

ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра факультетской терапии СПбГУ

Допускается к защите.

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф., Шишкин А.Н.

«__» _____ 20__г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: Влияние сахарного диабета на структурные и функциональные изменения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

Выполнила студентка 14.С01-М группы

Глаголева Мария Вадимовна.

Научный руководитель

к.м.н., доцент, Воловникова Виктория Александровна.

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов.....	4
Введение.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Эпидемиология.....	8
1.2 Структурные и функциональные изменения миокарда левых отделов сердца при артериальной гипертензии	10
1.2.1 Изменения левого предсердия при артериальной гипертензии	10
1.2.2 Изменения, происходящие в левом желудочке	12
1.2.3 Изменение систолической функции левого желудочка.....	13
1.2.4 Изменение диастолической функции левого желудочка.....	14
1.2.5 Поворот левого желудочка	14
1.3 Изменения миокарда при сочетании сахарного диабета и артериальной гипертензии	15
1.4 Патофизиология изменения миокарда при сахарном диабете	19
1.4.1 Нарушенный кальциевый гомеостаз.....	19
1.4.2 Изменения окисления жирных кислот	22
1.4.3 Фиброз миокарда: роль трансформирующего фактора роста- β (TGF- β)	24
1.4.4 Роль конечных продуктов гликирования	25
1.4.5 Роль активных форм кислорода	26
1.4.6 Воспаление	26
1.4.7 Нарушенный белковый гомеостаз.....	27
1.4.8 Микрососудистая дисфункция	27

1.4.9 Кардиальная вегетативная нейропатия и роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)	28
1.5 Оценка миокарда при эхокардиографии	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Характеристика пациентов группы 1	33
2.2. Характеристика пациентов группы 2.....	33
2.3. Распределение пациентов.....	34
2.4. Характеристика методов исследования	34
2.5 Статистические методы.....	36
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
3.1. Результаты определения липидных компонентов крови.....	37
3.2 Результаты исследования функции почек.....	38
3.3. Оценка структурных изменений миокарда	39
3.4. Оценка функциональных изменений миокарда.....	42
3.5 Корреляционные отношения	44
Заключение	47
Выводы.....	49
Список литературы	50

Перечень условных обозначений и символов

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
- ИОПП – индекс объема правого предсердия
- КДР – конечный диастолический размер
- КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
- КСР – конечный систолический размер
- КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ОТС ЛЖ – общая толщина стенки левого желудочка
- ПП – правое предсердие
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГЦ – триглицериды
- ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
- ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
- ХС – общий холестерин
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭХО-КГ – эхокардиография

Введение.

Актуальность исследования.

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире продолжает расти, увеличиваясь до 10% населения в таких странах, как Китай и Индия, которые в настоящее время перенимают западный образ жизни. В 2017 году считалось, что 60 миллионов взрослых европейцев имеют СД 2 типа, выявляемый в 50 % случаев, и последствия этого состояния для здоровья индивида и его детей/будущих детей создают дополнительные проблемы в области общественного здравоохранения, которые различные организации пытаются решить во всем мире. По прогнозам, более 600 миллионов людей будут иметь СД 2 типа во всем мире к 2045 году, и примерно такому же числу можно будет поставить диагноз пре-диабета. [1]

При этом у большинства больных СД 2 типа отмечается артериальная гипертензия (АГ). Диабетическая нефропатия, как одна из причин АГ, выявляется у трети больных СД 1 типа и у 20 % с СД 2 типа. Среди причин смертности у больных СД ведущее место занимают сердечно-сосудистые причины. СД и АГ являются двумя взаимоусиливающими и часто однонаправленными факторами, оказывающими на сердце повреждающее воздействие.[2]

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом возрастает более чем в 2 раза, а частота инфаркта миокарда в 3-5 раз выше, чем в общей популяции. При этом смертность больных сахарным диабетом 2 типа от ИБС и инфаркта миокарда в 2-4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции. [3]

Изучение структурных и функциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом связано с тем, что, находясь в условиях постоянной гипергликемии происходит нарушения метаболизма в миокарде, за счет чего происходит ухудшение систолической и диастолической функции. Поэтому данные больные с СД требуют

повышенного внимания и настороженности в плане раннего развития жизнеугрожающих нарушений ритма, внезапной смерти и более быстрого прогрессирования, и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Независимо от того, являются ли ИБС и ХСН осложнениями СД или конкурирующей патологией, развивающейся параллельно нарушениям углеводного обмена, такие пациенты предоставляют собой одну из наиболее высоких категорий риска, ассоциирующихся с повышением смертности. [4]

Приведенные факты свидетельствуют об актуальности избранной темы настоящего исследования, его теоретической и практической значимости, что послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель исследования. Изучить особенности структурного ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для формирования эффективных терапевтических стратегий, направленных на своевременную диагностику и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования:

1. Изучить структурно-геометрические показатели миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и у больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена.

2. Определить распространённость различных типов структурного ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета.

3. Изучить нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и у больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена.

4. Проанализировать влияние нарушений липидного обмена и нарушений функции почек на формирование структурного ремоделирования

миокарда при артериальной гипертензии у пациентов с нормогликемией и сахарным диабетом 2 типа.

Дизайн исследования. Когортное исследование. Анализ исследований 77 пациентов, которым проводилось ЭХО-КГ в течение 2019-2020 гг. (по историям болезней и протоколам исследований).

Область применения. Кардиология и эндокринология.

Научная новизна. Получены данные об усугублении диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных АГ в сочетании с СД 2 типа, что проявляется снижением соотношения интеграла скорости кровотока раннего диастолического наполнения к скорости кровотока в систолу в левом предсердии (E/A) < 0,6. Установлено, что у пациентов с АГ и СД наблюдаются прогностически более значимые функциональные и структурные изменения миокарда ЛЖ.

Практическая значимость. Установлен вклад СД 2 типа в развитие структурного ремоделирования ЛЖ и усугубления диастолической дисфункции ЛЖ. В настоящее время показатели структурных и функциональных изменений миокарда могут быть использованы для определения тяжести хронической сердечной недостаточности и оценки эффективности лечебных мероприятий в повседневной клинической практике.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1 Эпидемиология

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения, так как при СД наблюдается снижение качества жизни, ранняя инвалидизация и высокая летальность. Во всех странах отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. По оценкам, в 2015 году глобальная распространенность гипертонии составила 1,13 миллиарда человек, при распространенности более 150 миллионов в Центральной и Восточной Европе. Общая распространенность артериальной гипертензии у взрослых составляет около 30-45%, при глобальной стандартизированной по возрасту распространенности 24 и 20% у мужчин и женщин, соответственно, в 2015 г. [5]

Такая высокая распространенность артериальной гипертензии постоянна во всем мире, и не зависит от статуса дохода, т. е. в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода остается постоянной. Артериальная гипертензия становится все более распространенной с возрастом, с распространенностью >60% у людей в возрасте >60 лет. По мере старения населения, ведения более сидячего образа жизни и увеличения массы тела распространенность гипертонии во всем мире будет продолжать расти. Предполагается, что к 2025 году число людей с гипертонической болезнью увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд. [6]

Сахарный диабет 2 типа характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности. По данным исследования Cost of Diabetes in Europe – Type 2 (CODE-2), изучавшего распространенность различных диабетических осложнений у больных сахарным диабетом (средний возраст обследованных 67 лет), осложнения имели 59% больных,

причем у 23% обследованных было 2, а у 3% – 3 осложнения сахарного диабета 2 типа. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, цереброваскулярная – у 12% больных. Установлено, что при имеющемся сахарном диабете 2 типа риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем в его отсутствие. Больные сахарным диабетом 2 типа имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие инфаркт миокарда без наличия сахарного диабета. [7].

В США заболеваемость диабетом растет с увеличением возраста, снижением активности и увеличением веса. Доклад рабочей группы Национальной программы (National High Blood Pressure Education Program) по просвещению посвящен гипертонии во время диабета, у больных со II типом сахарного диабета она встречается 2 раза чаще, чем у больных без диабета. Проблема заболеваемости женщин и некоторых этнических групп остро привлекает внимание. Можно сказать, что диабет и гипертония среди темнокожих пациентов встречаются в 2 раза чаще, чем у белокожего населения, у мексиканцев и латиноамериканцев – в 3 раза чаще. Артериальная гипертензия со II типом сахарного диабета наиболее часто встречается, чем при I типе сахарного диабета. При изучении болезни у лиц пожилого возраста выявлено, что при I типе сахарного диабета артериальная гипертензия повышается с возрастом. При сочетании гипертонии с сахарным диабетом у 90% больных выявляется II тип сахарного диабета. Таким образом, большинство больных со II типом сахарного диабета можно отнести к гипертоникам диабетической группы. [8]

По данным зарубежных исследований распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет 30–45% среди взрослого населения и около 40% - по данным российских исследований. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин распространенность АГ около 40%. СД и АГ являются взаимно отягощающими состояниями, которые

обладают мощным повреждающим действием, с быстрым развитием осложнений, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки. И как итог – значительное возрастание риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, других сердечно-сосудистых заболеваний и событий, существенно повышающих инвалидизацию и смертность среди пациентов. В целом 80% таких больных умирает вследствие сердечно-сосудистых заболеваний: 65% - от приобретенных патологий сердца, 15% - от нарушений мозгового кровообращения [9].

1.2 Структурные и функциональные изменения миокарда левых отделов сердца при артериальной гипертензии

Хронически повышенная нагрузка на левый желудочек у пациентов с артериальной гипертензией может привести к гипертрофии ЛЖ, нарушению релаксации ЛЖ, увеличению левого предсердия, повышенному риску аритмий, особенно фибрилляции предсердий, и повышенному риску сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса. [10]

Гипертоническая болезнь вызывает микро- и макроскопические изменения миокарда, структурные, фенотипические и функциональные изменения. Это включает в себя фиброз сердца и ремоделирование отдельных камер сердца и артерий. Данное заболевание чаще всего проявляется в виде субклинических состояний, но диагностически и прогностически представляет собой предвестник дальнейших неблагоприятных исходов или же манифестирует как сердечно-сосудистое заболевание, что хуже в краткосрочной перспективе. [11]

1.2.1 Изменения левого предсердия при артериальной гипертензии

Структурные и функциональные изменения левого предсердия (ЛП) являются еще одной особенностью артериальной гипертензии. Его ремоделирование тесно связано с геометрическими и функциональными изменениями ЛЖ, но также могут происходить независимо друг от друга. Левопредсердные структурные и функциональные изменения имеют большое значение для прогноза клинических случаев. В одном из предыдущих исследований левопредсердный функциональный индекс (новый производный индекс, который сочетает в себе данные о структуре и функции ЛП) был связан с более высоким риском развития фибрилляции предсердий и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). [12]

Ремоделирование левого предсердия отражает адаптивный процесс, который может проявляться при стойкой гипертонии или при повышенном артериальном давлении, которое накладывается на возрастные изменения в ЛП [13]. Изменения в левом предсердии могут происходить самостоятельно или в сочетании с другими изменениями, сопровождающими артериальную гипертензию. Фиброз, клеточные и молекулярные профибротические каскады могут возникать в левом предсердии, которые могут быть в интерстиции или периваскулярно, но в итоге прогрессируют до замещающего фиброза [14]. Закон Франка-Старлинга также применим к левому предсердию. По мере увеличения размеров левого предсердия, производимое систолическое давление изначально может улучшаться, но при прогрессировании артериальной гипертензии возникают отклонения от нормы Франка-Старлинга, которые приводят к систолической дисфункции и дилатации левого предсердия [15]. Недавние популяционные исследования позволили получить новые данные о влиянии высокого кровяного давления на ремоделирование левого предсердия со временем. В предыдущем исследовании, которое изучало изменения размеров левого предсердия в течение жизни, более высокое кровяное давление было связано с увеличением размера левого предсердия [16]. При гипертонической болезни наблюдается

миопатия левого предсердия и увеличение размеров, снижение проводной функции (в условиях повышенного давления), а также компенсаторное повышение его функции насосной функции для поддержания адекватного наполнения ЛЖ. [17]

1.2.2 Изменения, происходящие в левом желудочке

Одно из первых описаний ремоделирования ЛЖ было дано в текстах Уильяма Гарвея почти столетие назад. В то время дилатация ЛЖ воспринималась как неблагоприятный прогноз, а гипертрофия рассматривалась исключительно как компенсаторная реакция на смягчение отрицательных последствий дилатации ЛЖ [18]. Гипертрофия ЛЖ часто бывает описана в условиях постинфарктного состояния миокарда, когда гипертрофия возникает из-за повышенной гемодинамической нагрузки [19]. Однако ремоделирование ЛЖ может происходить и при отсутствии ишемической болезни сердца [20]. Закон Лапласа очень полезен в отношении понимания процесса ремоделирования ЛЖ. В этой модели напряжение стенки ЛЖ коррелирует с давлением и радиусом полости. При увеличении напряжения стенки возникает большая потребность миокарда в кислороде и нарушается сокращение миокарда, что приводит к компенсаторному увеличению толщины стенок с целью нормализации систолическое напряжение стенки [21]. Кроме того, артериовентрикулярные взаимодействия способствуют ремоделированию ЛЖ. [22]

Гипертензия может индуцировать гипертрофию и геометрические изменения ЛЖ. Поскольку масса ЛЖ изменяется в зависимости от размера тела, неинвазивные оценки гипертрофии ЛЖ обычно используют подходы, индексирующие массу ЛЖ либо по площади поверхности тела, либо по аллометрическому масштабированию высоты [23], но предпочтительный метод индексации остается предметом дискуссий. Используя гипертрофию ЛЖ и относительную толщину стенки, геометрически ЛЖ обычно

классифицируется на следующие виды: нормальный миокард, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия [24]. Было отмечено, что повышение артериального давления связано как с концентрической, так и с эксцентрической гипертрофией, а также с двунаправленными переходами между эксцентрической и концентрической гипертрофией [25]. Пагубное влияние артериальной гипертензии на геометрические изменения ЛЖ было четко продемонстрировано в исследовании при назначении лозартана для снижения артериальной гипертензии (LIFE). В исследовании LIFE антигипертензивное лечение через 1 год снижало распространенность эксцентрической гипертрофии, а также концентрического ремоделирования [26]. Однако факторы, которые приводят к развитию определенной геометрии ЛЖ под влиянием сходных уровней артериального давления до конца не изучен. Имеются данные, свидетельствующие о том, что определяющую роль может играть наследственность. Последние данные от компании FHS продемонстрировали, что наличие у родителей в анамнезе измененной геометрии увеличивает вероятность соответствующей аномалии у их потомства, что позволяет предположить семейную наследственную природу аномальной геометрии ЛЖ [27]. Также были отмечены половые и расовые различия влияния артериальной гипертензии на гипертрофию ЛЖ. Сообщалось, что женщины имеют более высокую распространенность гипертрофии ЛЖ и концентрическую геометрию, чем мужчины, при том же повышении артериального давления, которые чаще демонстрируют эксцентрическое ремоделирование [28].

1.2.3 Изменение систолической функции левого желудочка

Достижения в визуализации позволяют детально оценить глобальную и регионарную систолическую функцию ЛЖ, которые обеспечивают дополнительную диагностическую и прогностическую ценность сверх

традиционных показателей, таких как фракция выброса ЛЖ [29]. Две ключевых показателя, которые можно оценить концентрические деформации (внутреннее движение средней стенки ЛЖ) и продольной деформации (продольное систолическое укорочение ЛЖ) [30]. Повышенное артериальное давление было связано со снижением сократимости миокарда на участках, питаемых левым передним нисходящим артерией, огибающей и правой коронарной артерией [31].

1.2.4 Изменение диастолической функции левого желудочка

Хроническая гипертензия способствует фиброзу ЛЖ, повышению жесткости камер ЛЖ, что приводит к нарушению релаксации ЛЖ, повышению ЛЖ давления наполнения и ухудшению диастолической функции [32]. Концентрическое ремоделирование ЛЖ и гипертрофия являются геометрическими паттернами, которые наблюдаются при артериальной гипертензии и по своей сути ограничивают емкость для наполнения ЛВ. Учитывая последние тенденции к большой распространенности концентрических паттернов ремоделирования в сообществе в целом и растущей распространенности артериальной гипертензии, вполне вероятно, что в будущем будет наблюдаться все большее преобладание диастолической дисфункции ЛЖ при гипертонической болезни. [33]

1.2.5 Поворот левого желудочка

Ориентация волокон обычно варьируется по всей стенке ЛЖ: от правосторонней спирали в эндокарде, круговой в средней стенке и левосторонней спирали в эпикарде. Во время выброса желудочков происходит вращение верхушки против часовой стрелки, тогда как основание вращается по часовой стрелке, если смотреть с вершины [34]. Поворот ЛЖ способствует более эффективной насосной функции ЛЖ, что снижает потребление кислорода миокардом. Поскольку артериальная гипертензия может вызвать

снижение конечного диастолического объема ЛЖ и укорочение миокарда, компенсаторное увеличение поворота ЛЖ может проявляться как механизм поддержания адекватного ударного объема [35].

1.3 Изменения миокарда при сочетании сахарного диабета и артериальной гипертензии

Изначально гипертрофия миокарда является адаптивным механизмом, с помощью которого ЛЖ компенсирует повышенную постнагрузку. Гипертоническая болезнь более распространена среди диабетиков, чем у не диабетиков, и, как известно, усугубляет сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что сочетание диабета и артериальной гипертензии приводит к более выраженным гистологическим, ультраструктурным и механическим повреждениям миокарда и, следовательно, к более тяжелой кардиомиопатии, чем можно было бы ожидать при каждом отдельном заболевании. [36]

Одним из ведущих компонентов поражения сердца как у больных АГ, так и у больных СД является гипертрофия ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ возникает как компенсаторная реакция сердца на увеличение постнагрузки на левый желудочек, связанная с повышением общего периферического сосудистого сопротивления, вероятность развития гипертрофии ЛЖ коррелирует со средним суточным АД и, особенно, с подъемом АД в ночное время и ранние утренние часы. У лиц с эссенциальной АГ имеется прямая взаимосвязь между активностью ренина в плазме, уровнем альдостерона и формированием гипертрофии ЛЖ. Развитие гипертрофии ЛЖ при АГ и СД имеет ряд общих патофизиологических факторов, опосредованных эффектами инсулина, лептина. Доказана связь инсулинорезистентности тканей и ответной гиперинсулинемии с формированием гипертензии.[37] Прямая взаимосвязь между толерантностью к глюкозе и массой миокарда левого желудочка установлена данными Фремингемского исследования. Частота гипертрофии

ЛЖ у больных СД 1 типа с нефропатией более чем в два раза выше, в сравнении с пациентами без диабетической нефропатии. Развитие гипертрофии миокарда при нефропатии тесно связано с АГ, однако АГ не является единственным фактором. Так у больных с нефропатией гипертрофия миокарда может возникать и при нормальном уровне АД. Во Фремингемском исследовании было показано, что гипертрофия ЛЖ, независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной смерти, желудочковых аритмий, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития сердечной недостаточности в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих диабетом. [38] Исследование Emerging Risk Factor Collaboration, метаанализ 102 проспективных исследований, показало, что СД в целом (данные о типе СД отсутствовали) дает двукратный избыточный риск сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт и сосудистая смерть), независимо от других факторов риска.[39]

В одной из работ американских исследователей за 8-летний период были проанализированы данные 44837 пациентов с диагнозом "идиопатическая дилатационная кардиомиопатия". Было установлено, что сахарный диабет ассоциирован с развитием кардиомиопатии независимо от возраста, пола, расы и наличия артериальной гипертензии. Наиболее сильная связь между развитием кардиомиопатии и СД была выявлена для пациентов с микроангиопатией, что может служить отражением воздействия специфической диабетической сосудистой составляющей на развитие сердечной недостаточности. Тем не менее, данная ассоциация могла быть связана и с нераспознанным ишемическим поражением миокарда, так как не всем пациентам в данном анализе проводили коронароангиографию, а также у части больных отсутствовали анамнестические указания на артериальную гипертензию (до развития кардиомиопатии). [40]

Эхокардиография является основным методом исследования для оценки структурных и функциональных изменений миокарда, связанных с СД.

Увеличение массы левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция и нарушение деформации ЛЖ были зарегистрированы при бессимптомном СД и связаны с худшим прогнозом.[41] Кластерный анализ двух больших когорт бессимптомных пациентов с СД показал, что у пациентов с наименьшей массой ЛЖ, наименьшим левым предсердием и наименьшим давлением наполнения ЛЖ (определяемым по E/e') было меньше случаев госпитализации или смерти по сравнению с пациентами с развитой систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ или большей массой ЛЖ. [42]

Дисфункция ЛЖ у больных СД может проявляться в виде различных сердечных событий, с сохранной или сниженной фракцией выброса. Диастолическая дисфункция ЛЖ часто встречается как при пре-СД, так и при явном СД, и ее тяжесть коррелирует с инсулинорезистентностью и степенью нарушения регуляции глюкозы. [43] СД и сердечные события, с сохранной фракцией выброса, часто наблюдаются вместе у пожилых, гипертоников и женщин с СД. [44]

Так же ускоряется развитие атеросклероза при наличии одновременно двух патологий. Процесс атеросклероза ускоряется, когда сосуществуют СД и гипертония. Fernandez Britto et al. в исследовании обнаружили, что диабет и гипертония оказывают сильное влияние на скорость развития атеросклеротических поражений в коронарных сосудах. Влияние СД, по-видимому, сильнее выражается на более крупных бляшках. [45]

На животных было показано, что сочетание СД и гипертонии связано с миопатологическим поражением сердца. Fein et al. изучали большую группу крыс с стрептозотоцин-индуцированным СД и реноваскулярной гипертензией. Смертность через 4 месяца составила 59% у крыс с диабетом и гипертензией по сравнению с 5% у контрольных крыс соответствующего возраста. Все крысы с сочетанной патологией имели заметно сниженную концентрацию изоформы VI миозина. В другой комбинированной модели диабета и гипертонии, в которой диабет, вызванный стрептозотоцином, был

индуцирован у крыс с АГ, также обнаружили глубокие сердечно-сосудистые изменения, связанные с высоким уровнем смертности у диабет-индуцированных крыс с гипертонической болезнью. У крыс было обнаружено так же множество очаговых областей некроза миофибрилл, клеточной инфильтрации и фиброза. Миопатологические изменения при диабетической гипертонии связаны с уровнями артериального давления и происходят в левом и правом желудочках. Увеличение некроза желудочков и фиброза может быть ведущим фактором в увеличении смертности у крыс-диабетиков с гипертонической болезнью. Подобные гистологические изменения представлены на Рис. 1. [46]

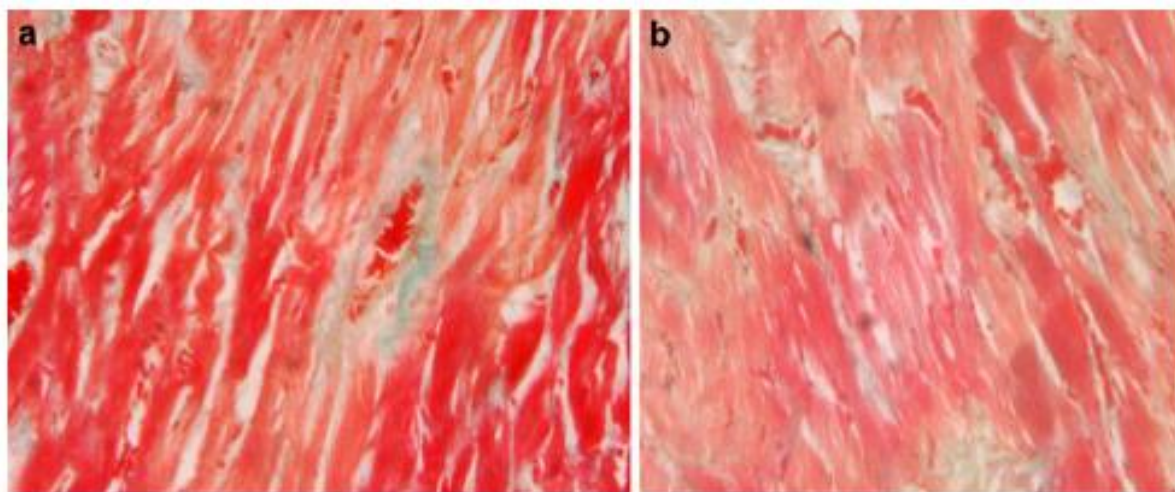


Рисунок 1. Исследование отложения коллагена в миокарде крыс.

На изображении а – миокард крысы, без индуцированного сахарного диабета, б – сочетание индуцированного сахарного диабета с артериальной гипертонией. На срезе б можно увидеть более выраженный фиброз (зеленое окрашивание), чем на срезе а. Окраска по Массону.

Подобные миопатологические изменения наблюдаются у людей. У девяти пациентов с гипертонической болезнью Factor et al. описали патологические особенности после смерти и сравнили их с таковыми у здоровых лиц и пациентов с диабетом или только гипертонией. Сердца больных СД и АГ имели самую большую толщину стенки ЛЖ и были самыми

тяжелыми среди четырех групп. Сердца также имели наивысшую степень микроскопического фиброза с очаговыми областями грубого рубцевания и устойчивой восковой консистенцией. Самым поразительным было то, что в сердцах пациентов с СД и АГ было распределение плотной интерстициальной соединительной ткани по всему миокарду. [47]

1.4 Патофизиология изменения миокарда при сахарном диабете

Патофизиология поражения миокарда многофакторная и включает в себя сложные метаболические пути, включающие изменение метаболизма жирных кислот, хронические гипергликемия-индуцированные изменения уровней циркулирующих гормонов и цитокины. Молекулярные изменения, вызываемые сахарным диабетом отличны от тех, что возникают при ишемии и гипертонии. [48]

1.4.1 Нарушенный кальциевый гомеостаз

При сахарном диабете на сократительную способность миоцитов влияет нарушение сигналов инсулина, что снижает поглощение глюкозы миоцитами сердца и снижает активность насосов, повышающих внутриклеточный кальций [49], тем самым влияя на динамику цикла сокращения-релаксации работающих миоцитов. Во время нормального чередования фаз возбуждение-сокращение происходит циклический подъем и падение внутриклеточного кальция, что приводит к периодическому сокращению и расслаблению работающих миоцитов. Во время фазы нормального потенциала действия мембран сердечных клеток происходит открытие кальциевых каналов L-типа, обеспечивая высвобождение кальция, который запускает дальнейшее высвобождение накопленного кальция в сердечных миоцитах из саркоплазматического ретикулума. Этот избыток кальция приводит к вовлечению актиновых и миозиновых нитей. После достижения сокращения

кальциевые обменные каналы и насосы становятся активными и восстанавливают кальций обратно в саркоплазматический ретикулум. [50]

У пациентов с СД окислительное повреждение индуцируется продукцией активных форм кислорода в результате аномального метаболического сигналинга инсулина. Инсулин-стимулированная эндотелиальная синтаза оксида азота (NO) увеличивает внутриклеточную сенсibilизацию кардиомиоцитов Ca^{2+} и уменьшает саркоплазматическое поглощение Ca^{2+} . Эти дефекты способствуют развитию внутриклеточной кальциевой перегрузки с последующим проявлением нарушения релаксации, которые являются основными особенностями поражения миокарда при СД (рис. 2).[51]

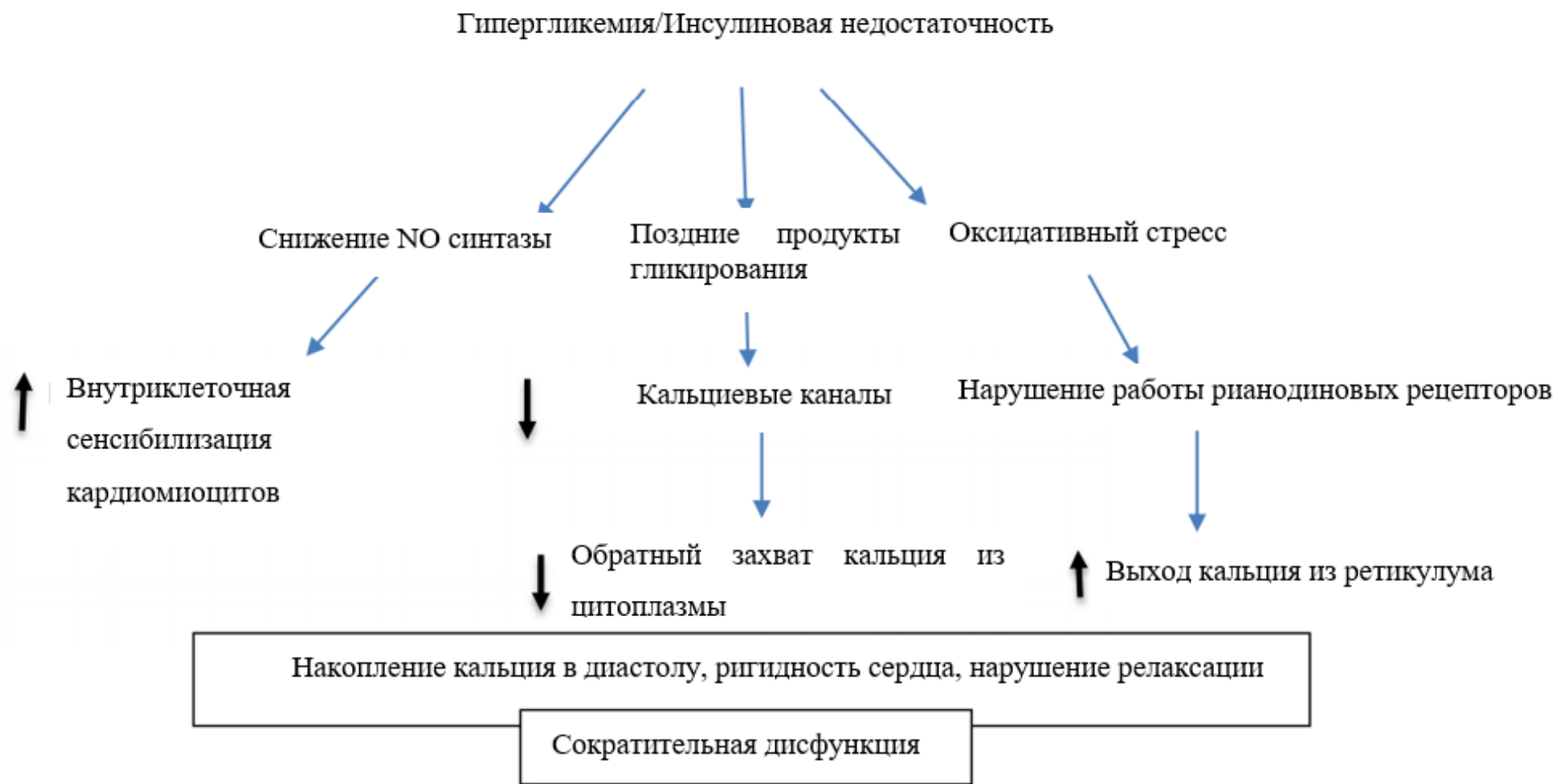


Рисунок 2. Иллюстрирует различные механизмы, участвующие в нарушении кальциевого гомеостаза в миоцитах сердца

1.4.2 Изменения окисления жирных кислот

Изменения в бета-окислении жирных кислот происходят во время ишемии. То же самое изменение было продемонстрировано и при СД, что способствует развитию сердечной патологии. Метаболическое ремоделирование связано с потерей способности клеток миокарда регулировать свой относительный метаболизм углеводов и жирных кислот. Потеря этой метаболической гибкости означает, что сердце полагается почти исключительно на митохондриальное окисление жирных кислот. В условиях СД возникновение инсулинорезистентности в миокарде вместе с повышением скорости системного липолиза и изменениями гормональной среды сердца СД способствует усилению окисления жирных кислот.[52] Увеличение митохондриального метаболизма жирных кислот по отношению к окислению углеводов имеет потенциал для нарушения сердечной функции, наблюдаемому при СД.

Различные механизмы, участвующие в стимулировании утилизации жирных кислот в миоцитах сердца:

1. Повышенный уровень циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов
2. Повышенное поглощение свободных жирных кислот из-за повышенной транслокации жирных кислот транспортируется в митохондриальную мембрану
3. Сверхэкспрессия активированных пролифератором пероксисом рецепторов генов, входящих в семейство транскрипционных факторов ядерных рецепторов, которые повышают скорость окисления жирных кислот
4. Обратная связь ингибирования метаболических путей окисления глюкозы, вызванное ускоренным окислением жирных кислот
5. Увеличение внутримиекардиальных запасов триглицеридов (рис.3).

Конечными продуктами этих механизмов являются нарушенные метаболиты, вызывающие липотоксичность. Эти токсичные метаболиты приводят к апоптозу сердечных миоцитов, что приводит к сократительной дисфункции, способствующей развитию кардиомиопатии.

В исследовании, проведенном Herrero et al, 11 пациентов с СД 1-го типа были сравнены с 11 здоровыми пациентами без СД, где процент окисления и утилизации митохондриальных жирных кислот был значительно выше в группе с СД.[53] Аналогичные результаты были продемонстрированы на животных моделях СД с инсулинорезистентностью.[54]



Рисунок 3. Механизм сердечной липотоксичности.

1.4.3 Фиброз миокарда: роль трансформирующего фактора роста- β (TGF- β)

Патологические изменения, связанные с СД, включая гипертрофию ЛЖ, диастолическую дисфункцию и систолическую дисфункцию вызваны в большей степени фиброзом миокарда.[55]

Развитие СД-индуцированного фиброза сердца включает в себя сложные сигнальные пути, которые приводят к ремоделированию внеклеточного матрикса. Аномальная экспрессия генов, сигнальная

трансдукция и активация вторичных мессенджерных путей вызывают дисбаланс между синтезом и распадом внеклеточного матрикса. Работа Li et al показывает, что повышенная активность гладкомышечного актина (α -SMA), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и сниженное функционирование активной матриксной металлопротеиназы-2 (MMP2) играют жизненно важную роль в развитии фиброза сердца.[56] Повышенная активность TGF- β постулируется как результат гипергликемии, которая увеличивает транскрипцию генов, кодирующих TGF- β , что приводит к повышению уровня этого фиброгенного агента.[57] Точный механизм, по которому гипергликемия приводит к активации TGF- β , неизвестен. Тем не менее, активация TGF- β приводит к сердечному фиброзу через активацию SMAD-зависимых путей, которые представляют собой семейство структурно связанных протеинов, активирующих внутриклеточный сигнальный каскад, способствующий сигнальным путям, играющим решающую роль в развитии фиброза миокарда.[58]

1.4.4 Роль конечных продуктов гликирования

Прогрессирующее гликирование является одним из основных путей развития различных осложнений СД, одним из которых является поражение миокарда. Хроническая гипергликемия индуцирует гликирование фибриногена и альбумина, что приводит к формированию конечных продуктов гликирования, и усиливает регуляцию развития рецепторов для этих продуктов. Взаимодействие с этими рецепторами начинает серию событий, которые приводят к окислительному стрессу и вырабатывают воспалительные цитокины, вызывающие воспаление, способствующее повреждению сосудов и миокарда. Некоторые из этих аномальных сигнальных путей опосредованы активацией Янус-киназы и митоген-активированной протеинкиназы.[59] Повышенные сывороточные уровни этих продуктов положительно коррелировали с временем релаксации и диаметром ЛЖ во

время диастолы, что свидетельствовало о фиброзе миокарда.[60] Формирование конечных продуктов гликирования в клетках миокарда вызывает перекрестное связывание молекул коллагена друг с другом. Это приводит к потере эластичности коллагена с последующим снижением комплаентности миокарда. В дополнение к этому они также увеличивают выработку активных форм кислорода и способствуют развитию фиброза миокарда.[61]

1.4.5 Роль активных форм кислорода

Гипергликемия может изменять несколько сигнальных путей в клетках миокарда, некоторые из которых обсуждаются выше, включая образование конечных продуктов гликирования, а также секрецию провоспалительных цитокинов. Самые последние исследования показывают, что существуют определенные сигнальные пути, которые непосредственно запускаются гипергликемией и, по-видимому, играют ключевую роль в производстве свободных форм кислорода, которые включают диацилглицерин, активацию протеинкиназы C и никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидазную систему (NADH-оксидазу).[62] Повышенная активность NADPH кардиомиоцитов связана с повышенной продукцией свободных радикалов, которые вызывают окислительное повреждение миокарда.[63]

1.4.6 Воспаление

Воспаление является ключевым патогенетическим признаком кардиомиопатии у больных СД. Гипергликемия и повышенный метаболизм свободных жирных кислот связаны с усилением регуляции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и ядерный фактор- κ B (NF- κ B). NF- κ B p65 активируется в миоцитах сердца больных СД.[64] NF- κ B зависимые механизмы приводят к клеточной инфильтрации лейкоцитов,

включая макрофагов и нейтрофилы, а также к усилению регуляции воспалительных путей, опосредованных Toll-подобными рецепторами, которые играют важную роль в воспалении сердца и патогенезе метаболической кардиомиопатии. Эти пути приводят к значительному повреждению миокарда и были выяснены при развитии хронической дилатационной кардиомиопатии при СД.[65]

1.4.7 Нарушенный белковый гомеостаз

Внутриклеточная метаболическая активность клеток миокарда может генерировать неправильно свернутый и окисленный белок. Убиквитинная протеасомная система – это внутриклеточная система контроля качества белков, которая разрушает эти белки. Нарушение этого жизненно важного механизма приводит к нарушению сократительной способности сердца. Точный патофизиологический механизм убиквитинной протеасомной системы при СД неизвестен. Тем не менее, результаты исследований на животных предполагают потенциальный путь для терапевтических мишеней СД, которые могут снизить протеотоксичность.[66]

1.4.8 Микрососудистая дисфункция

Коронарная микрососудистая дисфункция ассоциируется с нарушением функционального резерва миокарда при отсутствии значимой анатомической ИБС.[67] Она включает в себя функциональное изменение миокарда в результате пролиферации и фиброза капилляров. Гипергликемия, индуцированная выработкой конечных продуктов гликирования, и снижение продукции NO в коронарных эндотелиальных клетках приводят к усилению регуляции эндотелиального сосудистого фактора роста. Микроангиопатия при СД является независимым компонентом в развитии субклинического и явного поражения миокарда и является предиктором неблагоприятного прогноза для последующих событий ССЗ.[68]

1.4.9 Кардиальная вегетативная нейропатия и роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Значительные данные свидетельствуют о том, что кардиальная вегетативная нейропатия независимо ассоциировалась с дисфункцией ЛЖ у бессимптомных пациентов с СД 2-го типа без каких-либо ССЗ в анамнезе.[69] Кардиальная вегетативная нейропатия связан с дисбалансом между симпатическим и парасимпатическим компонентами вегетативной нервной системы. На ранних стадиях проявляется парасимпатическая денервация, приводящая к доминированию симпатического тонуса [70], что способствует высвобождению высоких уровней катехоламинов миокарда и активации адренергических рецепторов. Это также способствует повышенной активации системной и тканевой активности РААС в дополнение к гипергликемии. Эти аномалии способствуют развитию интерстициального фиброза и диастолической дисфункции, наблюдаемой при СД.[71]

1.5 Оценка миокарда при эхокардиографии

Визуализация миокарда играет важную роль для диагностики сердечной недостаточности и оценке сердечно-сосудистых рисков. Среди всех методов визуализации ЭХО-КГ является методом выбора, т. к. данный метод является достаточно точным, а помимо прочего доступным. Мгновенная визуализация означает, что диагностика может быть спасением жизни для пациента с жизнеугрожающими состояниями. Важно отметить, что эхокардиография не использует ионизирующее излучение. Недавний прогресс был эквивалентен другим методам, включая компьютерную томографию сердца для неинвазивной визуализации коронарных артерий. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает золотой стандарт оценки функции желудочков и может продемонстрировать рубцевание или отек миокарда. Однако дополнительные ресурсы, необходимые для этих форм визуализации,

означают, что эхокардиография останется основным методом визуализации в кардиологии в обозримом будущем. [72]

Данная методика предоставляет достаточную информацию об анатомическом строении сердца, в том числе объемы полостей, их геометрию и массу, а так позволяет оценить функциональные аспекты (например, функцию желудочков сердца, функцию клапанов, давление в легочных сосудах, позволяет оценить состояние перикарда) (рис. 4). Оценить сократительную функцию миокарда левого желудочка позволяет фракция выброса. В качестве среднего показателя, который может свидетельствовать о сохранности систолической функции, считают фракцию выброса ЛЖ 45-50%, которая подсчитывается вершечным биплановым методом в модификации Simpson. Этот метод использует геометрические допущения для расчета конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ и требует хорошо выровненных изображений хорошего качества для отслеживания границ эндокарда. Пациенты с фракцией выброса в пределах 35-50% представляют собой промежуточную область и имеют умеренную систолическую дисфункцию. [73]

Оценка функции ЛЖ является фундаментальной частью эхокардиографического исследования, включающего как систолическую функцию (сократительную способность), так и диастолическую функцию (релаксацию). Для систолической функции это включает в себя визуальную оценку движения стенки. Регионарные нарушения движения стенок (гипокинезия, акинезия, дискинезия) могут быть очевидными, например при инфаркте миокарда, или нарушение сокращения может быть глобальным, более соответствующим кардиомиопатии. [74]

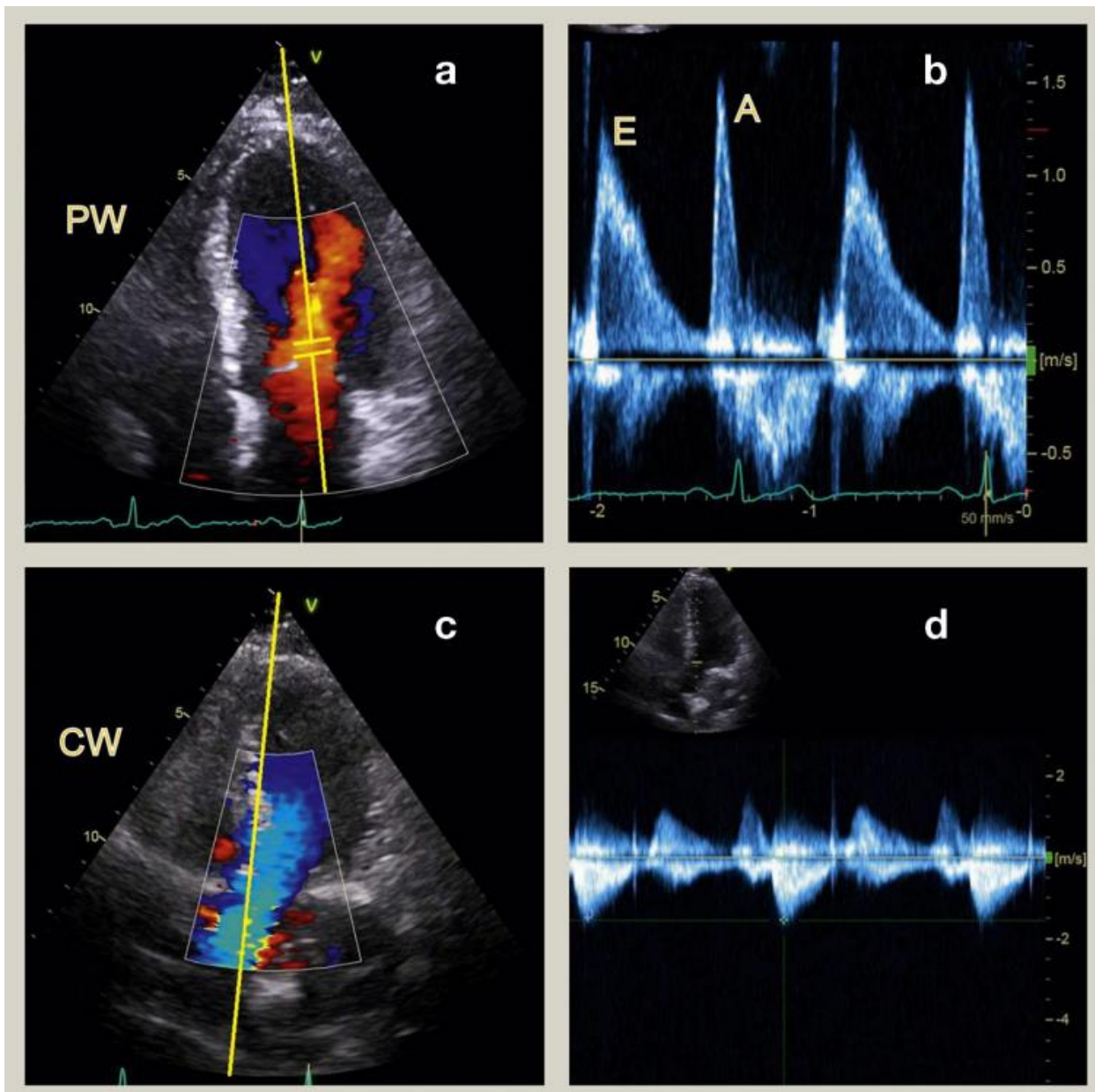


Рисунок 4. Цветовая и спектральная доплерография в трансторакальной эхокардиографии.

(a) – цветное доплеровское изображение, показывающее митральный поток, закодированный красным цветом. Курсор выравнивается по потоку, а «объем образца» помещается на листе, указывающих место для проведения импульсно-волновой доплеровской оценки. (b) – ранние (E) и поздние (A) предсердные компоненты митрального потока показаны выше исходного уровня. (c) – цветное доплеровское изображение, показывающее отток из левого желудочка, закодированный синим цветом, с курсором, выровненным для непрерывного волнового Доплера. (d) – аортальный отток представлен

ниже базовой линии, поскольку поток находится вдали от зонда. Максимальная скорость составляет $<2,0$ м / сек.

В последние годы наблюдается улучшение понимания роли эхокардиографии в описании сердечной релаксации (диастолической функции). Пациенты с такими состояниями, как артериальная гипертензия и ожирение, могут быть предрасположены к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, характеризующейся гипертрофией ЛЖ, снижением комплаентности миокарда и повышением давления в левом предсердии. Оценка проводится путем интегрирования нескольких параметров, включая доплеровские сигналы митрального притока (ранние потоки E и A предсердий) и доплеровские сигналы ткани миокарда, полученные на митральном клапане. [72]

Диастола характеризуется 2 фазами: ранним активным расслаблением ЛЖ и поздним пассивным наполнением ЛЖ (что также подразумевает активное сокращение ЛЖ). Патологические изменения диастолы могут возникать на ранних стадиях течения артериальной гипертензии, даже когда фракция выброса еще сохраняется, часто параллельно изменениям геометрии ЛЖ [73]. Диастолическая дисфункция является критическим признаком для развития сердечной недостаточности. Эхокардиография может быть использована для оценки изменений в ранней активной релаксации ЛЖ и давления наполнения ЛЖ путем измерения ранней (E) и поздней (a) трансмитральных скоростей. Снижение соотношения E/A является очень распространенным маркером длительной релаксации [74]. Тканевая доплерография в митральном кольце (септальном и латеральном) оценивает колебания митрального кольца к основанию во время ранней диастолы и выражает пиковую скорость релаксации миокарда (e' скорость). Соотношение E/ e' считается приемлемым для оценки среднего диастолического давления наполнения ЛЖ [72]. Взятые вместе с индексом объема ЛА и систолическим

артериальным давлением легких, оцениваемым методом доплерографии при исследовании трикуспидальной регургитации эти меры позволяют различать степени диастолической дисфункции с помощью комплексных алгоритмов, которые были валидированы в сравнении с одновременной инвазивной оценкой давления наполнения ЛЖ [73].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное исследование включен метаанализ 100 историй болезни больных, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» в период 2019-2020 гг. В соответствии с задачами в исследовательском массиве были выделены две группы пациентов: 1-я – 35 больных с АГ, не имеющими СД 2 типа, и 2-я – 42 больных, с АГ и СД 2 типа. Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее скрининговые лабораторные тесты (клинический анализ крови, общий анализ мочи, креатинин плазмы крови с расчётом СКФ (рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ), липидограмма, уровень глюкозы плазмы), гликированный гемоглобин, электрокардиограмму в 12 отведениях. Определялся индекс массы тела. Всем пациентам выполнялась ЭХОКГ.

Из исследования были исключены пациенты с неотложными состояниями – инфарктом миокарда, острой левожелудочковой недостаточностью, с нарушениями систолической функции миокарда, в результате чего был сформирован исследовательский массив, включающий 77 пациентов. Среди них мужчин 29 (37,66%), а женщин 48 (62,34%). Возраст пациентов варьировал от 56 до 87 лет (средний возраст $66,26 \pm 5,00$).

2.1. Характеристика пациентов группы 1

Группу составили 35 пациентов: 14 (40%) мужчин и 21 (60%) женщина, которым была диагностирована АГ 2-3 степени, со средним уровнем САД $141,71 \pm 4,86$ мм.рт.ст. и ДАД $90,89 \pm 5,56$ мм.рт.ст. Возраст пациентов варьировал от 57 до 87 лет (средний возраст $67,46 \pm 5,87$).

2.2. Характеристика пациентов группы 2

Группу составили 42 пациентов: 15 (35,71%) мужчин и 27 (64,29%) женщин, которым была диагностирована АГ 2-3 степени, со средним уровнем

САД $142,81 \pm 4,27$ мм.рт.ст. и ДАД $90,71 \pm 6,43$ мм.рт.ст. Возраст пациентов варьировал от 56 до 75 лет (средний возраст $65,26 \pm 4,27$).

2.3. Распределение пациентов

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.

	Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=42)	p
Женщины, чел (%)	21 (27,27 %)	27 (35,06 %)	
Мужчины, чел (%)	14 (18,19 %)	15 (19,48 %)	
Возраст, лет	$67,46 \pm 5,87$	$65,26 \pm 4,27$	0,12
ИМТ, кг/м ²	$30,83 \pm 2,39$	$32,64 \pm 2,95$	0,71
САД, мм.рт.ст.	$141,71 \pm 4,86$	$142,81 \pm 4,21$	0,41
ДАД, мм.рт.ст.	$90,89 \pm 5,56$	$90,71 \pm 6,43$	0,92
Гликированный гемоглобин, %	$5,1 \pm 0,8$	$8,39 \pm 0,9$	0,35

2.4. Характеристика методов исследования

Стандартная трансторакальная ЭХО-КГ проводилась на ультразвуковом аппарате HD15 фирмы «Philips» (США) с использованием объемного фазированного матричного датчика xMATRIX X5-1.

У всех пациентов в В-режиме в диастолу были измерены толщины ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) и толщина задней стенки в диастолу (ТЗСд) (критерии нормы до 11 мм); конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (норма до 57 мм). Масса миокарда ЛЖ рассчитана по формуле R. Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСд})^3 - \text{КДР}] \times 0,8 + 0,6 \text{ (г)}.$$

Для расчета ИММЛЖ использована формулу:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ} \text{ тела (г/м}^2\text{)},$$

где ППТ — площадь поверхности тела по формуле Dibois. Критерии нормы ИММЛЖ для мужчин — менее или равно 115, для женщин — менее или равно 95 г/м².

ОТС ЛЖ определяли по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДРЛЖ}.$$

Диастолическую дисфункцию ЛЖ оценивают по результатам трансмитрального диастолического кровотока в импульсивном режиме. По соотношению E/A, где: пик E — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, пик A — скорость в позднюю диастолу (см/с) в импульсно-волновом режиме. Диастолическую дисфункцию ЛЖ оценивают по результатам трансмитрального диастолического кровотока в импульсивном режиме.

Тяжесть нарушения диастолической функции левого желудочка определялось количественно по интегральному эхокардиографическому соотношению E/e'. Этот неинвазивный показатель является наиболее чувствительным маркером давления наполнения ЛЖ. Величина E/e' является высокоспецифичной для повышения давления наполнения в ЛЖ. Величина $9 < E/e' < 15$ позволяет предполагать (но не доказывает) повышение давления наполнения в ЛЖ. Величина $E/e' > 15$ является высокоспецифичной для повышения давления наполнения в ЛЖ.

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ определялся по следующим вводным: концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ при ИММЛЖ ≤ нормальных значений, ОТС ЛЖ ≥ 0,45; концентрическая гипертрофия ЛЖ при ИММЛЖ > нормальных значений, ОТС ЛЖ ≥ 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ при ИММЛЖ > нормальных значений, ОТС ЛЖ < 0,45

2.5 Статистические методы

Статистическая обработка материала включала вычисление среднего арифметического (M), ошибки средней (m). Показатель достоверности различий (p) определялся с помощью коэффициента Стьюдента при нормальном распределении, корреляционный анализ проводился при расчете коэффициента корреляции Пирсона. Обработка материала производилась с помощью программы Statistica 13.1 на персональном компьютере. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Результаты определения липидных компонентов крови

Таблица 2.

Сравнительная характеристика уровней липидов плазмы крови у обследованных пациентов

	Группа 1(N=35)	Группа 2 (N=42)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,64±1,32*	6,53±0,9*	0,00001
ЛПВП, ммоль/л	1,59±0,45	1,50±0,3	0,84
ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,64	3,04±0,44	0,24
Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,7	2,8±1,2	0,08

Примечание: звездочки (*)– достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Данные представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что в обеих группах у пациентов имеются изменения липидного профиля, отличные от нормы. У пациентов с артериальной гипертензией и гипергликемией уровень холестерина достоверно выше по сравнению с пациентами с АГ и нормогликемией ($6,53 \pm 0,9$ vs $5,64 \pm 1,32$, $p < 0,00001$) (рис.5).

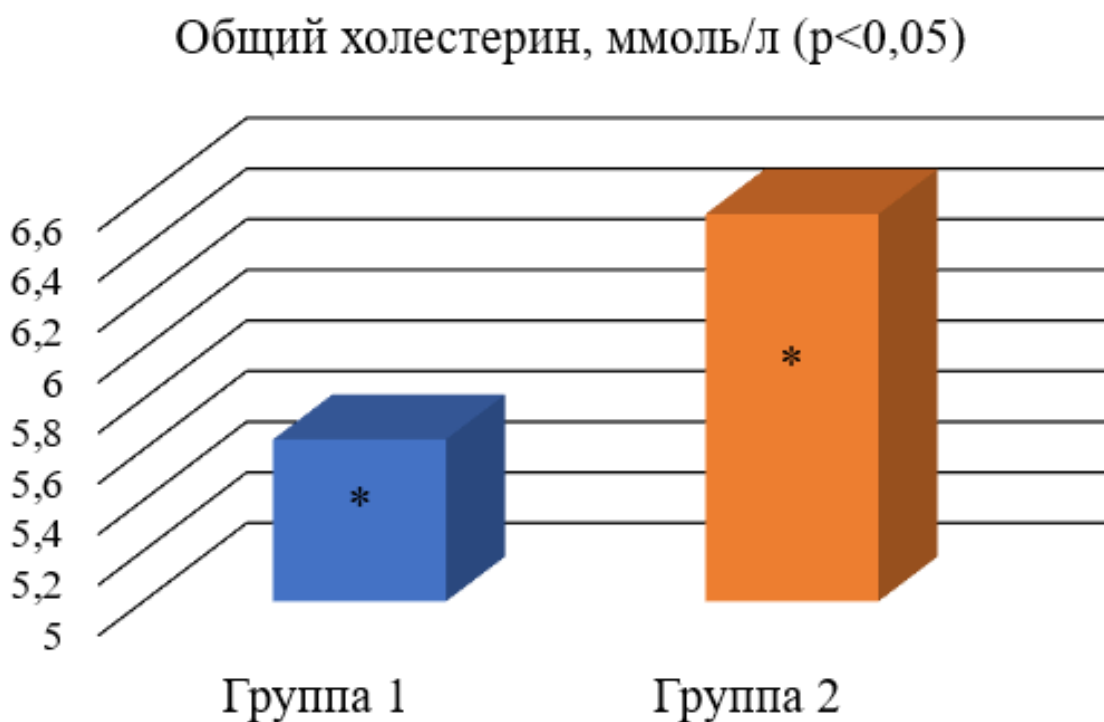


Рисунок 5. Уровень общего холестерина у пациентов с артериальной гипертензией (группа 1), и при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (группа 2).

3.2 Результаты исследования функции почек

Таблица 3.

Сравнительная характеристика уровней креатинина крови и рСКФ у обследованных пациентов.

	Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=42)	p
Креатинин, мкмоль/л	80,55±7,16*	101,20±13,26*	0,00002
рСКФ, мл/мин	78,73±8,79**	66,51±6,09**	0,00004

Примечание: звездочки (*, **) – достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

При сопоставлении обследованных пациентов по уровню креатинина плазмы и рСКФ выявлено, что показатели креатинина в группе пациентов с АГ и СД были достоверно выше по сравнению с таковыми в группе пациентов с АГ без СД (101,20±13,26 vs 80,55±7,16, $p < 0,00002$), а также в этой же группе

отмечено достоверное снижение рСКФ ($66,51 \pm 6,09$ vs $78,73 \pm 8,79$, $p < 0,00004$) (рис.6). Это свидетельствует о более выраженных нарушениях функции почек у пациентов с АГ и СД.

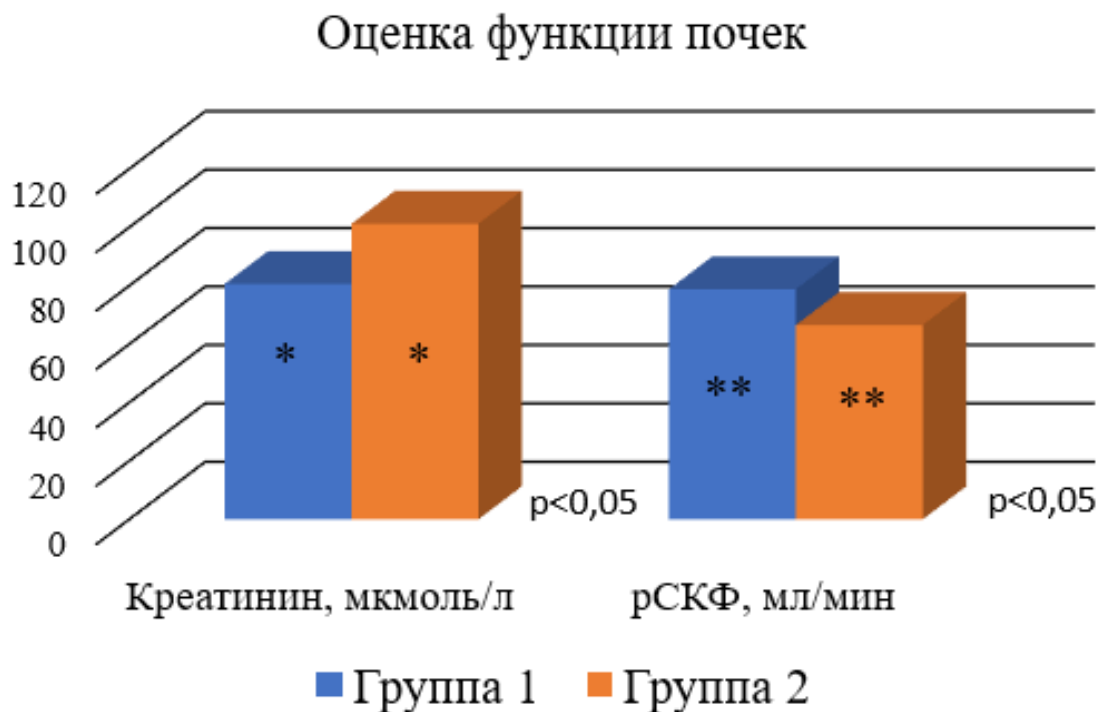


Рисунок 6. Оценка функции почек у пациентов с артериальной гипертензией (группа 1), и при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (группа 2).

3.3. Оценка структурных изменений миокарда

Для оценки структурного изменения миокарда у пациентов двух групп был использован показатель ЭХО-КГ – ИММЛЖ. Поскольку с практической точки зрения наиболее значимым являются показатели левого желудочка, как наиболее подверженному функциональным перегрузкам и подверженному гипертрофии, то именно поэтому был выбран данный показатель.

В ходе анализа результатов обследований были получены данные, представленные в таблице 4.

Таблица 4.

Сравнительная характеристика обследованных пациентов по основным ЭХОКГ параметрам.

	Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=42)	p
ИММЛЖ, г/м ²	110,54 ± 11,5*	117,88 ± 7,21*	0,005
ТЗСЛЖ, мм	11,3 ± 1,2	11,8 ± 1,4	0,253
ТМЖП, мм	12,6 ± 2,9	13,5 ± 1,7	0,167
ОТС ЛЖ, см	0,48 ± 0,1	0,52 ± 0,1	0,081
КДР, мм	47,3 ± 2,7	49,7 ± 5,0	0,321
КСР, мм	31,2 ± 4,6	27,6 ± 3,1	0,235
КДОЛЖ, мл	114,8 ± 21,5	107,6 ± 20,4	0,421
КСОЛЖ, мл	45,8 ± 10,4	37,8 ± 9,6	0,687
ЛП, мл	74,6 ± 20,1	83,5 ± 29,7	0,388
ИОЛП, мл/м ²	31,2 ± 11,2	37,1 ± 9,8	0,162
ПП, мл	44,1 ± 6,4	46,2 ± 7,3	0,240
ИОПП, мл/м ²	19,2 ± 2,3	18,6 ± 3,4	0,112

Примечание: приведены медианы (M±m). Звездочки (*) – достоверные различия между группами (p < 0,05).

Данные представленные в таблице 4, свидетельствуют о том, что в группе с изолированной АГ показатель ИММЛЖ ниже, чем в группе АГ и СД (117,88 ± 7,2 vs 110,54 ± 11,5, p < 0,005). Сравнительная характеристика обследованных пациентов по ИММЛЖ представлена на рис. 7.

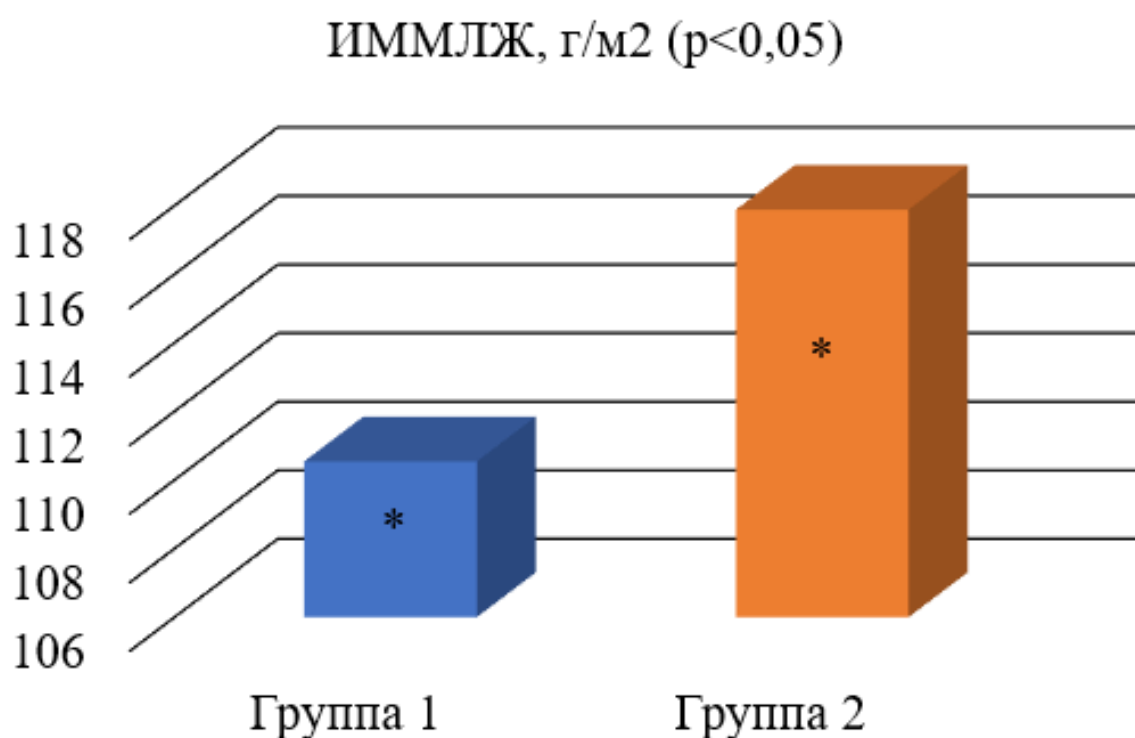


Рисунок 7. Сравнительная характеристика обследованных пациентов по ИММЛЖ.

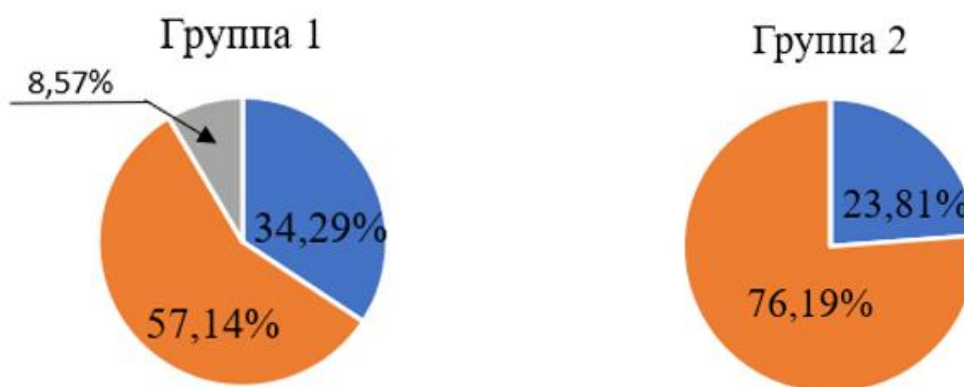
Таблица 5.

Распределение обследованных пациентов в зависимости от варианта структурного ремоделирования миокарда.

	Группа 1 (N=35)	Группа 2 (N=42)
Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ	12(34,29%)	10 (23,81%)
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	20(57,14%)	32 (76,19%)
Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ	3 (8,57%)	0

В группе пациентов с АГ без СД структурное ремоделирование ЛЖ было представлено концентрическим ремоделирование миокарда ЛЖ в 34,29% (12 чел), Концентрической гипертрофией ЛЖ в 57,14% случаев (20 чел) и

эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ в 8,57% (3 чел), в то время как в группе пациентов с АГ и СД преобладали пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ - 76,19% (32 чел)(рис.8). Эксцентрическая ГЛЖ в данной группе выявлена не была. Таким образом у пациентов с СД чаще выявляется неблагоприятный тип структурного ремоделирования миокарда, ассоциированный с большей частотой неблагоприятных исходов и развитием СН.



- Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ
- Концентрическая гипертрофия ЛЖ
- Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ

Рисунок 8. Варианты структурного ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией (группа 1), и при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (группа 2).

3.4. Оценка функциональных изменений миокарда

Для оценивания функциональных изменений миокарда были взяты показатели E/A, E/e'.

По данных ЭХО-КГ двух групп пациентов был проведен анализ данных показателей. В ходе анализа результатов обследований были получены данные, представленные в таблице 6:

Таблица 6.

Сравнительная характеристика обследованных пациентов по показателям диастолической функции.

	Группа 1(N=35)	Группа 2 (N=42)	p
E/A, усл.ед	0,81 ± 0,11	0,88 ± 0,15	0,09
E/e', усл.ед	10,10 ± 0,82*	14,69 ± 1,24*	<0.05

Примечание: звездочки (*) – достоверные различия между группами.

Данные представленные в таблице 6, свидетельствуют о том, что для обеих групп показатель E/A является сниженным, т. к. пределы нормы данного показателя соответствуют 1,1 – 1,6 усл.ед. Это свидетельствуют о нарушении диастолической функции. Статистически значимых различий в обеих группах получено не было ($p > 0,05$). Это может быть связано со значением показателей E и A, из которых складывается значение. Пик E – отражает скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, а пик A – отражает скорость в позднюю диастолу (см/с) в импульсно-волновом режиме. Из этого следует, что у разных пациентов могут быть по-разному изменены значения пиков, и это по итогу будет обеспечивать близкие к друг другу значения, после расчета их соотношения. Так же на поздних стадиях диастолической дисфункции может быть псевдонормализация трансмитрального потока, чего мы так же не можем исключить.

Также полученные данные, свидетельствуют о том, что у пациентов с сахарным диабетом значение E/e' достоверно выше, чем у пациентов с только АГ ($10,10 \pm 0,82$ vs $14,69 \pm 1,24$, $p < 0,05$). Показатели E/e' у обеих групп находится в пределе 9-15 усл.ед., что может говорить о повышении давления наполнения в левом желудочке, в группе сочетания АГ с СД соотношение больше 13 усл.ед., что по некоторым источникам считается критическим для начала развития ХСН [72]. Показатель e' показывает раннюю диастолическую

скорость движение септальной и латеральной части митрального кольца. И в данной ситуации, как мы можем заметить, является ведущим показателем для оценки диастолической дисфункции.

Средние значения E/e' представлены на рисунке 9.

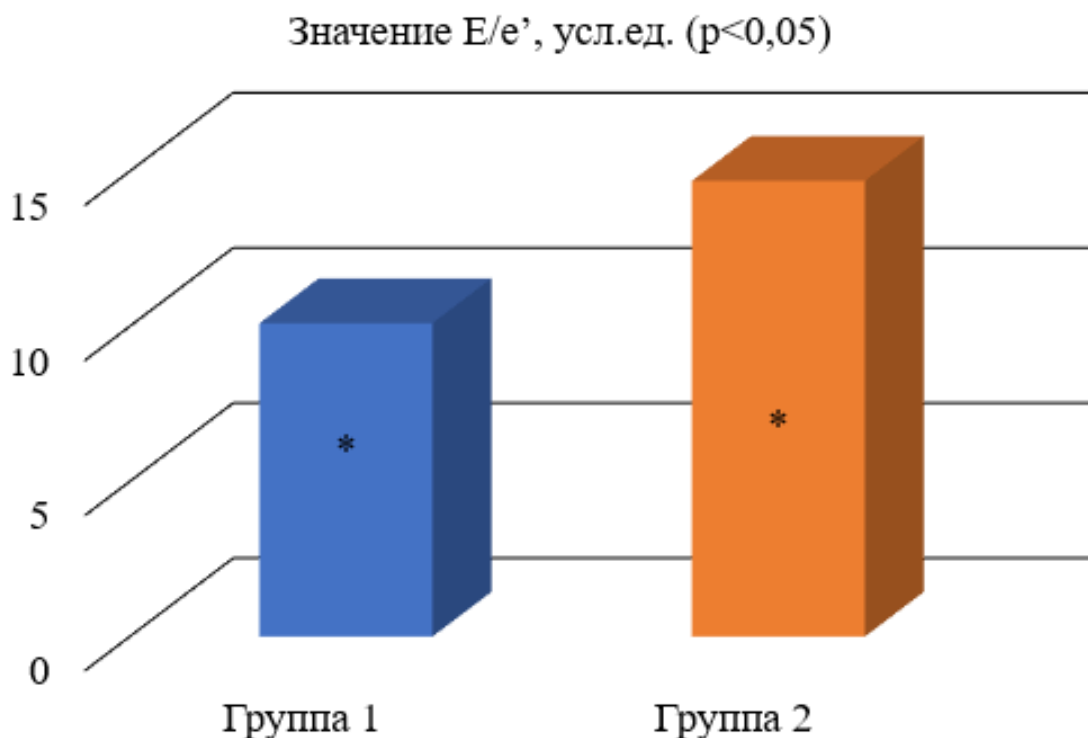


Рисунок 9. Сравнительная характеристика по E/e' у пациентов с артериальной гипертензией (группа 1), и при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа (группа 2)

3.5 Корреляционные отношения

При проведении корреляционного анализа была установлена слабая корреляция между показателями ОТС ЛЖ и ХС (рис. 10) в группе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Во второй группе была выявлена слабая корреляция между показателями ОТС ЛЖ и креатинином (рис.11), а также ИММЛЖ и рСКФ (рис.12).

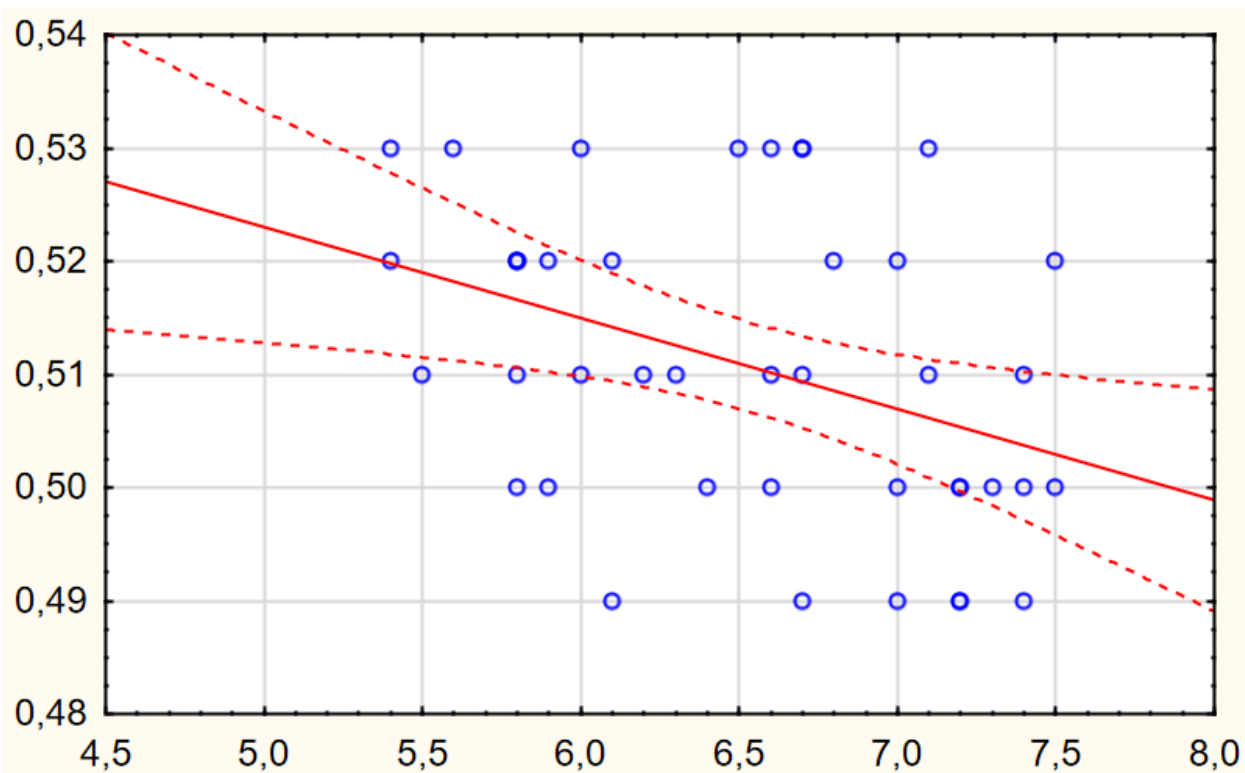


Рисунок 10. Корреляция между ОТС ЛЖ и уровнем общего холестерина у пациентов 2 группы ($r = -0,3854$).

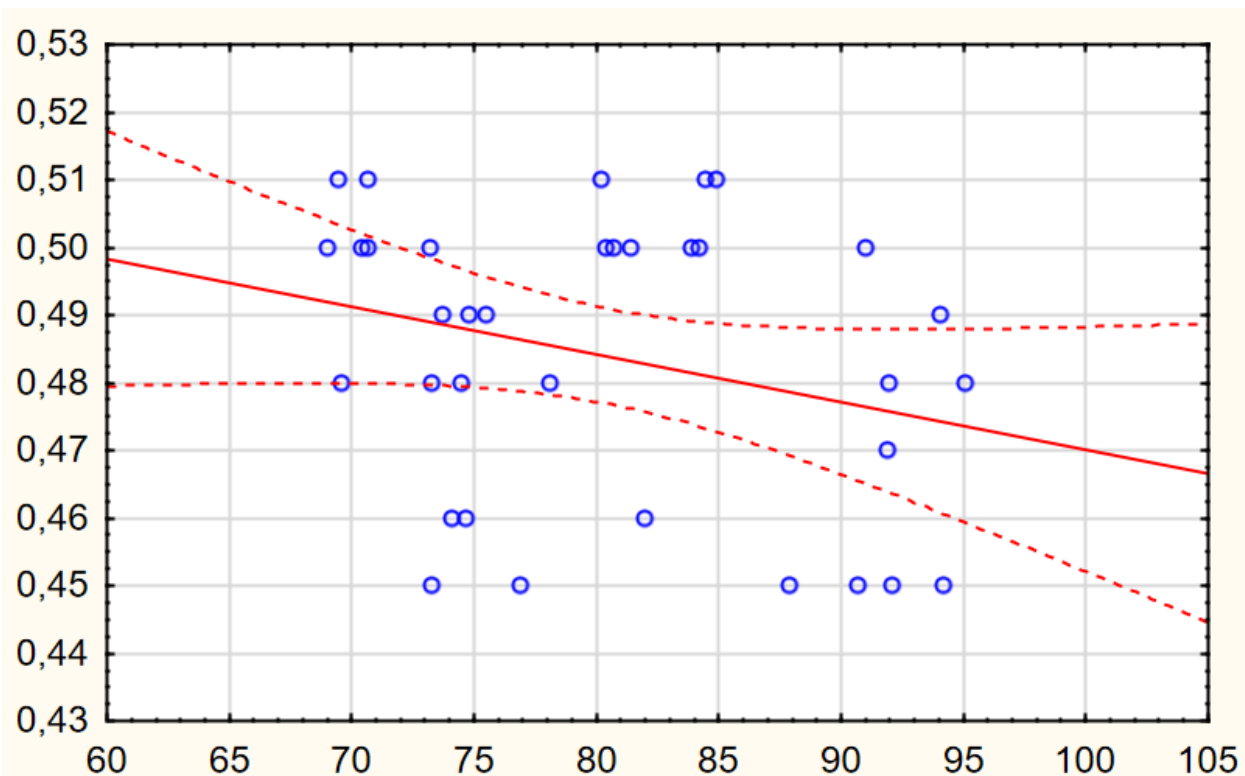


Рисунок 11. Корреляция между ОТС ЛЖ и уровнем креатинина плазмы у пациентов 1 группы ($r = -0,2973$).

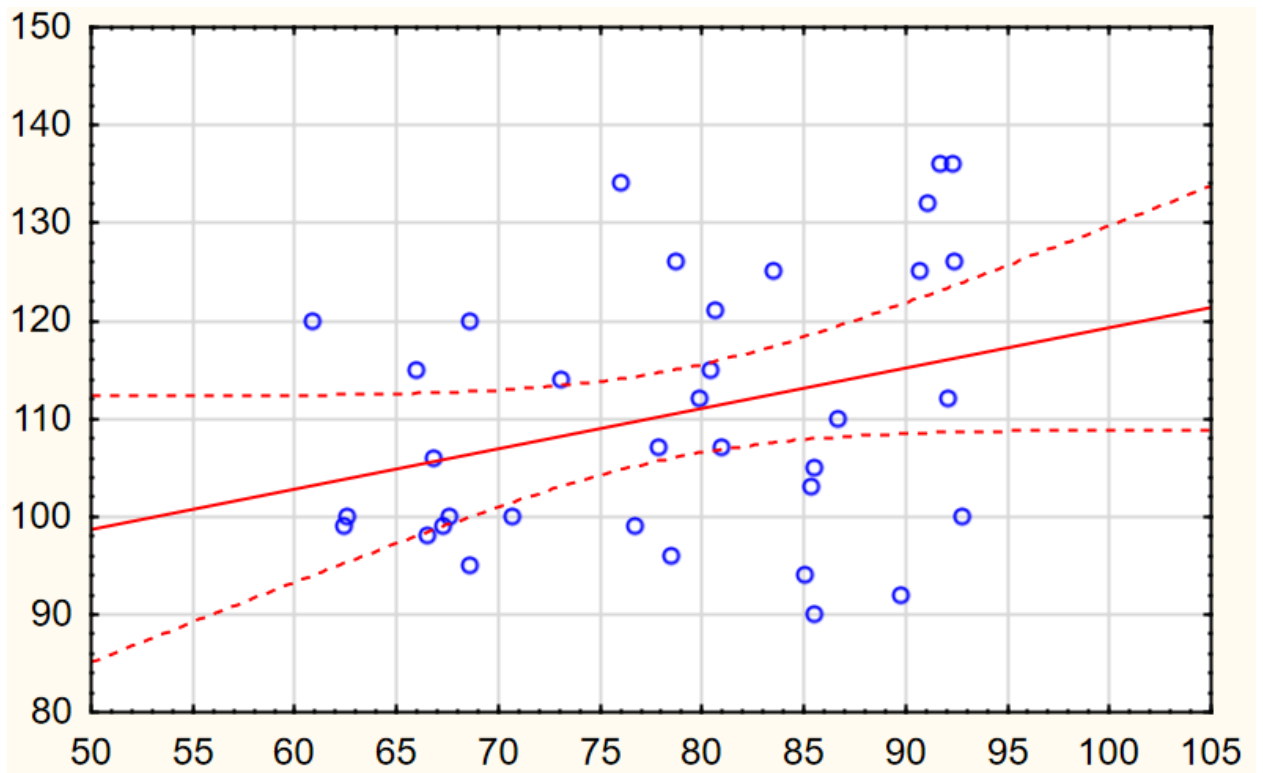


Рисунок 12. Коэффициент корреляции между ИММЛЖ и pСКФ у пациентов 1 группы ($r= 0,3080$).

Заключение

Актуальность проблемы влияния сахарного диабета на миокард, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, связана с ростом заболеваемости двумя данными патологиями в настоящее время. Изучение изменений миокарда при этих заболеваниях может значительно изменить прогноз для конкретного пациента, а эхокардиография в наше время является самым доступным методом визуализации сердца.

Для реализации цели и задач исследования было сформировано 2 исследовательских массива, в которые вошли пациенты, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» в период 2019-2020 гг. В соответствии с задачами в исследовательском массиве были выделены две группы пациентов: 1-я – 35 больных с АГ, не имеющими СД 2 типа, и 2-я – 42 больных, с АГ и СД 2 типа.

Методом сравнительного анализа производилась оценка структурных изменений миокарда левого желудочка, по определению ИММЛЖ, определялся тип ремоделирования миокарда левого желудочка, а также оценивались функциональные изменения миокарда левого желудочка, связанные с диастолической дисфункцией, путем сравнения параметров E/A и E/e' . Был проведен корреляционный анализ между биохимическими показателями анализа крови (креатинин, рСКФ, ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГЦ) и ОТС ЛЖ и ИММЛЖ (основные показатели, ответственные за тип ремоделирования миокарда).

Результаты исследования показывают, что у пациентов с сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии более выражены структурные и функциональные изменения миокарда, что связано с гипертрофией миокарда левого желудочка и фиброзом миокарда, которые были зафиксированы, при анализе результатов обследований пациентов. В группе с изолированной артериальной гипертензией тоже были обнаружены изменения в миокарде левого желудочка, но они были менее выражены. При проведении

корреляционного анализа было установлена слабая корреляция между показателями ОТС ЛЖ и ХС в группе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. В первой группе была выявлена слабая корреляция между показателями ОТС ЛЖ и креатинином, а также ИММЛЖ и рСКФ. Это значит, что, к сожалению, в нашей выборке пациентов нельзя говорить, о наличии зависимости между биохимическими показателями крови и типом ремоделирования миокарда ЛЖ, но возможно при увеличении размера выборки она была бы выявлена, что дает почву для дальнейшего изучения данного вопроса.

Выявление сочетания гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции, является важным прогностическим признаком, так как это говорит о развитии хронической сердечной недостаточности. Определение типа ремоделирования миокарда левого желудочка сопряжено с прогнозом по сердечно-сосудистым заболеваниям. На основании этого необходимо изменение тактики ведения пациентов, с акцентом на повышенный риск сердечно-сосудистых событий, и учитывая тот факт, что иногда активно жалобы больные не предъявляют, а значит, что мы можем приступить к коррекции тактики лечения, основываясь на данных инструментальной диагностики.

Выводы

1. У пациентов с АГ и нарушениями углеводного обмена регистрируются значимые нарушения липидного обмена (уровень общего холестерина $6,53 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$), нарушения функции почек (уровень креатинина плазмы $101,20 \pm 13,26$ мкмоль/л ($p < 0,05$), рСКФ $66,51 \pm 6,09$ мл/мин ($p < 0,05$)), а так же чаще развивается структурное ремоделирование миокарда ИММЛЖ $110,54 \pm 11,5$ г/м² ($p < 0,05$).
2. По данным ЭХОКГ у пациентов с АГ на фоне СД 2 типа по сравнению с лицами без СД определяются более значимые нарушения диастолической функции ЛЖ (E/e' $14,69 \pm 1,24$ усл.ед. против $10,10 \pm 0,82$ ($p < 0,05$)).
3. Доминирующим типом измененной модели миокарда ЛЖ является концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с диастолической дисфункцией (57,14% в 1 группе, 76.19% во 2 группе), которая является прогностически наиболее неблагоприятным типом ремоделирования.
4. Структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца у больных СД 2 с формированием гипертрофии и ремоделирования ЛЖ, обуславливающих нарушение диастолической функции ЛЖ, должны на ранних этапах диагностики учитываться в определении сердечно-сосудистого прогноза, т.к. могут способствовать прогрессированию сердечной недостаточности и формированию электрической нестабильности миокарда

Список литературы

- 1- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019)
- 2- Шурдумова М.Г. Патогенетические предпосылки электрической нестабильности миокарда у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом // Медицинский вестник Юга России. – 2014.
- 3- Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов// Consilium Medicum 2001, т.3,10: 3-7.
- 4- Кухаренко Светлана Семеновна, Ядрихинская Мария Николаевна, Шацкая Ольга Александровна, Дроздова Елена Николаевна, Кудряшова Александра Леонидовна, Шестакова Марина Владимировна, Дедов Иван Иванович «Изолированная» диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений // Пробл. эндокр.. 2016. №6.
- 5- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013;310:959–968.
- 6- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017;389:37–55.
- 7- Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study (UKPDS 35). BMJ 321:405–412, 2000.

- 8- . The National High Blood Pressure Education Program Working Group // Hypertension. — 1994. — №23 (2). — P. 145-158.
- 9- Шестакова М. В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения // Сахарный диабет. 1999. № 3. С. 19–23.
- 10- Hypertension is on the move! The new ESC Guidelines and more. Thomas F Lüscher, MD, FESC. Eur Heart J, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3003–3006.
- 11- Niiranen TJ, Kalesan B, Mitchell GF, Vasan RS. Relative contributions of pulse pressure and arterial stiffness to cardiovascular disease. Hypertension. 2019;73(3):712–7.
- 12- Sardana M, Lessard D, Tsao CW, Parikh NI, Barton BA, Nah G, et al. Association of left atrial function index with atrial fibrillation and cardiovascular disease: the Framingham Offspring Study. J Am Heart Assoc. 2018;7(7).
- 13- Boyd AC, Schiller NB, Leung D, Ross DL, Thomas L. Atrial dilation and altered function are mediated by age and diastolic function but not before the eighth decade. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(3):234–42
- 14- Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, et al. Association of left atrial function and left atrial, enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):e002769.
- 15- Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. Heart. 2011;97(23):1982–9.
- 16- McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, Zachariah J, Aragam J, Larson MG, et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: clinical correlates in the community. Circulation. 121(5):2010, 667–74.

- 17- Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1961–77.
- 18- Katz AM. Maladaptive growth in the failing heart: the cardiomyopathy of overload. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16(3):245–9.
- 19- Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling. *Cardiovasc Res*. 2015;94(2):293–303.
- 20- Yoneyama K, Donekal S, Venkatesh BA, Wu CO, Liu CY, Souto Nacif M, et al. Natural history of myocardial function in an adult human population: serial longitudinal observations from MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(10):1164–73.
- 21- Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2014;128(4):388–400.
- 22- Bell V, McCabe EL, Larson MG, Rong J, Merz AA, Osypiuk E, et al. Relations between aortic stiffness and left ventricular mechanical function in the community. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1).
- 23- Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;5(8):837–48.
- 24- Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):117–22.
- 25- Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870–8.
- 26- Wachtell K, Dahlof B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of

- antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J.* 2002;144(6):1057–64.
- 27- Niiranen TJ, Lin H, Larson MG, Vasani RS. Familial clustering of hypertensive target organ damage in the community. *J Hypertens.* 2018;36(5):1086–93.
- 28- Okin PM, Gerds E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B, et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension.* 2008;52(1):100–6.
- 29- Hinojar R, Fernandez-Golfín C, Gonzalez-Gomez A, Rincon LM, Plaza-Martin M, Casas E, et al. Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *Int J Cardiol.* 2017;249:467–72.
- 30- Moreira HT, Nwabuo CC, Armstrong AC, Kishi S, Gjesdal O, Reis JP, et al. Reference ranges and regional patterns of left ventricular strain and strain rate using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a healthy middle-aged Black and White population: the CARDIA Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(7):647–58.e2.
- 31- Rosen BD, Saad MF, Shea S, Nasir K, Edvardsen T, Burke G, et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1150–8.
- 32- Naylor M, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, Aragam J, et al. Comorbidities and cardiometabolic disease: relationship with longitudinal changes in diastolic function. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):317–25.
- 33- Vasani RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the

- framingham study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):1–11.
- 34- Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB Jr. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(2): H640–7.
- 35- Yoneyama K, Gjesdal O, Choi EY, Wu CO, Hundley WG, Gomes AS, et al. Age, sex, and hypertension-related remodeling influences left ventricular torsion assessed by tagged cardiac magnetic resonance in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2017;126(21):2481–90.
- 36- Grossman E, Messerli FH. Hypertension and diabetes. *Adv Cardiol* 2008;45:82–106.
- 37- Джанашия, П.Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией. /П. Х. Джанашия, М. С. Аракелян, Н. Г. Потешкина, П. А. Могутова // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 6. - С. 10-13.
- 38- Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study// *Circulation*. 1979, v.59, 1: 8-13.
- 39- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
- 40- Г. И. Сторожаков, О. А. Эттингер, И. К. Швецова Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения поражения сердца у больных сахарным диабетом // *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2010. №4.

- 41- Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, Czibik G, Volpi C, Canoui-Poitaine F, Thibault H, Ternacle J, Moulin P, Marwick TH, Derumeaux G. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1704–1716.
- 42- Nguyen MT, Cosson E, Valensi P, Poignard P, Nitenberg A, Pham I. Transthoracic echocardiographic abnormalities in asymptomatic diabetic patients: association with microalbuminuria and silent coronary artery disease. *Diabetes Metab* 2011;37:343–350.
- 43- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schonbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:1331–1340.
- 44- Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373–377.
- 45- Fernandez Britto JE, Bacallao J, Castillo JA, Campos R, Wong R, Guski H: Atherosclerosis in diabetes and hypertension: a comparative morphometric study of their progression using an atherometric system. *Zentralbl Pathol* 1991, 137: 487-491.
- 46- Adeghate E, Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy(Review). Volume 19, Issue 1, January 2014, Pages 15-23.
- 47- Factor S, Comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive diabetic heart disease. *Circulation* 2010, 82:848-855.

- 48- Anwar, M.S., Gibson, P.H. Echocardiography. *Medicine (United Kingdom)* Volume 46, Issue 8, August 2018, Pages 464-469.
- 49- Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:144-153.
- 50- Bertero E, Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria. *Circulation Research*. 2018; 122:1460–1478.
- 51- Makino N, Dhalla KS, ElimbanV DNS (1987) Sarcolemmal Ca²⁺ transport in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Am J Phys* 253:E202– E207?
- 52- . Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010 Jan;90(1):207-258.
- 53- . Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 7;47(3):598-604.
- 54- Carley AN, Severson DL. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2005 May 15; 1734(2):112–26.
- 55- . Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124:1151-1159.
- 56- . Li CJ, Lv L, Li H, Yu DM. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovasc Diabetol* 2014 Dec;11(1):73.
- 57- . Iwano M, Kubo A, Nishino T, et al. Quantification of glomerular TGF-beta 1 mRNA in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996;49:1120.

- 58- . Tang M, Zhang W, Lin H, Jiang H, Dai H, Zhang Y. High glucose promotes the production of collagen types I and III by cardiac fibroblasts through a pathway dependent on extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Mol Cell Biochem* 2007;301:109-114.
- 59- Palomer X, Salvadó L, Barroso E, Vázquez-Carrera M. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014 Oct 9;168(4):3160-3172.
- 60- Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1186-1190.
- 61- Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 2003 Jan 1;21(1):3-12.
- 62- Volpe CM, Villar-Delfino PH, Anjos PM, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis* 2018 Jan 25;9(2):119.
- 63- Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1:181-193.
- 64- Min W, Bin ZW, Quan ZB, Hui ZJ, Sheng FG. The signal transduction pathway of PKC/ NF-kappa B/c-fos may be involved in the influence of high glucose on the cardiomyocytes of neonatal rats. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:8.
- 65- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-241.
- 66- Li J, Ma W, Yue G, et al. Cardiac proteasome functional insufficiency plays a pathogenic role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2017 Jan 1;102:53-60.

- 67- . Bratis K, Child N, Terrovitis J, et al. Coronary microvascular dysfunction in overt diabetic cardiomyopathy. *IJC Metab Endocr* 2014 Nov 1;5:19-23.
- 68- H.A. Hadi, J.A. Suwaidi Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 3 (6) (2007), pp. 853–876.
- 69- Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010 Dec 1;3(12):1207-1215.
- 70- Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987;45:202-206.
- 71- Bernardi S, Michelli A, Zuolo G, Candido R, Fabris B. Update on RAAS modulation for the treatment of diabetic cardiovascular disease. *J Diabetes Res* 2016;2016.
- 72- Крикунов П.В., Брыткова Я.В., Бернс С.А., Кожуховская О.Л., Стрюк Р.И. Ранние эхокардиографические маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин. // *Российский кардиологический журнал* 2017, 12 (152): 41–46
- 73- Porter, T.R., Mulvagh, S.L., Abdelmoneim, S.S., Becher, H., Belcik, J.T., Bierig, M., Choy, J., (...), Villanueva, F. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2018, 31 (3), pp. 241-274.
- 74- Lang, R.M., Badano, L.P., Victor, M.-A., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., (...), Voigt, J.-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European

Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography, 2018, 28 (1), pp. 1-39.e14