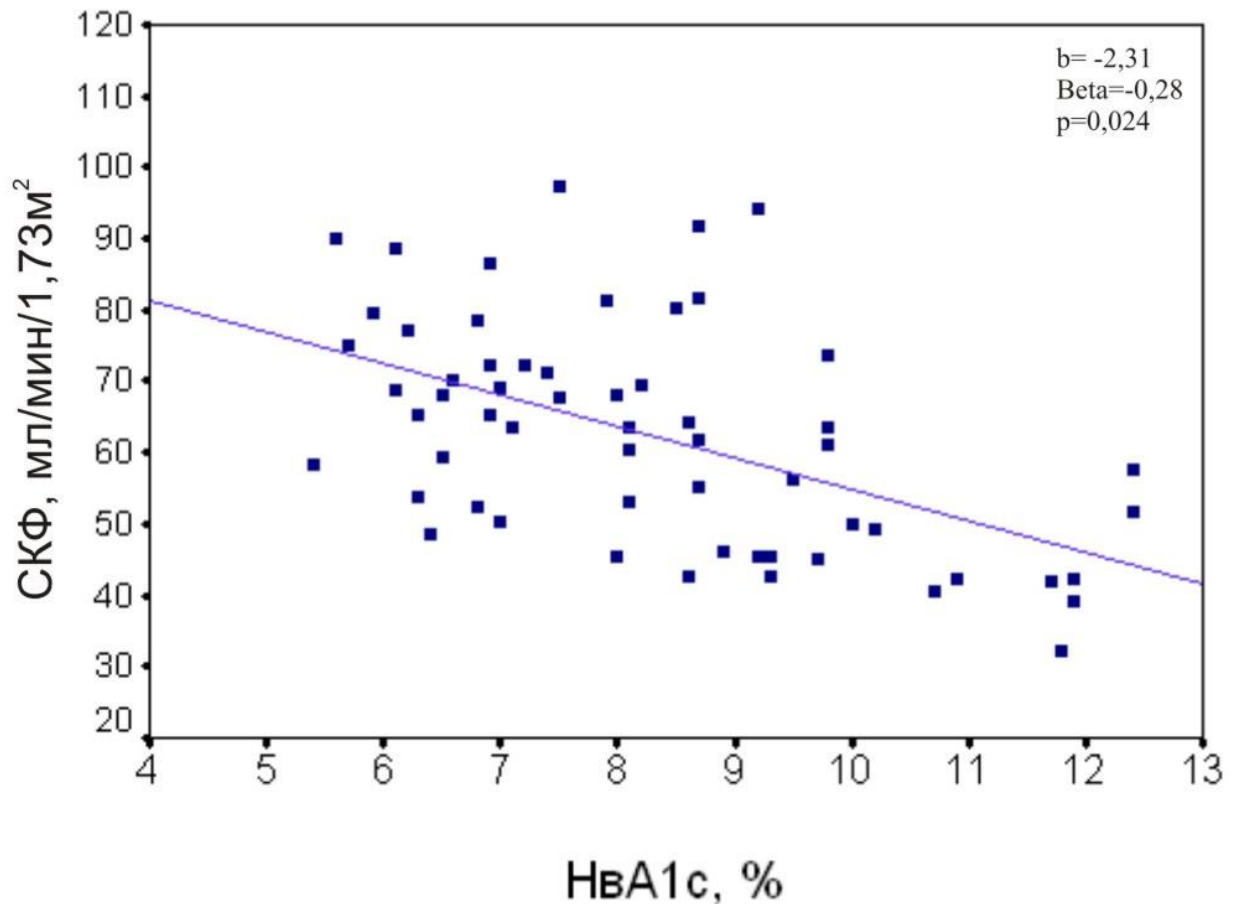
Группы Показатели	Больные СД 2 типа без ХБП n=12	Больные СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии n=22	Больные СД 2 типа с ХБП 3 стадии n=26
Гликированный гемоглобин, %	6,99±1,98	7,58±1,78 p ₁ >0,05	9,18±2,14 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Глюкоза, ммоль/л	7,31±1,88	7,44±1,84 p ₁ >0,05	8,64±3,24 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Инсулин, мкЕД/мл	16,99±0,88	17,11±1,02 p ₁ >0,05	16,82±4,93 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
НОМА-IR	6,01±0,98	5,81±0,81 p ₁ >0,05	6,59±1,07 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с группой больных СД 2 типа без ХБП; p₂-достоверность различий с группой больных СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии

При регрессионном анализе повышение уровня гликированного гемоглобина было взаимосвязано со снижением СКФ у больных СД 2 типа (рисунок 1).

Таким образом, полученные результаты доказывают существенную роль гипергликемии в нарушении функции почек при СД 2 типа.

Рисунок 1. Влияние гликированного гемоглобина на СКФ у больных СД 2 типа по результатам регрессионного анализа



Примечание к рисунку 1: b -размерный коэффициент регрессии; Beta -стандартизированный коэффициент регрессии; R^2 -коэффициент детерминации модели; p -статистическая значимость предиктора в модели

Мы проанализировали состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ИБС. Отмечено достоверное повышение гликемии натощак ($p < 0.05$) и тенденция к повышению гликированного гемоглобина, инсулина плазмы крови и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($p > 0.05$) у пациентов с ИБС по сравнению с больными без ишемических проявлений (таблица 6).

Таблица 6. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа с ИБС и без нее

Группы Показатель	Больные СД 2 типа без ИБС n=24	Больные СД 2 типа с ИБС n=36
Гликированный гемоглобин, %	7,88±0,30	8,7±0,37 p>0,05
Глюкоза, 49ммоль/л	7,05±0,31	8,95±0,56 p<0,05
Инсулин, мкЕД/мл	16,72±1,54	17,27±1,59 p>0,05
НОМА-IR	5,46±0,67	6,89±0,94 p>0,05

Примечание: p-достоверность различий между группами

Таким образом, у больных СД 2 типа в сочетании с ИБС отмечается худший гликемический контроль.

Анализ показателей углеводного обмена в зависимости от выраженности ХСН выявил более выраженную инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию у больных со II и III ФК ХСН относительно пациентов с I ФК ХСН (таблица 7).

Таблица 7. Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа в зависимости от тяжести ХСН

Группы Показатели	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18
Глюкоза, ммоль/л	6,37±0,35	8,23±0,41 p ₁ <0,05	8,98±0,74 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Гликированный гемоглобин, %	7,24±,37	8,53±0,38 p ₁ <0,05	8,84±0,42 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Инсулин, мЕД/мл	15,03±2,15	18,55±1,54, p ₁ <0,05	16,92±2,07 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
НОМА-IR	4,31±0,68	6,81±0,73 p ₁ <0,05	6,95±1,29 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с группой больных с I ФК ХСН; p₂-

достоверность различий с группой больных со II ФК ХСН

Таким образом, у больных СД 2 типа наблюдалось значимое ухудшение гликемического контроля при нарастании индекса массы тела. Не отмечено достоверных отличий в состоянии углеводного обмена в зависимости от длительности заболевания. У пациентов с СД 2 типа с ХБП 3 стадии выявлено достоверное повышение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с обследованными без ХБП и наличием ХБП 1-2 стадии. При анализе исследуемых показателей углеводного обмена в зависимости от клинических проявлений ИБС нами выявлено достоверное повышение глюкозы крови натощак у больных с ИБС.

Изучение углеводного обмена в зависимости от степени тяжести ХСН показало, что у больных СД 2 типа наблюдается повышение гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с нарастанием функционального класса ХСН.

3.2. Показатели липидного спектра у больных сахарным диабетом 2 типа

При анализе параметров липидного спектра отмечено значимое повышение общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у больных СД 2 типа по сравнению с обеими группами контроля (таблица 8).

По мере увеличения длительности СД 2 типа наблюдается тенденция к повышению содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина-ЛПНП, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП, но эти изменения были недостоверными (таблица 9).

Анализ липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от ИМТ представлен в таблице 10.

Таблица 8. Показатели липидного обмена у больных СД 2 типа

Группы Показатели	Контрольная группа 20- 25лет n=20	Контрольная группа 45-65лет n=20	Больные с СД 2 типа n=60
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±0,07	5,37±0,19	6,93±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,72±0,06	3,06±0,13	5,66±0,29 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,006	1,16±0,02	0,95±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	3,13±0,16	3,6±0,19	4,84±0,18 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Коэффициент атерогенности	3,46±0,08	3,71±0,25	6,66±0,41 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечание: p₁-достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p₂-достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

Таблица 9. Показатели липидного спектра у больных СД 2 типа
в зависимости от длительности заболевания

Группы Показатели	Длительность СД 2 типа менее 5 лет n=21	Длительность СД 2 типа более 5 лет n=39
Общий холестерин, ммоль/л	6,76±0,3	7,08±0,28 p>0,05
Триглицериды, ммоль/л	5,29±0,44	5,98±0,39 p>0,05
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,03	0,93±0,02 p>0,05
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	4,72±0,26	4,94±0,25 p>0,05
Коэффициент атерогенности	6,32±0,57	6,95±0,58 p>0,05

Примечание: p-достоверность различий между подгруппами

Как видно из таблицы 10, общий холестерин, холестерин-ЛПНП, триглицериды и коэффициент атерогенности были значимо выше у пациентов с ожирением II- III степени по сравнению с больными с избыточной массой тела и ожирением I степени. Не выявлено достоверно значимых отличий в уровнях холестерина-ЛПВП.

**Таблица 10. Показатели липидного спектра у больных СД 2 типа
в зависимости от ИМТ**

Группы Показатели	Избыточный вес n =21	Ожирение I степени n =24	Ожирение II- III степени n =15
Общий холестерин, ммоль/л	6,62±0,21	6,51±0,27 p ₁ >0,05	8,3±0,74 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Триглицериды, ммоль/л	5,17±0,47	5,27±0,41 p ₁ >0,05	7,17±0,91 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,03	0,99±0,03 p ₁ >0,05	0,88±0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	4,63±0,19	4,47±0,23 p ₁ >0,05	6,05±0,64 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Коэффициент атерогенности	6,06±0,39	5,87±0,54 p ₁ >0,05	9,82±1,66 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с группой пациентов, имеющих избыточную массу тела; p₂-достоверность различий с группой пациентов, имеющих ожирение I степени

Исследование параметров липидного спектра в зависимости от уровня гликированного гемоглобина показал, что у больных с худшей компенсацией СД 2 типа наблюдается значимое повышение триглицеридов и снижение холестерина-ЛПВП (таблица 11).

Таблица 11. Показатели липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Группы Показатели	HbA1c<7% n=21	HbA1c>7% n=39
Общий холестерин, ммоль/л	6,99±0,46	6,89±0,20 p>0,05
Триглицериды, ммоль/л	4,79±0,43	6,13±0,38 p<0,05
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	1,00±0,03	0,92±0,02 p<0,05
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	5,03±0,41	4,74±0,17 p>0,05
Коэффициент атерогенности	6,45±0,86	6,77±0,43 p>0,05

Примечание: p-достоверность между подгруппами

Анализ показателей липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП показал достоверно значимое повышение холестерина, триглицеридов, холестерина-ЛПНП, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у пациентов с ХБП 3 стадии по сравнению с больными с ХБП 1-2 стадии (таблица12).

Таким образом, полученные результаты доказывают, с одной стороны, значение дислипидемии в развитии ХБП, а с другой стороны, подтверждают тот факт, что почечная патология приводит к развитию дислипидемии [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011].

Проанализировав показатели липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ИБС, нами не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми параметрами липидного спектра (p>0,05).

Таблица 12. Показатели липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП

Показатели \ Группы	Больные СД 2 типа без ХБП n=12	Больные СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии n=22	Больные СД 2 типа с ХБП 3 стадии n=26
Общий холестерин, ммоль/л	6,43±1,05	6,49±1,03 $p_1 > 0,05$	7,5±1,99 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	4,49±1,76	4,99±1,89 $p_1 > 0,05$	6,54±2,53 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,20	0,99±0,12 $p_1 > 0,05$	0,90±0,15 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	4,44±0,56	4,49±0,67 $p_1 > 0,05$	5,29±1,76 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Коэффициент атерогенности	5,61±2,31	5,73±1,80 $p_1 > 0,05$	7,88±4,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных СД 2 типа без ХБП; p_2 -достоверность различий с группой больных СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии

Изучив параметры липидного спектра в зависимости от ФК ХСН, нами отмечена только тенденция к увеличению общего холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижению уровня холестерина-ЛПВП с нарастанием тяжести хронической сердечной недостаточности (таблица 13).

Таким образом, у всех больных СД 2 типа была выявлена атерогенная дислипидемия IIb типа по Фредриксону. Нами не выявлено достоверно значимых отличий в показателях липидного спектра в зависимости от длительности СД 2 типа. У обследованных с СД 2 типа с нарастанием ИМТ наблюдалось повышение общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности. При анализе липидного спектра в зависимости от стадии ХБП установлено значимое повышение общего холестерина, холестерина-ЛПНП,

Таблица 13. Показатели липидного спектра у больных СД 2 типа в зависимости от тяжести ХСН

Группы Показатели	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18
Общий холестерин, ммоль/л	6,78±0,32	6,82±0,29 $p_1 > 0,05$	7,15±0,42 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	4,89±0,44	5,65±0,49 $p_1 > 0,05$	6,29±0,55 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,02	0,97±0,03 $p_1 > 0,05$	0,91±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л	4,82±0,29	4,72±0,24 $p_1 > 0,05$	4,98±0,38 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Коэффициент атерогенности	6,03±0,48	6,39±0,66 $p_1 > 0,05$	7,64±0,91 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных с I ФК ХСН; p_2 -достоверность различий с группой больных со II ФК ХСН

триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у пациентов с ХБП 3 стадии по сравнению с аналогичными показателями у обследованных без ХБП и ХБП 1-2 стадии. Отмечена тенденция к увеличению изучаемых показателей липидного спектра у больных СД 2 типа с нарастанием тяжести ХСН, однако полученные результаты оказались статистически недостоверными.

3.3. Гормонально-метаболические показатели (лептин и резистин), остеопротегерин и NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа.

При анализе гормонально-метаболических показателей выявлено, что уровень резистина сыворотки крови значимо выше в группе больных по сравнению с обеими группами контроля (таблица 14).

**Таблица 14. Содержание резистина в сыворотке крови у больных
с СД 2 типа**

Группа Показатель	Контрольная группа 20-25 лет n=20	Контрольная группа 45-65 лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
Резистин, нг/мл	8,21±0,38	8,24±0,45	15,79±0,77 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 -достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p_2 -достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет

При анализе уровня резистина сыворотки крови в зависимости от уровня гликированного гемоглобина его концентрация оказалась выше в группе больных с лучшей компенсацией СД 2 типа, но эти различия были статистически недостоверными (таблица 15).

**Таблица 15. Содержание резистина в сыворотке крови у больных СД 2
типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина**

Группы Показатели	HbA1c < 7% n=21	HbA1c > 7% n=39
Резистин, нг/мл	16,15±0,91	15,75±0,70 $p > 0,05$

Примечание: p -достоверность различий между группами

Нами не было установлено достоверно значимых отличий в содержании резистина сыворотки крови у обследованных в зависимости от длительности СД 2 типа и ИМТ ($p > 0,05$).

Мы проанализировали уровень резистина сыворотки крови в зависимости от стадии ХБП (таблица 16).

Таблица 16. Уровень резистина сыворотки в зависимости от стадии ХБП у больных СД 2 типа

Группы Показатели	Больные СД 2 типа без ХБП n=12	Больные СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии n=22	Больные СД 2 типа с ХБП 3 стадии n=26
Резистин, нг/мл	14,09±1,05	15,01±0,87 $p_1 > 0,05$	15,69±0,99 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных СД 2 типа без ХБП; p_2 -достоверность различий с группой больных СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии

Из таблицы 16 видно, что концентрация резистина в сыворотке крови увеличивается с нарастанием стадии ХБП, но эти различия оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Изучив уровень резистина в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от наличия (15,64±0,78нг/мл) или отсутствия ИБС (15,98±1,02нг/мл), нами не было выявлено достоверно значимых отличий между подгруппами ($p > 0,05$).

Мы проанализировали содержание резистина сыворотки крови в зависимости от ФК ХСН у больных СД 2 типа (таблица 17).

Таким образом, нами не установлено достоверных различий концентрации резистина в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности у больных СД 2 типа.

Таблица 17. Концентрация резистина сыворотки крови у больных СД 2 типа в зависимости от тяжести ХСН

Группы Показатели	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18
Резистин, нг/мл	15,01±0,82	15,13±0,69 $p_1 > 0,05$	15,02±0,42 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных с I ФК ХСН; p_2 -достоверность различий с группой больных со II ФК ХСН

При корреляционном анализе была выявлена положительная взаимосвязь резистина с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r=0,465$; $p=0,05$).

Мы исследовали содержание лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин с СД 2 типа (таблицы 18,19)

Таблица 18. Содержание лептина в сыворотке крови у мужчин с СД 2 типа

Группа Показатель	Контрольная группа 20-25 лет n=10	Контрольная группа 45-65 лет n=10	Мужчины с СД 2 типа n=35
Лептин, нг/мл	4,79±0,65	7,01±1,15	37,26±3,00 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 -достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p_2 -достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет

Таблица 19. Содержание лептина в сыворотке крови у женщин с СД 2 типа

Группа Показатель	Контрольная группа 20-25 лет n=10	Контрольная группа 45-65 лет n=10	Женщины с СД 2 типа n=25
Лептин, нг/мл	5,89±0,46	9,02±0,98	31,19±3,00 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 -достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p_2 -достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет

Как видно из таблиц 18 и 19 концентрация лептина в сыворотке крови достоверно выше у мужчин и женщин с СД 2 типа по сравнению с контрольными показателями. У больных СД 2 типа мужчин отмечена более высокая концентрация этого адипокина, чем у женщин ($p > 0,05$).

Отмечено достоверное повышение концентрации лептина с увеличением степени ожирения, как у мужчин, так и у женщин (таблица 20, 21; рисунок 2).

Таблица 20. Содержание лептина в сыворотке крови у мужчин с СД 2 типа в зависимости от ИМТ

Группа Показатель	Избыточный вес n=12	Ожирение I степени n=15	Ожирение II-III степени n=8
Лептин, нг/мл	31,7±1,46	31,5±2,23 $p_1 > 0,05$	54,5±3,44 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

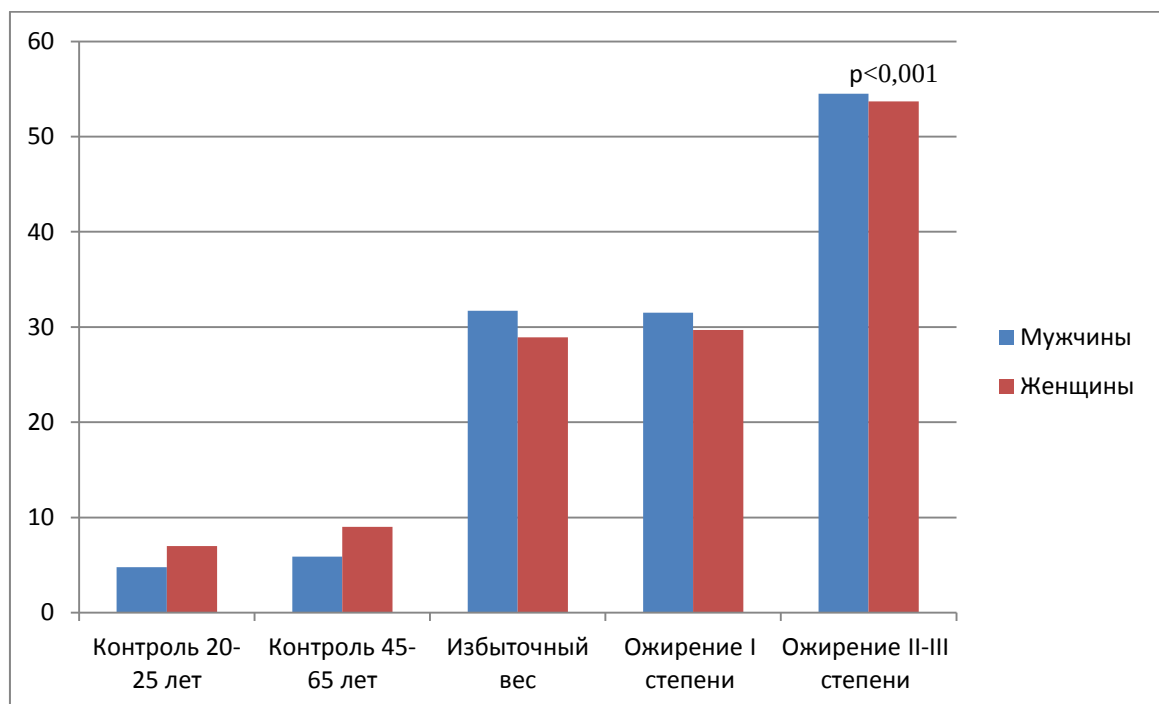
Примечание: p_1 -достоверность различий с группой пациентов, имеющих избыточную массу тела; p_2 -достоверность различий с группой пациентов, имеющих ожирение I степени

Таблица 21. Содержание лептина в сыворотке крови у женщин с СД 2 типа в зависимости от ИМТ

Группа Показатель	Избыточный вес n=9	Ожирение I степени n=9	Ожирение II-III степени n=7
Лептин, нг/мл	28,9±1,56	29,7±1,93 $p_1>0,05$	53,7±2,14 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой пациентов, имеющих избыточную массу тела; p_2 -достоверность различий с группой пациентов, имеющих ожирение I степени

Рисунок 2. Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от ИМТ у мужчин и женщин с СД 2 типа



При анализе концентрации лептина в зависимости от уровня гликированного гемоглобина показано его повышение при худшем гликемическом контроле СД 2 типа, как у мужчин, так и у женщин, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

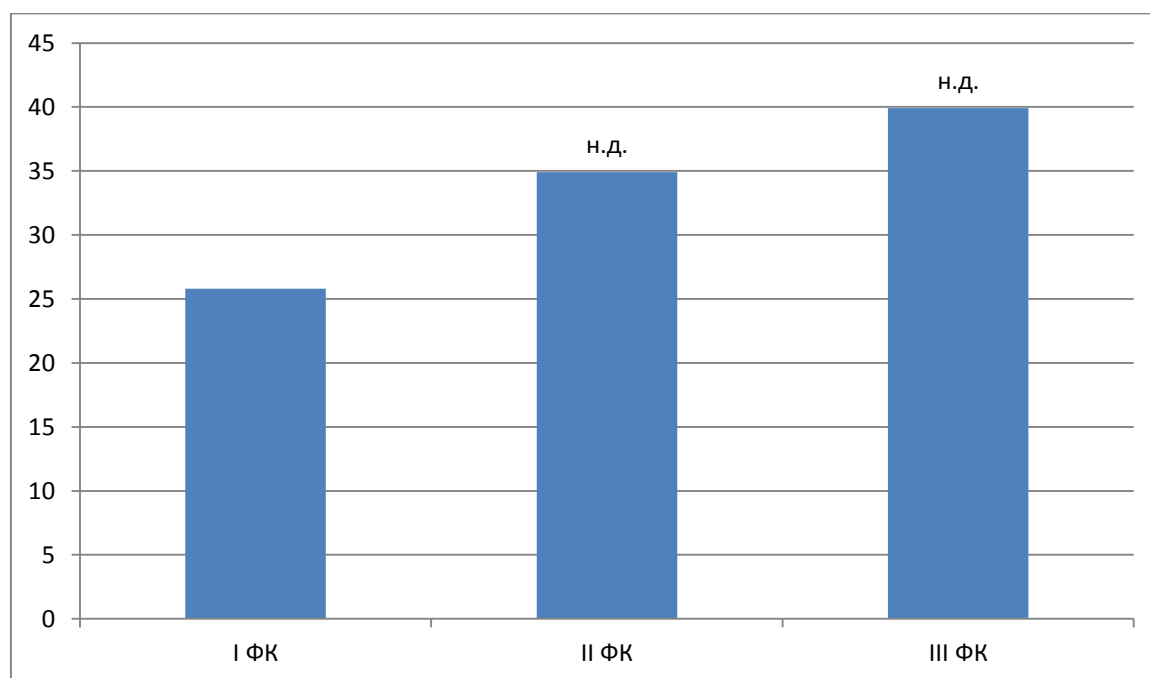
Анализ уровня лептина в зависимости от длительности заболевания выявил недостоверное повышение этого адипокина у мужчин и женщин с длительностью СД 2 типа более 5 лет ($p>0,05$).

Нами не было установлено достоверных отличий в концентрации лептина сыворотки крови в зависимости от наличия или отсутствия ИБС, а также стадии ХБП ни у мужчин, ни у женщин с СД 2 типа ($p>0,05$).

Выявлена тенденция к повышению лептина, как у мужчин (рисунок 3), так и у женщин (рисунок 4) с нарастанием функционального класса ХСН, однако эти показатели не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

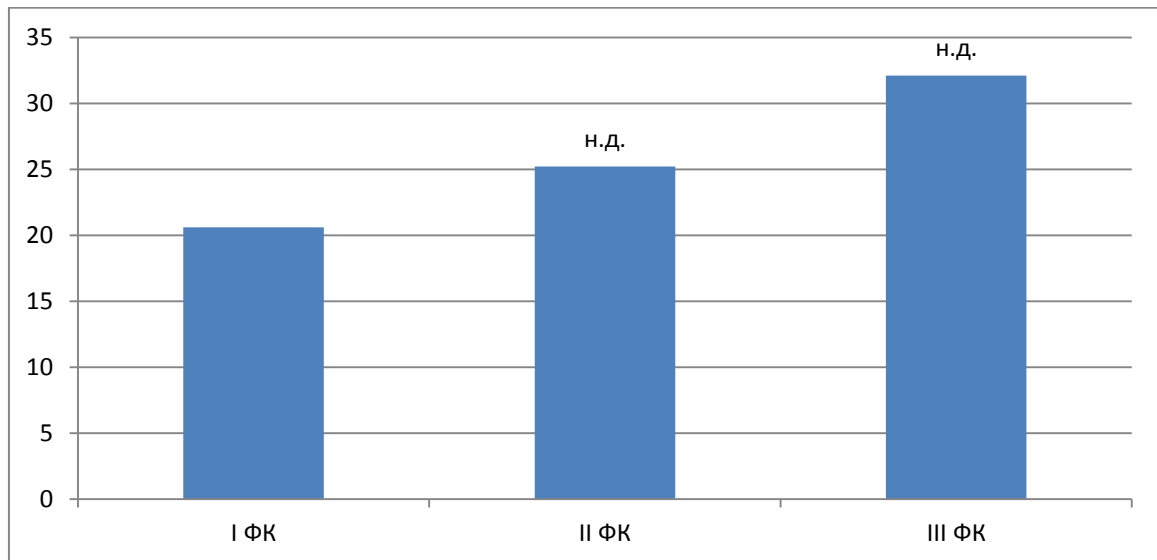
У мужчин с СД 2 типа выявлена положительная взаимосвязь лептина с ИМТ ($r=0,340$, $p<0,05$) и отношением ОТ/ОБ ($r=0,340$, $p<0,05$), уровнем глюкозы ($r=0,364$, $p<0,05$), гликированным гемоглобином ($r=0,329$, $p<0,05$). Установлены корреляции лептина с показателями липидного спектра: положительная - с общим

Рисунок 3. Содержание лептина в сыворотке крови у мужчин с СД 2 типа в зависимости от тяжести ХСН



Примечание: н.д. – различия между подгруппами недостоверны

Рисунок 4. Содержание лептина в сыворотке крови у женщин с СД 2 типа в зависимости от тяжести ХСН



Примечание: н.д. – различия между подгруппами недостоверны холестерином ($r=0,316$, $p<0,05$), триглицеридами ($r=0,348$, $p<0,05$), холестерином-ЛПНП ($r=0,343$, $p<0,05$), коэффициентом атерогенности ($r=0,353$, $p<0,05$) и отрицательная - с холестерином-ЛПВП ($r= -0,370$, $p<0,05$).

У женщин также была выявлена положительная взаимосвязь лептина с ИМТ ($r=0,346$, $p<0,05$) и отношением ОТ/ОБ ($r=0,351$, $p<0,05$), концентрацией глюкозы ($r=0,396$, $p<0,05$) и гликированным гемоглобином ($r=0,340$, $p<0,05$). Отмечалась достоверная положительная корреляция этого адипокина с общим холестерином ($r=0,324$, $p<0,05$), триглицеридами ($r=0,367$, $p<0,05$), холестерином-ЛПНП ($r=0,356$, $p<0,05$), коэффициентом атерогенности ($r=0,290$, $p<0,05$).

Таким образом, у больных СД 2 типа выявлено достоверное повышение резистина и лептина в сыворотке крови по сравнению с контрольными показателями. Уровень резистина значимо не отличался в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности СД 2 типа, ИМТ, стадии ХБП, наличия или отсутствия ИБС и тяжести ХСН. Установлена положительная взаимосвязь резистина с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR.

У обследованных установлена взаимосвязь лептина с ИМТ, отношением ОТ/ОБ, глюкозой, гликированным гемоглобином, а также с показателями липидного спектра, что может указывать на его роль в развитии атеросклероза у этих пациентов.

Мы изучили уровень остеопротегерина в сыворотке крови у всех больных СД 2 типа. Отмечено достоверное его повышение у данных пациентов по сравнению с контрольной группой молодого возраста. Содержание этого гликопротеина практически не отличалось от его уровня в старшей контрольной группе (таблица 22). Полученные данные, по-видимому, можно объяснить началом развития атеросклеротического процесса у лиц старше 45 лет.

Таблица 22. Содержание остеопротегерина в сыворотке крови у больных СД 2 типа

Группы	Контрольная группа 20-25 лет n=20	Контрольная группа 45-65 лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
Показатели			
Остеопротегерин, пг/мл	1,14±0,09	2,58±0,20	2,43±0,18 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p₂-достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

В нашей работе не выявлено значимых отличий этого показателя в зависимости от пола (2,54±0,18 пг/мл у мужчин и 2,48±0,13 пг/мл у женщин, p>0,05).

Концентрация остеопротегерина в сыворотке крови в зависимости от уровня гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа представлена в таблице 23.

Как видно из таблицы 23, степень компенсации СД 2 типа на уровень остеопротегерина сыворотки крови влияния не имеет (p>0,05).

Таблица 23. Содержание остеопротегерина в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Группы	HbA1c<7% n=21	HbA1c>7% n=39
Показатели		
Остеопротегерин, пг/мл	2,38±0,22	2,46±0,24 p>0,05

Примечание: p-достоверность различий между группами

Уровень этого гликопротеина не отличался в зависимости от длительности

СД ($2,34 \pm 0,21$ пг/мл при стаже СД 2 типа менее 5 лет и $2,37 \pm 0,14$ пг/мл при стаже СД более 5 лет, $p > 0,05$).

Проанализировав уровень остеопротегерина сыворотки крови в зависимости от ИМТ, нами было отмечено недостоверное повышение концентрации остеопротегерина с увеличением массы тела (таблица 24).

Мы проанализировали содержание остеопротегерина в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП (таблица 25).

Таблица 24. Содержание остеопротегерина в сыворотке крови в зависимости от ИМТ у больных СД 2 типа

Группы Показатели	Избыточный вес n = 21	Ожирение I степени n = 24	Ожирение II-III степени n = 15
Остеопротегерин, пг/мл	$2,31 \pm 0,20$	$2,68 \pm 0,54$ $p_1 > 0,05$	$3,31 \pm 1,63$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой пациентов, имеющих избыточную массу тела; p_2 -достоверность различий с группой пациентов, имеющих ожирение I степени

Как видно из таблицы 25, у больных с ХБП 3 стадии отмечался достоверно более высокий уровень остеопротегерина, чем у обследованных с ХБП 1-2 стадии и пациентов без ХБП.

Таблица 25. Уровень остеопротегерина в сыворотке крови в зависимости от стадии ХБП у больных СД 2 типа

Группы Показатели	Больные СД 2 типа без ХБП n=12	Больные СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии n=22	Больные СД 2 типа с ХБП 3 стадии n=26
Остеопротегерин, пг/мл	$2,18 \pm 1,05$	$2,12 \pm 0,76$ $p_1 > 0,05$	$2,84 \pm 1,81$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных СД 2 типа без ХБП; p_2 -достоверность различий с группой больных СД 2 типа с ХБП 1-2 стадии

Мы изучили уровень остеопротегерина сыворотки крови у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ИБС. У пациентов без клинических проявлений ИБС концентрация этого гликопротеина составляла $2,46 \pm 0,23$ пмоль/л, у обследованных с наличием ИБС его уровень был $2,41 \pm 0,27$ ($p > 0,05$). Таким образом, мы не выявили значимых отличий в концентрации остеопротегерина в этих подгруппах больных.

При исследовании остеопротегерина в зависимости от ФК ХСН, его содержание достоверно не отличалось в исследуемых подгруппах больных (таблица 26), но максимальный уровень этого показателя отмечен при III ФК ХСН.

Таблица 26. Концентрация остеопротегерина в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от функционального класса ХСН

Группа Показатель	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18
Остеопротегерин, пмоль/л	$2,39 \pm 0,21$	$2,09 \pm 0,21$ $p_1 > 0,05$	$2,83 \pm 0,41$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных с I ФК ХСН; p_2 -достоверность различий с группой больных со II ФК ХСН

При корреляционном анализе выявлены положительные взаимосвязи остеопротегерина с общим холестерином ($r = 0,304$, $p = 0,018$), холестерином-ЛПНП ($r = 0,269$, $p = 0,038$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,285$, $p = 0,027$) и отрицательная корреляция с холестерином-ЛПВП ($r = -0,262$, $p = 0,043$).

Вероятно, остеопротегерин играет определенную роль в развитии атерогенной дислипидемии у больных СД 2 типа.

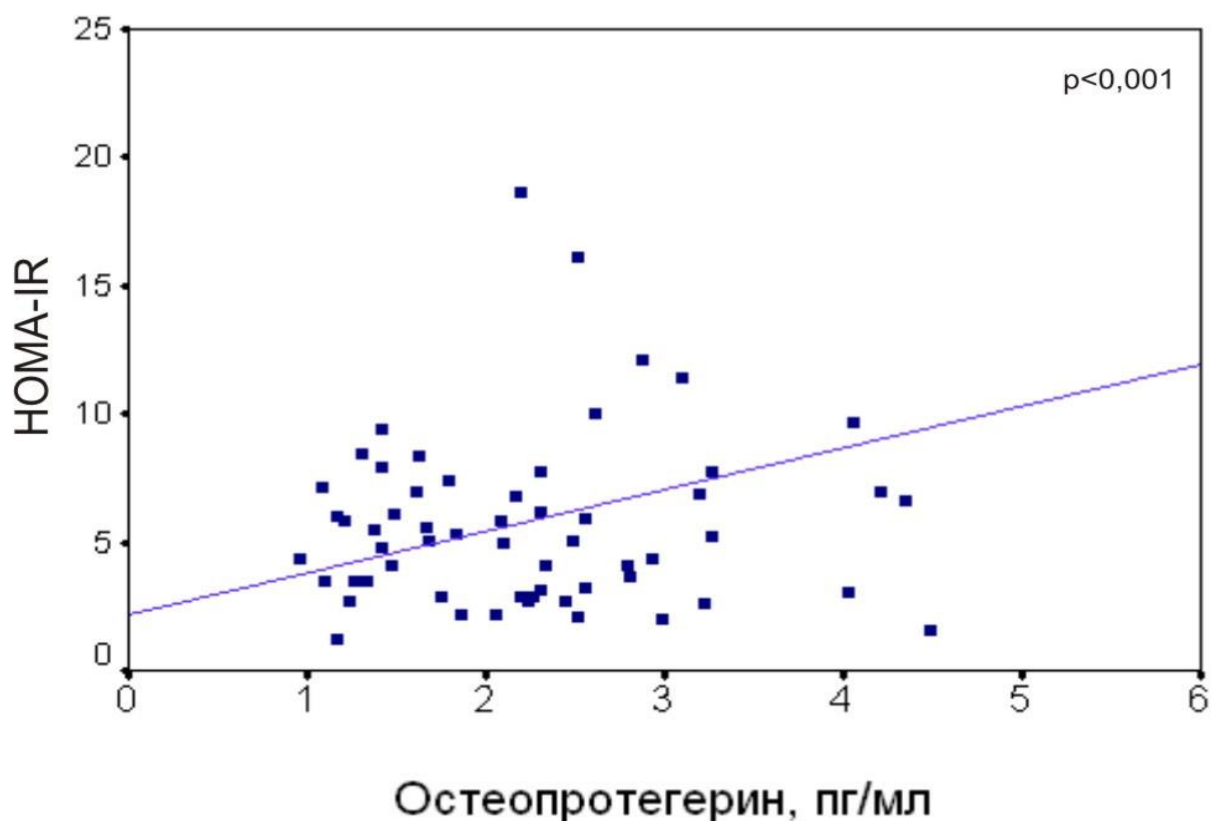
При анализе с помощью множественной линейной регрессии нами была показана роль остеопротегерина как прогностического фактора развития инсулинорезистентности у больных СД 2 типа, наряду с такими предикторами как ИМТ, гликированный гемоглобин и резистин (таблица 27, рисунок 5).

Таблица 27. Результаты множественной линейной регрессии между уровнем остеопротегерина, ИМТ, резистина, гликированного гемоглобина и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR у больных СД 2 типа

Переменные в модели	b	Beta	p	R ²
Константа	6,05	-		52,5%
Остеопротегерин	1,32	0,40	<0,001	
ИМТ	0,30	0,34	0,001	
HbA1c	0,61	0,25	0,012	
Резистин	0,30	0,21	0,003	

Примечание: b – размерный коэффициент регрессии; Beta – стандартизированный коэффициент регрессии; R²-коэффициент детерминации модели; p-статистическая значимость предиктора в модели

Рисунок 5. График зависимости выраженности инсулинорезистентности от концентрации остеопротегерина сыворотки крови у больных СД 2 типа



Мы изучили концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови у всех пациентов с СД 2 типа.

У обследованных выявлено достоверное повышение этого маркера по сравнению с контрольными показателями. Полученные данные подтверждают значение NT-proBNP для диагностики ХСН у обследованных пациентов (таблица 28).

Таблица 28. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови у больных СД 2 типа

Группы Показатель	Контрольная группа 20-25 лет n=20	Контрольная группа 45-65 лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
NT-proBNP, фмоль/мл	1,55±0,18	3,54±0,63	6,65±0,46 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечание: p₁-достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p₂-достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

При анализе NT-proBNP в зависимости от пола отмечена более высокая его концентрация у женщин (7,32±0,68 фмоль/мл) по сравнению с результатом у мужчин (6,16±0,62 фмоль/мл), но достоверной значимости эти результаты не достигли, поэтому анализируя этот показатель, мы не делили группы по половому признаку.

Нами не установлено достоверных отличий в концентрации NT-proBNP сыворотки крови у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания: у больных, страдающих СД 2 типа более 5 лет уровень этого показателя составлял 6,72±0,61 фмоль/мл, при длительности заболевания менее 5 лет концентрация NT-proBNP составила 6,57±0,71 фмоль/мл (p>0,05).

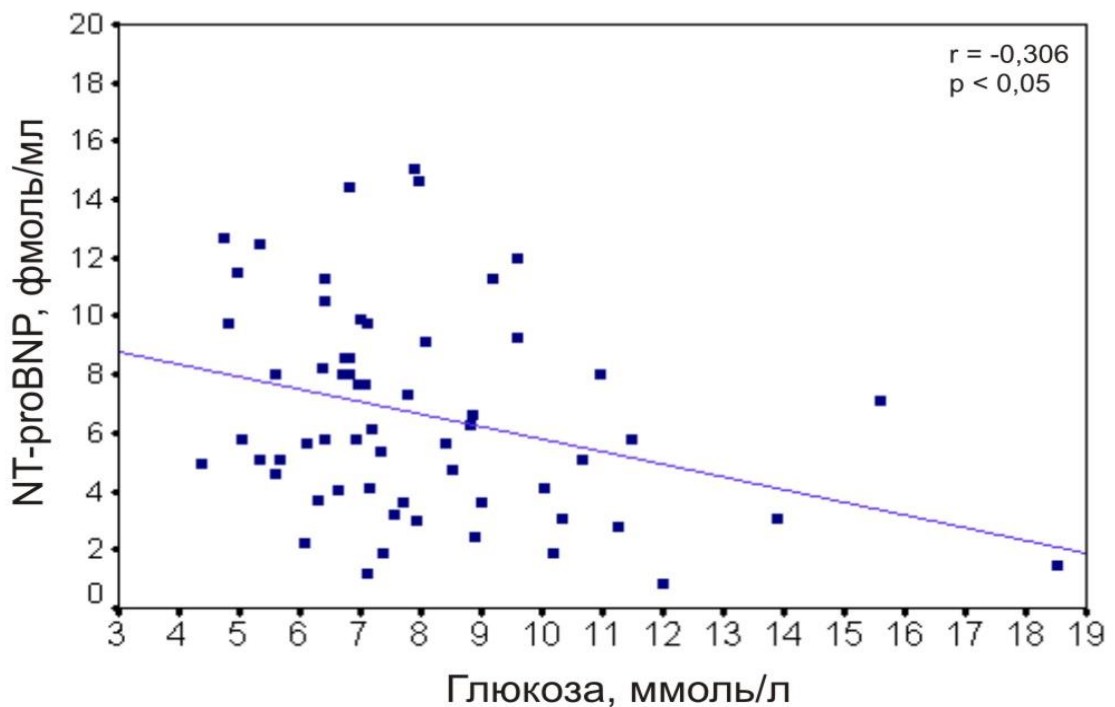
В нашем исследовании мы не выявили достоверно значимых отличий в уровне NT-proBNP сыворотки крови в зависимости от ИМТ: у больных с избыточной

массой тела его уровень составлял $6,48 \pm 0,8$ фмоль/мл; при ожирении I степени – $7,05 \pm 0,79$ фмоль/мл; при ожирении II-III степени – $5,49 \pm 1,63$ фмоль/мл ($p > 0,05$).

Достоверных различий в содержании NT-proBNP в зависимости от уровня гликированного гемоглобина мы не выявили ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе была выявлена отрицательная взаимосвязь NT-proBNP с уровнем глюкозы крови ($r = -0,306$, $p < 0,05$) (рисунок 6).

Рисунок 6. Корреляционный анализ концентрации NT-proBNP и глюкозы крови у больных СД 2 типа



Нами не установлено статистически значимых отличий в содержании NT-proBNP сыворотки крови в зависимости от наличия и стадии ХБП ($p > 0,05$).

У пациентов без ИБС уровень NT-proBNP составил $6,77 \pm 0,60$ фмоль/мл, у больных в сочетании с ИБС $6,51 \pm 0,72$ фмоль/мл ($p > 0,05$).

Мы изучили содержание NT-proBNP в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. Полученные результаты показали, что концентрация NT-proBNP имела лишь тенденцию к повышению с увеличением ФК ХСН (таблица 29).

Таблица 29. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови у больных СД 2 типа в зависимости от функционального класса ХСН

Группа Показатель	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18
NT-proBNP, фмоль/л	6,45±0,89	6,59±0,75 p ₁ >0,05	6,97±0,72 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с группой больных с I ФК ХСН; p₂-достоверность различий с группой больных со II ФК ХСН

Мы провели множественный регрессионный анализ между дистанцией, проходимой больными при выполнении шестиминутного теста и уровнем NT-proBNP, лептина, резистина и остеопротегерина. В результате не было показано зависимости уровня исследуемых показателей от проходимого расстояния.

Мы определили операционные характеристики (чувствительность и специфичность) теста на NT-proBNP у больных СД 2 типа. Результаты представлены в таблицах 30-33.

Таблица 30. Диагностическая ценность NT-proBNP как маркера ХСН у больных СД 2 типа

NT-proBNP	Контроль 45-65лет n=20	Больные СД 2 типа n=60	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	15	11	13,36 (4,01– 44,59)	75%	81%	19,4	<0,001
Выше нормы	5	49					

Таблица 31. Прогностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2 типа и ХСН I и II ФК (по NYHA)

NT-proBNP	IФК n=20	IIФК n=22	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	4	4	1,12 (0,24– 5,25)	20%	82%	0,06	0,808
Выше нормы	16	18					

Таблица 32. Прогностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2 типа и ХСН I и III ФК (по NYHA)

NT-proBNP	IФК n=20	IIIФК n=18	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	4	3	1,25 (0,24– 6,54)	20%	83%	0,02	0,877
Выше нормы	16	15					

Таблица 33. Прогностическая ценность NT-proBNP у больных СД 2 типа и ХСН II и III ФК (по NYHA)

NT-proBNP	IIФК n=22	IIIФК n=18	ОШ (95% ДИ)	Специ- фичность	Чувстви- тельность	χ^2	p
Норма	4	3	1,11 (0,21– 5,76)	18%	83%	0,09	0,770
Выше нормы	18	15					

Примечание к таблицам 30-33: ОШ-отношение шансов; ДИ-доверительный интервал; χ^2 –хи-квадрат

Таким образом, результаты проведенного анализа показали достоверное повышение остеопротегерина в сыворотке крови у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой в возрасте 20-25 лет и недостоверные отличия с контролем в возрасте 45-65 лет. Мы не установили зависимости этого гликопротеина от уровня гликированного гемоглобина, длительности СД 2 типа, ИМТ, наличия или отсутствия ИБС и ФК ХСН. Была отмечена достоверно более высокая концентрация этого показателя у больных с ХБП 3 стадии по сравнению с данными обследованных без ХБП и ХБП 1-2 стадии. Установлены достоверные положительные взаимосвязи остеопротегерина с общим холестерином, холестерином-ЛПНП и коэффициентом атерогенности, а также отрицательная корреляция с холестерином-ЛПВП. Показано значение остеопротегерина как предиктора инсулинорезистентности у больных СД 2 типа. Полученные нами результаты указывают на определенную роль остеопротегерина в развитии дислипидемии и атеросклероза у больных СД 2 типа.

При изучении NT-proBNP нами выявлено достоверное его повышение у всех пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольными показателями, что подтверждает его значение для диагностики хронической сердечной недостаточности (специфичность 75%, чувствительность 81%). В нашей работе было показано недостоверное снижение этого маркера с нарастанием массы тела у пациентов с СД 2 типа. Мы не выявили различий в содержании NT-proBNP в зависимости от уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания, стадии ХБП, наличия или отсутствия ИБС. Установлена отрицательная корреляция NT-proBNP с уровнем глюкозы крови. Было отмечено некоторое повышение этого маркера с нарастанием тяжести ХСН, однако в нашем исследовании эти различия не достигли статистической значимости. Показана низкая специфичность теста на NT-proBNP у больных СД 2 типа в зависимости от ФК ХСН. Не было выявлено зависимости NT-proBNP от проходимой больными дистанции при выполнении теста шестиминутной ходьбы.

3.4. Эхокардиографические показатели у больных СД 2 типа и хронической сердечной недостаточностью и их взаимосвязь с гормонально-метаболическими параметрами, остеопротегерином и NT-proBNP

Всем больным была проведена эхокардиография. При анализе полученных данных выявлено, что ИММ ЛЖ, ТЗСЛЖд, ТЗСЛЖс, ТМЖПд, ТМЖПс, КДР, КСР, КДО, КСО у больных СД 2 типа были достоверно выше по сравнению с контролем молодого и старшего возраста ($p < 0,001$).

ФВ у пациентов с СД 2 типа была снижена относительно контроля, однако составляла более 50%.

Таким образом, у больных СД 2 типа выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ при сохраненной его сократительной способности.

Результаты эхокардиографического обследования представлены в таблице 34.

**Таблица 34. Показатели эхокардиографического обследования у больных
СД 2 типа**

Группы Показатели	Контрольная группа 20-25лет n=20	Контрольная группа 45-65лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
ТМЖП _д , мм	9,70±0,15	10,22±0,41	12,23±0,31 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001
ТМЖП _с , мм	13,35±0,30	14,75±0,40	17,17±0,33 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ТЗСЛЖ _д , мм	8,80±0,16	8,48±0,25	10,60±0,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ТЗСЛЖ _с , мм	13,85±0,33	14,23±0,27	15,92±0,36 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
КДР, мм	47,25±1,04	47,08±0,77	50,45±0,52 p ₁ <0,05 p ₂ =0,001
КСР, мм	29,75±0,81	26,94±0,43	34,18±0,58 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
КДО, мл	106,95±5,71	109,06±4,11	124,30±2,02 p ₁ =0,001 p ₂ <0,05
КСО, мл	35,35±2,32	28,54±1,25	42,93±1,32 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	80,78±2,28	82,13±2,66	135,53±5,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ФВ, %	66,30±1,57	73,02±1,40	64,95±1,11 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

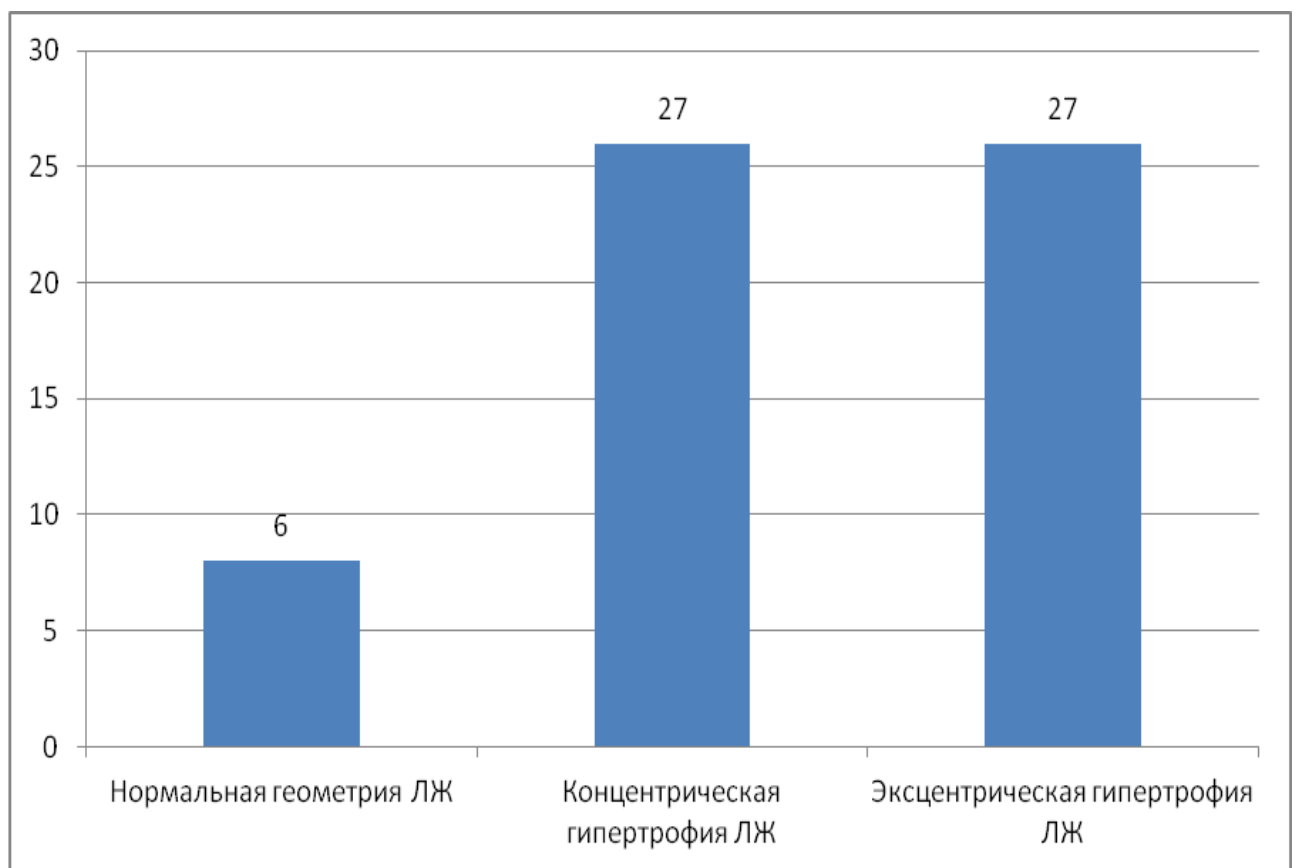
Примечание: p₁-достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p₂-достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

На основании полученных эхокардиографических данных был рассчитан индекс гипертрофии и определен тип геометрии миокарда ЛЖ у больных СД 2 типа. Концентрическая гипертрофия ЛЖ выявлена у 27 больных, эксцентрическая

гипертрофия ЛЖ наблюдалась также у 27 обследованных, у 6 человек была определена нормальная геометрия миокарда ЛЖ (рисунок 6).

Нормальная геометрия ЛЖ была характерна для пациентов с длительностью СД 2 типа менее 1 года, больные получали сахароснижающую терапию метформином и были компенсированы по сахарному диабету; наблюдалась артериальная гипертензия 1 степени, по поводу которой пациенты получали постоянную антигипертензивную терапию. Обследованные из этой подгруппы не имели клинических проявлений ИБС, однако была выявлена ХСН I ФК.

Рисунок 7. Процентное распределение больных СД 2 типа в зависимости от типа геометрии ЛЖ



Мы проанализировали показатели диастолической функции ЛЖ у больных СД 2 типа. Анализ трансмитрального потока показал, что во всей группе больных максимальная скорость раннего Е ($0,75 \pm 0,02 \text{ м/с}$) и позднего А ($0,95 \pm 0,02 \text{ м/с}$) наполнения достоверно отличались от аналогичных показателей в группах

контроля ($p<0,001$). Снижение волны быстрого наполнения трансмитрального потока (Е) и повышение волны медленного наполнения трансмитрального кровотока (А) привело к снижению соотношения пиков скоростей раннего диастолического наполнения и систолы предсердий (Е/А) у больных ($0,78\pm0,03$) по сравнению с контрольными показателями ($p<0,001$).

Выявлено повышение времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени падения скорости раннего диастолического потока (DT). Полученные изменения свидетельствуют о наличии диастолической дисфункции у больных СД 2 типа (таблица 35).

Таблица 35. Показатели диастолической функции у больных СД 2 типа

Группы Показатели	Контрольная группа 20-25лет n=20	Контрольная группа 45-65лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
Е/А	$1,68\pm0,07$	$1,22\pm0,03$	$0,78\pm0,03$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
IVRT, мс	$70,77\pm1,55$	$73,56\pm1,35$	$91,07\pm1,53$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
DT, мс	$199,78\pm4,87$	$196,87\pm0,87$	$222,02\pm4,20$ $p_1<0,05$ $p_2<0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p_2 -достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

Мы проанализировали взаимосвязь между эхокардиографическими показателями и исследуемыми гормонально-метаболическими параметрами, остеопротегерином и NT-proBNP. При корреляционном анализе выявлена положительная взаимосвязь остеопротегерина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,366$; $p=0,004$) и ТМЖП в диастолу ($r=0,504$; $p<0,05$), а также лептина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,650$; $p=0,004$). Выявленные данные свидетельствуют о возможном участии лептина и остеопротегерина в ремоделировании миокарда ЛЖ.

Выявлена отрицательная взаимосвязь NT-proBNP с ФВ ЛЖ ($r = -0,607$, $p = 0,000$).

Мы не установили достоверно значимой взаимосвязи между резистином, лептином, остеопротегерином, NT-proBNP и показателями диастолической функции ЛЖ.

В таблице 36 представлены результаты данных эхокардиографического обследования пациентов в зависимости от функционального класса ХСН.

Как видно из таблицы 36, по мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу и в систолу, ИММ ЛЖ. Эти изменения подтверждают роль гипертрофии миокарда ЛЖ и, соответственно, повышения жесткости миокарда ЛЖ в патогенезе развития ХСН при СД 2 типа.

У больных СД 2 типа выраженность ХСН не определяется нарушением систолической функции, так как была выявлена лишь тенденция к снижению ФВ ЛЖ с нарастанием тяжести ХСН ($p > 0,05$).

Мы исследовали взаимосвязь между резистином, лептином, остеопротегерином и NT-proBNP и параметрами диастолической функции ЛЖ. Были установлены корреляции лептина и остеопротегерина с Е/А лишь у больных с ХСН III ФК.

Мы изучили эхокардиографические показатели у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ИБС, разделив пациентов на 2 группы:

- 1) Больные СД 2 типа без ИБС ($n = 24$);
- 2) Больные СД 2 типа и ИБС ($n = 36$) (таблица 37).

Как видно из таблицы 37 у больных СД 2 типа в сочетании с ИБС наблюдалось значимое утолщение ТМЖП и в диастолу и в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу, увеличение ИММ ЛЖ, диаметра ЛП и ПЖО по сравнению с пациентами без ИБС.

При изучении диастолической функции в этих группах больных установлено значимое повышение времени падения скорости раннего диастолического потока (DT) у обследованных с СД 2 типа в сочетании с ИБС ($206,40 \pm 6,49$ мс) по сравнению с пациентами без ИБС ($195,61 \pm 4,63$ мс) ($p < 0,05$).

Таблица 36. Эхокардиографические показатели у больных СД 2 типа в зависимости от ФК ХСН

Группы Показатели	I ФК ХСН n=20	II ФК ХСН n=22	III ФК ХСН n=18
ТМЖП _д , мм	11,18±0,50	12,27±0,46 p ₁ <0,05	13,05±0,56 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ТМЖП _с , мм	16,12±0,30	17,32±0,56 p ₁ >0,05	17,86±0,52 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ТЗСЛЖ _д , мм	9,94±0,41	10,55±0,25 p ₁ >0,05	11,19±0,40 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ТЗСЛЖ _с , мм	15,29±0,59	15,77±0,67 p ₁ >0,05	16,57±0,56 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
КДР, мм	50,12±1,12	50,82±0,63 p ₁ >0,05	50,19±1,02 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
КСР, мм	32,94±0,84	34,55±0,90 p ₁ >0,05	35,05±1,22 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
КДО, мл	124,94±4,56	126,09±2,63 p ₁ >0,05	117,95±4,69 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
КСО, мл	40,35±1,88	43,36±2,65 p ₁ >0,05	45,67±2,72 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	119,44±5,99	127,23±4,97 p ₁ >0,05	157,26±11,85 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ФВ, %	63,00±1,50	64,05±1,97 p ₁ >0,05	59,81±2,55 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ЛП, мм	37,86±0,95	44,01±1,15 p ₁ <0,05	46,13±0,67 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ПЖ, мм	27,76±1,38	28,82±1,03 p ₁ >0,05	29,14±1,04 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание: p₁-достоверность различий с группой больных с I ФК ХСН; p₂-достоверность различий с группой больных со II ФК ХСН

Таблица 37. Эхокардиографические показатели у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ИБС

Показатель \ Группа	Больные СД 2 типа без признаков ИБС n=24	Больные СД 2 типа и наличием ИБС n=36
ТМЖПд, мм	11,68±0,41	12,90±0,44 p<0,05
ТМЖПс, мм	16,23±0,47	18,24±0,40 p<0,05
ТЗСЛЖд, мм	10,10±0,26	11,21±0,32 p<0,05
ТЗСЛЖс, мм	15,45±0,38	16,55±0,62 p>0,05
КДР, мм	50,13±0,58	50,48±0,74 p>0,05
КСР, мм	32,94±0,64	33,41±0,90 p>0,05
КДО, мл	121,45±3,26	122,31±4,05 p>0,05
КСО, мл	43,16±1,72	46,90±3,32 p>0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	118,05±3,57	144,02±8,07 p<0,05
ФВ, %	64,06±1,09	61,83±2,02 p>0,05
ЛП, мм	41,61±1,08	45,10±1,05 p<0,05
ПЖО	0,83±0,02	0,90±0,02 p<0,05
ИГМ	0,44±0,01	0,48±0,02 p<0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами больных

При анализе степени артериальной гипертензии в этих группах больных было отмечено, что у пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС значимо чаще наблюдалась АГ 1-ой и 2-ой степени, тогда как для больных СД 2 типа и АГ в сочетании с ИБС значимо чаще встречается АГ 2-ой и 3-ей степени ($\chi^2=15,01$; $p<0,001$) (рисунок 8,9).

При анализе типа геометрии миокарда ЛЖ у больных СД 2 типа в зависимости

от наличия или отсутствия ИБС установлено, что в этих подгруппах обследованных эксцентрическая и концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ встречается примерно с одинаковой частотой ($\chi^2=2,97$; $p>0,05$) (рисунок 10).

Рисунок 8. Распределение больных СД 2 типа без ИБС в зависимости от степени АГ



Рисунок 9. Распределение больных СД 2 типа в сочетании с ИБС в зависимости от степени АГ

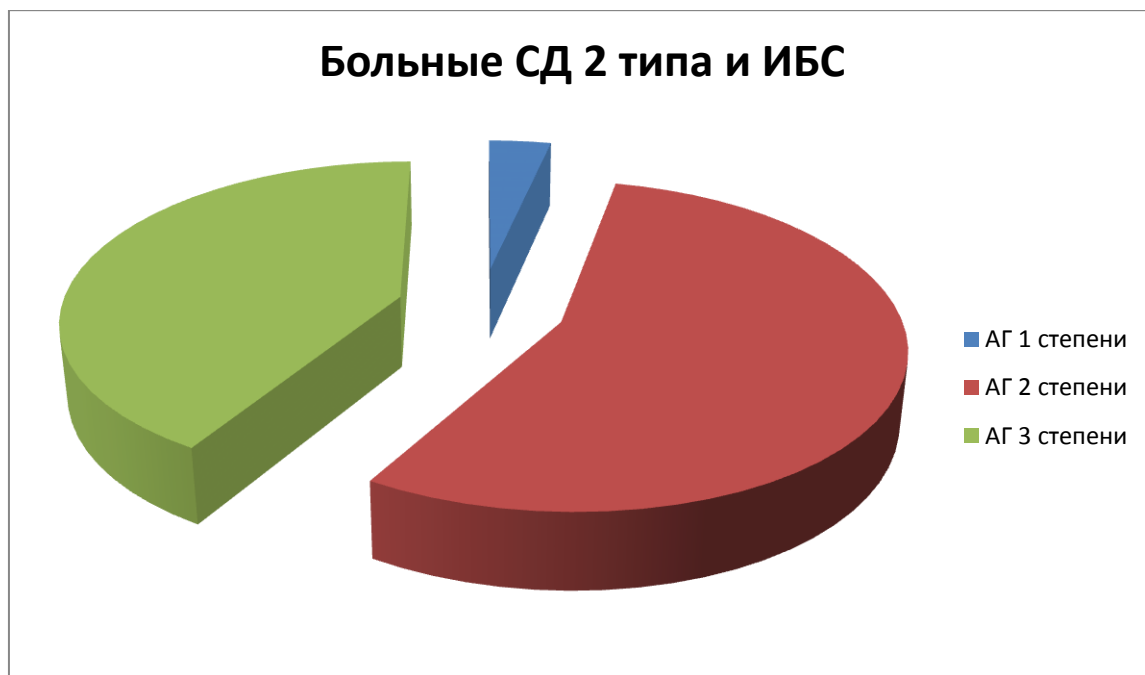
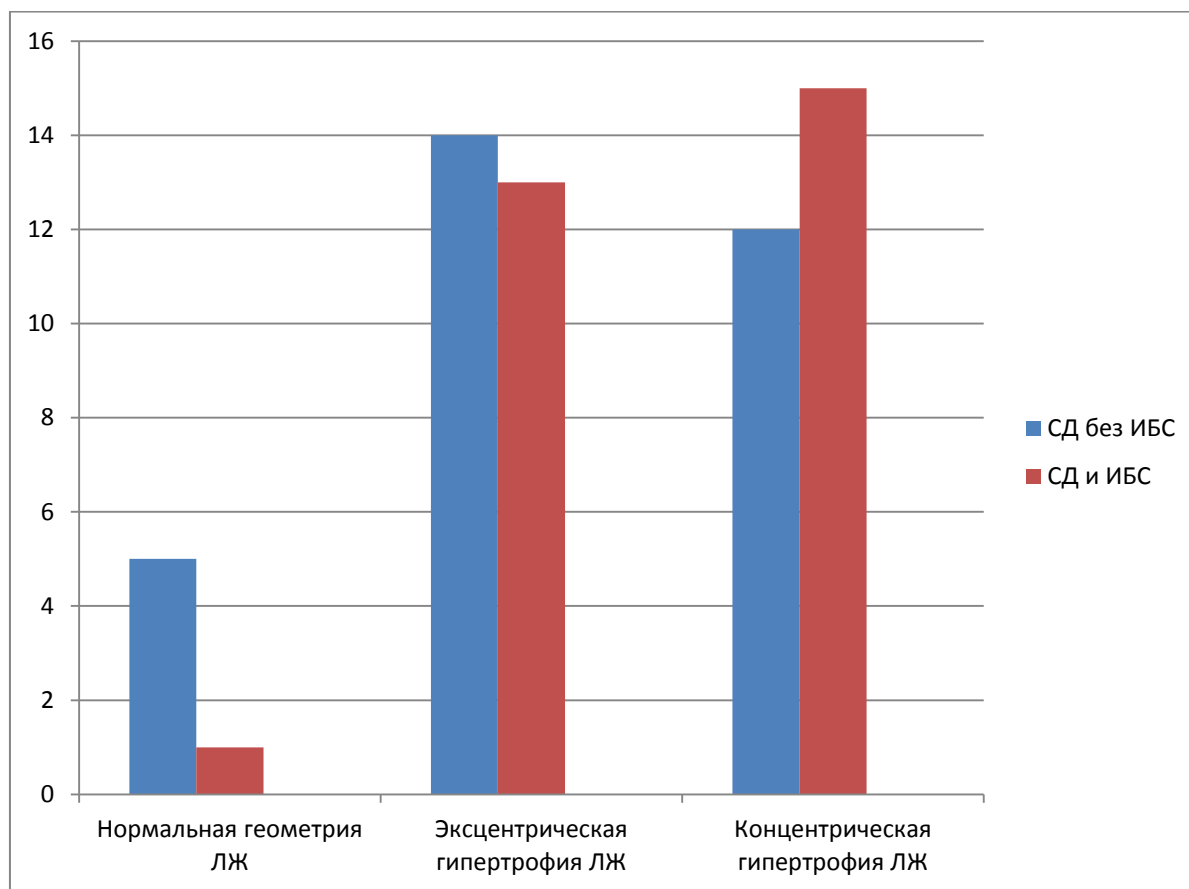


Рисунок 10. Распределение больных СД 2 типа по типу геометрии миокарда ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ИБС



При исследовании комплекса интима-медиа сонных артерий во всей группе больных наблюдалось достоверное повышение толщины КИМ у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольными показателями (таблица 38).

Таблица 38. Толщина комплекса интима-медиа у больных СД 2 типа

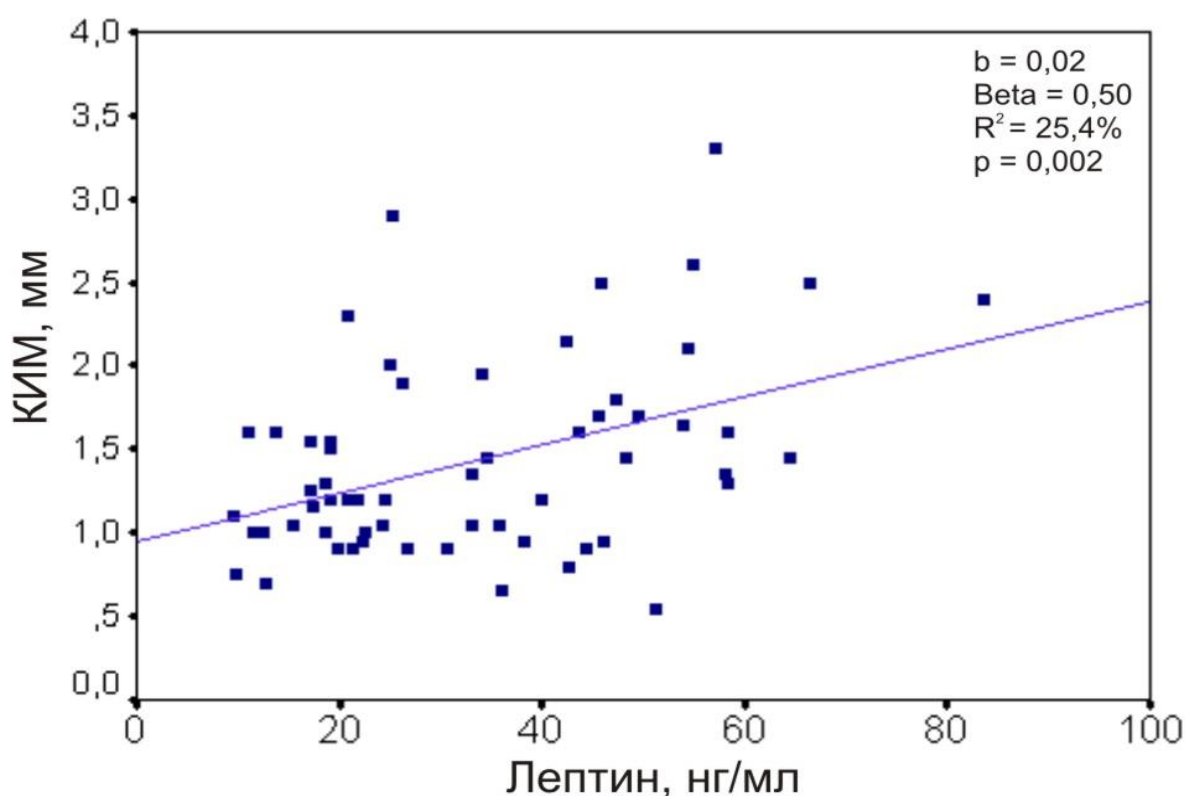
Группа / Показатель	Контрольная группа 20-25 лет n=20	Контрольная группа 45-65 лет n=20	Больные СД 2 типа n=60
Толщина комплекса интима-медиа, мм	0,39±0,01	0,72±0,04 p ₁ <0,001	1,43±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примечание: Примечание: p₁-достоверность различий с контрольной группой 20-25 лет; p₂-достоверность различий с контрольной группой 45-65 лет.

Значимое увеличение этого показателя наблюдалось в группе больных СД 2 типа в сочетании с ИБС (1,59±0,11 мм) по сравнению с пациентами без признаков ИБС (1,27±0,10 мм) (p<0,05).

При корреляционном анализе была выявлена взаимосвязь между толщиной КИМ и уровнем лептина у мужчин ($r=0,319$, $p=0,013$). При проведении множественного линейного регрессионного анализа установлено значение повышения уровня лептина как потенциального фактора увеличения толщины КИМ сонных артерий у мужчин с СД 2 типа (рисунок 11).

Рисунок 11. Результаты множественного регрессионного анализа: зависимость толщины КИМ сонных артерий от уровня лептина сыворотки крови у мужчин с СД 2 типа



Примечание к рисунку 11: b -размерный коэффициент регрессии; Beta -стандартизированный коэффициент регрессии; R^2 -коэффициент детерминации модели; p -статистическая значимость предиктора в модели

В нашей работе установлена положительная взаимосвязь остеопротегерина с толщиной КИМ сонных артерий ($r=0,272$; $p=0,001$).

Мы проанализировали уровень остеопротегерина сыворотки крови у больных с разной выраженностью атеросклеротического процесса, разделив пациентов на

3 группы: 1) КИМ 0,9-1,2 мм; 2) КИМ 1,3мм и более без атеросклеротической бляшки; 3) КИМ более 1,3мм, атеросклеротическая бляшка со стенозом. В результате выявлено, что уровень остеопротегерина у обследованных из 3-ей группы был значимо выше по сравнению с его уровнем у больных из 1-ой группы (таблица 39).

Таблица 39. Содержание остеопротегерина сыворотки крови у больных СД 2 типа в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса

Группы Показатели	КИМ 0,9-1,2мм n=25	КИМ более 1,3мм, отсутствие атеросклеротической бляшки n=21	КИМ более 1,3мм, атеросклеротическая бляшка со стенозом n=14
Остеопротегерин, пг/мл	2,12±0,20	2,26±0,16 $p_1 > 0,05$	3,86±0,94 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 -достоверность различий с группой больных с толщиной КИМ 0,9-1,3мм; p_2 -достоверность различий с группой больных с толщиной КИМ более 1,3мм и отсутствием бляшки

Таким образом, учитывая ранее описанную взаимосвязь остеопротегерина и лептина с показателями липидного спектра и толщиной КИМ, можно говорить о возможном их участии в развитии атерогенной дислипидемии и атеросклероза у больных СД 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования. Сахарный диабет – одно из самых распространенных заболеваний XXI века. Заболеваемость и смертность больных сахарным диабетом во всем мире ежегодно увеличиваются. Ведущими причинами летального исхода являются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность. СД 2 типа является независимым от возраста, АГ, ИБС, ожирения, дислипидемии предиктором развития ХСН [Cleland J., 2001; De Groot P., 2004].

Наиболее объективной представляется точка зрения о сочетанном воздействии на миокард метаболических и ишемических факторов. Комплексное воздействие гипергликемии, инсулинорезистентности, ишемии миокарда и артериальной гипертензии получило название «кардиотоксической триады», которую дополняют процессы нарушенной адаптации сердечной мышцы к повреждению и гипоксии, атеросклероз и микроангиопатии [Bell D.S.H., 2004].

Высокий уровень сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа связывают в первую очередь с ускоренным развитием атеросклероза крупных эпикардиальных коронарных артерий сердца. Диабетическая дислипидемия способствует формированию в интима коронарных сосудов большого количества легко разрывающихся атеросклеротических бляшек [Александров А.А., Бондаренко И.З. и соавт., 2005].

Симптоматика ХСН у больных диабетом в целом не отличается от таковой у лиц без СД, но поскольку на ее развитие влияет масса факторов (лечение СД, липидный профиль, особенности обмена и т.п.), темпы поражения сердца могут отличаться для разных больных. Даже при наличии систолической дисфункции у многих пациентов с СД отсутствуют классические жалобы, характерные для ХСН. Напротив, у части больных физическая нагрузка может вызывать одышку из-за детренированности или ожирения.

Наиболее ранним признаком поражения сердца является диастолическая дисфункция. Вначале изменения в миокарде носят адаптивный характер. Ранняя

стадия полностью обратима и изменения кардиомиоцитов можно выявить только на уровне органелл, а нарушение функции – специальными высокочувствительными методами. Конечным результатом воздействия на сердце метаболических факторов является фиброз и развитие функциональной неполноценности миокарда, которое вначале проявляется нарушением процессов расслабления миокарда ЛЖ (т.е. диастолической дисфункцией), а затем и присоединением систолической дисфункции [Эттингер О.А., 2012].

Раннее выявление ХСН представляется весьма актуальной задачей, так как диагностика ХСН на стадии обратимых изменений (ХСН I ФК) может предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений, сократить инвалидизацию и смертность у больных СД 2 типа [Щукин Ю.В., Рябов А.Е., 2007; Дементьев В.Е., 2010; Кудинова С.П., 2009].

Цель нашего исследования – определить роль резистина, лептина и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа и оценить возможность использования NT-проBNP для диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа.

В основу работы положены результаты обследования 100 человек, 60 из которых составили больные сахарным диабетом 2 типа. Было сформировано две контрольные группы: 1) 20 практически здоровых человек в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст $21,5 \pm 0,11$ лет), из них 10 женщин и 10 мужчин; 2) 20 практически здоровых человек в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $54,65 \pm 0,78$ лет), из них 10 женщин и 10 мужчин.

При исследовании липидного обмена у обследованных пациентов наблюдалось достоверное повышение общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у больных СД 2 типа по сравнению с обеими контрольными группами ($p < 0,001$). Данные изменения жирового обмена носят атерогенный характер. Роль дислипидемии как ведущего фактора атеросклероза известна уже давно и

доказана как в экспериментальных, так и в масштабных клинических исследованиях. По данным литературы повышение уровней холестерина-ЛПНП и триглицеридов, а также снижение уровня холестерина-ЛПВП являются причинами формирования атеросклероза при СД 2 типа [Джанашия П.Х., 2008; Мирина Е.Ю., 2011]. Всем пациентам мы проводили исследование толщины КИМ сонных артерий. Было обнаружено достоверное повышение данного показателя у больных СД 2 типа по сравнению с показателями обеих групп контроля ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии атеросклероза у этих лиц.

В нашем исследовании среди 60 обследованных у большинства выявлено увеличение ИМТ более 30 кг/м^2 , ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин, что свидетельствует о наличии у них висцерального ожирения. Именно висцеральный тип распределения жировой ткани является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает их прогноз [Galassi A., 2006]. Жировая ткань является эндокринным органом и синтезирует различные гормоны – адипокины [Шварц В., 2009]. Их роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии в настоящий момент активно обсуждается.

При анализе содержания адипокинов (лептина и резистина) у пациентов с СД 2 типа нами было выявлено достоверное повышение лептина у обследованных мужчин и женщин с СД 2 типа по сравнению с обеими группами контроля ($p < 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами Coimbra S., Brandão Proença J., Santos-Silva A. et al. (2014), которые отмечают повышение уровня лептина при СД 2 типа, что, вероятно, связано с ожирением у обследованных пациентов. Уровень лептина достоверно повышался при увеличении степени ожирения, как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,001$), достигая максимальных значений при II-III степени ожирения. При корреляционном анализе выявлена положительная взаимосвязь лептина с ИМТ и отношением ОТ/ОБ как у мужчин ($r = 0,340$ и $r = 0,343$ соответственно, $p < 0,05$), так и у женщин ($r = 0,346$ и $r = 0,351$ соответственно, $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что уровень лептина

зависит от количества жировой ткани, что согласуется с результатами Magni P. et al. (2005), где также была обнаружена связь лептина с ИМТ и процентным содержанием жира в организме.

В исследованиях зарубежных авторов имеются указания на проатерогенный эффект лептина [Friedman M. et al., 1998; Cock T.A. et al., 2003]. Установлено, что лептин стимулирует секрецию липопротеинлипазы [Maingrette F. Et al., 2003], увеличивает накопление пенистыми клетками холестерина [Li L., 2005; O'Rourke L. Et al., 2002]. В работе Rainwater D.L. et al. выявлена обратная зависимость между уровнем лептина и концентрацией холестерина-ЛПВП. Доказано, что под действием лептина в стенке сосудов увеличивается производство свободных радикалов кислорода и усиливается перекисное окисление липидов [Beltowski J. Et al., 2003; Yamagishi S.J., 2001]. В нашем исследовании установлена достоверная положительная корреляция лептина с показателями липидного обмена: холестерином (у мужчин $r=0,316$, у женщин $r=0,324$, $p<0,05$), триглицеридами (у мужчин $r=0,348$, у женщин $r=0,367$, $p<0,05$), холестерином-ЛПНП (у мужчин $r=0,343$, у женщин $r=0,356$, $p<0,05$), коэффициентом атерогенности (у мужчин $r=0,353$, у женщин $r=0,290$, $p<0,05$) и отрицательная корреляция с холестерином-ЛПВП у мужчин с СД 2 типа ($r= -0,370$, $p<0,05$). В связи с этим можно предположить, что данный адипокин участвует в регуляции обмена липидов и играет определенную роль в развитии атеросклероза у лиц с СД 2 типа.

Уровень резистина у мужчин и женщин с СД 2 типа был достоверно выше по сравнению с обеими контрольными группами ($p<0,001$), что согласуется с данными исследования Cherneva R.V. et al. (2013), в котором было показано, что уровень резистина выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Существуют противоречивые данные о возможности использования этого адипокина в качестве маркера сердечной недостаточности. Некоторые авторы указывают на прогностическую значимость резистина для выявления новых случаев ХСН [David S. Frankel et al., 2009; Butler J. et al., 2014]. В нашей работе не выявлено взаимосвязи между уровнем резистина и тяжестью ХСН или

эхокардиографическими показателями. Подобные результаты были показаны в работе Wei-Hsian Yin et al. (2012). Авторы указывают на отсутствие ассоциации между резистином и прогрессированием ХСН.

В литературе активно обсуждается роль остеопротегерина в развитии сердечно-сосудистой патологии, в том числе и при сахарном диабете. Так, по данным Maser R.E., Lenhard M.J., Sneider M.B. et al. (2014) остеопротегерин может быть маркером кальцификации коронарных артерий у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

В нашем исследовании содержание остеопротегерина у больных СД 2 типа было достоверно выше по сравнению с младшей контрольной группой ($p < 0,05$). Не было выявлено различий его концентрации в зависимости от степени ожирения или длительности СД. В работе Вербового А.Ф., Шароновой Л.А., Капишникова А.В., Демидовой Д.В. (2013) показано повышение уровня остеопротегерина у женщин СД 2 типа, независящее от степени ожирения и длительности заболевания. Полученные результаты совпадают с данными работы Shuichi J. et al. (2002), в которой не было показано взаимосвязи между повышенным уровнем остеопротегерина и ИМТ, а также наличием и степенью АГ. Противоположные результаты были получены учеными Ana M. Blázquez-Medela et al. (2012), которые выявили зависимость между остеопротегерином и весом, уровнем систолического и диастолического давления, а также гипертрофией ЛЖ у пациентов с СД типа и АГ.

В нашей работе при корреляционном анализе выявлены положительные взаимосвязи остеопротегерина с общим холестерином ($r = 0,304$, $p = 0,018$), холестерином-ЛПНП ($r = 0,269$, $p = 0,038$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,285$, $p = 0,027$) и отрицательная корреляция с холестерином-ЛПВП ($r = -0,262$, $p = 0,043$). Полученные данные согласуются с результатами Ярославцевой М.В., Ульяновой И.Н., Галстян Г.Р. и соавт. (2009), которые в своем исследовании обнаружили положительную связь остеопротегерина с показателями липидного обмена (общим холестерином и триглицеридами) у пациентов с СД 2 типа. Guzel S. et al.

(2012), обследуя пациентов с СД 2 типа и безболевого ишемией миокарда, также обнаружили положительные взаимосвязи остеопротегерина с общим холестерином и триглицеридами.

Установлена положительная взаимосвязь между уровнем остеопротегерина и толщиной КИМ ($r=0,435$, $p<0,05$). Подобные результаты были получены Ishiyama et al. (2013), которые при обследовании пациентов с СД 2 типа обнаружили достоверную положительную корреляцию между уровнем остеопротегерина и толщиной КИМ сонных артерий.

Нами обнаружено, что уровень остеопротегерина был значимо выше в группе больных со значением КИМ более 1,3мм и наличием стенозирующей атеросклеротической бляшки ($p<0,05$). Kiechle S. et al. (2003) показали достоверную корреляцию между уровнем остеопротегерина и тяжестью атеросклеротического поражения. Кроме того, авторами была показана роль этого гликопротеина как независимого предиктора прогрессирования атеросклероза и манифестации кардиоваскулярных событий. В нашей работе установлена положительная взаимосвязь остеопротегерина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,366$; $p=0,004$) и ТМЖП в диастолу ($r=0,504$; $p<0,05$)

Учитывая полученные данные можно предположить, что остеопротегерин играет важную роль в нарушении липидного обмена и участвует в сердечно-сосудистом ремоделировании. В связи с этим остеопротегерин может рассматриваться как фактор риска развития атеросклероза при СД 2 типа и, как следствие, маркер возникновения сердечно-сосудистой патологии.

В последнее время проводятся исследования, направленные на изучение роли натрийуретических пептидов при ХСН. Лабораторное определение натрийуретических пептидов было включено Европейским обществом кардиологов в перечень обследований больных ХСН [John J.V. et al., 2012].

В данной работе мы определяли содержание NT-proBNP у всех обследованных лиц. Было обнаружено достоверное повышение концентрации NT-proBNP у больных СД 2 типа по сравнению с контрольными показателями ($p<0,001$). Данный показатель значимо не различался в зависимости от функционального

класса ХСН ($p > 0,05$). В исследовании Hamano K. et al. (2010) при обследовании пациентов с СД 2 типа без ИБС и ХСН также было показано значительное увеличение концентрации NT-proBNP. При этом увеличение концентрации NT-proBNP в крови у больных СД 2 типа при наличии сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует о более высокой вероятности развития ХСН, инфаркта миокарда и летальных исходов. В нашем исследовании при корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь NT-proBNP с ФВ ЛЖ ($r = -0,607$, $p = 0,000$). Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов. Так Curiati M.N. et al. (2013) выявили увеличение NT-proBNP при снижении ФВ ЛЖ. В отечественном исследовании также была отмечена отрицательная достоверная корреляция NT-proBNP с ФВ [Ребров А.П. и др., 2010]. Мы не выявили достоверно значимых различий уровня NT-proBNP у больных СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина и длительности СД. Бондарь И.А. и соавт. (2013) в своей работе продемонстрировали аналогичные результаты. Однако в нашем исследовании была обнаружена отрицательная корреляция NT-proBNP с глюкозой крови ($r = -0,306$, $p < 0,05$). По-видимому, именно поэтому у больных сахарным диабетом 2 типа нет четкого изменения этого показателя в зависимости от тяжести ХСН, как это имеет место у больных без нарушения углеводного обмена.

Для оценки состояния сердца всем пациентам мы проводили эхокардиографию. При анализе полученных данных обнаружено, что ИММ ЛЖ, ТЗСЛЖд, ТЗСЛЖс, ТМЖПд, ТМЖПс, КДР, КСР, КДО, КСО у больных СД 2 типа были достоверно выше по сравнению с контролем молодого и старшего возраста ($p < 0,001$). Таким образом, у всех обследованных была диагностирована ГЛЖ. Ассоциация ГЛЖ с развитием ХСН не вызывает сомнений. Однако известно, что ГЛЖ не только предшествует развитию ХСН, но и формируется параллельно [Douglas P.S., Kats S.E., Weinberg E.O. et al., 1998; Shibata K., Yatera Y., Furuno Y. et al., 2010] или даже является следствием этого заболевания [Kannel W.B., Gordon T., Offut D., 1969]. Формирование гипертрофии миокарда при СД 2 типа опосредуется несколькими факторами: во-первых, наличием артериальной

гипертензии у всех обследованных; во-вторых, вследствие высокого содержания конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в стенке сосуда, нарушая структуру экстрацеллюлярного матрикса и способствуя отложению коллагена в ткани сердца; в-третьих, инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, способствующими увеличению ММЛЖ; и, наконец, резистин и лептин прямо индуцируют гипертрофию кардиомиоцита *in vitro*, повышенный уровень лептина связан с формированием гипертрофии ЛЖ у лиц с ожирением [Соломонова Е.С., Вербовой А.Ф., 2012; Boudina S. et al., 2010].

У пациентов с СД 2 типа отмечено снижение ФВ относительно старшей контрольной группы ($p < 0,001$), однако ФВ составляла более 50%. Таким образом, можно сделать вывод, что у больных СД 2 типа имеется гипертрофия миокарда ЛЖ при сохраненной его сократительной способности.

При анализе типа геометрии ЛЖ выявлено, что нормальная геометрия ЛЖ была у 6 человек, концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 27 больных, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – также у 27 обследованных. Таким образом, у большинства пациентов с СД 2 типа наблюдается ГЛЖ, причем эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдались с одинаковой частотой. К аналогичным результатам приходят и зарубежные авторы. Так, в исследовании Strong Heart Study было показано значимое увеличение ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ у лиц с СД 2 типа, независимо от пола и наличия АГ [Devereux R.B. et al., 2000; Palmery V., 2001]. На тип геометрии левого желудочка могут влиять различные факторы. Среди них важное значение имеют АГ, ожирение, нарушение функции почек. Считается, что при наличии АГ чаще встречается концентрическая ГЛЖ [Райдинг Э., 2010; Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2007], а ожирение вызывает развитие преимущественно эксцентрической ГЛЖ [Vakili B. et al., 2003]. Однако в зарубежной литературе стали появляться данные о том, что концентрическая ГЛЖ также часто встречается у пациентов с ожирением даже при отсутствии АГ [Peterson L.R. et al., 2004, Rider O.J. et al., 2009]. При ожирении и АГ возможно развитие и смешанного варианта (эксцентрической-концентрической) гипертрофии ЛЖ. Изменения миокарда при ожирении

позволяют объяснить повышенный риск развития сердечной недостаточности независимо от наличия АГ [Крюков Н.Н, Качковский М.А., 2002].

В формирование ГЛЖ свой вклад вносит и диабетическая нефропатия, причем уже на стадии микроальбуминурии. Микроальбуминурия является фактором риска развития ГЛЖ у больных СД 2 типа [Бондарь И.А., Климонтов В.В., 2004]. У наших пациентов при исследовании функции почек обнаружено достоверное повышение уровня креатинина и снижение СКФ по сравнению с группами контроля ($p < 0,001$), а также увеличение микроальбуминурии ($p < 0,001$). По современным представлениям, значение МАУ выходит далеко за рамки диагностического и прогностического признака патологии почек при СД. Повышение экскреции альбумина рассматривается в качестве маркера повышенной проницаемости эндотелия и системного повреждения сосудистого русла [Шестакова М.В., Викулова О.К., 2013]. Снижение СКФ и развитие ХБП ассоциируются с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и значительным повышением риска смертности [Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al., 2005; Tonelli M., Muntner P. et al., 2013; Hajhosseiny R., Khavandi K. et al., 2013]. Хроническая болезнь почек, независимо от наличия других факторов риска, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний обратно пропорционально скорости клубочковой фильтрации при уровне менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [Go A., Chertow G. et al., 2004] и, возможно, менее $90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [Van Biesen W., De Bacquer D., Verbeke F. et al., 2007]. Пациенты с ХБП имеют гораздо большую вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем от прогрессирования ХБП.

В нашем исследовании показано значимое повышение общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижение холестерина-ЛПВП у пациентов с ХБП 3 стадии по сравнению с больными ХБП 1-2 стадии. По данным литературы, существует аналогия между процессом формирования гломерулосклероза и механизмом развития атеросклероза сосудов. Этому способствует структурное сходство мезангиальных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий. С другой стороны, почечная патология

приводит к развитию гиперлипидемии [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011].

Мы установили, что уровень остеопротегерина у больных СД 2 типа и ХБП 3 стадии был достоверно выше, чем у пациентов с ХБП 1-2 стадии. Схожие результаты согласуются с данными Mhairi K. Sigrist, Adeera Levin et al. (2009): при обследовании больных СД 2 типа и ХБП ученые установили повышение остеопротегерина у больных ХБП 4 и 5 стадии.

Имеются достаточные основания рассматривать ХБП как самостоятельный фактор риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого континуума, способствуя развитию инфаркта миокарда, ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений [Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al., 2005].

По данным литературы, СД является одной из причин формирования диастолической дисфункции ЛЖ, которая в дальнейшем приводит к развитию сердечной недостаточности [Аметов А.С., Сокарева Е.В., Гиляревский С.Р., Дикова Т.Е., 2008].

В нашем исследовании при анализе показателей диастолической функции ЛЖ у больных СД 2 типа было выявлено, что у больных СД 2 типа максимальная скорость трансмитрального потока в период раннего наполнения левого желудочка (Е, м/с) ($0,75 \pm 0,02$) и максимальная скорость трансмитрального потока во время систолы предсердий (А, м/с) ($0,95 \pm 0,02$) достоверно отличались от аналогичных показателей в контрольных группах ($p < 0,001$). В результате снижения скорости Е и повышения скорости А произошло снижение соотношения пиков скоростей Е/А у больных по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$).

Выявлено достоверное повышение времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени падения скорости раннего диастолического потока (DT) у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Полученные изменения свидетельствуют о наличии диастолической дисфункции у обследованных больных.

Таким образом, у всех обследованных была диагностирована ХСН с сохраненной фракцией выброса на фоне гипертрофии миокарда ЛЖ.

Мы изучили показатели эхокардиографии в зависимости от ФК ХСН. Было выявлено, что по мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу и в систолу, ИММ ЛЖ. Эти изменения указывают на роль гипертрофии миокарда ЛЖ и, соответственно, повышения жесткости миокарда ЛЖ в патогенезе развития ХСН при СД 2 типа. ФВ ЛЖ имела лишь тенденцию к снижению при нарастании тяжести ХСН ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать о том, что у больных СД 2 типа выраженность ХСН не определяется нарушением систолической функции.

В литературе представлены противоречивые мнения о связи компенсации сахарного диабета и ХСН. Имеются данные о том, что увеличение HbA1c на 1% приводит к увеличению риска СН на 8% [Bertoni A.G., Tsai A., Kasper E.K. et al., 2003]. В нашем исследовании при анализе показателей углеводного обмена в зависимости от ФК ХСН обнаружено достоверное увеличение уровня глюкозы крови, HbA1c, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR при II и III ФК ХСН по сравнению с I ФК ХСН ($p < 0,05$). Уровень инсулина был достоверно выше у больных с II ФК ХСН по сравнению с пациентами с I ФК ХСН ($p < 0,05$). Таким образом, на развитие сердечной недостаточности оказывает значительное влияние гипергликемия, инсулинорезистентность и недостаточная компенсация сахарного диабета.

Мы изучили влияние ИБС на эхокардиографические показатели у больных СД 2 типа. Для этого мы разделили всех пациентов на две группы: пациенты с СД 2 типа без ИБС (24 человека) и пациенты с СД 2 типа в сочетании с ИБС (36 человек). Было обнаружено, что у больных СД 2 типа в сочетании с ИБС наблюдалось значимое утолщение ТМЖП и в диастолу и в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу, увеличение ИММ ЛЖ, диаметра ЛП и ПЖО по сравнению с пациентами без ИБС ($p < 0,05$). При анализе типа геометрии миокарда в зависимости от наличия или отсутствия ИБС установлено, что эксцентрическая и концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ встречается примерно с одинаковой частотой в обеих группах обследованных ($p > 0,05$). Таким образом, ИБС влияет на увеличение толщины стенок и массу миокарда ЛЖ, но не на тип геометрии ЛЖ.

При изучении диастолической функции в этих группах больных установлено значимое повышение времени падения скорости раннего диастолического потока (DT) у больных с СД 2 типа в сочетании с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС ($p < 0,05$). При этом показатель отношения скоростей трансмитрального потока Е/А достоверно не различался в обеих группах ($p > 0,05$). Учитывая эти данные можно предположить, что на формирование диастолической дисфункции при СД 2 типа ИБС не оказывает значительного влияния.

При исследовании толщины КИМ в зависимости от наличия или отсутствия ИБС выявлено значимое увеличение этого показателя в группе больных СД 2 типа в сочетании с ИБС по сравнению с пациентами без признаков ИБС ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные нами исследования показали наличие у пациентов с СД 2 типа дислипидемии, гиперлептинемии, гиперрезистинемии и увеличения уровня NT-proBNP. Обнаружено повышение уровня остеопротегерина при СД 2 типа и его связь с атеросклерозом. Установлено влияние показателей углеводного обмена на степень тяжести ХСН. Выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ и диастолическая дисфункция у больных СД 2.

Таким образом, у больных СД 2 типа факторами риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования являются плохая компенсация основного заболевания и инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение II-III степени, АГ 2-3 степени и ХБП 3 стадии.

ВЫВОДЫ

1. У больных СД 2 типа подтверждена инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, выраженность которых пропорциональна индексу массы тела, обуславливая ухудшение гликемического контроля. У пациентов с СД 2 типа увеличение гликированного гемоглобина обнаруживает умеренную отрицательную взаимосвязь со степенью нарушения фильтрационной функции почек ($p=0,024$). Выраженность ХСН, оцененная по функциональному классу, негативно влияет на показатели гликемии, и связана с худшей компенсацией СД 2 типа.

2. Декомпенсация сахарного диабета 2 типа сопровождается увеличением атерогенности дислипидемии, свойственной этим пациентам, с повышением триглицеридов и снижением холестерина-ЛПВП. Другими факторами, связанными с атерогенностью, является ожирение II-III степени и ХБП с расчетной фильтрационной способностью менее 60мл/мин.

3. У больных СД 2 типа установлено повышение резистина, лептина и остеопротегерина в сыворотке крови. Резистин относится к факторам, характеризующим инсулинорезистентность ($r=0,465$, $p=0,05$). Концентрация лептина увеличивается с нарастанием ИМТ, как у мужчин, так и у женщин с СД 2 типа. Показано значение остеопротегерина как прогностического фактора инсулинорезистентности у пациентов с СД 2 типа. У больных с ХБП 3 стадии отмечен достоверно более высокий уровень остеопротегерина, чем у обследованных с ХБП 1-2 стадии и пациентов без ХБП ($p<0,05$). Повышение лептина и остеопротегерина следует оценивать как предиктор высокого риска развития атеросклероза, что подтверждается достоверной корреляцией этих показателей с липидным спектром и толщиной КИМ сонных артерий.

4. Хроническая сердечная недостаточность у больных СД 2 типа характеризуется диастолическими нарушениями при сохраненной сократительной способности миокарда ЛЖ. У всех больных СД 2 типа выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ. С одинаковой частотой встречалась концентрическая и

эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Лептин и остеопротегерин принимают участие в ремоделировании миокарда, о чем свидетельствует ассоциация лептина с ТЗСЛЖ в диастолу ($r=0,650$, $p=0,004$) и остеопротегерина с ТЗСЛЖ ($r=0,366$, $p<0,005$) и ТМЖП ($r=0,504$, $p<0,05$) в диастолу.

5. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови у больных СД 2 типа повышена. Выявлена отрицательная корреляция NT-proBNP с ФВ ЛЖ ($r= -0,607$, $p<0,001$), что доказывает значимость этого показателя для диагностики ХСН. Использование NT-proBNP в качестве маркера тяжести ХСН у больных СД 2 типа ограничено в связи с угнетающим влиянием уровня гликемии на этот показатель, отсутствием взаимосвязи с результатами 6-минутного теста и выраженностью диастолической дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лептин и остеопротегерин могут использоваться в качестве дополнительных факторов развития атеросклеротического процесса у больных сахарным диабетом 2 типа;
2. В качестве скрининга для диагностики ХСН у больных СД 2 типа следует определять содержание NT-proBNP, однако его применение для оценки тяжести ХСН ограничено.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение в диагностике атеросклероза и хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа и включают в себя определение лептина, остеопротегерина и NT-proBNP.

Список сокращений

А – пик скорости позднего диастолического наполнения

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТII- ангиотензин II

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Е – пик скорости раннего диастолического наполнения

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МАУ – микроальбуминурия

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

ПЖ – правый желудочек

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

- СЖК – свободные жирные кислоты
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СН – сердечная недостаточность
- СНС – симпатическая нервная система
- СРБ- С-реактивный белок
- ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
- ТЗСЛЖс – толщина задней стенки левого желудочка в систолу
- ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
- ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу
- ФВ – фракция выброса
- ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности
- ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
- ХБП – хроническая болезнь почек
- Холестерин-ЛПВП – холестерин-липопротеиды высокой плотности
- Холестерин-ЛПНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ХСН-С-ФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШОКС – шкала оценки клинического состояния
- ЭхоКГ – эхокардиография
- BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)
- DT – время замедления раннего диастолического наполнения
- HbA1c – гликированный гемоглобин
- IVRT – время изоволюмического расслабления
- NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
- NYHA – New York Heart Association

Список литературы

1. Агеев, Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявления ремоделирования сердца [Текст]/ Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников// Сердечная недостаточность. - 2002. - №3. - С.190-195
2. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства [Текст]/ Ф.Т. Агеев// Сердечная недостаточность. - 2010. - №1.- С.69-76
3. Агеев, Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения [Текст]/ Ф.Т. Агеев, А. Скворцов, В.Ю. Мареев// Российский медицинский журнал. - 2000. - №8.- С.15-16
4. Агеев, Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности [Текст]/ Ф.Т. Агеев// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - №7. – С. 97-104
5. Агеев, Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность [Текст]/ Ф.Т. Агеев.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 336с.
6. Актуальные вопросы кардиологической патологии у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ В.Е. Дементьев, Р.М. Бицадзе, А.Г. Обрезан [и др.]// Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. - №2. – С.44-49
7. Александров, А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения [Текст]/ А.А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская // Сахарный диабет. - 2005. - №3. – С. 34-38
8. Александрова, Е.Б. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [Текст]/ Е.Б. Александрова, Б.А. Сидоренко// Кардиология. - 2012. - №11. – С.27-32
9. Александрова, Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты [Текст]/ Е.Б. Александрова// Кардиология. - 2013. - №7. – С.40-44

10. Аметов, А.С. Избранные лекции по эндокринологии [Текст]/ А.С. Аметов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 496с.
11. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения [Текст]/ А.С.Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704с.
12. Атрощенко, Е.С. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка [Текст]/ Е.С. Атрощенко// Сердечная недостаточность. - 2007. - №6. – С.297-300
13. Атрощенко, Е.С. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения [Текст]/ Е.С.Атрощенко// Сердечная недостаточность. - 2008. - №6. – С.300-303
14. Беленков, Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность [Текст]/ Ю.Н. Беленков// Сердечная недостаточность. - 2000. - 1(2). – С.40-44
15. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии [Текст]/ Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006г. – 432с.
16. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов [Текст]/ А.Джон Кэмм под ред. Е.В.Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480с.
17. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: 4т. Том 2. [Текст] Под ред. Е.И.Чазова. - М.:Медицина, 1992. - 512с.
18. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине [Текст]. Том 2 (в 4х томах)/ под общ.ред.Оганова Р.Г. М.: Логосфера 2012. - с.597-735
19. Бондарь, И.А. Роль мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа [Текст]/ И.А. Бондарь, Д.В. Гражданкина // Сахарный диабет. - 2011. - №3. - С.31-35
20. Бурматнов, М.В. Безболевая ишемия миокарда у больных артериальной

- гипертензией и сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ишемической болезни сердца [Текст]: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.06/ Бурматнов Михаил Валерьевич.- М., 2004. – 145с.
21. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова, А.В. Капишников [и др.] // Терапевт. - 2013. - №1. - С.42-48
 22. Влияние концентрации мозгового натрийуретического пептида на развитие хронической сердечной недостаточности и других осложнений в постинфарктном периоде [Текст] / В.А. Кокорин, Н.А. Волов, И.А. Кокорин [и др.]// Терапевт. - 2013. - №2. - С.9-14
 23. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология [Текст]. Книга 2. Пер.с англ.под ред.Г.А.Мельниченко/ Д.Гарднер, Д.Шобек. - М.: Бином. - 2013.- с.523-534
 24. Гипертрофия левого желудочка и прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [Текст]/ М.Г. Глезер, Р.Т. Сайгитов, А.А. Авакян [и др.]// Сердечная недостаточность. - 2012. - № 1(69). – С.19-25
 25. Губарева, И.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка [Текст]/ И.В. Губарева, Н.Н. Крюков// Сибирский медицинский журнал. - 2012. – №3. - С.53-56
 26. Губарева, И.В. Мозговой натрийуретический пептид в оценке структурно-функциональных изменений миокарда и брахиоцефального ствола у пациентов с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью [Текст]/ И.В. Губарева, Н.Н. Крюков// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. - Т.8. 651. - с.105-106
 27. Губарева, И.В. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и их взаимосвязь с показателями эхокардиографии и суточного мониторингирования артериального давления у больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью [Текст]/ И.В.Губарева, Н.Н. Крюков// Сибирский медицинский журнал. - 2011. - №3. - С.28-33

28. Гуревич, М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/М.А.Гуревич// Клиническая медицина. - 2005. - №1. - С.4-9
29. Гуревич, М.А. Хроническая сердечная недостаточность. Руководство для врачей [Текст]. 5-е издание. – М.: Практическая медицина, 2008. – 414с.
30. Дедов, И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]/ И.И. Дедов// Сердечная недостаточность. - 2003. - №1. -С.12-15
31. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия [Текст]/ И.И.Дедов, М.В. Шестакова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344 с.
32. Дедов, И.И. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения [Текст]/ И.И.Дедов, М.В.Шестакова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – с.
33. Демидова, Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление [Текст]/ Т.Ю. Демидова// Кардиосоматика. – 2011. - №2. - С.22-30
34. Джанашия, П.Х. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции [Текст]/ П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина// Российский медицинский журнал. – 2008. - №11. - С.1561-1566
35. Джанашия, П.Х. Современный взгляд на проблему диабетической кардиомиопатии [Текст]/ П.Х.Джанашия, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - №2. – С.108-114
36. Джахангиров, Т.П. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, заболеваемость и прогноз [Текст]/ Т.П. Джахангиров// Сердечная недостаточность. - 2005. - №3. – С.124-131
37. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей [Текст]/ Под ред. проф., акад. РАМН Р.Г.Оганова. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160с.
38. Капелько, В.И. Диастолическая дисфункция [Текст]/ В.И. Капелько// Кардиология. - 2011. - №1. – С.79-90

39. Корнеева, О.Н. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [Текст]/ О.Н.Корнеева, О.М. Драпкина// Российский кардиологический журнал. - 2006. - №5. – С.100-103
40. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике [Текст]/ А.В.Косыгина// Ожирение и метаболизм. - 2011. - №1. – С.32-39
41. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Руководство для врачей [Текст]/ Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242с.
42. Латфуллин, И.А. Кардиология. Учебное пособие [Текст]/ И.А.Латфуллин, А.А. Подольская, Р.И. Ахмерова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 224с.
43. Лебедев, П.А. Клиническая эхокардиография: теория и практика. Учебное пособие [Текст]/ П.А. Лебедев, С.П. Власова. – Самара: ООО «Офорт», 2006. – 135с.
44. Лептин – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]/ Н.А.Волов, П.Б.Адамов, А.Ю.Лебедева [и др.]// Терапевт.-2011.-№8.-С.50-54
45. Лептин-новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]/ Н.А. Волов, П.Б. Адамов [и др.]// Терапевт. – 2011. - №8. – С.50-54
46. Литяева, Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность в популяции больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ Т.Ю. Литяева// Сердечная недостаточность. - 2010. - №4. – С.213-215
47. Майоров, А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа [Текст]/ А.Ю. Майоров// Сахарный диабет. - 2011. - №1. – С.35-43
48. Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование [Текст]/ В.Ф. Максимов, И.М. Коростышевская, А.Л. Маркель [и др.]// Вестник РАМН. Актуальные вопросы кардиологии. - 2013. - №1. – С.4-9
49. Панченко, Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем [Текст]/ Е.П. Панченко// Сердце. - 2004. - №1 (13). - С. 9-12
50. Пашенцева, А.В. Лептин, резистин и инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ А.В. Пашенцева, Е.С. Скудаева, А.Ф.

Вербовой// Терапевт. - 2011. - №5. - С.4-8

51. Предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа – взаимосвязь с эхокардиографическими и клиническими параметрами [Текст]/ И.А. Бондарь, Д.В. Гражданкина, С.В. Иванов [и др.]// Сахарный диабет. - 2013. - №1. – С. 27-32
52. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство [Текст] / Э. Райдинг. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 280 с.
53. Ребров, А.П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных ХСН ишемического генеза [Текст]/ А.П. Ребров// Вестник современной клинической медицины. - 2010. - Т3. Вып.4. – С.65-69
54. Ремоделирование левого желудочка у больных постинфарктным кардиосклерозом с артериальной гипертензией при хронической сердечной недостаточности [Текст]/ О.А. Солдатова, А.Е. Рябов, Ю.В. Щукин [и др.]// Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т.88 (3). – С. 215-218
55. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система) [Текст]/ Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Издательство «Бином», 2007. - 920с.
56. Сапожникова, И.Е. Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена [Текст]/ И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский// Кардиология. - 2013. - №8. – С.44-48
57. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА-ХСН, госпитальный этап) [Текст]/ И.В. Фомин, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.]// Сердечная недостаточность. - 2012. - Т.13. - №1(69). – С.3-8
58. Связь плазменного содержания галектина-3 с маркерами окислительного и нитрозилирующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст]/ Ю.В. Щукин, Е.И. Селезнев, И.И. Березин [и др.]// Кардиология. - 2012. - №1(20). - С.189-191

59. Соколов, Е.И. Диабетическое сердце [Текст]/ Е.И. Соколов. – М.: Медицина, 2002. – 416с.
60. Соломонова, Е.С. Жировая ткань и адипокины. Метаболические эффекты адипокинов при ожирении и сопутствующих ему заболеваниях [Текст]/ Е.С.Соломонова, А.Ф. Вербовой. – Германия: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. – с.56-67
61. Стаценко, М.Е. Поражение сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа: факторы риска и механизмы развития [Текст]/ М.Е. Стаценко, С.В. Туркина// Вестник Волгоградского медицинского университета. - 2010. - №1. – С.9-14
62. Стронгин, Л.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа/ Л.Г.Стронгин// Кардиология. - 2005. - №2. - С.33-36
63. Структурно-функциональная основа сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа и ее зависимость от степени ожирения и других составляющих метаболического синдрома [Текст]/ Н.Ю. Трельская, А.Н. Дмитриев, П.А. Сарапульцев [и др.]// Сердечная недостаточность. - 2008. - №5. – С.216-219
64. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: особенности клинического течения [Текст]/ С.П. Кудинова, Н.М. Савина, А.С. Гладких [и др.]// Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2009. - №4. – С.46-50
65. Шацкая, О.А. Морфо-функциональные и гормонально-метаболические маркеры прогноза и эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03/ Шацкая Ольга Александровна. - М., 2010. - 96с.
66. Шестакова, М.В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных сахарным диабетом 2 типа: новые данные исследования ADVANCE [Текст]/ М.В. Шестакова// Сахарный диабет. - 2009. - №2. – С.25-27
67. Шестакова, М.В. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете: нефропротекция как фактор снижения сердечно-сосудистого риска [Текст]/

- М.В. Шестакова, О.К. Викулова. - ФГБУ эндокринологический научный центр. Москва.- 2013.- 24с.
68. Щукин, Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста. Научно-практическое пособие для врачей [Текст]/ Ю.В. Щукин, А.Е. Рябов. – Самара: 2007. - 64с.
 69. Ярославцева, М.В. Система остеопротегерин (OPG)-лиганд рецептора – активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) при диабетической нейроостеоартропатии и облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей [Текст]/ М.В. Ярославцева, И.Н. Ульянова, Г.Р. Галстян// Сахарный диабет. - 2007. - №2. – С.24-27
 70. “Obesity paradox”: Better prognosis for overweight and obese patients with CVD [Text]/ C.J. Lavie [et al.]// JACC. - 2014. – P.10-14
 71. A novel cardiac bio-marker: ST2: A Review [Text]/ M.M.Ciccone, F.Cortese, M.Gesualdo [et al.]// Molecules. - 2013. – Vol.18. – P.15314-15328
 72. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans in vivo [Text]/ S.B.Williams, A.B.Goldfine [et al.]// Circulation. - 1998. - Vol. 97. - 1695-1701
 73. Adenovirus-mediated expression of resistin causes dyslipidemia in mice [Text]/ N.Sato, K.Kobayashi, T.Inoguchi [et al.]// Endocrinology. - 2005. - Vol.146. – P.273-279
 74. Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables [Text]/ M.N.Curiati, O.M.Silvestre, L.J.Pires [et al.]// Einstein (Sao Paulo). – 2013. - №11(3). – P.273-277
 75. Almkvist, J. Galectin as inflammatory mediators [Text]/ J.Almkvist, A.Karlsson // Glycocon.J. - 2004. - V19. - P.575-581
 76. Anand, D.V. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: Prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy [Text]/ D.V. Anand, E. Lim, D. Hopkins// Eur Heart J. – 2006. – V. 27(6). – P.713-721
 77. Anand, I.S. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of

- valsartan [Text]/ I.S. Anand, R. Latini, V.G. Florea// *Circulation*. - 2005. – V.112. – P.1428-1434
78. Anker, S.D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview [Text]/ S.D. Anker, S. von Hachling// *Heart*. - 2004. – V.90. – P.464-470
79. Anti-TNF therapy against congestive heart failure investigators: Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial [Text]/ E.S.Chung, M. Packer [et al.]// *Circulation*. - 2003. - Vol.107. – P.3133-3140
80. Arora, A.R. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms [Text]/ A.R. Arora// *Heart Fail Clin*. – 2012. – V.8(4). – P.3133-3140
81. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS): prospective observational study [Text]/ I.M.Stratton, A.I.Adler, H.A. Neil [et al.]// *BMJ*. - 2000. – Vol.321 (7258). – P. 405-412
82. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation and coronary artery disease [Text]/ R.Ohmori [et al.]// *J Am Coll Cardiol*. - 2005. – Vol.46 (2). – P.379-380
83. Augoulea, A. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in diabetic patients [Text]/ A. Augoulea, N. Vrachnis// *Int J Endocrinol*. - 2013. – Vol.43 (1). – P.321-333
84. Balkau, B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? [Text]/ B. Balkau, E. Echwege// *Diab. Obes. Metab*. - 1999. - 1(Suppl.1). – P. 23-31
85. Barnes, G. Transplantation promise of the apeline – APG system [Text]/ G.Barnes, A.G.Japp, D.E.Newby// *Heart*. - 2010. - Vol.96. – P.1011-1016
86. Basic mechanism in heart failure: the cytokine hypothesis [Text]/ Y.Seta, B. Bozkurt, Oral H. [et al.]// *J Card Fail*. - 1996. - №2. – P.243-249
87. Beckman, J.A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management [Text]/ J.A. Beckman// *JAMA*. - 2002. – V.287. – P.2570-2581

88. Bell, D.S.H. Heart Failure: A serious and common comorbidity of diabetes [Text]/ D.S.H. Bell// Clinical Diabetes. - 2004. - V.22. - P.61-65
89. Beltowski, J. et al. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia [Text]/ J. Beltowski// Atherosclerosis. - 2003. – 170. – P.21-29
90. Betteridge, D.J. Epidemiology of cardiac complications of type 2 Diabetes mellitus [Text]/ D.J. Betteridge// Mediographia. - 2001. - Vol.23. - P.95-99
91. Bhardwaj, A. ST2: a novel biomarker for heart failure [Text]/ A.Bhardwaj, JL Jr. Januzzi// Expert Rev Mol Diagn. - 2010. – Vol.10(4). – P.459-464
92. Bjerre, M. Osteoprotegerin (OPG) as a biomarker for diabetic cardiovascular complications [Text]/ M. Bjerre// Springerplus. - 2013. - Vol.2. –P.658
93. Blázquez-Mendela, Ana M. [Text]/ A.M. Blázquez-Mendela [et al.]// Eur J of Clin Investigation. - 2012. - V.42 (5). – P.548-556
94. Body mass index in chronic heart failure: association with biomarkers of neurohormonal activation, inflammation and endothelial dysfunction [Text]/ H.M.Christensen, M.Schou, J.Goetze [et al.]// BMC. Cardiovascular Disorders. - 2013. – Vol.13. – P.80
95. Boudina, S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects [Text]/ S. Boudina, E. Dale Abel// Rev Endocr Metab Disord. - 2010. – №11. – P.31-39
96. Braunwald, E. Biomarkers in heart failureThe new England Journal of Medicine [Text]/ E. Braunwald. - 2008. – Vol.358. – P.2148-2159
97. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in Obese Patients without Heart Failure: Relationship to Body Mass Index and Gastric Bypass Surgery [Text]/ V. St. Peter John [et al.]// Clinical Chemistry. –2006. - Vol.52(4). - P.680-685
98. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: A¹H-magnetic resonance spectroscopy study [Text]/ J.M.McGavock, I .Lingvay [et al.]// Circulation. - 2007. - Vol.116 (10). – P.1170-1175
99. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left

- ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure [Text]/ T.B. Horwich [et al.]// *Circulation*. - 2003. – Vol.108. – P.833-838
100. Ceriello, A. Metabolic control may influence the increased superoxide anion generation in diabetic serum [Text]/ A. Ceriello, D. Giugliano [et al.]// *Diabet Med*. - 1991. – Vol.8. – P.540-542
101. Chen, N.X. Arterial calcification in diabetes [Text]/ N.X. Chen, S.M.Moe// *Current Diabetes Reports*. – 2003. – Vol.3 (1). – P.28–32
102. Chidsey, C.A. Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure [Text]/ C.A.Chidsey, D.C.Harrison, E. Braunwald E// *N Engl J Med*. – 1962. – Vol.267. – P.650-654
103. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999 [Text]/ R.N. Foley, A.M. Murray, S.Li [et al.]// *J Am Soc Nephrol*. – 2005. – Vol.16. – P.489-495
104. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization [Text]/ A. Go, G.Chertow, D.Fan [et al.]// *N Engl J Med*. – 2004. – Vol.351. – P.1296-305
105. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality [Text]/ R.Vanholder, Z.Massy, A.Argiles [et al.]// *Nephrol Dial Transplant*. – 2005. – Vol.20(6). – P.1048-1056
106. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APG, in patients with heart failure [Text]/ G.Folders, F.Horkay, I. Szokodi [et al.]// *Biochem.Biophys.Res.Comm*. - 2003. - Vol.308. – P.480-485
107. Clerico, A. Cardiac endocrine function [Text]/ A. Clerico// *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol.290. – P.17-29
108. Cock, T.A. Leptin: cutting the fat off the bone/ T.A.Cock, J.Auwerx// *Lancet*. - 2003. – Vol. 362. – P.1572-1574
109. Colledge J. Effect of Diabetes on progression of coronary atherosclerosis [Text]/ Colledge J. [et al.]// *L.Am.Coll.Cardi*. - 2004. – Vol.52. – P.255-262
110. Collin-Osdoby, P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory

- factors RANKL and osteoprotegerin [Text]/ P. Collin-Osdoby Circulation Research. - 2004. – Vol.95(11). – P.1046-1057
111. Comparison of Brain natriuretic Peptide (BNP) and Amino-terminal pro-BNP for early Diagnosis of Heart Failure [Text]/ M. Emdin [et al.]// Clinical Chemistry. - 2007. – Vol.53(7). – P.1289-1297
112. Comparison of osteoprotegerin to traditional atherosclerotic risk factors and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of atherosclerosis [Text]/ R.Mogelvang, S.H.Pedersen, A .Flyvbjerg [et al.]// Am J of Cardiology. – 2012. – Vol.109(4). – P.515–520.
113. Cooke, J.P. Does leptin cause vascular disease? [Text]/ J.P. Cooke, R.K. Oka //Circulation. - 2002. – Vol.106. – P.1904
114. Critical roles for the Fas/Fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure [Text]/ Y. Li, G. Takemura, K. Kosai [et al.]// Circ Res. - 2004. – Vol. 95. – P.627-636
115. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: A possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue [Text]/ E. Chou [et al.]// Circulation. - 2002. – Vol.105. – P.373-379
116. Diabetes and cardiovascular risk factors the Framingham study [Text]/ W.B.Kannel [et al.]// Circulation. - 1979. – Vol.59. – P.8-13
117. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study [Text]/ A.G. Bertoni, A. Tsai, E.K. Kasper [et al.]// Diabetes Care. – 2003. -26(10). – P.2791-2795.
118. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease [Text]/ A.G.Bertony, D.C.Goff, R.B.D`Agostino [et al.]// Diabetes Care. - 2006. - №29. – P.588-594
119. Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the matter [Text]/ Peterson L.R. [et al.]// J Cardiovasc Transl Res. – 2012. – Vol. 5(4)
120. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus

- [Text]/ M.Diamant, H.J.Lamb [et al.]// J Am Coll Cardiol. - 2003. - Vol.42 (2). – P.328-335
121. Dysregulated osteoprotegerin /RANK Ligand/ RANK Axis in clinical and experimental heart failure [Text]/ T.Ueland, Yndestad A., Qie E. [et al.]// Circulation. – 2005. – Vol.111. – P.2461-2468
 122. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role [Text]/ S.K.Venugopal, S.Deveraj [et al.]// Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2005. – Vol.14. – P.33-37
 123. Effect of Diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling [Text]/ S.J.Nicholls [et al.]// L.Am.Coll.Cardiol. - 2008. – Vol.52. – P.255-262
 124. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: the HyperGEN Study [Text]/ V.Palmery, J.N. Bella, D.K.Arnett [et al.]// Circulation. - 2001. – Vol.103. – P.102-107
 125. Elevated circulating levels of tumors necrosis factors in severe chronic heart failure [Text]/ B.Levine, J.Kalman [et al.]// N Engl J Med. - 1990. – Vol.323. – P.236-241
 126. Elevated osteoprotegerin is associated with all-cause mortality in CKD stage 4 and 5 patients in addition to vascular calcification [Text]/ M.K. Sigrist, A. Levin, L. Er [et al.]// Nephrol Dial Transplant. - 2009. - Vol.24. – P.3157-3162
 127. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure [Text]// Eur Heart J. - 1998. – Vol.19(7). – P.990-1003
 128. Feener, E.P. The renin-angiotensin system in diabetic cardiovascular complications. In: Diabetes and cardiovascular disease [Text]/ E.P.Feener Ed. by T.Johnstone, A.Veves.-Totowa, New Jersey// Humana Press. - 2001
 129. Ferrandis, M.J., Ryden I. et al. Ups J Med Sciece 2013. V.118 (2). P.75-79
 130. Friedman, M. Leptin and the regulation of body weight in mammals [Text]/ M. Friedman, J.L. Halaas// Nature. - 1998. – Vol.395 (6704). – P.763-770
 131. Galassi, A. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis [Text]/ A.Galassi, K.Reynolds, J.He// Am J Med.-2006.-Vol.119 - P.812-

819

132. Galectin – 3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) [Text]/ L.Gullestad, T.Ueland, J. Kjekshus [et al.]// Eur Heart J. - 2012. – Vol.33. – P. 2290-2296
133. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin [Text]/ L.O'Rourke [et al.]// J Biol Chem. – 2002. – Vol.277. – P.42557-42562
134. González, S. The biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women with type 2 Diabetes: A case Control Study [Text]/ S.González, E.S.Kilpatrik, S.Atkin S// PLoS One. - 2012. - V.7 (11). – P.47191
135. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology [Text]//Eur J Heart Failure. - 2001. - Vol.22. - P.1527-1560
136. Hajhosseiny, R. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: untying the Gordian knot [Text]/ R. Hajhosseiny, K. Khavandi, D.J.Goldsmith Int J Clin Pract. – 2013. – Vol.67(1). – P.14-31
137. Hamano, K. NT-proBNP predicts progression of CKD in type 2 diabetes [Text]/ K.Hamano, I.Nakadaira, J.Suzuki// Diabetologia. - 2011. – Vol.54 (Suppl 1). – P.438-439
138. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptid and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction [Text]/ Hammerer-Lercher A. [et al.]// Clin Chim Acta. - 2001. – Vol.310. – P.193-197
139. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology. Clinical characteristics and prognosis [Text]/ K.Hogg, K.Swedberg [et al.]// J Am Cell Cardiol. - 2004. - Vol.43(3). – P.317-327
140. High plasma resistin levels is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes [Text]/ A.Kunnari, O.Ukkola, M.Paivansalo [et al.]// J of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2006. - Vol.91. – P.2755-2760
141. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart

- Failure [Text]/ B. Ky, B. French, K. McCloskey [et al.] //Circ Heart Fail.- 2011. – 4(2). – P.180-187
142. Hill, D. Insulin as a growth factor [Text]/ D.Hill, D.Millner// Pediatr. Res. 1985. — Vol. 19. – P.879-886.
143. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus [Text]/ A.D. Sniderman, T. Scantlebury [et al.]// Ann Intern Med. - 2001. - Vol. 135. - P.447-459
144. Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload [Text]/ P.S.Douglas, S.E.Kats, E.O.Weinberg [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 32(4). – P.1118-1125
145. Iliadis, F. Review Insulin and the heart [Text]/ F.Iliadis, N.Kadoglou, T.Didangelos// Diabetes Res Clin Pract. - 2011. – Vol.93(Suppl 1). – P. 86-91
146. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study [Text]/ R.B.Devereux, M.J.Roman, M.Paranicas [et al.]// Circulation. - 2000. – Vol.101. – P.2271-2276
147. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function sex-related differences in the Framingham Heart Study [Text]/ M.K.Rutter [et al.]// Circulation. - 2003. – Vol.107. – P.448-454
148. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease [Text]/ M.Schoppet, A.M.Sattler, J.R.Schaefer [et al.]// J of Clin Endocrinology and Metabolism. - 2003. – Vol. 88(3). – P.1024-1027
149. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Study [Text]/ R.S.Vasan, L.M.Sullivan [et al.]// Circulation. - 2003. – Vol.107. – P.1486-1491
150. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes [Text]/ P.M. Plutzky [et al.] // Am J Cardiol. – 2001. – Vol.88. – P.10-15
151. Ingelsson E. Insulin resistance and risk of congestive heart failure/ E.Ingelsson// JAMA. - 2005. – Vol.294. – P.334-341
152. Inverse association of N-terminal pro-BNP natriuretic peptide with metabolic syndrome in patients with congestive heart failure [Text]/ H.R.Chang, J.C.Hsieh,

- B.G.Hsu [et al.]// PLoS One. - 2013. - V.8 (11). – P.334-341
153. Kelley, D.E. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus [Text]/ D.E. Kelley, J.A. Simoneau// J Clin. Invest. - 1994. - Vol.94. – P.2349-2356
 154. Knudsen, C.W. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide [Text]/ C.W.Knudsen// Am J Med. – 2004. – Vol.116. – P.363-368
 155. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocytes chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A [Text]/ S.I. Yamagishi [et al.]// J Biol Chem. – 2001. – Vol.276. – P.25096-25100
 156. Magni, P. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: Relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference [Text]/ P. Magni, A. Liuzzi, M. Ruscica// Clin. Endocrinol. - 2005. – Vol. 62(№2) - P.189-196.
 157. Maingrette, F. Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages:involvement of oxidative stress and protein kinase C [Text]/ F.Maingrette, Renier G.// Diabetes. – 2003. – Vol.52. – P. 2121-2128
 158. Maisel, A. Primary results of the Rapid Emergency Department [Text]/ A. Maisel, J.E.Hollander// J Am Coll Cardiol. - 2004. – Vol.44. – P.1328-33
 159. Molitch, M. E. Management of dyslipidemias in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease [Text]/ M.E.Molitch// Clin J of the Am Society of Nephrology. - 2006. - Vol.1(5). – P.1090-1099
 160. Morrow, D.A. Benchmarks for the assesment of novel cardiovascular biomarkes [Text]/ D.A.Morrow, J.A. de Lemos// Circulation. – 2007. – Vol.115. – P.949-952
 161. Munzberg, H. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance [Text]/ H.Munzberg, Myers M.G.// Nature Neuroscience. – 2005. – Vol.8(5). – P.566-570
 162. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging [Text]/ L.S. Szczepaniak, R.L.

- Dobbins [et al.]// Magn Reson Med. - 2003. - Vol.49(3). – P.417-423
163. Nasir, S. Congestive heart failure and diabetes: balancing glycemic control with heart failure improvement [Text]/ S.Nasir, D.Aguilar// Am J Cardiol. - 2012. – Vol.110(9). – P.50-57
164. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction [Text]/ M.M.Chen, E.A.Ashley, D.X. Deng [et al.]// Circulation. - 2003. - Vol.108. – P.1432-1439
165. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological Studies [Text]/ T.A.McDonagh [et al.]// Eur J Heart Failure. - 2004. - №6. – P.269-273
166. Nybo, M. The capability of plasma osteoprotegerine as a predictor of cardiovascular disease: a systemic literature review [Text]/ M.Nybo, L.M.Rasmussen// Eur J of Endocrinology. - 2008. – Vol.159. – P.603-608
167. Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes [Text]/ E.P.Sullivan [et al.]// Diabetes Metab.Res.Rev.-2010.- №6. – Vol 26.-P.496-502
168. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL [Text]/ J.G. Emery, P. McDonnell [et al.]// J Biol Chem. - 1998. – Vol.273(23). – P.14363-7
169. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [Text]/ S.Kiechl, G .Schett, G.Wenning [et al.]// Circulation. - 2004. – Vol.109. – P.2175-2180
170. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [Text]/ S.Kiechl, G.Schett, G.Wenning [et al.]// Circulation. – 2004. – Vol.109(18). – P.2175–2180
171. Osteoprotegerin is associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction in diabetic hypertensive patients: a speckle tracking study [Text]/ E.Kalaycioğlu, T.Gökdeniz, A.C. Aykan [et al.]// Can J Cardiol. - 2014. – Vol.30(12). – P.1529-34
172. Osteoprotegerin, leptin and IL-6: Association with silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus [Text]/ S. Guzel, A. Seven, A. Kocaoglu [et al.]// Diabetes

- and Vascular Disease research. - 2012. – Vol.10(1). – P. 25-31
173. Paulus, W.Y. How to diagnostic diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction [Text]/ W.Y.Paulus// Eur Heart J. - 2007. – Vol.28. – P.2539-2550
 174. Peterson, L.R. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging [Text]/ L.R. Peterson, A.D. Waggoner, K.B. Schechtman// J Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43(8). – P. 1399–1404.
 175. Plasma leptin levels and incidence of heart failure,cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals [Text]/ W.Lieb, L. M.Sullivan, T. B.Harris [et al.]// Diabetes Care. – 2009. – Vol.32 (4). – P.612–16.
 176. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure [Text]/ J.N.Cohn [et al.]// N Engl J Med. - 1984. – Vol.311. – P.819-823
 177. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance [Text]/ J.V. Silha, M.Krsek, J.V. Skrha [et al.]// European J of Endocrinology. - 2003. - Vol.149. – P.331-335
 178. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress. The Framingham Study [Text]/ T.J.Wang, K.C.Wollert, M.G.Larson, [et al.]// Circulation. – 2012. – 126(13). – P.1596-1604
 179. Prognostic Value of Circulating Adipokine Levels and Expression of Adipokines in Myocardium of Patients With Chronic Heart Failure [Text]/ W.H. Yin, J. Wei, W.P. Huang [et al.]// Circulation Journal. - 2012. - Vol.76. – P.2139-2147
 180. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction [Text]/ T.Ueland, R.Jemtland, K.Godang [et al.]// J of the AmColl of Cardiology. – 2004. – Vol.44(10). – P.1970–1976
 181. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin I in patients with stamle chronic heart failure [Text]/ R.Latini, S.Masson [et al.]// Circulation. - 2007. – Vol.116. – P.1242-1249
 182. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin like growth

- factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta [Text]/ G.L.King, A.D. Goodman [et al.]// J Clin Invest. - 1985. – Vol.75. – P.1028-1036
183. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting [Text]/ M.W. Rajala, Y .Qi, H.R.Patel [et al.]// Diabetes. 2004. - Vol.53. – P.1671-1679
184. Relation of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the United States Population [Text]/ J.Sierra-Johnson [et al.] // Am J Cardiol. – 2007. Vol.100. – P.234-239
185. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study) [Text]/ M. Abedin, T. Omland, T. Ueland et al. // American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol.99(4). – P.513–518.
186. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study) [Text]/ M.Abedin, T.Omland, T.Ueland [et al.]// American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol.99(4). – P.513–518
187. Relationship between osteoprotegerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction [Text]/ O. Aramburu-Bodas, B. Garsia-Casado, P. Salamanca-Bautista [et al.] // J.Cardiovasc.Med. - 2014. - Vol.67 (1). – P.1432-1436
188. Resistin acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study [Text]/ E.Lubos, C.M.Messow, R.Schnabel [et al.]// Atherosclerosis. - 2007. - Vol.193. – P.121-128
189. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans/ M.P. Reilly [et al.]// Circulation. - 2005. – Vol. 111 (7). – P.932-939
190. Resistin, Adiponectin and Risk of Heart Failure: the Framingham Offspring Study [Text]/ D.S.Frankel, R. S.Vasan, R.B.D'Agostino Sr. [et al.]// J Am Coll Cardiol. - 2009. – Vol.53(9). – P.754-762
191. Review RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function [Text]/ M.Schoppet, K.T.Pressner [et al.]// Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2002. – Vol.22(4). – P.549-553

192. Rider, O.J. Beneficial Cardiovascular Effects of Bariatric Surgical and Dietary Weight Loss in Obesity [Text]/ O.J. Rider, J.M. Francis, M.K. Ali// J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54 (8). – P. 718-726.
193. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study [Text]/ M.Tonelli, P.Muntner, A.Lloid [et al.]// Lancet. – 2012. – Vol.380. – P.807-814
194. Ärnlov, J. Insulin resistance, dietary fat intake and blood pressure predict left ventricular diastolic function 20 years later [Text]/ J.Ärnlov// Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. - 2005. – Vol.15(4). - P.242-249
195. Ärnlov, J. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up [Text]/ J.Ärnlov// Am Heart J. - 2001. –Vol.142. – P.720-724
196. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study [Text]/ W.B.Kannel [et al.]// Am J Cardiol. - 1974. – Vol.34. – P.29-34
197. Serum galectin-3: a risk factors for vascular complications in type 2 diabetes mellitus [Text]/ Q.H. Jin, Y.F. Lou [et al.]// Chin Med J (Engl). - 2013. – Vol.126(11). – P.2109-2115
198. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL [Text]/ D.L.Rainwater [et al.]// Atherosclerosis. – 1997. – Vol.132. – P. 237-243
199. Serum levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure [Text]/ M.Okuyama, S.Yamaguchi, N.Nozaki [et al.]// Am J Cardiol. – 1997. – Vol.79. – P.1698-1701
200. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease [Text]/ S.Jono, Y .Ikari, A.Shioi [et al.]// Circulation. - 2002. – Vol.106. – P.1192-1194
201. Serum osteoprotegerin: bone or cardiovascular marker in type 2 diabetes males? [Text]/ P.Rozas Moreno [et al.]// J Endocrinol.Invest.-2012.- Vol.56. – P.1334-1339
202. Serum resistin with coronary artery disease and predicts major cardiovascular events in type 2 diabetes patients [Text]/ C.Menzaghi, S.Bacci, L.Salvemini [et al.]// Diabetologia. - 2011. – Vol.54 (Suppl 1).- P.58

203. Shilling, J.D. Diabetic cardiomyopathy: bench to bedside [Text]/ J.D.Shilling, D.L.Mann// Heart Fail Clin. – 2012. - №4. – P.619-631
204. Signaling pathways involved in human vascular muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin [Text]/ L.Li [et al.]// Diabetes. – 2005. – Vol.54. – P.2227-2234
205. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases [Text]/ K.Shibata, Y.Yatera, Y.Furuno [et al.]// Circ J. – 2010. – Vol. 74(12). – P.2681-2692
206. Sundströ, M J. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men [Text]/ Sundströ, M J.// Circulation. - 2000. – Vol.101. – P.2595-2600
207. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) [Text]/ D.L.Mann, J.J. McMurrey [et al.]// Circulation. - 2004. - Vol.109. – P.1594-1602
208. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years [Text]/ W.Van Biesen, D.De Bacquer, F. Verbeke [et al.]// Eur Heart J. – 2007. – Vol.28. – P.478-83
209. The impact of obesity on the left ventricle [Text]/ E.B. Turkbey, R.L. McClelland, R.A. Kronmal [et al.]// JACC Cardiovasc Imaging. - 2010. - №3. – P.266-274
210. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes [Text]/ G.D.Xiang, L.Xu, L.S.Zhao [et al.]// Diabetes. – 2006. – Vol.55(7). – P.2126–2131.
211. Vakili, B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy [Text]/ B.Vakili, P.Okin, R.Devereux// Am. Heart J. - 2001. - Vol. 141. - P. 334-341.
212. Wachter, R. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension [Text]/ R.Wachter// Eur.J.Heart Fail. – 2007. – Vol.9(5). – P.469-476
213. Wallaschofski, H. Differences in platelet activation by prolactin and leptin [Text]/ H.Wallaschofski// Horm Metab Res. - 2004. – Vol.36. - P.453-457