

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»**

На правах рукописи

Усеинова Реан Хайриевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА
ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Белоглазов Владимир Алексеевич

Симферополь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Сахарный диабет 1 типа в структуре заболеваемости и смертности	16
1.2. Эндотоксинемия и липополисахарид-связывающие системы	20
1.3. Артериальная гипертензия как ведущий фактор развития кардиоваскулярных осложнений	30
1.4. Роль эндотоксинемии в развитии артериальной гипертензии	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Формирование исследуемой и контрольной групп	48
2.2. Клинико-anamнестический анализ	51
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	51
2.2.2. Методика забора материала для исследования сыворотки крови	52
2.2.3. Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка	52
2.2.4. Определение уровня бактериального липополисахарида	52
2.2.5. Определение уровня липополисахарид-связывающего белка	53
2.2.6. Определение уровня бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI)	54
2.3. Инструментальные методы исследования.....	55
2.3.1. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	55
2.3.2. Эхокардиография	55
2.3.3. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий .	56
2.4. Статистические методы обработки полученных результатов	57
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ..	59
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных больных ...	59
3.2. Терапия больных сахарным диабетом 1 типа на амбулаторном и стационарном этапе лечения.....	62
3.3. Лабораторные показатели, выявляемые у обследованных больных	63
3.4. Взаимосвязь между изучаемыми клиническими и лабораторными показателями.....	66

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	71
4.1. Липополисахарид-связывающий белок у больных с сахарным диабетом 1 типа.....	71
4.2. Уровень бактериального липополисахарида и показателей компонентов неспецифических эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1	73
4.3. Влияние повышенной массы тела на состояние эндотоксин-связывающих систем	77
4.4. Влияние антигипертензивной терапии на состояние липополисахарид-связывающих систем	80
4.5. Анализ корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями.....	82
ГЛАВА 5. ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЭХОКАРДИОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА.....	84
5.1. Основные показатели, оцениваемые при суточном мониторинге АД за общее время исследования	84
5.2. Показатели циркадной вариабельности и определение основных паттернов изменения АД в течение суток.....	85
5.3. Оценка параметров артериальной жесткости и системной гемодинамики... ..	88
5.4. Основные показатели, оцениваемые при проведении эхокардиографии.....	89
5.5. Оценка систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа	91
5.6. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	93
ГЛАВА 6. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ, КОМПОНЕНТОВ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-	

СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С ПАРАМЕТРАМИ, МОДИФИЦИРУЮЩИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С СД1	94
6.1. Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями эндотоксинемии, компонентами эндотоксин-связывающих систем и параметрами суточного мониторингирования артериального давления, эхокардиографии и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий	94
6.2. Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами суточного мониторингирования артериального давления	114
6.3. Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами трансторакальной эхокардиографии	116
6.4. Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий	123
6.5. Липополисахарид-связывающий белок, высокочувствительный С- реактивный белок и липопроотеины высокой плотности как дополнительные маркеры стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 1 типа	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
ВЫВОДЫ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	151
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В соответствии с базой данных федерального регистра сахарного диабета (ФРСД), включающего 84 региона Российской Федерации (РФ), количество людей, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1), достигает 265,4 тысячи человек. В настоящее время дебют СД1 связывают с иммунными, генетическими, эпигенетическими и экологическими факторами. Кроме этого, потенциальными факторами индукции аутоиммунной агрессии рассматриваются нарушение микробиома желудочно-кишечного тракта, эндотоксинемия и системное воспаление, развитие которого приводит к дисбалансу иммунных реакций в организме человека (Околоков П. Л. (2019), Jansson Sigfrids F. и соавт., 2022). СД1 значительно ухудшает кардиоваскулярный прогноз, выступая мощным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии (Jin M, Qian Z. и соавт., 2019).

Хроническое системное воспаление низкой интенсивности в настоящее время рассматривается как независимый фактор кардиоваскулярного риска (Adnan S. И соавт., 2017). Липополисахарид грамотрицательных бактерий кишечника (ЛПС, эндотоксин) может выступать потенциальным фактором, способствующим как развитию СД1 типа, так и формированию его макро- и микрососудистых осложнений, являясь одним из главных индукторов системного воспалительного ответа и универсальным фактором патогенеза (Яковлев М.Ю., 2021; Qin X., Zou H. и соавт., 2022).

Патогенное влияние ЛПС реализуется через активацию Toll-подобных рецепторов, что запускает каскад провоспалительных цитокинов и поддерживает эндотелиальную дисфункцию – ключевое звено в развитии как микроангиопатий, так и повышения системного сосудистого сопротивления (Яковлев М. Ю., 2021). На экспериментальных моделях было установлено, что воздействие бактериального липополисахарида приводит к целому комплексу патологических изменений: в исследовании Merk и соавт. (2024) демонстрируется, что ЛПС может

непосредственно способствовать старению эндотелиальных клеток, способствующему развитию повышенной жесткости артерий и ремоделированию сосудов, что является ключевым этиопатогенетическим фактором развития АГ. Согласно современным представлениям, различают острую эндотоксинемию при сепсисе и метаболическую (хроническую), связанную с транслокацией ЛПС из кишечника при ожирении, высококалорийной диете или дисбиозе. По данным отечественных исследователей, в дебюте СД1 была выявлена максимальная концентрация ЛПС, что демонстрирует его роль в генезе аутоиммунного воспаления у пациентов с СД1 [1]. Последующие исследования выявили связь между повышенным уровнем ЛПС в сыворотке крови и развитием микрососудистых осложнений диабета [2].

АГ сохраняет статус одного из наиболее распространенных в популяции сердечно-сосудистых заболеваний и ведущего модифицируемого фактора, определяющего риски кардиальных и цереброваскулярных катастроф [Williams B. et al., 2018; Кобалава Ж. Д. и соавт., 2020]. Глобальный охват патологии демонстрирует, что повышенное артериальное давление (АД) регистрируется почти у трети взрослого населения планеты в возрасте 30-79 лет [NCD Risk Factor Collaboration, 2021]. В Российской Федерации эпидемиологическая нагрузка существенно выше среднемировых показателей, достигая, по данным масштабного национального исследования, 45% среди взрослого населения [Баланова Ю. А. и др., 2019]. Несмотря на достижения в инсулинотерапии и мониторинге гликемии, заболеваемость и смертность среди пациентов с СД1 остаются существенно более высокими по сравнению с общей популяцией, причем ведущей причиной смерти выступают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в генезе которых АГ играет определяющую роль. На этом фоне группа пациентов с СД1 представляет собой одну из наиболее уязвимых когорт больных, у которой традиционные факторы риска АГ потенцируются метаболическими и иммунными нарушениями, ассоциированными с гипергликемией и, вероятно, эндотоксинемией [3].

У пациентов с СД1 часто наблюдаются нарушения контроля показателей АД, в том числе различия между показателями АД, измеренными на приеме врача

(офисное АД) и за его пределами (например, АГ белого халата и маскированная АГ), нарушение циркадной вариабельности АД (например, аномальные колебания АД и ночная АГ) и резистентная к лечению АГ (Кобалава Ж. Д. и соавт., 2020). Следовательно, офисное и домашнее измерение АД сами по себе могут не отражать реальных изменений АД и способны привести к неадекватной диагностике и лечению АГ. Своевременная диагностика нарушения показателей контроля АД имеет особое значение для пациентов с сахарным диабетом 1 типа, поскольку они могут указывать на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем. Кроме этого, раннее выявление дисбаланса систем связывания эндотоксина и ассоциированного с ним системного воспаления открывает возможность для превентивных вмешательств в наиболее эффективном с точки зрения долгосрочного прогноза периоде. Смещение фокуса на доклиническую диагностику и первичную профилактику развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов с СД1 является стратегически важной задачей, направленной на сохранение их трудового потенциала и качества жизни в отдаленной перспективе.

В настоящее время исследования, демонстрирующие взаимосвязь между дисбалансом ЛПС/липополисахарид-связывающих систем и АГ в группе пациентов с СД1, отсутствуют [Kheriji N. И соавт., 2023]. Комплексное изучение ассоциации ключевых компонентов эндотоксин-связывающих систем и основных предикторов повышения кардиоваскулярного риска у больных с СД1 и АГ, по нашему мнению, позволят детализировать понимание механизмов формирования сердечно-сосудистого континуума, разработать стратегии ранней доклинической диагностики и персонализированного подхода к управлению рисками, направленные на улучшение отдаленного кардиоваскулярного прогноза.

Степень разработанности темы исследования

Современные концепции, рассматривающие бактериальный эндотоксин в качестве ключевого фактора регуляции системных процессов, во многом основаны на исследованиях М.Ю. Яковлева, в рамках которых проведен фундаментальный анализ биологической роли липополисахарида грамотрицательных бактерий

кишечника, доказана роль эндотоксина в дебюте аутоиммунного воспаления у пациентов с СД1 [1, монография]. Аспекты влияния эндотоксина на органы и системы органов при отдельных нозологических единицах и состояние липополисахарид-связанного ответа иммунной системы изучали В.Г. Лиходед (1998), А.И. Гордиенко (2009), Ю.В. Сульская (2012), А.В. Климчук (2013), Г.Р. Хасанова (2015), Ю.О. Попенко (2018), Д.П. Покусаева (2019), И. А. Яцков (2022).

Несмотря на всестороннюю изученность этиопатогенеза СД1, а также влияния на течение заболевания АГ, исследования роли системной эндотоксинемии в контексте развития АГ у пациентов с СД1 ранее не проводилось. Стоит отметить, что роль кишечного микробиома в патогенезе СД 1 начала изучаться сравнительно недавно. Ранее проведенные исследования с использованием высокотехнологичной методики секвенирования показали значительную разницу в микробном профиле здоровых людей и пациентов с СД1, что позволяет предположить корреляцию между развитием СД 1 типа и профилем микробиоты кишечника [3].

Вопросы этиопатогенеза и фенотипирования АГ у больных СД1 изучали Ж.Д. Кобалава (2020), М.В. Шестакова (1999), Т.Е. Морозова (2011), Д.У. Аллабердина (2006). В современных публикациях, освещающих проблемы коморбидного течения СД1 и АГ, в частности, в исследованиях Кобалава Ж.Д и соавт. особое внимание уделяется необходимости раннего выявления скрытой АГ и нарушений циркадной вариабельности АД в данной специфической когорте пациентов [5]. Впервые применяется комплексный подход к оценке и выявлению потенциальных прогностических взаимосвязей между маркерами системного воспаления, эндотоксинемии и лабораторно-инструментальными параметрами ранних предикторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 1 типа и артериальной гипертензией.

Цель исследования:

Определить значение эндотоксинемии, дисбаланса липополисахарид-связывающих систем, низкоинтенсивного воспаления и показателей липидного профиля в патогенезе артериальной гипертензии и изменений структурно-

функциональных показателей миокарда у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинико-лабораторных данных и профили изменения АД у пациентов с СД1 и АГ.
2. Провести анализ маркеров эндотоксинемии, ЛПС-связывающих систем и системного воспаления у пациентов с СД1 на фоне АГ.
3. Изучить взаимосвязи показателей суточного профиля АД и маркеров эндотоксинемии, ЛПС-связывающих систем, системного воспаления, липидного профиля у пациентов с АГ и СД1.
4. Изучить ассоциации показателей ремоделирования левого желудочка, а также параметров диастолической функции с концентрацией ЛПС и маркерами ЛПС-связывающих систем, системного воспаления и дислипидемии у пациентов с СД1.
5. Оценить влияние индекса массы тела на состояние ЛПС-связывающих систем, системного воспаления и показатели липидного профиля у пациентов с СД1 и АГ.
6. Оценить влияние антигипертензивной терапии в группе пациентов с СД1 на уровень эндотоксинемии и состояние ЛПС-связывающих систем.
7. Определить наиболее значимые лабораторные маркеры для стратификации сердечно-сосудистого риска в группе пациентов с СД1.

Научная новизна исследования

В работе впервые изучены прогностические взаимосвязи между маркерами системного воспаления, эндотоксинемии и инструментальными параметрами ранних предикторов ССР у пациентов с СД1 и АГ. Впервые установлена и детализирована патогенетическая взаимосвязь между маркерами эндотоксинемии, системного воспаления и ранними признаками ремоделирования миокарда при СД1.

В ходе исследования впервые продемонстрировано, что у пациентов с СД1 и АГ повышение уровней эндотоксина, липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) ассоциировано с

процессами ремоделирования левого желудочка (концентрическое ремоделирование и гипертрофия, диастолическая дисфункция). Определена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью эндотоксинемии, напряженностью антиэндотоксинового ответа и параметрами кардиального ремоделирования, что указывает на непосредственную роль кишечной проницаемости и системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений СД1, а также изучено модулирующее влияние коморбидных факторов (АГ, избыточная масса тела) на состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД 1 типа. Предложена и научно обоснована принципиально новая концепция стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого и среднего возраста с СД1, не подлежащих оценке по стандартным шкалам (SCORE2 и SCORE2-OP).

Разработан комплексный алгоритм оценки риска, интегрирующий не только традиционные факторы (гликемический контроль, дислипидемия, АГ), но и данные о поражении органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭхоКГ, нарушения вариабельности АД по СМАД, ТКМ по УЗДС БЦА), а также маркеры эндотоксинемии и антиэндотоксинового ответа. Продемонстрировано, что включение в алгоритм маркеров системного воспаления и липополисахарид-связывающих систем (вч-СРБ, ЛСБ, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) позволяет проводить более точную реклассификацию риска и выявлять пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом на самой ранней, доклинической стадии заболевания. Определены потенциальные мишени для будущих терапевтических вмешательств, направленных на снижение уровня эндотоксинемии и системного воспаления (например, использование пре-/пробиотиков, секвестрантов желчных кислот, статинов, коррекция диеты) с целью улучшения кардиоваскулярного прогноза в данной группе больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационное исследование расширяет существующие теоретические представления о механизмах развития и прогрессирования артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней при СД 1 типа. Установлена и

детализирована новая патогенетическая цепь взаимосвязей между дисбиозом и повышением проницаемости кишечного барьера, поступлением липополисахарида в системный кровоток, активацией эндотоксин-связывающих систем (ЛСБ) и развитием хронического воспаления (вч-СРБ), которое приводит к эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции, ремоделированию сосудистой стенки и миокарда. Теоретически обоснована и подтверждена роль маркеров эндотоксинемии и компонентов эндотоксин-связывающих систем (ЛПС, вч-СРБ, ЛСБ, ЛПВП) в качестве новых независимых предикторов раннего кардиального ремоделирования у молодых пациентов с СД1. Разработана новая теоретическая концепция для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого возраста с СД1, которая интегрирует классические факторы риска, маркеры поражения органов-мишеней и показатели состояния эндотоксин-связывающих систем. Данная концепция позволяет преодолеть ограничения стандартных шкал и провести стратификацию сердечно-сосудистого риска в группе пациентов с СД1 с целью ранней инициации терапевтических вмешательств.

Практическая значимость работы отражена в следующих ключевых аспектах:

1. Разработан и предложен к внедрению в практическое здравоохранение комплексный диагностический алгоритм для раннего выявления пациентов с СД 1 типа, относящихся к категориям высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, с использованием доступных инструментальных (СМАД, ЭхоКГ, УЗДС БЦА) и лабораторных методов (определение ЛПС, ЛСБ, вч-СРБ).
2. Обоснована необходимость расширения программы обследования пациентов с СД 1 типа, в особенности молодого возраста, включение в нее оценки маркеров эндотоксинемии для формирования групп риска по развитию сердечной недостаточности и атеросклеротических осложнений.
3. Показана целесообразность использования суточного мониторирования АД с целью оценки вариабельности, индексов и профилей изменения АД,

которое рационально применять в практическом здравоохранении с целью раннего выявления поражения органов-мишеней при СД1, в частности, у молодых пациентов.

4. Определены ключевые принципы персонализированного подхода к ведению данной категории больных. Полученные данные позволяют не только оценивать риск, но и намечать новые мишени для потенциальных терапевтических вмешательств, направленных на снижение уровня эндотоксинемии (коррекция микробиоты, использование энтеросорбентов, препаратов, укрепляющих кишечный барьер) и системного воспаления, что может замедлить темпы прогрессирования кардиоваскулярной патологии.

Материалы диссертации могут быть использованы для подготовки учебных пособий, методических рекомендаций и программ повышения квалификации врачей-эндокринологов, кардиологов и терапевтов по вопросам диагностики и управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Таким образом, практическая значимость работы состоит в разработке комплексного, персонифицированного, патогенетически обоснованного подхода к алгоритмам диагностики и стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено независимым комитетом по вопросам этики при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №3 от 03.04.2025. Все испытуемые включались в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия, набор пациентов протоколировался согласно стандартам Этического комитета Российской Федерации.

Наряду со стандартными методиками (общеклинические анализы, инструментальные методы) пациентам были проведены дополнительные обследования. Специфические лабораторные методы включали в себя определение

уровня вч-СРБ крови, ЛПС, ЛСБ и бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость (BPI). Также всем пациентам проводилось СМАД, ЭхоКГ с доплерографией, в т.ч. тканевой доплерографией, УЗДС БЦА) с оценкой ТКИМ. Использование указанных методов, прошедших апробацию и широко применяющихся в клинической практике, позволило получить достоверные результаты. Анализ данных проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Положения, выносимые на защиту:

1. АГ у больных СД1 формирует более тяжелый кардиометаболический профиль и сопровождается структурным ремоделированием миокарда ЛЖ с диастолической дисфункцией и нарушением циркадного ритма АД, формируя качественно более высокий ССР.
2. У пациентов с СД1 определяется выраженный дисбаланс ЛПС-связывающих систем, характеризующийся повышением концентрации ЛСБ, резким снижением бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI) и ЛПВП и формированием хронического низкоинтенсивного воспаления.
3. Наличие коморбидной АГ у пациентов с СД1 ассоциируется с качественными изменениями взаимосвязей между компонентами ЛПС-связывающих систем и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования: установлена положительная корреляционная взаимосвязь концентрации ЛСБ с максимальным систолическим АД, дилатацией и гипертрофией ЛЖ, а уровня вч-СРБ – с величиной утреннего подъема систолического АД, индексом ригидности артерий и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ. Повышение концентрации ЛСБ и вч-СРБ ассоциировано с развитием диастолической дисфункции ЛЖ.
4. Терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с СД1 и АГ ассоциируется со снижением концентрации ЛПС и ЛСБ.
5. Уровни вч-СРБ, ЛСБ и ЛПВП продемонстрировали высокую прогностическую значимость в качестве предикторов структурного ремоделирования миокарда ЛЖ, что обосновывает потенциальную клиническую

значимость данных маркеров для стратификации индивидуального ССР и разработки патогенетически ориентированных стратегий лечения и вторичной профилактики.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины, что подразумевает достаточный объём выборки, корректный дизайн, процедуры рандомизации и стратификации. Сбор данных осуществлялся на сертифицированной аппаратуре. Статистический анализ соответствовал типу распределения переменных и задачам работы. Выводы и предложения являются результатом интерпретации полученных статистически значимых результатов. Апробация научной работы состоялась 15 мая 2026 года в Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Основные положения диссертации были представлены на международных, Всероссийских и региональных научно-практических конференциях: VIII Алмазовском молодежном медицинском форуме с международным участием (Санкт-Петербург, 2026), 2026 American College of Allergy, Asthma & Immunology Annual Scientific Meeting (Philadelphia, 2026), XXI Международной (XXX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2026), III Научно-практической конференции «Наука Крыма: от истоков к современности» (Симферополь, 2025), VI Конкурсе стендовых докладов ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского (Симферополь, 2025), научно-практической конференции «Щербаковские чтения – 2026» (Ялта, 2026), 131 Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Симферополь, 2026).

Основные результаты исследования внедрены в лечебную работу эндокринологического отделения ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница», ГБУЗ РК «Бахчисарайская центральная районная больница». Материалы диссертационной работы

используются в учебном процессе кафедры внутренней медицины №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Основные положения диссертации изложены в 9 публикациях автора, включая 9 статей в журналах из перечня ведущих рецензируемых научных изданий, утвержденного ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (1 – обзорная статья, 8 – статьи с результатами оригинального исследования). Содержание опубликованных работ полностью отражает материал диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы проведен литературный обзор зарубежных и отечественных источников по теме исследования, определена актуальность и степень разработанности проблемы, проведен патентно-информационный поиск, сформулированы цель и задачи исследования, определена его методология. Автором самостоятельно проведен набор и обследование пациентов, суточное мониторирование АД, эхокардиография, УЗДС БЦА, осуществлен статистический анализ, проведена интерпретация полученных статистических данных, сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации, подготовлен материал к публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 179 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, из которых три посвящены результатам собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы исследования. В список литературы включены 188 источников (19 кириллицей и 169 латиницей). Диссертационная работа иллюстрирована 8 рисунками и 47 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сахарный диабет 1 типа в структуре заболеваемости и смертности

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем XXI века, обусловленную его высокой распространенностью, хроническим течением и высоким риском развития инвалидизирующих осложнений [6]. В структуре диабета преобладает сахарный диабет 2 типа (СД2), однако сахарный диабет 1 типа (СД1), являясь менее распространенным заболеванием, ассоциирован с более ранней манифестацией, агрессивным течением и значительным сокращением продолжительности жизни пациентов [7]. СД1 — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся абсолютным дефицитом инсулина вследствие прогрессирующей деструкции β -клеток поджелудочной железы, что приводит к пожизненной зависимости от экзогенного введения инсулина [8]. В современных эпидемиологических исследованиях демонстрируется, что, несмотря на прогресс в методах инсулинотерапии и системах непрерывного мониторинга гликемии, показатели общей заболеваемости и летальности в когорте пациентов с СД1 сохраняются на уровне, значимо превышающем таковой в общей популяции [9].

СД1 составляет приблизительно 5-10% от всех случаев диабета [10]. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 году общая численность пациентов с СД1 в мире оценивалась в 8,4 миллиона человек, и к 2040 году прогнозируется ее рост до 13,5-17,4 миллиона человек [10]. По данным оценки глобальной распространенности, заболеваемости и смертности от СД1, полученной в результате построения марковской модели, дополненной прогностическим моделированием на основе популяционных данных о заболеваемости и распространенности СД1, в мире насчитывается 9,5 миллионов человек с сахарным диабетом 1 типа (по сравнению с 8,4 миллионами в 2021 году, что на 13 % больше), из них 1,0 миллион в возрасте от 0 до 14 лет и 0,8 миллиона в возрасте от 15 до 19

лет [11]. В странах с низким уровнем дохода распространенность случаев увеличилась на 20% с 1,8 миллиона в 2021 году до 2,1 миллиона в 2025 году. Число случаев заболевания в 2025 году оценивается в 513 000 (164 000 в возрасте от 0 до 14 лет и 58 000 в возрасте от 15 до 19 лет), при этом заболеваемость увеличилась на 2,4% за последний год [11, 12]. Число преждевременных смертей оценивается в 174 000, причем 17,2% из них связаны с отсутствием диагностики вскоре после клинического начала. Ожидаемая продолжительность жизни 10-летнего ребенка с диагнозом СД1 в 2025 году варьирует в зависимости от страны от 6 до 66 лет. Прогнозируемая численность больных СД1 по данным Ogle G. и соавт. (2025) к 2040 году оценивается в 17,4 миллиона человек [12]. Важно отметить, что эти цифры, вероятно, являются заниженными, так как во многих странах, особенно с низким и средним уровнем дохода, регистрация и верификация СД1 затруднены.

Заболеваемость СД1 демонстрирует значительные географические вариации. Наиболее высокие показатели заболеваемости СД1 зарегистрированы в Финляндии и других скандинавских странах (более 60 случаев на 100 000 детского населения в год), а наиболее низкие — в странах Юго-Восточной Азии и Венесуэле (менее 1 на 100 000) [13]. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра сахарного диабета, СД1 составляет около 0,3% в общей популяции, при этом на его долю приходится порядка 6% всех случаев диабета. Ежегодно в России регистрируется более 6 тысяч новых случаев СД1, причем пик манифестации заболевания приходится на возраст 10-14 лет [14]. В Европе по данным IDF Diabetes Atlas (2025) зарегистрировано 2,7 миллиона человек с СД1, из них 419 тысяч (15%) — в возрасте до 20 лет. Общая заболеваемость СД1 в регионе остается высокой, с прогнозируемым ростом числа случаев; в 2024 году в мире зафиксировано более 500 тысяч новых диагнозов, значительная доля которых приходится на европейские страны [15]. Смертность от СД1 в Европе ниже, чем в развивающихся регионах, но все равно составляет заметную часть от общего числа смертности от СД1 (433 тысячи в 2024 году для всех типов диабета в возрасте 20–79 лет). В Северной Америке (включая США) по оценкам Ogle и соавт. в 2024 году число смертей от диабета (все типы) достигло 95 190, с показателем 28,4 на 100

тысяч населения (7-е место среди причин смерти). В России распространенность СД1 выросла с 146 до 191 на 100 тыс. (в 1,31 раза) за 2010–2022 гг., среди детей — с 238,6 до 374,2 на 100 тыс. к 2023 году (рост 5% ежегодно). У подростков 15–17 лет превалентность выше (120–203 на 100 тыс.) [16]. Для СД1 специфическая смертность ниже благодаря доступу к инсулину, но преждевременная летальность остается значимой проблемой. Новые данные 2025 года подтверждают глобальный тренд роста инцидентности СД1 на 2,4% за год, с пиком в странах с высоким доходом [17].

В течение последних десятилетий наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД1 на 2-5% в год, особенно среди детей младшего возраста (до 5 лет) [18]. Современное представление об этиологии заболевания устанавливает четкую роль генетического риска при СД1 с высоким уровнем конкордантности у идентичных близнецов (60–70 %) и повышенным риском развития СД1 в течение жизни у родственников первой степени родства [19]. Однако, большинство людей с диабетом 1 типа не имеют семейного анамнеза. В то время как генетическая восприимчивость к СД1 является полигенной, полиморфизмы, связанные с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) класса II, определяют приблизительно 50% наследственного риска развития данного заболевания [20]. Генетическая предрасположенность, определяемая главным образом генами HLA комплекса (DR3-DQ2 и DR4-DQ8 гаплотипы), является необходимым, но недостаточным условием развития заболевания. Считается, что увеличение частоты встречаемости СД1 связано с влиянием факторов окружающей среды, таких как снижение инфекционной нагрузки в раннем детстве (гигиеническая гипотеза), изменение микробиома, дефицит витамина D, диетические факторы и, возможно, вирусные инфекции (энтеровирусы), которые могут запускать аутоиммунный процесс у генетически восприимчивых индивидов [21]. Гигиеническая гипотеза предполагает, что в случае снижения экспозиции к микробам в детстве, нарушается развитие иммунной толерантности и повышается риск аутоиммунной деструкции бета-клеток поджелудочной железы. Энтеровирусы (особенно, вирус Коксаки В) имеют наибольшую доказательную

базу: хроническая инфекция коррелирует с сероконверсией и прогрессированием заболевания через молекулярную мимикрию и воспаление бета-клеток [22]. Несмотря на совершенствование методов лечения, стандартизированный коэффициент смертности (Standardized Mortality Ratio, SMR) у пациентов с СД1 остается в 2-8 раз выше, чем в общей популяции. Продолжительность жизни у лиц с манифестацией СД1 в детском возрасте сокращается в среднем на 10-15 лет [23].

Исторически, до открытия инсулина, СД1 был фатальным заболеванием. В эру инсулинотерапии структура причин смерти кардинально изменилась. Пациенты с СД1 подвержены повышенному риску преждевременной смертности по сравнению с населением в целом, причем более высокий процент неблагоприятных исходов наблюдается в более молодых возрастных группах [23, 24]. Основными причинами смертности среди лиц с СД1 являются сердечно-сосудистые заболевания, острые гликемические осложнения и инфекции [23]. Если в первые десятилетия после манифестации СД1 ведущими причинами смерти являются острые осложнения диабета (диабетический кетоацидоз, гипогликемия), то у пациентов с длительностью заболевания более 20-30 лет в структуре смертности доминируют сердечно-сосудистые осложнения [24]. Крупнейшее проспективное когортное исследование SDIS (Swedish Diabetes Incidence Study, 2024) и последующий мета-анализ продемонстрировали, что у лиц с СД1 значительно выше риск некоронарных артериальных осложнений, включая заболевания артерий нижних конечностей и диабетической стопы, которые тесно связаны с сердечно-сосудистой смертностью [24]. Риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СД1 в 3-10 раз выше, чем в общей популяции, а у женщин риск превышает таковой у мужчин, нивелируя природный кардиопротективный эффект [25]. Хроническая болезнь почек (ХБП), развивающаяся вследствие диабетической нефропатии, в 5-15% случаев является причиной смерти у значительной части пациентов, а инфекционные заболевания и сепсис – в 5-10% случаев [26]. Онкологические заболевания не являются ведущей причиной смертности в категории больных СД1. Глобальная смертность от СД1 снижается в стандартизированных показателях (особенно СД1 vs СД2), но

абсолютные цифры растут из-за старения популяции и роста случаев [27]. В другом исследовании, проведенном на датской когорте, подчеркивался высокий риск внезапной сердечной смерти у молодых людей с СД1. Исследование показало, что у пациентов с СД1 в возрасте от 1 года до 49 лет риск данного состояния был в семь раз выше по сравнению с контрольной группой, не страдающей сахарным диабетом. Из 14 294 смертей, зарегистрированных за 10-летний период, 669 (5%) были связаны с сахарным диабетом. Из них у 70% умерших пациентов был СД1, а у 30% - СД2. Причины смерти в данном случае тесно связаны с тенденцией к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и вовремя не диагностированных аритмий. Исследование A. Rawshani et al. (2017), включившее более 30 000 пациентов с СД1 из Шведского национального регистра, показало, что избыточный относительный риск смерти от всех причин максимален в группе пациентов 15-29 лет ($SMR = 5,2$) и постепенно снижается с возрастом, но остается значимым во всех группах. Это подчеркивает уязвимость молодых пациентов с СД1 [23].

1.2. Эндотоксинемия и липополисахарид-связывающие системы

Эндотоксин, структурно представляющий собой липополисахарид, является макромолекулой внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов и выступает ключевым модулятором иммунного ответа [28]. Структурно ЛПС состоит из трёх компонентов: повторов О-антигена, полисахаридов кора и липида А. Внешний слой наружной мембраны содержит липид А, который составляет гидрофобную часть ЛПС. С другой стороны поверхность бактериальной клетки содержит основной олигосахарид и О-антиген [29]. Молекулы ЛПС, выделенные из чистой культуры грамотрицательных бактерий, являются крайне гетерогенными. Они различаются длиной полисахаридной цепи, ацилированием остова его консервативного гидрофобного домена, липида А, и степенью прикрепления фосфатов, этаноламина, арабинозы и других соединений, связанных с липидом А или основным олигосахаридом [30].

Основной олигосахарид ЛПС является более консервативным компонентом,

чем вариабельный О-антиген, обеспечивая структурную целостность и влияя на взаимодействие с иммунной системой хозяина [31]. Он состоит из двух основных частей: внутреннее ядро, содержащее консервативные сахара, такие как L-глицеро-D-манногептоза и 3-дезоксид-маннооктулозоновая кислота, играющая важнейшую роль в связывании олигосахарида ядра липида А, обеспечивая структурную стабильность молекулы ЛПС, и внешнее ядро, состоящее из различных сахаров (глюкоза, галактоза, N-ацетилглюкозамин) [32]. Структура внешнего ядра влияет на серотипы бактерий и их взаимодействие с иммунной системой хозяина [33]. В то время как внутреннее ядро остается относительно однородным у всех грамотрицательных бактерий, разнообразие внешнего ядра может влиять на способность патогена уклоняться от иммунного распознавания [34]. Основным олигосахаридом действует как патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (РАМР), распознаваемый иммунными реакциями хозяина, включая воспаление [35]. Однако, патоген может модифицировать свои основные олигосахариды, чтобы снизить их обнаружение иммунной системой. Структурные изменения во внешнем ядре могут изменить интенсивность или специфичность иммунной активации, влияя на способность хозяина бороться с инфекционным процессом [29]. Этот баланс между консерватизмом и изменчивостью в основном олигосахаридах подчеркивает его двойную роль в поддержании стабильности ЛПС и обеспечении взаимодействия «хозяин-патоген», напрямую опосредуя иммунные реакции и патогенность, связанную с грамотрицательными бактериями.

О-антиген, внешняя часть ЛПС, представляет собой полисахарид, необходимый для уклонения от иммунного ответа и обеспечения бактериальной вирулентности. Он состоит из повторяющихся субъединиц, которые значительно различаются у разных штаммов бактерий по химическому строению. Эта вариабельность позволяет бактериям, не содержащим глютена, адаптироваться к различным условиям окружающей среды и избегать иммунного распознавания хозяина [36]. Гидрофильная природа О-антигена снижает гидрофобность поверхности бактерий, ограничивая распознавание антибиотиками и препятствуя фагоцитозу или комплемент-опосредованному уничтожению. Это особенно

актуально при заболеваниях, связанных с ЛПС, таких как септический шок, при котором ЛПС вызывает чрезмерную воспалительную реакцию, и хронических инфекциях, при которых изменчивость О-антигена способствует иммунной персистенции [37].

Структурно ЛПС гетерогенен, однако, липид А является основным медиатором биологической активности [38]. Именно конфигурация липида А, в частности, количество ацильных остатков, детерминирует силу иммуногенного потенциала молекулы [39]. Наибольшей провоспалительной активностью обладает гексаацилированная форма, эффективно активирующая сигнальный каскад через рецепторный комплекс TLR4/MD-2 [40]. Важно отметить, что некоторые модификации липида А важны для выживания в условиях стресса и даже для уклонения от иммунного ответа, опосредованного TLR4 [41]. В противоположность этому, некоторые комменсалы, например, представители рода *Bacteroides*, синтезируют ЛПС с тетраацильным липидом А, который проявляет антагонистические свойства, конкурентно ингибируя активацию TLR4/MD-2 и тем самым ограничивая развитие провоспалительного ответа [42]. Оптимальное распознавание ЛПС MD-2–TLR4, комплексом рецептора ЛПС хозяина, происходит, когда липидная часть А ЛПС имеет 6 жирных ацильных цепей и 2 фосфата. Эта структура обнаружена в ЛПС, продуцируемых большинством *Enterobacteriaceae* и некоторыми другими грамотрицательными аэробами, тогда как ЛПС, продуцируемые *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia* sp. и многими другими, часто имеют 5 ацильных цепей и обычно оказывают меньшее стимулирующее действие на клетки человека. Тетраацильные ЛПС *Yersinia pestis* и *Francisella tularensis* оказывают еще меньшее стимулирующее действие. В отличие от энтеробактериальных ЛПС, ЛПС, продуцируемые большинством *Bacteroides* sp. и многими другими грамотрицательными анаэробами, не имеют 4'-фосфата, включают 5 ацильных цепей и являются очень слабыми агонистами. Некоторые из них могут даже подавлять способность ЛПС *E.coli* стимулировать клетки человека *in vitro* [43, 44]. Структура ЛПС может значительно различаться даже в пределах одного вида бактерий: например,

бактерии *Porphyromonas gingivalis* продуцируют ЛПС, являющиеся агонистами TLR4, антагонистами TLR4 или не обладающие стимулирующим действием [45]. Например, у *E. coli* липид А обычно имеет шесть цепей жирных кислот и гексаацилирован. Такое расположение обладает интенсивным иммуностимулирующим действием и может вызывать сильные эндотоксические эффекты. У сальмонелл, подобно *E. Coli*, липид А может быть гексаацилирован, однако, при определённых условиях он может модифицироваться в пентаацилированную форму, что может изменить его иммуногенные свойства [46]. Липид А служит основным детерминантом иммуногенности в составе молекулы липополисахарида.

Согласно теории, изложенной М. Ю. Яковлевым (2021), эндотоксин является не просто компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, а фундаментальным биологическим регулятором. Подчеркивается, что ЛПС является своеобразным «экзогормоном адаптации», который в физиологических концентрациях необходим для поддержания тонуса иммунной системы через взаимодействие с центральным рецептором врожденного иммунитета TLR4 [47]. Патогенное влияние ЛПС возникает при его избыточном поступлении в системный кровоток, что приводит к состоянию, которое определяется как «эндотоксиновая агрессия» (ЭА). Это состояние является универсальным фактором патогенеза и индуктором системного воспаления. Ключевым механизмом патогенности является способность гидрофобного фрагмента молекулы ЛПС, липида А, активировать каскад провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 6 (ИЛ-6)) через TLR4-зависимый сигнальный путь. Биологические эффекты ЛПС неоднозначны и зависят от его молекулярной структуры. Как было указано ранее, отмечается, что именно липид А, консервативный для всех грамотрицательных бактерий, носитель всего спектра биологической активности эндотоксина, включая пирогенность, индукцию лейкоцитоза и активацию перекисного окисления липидов [48].

Ранее эндотоксинемия была наиболее часто упоминаемой причиной септического шока [49]. Интерес к идее «эндотоксинового шока» постепенно угас,

поскольку различные антагонисты эндотоксина были испытаны на пациентах с септическими состояниями и не смогли улучшить выживаемость, однако интерес исследователей к эндотоксину, переносимому кровью, неуклонно рос [50]. ЛПС грамнегативной флоры кишечника является очень мощным триггером иммунных реакций. Человеческие клетки, экспрессирующие комплекс рецепторов ЛПС, MD-2–TLR4, часто могут воспринимать пикограммы очищенного ЛПС и реагировать на него в течение нескольких минут. Наиболее ранние исследования реакции сердечно-сосудистой системы на введение эндотоксина (Suffredini и соавт., 1989) продемонстрировали, что внутривенная инъекция 4 нг ЛПС/кг массы тела снижает артериальное давление у многих исследуемых добровольцев [51]. Согласно концепции М. Ю. Яковлева, изложенной в монографии «Системная эндотоксинемия» (2021), ключевым звеном в развитии хронических заболеваний является дисбаланс в системе контроля кишечного липополисахарида. Эндотоксиновая агрессия возникает при избыточном поступлении ЛПС в кровоток и/или недостаточности механизмов его нейтрализации (антиэндотоксинового иммунитета). Хроническая ЭА поддерживает системное низкоинтенсивное воспаление. В исследовании Огорокова П. Л., Яковлева М. Ю. и соавт. (2011) изучается роль эндотоксина грамотрицательных бактерий кишечника в инициации СД1 у детей и подростков [1]. Работа основана на гипотезе, что генетическая предрасположенность к СД1 реализуется под воздействием триггерного фактора, в качестве которого может выступать системная эндотоксинемия. Было проведено определение уровня эндотоксина в сыворотке крови 45 пациентов с СД1 в возрасте от 3 до 17 лет и 50 здоровых детей контрольной группы. Результаты показали статистически значимое повышение концентрации ЛПС у больных СД1 ($2,89 \pm 0,33$ EU/мл) по сравнению с контролем ($0,4 \pm 0,03$ EU/мл). При этом наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов в дебюте заболевания ($3,93 \pm 0,79$ EU/мл), что значимо превышает уровень у детей со стажем болезни более двух лет ($2,37 \pm 0,27$ EU/мл). По мнению авторов, данное наблюдение свидетельствует о потенциальной роли эндотоксина в инициировании аутоиммунного процесса. Авторы предлагают патогенетическую модель, согласно которой эндотоксиновая

агрессия кишечного происхождения активирует врожденный иммунитет через Toll-подобные рецепторы, приводя к выработке провоспалительных медиаторов, что может запускать или усугублять аутоиммунный ответ против β -клеток поджелудочной железы у генетически предрасположенных лиц. Таким образом, многие исследования подтверждают гипотезу о значимой роли системной эндотоксинемии в индукции СД1, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи микробиоты кишечника, врожденного иммунитета и аутоиммунитета для разработки новых подходов к профилактике и лечению заболевания. Помимо теории М.Ю. Яковлева, труды некоторых зарубежных исследователей представляют эндотоксин, продуцируемый грамотрицательной флорой, экзогенным фактором, активность которого сравнима с гормональной [52].

Эндотоксинемия представляет собой состояние, при котором липополисахариды из клеточных стенок грамотрицательных бактерий присутствуют в кровотоке в повышенных концентрациях. Современная парадигма рассматривает эндотоксинемия в двух формах: острую, являющуюся следствием септического процесса, и метаболическую (хроническую), генез которой связан с кишечной проницаемостью. В последнем случае ключевым механизмом выступает транслокация бактериального липополисахарида (ЛПС) во внутренние среды организма, индуцированная ожирением, избыточным питанием или дисбалансом микробиоценоза кишечника. Это состояние запускает системное воспаление через активацию Toll-подобных рецепторов (TLR4) на иммунных клетках, приводя к высвобождению цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) [53]. Влияние ЛПС грамотрицательной флоры на клетки организма человека многогранно и многообразно и опосредует ряд патологических изменений. Циркуляторные ЛПС функционируют как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), которые могут запускать врожденную иммунную систему, что приводит к локальным или системным воспалительным реакциям. ЛПС может напрямую запускать врожденную воспалительную реакцию путем окислительного стресса или путем воздействия на макрофаги, моноциты и дендритные клетки. В исследовании Jiang и соавт. (2017) продемонстрировано, что связывающие белки

CD14, MD-2 и ЛПС вызывают повреждение кардиомиоцитов без участия иммунных клеток [54].

Метаболическая эндотоксинемия стала центральным направлением исследований метаболических заболеваний. В частности, новые данные подчёркивают ключевую роль кишечной микробиоты в развитии этого состояния, хотя сохраняются существенные пробелы в знаниях о точных механизмах, опосредованных метаболитами кишечной микробиоты, и их специфических сигнальных путях, а также о разработке индивидуальных стратегий вмешательства [55]. Согласно определению Cani и соавт. (2007), метаболическая эндотоксинемия представляет собой стойкое умеренное повышение уровня циркулирующего ЛПС, которое по своей концентрации значительно (в 10–50 раз) уступает показателям, характерным для септических состояний [56]. Всемирная организация здравоохранения признает хроническое воспаление ключевым медиатором в патогенезе неинфекционных заболеваний, которые ежегодно являются причиной 74% смертей в мире [57]. Нарушенная проницаемость кишечника позволяет ЛПС транслоцироваться в пор털ную циркуляцию, инициируя системное слабовыраженное воспаление [58]. Это состояние демонстрирует сильные патофизиологические ассоциации с ожирением [59], инсулинорезистентностью, СД 2 типа [60] и неалкогольной жировой болезнью печени [61]. Отмечено, что потребление жирной пищи и дисбактериоз микробиоты кишечника значительно повышают концентрацию ЛПС в плазме [62, 63]. Кишечная микробиота является ключевым регулятором жизненно важных функций организма, осуществляя сложный контроль над метаболизмом нутриентов, иммунным гомеостазом и поддержанием структурной целостности кишечного барьера [64, 65, 66]. Этот сложно организованный барьер, объединяющий слизистый слой, эпителий и иммунные факторы, формирует динамическую защитную границу, обеспечивающее чёткое разделение между комменсальной микробиотой и внутренней средой хозяина [67]. В условиях нормы белки плотных контактов (окклюдин, ZO-1) отвечают за избирательную параклеточную проницаемость, надёжно ограничивая транслокацию микроорганизмов и одновременно

способствуя контролируемому транспорту питательных веществ [67].

Однако, кишечный дисбиоз нарушает это гомеостатическое равновесие. Патологические изменения в микробном составе не только ставят под угрозу целостность кишечных плотных контактов, провоцируя гиперпроницаемость [68], но и нарушают регуляцию микробных метаболитов, что характеризуется повышенным уровнем вторичных желчных кислот и снижением синтеза бутирата [69]. Таким образом, сочетание нарушения проницаемости кишечника и метаболического дисбаланса позволяет рассматривать кишечный дисбиоз как критический фактор, инициирующий и поддерживающий развитие метаболических расстройств.

Патогенный потенциал ЛПС контролируется комплексами плазмменных и мембраносвязанных белков, формирующих липополисахарид-связывающие системы (системы связывания ЛПС). Их ключевая роль заключается в ограничении токсических эффектов эндотоксина и модуляции (потенцировании или ограничении) запускаемого им иммунного каскада [70]. Липополисахарид-связывающие системы обеспечивают захват, транспорт и нейтрализацию ЛПС, одновременно модулируя запуск иммунных каскадов с целью предотвращения чрезмерной воспалительной реакции. Однако, ЛСБ участвует в активации ЛПС CD14/TLR4 рецепторов. Ключевыми компонентами эндотоксин-связывающих систем являются ЛСБ плазмы, мембраносвязанный и растворимый CD14, бактерицидный/повышающий проницаемость белок (BPI), а также рецепторный комплекс TLR4/MD-2, распознающий ЛПС и инициирующий сигнальные пути врожденного иммунитета [71]. Передача ЛПС на CD14 или липопроотеины крови способствует как активации иммунного ответа при низких дозах ЛПС, так и его нейтрализации в ЛПВП [72]. CD14, представленный в мембранной и растворимой формах, служит ко-рецептором для передачи ЛПС к TLR4/MD-2 [73]. Растворимый CD14 (sCD14) способен конкурировать с мембранным, ограничивая биологическую активность эндотоксинов особенно при состояниях иммуносупрессии [74]. BPI, преимущественно продуцируемый нейтрофилами, обладает антагонистическим эффектом по отношению к ЛСБ, обеспечивая

нейтрализацию ЛПС в тканях и усиливая детоксикацию [75]. TLR4/MD-2, в свою очередь, служит сенсором ЛПС, активируя ядерный фактор κB и индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов. ЛСБ извлекает мономеры ЛПС из бактериальных агрегатов и передает их CD14 для доставки к TLR4/MD-2. В исследовании Luo R. и соавт. (2025) описана ключевая роль CD14 в ЛПС-TLR4 пути: GPI-якорный и растворимый CD14 распознают ЛСБ-связанный ЛПС, обеспечивая его презентацию рецептору и предотвращая чрезмерную агрегацию [76]. ЛСБ играет важную роль в распознавании ЛПС и запуске воспалительного ответа. В норме его концентрация в сыворотке составляет около 10 мкг/мл, и он опосредует передачу ЛПС к рецепторному комплексу (CD14/TLR4/MD-2) на клетках-мишенях. ЛСБ является ключевым гуморальным звеном, усиливающим клеточный ответ на эндотоксин, и его уровень может служить маркером активности эндотоксинемии [77].

В последние годы исследователями широко используется понятие «низкоинтенсивная эндотоксинемия», которая определяется как стойкое, но субклиническое повышение циркулирующего бактериального ЛПС, превышающее физиологический фон [78]. В качестве порога для здоровых лиц рассматривается уровень >20 нг/мл, выявление которого ассоциировано с повышенным кардиометаболическим риском (Carnevale R. et al., 2020). Данное состояние возникает не как результат массивного бактериального инфицирования, а как следствие хронических нарушений гомеостаза на уровне кишечника: дисбиоза микробиоты и снижения барьерной функции кишечной слизи, что приводит к усиленной транслокации микробных структур во внутреннюю среду организма. Важную роль в персистенции эндотоксина в кровотоке также играет нарушение его клиренса печенью [79].

Данные последних лет подчёркивают динамическую природу эндотоксин-связывающих систем. В исследовании Яцкова И.А. и соавт. (2025) продемонстрирован дисбаланс липополисахарид-связывающих систем у пациентов с диабетом 1 типа, проявляющийся снижением связывающего потенциала плазменных белков и ростом эндотоксинемии, что усиливает

воспаление [80]. Аналогично, в работе Пикуза А.В. и соавт. (2025) установлена депрессия антиэндотоксинового иммунитета при гнойно-некротическом воспалении стоп на фоне диабета с дефицитом антител к гликолипиду ЛПС и снижением биоцидности нейтрофилов, коррелирующим с уровнем антител ($r=0,62$) [81]. Кроме того, нарушения в функционировании эндотоксин-связывающих систем обнаруживаются у пациентов с СД1, что сопровождается ростом эндотоксинемии и прогрессированием воспалительных процессов [80]. В исследовании Anhê и соавт. (2024) подчеркивается, что ЛПС *E. coli* нарушает функцию кишечного барьера и ухудшает гликемический контроль у мышей, тогда как равные дозы ЛПС других бактерий этого не делают. Сопоставление дозы ЛПС *R. sphaeroides* и *E. coli* показывает, что только ЛПС *E. coli* способствует нарушению гликемии и воспалению жировой ткани, замедляет всасывание глюкозы в кишечнике и усиливает секрецию инсулина и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Метаболически благоприятная эндотоксинемия, вызываемая ЛПС *R. sphaeroides*, противодействует нарушению гликемии, вызванному равной дозой ЛПС *E. coli*, и улучшает контроль уровня глюкозы у мышей [82]. Данное исследование объясняет необходимость расширения понятия метаболической эндотоксинемии за пределы нагрузки ЛПС и включения в него характеристики ЛПС, такие как ацилирование липида А, которые определяют эффект метаболической эндотоксинемии.

Таким образом, углублённое изучение структуры, функций и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем при различных заболеваниях имеет фундаментальное и прикладное значение. Исследования механизмов взаимодействия консервативных и вариабельных доменов ЛПС с белками-переносчиками и рецепторами врождённого иммунитета (TLR4/MD-2, CD14) на молекулярном уровне позволяют понять базовые принципы поддержания бактериальной целостности и инициации иммунного ответа. С клинко-патогенетической точки зрения, детальный анализ баланса белков плазмы (ЛСБ, BPI, sCD14) и их дисфункции при хронических состояниях (метаболический синдром, диабет, артериальная гипертензия, сепсис) открывает путь к

персонализированной диагностике, стратификации риска и созданию терапевтических подходов, направленных на коррекцию эндотоксин-опосредованного воспаления.

1.3. Артериальная гипертензия как ведущий фактор развития кардиоваскулярных осложнений

Артериальная гипертензия признана ключевым модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [83]. Воздействие повышенного артериального давления распространяется на различные органы сердечно-сосудистой системы, приводя к целому ряду осложнений, включая ИБС, сердечную недостаточность (СН), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), заболевания периферических артерий и фибрилляцию предсердий (ФП) [84]. Примерно 1,4 миллиарда взрослого населения во всем мире страдает гипертензией, и, по прогнозам, к 2025 году это число превысит 1,6 миллиарда человек [85]. Результаты масштабного популяционного исследования «Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019», проведенного коллаборацией NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) при поддержке Всемирной организации здравоохранения, представляют наиболее полную на сегодняшний день картину глобальной эпидемии артериальной гипертензии (АГ) [86]. Согласно данному исследованию, абсолютное число взрослых в возрасте 30–79 лет, живущих с АГ, удвоилось: с 648 миллионов в 1990 году до 1,28 миллиарда в 2019 году. При этом произошло выраженное географическое перераспределение бремени заболевания: если в 1990 году большинство людей с АГ проживало в странах с высоким уровнем дохода, то к 2019 году свыше миллиарда (более 80%) больных АГ были сконцентрированы в странах с низким и средним уровнем дохода. К 2019 году самая высокая стандартизованная частота встречаемости артериальной гипертензии фиксировалась в государствах Центральной и Восточной Европы, а также в

регионах Центральной Азии, Океании и Латинской Америки. Напротив, минимальные показатели наблюдались в Канаде, Перу, Южной Корее и Швейцарии [86].

Несмотря на некоторое снижение стандартизированных показателей в ряде регионов, абсолютное бремя ССЗ, измеряемое в годах жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY), продолжало расти, чему в значительной степени способствовала именно неконтролируемая гипертензия и другие метаболические факторы риска, такие как повышенный уровень глюкозы в крови [87]. Неконтролируемая гипертензия является тяжелым экономическим бременем для системы здравоохранения, приводя к высоким прямым затратам на лечение осложнений и значительным косвенным потерям из-за снижения производительности труда и инвалидизации [88]. Исследования в различных регионах, включая Российскую Федерацию, подтверждают, что даже высокое нормальное АД ассоциировано с неблагоприятным метаболическим профилем (дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение), который значительно повышает риск прогрессирования до манифестной гипертензии и развития сердечно-сосудистых событий в среднесрочной перспективе [89]. Резюме результатов многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ, 2012-2014) подтверждает сохраняющееся чрезвычайно высокое бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в российской популяции. В рамках исследования было обследовано 22 059 лиц в возрасте 25-64 лет из 13 регионов, что позволило получить стандартизированные данные национального уровня. Ключевым выводом является экстремально высокая распространенность АГ: стандартизированные показатели составили 48,1% среди мужчин и 40,7% среди женщин при катастрофически низком уровне контроля (АД <140/90 мм рт.ст. на фоне терапии достигли лишь 14,4% и 30,9% пациентов соответственно). Одновременно зафиксирована высокая частота других кардиометаболических детерминант: гиперхолестеринемия ($\geq 5,0$ ммоль/л) выявлена у 58,5% обследуемых, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) – у 26,6%

мужчин и 30,8% женщин, курение – у 29,4% мужчин. Исследование выявило значительную межрегиональную вариабельность: в индустриальных регионах Сибири и Северо-Запада доминировали АГ и курение, тогда как в более развитых городах выше была распространенность дислипидемии и абдоминального ожирения. Низкая приверженность здоровому образу жизни (нерегулярное питание, недостаточная физическая активность) усугубляла профиль сердечно-сосудистого риска. Результаты повторного популяционного скрининга в рамках исследования ЭССЕ-РФ-2 (2017 г.) демонстрируют динамику эпидемиологических показателей, характеризующуюся расхождением тенденций у лиц разного пола: распространенность артериальной гипертензии в когорте мужчин достигла 49,1%, тогда как среди женщин был зафиксирован противоположный тренд с сокращением данного показателя до 39,9% [90]. Системные дефициты в организации оказания помощи проявляются в сохраняющейся на крайне низком уровне триаде ключевых индикаторов: лишь 46% пациентов информированы о своем диагнозе, 42% получают какую-либо антигипертензивную терапию, и только 21% достигают установленных клинических рекомендациями целевых значений артериального давления [91]. Неконтролируемое течение гипертензии, а не просто факт её наличия, идентифицируется как центральный и наиболее значимый модифицируемый фактор, определяющий риск преждевременной сердечно-сосудистой и общей смертности в популяции [92, 93]. 34-летнее проспективное исследование, проведенное в РФ (1988-2022), выявило увеличение относительного риска смерти от всех причин при АГ в 1,9 раза, от ССЗ — в 2,7 раза, с большей частотой возникновения у женщин (2,5 раза). У пациентов, не принимающих антигипертензивную терапию, риск кардиоваскулярной смертности растет ступенчато с повышением АД, особенно у молодых, где популяционный атрибутируемый риск (ПАР) достигает 50%. Глобально АГ вносит свой вклад в примерно 70% случаев повышенной смертности и инвалидности от ИБС и инсультов при САД ≥ 140 мм рт. ст. [89].

АГ является основным этиопатогенетическим фактором развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [94]. ГЛЖ напрямую способствует

ухудшению прогноза пациентов с АГ, приводя к ремоделированию сердца, диастолической и систолической дисфункции и повышенному риску сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [95]. Исследования показывают, что ГЛЖ распространена у значительной части пациентов, затрагивая примерно 15-20% больных с АГ [96]. Кроме того, повышенные значения частоты сердечных сокращений в состоянии покоя, часто выявляемые при эссенциальной гипертензии, вызваны выраженной гиперактивностью симпатической системы, которая способствует развитию и прогрессированию опосредованного гипертензией повреждения органов, включая гипертрофию миокарда, эндотелиальную дисфункцию и нарушение растяжимости артерий [97]. Длительное повышение АД ассоциировано с развитием нейροкогнитивных расстройств в пожилом возрасте, включая сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера [98]. Ключевым патофизиологическим звеном является внутричерепной атеросклероз и заболевания мелких церебральных сосудов, приводящие к лакунарным инфарктам, что клинически проявляется прогрессирующим когнитивным дефицитом и повышает риск ишемического инсульта [99].

Помимо неврологических осложнений, гипертензия играет центральную роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек [100]. Гипертоническое поражение почек представляет собой прогрессирующее многофакторное заболевание, характеризующееся многократной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), хроническим воспалением, окислительным стрессом и иммунной дисрегуляцией. Клеточные стрессовые реакции в эпителиальных клетках почечных канальцев, подоцитах клубочков и эндотелиальных клетках сосудов усиливаются из-за нарушений биоэнергетики митохондрий, эпигенетических меток (например, микроРНК и метилирования ДНК) и неправильного взаимодействия между почечными и иммунными клетками [101]. Часто артериальная гипертензия выступает компонентом кардиоренального метаболического синдрома в комплексе с абдоминальным ожирением, дисгликемией и атерогенной дислипидемией, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию и ускоряет развитие сердечно-сосудистых осложнений [102].

Дополнительным фактором повреждения органов-мишеней, в частности почек, является часто сопутствующая гиперурикемия, которая через механизмы окислительного стресса и активацию РААС способствует эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов [103].

В недавних исследованиях SPRINT и ACCORD продемонстрировано, что более интенсивный контроль систолического АД (менее 120 мм рт. ст. у пациентов высокого риска без выраженных противопоказаний) приводит к снижению комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) примерно на четверть по сравнению со стандартным уровнем контроля [104]. У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, но без диабета, поддержание систолического артериального давления на уровне менее 120 мм рт. ст. по сравнению с уровнем менее 140 мм рт. ст. привело к снижению частоты фатальных и нефатальных серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [105]. Согласно данным метаанализа лонгитудинальных исследований, обнародованным в 2025 году, нерегулярное соблюдение предписанной гипотензивной схемы у лиц с повышенным артериальным давлением коррелирует с более высокими показателями летальности (как общей, так и обусловленной поражением сосудов и сердца). В сравнении с группой, ответственно относящейся к медикаментозной терапии, у первых риск смерти от всех причин возрастает в 1,3 раза и более, а риск фатального сердечно-сосудистого события — в 1,6 раза и более [106]. В метаанализе, посвящённом приверженности кардиоваскулярной терапии в целом, продемонстрировано, что высокая приверженность к приёму антигипертензивной терапии ассоциирована со снижением общей смертности на несколько десятков процентов по сравнению с группой низкой приверженности [107]. В обзорах, посвящённых ведению пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, подчёркивается, что именно недостаточная приверженность терапии является одной из главных причин сохранения высокого уровня сердечно-сосудистой смертности при наличии эффективных схем лечения, что делает улучшение

приверженности ключевой задачей клинической практики и системы здравоохранения [108].

В результате крупного популяционного исследования, проведенного на основе данных Национальной службы медицинского страхования Республики Корея с участием 2,6 миллиона человек и периодом наблюдения 11,7 года, опубликованного в 2025 году в *European Journal of Preventive Cardiology*, было установлено, что в сравнении с нормотензивными индивидами у лиц с фиксированным подъёмом давления скорректированная величина относительной угрозы сложного клинического исхода (включающего общий летальный исход, некроз миокарда и острую церебральную катастрофу) оценивается как 1,201 при 95% доверительном интервале 1,186–1,217. Для состояния предгипертензии этот же показатель снижается до 1,072 (95% ДИ: 1,059–1,084), причём максимальный вклад вносят ишемические нарушения мозгового кровообращения [109]. В анализе EPOCH-JAPAN (2025), где изучалась связь между степенями АГ и риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на основе данных 70 570 человек из 10 японских когорт, было выявлено, что в течение примерно 10-летнего периода наблюдения произошло 2304 случая смерти от ССЗ, причем риск смертности от ССЗ возрастал с повышением степени АД и эта связь была особенно выражена у пациентов в возрасте 40–64 лет [110].

Таким образом, АГ является гетерогенным мультисистемным заболеванием, лежащим в основе широкого спектра макрососудистых (атеросклероз, ИБС) и микрососудистых (поражение мозга, почек, сетчатки) осложнений. Крупные когортные исследования, проведенные в РФ и мире, обосновывают необходимость перехода от разрозненных лечебных мер к национальной системе профилактики, основанной на стратификации риска и активном скрининге в первичном звене здравоохранения.

1.4. Роль эндотоксинемии в развитии артериальной гипертензии

В настоящее время вопрос роли воспалительных процессов в развитии АГ как многофакторного сердечно-сосудистого заболевания все чаще обсуждается в мировом научном сообществе. Всё больше данных свидетельствует о том, что метаболическая эндотоксинемия, характеризующаяся повышенным уровнем циркулирующих ЛПС, играет важную роль в возникновении и прогрессировании АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. Воздействие бактериальных токсинов, в частности ЛПС, на эндотелий сосудов признается значимым фактором, способствующим дестабилизации АД. Данное влияние реализуется через развитие дисфункции эндотелия, что подтверждается как лабораторными, так и клиническими наблюдениями. В обзоре по роли микробиоты кишечника в гипертензии и атеросклерозе (Verhaar et al., 2020) показано, что пациенты с АГ имеют сниженное разнообразие микробиома, уменьшенную численность продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и повышенную долю грамотрицательных бактерий – источников ЛПС, что приводит к метаболической эндотоксинемии через нарушение барьерной функции кишечника [111]. Аналогично, согласно исследованию Louca и соавторов (2021), микробиота кишечника пациентов с АГ характеризуется значимыми структурными отличиями по сравнению с нормотензивными лицами. Анализ продемонстрировал статистически значимое снижение альфа-разнообразия, отражающего общее видовое богатство и равномерность микробного сообщества, а также значимые различия в структуре сообществ (бета-разнообразии) между сравниваемыми группами. Были идентифицированы два конкретных микробных таксона, ассоциированных с наличием гипертензии: относительная численность представителей рода *Ruminiclostridium* была достоверно снижена, в то время как количество бактерий, относящихся к *Erysipelotrichaceae*, напротив, оказалась повышенной. Эти данные указывают на то, что нарушение состава и снижение разнообразия кишечной микробиоты являются устойчивым признаком, сопутствующим артериальной гипертензии [112]. В работе по исследованию солевой гипертензии (Butler, 2025) продемонстрировано, что ЛПС активирует

эндотелий сосудов через TLR4-рецепторы, вызывая продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, что способствует вазоконстрикции и ремоделированию сосудов [113].

В исследовании по взаимосвязи микробиоты и гипертензии (Оуата и соавт., 2019) указано, что дисбиоз кишечника усиливает транслокацию ЛПС в кровь, активируя Toll-подобный рецептор 4 типа и сигнальные пути NF- κ B, что повышает системное воспаление и артериальную ригидность, напрямую коррелируя с повышением АД [114]. В исследовании Cui и соавт. (2024) демонстрируется, что у гипертоников с дисбиозом кишечника пролиферация грамотрицательных бактерий увеличивает концентрацию ЛПС, который связывается с ЛСБ и CD14 на моноцитах, запуская каскад TNF- α , IL-1 и IL-6, что усиливает инсулинорезистентность и симпатическую гиперактивность — ключевые механизмы АГ [115]. В исследовании Loffredo и соавт. (2022) установлено, что повышенный уровень ЛПС коррелирует с ростом скорости пульсовой волны на 20–30%, независимо от гликемии через эндотелиальное повреждение и окислительный стресс [116]. Экспериментальные данные модели DOCA-salt (Cai et al., 2020) демонстрируют, что блокада TNF- α , индуцированного ЛПС, снижает АД и сосудистое ремоделирование за счет нормализации eNOS и уменьшения макрофагальной инфильтрации [117].

Патогенетическая роль ЛПС реализуется через несколько ключевых механизмов. Во-первых, ЛПС вызывает системное воспаление, активируя клетки иммунной системы и приводя к массивному выбросу провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), что создает хронический провоспалительный фон, способствующий эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и ремоделированию сосудов [118]. Во-вторых, ЛПС непосредственно повреждает сосудистый эндотелий, что подтверждается данными экспериментальных моделей, где его введение приводило к развитию эндотелиальной дисфункции и циркуляторной гипоксии. Это повреждение нарушает регуляцию сосудистого тонуса и способствует повышению

периферического сопротивления. В ходе экспериментальных исследований убедительно продемонстрировано, что воздействие бактериального ЛПС инициирует каскад патофизиологических реакций. В частности, в работе Merk и соавт. (2024) показано, что ЛПС способен индуцировать преждевременное старение эндотелиальных клеток. Данный клеточный процесс является триггером повышения ригидности сосудистой стенки и патологического сосудистого ремоделирования, что, в свою очередь, рассматривается как ключевое звено этиопатогенеза артериальной гипертензии [119]. Окислительный стресс является ещё одним важным компонентом в цепи эндотоксинемия-гипертензия. Стимуляция ЛПС приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК) и азота в эндотелиальных клетках. Данный процесс ухудшает функцию эндотелия, усиливает воспаление и способствует развитию АГ [120]. Миелопероксидаза (МПО), экспрессируемая главным образом в нейтрофилах, является ключевым ферментом, участвующим в окислительном стрессе и воспалении [121]. Хотя МПО обладает бактерицидной способностью, её избыточное производство может привести к негативным последствиям из-за образования сильных окислителей, таких как хлорноватистая кислота (HOCl), что способствует хроническому воспалению, связанному с АГ. Важным звеном в развитии АГ является активация РААС. Хроническое системное воспаление и индуцированный эндотоксинемией оксидативный стресс способствуют ее дисрегуляции, что приводит к повышенной продукции ангиотензина II — ключевого эффекторного пептида системы, который опосредует ряд патологических процессов: вызывает стойкую вазоконстрикцию, стимулирует задержку натрия и жидкости, а также обладает прямым провоспалительным и профибротическим действием [122]. Таким образом, активация РААС, опосредованная воспалением, формирует порочный круг, потенцируя эндотелиальную дисфункцию и способствуя прогрессированию АГ.

Патогенное влияние эндотоксинемии на сердечно-сосудистую систему опосредуется не только прямым повреждающим действием на эндотелий, но и рядом взаимосвязанных условий, которые могут как провоцировать

проникновение ЛПС в кровоток, так и усугублять его негативные эффекты. К ключевым факторам, определяющим клиническую значимость эндотоксинемии в развитии АГ, относятся особенности питания, метаболический статус, состояние кишечной микробиоты, возраст, генетическая предрасположенность и наличие сопутствующих заболеваний. Социальные изменения, наряду с широким распространением современных методов ведения сельского хозяйства и пищевой промышленности, привели к значительному сдвигу в пищевых привычках за последнее столетие с увеличением распространения западной диеты, включающей в себя продукты с высоким содержанием насыщенных жиров, рафинированного сахара, соли, подсластителей и низким содержанием клетчатки, и характеризующейся переизбытком, частыми перекусами и длительным постпрандиальным состоянием. Так, например, в обзорном исследовании Severino и соавт. (2024) обсуждается влияние все шире распространяющейся западной диеты на состояние сердечно-сосудистой системы [123]. Такой тип питания может нарушить баланс кишечной микробиоты, увеличивая выработку и транспортировку (повышенную транслокацию) ЛПС в кровоток, что способствует метаболической эндотоксинемии. В ряде исследований было обнаружено, что западная диета снижает количество микроорганизмов, способствующих формированию кишечного барьера, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Bacteroidetes* spp., *Lactobacillus* spp. *Clostridiales* spp., которое напрямую коррелирует с экспрессией белков плотных контактов [124]. Ожирение, связанное с избыточным поступлением энергетических ресурсов, часто связанное с изменениями в микробиоме кишечника и его повышенной проницаемостью, способствует утечке ЛПС в кровоток [125], а жировая ткань у людей с ожирением выделяет провоспалительные цитокины, что еще больше усиливает воспалительный каскад [126]. С возрастом в микробиоте кишечника происходят естественные изменения, и барьерная функция кишечника может снижаться, что приводит к увеличению транслокации ЛПС [127].

Эндотоксинемия в настоящее время признана значимым фактором риска развития ранних изменений морфологии сосудистой стенки и развивающимися на этом фоне осложнениями. Так, в исследовании Wiedermann и соавт. (1999), где концентрация эндотоксина была определена у 516 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 79 лет, а конечной точкой было выявление раннего атеросклероза сонных артерий, оцененное с помощью высокоразрешающего ультразвукового дуплексного исследования, было выявлено, что у лиц с уровнем эндотоксина выше 50 пг/мл (90-й процентиль) риск развития атеросклероза был в три раза выше (отношение шансов 95% ДИ 2,9 [1,4-6,3]; $p < 0,01$). Повышение уровня эндотоксина было наиболее выражено у лиц с хроническими инфекциями, а также у курящих и бывших курильщиков. Данное исследование одно из первых продемонстрировало, что эндотоксинемия является значимым фактором риска раннего атерогенеза у лиц с хроническими или рецидивирующими бактериальными инфекциями [127]. Неоднократно исследователями в области эндотоксинемии и эндотоксин-связывающих систем была подтверждена роль липополисахарид-связывающего белка в развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В работе по системному воспалению при коморбидных заболеваниях (Pathogenesis, 2023) установлено, увеличение риска атеросклероза в 1,5–2 раза у пациентов с сочетанием гипертензии и аллергического ринита напрямую связано с ЛСБ. Белок взаимодействует с мембранным CD14 на гладкомышечных элементах артериальной стенки, что ведёт к разрастанию интимы и дальнейшему прогрессированию артериальной гипертензии [128].

Экспериментальные данные прямо свидетельствуют о способности ЛПС вызывать структурные изменения в сердце. В частности, внутрибрюшинное введение ЛПС в дозе 60 мг/кг приводило к развитию кардиомегалии у мышей в течение 24 часов [129]. В исследовании Nobaï и соавт. (2015) было показано, что воздействие ЛПС на работу сердца *in vitro* имеет два варианта: улучшение сократимости при низких концентрациях и ухудшение - при высоких концентрациях [130]. Авторы в своём исследовании проводили прямое перфузионное воздействие ЛПС, полученного из *Escherichia coli*, на желудочковые

кардиомиоциты крыс *in vitro* с помощью аппарата Лангендорфа. Результаты такого воздействия продемонстрировали дозо- и времязависимый эффект ЛПС на жизнеспособность кардиомиоцитов: после 3-часового низкодозового воздействия ЛПС (не более 5 мкг/мл) происходила активация гипертрофических сигналов в клетках, а апоптоз наблюдался в миоцитах, подвергшихся воздействию высокой дозы ЛПС (более 30 мкг/мл). В другом исследовании (2016) авторы определили, что ЛПС вызывал снижение фракции выброса левого желудочка мышей и их гибель [131]. Данный результат предполагает новую точку зрения, согласно которой ЛПС активирует в кардиомиоцитах гипертрофические сигналы ещё до апоптотических. В некоторых работах отмечено, что ЛПС может участвовать в сократительной дисфункции, наблюдаемой при хронической сердечной недостаточности [132].

В исследовании Lepper и соавт. (2011) было продемонстрировано, что концентрация ЛСБ в сыворотке крови была значительно повышена у 2298 пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с 661 человеком без коронарного атеросклероза (6,78 мкг/мл (5,46–8,84) vs 6,13 мкг/мл (5,05–7,74) соответственно; $p < 0,001$) [133]. Таким образом, циркуляция бактериальных эндотоксинов в кровотоке представляет собой системный фактор, вносящий вклад в повреждение сосудов и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, включая стойкое повышение АД.

1.5. Нарушения регуляции артериального давления и сосудистого тонуса у пациентов с сахарным диабетом – фокус на раннюю диагностику

АГ является одним из наиболее значимых факторов риска как сердечно-сосудистой, так и общей смертности при СД1. Распространенность АГ напрямую коррелирует с длительностью диабета и наличием диабетической нефропатии [134]. Повышенный риск развития патологий системы кровообращения наиболее выражен у лиц с диабетическим поражением почек, однако отмечается и у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при отсутствии нефропатии. Исследования

демонстрируют, что у лиц с СД1 наблюдается повышенная жесткость сосудистой стенки по сравнению со здоровыми лицами, причем эти изменения возникают на доклинической стадии, предшествуя манифестации как микро-, так и макрососудистых осложнений [135]. Приблизительно у 80% пациентов с СД1 диагностируется микроальбуминурия и нефропатия, что является ведущим фактором формирования стойкого повышения АД в данной популяции. Устойчивая к терапии АГ имеет большую распространенность среди больных СД1 по сравнению с пациентами, не страдающими диабетом, и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования почечного поражения.

Механизмы формирования стойкого повышения АД у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, наряду с доминирующим влиянием диабетической нефропатии, отличаются многофакторностью и находятся в тесной зависимости от качества метаболического контроля основного заболевания [136]. Если при диабете 2 типа ключевыми патогенетическими звеньями, связывающими инсулинорезистентность и гипертензию, выступают окислительный стресс, системное воспаление, аномальная секреция внеклеточных везикул и ассоциированных с ними микроРНК, а также дисбиоз кишечника и дисфункция почечного натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, то при диабете 1 типа основными детерминантами выступают диабетическое поражение почек, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, а также митохондриальная дисфункция. Митохондрии служат основным источником внутриклеточных активных форм кислорода, избыточное накопление которых вовлечено в патогенез нарушений углеводного обмена и гипертензии. Способность к генерации активных форм кислорода присуща практически всем типам сосудистых клеток, включая эндотелиоциты, гладкомышечные и адвентициальные клетки [137].

Избыточный оксидативный стресс способен индуцировать повреждение клеточных структур, приводя к митохондриальной дисфункции. Значимым дополнительным источником АФК в сосудистом русле при

инсулинорезистентности и гипертензии являются НАДФН-оксидазы. Течение диабета ассоциировано с повышенной активностью сосудистых НАДФН-оксидаз, что индуцирует избыточную продукцию активных форм кислорода. Это вызывает дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, синтезируемыми эндотелием, и в конечном итоге приводит к стойкому повышению сосудистого тонуса [138]. Избыток АФК угнетает синтез и ускоряет деградацию оксида азота, снижая его биодоступность, что способствует увеличению жесткости артериальной стенки и манифестации гипертензии. Таким образом, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс представляются значимыми патогенетическими звеньями в развитии гипертензии при диабете.

В контексте развития персонализированного подхода в медицине широкое распространение получила концепция фенотипирования пациентов. Классификация больных по фенотипам АД позволяет оптимизировать диагностическую и терапевтическую стратегию, определять алгоритм лечения и необходимые аспекты контроля. Комплексное обследование, сочетающее офисные измерения и суточное мониторирование АД, позволяет выделить у пациентов с диабетом 1 типа несколько фенотипов: истинную нормотензию, устойчивую гипертензию, гипертензию «белого халата» и маскированную гипертензию. В настоящее время целевые уровни АД для данной категории пациентов являются предметом дискуссий. Согласно позиции Европейской ассоциации по изучению диабета, целевым является уровень ниже 140/90 мм рт.ст., тогда как Американская диабетическая ассоциация рекомендует более строгий критерий — ниже 130/80 мм рт.ст. [139]. Суточное мониторирование АД рассматривается в качестве оптимального диагностического метода ввиду его высокой чувствительности и специфичности [140].

Данный метод позволяет получить ряд клинически значимых параметров, начиная с интегрального показателя — среднесуточного АД, отражающего совокупное влияние психосоциальных и средовых факторов. К ключевым расчетным индексам относятся вариабельность АД, величина утреннего подъема и степень его ночного снижения. Кроме того, методика дает возможность оценить

индекс времени гипертензии, косвенные показатели гемодинамики, такие как скорость пульсовой волны и индекс ригидности артерий [140].

Широкое внедрение неинвазивных амбулаторных систем регистрации давления позволило идентифицировать различные паттерны нарушения суточной вариабельности АД, включая аномальное ночное снижение или ночную гипертензию [141]. Традиционно выделяются два основных циркадных типа: «дипперы» (ночное снижение $\geq 10\%$ от дневных значений) и «нон-дипперы» (снижение $< 10\%$). В последнее время эта классификация была расширена до четырех категорий: диппер, овер-диппер (избыточное ночное снижение $> 20\%$), нон-диппер и найт-пикер (устойчивое ночное повышение) [142].

Несмотря на убедительные доказательства пользы достижения целевых значений АД для снижения риска диабетических осложнений, постоянный и стойкий контроль АД остается непростой клинической задачей. Так, по данным крупного финского регистра FinnDiane 60% пациентов с диабетом 1 типа не достигли целевого уровня АД ниже 130/85 мм рт. ст. [143]. В исследовании Кобалава Ж. Д. и соавт. артериальная гипертензия была выявлена у 44,5% пациентов с СД1, при этом среди всех фенотипов преобладали нарушения циркадного ритма по типу нон-диппер и найт-пикер (по 16,6%) [5]. Распространенность паттерна нон-диппер особенно высока в определенных группах, таких как пожилые пациенты и лица с хронической болезнью почек [144]. Согласно данному исследованию, среди детей и подростков с диабетом 1 типа данный паттерн для систолического давления встречался почти у половины обследованных.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что как недостаточное ночное снижение, так и ночное повышение АД ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней по сравнению с нормальным циркадным профилем [145]. При этом ночные показатели давления являются более мощным предиктором неблагоприятных исходов и более точным инструментом стратификации риска, чем дневные значения [146]. При диабете 1 типа паттерн нон-диппер

рассматривается как маркер диабетической автономной нейропатии и поражения почек, что подчеркивает важность его выявления с помощью суточного мониторинга [146]. Связь между нарушением ночного снижения давления и микроальбуминурией, а также автономной нейропатией, была продемонстрирована еще в 1990-х годах [147]. В дальнейших проспективных исследованиях было показано, что повышение систолического давления во время сна может предшествовать развитию микроальбуминурии [148].

Таким образом, для СД1 характерен широкий спектр нарушений суточного профиля артериального давления, которые могут служить предикторами будущих осложнений [149]. Эти нарушения отражают расхождения между офисными и амбулаторными измерениями, а также включают аномалии циркадной вариабельности и резистентность к терапии. Ограниченность разовых офисных измерений, не учитывающих изменения давления в условиях повседневной активности, может приводить к диагностическим ошибкам и неадекватному лечению, поскольку терапевтические усилия традиционно фокусируются на нормализации именно офисных показателей. Ранняя диагностика скрытой (маскированной) АГ у молодых пациентов с СД1 имеет доказанную важность, поскольку позволяет выявить субклинические факторы сердечно-сосудистого риска на ранних стадиях, предотвратить прогрессирование к устойчивой гипертензии и снизить риск долгосрочных осложнений [150]. Систематический обзор 136 исследований (n=28 612 детей 4–25 лет) показал, что маскированная АГ удваивает риск ГЛЖ и связана с субклиническими исходами, аналогичными устойчивой гипертензии, включая повышенный индекс массы миокарда ЛЖ и скорость пульсовой волны (СПВ). В популяции с СД1 такие изменения отражают раннюю кардиоваскулярную дисфункцию, где амбулаторный мониторинг АД выявляет нарушения, отсутствующие при офисных измерениях [151]. Американская академия педиатрии и Европейское общество гипертензии рекомендуют амбулаторное проведение СМАД всем детям с СД1 для выявления маскированной АГ даже при нормальном офисном давлении [151]. Раннее вмешательство (коррекция образа

жизни, контроль гликемии) предотвращает органические повреждения, снижая вероятность сердечно-сосудистых событий во взрослой жизни.

Таким образом, своевременное выявление нарушений уровня и вариабельности АД у пациентов с СД1 является критически важным компонентом превентивной медицины. Применение амбулаторного СМАД, рекомендованного ведущими профессиональными сообществами, позволяет диагностировать маскированные формы АГ, которые остаются невыявленными при стандартных офисных измерениях. Раннее начало превентивных мероприятий, включающих немедикаментозную коррекцию и оптимизацию гликемического контроля, направлено на предотвращение поражения органов-мишеней и формирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Реализация такого подхода способствует существенному снижению отдаленного кардиоваскулярного риска, обеспечивая более благоприятный прогноз по мере перехода пациентов во взрослую возрастную группу. Следовательно, интеграция регулярного амбулаторного мониторинга артериального давления в стандарты диспансерного наблюдения за пациентами с СД1 представляет собой стратегически важное направление для улучшения долгосрочных клинических исходов и снижения инвалидизации данной когорты пациентов в будущем.

Таким образом, проведенный анализ современных научных данных позволяет констатировать, что АГ и системная эндотоксинемия являются независимо изученными и значимыми факторами в патогенезе СД1 и его кардиоваскулярных осложнений. Роль АГ как ведущего модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 достаточно широко изучена. Установлена высокая распространенность нарушений суточного профиля АД (паттерны «нон-диппер», «найт-пикер»), ассоциированных с диабетической нефропатией, автономной нейропатией и повышенным риском поражения органов-мишеней. Актуальность ранней диагностики маскированных форм АГ у данной категории больных не вызывает сомнений.

Эндотоксинемия, в свою очередь, признана универсальным патогенетическим звеном, связывающим дисбиоз кишечника, системное

воспаление и развитие метаболических и сердечно-сосудистых расстройств. Доказано, что ЛПС грамотрицательных бактерий через активацию рецепторного комплекса TLR4/MD-2 инициирует каскад провоспалительных цитокинов, приводя к эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу и ремоделированию сосудов, что является основой для формирования и прогрессирования АГ. У пациентов с СД1, по данным исследований, уровень циркулирующего ЛПС значительно повышен, особенно на этапе манифестации заболевания, что указывает на его потенциальную триггерную роль в инициации аутоиммунного процесса. Несмотря на тот факт, что оба компонента — АГ и эндотоксинемия — интенсивно изучаются в контексте СД1 по отдельности, их патогенетическое взаимодействие и совокупное влияние на раннее ремоделирование сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов остаются малоисследованными. В частности, отсутствуют комплексные исследования, оценивающие взаимосвязь между маркерами эндотоксинемии (такими как уровень ЛПС, ЛСБ, ВРІ), активностью системного воспаления (провоспалительные цитокины) и ранними признаками кардиального ремоделирования (например, гипертрофия левого желудочка, изменения геометрии миокарда, диастолическая дисфункция) у больных СД1 с АГ. Не изучена также роль дисбаланса эндотоксин-связывающих систем в модуляции этого взаимодействия. Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке указанных взаимосвязей, что позволит выявить новые патогенетические механизмы раннего кардиоваскулярного ремоделирования при СД1 и обосновать целесообразность стратегий, направленных на коррекцию эндотоксинемии и снижение воспалительной нагрузки для улучшения долгосрочного прогноза у этой категории пациентов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Формирование исследуемой и контрольной групп

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включено 78 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко, а также 23 практически здоровых человека, по возрасту и полу сопоставимых с группой больных с СД1 (контрольная группа) (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

Критерии включения:

- Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- Возраст старше 18 лет;
- Верифицированный согласно клиническим рекомендациям сахарный диабет 1 типа.

Критерии не включения/исключения:

- Отказ от участия в исследовании на любом из его этапов;
- Возраст старше 60 лет;
- Наличие тяжелой соматической патологии (декомпенсированная СН, системные заболевания соединительной ткани, заместительная почечная терапия)
- Наличие беременности;
- Период лактации;
- Наличие онкологических заболеваний;
- Противоопухолевая терапия;
- Воспалительные заболевания в период обострения.

В исследование включались пациенты с диагнозом СД1, верифицированным согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 1 типа, 11 выпуск» (2023), одобренным Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения РФ. Все пациенты с СД1 были разделены на две группы: группа 1 – без верифицированной на момент включения АГ, группа 2 – с верифицированной АГ (таблица 2.1). Диагноз «артериальная гипертензия» выставлялся согласно критериям действующих на момент набора пациентов рекомендаций Российского кардиологического общества «артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г.

1-ю группу составили пациенты с СД1 без верифицированной на момент включения артериальной гипертензии – 45 человек, из которых 18 (40,0%) мужчин и 27 (60,0%) женщин. Медиана возраста в группе 1 составила 27,5 [20,0; 38,5] лет. 2-ю группу составили пациенты с СД1 и верифицированной АГ – 33 человека, из которых 15 (45,5%) мужчин и 18 (54,5%) женщин, с медианой возраста 48,0 [36,0; 57,0] лет. Контрольную группу составили 23 условно здоровых человека без нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистой патологии, сопоставимых по полу и возрасту.

Для углубленного анализа влияния антигипертензивной терапии на изучаемые параметры пациенты 2-й группы (с АГ) были разделены на две подгруппы: подгруппа 2А – пациенты с СД1 и АГ, получавшие постоянную антигипертензивную терапию (включая ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II) на амбулаторном этапе (на момент включения в исследование), и на подгруппу 2Б – пациенты с СД1 и впервые выявленной или ранее медикаментозно не контролируемой АГ, которым антигипертензивная терапия (иАПФ/БРА) была инициирована в условиях стационара в процессе настоящего обследования. Взятие периферической крови в исследуемой группе пациентов проводилось при поступлении в эндокринологическое отделение. Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики и приема пациентами исходной терапии. Пациентам группы 2А, принимавшим монотерапию ингибиторами РААС на момент поступления, а также пациентам с установленным диагнозом на этапе стационарного обследования, с учетом наличия у них высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска впоследствии была инициирована двойная/тройная антигипертензивная терапия согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г.

Таблица 2.1 – Характеристика основных клинических групп пациентов, включенных в исследование

Признаки		Единицы измерения	1 группа (n = 45)	2 группа (n = 33)	p
			1	2	
Пол	Муж.	абс. (%)	18 (40,0)	15 (45,5)	0,577
	Жен.	абс. (%)	27 (60,0)	18 (54,5)	
Возраст, годы		Me [Q1; Q3]	27,5 [20,0; 38,5]	48,0 [36,0; 57,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²		Me [Q1; Q3]	23,2 [20,3; 24,7]	25,5 [22,6; 34,1]	<0,001

Примечание – ИМТ – индекс массы тела.

Для оценки влияния избыточной массы тела и ожирения на состояние эндотоксин-связывающих систем все пациенты с СД1 (n=78) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были распределены на две подгруппы: подгруппа С – пациенты с нормальным ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$); подгруппа D – пациенты с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$), по такому же принципу пациенты с СД1 и сопутствующей АГ (n=33) в зависимости от ИМТ были разделены на две подгруппы: подгруппа E (пациенты с нормальным ИМТ, n=11) и подгруппа F (пациенты с повышенным ИМТ, n=22).

2.2. Клинико-anamнестический анализ

У всех пациентов, включенных в исследование, был собран подробный анамнез жизни и заболевания. Проводился физикальный осмотр с обязательным трехкратным измерением АД на обеих руках с последующей фиксацией значений на руке с более высокими показателями. Измерения осуществлялись аускультативным методом по Н.С. Короткову с использованием сертифицированного тонометра с манжетой соответствующего размера, в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха, с интервалом 1–2 минуты. Уровень АД определялся как среднее значение двух последних измерений. Степень, стадия артериальной гипертензии и уровень сердечно-сосудистого риска устанавливались в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых (2020 г.) [152].

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Для лабораторных исследований использовались образцы венозной крови, забираемые натощак в утренние часы.

2.2.2. Методика забора материала для исследования сыворотки крови

Забор периферической венозной крови (около 5 мл) у пациентов проводился при поступлении в эндокринологическое отделение стационара. Образцы крови центрифугировали при 1500 g в течение 10 минут для получения сыворотки, которую затем аликвотировали и хранили при -80°C до проведения анализа.

2.2.3. Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов. В лунки полистиролового планшета, предварительно сенсibilизированные моноклональными антителами к человеческому СРБ, вносили исследуемые образцы сыворотки и серию разведений калибровочного стандарта. После инкубации и отмывки от несвязавшихся компонентов вносили конъюгат антител к СРБ с пероксидазой хрена. Повторная инкубация и отмывка предшествовали внесению тетраметилбензидинового субстрата (ТМБ). Ферментативная реакция останавливалась добавлением стоп-раствора (серной кислоты). Оптическую плотность окрашенного продукта реакции измеряли на микропланшетном ридере при длине волны 450 нм с референсной фильтрацией 620–650 нм. Концентрацию вч-СРБ в образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по значениям стандартов, и выражали в мг/л.

2.2.4. Определение уровня бактериального липополисахарида

Уровень бактериального липополисахарида определялся методом иммуноферментного анализа с использованием набора ELISA производства Cloud-Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай). Аликвоты исследуемых образцов и серийных разведений рекомбинантного стандарта ЛПС вносили в лунки планшета, покрытые

специфичными моноклональными антителами к ЛПС. После инкубации и отмывки вносили биотинилированные детектирующие антитела к ЛПС, затем – конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. После каждого этапа инкубации проводили тщательную отмывку. Ферментативную реакцию инициировали добавлением ТМБ-субстрата, а через заданное время останавливали кислотой. Измерение оптической плотности проводили при 450 нм. Концентрацию ЛПС в образцах определяли по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартного эндотоксина кишечной палочки (*E. coli*), и выражали в нг/мл.

2.2.5. Определение уровня липополисахарид-связывающего белка

Концентрация липополисахарид-связывающего белка в образцах сыворотки крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов (Cloud-Clone corp., Китай). Метод основан на принципе «сэндвич»-иммуноанализа с использованием микропланшета, предварительно сенсibilизированного моноклональными антителами, специфичными к человеческому ЛСБ. В лунки планшета вносили по 100 мкл исследуемых образцов и серийных разведений калибровочного стандарта. После часовой инкубации при 37°C несвязавшиеся компоненты удаляли аспирацией. Далее вносили 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А (биотинилированное антитело) и повторно инкубировали в течение 1 часа при 37°C. Последующий этап отмывки состоял из аспирации жидкости и трехкратного промывания лунок 350 мкл промывочного буфера с использованием автоматического дозатора с последующей инкубацией в течение 1–2 минут. Остаточную влагу удаляли полным контактом планшета с абсорбирующей поверхностью. На следующем этапе для формирования сигнала вносили 100 мкл конъюгата (Реагент В — авидин, меченный пероксидазой хрена) и инкубировали 30 минут при 37°C. Процедура отмывки была повторена пять раз для полного удаления неспецифически связавшегося конъюгата. Затем в лунки добавляли 90 мкл хромогенного субстрата (тетраметилбензидин) с последующей 20-минутной инкубацией при 37°C, в ходе которой происходило ферментативное окрашивание

раствора в синий цвет. Ферментативную реакцию останавливали добавлением 50 мкл стоп-раствора (серная кислота), что приводило к смене окраски на желтую. После легкого встряхивания планшета и удаления конденсата немедленно проводили спектрофотометрическое измерение оптической плотности при длине волны 450 нм с допуском ± 10 нм. Интенсивность развившейся окраски, пропорциональная концентрации ЛСБ в лунке, возникала только в результате специфического связывания целевого антигена между иммобилизованными на планшете антителами и биотинилированными детекторными антителами с последующим присоединением фермент-авидинового конъюгата. Концентрацию ЛСБ в исследуемых образцах рассчитывали путем интерполяции полученных значений ОП на калибровочную кривую, построенную по серии стандартов с известной концентрацией. Результаты выражали в мкг/мл.

2.2.6. Определение уровня бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI)

Концентрация бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI) в сыворотке крови определялась методом «сэндвич»-иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческого набора реагентов. Аликвоты исследуемых образцов и серийных разведений стандарта вносили в лунки планшета, сенсibilизированные моноклональными антителами, специфичными к человеческому BPI. После инкубации и отмывки вносили биотинилированные детектирующие антитела, затем – конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. После каждого этапа инкубации проводили тщательную отмывку. Ферментативную реакцию инициировали добавлением ТМБ-субстрата и останавливали кислотой. Оптическую плотность измеряли при 450 нм. Концентрацию BPI в образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по стандартам. Результаты выражали в пг/мл.

2.3. Инструментальные методы исследования

2.3.1. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Исследование проводилось с использованием комбинированного суточного носимого регистрирующего монитора электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) МЭКГ-ДП-НС-01м «ДМС передовые технологии», Россия, с осциллометрическим методом измерения. Манжета соответствующего размера накладывалась на плечо нерабочей руки. Мониторинг осуществлялся в амбулаторных условиях в течение 24 часов. Измерения проводились с дневным интервалом 15–20 минут и ночным интервалом 30 минут. Регистрировались и анализировались следующие параметры: среднесуточное, среднедневное и средненочное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление; максимальные и минимальные значения САД и ДАД за период мониторинга; суточный индекс (степень ночного снижения АД) для САД и ДАД; вариабельность АД; частота и величина утреннего подъема АД; время восстановления и индекс времени гипертензии. На основании суточного индекса пациенты классифицировались на профили изменения АД: дипперов, нон-дипперов, овер-дипперов и найт-пикеров. Помимо перечисленных показателей, на основе встроенного алгоритма анализа формы пульсовой волны осциллометрического сигнала прибор автоматически рассчитывал параметры артериальной жесткости и системной гемодинамики: скорость пульсовой волны, индекс ригидности артерий, индекс отражения, индекс аугментации, общее периферическое сосудистое сопротивление и динамическую вязкость крови.

2.3.2. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса Samsung Medison HS50 стандартным трансторакальным доступом в положении пациента на левом боку, в соответствии

с методическими рекомендациями по выполнению трансторакальной эхокардиографии и количественной оценке структуры и функции камер сердца (РКО, 2024), адаптированными под рекомендации Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии [153]. Для проведения исследования использовался датчик частотой 1,5–3,5 МГц. Протокол исследования включал получение и анализ следующих параметров:

- Морфометрические параметры: диаметр корня аорты и восходящего отдела аорты, конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗС) в диастолу. Рассчитывались индекс относительной толщины стенок (ОТС), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле ASE и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Оценивались размеры левого предсердия (ЛП) и его индекс (ИОЛП), а также размеры правого желудочка (ПЖ);
- Систолическая функция: фракция выброса (ФВ) ЛЖ, определяемая по методу Симпсона (бипланарно);
- Диастолическая функция: оценка трансмитрального диастолического потока (пиковые скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение Е/А), тканевая доплерография митрального кольца латерально и медиально (пиковые скорости e' , a' , s'), расчет отношения E/e' . На основе комплексной оценки определялся тип диастолической дисфункции ЛЖ.

2.3.3. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (общих, внутренних и наружных сонных, позвоночных артерий) проводилось на ультразвуковой системе Samsung HS50 с использованием линейного датчика частотой 5–12 МГц в режимах В-сканирования, цветного доплеровского картирования и спектральной доплерометрии. Оценивались следующие параметры:

- Толщина комплекса интима-медиа (КИМ): измерялась в дистальном сегменте общей сонной артерии на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации с задней стенки в конце диастолы, в В-режиме;
- Наличие, локализация и характеристика атеросклеротических бляшек (АСБ);
- Степень стенозирования просвета артерии: определялась по данным спектрального анализа (пиковая систолическая скорость) и морфометрически в режиме ЦДК и В-режиме, в соответствии с ультразвуковыми критериями гемодинамической значимости.

2.4. Статистические методы обработки полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 27.0. Характер распределения количественных переменных проверялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку большинство показателей не подчинялись закону нормального распределения ($p < 0,10$ по критерию Шапиро–Уилка), для их описания использовалась медиана (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения более чем двух независимых групп применялся критерий Краскелла–Уоллиса. Объём выборки пациентов с СД1 ($n=78$) рассчитан априори с использованием программы G*Power 3.1 для основных статистических методов исследования – ROC-анализа и межгруппового сравнения (U-критерий Манна–Уитни). Принимались следующие параметры: ожидаемый средний размер эффекта (Cohen's $d = 0,5$ для межгрупповых различий; $AUC = 0,7$ для ROC-анализа), уровень значимости $\alpha = 0,05$, статистическая мощность $(1-\beta) = 0,80$. Расчёт показал минимально необходимый объём выборки 61 пациент (27 и 34 человека в группах соответственно). Фактически включённые в исследование 78 пациентов (35 и 43 человека) превышают требуемый минимум. Post-hoc анализ мощности, выполненный для фактического объёма выборки ($n=78$), показал, что при

сравнении групп (45 и 33) и среднем размере эффекта ($d=0,5$) достигнутая статистическая мощность составляет 81% ($\alpha=0,05$). Для ROC-анализа с $AUC=0,7$ мощность достигает 84%, что подтверждает достаточность выборки для проверки основных гипотез. Сравнение качественных признаков, представленных в виде частот и процентов, проводилось с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса на непрерывность; в случае малых ожидаемых частот (менее 5) применялся точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p<0,05$. Для оценки взаимосвязей между количественными показателями рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Сила корреляционной связи интерпретировалась следующим образом: $r_s < 0,3$ – слабая, $0,3 \leq r_s < 0,7$ – умеренная, $r_s \geq 0,7$ – сильная. Графическое представление данных и регрессионных моделей осуществлялось в соответствующих модулях программы.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных

Проведен анализ клинико-анамнестических данных 78 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включенных в исследование (таблица 3.1). В соответствии с наличием верифицированной артериальной гипертензии (АГ) на момент включения все пациенты были разделены на две группы. Контрольную группу составили 23 здоровых человека. Группа 1 (пациенты с СД1 без АГ) включала 45 человек: 18 (40,0%) мужчин и 27 (60,0%) женщин. Медиана возраста в данной группе составила 27,5 [20,0; 38,5] лет. Группа 2 (пациенты с СД1 и АГ) состояла из 33 человек: 15 (45,5%) мужчин и 18 (54,5%) женщин, медиана возраста – 48,0 [36,0; 57,0] лет. Пациенты с СД1 и АГ были достоверно старше пациентов без АГ ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по полу и распространенности курения между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ сопутствующей патологии выявил, что в группе с АГ значимо чаще встречались ишемическая болезнь сердца (42,4% против 0% в группе без АГ, $p < 0,001$) и метаболическая болезнь печени (60,0% против 8,9%, $p < 0,001$). Частота гипотиреоза и острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе не различалась между группами (таблица 3.1).

Данные физикального осмотра (табл. 3.2) подтвердили ожидаемые различия: пациенты группы 2 имели достоверно более высокие медианные значения индекса массы тела (ИМТ) (25,5 [22,6; 34,1] кг/м² против 23,2 [20,3; 24,7] кг/м², $p = 0,001$), систолического АД (140,0 [120,0; 150,0] мм рт. ст. против 120,0 [110,0; 120,0] мм рт. ст., $p < 0,001$) и диастолического АД (80,0 [70,0; 90,0] мм рт. ст. против 70,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст., $p < 0,001$).

Таблица 3.1 – Анамнестические данные обследованных больных

Признаки		Единицы измерения	Группа 1 (n = 45)	Группа 2 (n = 33)	p
			1	2	
Пол	Муж	абс. (%)	18 (40,0)	15 (45,5)	0,577
	Жен	абс. (%)	27 (60,0)	18 (54,5)	
Возраст, годы		Me [Q1; Q3]	27,5 [20,0; 38,5]	48,0 [36,0; 57,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²		Me [Q1; Q3]	23,2 [20,3; 24,7]	25,5 [22,6; 34,1]	<0,001
Курение		абс. (%)	19 (42,0)	13 (39,4)	1,000
ИБС		абс. (%)	0 (0,0)	14 (42,4)	<0,001
ОНМК		абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Гипотиреоз		абс. (%)	5 (11,1)	4 (12,1)	0,694
МАЗБП		абс. (%)	4 (8,9)	18 (60,0)	<0,001

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Таблица 3.2 – Данные физикального осмотра обследованных больных

Показатель	Группа 1 (n=40) Me [Q1; Q3] или M±m ¹	Группа 2 (n=30) Me [Q1; Q3] или M±m ¹	Значимость различий, p
ИМТ, кг/м ²	23,2 [20,3; 24,7]	25,5 [22,6; 34,1]	0,001
ЧСС, уд/минуту	78 [72; 86]	80,0 [74; 86]	0,365
САД, мм рт. ст.	120,0 [110,0; 120,0]	140,0 [120,0; 150,0]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	70,0 [70,0; 80,0]	80,0 [70,0; 90,0]	<0,001

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Структура жалоб при поступлении в стационар была сходной в обеих группах (табл. 3.1). Практически все пациенты предъявляли жалобы на жажду, сухость во рту, слабость и утомляемость (100% в обеих группах). Высокой была

также частота жалоб на полиурию, боли и онемение в ногах, судороги, при этом достоверных различий между группами не наблюдалось ($p>0,05$).

Таблица 3.3 – Жалобы пациентов при поступлении в стационар, абсолютное число (%)

Жалобы	1 группа (n=45)	2 группа (n=33)	p
Жажда	45 (100,0)	33 (100,0)	1,000
Сухость во рту	45 (100,0)	33 (100,0)	1,000
Полиурия	43 (95,6)	29 (87,9)	1,000
Боли в ногах	43 (95,6)	30 (90,9)	1,000
Онемение ног	41 (91,1)	30 (90,9)	0,694
Судороги	40 (88,9)	28 (84,8)	0,717
Слабость	45 (100,0)	33 (100,0)	1,000
Утомляемость	45 (100,0)	33 (100,0)	1,000

Анализ течения СД1 и его осложнений (табл. 3.4) показал, что медианный стаж заболевания был сопоставим в группах (14,0 лет, $p=0,274$). Частота диабетической нефропатии, ретинопатии, ангиопатии и полинейропатии статистически не различалась ($p>0,05$). Однако, нарушения зрения, в частности гиперметропия и катаракта, достоверно чаще встречались в группе с АГ (80,0% против 45,0%, $p<0,001$).

Таблица 3.4 – Течение заболевания и частота встречаемости осложнений у пациентов с СД1

Жалобы	1 группа (n=45)	2 группа (n=33)	Значимость различий
Стаж заболевания, лет	14,0 [9,0; 18,5]	14,0 [12,0; 23,0]	0,274
Диабетическая нефропатия	41 (90,0)	33 (100,0)	0,130
Диабетическая ретинопатия	38 (85,0)	24 (73,3)	0,245
Диабетическая ангиопатия	29 (65,0)	26 (80,0)	0,193

Продолжение таблицы 3.4

Диабетическая полинейропатия	41 (90,0)	33 (100,0)	0,130
Нарушения зрения	20 (45,0)	26 (80,0)	<0,001
- Миопия	14 (30,0)	4 (13,3)	
- Гиперметропия	6 (15,0)	14 (46,7)	0,004
- Катаракта	0 (0,0)	6 (20,0)	
Альбуминурия по KDIGO	36 (90,0)	30 (100,0)	<0,001
- A1	20 (50,0)	4 (13,3)	0,001
- A2	14 (35,0)	18 (53,3)	
- A3	2 (5,0)	11 (33,3)	0,002
Целевой уровень HbA1C, %	6,5 [6,5; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	<0,001
Фактический уровень, HbA1C, %	8,7 [8,1; 9,9]	8,72 [7,8; 9,9]	0,722
Разница HbA1C, %	2,2 [1,35; 3,15]	1,72 [0,8; 2,9]	0,154

Как следует из данных таблицы, в группе пациентов с АГ также был выше целевой уровень HbA1c (7,0% против 6,5%, $p<0,001$) и чаще выявлялась альбуминурия категорий A2 и A3 по классификации KDIGO ($p<0,05$). Фактический уровень HbA1c и его отклонение от целевого значения значимо не различались.

3.2. Терапия больных сахарным диабетом 1 типа на амбулаторном и стационарном этапе лечения

Анализ получаемой пациентами терапии (табл. 3.5) закономерно выявил, что в группе 1 (без АГ) антигипертензивные препараты не применялись. В группе 2 (с АГ) наиболее часто назначаемыми классами препаратов были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – 33,3% пациентов и бета-адреноблокаторы (ББ) – 20,0%. Значительно реже применялись блокаторы

рецепторов ангиотензина II (БРА) (6,7%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (13,3%) и диуретики (20,0%).

Таблица 3.5 – Терапия больных сахарным диабетом 1 типа на амбулаторном и стационарном этапе лечения

Группа препаратов	1 группа – без АГ (n=45)	2 группа – с АГ (n=33)	Значимость различий, p
иАПФ абс. (%)	0 (0,0)	11 (33,3)	<0,001
БРА абс. (%)	0 (0,0)	2 (6,7)	0,180
ББ абс. (%)	0 (0,0)	7 (20,0)	0,005
БКК абс. (%)	0 (0,0)	4 (13,3)	0,03
Диуретики абс. (%)	0 (0,0)	7 (20,0)	0,005

Примечания: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

3.3. Лабораторные показатели, выявляемые у обследованных больных

Показатели общего анализа крови (табл. 3.6) у пациентов с СД1 (группы 1 и 2) и контрольной группы в основном были сопоставимы. Единственным параметром, продемонстрировавшим статистически значимое различие, было количество тромбоцитов: в группе 2 их уровень был ниже (204,0 [180,0; 298,0] *10⁹/л), чем в группе 1 (276,0 [220,5; 361,0] *10⁹/л) и контрольной группе (245 [210; 280] *10⁹/л), p=0,005.

Таблица 3.6 – Лабораторные показатели общего анализа крови, выявляемые у обследованных больных

Показатель	Группа 1(n=45)	Группа 2 (n=33)	Контрольная группа (n=23)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	1	2	3	
Гемоглобин, г/л	136,5 [121,5; 152,5]	137,0 [123,0; 155,0]	140,0 [135,0; 145,0]	0,868

Продолжение таблицы 3.6

Эритроциты, 10 ¹² /л	4,65 [4,23; 5,02]	4,4 [4,02; 5,09]	4,6 [4,3; 4,9]	0,285
Цветовой показатель	0,91 [0,86; 0,94]	0,91 [0,9; 0,97]	0,90 [0,88; 0,92]	0,232
Гематокрит, %	38,0 [34,0; 43,0]	37,0 [34,0; 42,0]	42,0 [40,0; 44,0]	0,905
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	276,0 [220,5; 361,0]	204,0 [180,0; 298,0]	245 [210; 280]	0,005 p ₁₋₂ =0,002
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,85 [6,0; 7,55]	6,9 [5,7; 8,6]	6,2 [5,5; 7,1]	0,721

Биохимический анализ крови (табл. 3.7) выявил ряд значимых различий. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) была выше в группе пациентов с СД1 и АГ по сравнению с группой без АГ и контролем ($p<0,01$). Липидный спектр у пациентов с АГ характеризовался достоверно более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (1,2 [0,94; 1,37] ммоль/л против 1,62 [1,34; 1,73] ммоль/л в группе без АГ и 1,52 [1,35; 1,70] ммоль/л в группе контроля, $p<0,001$) и более высоким уровнем триглицеридов (1,4 [1,1; 2,4] ммоль/л против 0,92 [0,66; 1,56] ммоль/л в группе без АГ, $p=0,002$). Различия концентрации ЛПНП были статистически незначимыми ($p=0,161$), однако, уровень ЛПНП значительно превышал рекомендованный для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Таблица 3.7 – Показатели биохимического анализа крови обследованных больных

Показатель	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Контрольная группа (n=23)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	1	2	3	
АЛТ, Ед/л	16,6 [11,6; 25,7]	30,7 [13,3; 49,8]	22 [18; 28]	0,004 p ₁₋₂ =0,004

Продолжение таблицы 3.7

АСТ, Ед/л	19,2 [15,56; 24,2]	24,8 [19,2; 44,7]	24 [20,2; 29]	0,005 p ₁₋₂ =0,048
Общий белок, г/л	71,0 [67,5; 73,5]	69,7 [67,1; 74,0]	73 [70; 76]	0,651
Общий билирубин, мкмоль/л	11,0 [8,45; 15,0]	9,9 [7,6; 11,3]	12,5 [9,8; 15,3]	0,180
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,3 [2,65; 4,5]	3,5 [2,9; 4,3]	3,2 [2,5; 4,0]	0,794
Общий холестерин, ммоль/л	5,15 [4,5; 6,0]	5,4 [4,9; 6,7]	4,8 [4,3; 5,3]	0,264
ЛПВП, ммоль/л	1,62 [1,34; 1,73]	1,2 [0,94; 1,37]	1,52 [1,35; 1,70]	<0,001 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₂ =0,012
ЛПНП, ммоль/л	2,83 [2,29; 3,2]	2,93 [2,54; 3,75]	2,71 [2,3; 3,1]	0,161
Триглицериды, ммоль/л	0,92 [0,66; 1,56]	1,4 [1,1; 2,4]	1,05 [0,80; 1,30]	0,004 p ₁₋₂ =0,002
Калий, ммоль/л	4,56 [4,28; 4,76]	4,29 [3,97; 4,91]	4,3 [4,1; 4,5]	0,101
Натрий, ммоль/л	136,9 [135,0; 139,5]	136,8 [135,0; 140,0]	139 [137; 141]	0,775
Хлор, ммоль/л	103,9 [100,25; 104,85]	102,0 [99,8; 105,0]	102 [100; 104]	0,366
Мочевина	5,2 [3,73; 5,8]	7,3 [4,47; 12,0]	5,5 [4,5; 6,5]	0,003 p ₂₋₃ =0,02 p ₁₋₂ =0,018
Креатинин	87,8 [76,5; 105,0]	91,1 [79,0; 106,0]	78 [70; 85]	0,032 p ₂₋₃ =0,048
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	85,0 [77,5; 113,0]	66,0 [57,0; 85,0]	95 [88; 102]	<0,001 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₂ =0,012
Альбуминурия, мг/сут	32,6 [14,4; 41,3]	58,3 [51,4; 385,8]	12 [8; 16]	<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,002

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Как следует из таблицы 3.7, показатели функции почек между группами также различались. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была значительно ниже в группе с АГ (66,0 [57,0; 85,0] мл/мин/1,73м²) по сравнению с группой без АГ (85,0 [77,5; 113,0] мл/мин/1,73м²) и контролем (95 [88; 102] мл/мин/1,73 м²), $p < 0,001$. Уровень альбуминурии, напротив, был существенно выше в группе с АГ (58,3 [51,4; 385,8] мг/сут) относительно больных без АГ и группы контроля ($p < 0,001$) (таб. 3.7).

3.4. Взаимосвязь между изучаемыми клиническими и лабораторными показателями

Корреляционный анализ (табл. 3.8) выявил значимые взаимосвязи между длительностью СД1 и показателями функции почек. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между стажем заболевания и СКФ ($r_s = -0,468$, $p < 0,001$), а также слабая положительная корреляция с уровнем альбуминурии ($r_s = 0,289$, $p = 0,015$). Корреляции между длительностью СД1 и уровнем HbA1c выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.8 – Анализ корреляционных взаимосвязей между длительностью СД1 и некоторыми лабораторными показателями

Показатели		Коэффициент корреляции Спирмена, r	p
Длительность СД1 (лет)	HbA1c, %	-0,119	0,327
Длительность СД1 (лет)	СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,468	<0,001
Длительность СД1 (лет)	Альбуминурия, мг/сут	0,289	0,015

Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Для оценки роли длительности СД1 в прогнозировании развития микроангиопатий был проведен ROC-анализ (рис. 3.4, табл. 3.9), который продемонстрировал высокую диагностическую ценность стажа заболевания: площадь под ROC-кривой (AUC) для диагностики диабетической полинейропатии составила 1,000 ($p=0,001$), для диабетической ангиопатии – 0,828 ($p=0,001$), для диабетической нефропатии – 0,871 ($p=0,013$).

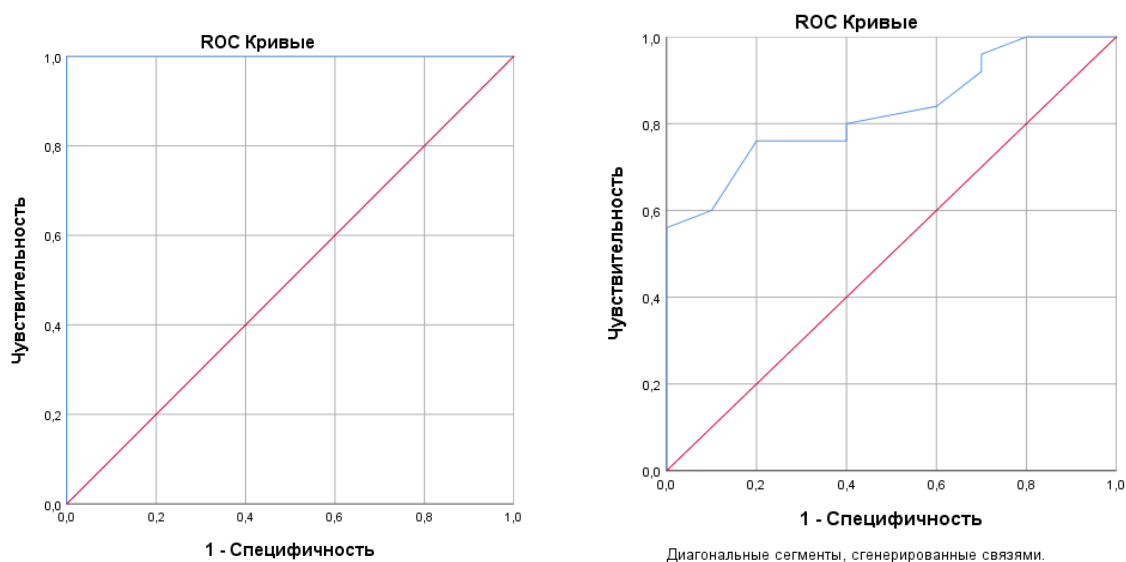


Рис. 3.4 – ROC-кривые анализа эффективности модели прогнозирования риска развития диабетической полинейропатии (а) и диабетической ангиопатии (б) в зависимости от длительности СД1

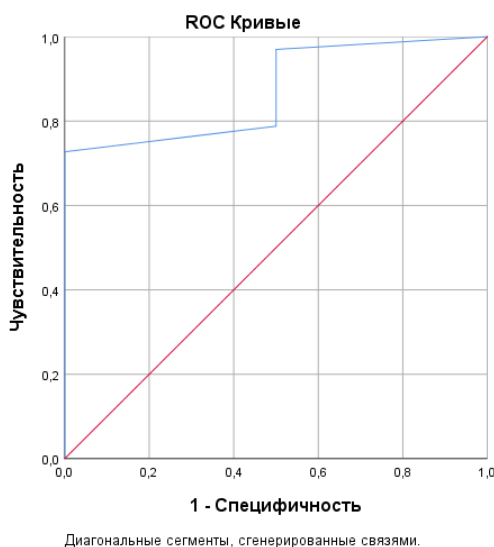


Рис. 3.5 – ROC-кривые анализа эффективности модели прогнозирования риска развития диабетической нефропатии в зависимости от длительности СД1

Таблица 3.9 – Результаты ROC-анализа

Показатели		AUC	p	95% ДИ	Cut-off point	Чувствительность и специфичность
Длительность СД1 (лет)	Наличие диабетической нефропатии	0,871 ±0,065	0,013	0,744- 0,999	10,5	72,7 и 100,0
Длительность СД1 (лет)	Наличие диабетической ангиопатии	0,828 ±0,048	0,001	0,734- 0,922	13,5	76,0 и 80,0
Длительность СД1 (лет)	Наличие диабетической полинейропатии	1,000 ±0,00	0,001	1,000- 1,000	5,0	93,9 и 100,0

Из данных таблицы следует, что пороговые значения длительности заболевания, ассоциированные с развитием осложнений, составили 5,0 лет для полинейропатии, 10,5 лет для нефропатии и 13,5 лет для ангиопатии.

Дополнительно был выполнен сравнительный анализ биохимических показателей в подгруппах пациентов с АГ в зависимости от приема терапии иАПФ/БРА (табл. 3.10). На момент взятия крови 13 пациентов с верифицированной АГ либо АГ, диагностированной в процессе обследования, принимавшие гипотензивную терапию иАПФ/БРА, были объединены в группу 2А, а 18 пациентов с известной при поступлении либо впервые выявленной за время госпитализации АГ, по каким-либо причинам не принимавшие указанную терапию, были объединены в группу 2Б. 2 пациента с АГ, принимавшие терапию БКК и/или диуретиками, не были включены в анализ по причине малой выборки. У пациентов, получавших антигипертензивную терапию, отмечена более высокая активность АСТ ($p=0,028$), уровень прямого билирубина ($p=0,022$), калия ($p=0,043$) и натрия ($p=0,043$) по сравнению с пациентами с АГ, не получавшими иАПФ/БРА. Данные различия требуют дальнейшего изучения на расширенной выборке. Остальные параметры биохимического анализа крови не продемонстрировали значимых различий между группами.

Таблица 3.10 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с АГ в зависимости от факта приема антигипертензивной терапии

Показатель	СД1 + АГ + иАПФ/БРА (n=13)	СД1 + АГ - иАПФ/БРА (n=18)	Контрольная группа (n=23)	Значимость различий, p (p _{2А-2Б})
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	2А	2Б	3	
АЛТ, Ед/л	31,2 [20,2; 49,8]	30,7 [13,1; 37,6]	22,0 [18,0; 28,0]	p = 0,054
АСТ, Ед/л	34,6 [24,8; 44,7]	19,3 [17,0; 37,9]	24,5 [20,2; 29,0]	0,038 p _{2А-2Б} =0,04
Общий белок, г/л	70,9 [68,0; 74,0]	68,0 [67,1; 72,5]	73 [70; 76]	0,368
Общий билирубин, мкмоль/л	10,5 [10,0; 13,4]	8,5 [7,3; 11,3]	12,5 [9,8; 15,3]	0,08
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,9 [3,5; 4,3]	3,1 [2,5; 3,9]	3,2 [2,5; 4,0]	0,032 p _{2А-3} =0,048 p _{2А-2Б} =0,04
Общий холестерин, ммоль/л	5,65 [5,07; 6,7]	5,3 [4,9; 5,4]	4,8 [4,3; 5,3]	0,185
ЛПВП, ммоль/л	1,03 [0,9; 1,31]	1,32 [1,2; 1,37]	1,52 [1,35; 1,70]	0,012 p _{2А-3} =0,006
ЛПНП, ммоль/л	3,42 [2,79; 4,27]	2,77 [2,54; 3,44]	2,71 [2,3; 3,1]	0,095
Триглицериды, ммоль/л	1,82 [1,26; 2,4]	1,4 [1,1; 2,0]	1,05 [0,80; 1,30]	0,036 p _{2А-3} =0,018
Калий, ммоль/л	4,08 [3,86; 5,37]	4,35 [4,09; 5,23]	4,3 [4,1; 4,5]	0,056
Натрий, ммоль/л	139,9 [135,0; 141,3]	135,3 [135,0; 137,0]	139 [137; 141]	0,064
Хлор, ммоль/л	104,2 [102,0; 105,0]	100,1 [99,8; 103,2]	102 [100; 104]	0,095
Мочевина, ммоль/л	6,83 [4,9; 8,2]	7,3 [4,47; 8,2]	5,5 [4,5; 6,5]	0,026 p _{2А-3} =0,002 p _{2Б-3} =0,001 p _{2А-2Б} =0,04

Продолжение таблицы 3.10

Креатинин, мкмоль/л	98,6 [82,9; 115,0]	84,0 [79,0; 102,0]	78 [70; 85]	0,012 $p_{2A-3}=0,001$ $p_{2B-3}=0,001$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин 1,73 м ²	70,0 [57,0; 85,0]	64,0 [62,0; 80,0]	95 [88; 102]	0,026 $p_{2A-3}=0,002$ $p_{2B-3}=0,001$ $p_{2A-2B}=0,046$
Альбуминурия, мг/сут	66,8 [51,4; 88,4]	58,3 [52,9; 385,8]	12 [8; 16]	0,002 $p_{2A-3}=0,001$ $p_{2B-3}=0,002$

Примечание: СД1 – сахарный диабет 1 типа, АГ – артериальная гипертензия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таким образом, проведенный клинико-лабораторный анализ позволил выявить существенные различия между группами пациентов с СД1 в зависимости от наличия АГ. Полученные данные формируют комплексную характеристику когорты и обосновывают необходимость дальнейшего углубленного изучения взаимосвязей выявленных клинико-лабораторных нарушений с состоянием систем, регулирующих эндотоксинемию и системное воспаление.

ГЛАВА 4

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

4.1. Липополисахарид-связывающий белок у больных с сахарным диабетом 1 типа

Согласно актуальным данным, гипергликемия у больных сахарным диабетом 1 типа ассоциирована с нарушением кишечной проницаемости, что, в свою очередь, индуцирует субклиническую эндотоксинемию и сопровождается увеличением концентрации липополисахарид-связывающего белка в системном кровотоке [154]. Это усиливает хроническое воспаление и способствует развитию сосудистых осложнений. Исследования роли ЛСБ в патогенезе различных осложнений СД1 приобретают растущую актуальность в современной научной среде в связи с пониманием более тонких механизмов вклада эндотоксинемии в развитие хронического воспаления и многогранных проявлений заболеваний, ассоциированных с воспалением. Современные данные подчеркивают дисбаланс компонентов липополисахарид-связывающих систем, в частности, ЛСБ, как маркера субклинической транслокации ЛПС из кишечника, усугубляющего деструкцию β -клеток и эндотелиальную дисфункцию [155]. Согласно исследованию В.А. Белоглазова и соавт. (2024), уровень ЛСБ у пациентов с СД1 в 3–5 раз выше контроля (45,7 (43,7–65,5) мкг/мл против 11,8 (3,3–17,8) мкг/мл, $p < 0,001$), что отражает нарушение барьерной функции кишечника на фоне гипергликемии и дисбиоза [156]. Как видно из таблицы 4.1, уровень ЛСБ в плазме крови был достоверно повышен у всех пациентов с СД1 по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Медианная концентрация ЛСБ в контрольной группе составила 1,05 [0,33; 1,78] мкг/мл. В группе пациентов с СД1 без АГ (группа 1) данный показатель был существенно выше – 9,27 [6,09; 11,1] мкг/мл ($p_{1-3} < 0,001$). У пациентов с СД1 и сопутствующей АГ (группа 2) уровень ЛСБ также был повышен

относительно контроля – 8,2 [6,45; 10,4] мкг/мл ($p_{2-3}<0,001$), однако несколько ниже, чем в группе без АГ. Разница в уровне ЛСБ между группами пациентов с СД1 (1 и 2) также была статистической значимой ($p=0,01$).

Таблица 4.1 – Липополисахарид-связывающий белок у больных с СД1

Параметр	Все пациенты с СД1	Контрольная группа (n=23)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	0	3	
ЛСБ, мкг/мл	8,29 [6,14; 11,1]	1,05 [0,33; 1,78]	$p_{0-3}<0,001$

Примечание: ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок.

Таблица 4.2 – Липополисахарид-связывающий белок у больных с СД1 в зависимости от наличия АГ

Параметр	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Контрольная группа (n=23)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	1	2	3	
ЛСБ, мкг/мл	9,27 [6,09; 11,1]	8,2 [6,45; 10,4]	1,05 [0,33; 1,78]	$0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,01$

Примечание: ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок.

Таким образом, выявлено значимое повышение концентрации ЛСБ у пациентов с СД1, что свидетельствует об активации эндотоксин-связывающих систем, причем наиболее высокие показатели зафиксированы у пациентов без сопутствующей АГ. Полученные результаты могут свидетельствовать об адекватном компенсаторном ответе относительно сохранной иммунной системы на фоне развивающейся эндотоксинемии и системного воспаления. У пациентов с СД1 и АГ, которые имеют более длительный стаж диабета (и,

вероятно, его осложнений), компенсаторные возможности организма могут быть истощены. Хроническое воспаление, диабетическая нефропатия, изменения белково-синтетической функции печени на фоне метаболической болезни могут приводить к относительному снижению способности синтезировать ЛСБ в ответ на стимул, несмотря на персистирующую эндотоксинемию. К тому же, терапия иАПФ/БРА, которую получала часть пациентов с АГ, вероятно, сама по себе способна модулировать уровень ЛСБ, что также могло внести вклад в межгрупповые различия.

4.2. Уровень бактериального липополисахарида и показателей компонентов неспецифических эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1

Комплексная оценка состояния липополисахарид-связывающих систем включала определение уровня ЛПС, ВРІ, вч-СРБ и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Результаты анализа представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Уровень бактериального липополисахарида и показателей компонентов неспецифических эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1

Параметр	Все пациенты с СД1 (n=78)	Контрольная группа(n=23)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	0	3	
ЛПС, нг/мл	95,9 [80,3; 125,5]	95,5 [84,8; 123,6]	0,427
ВРІ, пг/мл	57,0 [56,0; 136,5]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001
вч-СРБ, мг/л	0,89 [0,32; 2,18]	0,17 [0,09; 0,33]	<0,001

Продолжение таблицы 4.3

ЛПВП, ммоль/л	1,37 [1,18; 1,65]	1,52 [1,35; 1,70]	<0,001
---------------	-------------------	-------------------	--------

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа, ЛПС – липополисахарид, ВРІ – бактерицидный/повышающий проницаемость белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 4.4 – Уровень бактериального липополисахарида и показателей компонентов неспецифических эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1 в зависимости от наличия АГ

Параметр	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Контрольная группа (n=23)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	1	2	3	
ЛПС, нг/мл	101,4 [80,3; 147,0]	89,4 [66,4; 95,9]	95,5 [84,8; 123,6]	0,04 p ₁₋₃ =0,038 p ₂₋₃ =0,006
ВРІ, пг/мл	56,5 [54,5; 136,0]	57,0 [56,0; 138,5]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
вч-СРБ, мг/л	0,43 [0,3; 1,03]	2,63 [1,07; 3,12]	0,17 [0,09; 0,33]	0,002 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,007
ЛПВП, ммоль/л	1,62 [1,34; 1,73]	1,2 [0,94; 1,37]	1,52 [1,35; 1,70]	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ <0,001

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа, ЛПС – липополисахарид, ВРІ – бактерицидный/повышающий проницаемость белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Как продемонстрировано в таблице 4.4, в группе пациентов с СД1 уровень ЛПС достоверно не отличался от группы контроля (95,9 [80,3; 125,5] и 95,5 [84,8; 123,6] нг/мл (p>0,05). Концентрация вч-СРБ у пациентов с СД1 была значимо выше

контроля (0,89 [0,32; 2,18] против 0,17 [0,09; 0,33] мг/л, $p < 0,001$). Концентрация ВРІ в группе пациентов с СД1 была значимо ниже по сравнению с контрольной группой (57,0 [56,0–136,5] против 395,0 [145,0; 895,0] пг/мл, $p < 0,001$). Уровень ЛПВП в группе пациентов с СД1 определялся как достоверно более низкий, чем в контрольной группе (1,37 [1,18; 1,65] против 1,52 [1,35; 1,70] ммоль/л, $p < 0,001$). Уровень циркулирующего бактериального ЛПС у пациентов с СД1 без АГ (101,4 [80,3; 147,0] нг/мл) был статистически значимо выше, чем в контроле (95,5 [84,8; 123,6] нг/мл, $p = 0,038$).

При этом в группе пациентов с СД1 и АГ концентрация ЛПС (89,4 [66,4; 95,9] пг/мл), напротив, оказалась ниже не только относительно группы без АГ, но и относительно контрольной группы ($p = 0,006$). Повышение ЛПС у пациентов с СД1 без АГ по сравнению с контролем может указывать на наличие эндотоксинемии, связанной с повышенной проницаемостью кишечной стенки (синдромом "дырявого" кишечника), что является известным осложнением СД. На первый взгляд парадоксальные результаты, заключающиеся в снижении уровня ЛПС у пациентов с СД1 и АГ относительно обеих групп, могут говорить о более активном связывании и клиренсе циркулирующего эндотоксина в этой группе, возможно, за счет компенсаторного повышения активности других компонентов системы (например, ЛПНП) и влиянием принимаемой антигипертензивной терапии (особенно иАПФ/БРА, что продемонстрировано в разделе 4.4), которая может модулировать воспалительные процессы и проницаемость кишечного барьера. Кроме того, важным аспектом, объясняющим более низкие значения ЛПС в группе пациентов с АГ, является трансформация острой эндотоксиновой агрессии в дебюте СД1 в хроническую низкоинтенсивную эндотоксинемию в процессе течения заболевания.

Концентрация ВРІ была резко снижена в обеих группах пациентов с СД1 (56,5 [54,5; 136,0] и 57,0 [56,0; 138,5] пг/мл в группах 1 и 2 соответственно) по сравнению с контрольной группой (395,0 [145,0; 895,0] пг/мл, $p < 0,001$). Межгрупповых различий между пациентами с СД1 по данному показателю выявлено не было. Уровень вЧ-СРБ был повышен в обеих группах СД1

относительно контроля ($p < 0,01$). Наиболее высокая концентрация отмечена в группе пациентов с СД1 и АГ (2,63 [1,07; 3,12] мг/л), что было достоверно выше, чем в группе без АГ (0,43 [0,3; 1,03] мг/л, $p = 0,007$). Уровень ЛПВП, обладающих эндотоксин-связывающей способностью, был значимо снижен только в группе пациентов с СД1 и АГ (1,2 [0,94; 1,37] ммоль/л) по сравнению как с контролем (1,52 [1,35; 1,70] ммоль/л), так и с группой СД1 без АГ (1,62 [1,34; 1,73] ммоль/л, $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Анализируя полученные результаты, заключающиеся в резком снижении уровня ВР1, повышении концентрации вч-СРБ и снижении ЛПВП, можно сделать вывод о том, что данный комплекс изменений отражает глубинные нарушения в системе врожденного иммунитета и регуляции липопротеинового обмена у пациентов с СД1, которые приобретают особую выраженность при коморбидном течении с АГ. Наблюдаемое значительное снижение концентрации ВР1, являющегося ключевым белком острой фазы и важнейшим компонентом антимикробной защиты, может свидетельствовать о состоянии функционального истощения или конституциональной недостаточности данного звена гуморального иммунитета на фоне хронического заболевания. Такая дисрегуляция иммунного ответа, потенциально обусловленная длительным воздействием метаболических нарушений или генетическими особенностями, закономерно повышает уязвимость организма к воздействию эндотоксина грамотрицательных бактерий. Параллельное увеличение уровня вч-СРБ служит прямым маркером наличия хронического субклинического воспаления, характерного для СД1, причем его наибольшая интенсивность в группе с АГ коррелирует с более отягощенным метаболическим профилем, включающим ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность, которые сами по себе выступают мощными драйверами провоспалительного состояния. Избирательное снижение уровня ЛПВП, обладающих помимо антиатерогенной также выраженной противовоспалительной и эндотоксин-связывающей активностью, у пациентов с СД1 и АГ полностью соответствует патофизиологической модели дислипидемии, ассоциированной с метаболическим синдромом. Возникающий вследствие этого дефицит

функционально активных ЛПВП инициирует порочный круг: снижение эндотоксин-связывающей способности усугубляет явления эндотоксинемии, что потенцирует системное воспаление, которое, в свою очередь, приводит к дальнейшим нарушениям в метаболизме липопротеинов. В совокупности полученные результаты демонстрируют картину выраженной дисфункции системы защиты от бактериального эндотоксина при СД1. Данная дисфункция характеризуется сочетанием потенциально повышенного поступления липополисахарида в системный кровоток с дефицитом ключевых гуморальных факторов его клиренса (ВРІ и ЛПВП) на фоне персистирующей активности системного воспаления. Создаваемые таким образом условия для хронической эндотоксинемии позволяют рассматривать данный патогенетический контур в качестве одного из значимых факторов, вносящих вклад в развитие и прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета.

4.3. Влияние повышенной массы тела на состояние эндотоксин-связывающих систем

С целью анализа влияния массы тела пациентов на состояние эндотоксин-связывающих систем все пациенты с СД1 были разделены на 2 подгруппы: подгруппа С – пациенты с СД1 и нормальным ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$) и подгруппа D – пациенты с СД1 и избыточным весом или ожирением. Результаты сравнения представлены в таблице 4.5.

Статистически значимых различий между подгруппами по уровню ЛПС, ЛСБ, вч-СРБ и ВРІ выявлено не было ($p>0,05$). Единственным параметром, продемонстрировавшим достоверное различие, явился уровень ЛПВП. У пациентов с избыточной массой тела/ожирением концентрация ЛПВП ($1,28 [0,94; 1,47] \text{ ммоль/л}$) была значимо ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ ($1,62 [1,34; 1,72] \text{ ммоль/л}$, $p<0,001$). Остальные показатели липидного профиля значимо не различались: общий холестерин ($5,4 [4,66; 6,3]$ против $5,1 [4,5; 5,9]$, $p=0,161$),

ЛПНП (2,84 [2,48; 3,36] против 2,85 [2,16; 3,5], $p=0,776$) и триглицериды (1,05 [0,67; 2,05] против 1,15 [0,94; 2,0], $p=0,354$).

Таблица 4.5 – Влияние индекса массы тела на уровень эндотоксинемии, состояние эндотоксин-связывающих систем и показатели липидного профиля у пациентов с СД1

Параметр	СД1 + нормальный ИМТ (<25 кг/м ²)	СД1 + избыт. вес/ожирение (≥ 25 кг/м ²)	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	Подгруппа С n = 43	Подгруппа D n = 35	
ЛПС, нг/мл	105,0 [71,9; 142,0]	94,0 [84,0; 97,8]	0,955
ЛСБ, мкг/мл	8,02 [5,47; 12,7]	9,12 [6,32; 10,8]	0,741
Вч-СРБ, мг/л	0,62 [0,27; 2,63]	1,0 [0,39; 2,18]	0,377
ВРІ, пг/мл	57 [56,0; 138,5]	57,0 [55,0; 96,5]	0,715
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 [4,66; 6,3]	5,1 [4,5; 5,9]	0,161
ЛПВП, ммоль/л	1,62 [1,34; 1,72]	1,28 [0,94; 1,47]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,84 [2,48; 3,36]	2,85 [2,16; 3,5]	0,776
Триглицериды, ммоль/л	1,05 [0,67; 2,05]	1,15 [0,94; 2,0]	0,354

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа, ИМТ – индекс массы тела, ЛПС – липополисахарид, ВРІ – бактерицидный/повышающий проницаемость белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Это свидетельствует о том, что дислипидемия, ассоциированная с повышенным ИМТ, проявляется, в первую очередь, снижением уровня липопротеинов высокой плотности, которые являются частью гуморальной системы связывания и ограничения эндотоксинемии, и снижение концентрации ЛПВП у больных с СД1 и избыточной массой тела является прогностически

неблагоприятным фактором повышения риска развития и персистенции низкоинтенсивного воспаления.

Для оценки маркеров эндотоксинемии, системного воспаления и эндотоксин-связывающих систем в группе с СД1 и сопутствующей АГ, данные пациенты были разделены на две подгруппы (Е и F) в зависимости от ИМТ. Результаты анализа представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Влияние индекса массы тела на уровень эндотоксинемии, системного воспаления, состояние эндотоксин-связывающих систем и показатели липидного профиля у пациентов с СД1 и сопутствующей АГ

Параметр	СД1 + АГ + нормальный ИМТ (<25 кг/м ²) n = 11	СД1 + АГ +избыт. вес/ожирение (≥ 25 кг/м ²) n = 22	Значимость различий, p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
	Подгруппа Е	Подгруппа F	
ЛПС, нг/мл	48,0 [42,0; 54,8]	94,0 [84,8; 97,8]	0,071
ЛСБ, мкг/мл	10,3 [7,84; 12,7]	8,19 [6,32; 10,0]	0,385
Вч-СРБ, мг/л	5,12 [2,63; 7,6]	1,07 [0,32; 3,12]	0,114
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 [5,4; 6,7]	5,09 [4,5; 5,9]	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,49 [1,2; 1,65]	1,19 [0,9; 1,32]	0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,79 [2,58; 3,44]	3,14 [2,13; 3,75]	0,880
Триглицериды, ммоль/л	1,78 [0,78; 2,29]	1,38 [1,13; 2,4]	0,746

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа, ИМТ – индекс массы тела, ЛПС – липополисахарид, ВР1 – бактерицидный/повышающий проницаемость белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Из таблицы 4.6 следует, что статистически значимых различий по уровню ЛПС, ЛСБ, вч-СРБ, ЛПНП и триглицеридов в зависимости от ИМТ у пациентов с СД1 и АГ выявлено не было ($p > 0,05$). Концентрация ЛПВП и общего холестерина

достоверно различалась между группами: уровень ЛПВП в подгруппе пациентов с нормальным ИМТ был достоверно выше (1,49 [1,2; 1,65] ммоль/л), чем в группе пациентов с повышенным ИМТ (1,19 [0,9; 1,32] ммоль/л), $p=0,01$. В группе пациентов с повышенным ИМТ уровень общего холестерина был достоверно ниже (5,09 [4,5; 5,9] ммоль/л против 5,4 [5,4; 6,7] ммоль/л), чем в группе с нормальным ИМТ ($p=0,01$).

4.4. Влияние антигипертензивной терапии на состояние липополисахарид-связывающих систем

В рамках анализа влияния медикаментозной терапии на изучаемые параметры было проведено ранее упомянутое разделение всех пациентов с СД1 и АГ на 2 группы в зависимости от приема ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА). Пациенты, получавшие указанную терапию ($n=13$), составили подгруппу 2А, а пациенты, не получавшие ее ($n=18$) – подгруппу 2Б.

В подгруппе пациентов, получавших иАПФ/БРА, уровень ЛСБ был достоверно ниже (6,45 [6,18; 7,84] мкг/мл), чем в подгруппе без данной терапии (9,68 [8,55; 10,2] мкг/мл, $p=0,035$). Одновременно с этим, концентрация циркулирующего ЛПС была значимо ниже у пациентов на терапии иАПФ/БРА (66,4 [48,0; 84,0] нг/мл) по сравнению с пациентами без нее (95,9 [94,0; 97,8] нг/мл, $p=0,029$). Статистически значимых различий по уровню вч-СРБ, ЛПВП и ВРІ между подгруппами выявлено не было ($p>0,05$).

Полученные данные, продемонстрированные в таблице 4.7, могут указывать на модулирующее влияние терапии, воздействующей на РААС, на компоненты эндотоксин-связывающего комплекса, проявляющееся в снижении концентрации ЛПС и ЛСБ. Известно, что иАПФ и БРА обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [157].

Таблица 4.7 – Влияние приема антигипертензивной терапии на уровень эндотоксинемии и состояние липополисахарид-связывающих систем

Параметр	СД1 + АГ + иАПФ/БРА (n=13)	СД1 + АГ - иАПФ/БРА (n=18)	Значимость различий, p
	Ме [Q1; Q3]	Ме [Q1; Q3]	
	2А	2Б	
ЛПС, нг/мл	66,4 [48,0; 84,0]	95,9 [94,0; 97,8]	0,029
ЛСБ, мкг/мл	6,45 [6,18; 7,84]	9,68 [8,55; 10,2]	0,035
Вч-СРБ, мг/л	2,88 [2,63; 3,12]	1,07 [0,32; 7,6]	0,476
ЛПВП, ммоль/л	1,03 [0,9; 1,31]	1,32 [1,2; 1,37]	0,095
ВРІ, пг/мл	56,0 [56,0; 57,0]	57,0 [56,0; 137,0]	0,431

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа, АГ – артериальная гипертензия, ЛПС – липополисахарид, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, ВРІ – бактерицидный/повышающий проницаемость белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

иРААС улучшают функцию эндотелия и, что примечательно, в последние годы утверждается, что они могут снижать проницаемость кишечного барьера [158]. Это может приводить к уменьшению транслокации бактериального эндотоксина из просвета кишечника в кровоток, что объясняет его более низкий уровень. Выявленные закономерности могут свидетельствовать о том, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью иАПФ/БРА оказывает влияние на системный уровень эндотоксина. Снижение уровня ЛСБ (6,45 мкг/мл против 9,68 мкг/мл) при отсутствии значимых различий в уровнях вч-СРБ, ЛПВП и ВРІ указывает на то, что терапия иАПФ/БРА ассоциируется с уменьшением эндотоксинемии без сопутствующего системного воспалительного ответа, что может отражать благоприятное влияние на метаболический статус пациентов, что согласуется с современными представлениями о системных эффектах данной группы препаратов [159].

4.5. Анализ корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями

Для оценки взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем, метаболическими параметрами и показателями функции почек был проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена (r_s). Результаты представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Корреляция показателей эндотоксин-связывающих систем с метаболическими параметрами и параметрами функции почек

Параметр	Стаж СД1	HbA1c	триглицериды	ЛПВП	СКФ	альбуминурия
ЛСБ, мкг/мл	$r_s = 0,273$ $p = 0,061$	$r_s = 0,037$ $p = 0,802$	$r_s = -0,301$ $p = 0,038$	$r_s = -0,092$ $p = 0,533$	$r_s = -0,081$ $p = 0,583$	$r_s = 0,205$ $p = 0,162$
ВРІ, пг/мл	$r_s = 0,269$ $p = 0,056$	$r_s = -0,202$ $p = 0,160$	$r_s = 0,195$ $p = 0,175$	$r_s = 0,134$ $p = 0,352$	$r_s = -0,352$ $p = 0,028$	$r_s = -0,128$ $p = 0,366$
вчСРБ, мг/л	$r_s = -0,631$ $p < 0,001$	$r_s = -0,162$ $p = 0,360$	$r_s = -0,109$ $p = 0,539$	$r_s = -0,063$ $p = 0,723$	$r_s = -0,152$ $p = 0,391$	$r_s = 0,212$ $p = 0,228$
ЛПВП, ммоль/л	$r_s = -0,111$ $p = 0,361$	$r_s = 0,082$ $p = 0,499$	$r_s = -0,357$ $p = 0,002$	-	$r_s = 0,329$ $p = 0,005$	$r_s = -0,379$ $p = 0,002$

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, ВРІ – бактерицидный/повышающий проницаемость белок, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В результате анализа выявлен ряд статистически значимых корреляционных взаимосвязей. Уровень вч-СРБ демонстрировал сильную отрицательную корреляцию с длительностью СД1 ($r_s = -0,631$, $p < 0,001$). Уровень ЛСБ показал умеренную отрицательную корреляцию с концентрацией триглицеридов ($r_s = -0,301$, $p = 0,038$). Бактерицидный белок ВРІ был умеренно отрицательно связан со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r_s = -0,352$, $p = 0,028$). Наиболее выраженные корреляционные взаимосвязи были установлены для уровня ЛПВП. Выявлена умеренная отрицательная корреляция ЛПВП с уровнем триглицеридов ($r_s = -0,357$, $p = 0,002$) и альбуминурией ($r_s = -0,379$, $p = 0,002$), а также умеренная положительная корреляция с СКФ ($r_s = 0,329$, $p = 0,005$). Это подтверждает тесную взаимосвязь между уровнем антиатерогенных липопротеинов, липидным обменом

и состоянием почечной функции у пациентов с СД1. Отрицательная корреляционная взаимосвязь вч-СРБ со стажем СД1, возможно, получена ввиду того, что пациенты с длительным стажем заболевания, особенно имеющие АГ и мультиморбидные осложнения, могли получать более интенсивную медикаментозную терапию (статины, иАПФ/БРА), которая обладает противовоспалительным действием и снижает вч-СРБ, а также разнородными возрастными категориями (гетерогенностью). Установленная умеренная отрицательная корреляция уровня липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) с концентрацией триглицеридов ($r_s = -0,301$, $p=0,038$) указывает на взаимосвязь между гуморальным звеном врожденного иммунитета и липидным обменом. Это позволяет предположить, что нарастание дислипидемии, характеризующейся гипертриглицеридемией, сопряжено с параллельным снижением компенсаторного синтеза ключевого белка, связывающего эндотоксин. Отрицательная корреляция между уровнем ВРІ и СКФ ($r_s = -0,352$, $p=0,028$) подчеркивает влияние состояния почечной функции на компоненты антимикробной защиты. Снижение СКФ, как маркер прогрессирования диабетической нефропатии, может приводить к нарушению катаболизма или подавлению синтеза в печени данного белка, участвующего в клиренсе эндотоксин-связывающих комплексов.

Наиболее выраженная и клинически значимая сеть корреляций была выявлена для уровня ЛПВП. Умеренная отрицательная связь с концентрацией триглицеридов ($r_s = -0,357$, $p=0,002$) и альбуминурией ($r_s = -0,379$, $p=0,002$), а также положительная связь с СКФ ($r_s = 0,329$, $p=0,005$) наглядно демонстрируют единую взаимозависимость. Она объединяет дислипидемический статус (низкий ЛПВП / высокие ТГ), повреждение почечного фильтра (альбуминурия) и снижение экскреторной функции почек (СКФ). Таким образом, снижение уровня ЛПВП выступает не просто показателем липидного спектра, а интегральным маркером общего метаболического и микроциркуляторного неблагополучия, тесно связанного с риском развития и прогрессирования диабетической нефропатии.

ГЛАВА 5

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЭХОКАРДИОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

5.1. Основные показатели, оцениваемые при суточном мониторинге АД за общее время исследования

Проведенное комплексное инструментальное обследование позволило детально охарактеризовать состояние центральной гемодинамики и сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с СД1 в зависимости от наличия АГ.

Анализ данных суточного мониторинга АД (таблица 5.1) выявил ожидаемые и статистически значимые различия между группами по всем основным параметрам. У пациентов с СД1 и АГ (группа 2) были достоверно выше как среднеинтегральные показатели систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы, так и максимальные зарегистрированные значения САД и ДАД ($p < 0,01$ для всех сравнений).

Таблица 5.1 – Основные показатели, оцениваемые при суточном мониторинге АД за общее время исследования

Показатель	1 группа (n=45) Me [Q1; Q3]	2 группа (n=33) Me [Q1; Q3]	Значимость различий, p
Среднеинтегральное САД (день), мм рт. ст.	112,9 [105,7; 118,8]	127,3 [114,8; 142,8]	<0,001
Среднеинтегральное ДАД (день), мм рт. ст.	69,9 [62,2; 75,8]	76,5 [71,8; 93,3]	<0,001
Среднеинтегральное САД (ночь), мм рт. ст.	105,7 [99,9; 114,1]	130,8 [108,8; 144,5]	<0,001

Продолжение таблицы 5.1

Среднеинтегральное ДАД (ночь), мм рт. ст.	62,0 [57,9; 71,2]	73,0 [63,3; 90,8]	<0,001
Наибольшее САД, мм рт. ст.	141,5 [134,0; 161,5]	163,0 [144,0; 190,0]	0,002
Наибольшее ДАД, мм рт. ст.	93,5 [87,5; 109,5]	102,0 [97,0; 127,0]	0,001
Наименьшее САД, мм рт. ст.	85,0 [79,0; 90,5]	96,0 [89,0; 106,0]	<0,001
Наименьшее ДАД, мм рт. ст.	46,0 [41,0; 51,0]	55,0 [50,0; 72,0]	<0,001

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Как следует из таблицы 5.1, минимальные значения САД и ДАД также были выше в группе с АГ ($p<0,001$), что свидетельствует о сохранении повышенного тонуса сосудистой стенки даже в периоды относительного покоя. Таким образом, СМАД объективно подтвердило наличие более выраженной и постоянной артериальной гипертензии в группе 2.

5.2. Показатели циркадной variability и определение основных паттернов изменения АД в течение суток

Оценка циркадного ритма АД продемонстрировала более неблагоприятный профиль изменения АД у пациентов с АГ. По сравнению с группой без АГ, в группе 2 variability систолического АД как в дневное (15,0 [13,2; 19,7] мм рт. ст. против 12,5 [9,65; 14,9] мм рт. ст., $p=0,002$), так и в ночное время (11,6 [10,1; 22,5] мм рт. ст. против 9,15 [7,15; 12,0] мм рт. ст., $p<0,001$) была достоверно выше, что является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Гипертонический индекс времени (% измерений выше нормы) для САД и ДАД также был значимо выше в группе с АГ (35,2 [4,3; 68,9] % и 27,9 [12,0; 70,6] % против 2,6 [0,0; 12,1] % и 9,55 [3,75; 26,9] % соответственно, $p<0,01$), подтверждая недостаточный контроль давления в течение суток (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Показатели циркадной вариабельности и определение основных паттернов изменения АД в течение суток

Показатель	1 группа (n=45) Me [Q1; Q3]	2 группа (n=33) Me [Q1; Q3]	Значимость различий, p
Вариабельность САД (днём), мм рт. ст.	12,5 [9,65; 14,9]	15,0 [13,2; 19,7]	0,002
Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст.	9,15 [7,15; 12,0]	11,6 [10,1; 22,5]	<0,001
Вариабельность ДАД (днём), мм рт. ст.	10,8 [8,1; 11,9]	11,0 [8,5; 15,7]	0,254
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст.	8,2 [6,6; 11,2]	8,8 [8,0; 12,6]	0,166
СНС САД, %	3,75 [1,55; 8,05]	3,2 [0,0; 11,7]	0,831
СНС ДАД, %	8,35 [1,65; 14,4]	6,4 [-4,3; 17,2]	0,537
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	30,5 [22,5; 49,5]	19,0 [-49,0; 52,0]	0,064
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	30,5 [15,5; 37,0]	30,0 [-24,0; 34,0]	0,433
Скорость утреннего подъема САД мм рт. ст./час	6,0 [4,65; 9,3]	4,6 [-8,4; 9,8]	0,087
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./час	5,25 [3,3; 6,8]	5,3 [-4,1; 6,8]	0,433
Гипертонический ИВ САД, %	2,6 [0,0; 12,1]	35,2 [4,3; 68,9]	<0,001
Гипертонический ИВ ДАД, %	9,55 [3,75; 26,9]	27,9 [12,0; 70,6]	0,002

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ИВ – индекс времени.

Как продемонстрировано в таблице 5.3, анализ циркадных профилей АД выявил определённые особенности распределения паттернов суточного индекса в обеих группах. В группе пациентов с СД1 без артериальной гипертензии, имевших

нормальные среднедневные значения АД, профиль «non-dipper» по систолическому АД регистрировался в 60,0% случаев, а профиль «night-peaker» — в 20,0%. Учитывая нормальный уровень АД у этих больных, подобные паттерны не могут рассматриваться как тождественные классическим «non-dipper» и «night-peaker», характерным для гипертензивных состояний. Их высокая распространённость скорее отражает субклинические особенности нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, свойственные сахарному диабету 1 типа, и, согласно данным литературы, может указывать на раннюю вегетативную дисфункцию, предшествующую формированию стойкой артериальной гипертензии. В группе пациентов с верифицированной АГ профиль «night-peaker» выявлялся значимо чаще — у 33,3% больных, и в сочетании с повышенными значениями ночного АД трактовался как истинное патологическое нарушение циркадного ритма, ассоциированное с высоким риском поражения органов-мишеней. Профиль «over-dipper» (избыточное ночное падение АД) наблюдался редко и исключительно у пациентов с АГ (6,7%). Таким образом, в то время как у нормотензивных пациентов с СД1 преобладают особенности суточной регуляции АД, не выходящие за границы нормальных значений, но потенциально прогностически неблагоприятные, присоединение АГ сопровождается формированием истинных патологических циркадных профилей с парадоксальным ночным подъёмом АД.

Таблица 5.3 – Паттерны изменения САД и ДАД в течение суток у пациентов с СД1

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=33)	Значимость различий, p
Dipper, абс. (%)	9 (20,0)	7 (20,0)	1,000
Non-dipper, абс. (%)	27 (60,0)	13 (40,0)	0,098
Night-peaker, абс. (%)	9 (20,0)	11 (33,3)	0,272
Over-dipper, абс. (%)	0 (0)	2 (6,7)	1,000

Продолжение таблицы 5.3

ДАД			
Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=33)	Значимость различий, p
Dipper, абс. (%)	14 (31,0)	6 (20,0)	0,415
Non-dipper, абс. (%)	14 (31,0)	10 (33,3)	0,799
Night-peaker, абс. (%)	9 (20,0)	8 (26,7)	0,573
Over-dipper, абс. (%)	8 (18,0)	2 (6,7)	0,452

5.3. Оценка параметров артериальной жесткости и системной гемодинамики

Оценка параметров артериальной жесткости и системной гемодинамики (таблица 5.4) выявила у пациентов с СД1 и АГ наличие более явных нарушений периферического кровотока. Скорость пульсовой волны (СПВ), «золотой стандарт» оценки артериальной жесткости, не продемонстрировала значимых различий между группами пациентов с АГ и без АГ (14,0 [13,2; 14,9] м/с против 12,8 [12,4; 14,1] м/с, p=0,06).

Таблица 5.4 – Основные гемодинамические показатели, определяемые при СМАД

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=33)	Значимость различий, p
СПВ, м/с	14,0 [13,2; 14,9]	12,8 [12,4; 14,1]	0,06
Индекс ригидности артерий	158,8 [138,3; 175,1]	156,4 [153,4; 182,1]	0,330
Индекс отражения, %	108,5 [105,4; 109,9]	105,6 [104,5; 107,5]	0,012
Индекс аугментации, %	7,55 [4,7; 8,25]	5,1 [4,1; 6,9]	0,021
ОПСС, дин*с/см ⁵	2574,5 [2439,5; 2953,5]	2616,0 [2321,0; 3322,0]	0,285
Динамическая вязкость, дин*с/см ²	0,03 [0,02; 0,03]	0,02 [0,19; 0,02]	0,001

Примечания: СПВ – скорость пульсовой волны, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

Однако, у пациентов с АГ были значимо хуже другие показатели: индекс отражения (105,6 [104,5; 107,5] % против 108,5 [105,4; 109,9] %, $p=0,012$) и индекс аугментации (5,1 [4,1; 6,9] % против 7,55 [4,7; 8,25] %, $p=0,021$), отражающий нагрузку на левый желудочек давлением. Также в группе 2 достоверно ниже была динамическая вязкость крови (0,02 [0,19; 0,02] дин*с/см² против 0,03 [0,02; 0,03] дин*с/см², $p=0,001$). Более высокий индекс отражения и индекс аугментации в группе с АГ четко указывают на повышенное периферическое сосудистое сопротивление и увеличенную возвратную волну, что создает дополнительную нагрузку на левый желудочек.

5.4. Основные показатели, оцениваемые при проведении эхокардиографии

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (таблица 5.5) выявило отчетливые признаки структурного ремоделирования сердца у пациентов с СД1 и АГ по сравнению с группой без АГ. В данной группе больных были достоверно увеличены размеры корня аорты (3,2 [3,0; 3,3] см против 2,85 [2,25; 3,1] см, $p<0,001$), конечно-систолического (2,8 [2,5; 3,4] см против 2,45 [2,3; 2,65] см, $p<0,001$) и конечно-диастолического размеров левого желудочка (ЛЖ) (4,5 [4,2; 5,0] см против 4,0 [3,85; 4,8] см, $p=0,004$). Размер левого предсердия у пациентов с СД1 и АГ был достоверно больше (3,5 [3,2; 3,6] см), чем у пациентов без АГ (3,2 [3,0; 3,4]).

Таблица 5.5 – Основные показатели, оцениваемые при проведении эхокардиографии

Показатель	1 группа (n=45) Me [Q1; Q3]	2 группа (n=33) Me [Q1; Q3]	Значимость различий, p
Корень аорты, см	2,85 [2,25; 3,1]	3,2 [3,0; 3,3]	<0,001
Восходящий отдел аорты, см	2,8 [2,3; 3,05]	3,3 [3,0; 3,4]	<0,001
Левое предсердие, см	3,2 [3,0; 3,4]	3,5 [3,2; 3,6]	0,024

Продолжение таблицы 5.5

ИОЛП, см/м ²	28,0 [20,0; 31,0]	29,0 [23,0; 33,0]	0,537
КСР ЛЖ, см	2,45 [2,3; 2,65]	2,8 [2,5; 3,4]	<0,001
КДР ЛЖ, см	4,0 [3,85; 4,8]	4,5 [4,2; 5,0]	0,004
ТМЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [1,0; 1,2]	0,003
ТЗС, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,0]	0,002
ОТС	0,42 [0,38; 0,46]	0,44 [0,39; 0,49]	0,140
ММЛЖ, г	111,5 [90,5; 149,5]	163,0 [123,0; 188,0]	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	65,8 [53,0; 88,0]	90,0 [67,0; 100,0]	0,009
Продольный размер ПП, см	4,0 [3,55; 4,4]	4,2 [3,5; 4,8]	0,153
Поперечный размер ПП, см	3,35 [3,15; 3,85]	3,5 [3,3; 4,0]	0,167
Базальный размер ПЖ, см	2,95 [2,7; 3,6]	3,4 [3,0; 3,9]	0,022
Средний размер ПЖ, см	2,55 [2,4; 3,05]	2,8 [2,5; 3,3]	0,206
Продольный размер ПЖ, см	7,3 [6,5; 7,85]	7,2 [6,9; 8,7]	0,091

Примечания: ИОЛП – индекс объема левого предсердия, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ОТС – относительная толщина стенки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Показатели геометрии миокарда также достоверно различались между группами. Как видно из таблицы 5.5, толщина межжелудочковой перегородки (1,0 [1,0; 1,2] см против 0,9 [0,8; 1,0] см, $p=0,003$) и задней стенки ЛЖ (1,0 [0,9; 1,0] см против 0,9 [0,8; 1,0] см, $p=0,002$) также была достоверно повышена в группе 2 по сравнению с группой 1. Вследствие этого масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ были значимо выше у пациентов с сочетанной патологией СД1 и АГ (163,0 [123,0; 188,0] г и 90,0 [67,0; 100,0] г/м² против 111,5 [90,5; 149,5] г и 65,8 [53,0; 88,0] г/м², $p<0,01$), указывая на тенденцию к развитию гипертрофического ремоделирования миокарда ЛЖ.

5.5. Оценка систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Результаты оценки систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с СД1 приведены в таблице 5.5.

Таблица 5.6 – Оценка систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	1 группа (n=45) Me [Q1; Q3]	2 группа (n=33) Me [Q1; Q3]	Значимость различий, p
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	61,0 [57,5; 66,5]	60,0 [57,0; 65,0]	0,551
E, см/с	76,0 [72,0; 87,0]	70,0 [65,0; 87,0]	0,110
A, см/с	57,0 [50,0; 60,0]	62,0 [52,0; 85,0]	0,093
E/A	1,36 [1,17; 1,8]	1,1 [0,77; 1,64]	0,045
Sm lat, см/с	9,0 [7,3; 10,5]	7,9 [6,8; 10,0]	0,071
e'lat, см/с	11,5 [6,7; 13,0]	8,2 [6,0; 9,7]	0,001
a lat, см/с	8,0 [7,7; 9,4]	8,6 [7,4; 10,5]	0,502
Sm sept, см/с	8,0 [6,5; 9,5]	8,0 [6,2; 8,6]	0,137
e'sept, см/с	9,5 [5,9; 11,0]	7,0 [5,0; 8,1]	0,004
a sept, см/с	7,5 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 9,5]	0,334
e' среднее, см/с	10,5 [6,3; 12,0]	7,5 [5,7; 8,5]	0,002
E/e'	7,2 [6,3; 14,6]	8,6 [6,5; 14,9]	0,207
ИОЛП, мл/м ²	28,0 [19,0; 31,0]	29,0 [23,0; 33,0]	0,489
Скорость трикуспидальной регургитации, см/с	11,0 [9,0; 14,0]	11,0 [9,0; 12,0]	0,490
ДФ не нарушена абс. (%)	23 (51,0)	7 (20,0)	0,01
1 тип ДД, абс. (%)	8 (18,0)	17 (53,3)	0,006
2 тип ДД, абс. (%)	12 (27,0)	9 (26,7)	0,875
3 тип ДД, абс. (%)	2 (4,0)	0 (0,0)	0,605

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (пик E), A – максимальная скорость систолы левого предсердия (пик A), E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, Sm lat – пиковая систолическая скорость латеральной части митрального кольца, Sm sept – пиковая систолическая скорость септальной части митрального кольца, e'lat – ранняя диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, a'lat – пиковая диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e'sept – ранняя диастолическая скорость септальной части митрального кольца, a'sept – E/e' – отношение трансмитрального пика раннего наполнения к скорости митрального кольца, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ДФ – диастолическая функция, ДД – диастолическая дисфункция.

Несмотря на выраженное структурное ремоделирование, систолическая функция ЛЖ, оцениваемая по фракции выброса (метод Симпсона), оставалась сохраненной в обеих группах (60,0 [57,0; 65,0] % и 61,0 [57,5; 66,5] %, $p=0,551$). В то же время, показатели диастолической функции были существенно нарушены. Соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока E/A было ниже в группе с АГ (1,1 [0,77; 1,64] против 1,36 [1,17; 1,8] в группе без АГ, $p=0,045$).

Более информативные показатели тканевой доплерографии (скорости раннего диастолического расслабления e' латеральной и септальной частей фиброзного кольца митрального клапана, среднее значение e') были достоверно снижены в группе пациентов с АГ: e' sept: 7,0 [5,0; 8,1] см/с против 9,5 [5,9; 11,0] см/с, $p=0,004$). В результате, нарушение диастолической функции 1 типа было диагностировано у 53,3% пациентов группы 2 против 18,0% в группе 1 ($p=0,006$). Нормальная диастолическая функция сохранялась лишь у 20,0% пациентов с АГ против 51,0% в группе без АГ ($p=0,01$).

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что для пациентов с СД1 в целом характерна сохраненная систолическая функция при значительном нарушении диастолического расслабления, о чем свидетельствуют многочисленные имеющиеся на данный момент исследования [161, 162]. Снижение соотношения E/A (до 1,1) и, что более важно, значительное снижение тканевых скоростей раннего диастолического расслабления (e' sept до 7,0 см/с, e' среднее до 7,5 см/с) определенно указывает на нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ. Это следствие как формирующейся гипертрофии и увеличения жесткости стенки ЛЖ, так и прямого метаболического повреждения кардиомиоцитов (фиброз, отложение конечных продуктов гликозилирования). Распространенность диастолической дисфункции 1 типа у 53,3% пациентов с АГ против 18,0% без АГ демонстрирует ключевую роль именно гемодинамической нагрузки в генезе этого нарушения при СД1.

5.6. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

При УЗДС БЦА у пациентов с СД1 не выявлено статистически значимых различий между группой с АГ и без неё по основным показателям атеросклеротического поражения (табл. 5.7). Так, медианная толщина комплекса интима-медиа составила 1,0 [0,8; 1,0] мм в обеих группах ($p=0,685$). Частота выявления атеросклеротических бляшек в группе с АГ оказалась выше (61,5% против 42,1% в группе без АГ), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,127$).

Таблица 5.7 – Показатели ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с СД1

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=33)	Значимость различий, p
Толщина КИМ, мм	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [0,8; 1,0]	0,685
Наличие АСБ, абс. %	16 (42,1)	16 (61,5)	0,127
Максимальный % стенозирования артерии, %	0,0 [0,0; 20,0]	23,0 [0,0; 30,0]	0,057

Примечания: КИМ – комплекс интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Таким образом, инструментальное обследование подтвердило, что присоединение артериальной гипертензии к сахарному диабету 1 типа приводит к качественно более тяжелому поражению сердечно-сосудистой системы. Это проявляется не только в более высоких цифрах АД, но и в нарушении его циркадного ритма, выраженном структурном ремоделировании сердца с гипертрофией ЛЖ, значительном нарушении диастолической функции и тенденции к развитию атеросклеротического поражения артериального русла.

ГЛАВА 6

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ, КОМПОНЕНТОВ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С ПАРАМЕТРАМИ, МОДИФИЦИРУЮЩИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С СД1

6.1. Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями эндотоксинемии, компонентами эндотоксин-связывающих систем и параметрами суточного мониторинга артериального давления, эхокардиографии и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

Комплексный корреляционный анализ выявил значимые и разнонаправленные взаимосвязи между показателями эндотоксинемии, эндотоксин-связывающих систем и параметрами суточного мониторинга АД. Результаты анализа взаимосвязей концентрации ЛПС и параметров СМАД за общее время исследования представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС и параметрами суточного мониторинга АД за общее время исследования (все больные с СД1, n=78)

Параметр	ЛПС
Среднеинтегральное САД днём	$r = -0,366$ $p = 0,039$
Среднеинтегральное ДАД днем	$r = -0,404$ $p = 0,022$
Среднеинтегральное САД ночью	$r = -0,085$ $p = 0,642$
Среднеинтегральное ДАД ночью	$r = -0,087$ $p = 0,637$

Продолжение таблицы 6.1

САД max за общее время (24 ч)	$r = -0,383$ $p = 0,031$
ДАД max за общее время (24 ч)	$r = 0,046$ $p = 0,804$
САД min за общее время (24 ч)	$r = 0,008$ $p = 0,965$
ДАД min за общее время (24 ч)	$r = -0,356$ $p = 0,046$

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛПС – липополисахарид.

Как показано в таблице 6.1, уровень ЛПС демонстрировал умеренные отрицательные корреляции со среднеинтегральным САД днём ($r_s = -0,366$, $p=0,039$), среднеинтегральным ДАД днём ($r_s = -0,404$, $p=0,022$), максимальным САД за 24 часа ($r_s = -0,383$, $p=0,031$) и минимальным ДАД за 24 часа ($r_s = -0,356$, $p=0,046$). Это может свидетельствовать о том, что повышенный уровень ЛПС ассоциирован со снижением дневных и пиковых значений артериального давления, возможно, за счёт влияния эндотоксина на сосудистый тонус и регуляцию АД в активный период суток. При этом ночные показатели САД и ДАД, а также максимальное ДАД и минимальное САД не показали значимых связей с ЛПС, что может указывать на избирательное влияние эндотоксинемии на циркадные паттерны АД.

Таблица 6.2 – Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС и параметрами циркадной вариабельности АД (все больные с СД1, $n=78$)

Показатель	ЛПС
Вариабельность САД	$r = -0,208$ $p = 0,254$
Вариабельность ДАД	$r = 0,179$ $p = 0,345$
СНС САД	$r = -0,191$ $p = 0,294$
СНС ДАД	$r = 0,010$ $p = 0,955$

Продолжение таблицы 6.2

Величина утреннего подъема САД	$r = -0,318$ $p = 0,076$
Величина утреннего подъема ДАД	$r = 0,040$ $p = 0,829$
Скорость утреннего подъема САД	$r = -0,016$ $p = 0,930$
Скорость утреннего подъема ДАД	$r = 0,093$ $p = 0,614$

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения.

В таблице 6.2 показано, что концентрация ЛПС не продемонстрировала ни одной статистически значимой корреляционной взаимосвязи с параметрами циркадной вариабельности АД, а также показателями симпатической активности (СНС) и утреннего подъема АД по данным СМАД ($p > 0,05$). Это позволяет предположить, что в изолированной группе пациентов с СД1 эндотоксинемия может не являться ведущим фактором, непосредственно влияющим на циркадную лабильность давления и вегетативную регуляцию сосудистого тонуса. Патогенетическое влияние ЛПС на регуляцию АД у данной категории больных, вероятно, реализуется через другие, не изученные в данном анализе, механизмы (например, эндотелиальную дисфункцию или системное воспаление).

В таблице 6.3 продемонстрирован анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС и основными гемодинамическими показателями, определяемыми при проведении СМАД, который выявил значимое влияние эндотоксинемии на параметры центральной гемодинамики и артериальную жесткость у пациентов с СД1.

Таблица 6.3 – Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС и основными гемодинамическими показателями, определяемыми при проведении СМАД (все больные с СД1, $n=78$)

Показатель	ЛПС
СПВ	$r = 0,127$ $p = 0,490$

Продолжение таблицы 6.3

Индекс ригидности артерий	$r = -0,116$ $p = 0,526$
Индекс отражения	$r = 0,385$ $p = 0,030$
Индекс аугментации	$r = 0,443$ $p = 0,011$
ОПСС	$r = -0,169$ $p = 0,354$
Динамическая вязкость, дин*с/см ²	$r = 0,044$ $p = 0,812$

Примечания: СПВ – скорость пульсовой волны, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

Уровень ЛПС продемонстрировал умеренные положительные корреляции с индексом отражения ($r_s = 0,385$, $p=0,030$) и индексом аугментации ($r_s = 0,443$, $p=0,011$), что может указывать на то, что повышенное содержание ЛПС в крови ассоциировано с увеличением пульсовой нагрузки на левый желудочек и нарушением эластических свойств сосудов. При этом значимой связи ЛПС со скоростью пульсовой волны (СПВ) и общим периферическим сопротивлением (ОПСС) не обнаружено, что может говорить о преимущественном влиянии эндотоксина на функциональное состояние, а не на структурную жесткость магистральных артерий.

Таблица 6.4 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем, показателями липидограммы и параметрами суточного мониторинга АД за общее время исследования (все больные с СД1, $n=78$)

Параметр	вчСРБ	ЛПВП	ОХС	ЛПНП	Триглицериды
Среднеинтегральное САД днём	$r = -0,97$ $p = 0,586$	$r = -0,440$ $p < 0,001$	$r = 0,407$ $p < 0,001$	$r = 0,454$ $p < 0,001$	$r = 0,584$ $p < 0,001$
Среднеинтегральное ДАД днем	$r = -0,01$ $p = 0,956$	$r = -0,512$ $p < 0,001$	$r = 0,343$ $p = 0,004$	$r = 0,464$ $p < 0,001$	$r = 0,646$ $p < 0,001$

Продолжение таблицы 6.4

Среднеинтегральное САД ночью	$r = 0,087$ $p = 0,624$	$r = -0,171$ $p = 0,157$	$r = 0,437$ $p < 0,001$	$r = 0,403$ $p < 0,001$	$r = 0,462$ $p < 0,001$
Среднеинтегральное ДАД ночью	$r = 0,087$ $p = 0,624$	$r = -0,160$ $p = 0,186$	$r = 0,368$ $p = 0,002$	$r = 0,334$ $p = 0,005$	$r = 0,416$ $p < 0,001$
САД max за общее время (24 ч)	$r = -0,225$ $p = 0,202$	$r = -0,396$ $p = 0,001$	$r = 0,059$ $p = 0,629$	$r = 0,137$ $p = 0,259$	$r = 0,505$ $p < 0,001$
ДАД max за общее время (24 ч)	$r = 0,012$ $p = 0,945$	$r = -0,557$ $p < 0,001$	$r = -0,046$ $p = 0,705$	$r = 0,140$ $p = 0,249$	$r = 0,309$ $p = 0,009$
САД min за общее время (24 ч)	$r = -0,111$ $p = 0,532$	$r = -0,252$ $p = 0,035$	$r = 0,361$ $p = 0,002$	$r = 0,402$ $p < 0,001$	$r = 0,572$ $p < 0,001$
ДАД min за общее время (24 ч)	$r = 0,013$ $p = 0,942$	$r = -0,159$ $p = 0,190$	$r = 0,495$ $p < 0,001$	$r = 0,510$ $p < 0,001$	$r = 0,532$ $p < 0,001$

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Как видно из таблицы 6.4, установлена умеренная отрицательная корреляция уровня ЛПВП с ключевыми параметрами нагрузки давлением: среднеинтегральным систолическим АД днем ($r_s = -0,440$, $p < 0,001$), диастолическим АД днем ($r_s = -0,512$, $p < 0,001$) и максимальным систолическим АД за сутки ($r_s = -0,396$, $p = 0,001$). Наблюдаются сильные положительные корреляционные взаимосвязи между триглицеридами и практически всеми параметрами СМАД (например, с среднеинтегральным САД днём: $r_s = 0,584$, $p < 0,001$), а также с концентрацией ОХС и ЛПНП. ЛПВП, напротив, демонстрирует умеренные отрицательные корреляции с дневными показателями АД (например, с ДАД днём: $r_s = -0,512$, $p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что более низкий уровень антиатерогенных липопротеинов ассоциирован с более высокими значениями АД, подчеркивая интегральную роль дислипидемии в поддержании гипертензии, а ЛПВП могут служить протективным фактором препятствования развития нарушений регуляции АД. Примечательно, что уровень вч-СРБ не показал значимых корреляций ни с одним из параметров СМАД ($p > 0,05$), что может указывать на преобладающее значение метаболических (липидных), а не

системных воспалительных факторов в модуляции суточного профиля АД в данной выборке.

Корреляционные взаимосвязи между вч-СРБ, компонентами эндотоксин-связывающих систем и параметрами циркадной вариабельности АД в зависимости от наличия АГ, продемонстрированы в таблицах 6.5 и 6.6.

Как видно из таблицы 6.5, у пациентов без АГ вч-СРБ продемонстрировал сильные положительные корреляции с параметрами утреннего подъема ДАД: с величиной и скоростью утреннего подъема ДАД ($r_s = 0,559$, $p=0,004$, $r_s = 0,531$, $p=0,008$, соответственно). Уровень ЛПВП отрицательно коррелировал с вариабельностью диастолического АД ($r_s = -0,510$, $p=0,001$) и показателями симпатовагального баланса (СНС САД и ДАД, $r_s \approx -0,325$, $p<0,05$). Это позволяет предположить, что при отсутствии манифестной гипертензии дефицит ЛПВП может способствовать нарушению вегетативной регуляции сосудистого тонуса и увеличению вариабельности давления, являясь ранним фактором дисрегуляции АД. Установлена отрицательная связь уровня ТГ с величиной утреннего подъема ДАД ($r_s = -0,339$, $p=0,032$) и скоростью утреннего подъема ДАД ($r_s = -0,372$, $p=0,018$). Это позволяет предположить, что повышение уровня ТГ ассоциировано с более плавным и менее выраженным утренним повышением диастолического давления. ЛПВП также показал умеренную отрицательную корреляцию с вариабельностью ДАД ($r_s = -0,510$, $p=0,001$), что дополнительно подтверждает его возможную стабилизирующую роль в суточной регуляции сосудистого тонуса.

В таблице 6.6 продемонстрировано, что у пациентов с АГ уровень вч-СРБ положительно коррелировал с величиной утреннего подъема систолического АД ($r_s = 0,600$, $p=0,047$), а ЛПВП – с вариабельностью систолического и диастолического АД ($r_s = -0,653$ и $-0,557$, $p<0,001$). Уровень ТГ положительно коррелировал с вариабельностью САД и ДАД ($r_s = 0,816$ и $0,443$, $p < 0,05$), что подтверждает роль атерогенной дислипидемии в увеличении лабильности артериального давления. Уровень ЛПВП отрицательно коррелировал с вариабельностью АД (r_s до $-0,653$, $p < 0,001$), демонстрируя протективную роль в регуляции АД.

Таблица 6.5 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем, маркерами липидного профиля и параметрами циркадной вариабельности АД у пациентов без АГ

Параметр	Вариабельность САД, мм рт.ст	Вариабельность ДАД, мм рт.ст	СНС САД, %	СНС ДАД, %	Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст	Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст	Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст/час	Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст/час
вчСРБ, мг/л	r = -0,280 p = 0,186	r = -0,105 p = 0,626	r = -0,042 p = 0,846	r = -0,336 p = 0,109	r = 0,287 p = 0,174	r = 0,559 p = 0,004	r = 0,077 p = 0,721	r = 0,531 p = 0,008
ЛПВП	r = -0,099 p = 0,542	r = -0,510 p = 0,001	r = -0,317 p = 0,046	r = -0,335 p = 0,034	r = -0,200 p = 0,217	r = -0,229 p = 0,156	r = -0,118 p = 0,468	r = -0,228 p = 0,157
ОХС	r = -0,208 p = 0,198	r = -0,249 p = 0,121	r = -0,185 p = 0,252	r = -0,117 p = 0,473	r = -0,057 p = 0,729	r = -0,252 p = 0,117	r = -0,148 p = 0,361	r = -0,300 p = 0,060
ЛПНП	r = -0,209 p = 0,196	r = -0,197 p = 0,223	r = -0,189 p = 0,242	r = -0,186 p = 0,249	r = -0,099 p = 0,545	r = -0,213 p = 0,187	r = -0,283 p = 0,077	r = -0,281 p = 0,079
Триглицери ды	r = -0,098 p = 0,548	r = -0,050 p = 0,757	r = -0,153 p = 0,344	r = -0,057 p = 0,726	r = -0,058 p = 0,722	r = -0,339 p = 0,032	r = -0,201 p = 0,214	r = -0,372 p = 0,018

Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения.

Таблица 6.6 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем и показателями липидограммы с параметрами циркадной варибельности АД у пациентов с АГ

Параметр	Варибельность САД, мм рт.ст	Варибельность ДАД, мм рт.ст	СНС САД, %	СНС ДАД, %	Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст	Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст	Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст/час	Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст/час
вчСРБ, мг/л	r = 0,359 p = 0,308	r = 0,300 p = 0,400	r = 0,400 p = 0,252	r = 0,400 p = 0,252	r = 0,600 p = 0,047	r = 0,100 p = 0,783	r = 0,300 p = 0,400	r = 0,400 p = 0,252
ЛПВП	r = -0,653 p < 0,001	r = -0,557 p = 0,001	r = -0,296 p = 0,112	r = -0,334 p = 0,072	r = -0,031 p = 0,870	r = 0,047 p = 0,803	r = -0,058 p = 0,760	r = -0,089 p = 0,642
ЛПНП	r = 0,313 p = 0,092	r = -0,102 p = 0,592	r = -0,249 p = 0,185	r = -0,295 p = 0,114	r = -0,155 p = 0,412	r = -0,406 p = 0,026	r = -0,306 p = 0,100	r = -0,331 p = 0,074
Общий холестер ин	r = 0,135 p = 0,478	r = -0,467 p = 0,009	r = -0,331 p = 0,074	r = -0,481 p = 0,007	r = -0,025 p = 0,895	r = -0,241 p = 0,200	r = -0,156 p = 0,410	r = -0,189 p = 0,318
Тригли- циды	r = 0,816 p < 0,001	r = 0,443 p = 0,014	r = 0,156 p = 0,412	r = 0,122 p = 0,522	r = -0,318 p = 0,087	r = -0,371 p = 0,044	r = -0,322 p = 0,083	r = -0,290 p = 0,121

Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения

Таблица 6.7 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем, показателями липидного обмена и основными гемодинамическими показателями, определяемыми при проведении СМАД (все больные с СД1, n=78)

Показатель	вчСРБ, мг/л	ЛПВП	Общий холестерин	ЛПНП	Триглицериды
СПВ, м/с	r = -0,321 p = 0,064	r = 0,019 p = 0,874	r = 0,149 p = 0,432	r = 0,581 p < 0,001	r = 0,463 p = 0,010
Индекс ригидности артерий	r = 0,540 p = 0,001	r = -0,046 p = 0,704	r = -0,280 p = 0,134	r = -0,013 p = 0,948	r = -0,125 p = 0,510
Индекс отражения	r = -0,220 p = 0,211	r = -0,009 p = 0,940	r = 0,068 p = 0,720	r = 0,055 p = 0,771	r = 0,450 p = 0,013
Индекс аугментации	r = -0,247 p = 0,158	r = -0,03 p = 0,803	r = 0,063 p = 0,741	r = 0,038 p = 0,844	r = 0,490 p = 0,006
ОПСС, дин*с/см5	r = 0,115 p = 0,516	r = -0,142 p = 0,243	r = 0,171 p = 0,368	r = 0,063 p = 0,743	r = 0,658 p < 0,001
Динамическая вязкость, дин*с/см2	r = -0,312 p = 0,073	r = 0,008 p = 0,947	r = 0,128 p = 0,501	r = 0,128 p = 0,501	r = -0,109 p = 0,565

Примечания: СПВ – скорость пульсовой волны, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

В таблице 6.7 продемонстрирована статистически значимая сильная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и индексом ригидности артерий ($r_s = 0,540$, $p = 0,001$). Полученная взаимосвязь четко указывает на то, что более высокий уровень системного воспаления ассоциирован с увеличением жесткости артерий.

Это может быть объяснено провоспалительными механизмами, приводящими к деградации эластических волокон, фиброзу сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции и кальцификации – ключевым процессам в патогенезе артериосклероза. Атерогенные фракции липидов — ЛПНП и триглицериды — достоверно коррелировали со скоростью пульсовой волны (СПВ, $r_s = 0,581$ и $0,463$, $p < 0,05$), подтверждая их вклад в повышение жесткости магистральных артерий.

Корреляционные взаимосвязи концентрации ЛПС с основными параметрами, полученными при проведении эхокардиографии, продемонстрированы в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС и основными параметрами, определяемыми при проведении ЭхоКГ (все больные с СД1, n=78)

Параметр	ЛПС
Корень аорты, см	$r = 0,536$ $p = 0,147$
Восходящий отдел аорты, см	$r = -0,685$ $p = 0,324$
Левое предсердие, см	$r = -0,330$ $p = 0,065$
ИОЛП, см/м ²	$r = -0,205$ $p = 0,261$
КСР ЛЖ, см	$r = 0,224$ $p = 0,217$
КДР ЛЖ, см	$r = -0,087$ $p = 0,636$
ТМЖП, см	$r = -0,316$ $p = 0,078$
ТЗС, см	$r = -0,293$ $p = 0,103$
ОТС	$r = -0,455$ $p = 0,068$
ММЛЖ, г	$r = 0,031$ $p = 0,867$
ИММЛЖ, г/м ²	$r = -0,007$ $p = 0,968$
Продольный размер ПП, см	$r = -0,383$ $p = 0,05$

Продолжение таблицы 6.8

Поперечный размер ПП, см	$r = -0,120$ $p = 0,514$
Базальный размер ПЖ, см	$r = -0,318$ $p = 0,076$
Средний размер ПЖ, см	$r = -0,262$ $p = 0,148$
Продольный размер ПЖ, см	$r = -0,063$ $p = 0,730$

Примечания: ИОЛП – индекс объема левого предсердия, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ОТС – относительная толщина стенки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Как следует из таблицы 6.8, значимых корреляционных взаимосвязей концентрации ЛПС с размерами камер сердца, а также параметрами гипертрофии миокарда левого желудочка (ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ) выявлено не было ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей показателей системного воспаления, эндотоксин-связывающих систем и маркеров липидного профиля и параметров трансторакальной эхокардиографии продемонстрировал ряд особенностей (таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Анализ корреляционных взаимосвязей показателей системного воспаления, эндотоксин-связывающих систем и маркеров липидного профиля с основными параметрами, определяемыми при проведении эхокардиографии

Параметр	вЧСРБ, мг/л		ЛПВП		ОХС		ЛПНП		Триглицериды	
	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=33)
Корень аорты, см	r = -0,272 p = 0,198	r = 0,051 p = 0,888	r = 0,173 p = 0,286	r = -0,179 p = 0,343	r = 0,425 p = 0,006	r = -0,426 p = 0,019	r = 0,464 p = 0,003	r = -0,410 p = 0,025	r = 0,113 p = 0,488	r = -0,282 p = 0,132
Восходящий отдел аорты, см	r = -0,095 p = 0,660	r = 0,205 p = 0,570	r = 0,06 p = 0,711	r = 0,502 p = 0,005	r = 0,522 p < 0,001	r = -0,081 p = 0,671	r = 0,526 p < 0,001	r = 0,207 p = 0,272	r = 0,266 p = 0,097	r = -0,028 p = 0,884
Левое предсердие, см	r = 0,074 p = 0,730	r = 0,564 p = 0,089	r = 0,001 p = 1,000	r = -0,630 p < 0,001	r = -0,083 p = 0,609	r = -0,393 p = 0,032	r = 0,059 p = 0,716	r = -0,047 p = 0,805	r = 0,085 p = 0,604	r = 0,201 p = 0,288
ИОЛП, см/м ²	r = -0,081 p = 0,708	r = 0,800 p = 0,005	r = -0,485 p = 0,002	r = 0,007 p = 0,970	r = 0,071 p = 0,665	r = 0,314 p = 0,091	r = 0,282 p = 0,078	r = -0,036 p = 0,851	r = 0,098 p = 0,549	r = 0,284 p = 0,128
КСР ЛЖ, см	r = -0,142 p = 0,509	r = 0,949 p < 0,001	r = 0,408 p = 0,009	r = 0,008 p = 0,966	r = 0,182 p = 0,262	r = 0,067 p = 0,727	r = 0,002 p = 0,989	r = 0,097 p = 0,611	r = 0,027 p = 0,870	r = -0,500 p = 0,005
КДР ЛЖ, см	r = 0,094 p = 0,659	r = 0,700 p = 0,024	r = 0,049 p = 0,763	r = -0,399 p = 0,029	r = 0,213 p = 0,186	r = 0,110 p = 0,563	r = 0,261 p = 0,104	r = -0,027 p = 0,888	r = 0,008 p = 0,963	r = 0,293 p = 0,117
ТМЖП, см	r = 0,378 p = 0,068	r = 0,821 p = 0,004	r = 0,028 p = 0,862	r = -0,659 p < 0,001	r = 0,366 p = 0,020	r = -0,385 p = 0,035	r = 0,542 p < 0,001	r = -0,046 p = 0,808	r = 0,096 p = 0,557	r = 0,226 p = 0,230
ТЗС, см	r = -0,190 p = 0,374	r = 0,224 p = 0,535	r = 0,100 p = 0,540	r = -0,453 p = 0,012	r = 0,303 p = 0,058	r = -0,302 p = 0,105	r = 0,417 p = 0,007	r = 0,000 p = 1,000	r = 0,188 p = 0,246	r = 0,132 p = 0,487
ОТС	r = 0,186 p = 0,385	r = 0,100 p = 0,783	r = 0,017 p = 0,915	r = -0,213 p = 0,259	r = 0,224 p = 0,165	r = -0,586 p < 0,001	r = 0,256 p = 0,111	r = -0,263 p = 0,160	r = -0,087 p = 0,593	r = -0,267 p = 0,154

Продолжение таблицы 6.9

ММЛЖ, г	r = 0,014 p = 0,948	r = 0,700 p = 0,024	r = -0,145 p = 0,371	r = -0,615 p < 0,001	r = 0,146 p = 0,368	r = -0,043 p = 0,821	r = 0,355 p = 0,024	r = -0,139 p = 0,463	r = 0,160 p = 0,325	r = 0,297 p = 0,111
ИММЛЖ, г/м ²	r = 0,137 p = 0,524	r = 0,400 p = 0,252	r = 0,025 p = 0,879	r = -0,682 p < 0,001	r = 0,294 p = 0,066	r = -0,129 p = 0,496	r = 0,429 p = 0,006	r = 0,155 p = 0,412	r = -0,090 p = 0,579	r = 0,513 p = 0,004
Продольны й размер ПП, см	r = -0,258 p = 0,224	r = 0,359 p = 0,308	r = -0,005 p = 0,978	r = -0,275 p = 0,141	r = 0,011 p = 0,945	r = -0,451 p = 0,012	r = -0,20 p = 0,904	r = -0,097 p = 0,611	r = 0,038 p = 0,815	r = 0,066 p = 0,728
Поперечны й размер ПП, см	r = -0,327 p = 0,118	r = 0,600 p = 0,067	r = -0,589 p = 0,001	r = -0,420 p = 0,021	r = -0,112 p = 0,491	r = -0,304 p = 0,103	r = -0,059 p = 0,718	r = -0,086 p = 0,651	r = -0,125 p = 0,443	r = 0,253 p = 0,178
Базальный размер ПЖ, см	r = -0,200 p = 0,349	r = 0,500 p = 0,141	r = -0,529 p < 0,001	r = -0,346 p = 0,061	r = 0,028 p = 0,862	r = -0,369 p = 0,05	r = 0,172 p = 0,289	r = -0,169 p = 0,372	r = 0,062 p = 0,704	r = 0,099 p = 0,603
Средний размер ПЖ, см	r = -0,166 p = 0,438	r = 0,500 p = 0,141	r = -0,349 p = 0,027	r = -0,323 p = 0,082	r = 0,020 p = 0,904	r = -0,408 p = 0,07	r = 0,114 p = 0,484	r = -0,456 p = 0,06	r = 0,079 p = 0,628	r = 0,215 p = 0,253
Продольны й размер ПЖ, см	r = -0,389 p = 0,06	r = 0,600 p = 0,067	r = -0,472 p = 0,002	r = -0,753 p < 0,001	r = -0,173 p = 0,286	r = -0,379 p = 0,05	r = -0,068 p = 0,678	r = -0,047 p = 0,806	r = -0,220 p = 0,173	r = 0,283 p = 0,130

Примечания: ИОЛП – индекс объема левого предсердия, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ОТС – относительная толщина стенки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Как продемонстрировано в таблице 6.9, анализ корреляционных взаимосвязей уровня вч-СРБ с параметрами эхокардиографии выявил четкие различия между группами пациентов. В группе с АГ выявлены сильные положительные корреляции уровня вч-СРБ с ключевыми показателями гипертрофии и дилатации ЛЖ: конечно-систолическим размером ($r_s = 0,949$, $p < 0,001$), конечно-диастолическим размером ($r_s = 0,700$, $p = 0,024$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r_s = 0,821$, $p = 0,004$) и массой миокарда ($r_s = 0,700$, $p = 0,024$). У пациентов без АГ подобных значимых связей вч-СРБ со структурными параметрами левых отделов сердца не обнаружено ($p > 0,05$). Однако в этой группе оба маркера — и вч-СРБ, и ЛПВП — демонстрировали умеренные отрицательные корреляции с размерами правого предсердия и правого желудочка, что может указывать на иное, возможно, более генерализованное влияние системного воспаления и липидного обмена при отсутствии гипертензии.

При анализе корреляционных взаимосвязей показателей липидного профиля также выявлены разнонаправленные ассоциации в зависимости от наличия АГ. В группе пациентов без АГ (группа 1) общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности демонстрировали положительные корреляции с признаками сердечно-сосудистого ремоделирования: с размерами корня (ОХС: $r_s = 0,425$, $p = 0,006$; ЛПНП: $r_s = 0,464$, $p = 0,003$) и восходящего отдела аорты, а также с толщиной межжелудочковой перегородки (ЛПНП: $r_s = 0,542$, $p < 0,001$). Уровень ЛПВП, напротив, в этой группе показывал сильные отрицательные корреляции с массой миокарда ЛЖ ($r_s = -0,615$, $p < 0,001$) и толщиной МЖП ($r_s = -0,659$, $p < 0,001$).

В группе пациентов с АГ (группа 2) наблюдалась иная картина: общий холестерин и ЛПНП были отрицательно ассоциированы с размером корня аорты ($r_s \approx -0,41$, $p < 0,05$), а также с размерами левого предсердия и средним размером правого желудочка. Уровень триглицеридов в этой группе положительно коррелировал с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, $r_s = 0,513$, $p = 0,004$) и отрицательно — с конечно-систолическим размером ЛЖ ($r_s = -0,500$, $p = 0,005$). Наиболее сильная отрицательная корреляция была отмечена между общим холестерином и относительной толщиной стенки миокарда (ОТС, $r_s = -$

0,586, $p < 0,001$). Одновременно ЛПВП у пациентов без АГ отрицательно коррелировал с индексом объема левого предсердия ($r_s = -0,522$, $p = 0,001$) и положительно — со скоростями раннего диастолического расслабления (e'_{lat} , e'_{sept}). Полученные данные указывают на сложное и многогранное влияние различных компонентов дислипидемии на геометрию сердца, причем характер и направленность этого влияния кардинально различаются в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей артериальной гипертензии. Ключевым результатом анализа стало выявление значимых положительных корреляций между уровнем ЛПС и рядом тканевых доплеровских показателей, отражающих систолическую и диастолическую функцию миокарда (таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС и показателями систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с СД1

Параметр	ЛПС
ФВ по Симпсону, %	$r = -0,340$ $p = 0,057$
E, см/с	$r = -0,075$ $p = 0,693$
A, см/с	$r = -0,070$ $p = 0,703$
E/A	$r = 0,016$ $p = 0,930$
Sm lat, см/с	$r = 0,447$ $p = 0,010$
e'_{lat} , см/с	$r = 0,418$ $p = 0,017$
e'_{sept} , см/с	$r = 0,479$ $p = 0,006$
Sm sept, см/с	$r = 0,495$ $p = 0,004$
a sept, см/с	$r = 0,022$ $p = 0,907$

Продолжение таблицы 6.10

e' сред, см/с	r = 0,489 p = 0,005
E/e'	r = -0,419 p = 0,017
ИОЛП, мл/м2	r = -0,205 p = 0,261
Скорость трикуспидальной регургитации, см/с	r = -0,324 p = 0,070

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (пик E), A – максимальная скорость систолы левого предсердия (пик A), E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, Sm lat – пиковая систолическая скорость латеральной части митрального кольца, Sm sept – пиковая систолическая скорость септальной части митрального кольца, e'lat – ранняя диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, a'lat – пиковая диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e'sept – ранняя диастолическая скорость септальной части митрального кольца, a'sept – E/e' – отношение трансмитрального пика раннего наполнения к скорости митрального кольца, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Анализ выявил корреляции с пиковой систолической скоростью латеральной и септальной части фиброзного кольца митрального клапана (Sm lat: $r_s=0,447$, $p=0,010$; Sm sept: $r_s=0,495$, $p=0,004$), а также со скоростями раннего диастолического расслабления (e'lat: $r_s=0,418$, $p=0,017$; e'sept: $r_s=0,479$, $p=0,006$; e' сред: $r_s=0,489$, $p=0,005$). Это может свидетельствовать о компенсаторном увеличении продольной сократимости и скорости расслабления миокарда на ранних стадиях воздействия эндотоксина, что согласуется с результатами исследования Novaí и соавт. (2015), где низкие дозы ЛПС стимулировали сократимость кардиомиоцитов исследуемых лабораторных крыс [130]. Одновременно с этим выявлена отрицательная корреляция ЛПС с соотношением E/e' ($r_s = -0,419$, $p=0,017$) — интегральным маркером диастолической дисфункции и давления наполнения ЛЖ. Полученная картина может отражать сложные адаптационные изменения функции миокарда на фоне эндотоксинемии при СД1.

Результаты анализа корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем и показателями систолической и диастолической

функции миокарда левого желудочка у пациентов с СД1 без АГ представлены в таблице 6.11.

Таблица 6.11 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем, маркерами липидного профиля и показателями систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с СД1 без АГ

Параметр	вчСРБ, мг/л	ЛПВП	ОХС	ЛПНП	Триглицериды
ФВ по Симпсону, %	r = -0,011 p = 0,961	r = 0,522 p = 0,001	r = -0,157 p = 0,333	r = 0,137 p = 0,400	r = 0,394 p = 0,122
E, см/с	r = -0,146 p = 0,517	r = -0,228 p = 0,180	r = -0,220 p = 0,196	r = 0,022 p = 0,900	r = 0,548 p = 0,246
A, см/с	r = 0,263 p = 0,215	r = -0,048 p = 0,773	r = 0,037 p = 0,826	r = 0,039 p = 0,818	r = -0,220 p = 0,185
E/A	r = -0,200 p = 0,350	r = -0,023 p = 0,892	r = -0,195 p = 0,240	r = -0,155 p = 0,351	r = 0,221 p = 0,182
Sm lat, см/с	r = 0,165 p = 0,442	r = 0,040 p = 0,810	r = 0,115 p = 0,492	r = 0,020 p = 0,904	r = -0,253 p = 0,126
e'lat, см/с	r = 0,266 p = 0,425	r = 0,382 p = 0,018	r = -0,061 p = 0,715	r = -0,230 p = 0,164	r = -0,001 p = 0,996
e'sept, см/с	r = 0,116 p = 0,591	r = 0,405 p = 0,012	r = -0,007 p = 0,967	r = -0,210 p = 0,205	r = 0,095 p = 0,569
Sm sept, см/с	r = 0,130 p = 0,546	r = 0,013 p = 0,937	r = 0,072 p = 0,667	r = 0,000 p = 1,000	r = -0,134 p = 0,422
a sept, см/с	r = 0,338 p = 0,106	r = 0,573 p < 0,001	r = 0,478 p = 0,152	r = 0,193 p = 0,245	r = -0,071 p = 0,671
e' сред, см/с	r = 0,130 p = 0,546	r = 0,404 p = 0,012	r = -0,038 p = 0,820	r = -0,247 p = 0,135	r = 0,027 p = 0,873
E/e'	r = -0,190 p = 0,373	r = -0,307 p = 0,061	r = -0,079 p = 0,638	r = 0,139 p = 0,405	r = 0,186 p = 0,263
ИОЛП, мл/м2	r = -0,081 p = 0,708	r = -0,522 p = 0,001	r = 0,049 p = 0,771	r = 0,282 p = 0,087	r = 0,082 p = 0,625

Продолжение таблицы 6.11

Скорость ТР, см/с	$r = -0,156$ $p = 0,418$	$r = -0,401$ $p = 0,013$	$r = 0,120$ $p = 0,474$	$r = 0,299$ $p = 0,068$	$r = 0,197$ $p = 0,237$
----------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (пик Е), А – максимальная скорость систолы левого предсердия (пик А), Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, Sm lat – пиковая систолическая скорость латеральной части митрального кольца, Sm sept – пиковая систолическая скорость септальной части митрального кольца, e'lat – ранняя диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, a'lat – пиковая диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e'sept – ранняя диастолическая скорость септальной части митрального кольца, a'sept – Е/е' – отношение трансмитрального пика раннего наполнения к скорости митрального кольца, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация.

Как продемонстрировано в таблице 6.11, обнаружены статистически значимые положительные корреляции умеренной силы между уровнем ЛПВП и скоростями раннего диастолического расслабления миокарда, измеренными методом тканевой доплерографии: с е' латеральной стенки ($r_s = 0,382$, $p=0,018$) и е' септальной стенки ($r_s = 0,405$, $p=0,012$). Это указывает на то, что более высокий уровень антиатерогенных липопротеинов ассоциирован с более эффективным расслаблением миокарда в диастолу. Также отмечена положительная корреляционная взаимосвязь уровня ЛПВП и ФВ ЛЖ ($r_s=0,522$, $p=0,001$), что может свидетельствовать о протективной роли ЛПВП в контексте сохранения контрактильной функции миокарда ЛЖ; выявлена умеренная отрицательная корреляция уровня ЛПВП со скоростью трикуспидальной регургитации ($r_s = -0,401$, $p=0,013$). В группе пациентов без АГ статистически значимых корреляционных взаимосвязей параметров систолической и диастолической функции ЛЖ с уровнем вч-СРБ, ОХС и ЛПНП выявлено не было ($p>0,05$).

В таблице 6.12 продемонстрирован анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем и показателями систолической и диастолической функций миокарда у пациентов с СД1 и верифицированной АГ, показавший наличие сильной положительной корреляции уровня вч-СРБ со скоростью раннего диастолического наполнения (пиковая скорость Е трансмитрального потока) – $r_s = 0,800$, $p=0,005$. В клинической практике изолированное увеличение волны Е часто наблюдается при

псевдонормальном типе диастолической дисфункции и может указывать на повышенное давление наполнения левого желудочка. Это позволяет предположить, что активное системное воспаление ассоциировано с гемодинамической перегрузкой левых отделов сердца и нарушением релаксации.

Также выявлена сильная положительная корреляция вч-СРБ с индексом объема левого предсердия – $r_s = 0,800$, $p=0,005$. Увеличение ИОЛП является прямым следствием длительного повышения давления наполнения ЛЖ и ключевым маркером диастолической дисфункции. Данная связь подтверждает, что воспаление сопряжено с ремоделированием сердца, характерным для нарушения его расслабления. Также примечательно, что зафиксирована сильная отрицательная корреляция уровня вч-СРБ со скоростью раннего диастолического расслабления межжелудочковой перегородки ($e'sept$) – $r_s = -0,700$, $p=0,024$. Это свидетельствует о том, чем выше активность системного воспаления, тем хуже активная релаксация миокарда, что является центральным звеном в патогенезе диастолической дисфункции. Концентрация ЛПВП, общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов в данной группе не продемонстрировали статистически значимых корреляций ни с одним из ключевых параметров систолической (ФВ по Симпсону, Sm) или диастолической (E, A, E/A, e' , E/ e') функции миокарда ЛЖ ($p>0,05$).

Таблица 6.12 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем и показателями систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и АГ

Параметр	Статистический показатель	вчСРБ, мг/л	ЛПВП	Общий холестерин	ЛПНП	Триглицериды
ФВ по Симпсону, %	r	0,154	-0,046	0,215	0,219	0,326
	p	0,671	0,810	0,254	0,246	0,079
E, см/с	r	0,800	0,206	0,155	0,045	-0,163
	p	0,005	0,275	0,412	0,814	0,390

Продолжение таблицы 6.12

А, см/с	r	-0,500	-0,131	-0,270	-0,209	-0,021
	p	0,141	0,492	0,149	0,254	0,910
Е/А	r	0,500	0,135	0,283	0,215	-0,054
	p	0,141	0,478	0,130	0,254	0,778
Sm lat, см/с	r	-0,100	0,212	0,230	-0,022	-0,183
	p	0,783	0,262	0,221	0,910	0,334
e'lat, см/с	r	-0,100	0,123	0,169	0,322	-0,199
	p	0,783	0,518	0,371	0,083	0,293
e'sept, см/с	r	-0,700	0,122	0,057	-0,011	-0,250
	p	0,024	0,522	0,763	0,955	0,183
Sm sept, см/с	r	-0,600	-0,108	-0,021	-0,135	0,014
	p	0,067	0,571	0,913	0,478	0,940
a sept, см/с	r	-0,200	-0,082	-0,297	-0,282	-0,145
	p	0,580	0,666	0,111	0,131	0,445
e' сред, см/с	r	-0,400	0,094	0,083	0,154	-0,247
	p	0,252	0,621	0,664	0,417	0,188
Е/е'	r	0,600	-0,018	0,147	0,095	0,306
	p	0,067	0,925	0,438	0,619	0,100
ИОЛП, мл/м2	r	0,800	0,007	0,314	-0,036	0,284
	p	0,005	0,970	0,091	0,851	0,128
Скорость ТР, см/с	r	0,300	0,156	0,131	0,002	-0,266
	p	0,199	0,411	0,490	0,992	0,155

Примечания: ФВ – фракция выброса левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (пик Е), А – максимальная скорость систолы левого предсердия (пик А), Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, Sm lat – пиковая систолическая скорость латеральной части митрального кольца, Sm sept – пиковая систолическая скорость септальной части митрального кольца, e'lat – ранняя диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, a'lat – пиковая диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e'sept – ранняя диастолическая скорость септальной части митрального кольца, a'sept – Е/е' – отношение трансмитрального пика раннего наполнения к скорости митрального кольца, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация.

При оценке состояния брахиоцефальных артерий значимая отрицательная корреляция была выявлена только между уровнем ЛПВП и толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) ($r_s = -0,354$, $p=0,004$). Другие маркеры липидного профиля, а также вч-СРБ, не продемонстрировали значимых взаимосвязей с параметрами ультразвукового дуплексного сканирования БЦА (таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Анализ корреляционных взаимосвязей между концентрацией ЛПС, компонентами эндотоксин-связывающих систем, маркерами липидного профиля и показателями ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с СД1

Показатель	ЛПС	вчСРБ, мг/л	ЛПВП	ОХС	ЛПНП	ТГ
Толщина КИМ, мм	$r = 0,067$ $p = 0,717$	$r = 0,102$ $p = 0,567$	$r = -0,354$ $p = 0,004$	$r = -0,192$ $p = 0,347$	$r = -0,052$ $p = 0,800$	$r = 0,334$ $p = 0,095$
Максимальный % стенозирования артерии, %	$r = -0,226$ $p = 0,214$	$r = 0,230$ $p = 0,191$	$r = -0,098$ $p = 0,440$	$r = -0,247$ $p = 0,225$	$r = -0,374$ $p = 0,060$	$r = 0,071$ $p = 0,731$

Примечания: КИМ – комплекс интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ЛПС – липополисахарид, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды.

6.2. Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами суточного мониторинга артериального давления

Анализ взаимосвязей ЛСБ с параметрами СМАД выявил ограниченное число значимых корреляций, что указывает на опосредованный характер его влияния на гемодинамику. Была обнаружена слабая положительная корреляция уровня ЛСБ с наибольшим зарегистрированным систолическим АД за время мониторинга ($r_s = 0,327$, $p=0,023$). Это может свидетельствовать о том, что повышенный уровень ЛСБ, как маркера эндотоксинемии и активации врожденного иммунитета, ассоциирован с эпизодами значительного подъема давления, возможно, через механизмы сосудистой дисфункции и воспаления. Не выявлено значимых корреляций ЛСБ со среднесуточными показателями, вариабельностью АД,

суточным индексом или гемодинамическими индексами (СПВ, индекс ригидности, ОПСС) ($p > 0,05$) (таблицы 6.14, 6.15).

Таблица 6.14 – Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами суточного мониторинга артериального давления за общее время исследования

Параметр	ЛСБ, мг/л
Среднеинтегральное САД (день)	$r = 0,120$ $p = 0,415$
Среднеинтегральное ДАД (день)	$r = -0,108$ $p = 0,464$
Среднеинтегральное САД (ночь)	$r = 0,110$ $p = 0,455$
Среднеинтегральное ДАД (ночь)	$r = -0,147$ $p = 0,319$
Наибольшее САД	$r = 0,327$ $p = 0,023$
Наибольшее ДАД	$r = 0,212$ $p = 0,148$
Наименьшее САД	$r = -0,198$ $p = 0,177$
Наименьшее ДАД	$r = -0,185$ $p = 0,208$

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок.

Таблица 6.15 – Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами циркадной вариабельности АД у пациентов с СД1

Параметр	ЛСБ, мг/л
Вариабельность САД, мм рт.ст	$r = 0,271$ $p = 0,062$
Вариабельность ДАД, мм рт.ст	$r = 0,180$ $p = 0,221$
СНС САД, %	$r = 0,016$ $p = 0,914$
СНС ДАД, %	$r = -0,06$ $p = 0,678$

Продолжение таблицы 6.15

Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст	r = 0,194 p = 0,186
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст	r = -0,029 p = 0,846
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст/час	r = 0,120 p = 0,416
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст/час	r = 0,036 p = 0,806

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения.

Таблица 6.16 – Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и основными гемодинамическими показателями, определяемыми при проведении СМАД

Показатель	ЛСБ, мг/л
СПВ, м/с	r = 0,141 p = 0,339
Индекс ригидности артерий	r = 0,193 p = 0,188
Индекс отражения	r = 0,120 p = 0,416
Индекс аугментации	r = 0,150 p = 0,310
ОПСС, дин*с/см ⁵	r = -0,074 p = 0,615
Динамическая вязкость, дин*с/см ²	r = 0,100 p = 0,499

Примечания: СПВ – скорость пульсовой волны, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок.

6.3. Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами трансторакальной эхокардиографии

Результаты анализа корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и основными параметрами трансторакальной эхокардиографии продемонстрированы в таблице 6.17.

Таблица 6.17 – Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и основными параметрами, определяемыми при проведении эхокардиографии

Параметр	ЛСБ, мг/л
Корень аорты, см	$r = -0,06$ $p = 0,685$
Восходящий отдел аорты, см	$r = -0,170$ $p = 0,249$
Левое предсердие, см	$r = 0,098$ $p = 0,509$
ИОЛП, см/м ²	$r = 0,058$ $p = 0,697$
КСР ЛЖ, см	$r = -0,049$ $p = 0,742$
КДР ЛЖ, см	$r = 0,420$ $p = 0,003$
ТМЖП, см	$r = 0,189$ $p = 0,198$
ТЗС, см	$r = 0,05$ $p = 0,735$
ОТС	$r = -0,271$ $p = 0,062$
ММЛЖ, г	$r = -0,180$ $p = 0,222$
ИММЛЖ, г/м ²	$r = 0,452$ $p = 0,001$
Продольный размер ПП, см	$r = 0,311$ $p = 0,031$
Поперечный размер ПП, см	$r = 0,125$ $p = 0,397$
Базальный размер ПЖ, см	$r = 0,179$ $p = 0,224$
Средний размер ПЖ, см	$r = 0,067$ $p = 0,653$
Продольный размер ПЖ, см	$r = 0,127$ $p = 0,390$

Примечания: ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ОТС – относительная толщина стенки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Как продемонстрировано в таблице 6.17, анализ взаимосвязей ЛСБ с параметрами эхокардиографии в общей выборке пациентов с СД1 выявил его ассоциацию с неблагоприятным ремоделированием миокарда. Повышенный

уровень ЛСБ положительно коррелировал с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, $r_s = 0,452$, $p=0,001$) и конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДР, $r_s = 0,420$, $p=0,003$). Это позволяет предположить, что ЛСБ, являясь не только переносчиком, но и усилителем сигнала от ЛПС, может опосредовать влияние эндотоксинемии на развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка. Также выявлена положительная связь с продольным размером правого предсердия ($r_s = 0,311$, $p=0,031$), что может указывать на вовлечение в процесс и правых отделов сердца.

Установленная взаимосвязь может быть патогенетически обусловлена несколькими механизмами. ЛСБ, являясь ключевым медиатором ответа на ЛПС, потенцирует активацию Toll-подобных рецепторов (преимущественно TLR4) на поверхности кардиомиоцитов и клеток сосудистого эндотелия. Это, в свою очередь, запускает каскад провоспалительных реакций с продукцией таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые обладают прямым прогипертрофическим действием на миокард [163].

Кроме того, хроническое воспаление способствует активации внутриклеточных сигнальных путей (включая MAP-киназы и NF- κ B), стимулирующих синтез белка и рост кардиомиоцитов, а также индуцирует эндотелиальную дисфункцию и фиброз миокарда, что в совокупности и приводит к развитию концентрической гипертрофии и увеличению ИММЛЖ.

При этом значимых корреляций ЛСБ с размерами корня аорты, восходящей аорты, толщиной стенок ЛЖ в диастолу (ТМЖП, ТЗС) и фракцией выброса в общей группе не обнаружено, что сужает потенциальное влияние ЛСБ преимущественно до процессов ремоделирования и гипертрофии, а не до изменения сократительной способности или утолщения стенок миокарда ЛЖ.

При стратификации анализа на подгруппу пациентов с АГ выявлено, что ассоциации ЛСБ с параметрами гипертрофии миокарда становятся более выраженными и специфичными (таблица 6.18).

Таблица 6.18 – Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и основными параметрами, определяемыми при проведении эхокардиографии в группе пациентов с АГ

Параметр	ЛСБ, мг/л
Корень аорты, см	$r = -0,056$ $p = 0,815$
Восходящий отдел аорты, см	$r = 0,375$ $p = 0,103$
Левое предсердие, см	$r = 0,260$ $p = 0,268$
ИОЛП, см/м ²	$r = -0,009$ $p = 0,969$
КСР ЛЖ, см	$r = -0,187$ $p = 0,430$
КДР ЛЖ, см	$r = 0,266$ $p = 0,257$
ТМЖП, см	$r = 0,614$ $p = 0,004$
ТЗС, см	$r = 0,445$ $p = 0,049$
ОТС	$r = -0,031$ $p = 0,898$
ММЛЖ, г	$r = 0,180$ $p = 0,448$
ИММЛЖ, г/м ²	$r = 0,595$ $p = 0,006$
Продольный размер ПП, см	$r = 0,263$ $p = 0,263$
Поперечный размер ПП, см	$r = -0,131$ $p = 0,582$
Базальный размер ПЖ, см	$r = 0,076$ $p = 0,749$
Средний размер ПЖ, см	$r = -0,152$ $p = 0,522$
Продольный размер ПЖ, см	$r = 0,231$ $p = 0,326$

Примечания: ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ОТС – относительная толщина стенки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

В таблице 6.18 продемонстрировано, что в данной группе уровень ЛСБ достоверно положительно коррелировал с толщиной межжелудочковой

перегородки (ТМЖП, $r_s = 0,614$, $p=0,004$), толщиной задней стенки ЛЖ (ТЗС, $r_s = 0,445$, $p=0,049$) и индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, $r_s = 0,595$, $p=0,006$). Эти данные укрепляют гипотезу о том, что у пациентов с артериальной гипертензией система врожденного иммунитета, представленная ЛСБ, может играть значимую роль в патогенезе концентрической гипертрофии левого желудочка, потенциально усугубляя структурные изменения сердца, вызванные повышенным давлением.

Как показано в таблице 6.19, в группе пациентов с СД1 без АГ ($n=45$) не было обнаружено статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровня ЛСБ ни с одним из параметров систолической или диастолической функции, включая ФВ, скорости трансмитрального потока (Е, А), показатели тканевой доплерографии, а также с индексом объема левого предсердия ($p>0,05$).

Таблица 6.19 – Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и показателями систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с СД1 без АГ

Параметр	ЛСБ, мг/л
ФВ по Симпсону, %	$r = 0,186$ $p = 0,342$
Е, см/с	$r = -0,086$ $p = 0,678$
А, см/с	$r = -0,216$ $p = 0,269$
Е/А	$r = -0,286$ $p = 0,141$
Sm lat, см/с	$r = -0,045$ $p = 0,820$
e'lat, см/с	$r = -0,065$ $p = 0,743$
e'sept, см/с	$r = -0,208$ $p = 0,289$
Sm sept, см/с	$r = -0,136$ $p = 0,491$

Продолжение таблицы 6.19

a sept, см/с	r = -0,186 p = 0,344
e' сред, см/с	r = -0,116 p = 0,557
E/e'	r = 0,038 p = 0,849
ИОЛП, мл/м ²	r = 0,047 p = 0,811
Скорость трикуспидальной регургитации, см/с	r = -0,220 p = 0,260

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (пик E), A – максимальная скорость систолы левого предсердия (пик A), E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, Sm lat – пиковая систолическая скорость латеральной части митрального кольца, Sm sept – пиковая систолическая скорость септальной части митрального кольца, e'lat – ранняя диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, a'lat – пиковая диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e'sept – ранняя диастолическая скорость септальной части митрального кольца, a'sept – пиковая диастолическая скорость септальной части митрального кольца, E/e' – отношение трансмитрального пика раннего наполнения к скорости митрального кольца, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Однако, анализ взаимосвязей между концентрацией ЛСБ и параметрами систолической и диастолической функции миокарда у пациентов с СД1 и АГ (группа 2) продемонстрировал ряд особенностей (таблица 6.20).

Таблица 6.20 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем и показателями систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и АГ

Параметр	ЛСБ, мг/л
ФВ по Симпсону, %	r = 0,348 p = 0,133
E, см/с	r = 0,135 p = 0,572
A, см/с	r = -0,353 p = 0,127
E/A	r = 0,310 p = 0,183

Продолжение таблицы 6.20

Sm lat, см/с	r = -0,511 p = 0,021
e'lat, см/с	r = -0,07 p = 0,769
e'sept, см/с	r = -0,456 p = 0,043
Sm sept, см/с	r = -0,505 p = 0,023
e'sept, см/с	r = -0,456 p = 0,043
a sept, см/с	r = -0,231 p = 0,327
e' сред, см/с	r = -0,262 p = 0,264
E/e'	r = 0,480 p = 0,032
ИОЛП, мл/м2	r = -0,009 p = 0,969
Скорость трикуспидальной регургитации, см/с	r = -0,031 p = 0,849

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка (пик E), A – максимальная скорость систолы левого предсердия (пик A), E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, Sm lat – пиковая систолическая скорость латеральной части митрального кольца, Sm sept – пиковая систолическая скорость септальной части митрального кольца, e'lat – ранняя диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, a'lat – пиковая диастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e'sept – ранняя диастолическая скорость септальной части митрального кольца, a'sept – пиковая диастолическая скорость септальной части митрального кольца, E/e' – отношение трансмитрального пика раннего наполнения к скорости митрального кольца, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Из таблицы 6.20 следует, что ЛСБ продемонстрировал ряд значимых отрицательных взаимосвязей с ключевыми параметрами тканевой доплерографии, являющейся неотъемлемой частью комплексной оценки диастолической функции миокарда: со скоростью систолического движения латеральной части митрального кольца (Sm lat) ($r_s = -0,511$, $p=0,021$), скоростью раннего диастолического расслабления септальной части митрального кольца (e'sept) ($r_s = -0,456$, $p=0,043$) и средней скоростью раннего диастолического

расслабления (e' сред) - $r_s = -0,456$, $p=0,043$.

Эти данные прямо указывают на то, что у пациентов с коморбидной патологией более высокий уровень ЛСБ ассоциирован с нарушением активного диастолического расслабления миокарда, что является центральным звеном диастолической дисфункции. Ключевым подтверждением клинической значимости этой связи стала положительная корреляция ЛСБ с отношением E/e' ($r_s = 0,480$, $p=0,032$) – основным неинвазивным индикатором повышенного давления наполнения левого желудочка. При этом в данной группе не выявлено значимых корреляций ЛСБ с классическими показателями систолической функции (ФВ по Симпсону) или изолированно с индексированным объемом левого предсердия.

6.4. Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ и параметрами ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

Как продемонстрировано в таблице 6.21, проведенный анализ не выявил статистически значимых корреляций между уровнем ЛСБ в сыворотке крови и основными параметрами, оцениваемыми при ультразвуковом дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий. Не обнаружено значимой взаимосвязи концентрации ЛСБ ни с толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий ($r_s = -0,247$, $p=0,091$), ни с максимальным процентом стенозирования брахиоцефальных артерий ($r_s = -0,198$, $p=0,177$). Отсутствие значимых корреляций может указывать на несколько возможных патофизиологических и методических аспектов. Во-первых, влияние хронической эндотоксинемии на сосудистую стенку при СД1 может носить опосредованный и отсроченный характер, реализуясь в первую очередь на уровне микроциркуляторного русла, эндотелиальной функции и системного воспаления, а не через прямое воздействие на структуру крупных артерий. Во-вторых, оцениваемые ультразвуковые параметры (ТИМ, степень стеноза) отражают относительно поздние, структурные стадии атеросклеротического процесса, в то время как ЛСБ является маркером текущей

активности эндотоксин-зависимого воспаления, которое может предшествовать макроскопическим изменениям. В-третьих, возможно, что вклад эндотоксинемии в ремоделирование БЦА не является линейным и может модулироваться множеством других факторов (длительность диабета, уровень липидов, медикаментозная терапия), что требует применения более сложных многофакторных моделей анализа. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что уровень циркулирующего ЛСБ не является прямым коррелятом структурного состояния магистральных артерий головы, оцениваемого стандартными ультразвуковыми методами, на исследуемой стадии заболевания. Его патогенная роль, по-видимому, заключается в создании и поддержании системного провоспалительного и проатерогенного фона, который опосредованно, через комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, способствует долгосрочному риску атеросклеротического поражения.

Таблица 6.21 – Анализ корреляционных взаимосвязей между компонентами эндотоксин-связывающих систем и показателями ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с СД1

Показатель	ЛСБ, мг/л
Толщина КИМ, мм	$r = -0,247$ $p = 0,091$
Максимальный % стенозирования артерии, %	$r = -0,198$ $p = 0,177$

Примечания: КИМ – комплекс интима-медиа.

6.5. Липополисахарид-связывающий белок, высокочувствительный С-реактивный белок и липопротеины высокой плотности как дополнительные маркеры стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Проведенное комплексное исследование убедительно продемонстрировало, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, даже при отсутствии верифицированной АГ, наблюдаются признаки субклинического поражения

органов-мишеней и дисбаланса эндотоксин-связывающих систем. Установленные корреляционные взаимосвязи между уровнем ЛСБ, маркерами системного воспаления (вч-СРБ), липидного обмена (ЛПВП) и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования (структурные изменения миокарда, нарушения циркадного ритма АД, диастолическая дисфункция) указывают на то, что хроническая эндотоксинемия является значимым патогенетическим звеном, усугубляющим кардиоваскулярный риск при СД1.

В рамках исследования была проведена количественная оценка прогностической значимости ЛСБ в отношении одного из ключевых маркеров поражения сердца – индекса массы миокарда левого желудочка (рисунок 6.5).

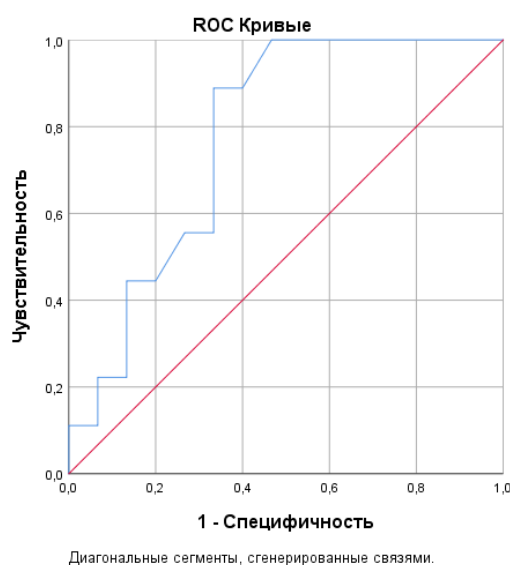


Рисунок 6.5 – ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда (ИММЛЖ) при увеличении концентрации ЛСБ

ROC-анализ выявил высокую диагностическую ценность уровня ЛСБ для выявления гипертрофии миокарда ЛЖ: площадь под ROC-кривой составила $0,778 \pm 0,066$ ($p=0,001$) при 95% ДИ: 0,649-0,907. Пороговое значение концентрации ЛСБ, ассоциированное с повышенным ИММЛЖ, было определено как 8,02 мг/л. Чувствительность метода составила 88,9%, специфичность – 66,7%. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$). Данный результат подтверждает, что уровень ЛСБ > 8,02 мг/л может служить лабораторным маркером, указывающим

на активное ремоделирование миокарда у пациентов с СД1.

Также в рамках исследования высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) был оценён в качестве предиктора гипертрофии миокарда левого желудочка, определяемой по индексу массы миокарда (ИММЛЖ) (рисунок 6.6).

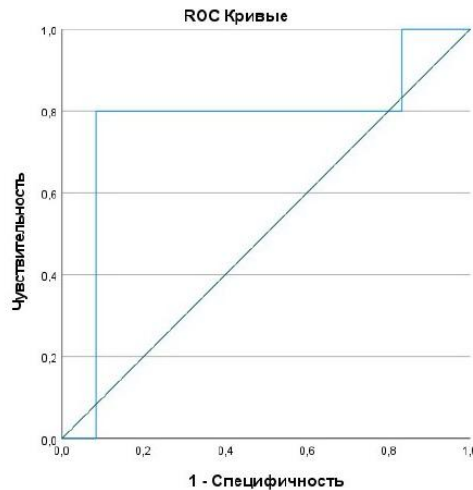


Рисунок 6.6 – ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда (ИММЛЖ) при изменении концентрации вч-СРБ

ROC-анализ подтвердил значимую диагностическую роль вч-СРБ: площадь под кривой (AUC) составила 0,767 ($p=0,001$; 95% ДИ: 0,556–0,978). Пороговым значением концентрации вч-СРБ, ассоциированным с увеличением ИММЛЖ, оказался уровень 1,62 мг/л. При данном пороге чувствительность модели достигает 80,0%, а специфичность — 91,7%, что свидетельствует о высокой точности метода в выявлении пациентов с ремоделированием миокарда. Таким образом, концентрация вч-СРБ выше 1,62 мг/л может рассматриваться как лабораторный критерий, указывающий на высокую вероятность гипертрофии миокарда ЛЖ в изучаемой популяции.

ROC-анализ был применен также для оценки прогностической ценности уровня липопротеинов высокой и низкой плотности в отношении развития структурного ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с СД1 (рис. 6.7, рис. 6.8).

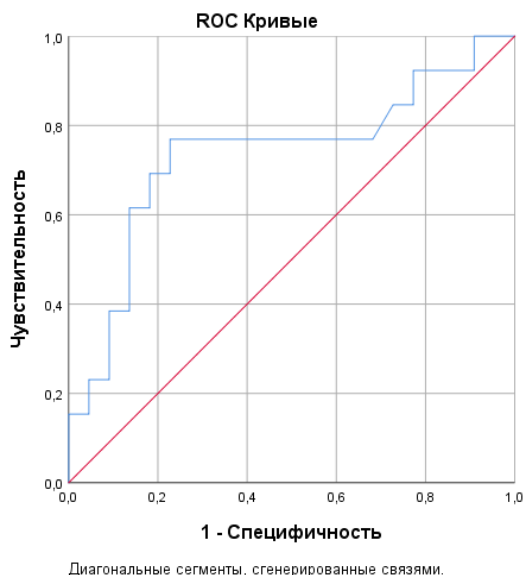


Рисунок 6.7 – ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда (ИММЛЖ) при изменении концентрации ЛПВП

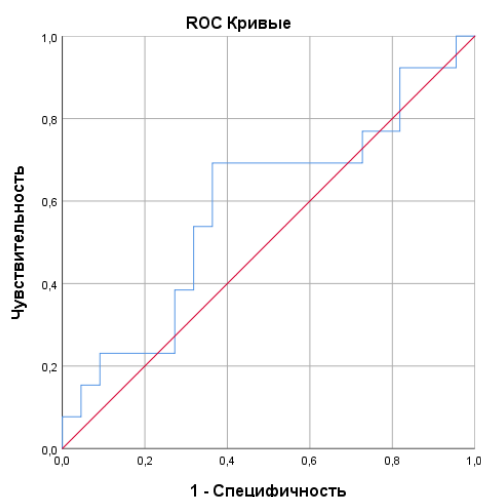


Рисунок 6.8 – ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования ремоделирования миокарда (ИММЛЖ) при изменении концентрации ЛПНП

Было определено, что уровень ЛПВП обладает значимой, хотя и умеренной, способностью к выявлению ремоделирования миокарда у пациентов с СД1: площадь под ROC-кривой составила $0,736 \pm 0,068$ ($p=0,001$) при 95% ДИ: 0,604–0,868. Пороговое значение концентрации ЛПВП, ассоциированное с повышенным риском ремоделирования, определено как $\leq 1,34$ ммоль/л. Чувствительность критерия составила 76,9%, специфичность — 77,3%. ROC-анализ не выявил

значимой диагностической роли уровня ЛПНП в прогнозировании ремоделирования миокарда левого желудочка: площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,587 \pm 0,073$ (95% ДИ: 0,445–0,730), при этом модель оказалась статистически незначимой ($p=0,224$) (рис. 6.8). Полученные данные свидетельствуют о низкой прогностической ценности данного показателя в отношении развития ремоделирования. Таким образом, уровень ЛПВП $\leq 1,34$ ммоль/л может служить дополнительным маркером риска структурного ремоделирования сердца при СД 1 типа.

Помимо определения порогового значения ЛСБ, для количественной оценки вклада эндотоксинемии в процесс ремоделирования миокарда был проведен линейный регрессионный анализ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) выступал в качестве зависимой переменной (исхода), а уровень ЛСБ – в качестве независимого предиктора.

Полученная статистически значимая модель ($p = 0,001$) описывается следующим уравнением:

$$\text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)} = 59,844 + 2,33 \times [\text{ЛСБ, мг/л}].$$

Коэффициент регрессии (2,33) имеет ключевое клиническое значение: он указывает, что повышение концентрации ЛСБ в плазме на каждые 1 мг/л статистически значимо ассоциировано с увеличением ИММЛЖ на 2,33 г/м². Данный результат не только подтверждает связь, выявленную корреляционным и ROC-анализом, но и количественно определяет силу влияния ЛСБ как независимого фактора риска ремоделирования миокарда у пациентов с СД1.

На основании интеграции полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных представляется научно обоснованным и перспективным усовершенствование существующих подходов к стратификации сердечно-сосудистого риска в когорте больных СД1. Учитывая, что все пациенты с СД1 априори относятся к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, внутри данной группы можно выделить градации, определяющие интенсивность диагностического поиска и превентивных

вмешательств. Предлагаемый алгоритм стратификации основан на комбинации традиционных критериев (длительность СД, наличие АГ, контроль гликемии, состояние почек) и новых маркеров, отражающих активность эндотоксин-зависимого воспаления и раннее субклиническое поражение органов-мишеней.

В связи с вышеизложенным, в качестве одного из ключевых практических итогов работы предлагается усовершенствованный гибридный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска. В разработке данного алгоритма предпринята попытка интегрирования в диагностический процесс как рутинных клиничко-анамнестических и инструментальных данных, так и новых лабораторных биомаркеров (ЛСБ, вч-СРБ, ЛПВП).

Алгоритм предложен для решения трёх основных задач:

1. Повышение эффективности диагностического процесса за счёт перехода от универсального дорогостоящего инструментального скрининга (СМАД, ЭхоКГ) всех пациентов к селективному, обоснованному предварительной лабораторной и клинической оценкой.
2. Максимизация чувствительности и профилактика диагностических пропусков путём комбинации критериев: алгоритм гарантирует углублённое обследование не только пациентам с повышенными биомаркерами воспаления, но и всем лицам с традиционными «красными флагами» риска (длительный стаж СД1, верифицированная АГ и др.).
3. Обеспечение патогенетической обоснованности и персонализации превентивных мероприятий. Стратификация на три градации риска (от относительно низкого до максимального) позволяет не только определить интенсивность наблюдения, но и выбрать мишени для таргетного вмешательства. Для пациентов с доминирующим эндотоксин-индуцированным компонентом (высокий ЛСБ) или системным воспалением (высокий вч-СРБ) алгоритм указывает на необходимость рассмотрения специфических терапевтических стратегий, направленных на модуляцию кишечного барьера и воспалительного ответа.

Предложенная схема стратификации риска представлена на рисунке 6.9.

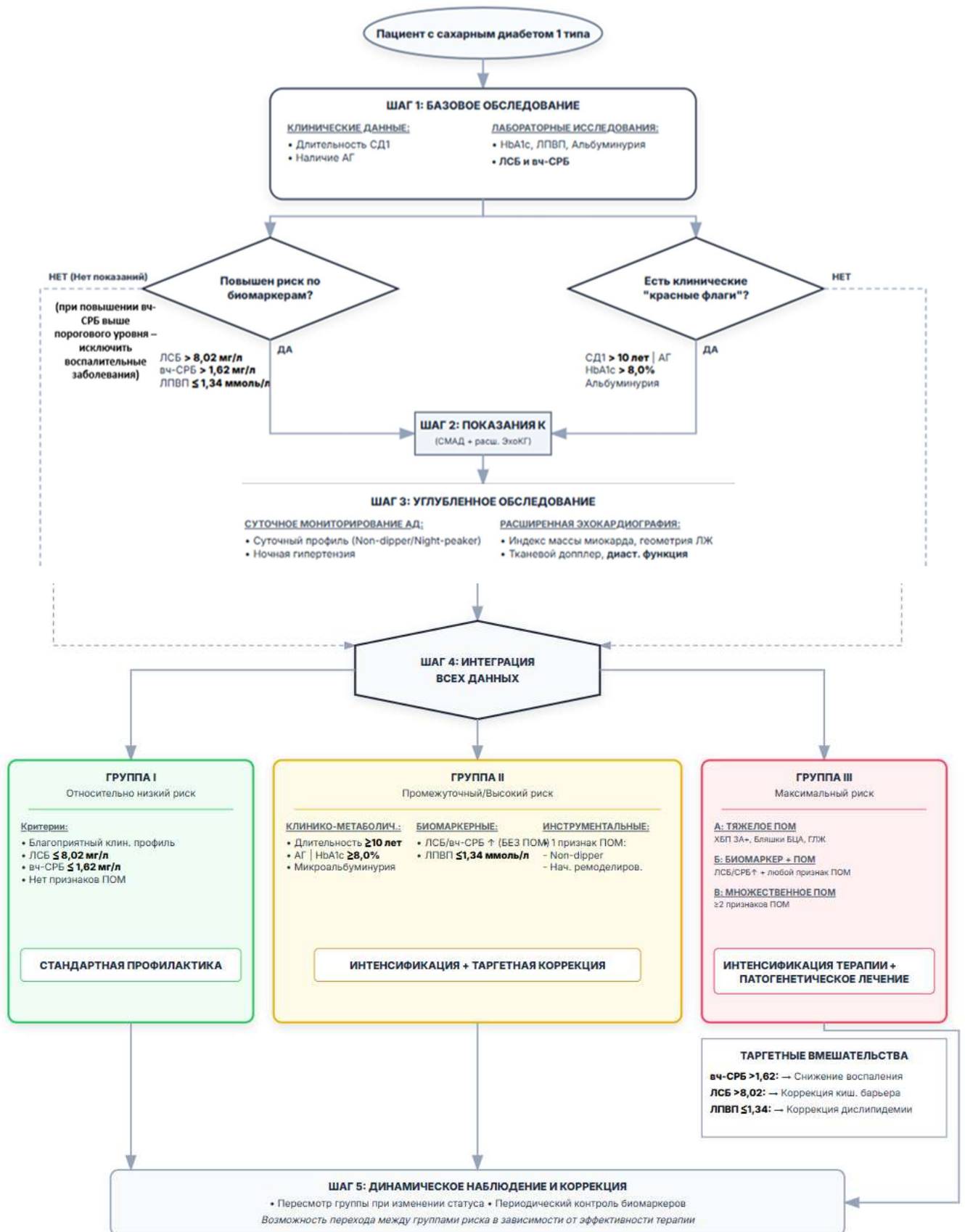


Рисунок 6.9 – Алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1

Проведя комплексную оценку факторов, способных влиять на сердечно-сосудистый риск, мы предположили целесообразность выделения трех градаций (групп) риска. Критерии отнесения к группам сформированы на основе комбинации традиционных клинико-лабораторных показателей, данных инструментального обследования органов-мишеней и новых биомаркеров эндотоксинемии и системного воспаления.

Пошаговое выполнение стратификации:

Шаг 1: Базовое обследование (проводится всем пациентам с СД1). Начинается со сбора обязательной информации: точно устанавливается длительность диабета, наличие диагноза артериальной гипертензии. Затем выполняются ключевые лабораторные тесты: определяется уровень гликированного гемоглобина для оценки контроля диабета, липидный спектр с акцентом на ЛПВП, наличие альбуминурии. Особое внимание уделяется новым маркерам — ЛСБ и вч-СРБ, которые отражают активность системного воспаления и эндотоксинемии.

Шаг 2: Определение показаний к углублённому инструментальному обследованию. Углублённое обследование, включающее проведение СМАД и расширенной эхокардиографии, назначается не всем, а только тем пациентам, у которых выявлен хотя бы один из следующих признаков:

- По биомаркерам: повышенный уровень ЛСБ ($>8,02$ мг/л) или вч-СРБ ($>1,62$ мг/л), либо сниженный уровень ЛПВП ($\leq 1,34$ ммоль/л).

- По клиническим критериям ("красные флаги"): длительность СД1 более 10 лет, наличие уже установленной артериальной гипертензии, плохой контроль гликемии ($HbA1c > 8,0\%$), наличие микро- или макроальбуминурии.

Если ни один из этих критериев не выявлен, пациент минует этап углублённой инструментальной диагностики и переходит сразу к этапу интеграции данных.

Шаг 3: Углублённое инструментальное обследование (при наличии показаний). Этот шаг направлен на выявление субклинического поражения органов-мишеней. СМАД позволяет обнаружить нарушения суточного ритма

артериального давления (например, ночную гипертензию или феномен non-dipper). Расширенная ЭхоКГ с тканевым доплером оценивает структурные изменения сердца — массу миокарда левого желудочка, его геометрию и, что особенно важно, диастолическую функцию.

Шаг 4: Интеграция данных и отнесение к группе риска. На этом этапе вся собранная информация (клиническая, лабораторная, инструментальная) интегрируется воедино, и пациент распределяется в одну из трёх групп:

- Группа I (относительно низкий риск): пациенты с самым благоприятным профилем: длительность диабета <10 лет, отсутствие гипертензии, хороший контроль HbA1c (<7,5%), нормальные уровни ЛПВП, ЛСБ и вч-СРБ, а также отсутствие признаков поражения органов-мишеней. Для них рекомендуется стандартная профилактика и контроль раз в 1-2 года.
- Группа II (промежуточный/высокий риск): пациенты, у которых есть либо традиционные факторы риска (например, длительный диабет, гипертензия), либо изолированное повышение биомаркеров воспаления (ЛСБ, вч-СРБ) без поражения органов, либо начальное, единичное поражение (например, только нарушение суточного профиля АД). Тактика включает интенсификацию контроля и таргетную коррекцию — например, при высоком вч-СРБ рассматриваются меры по снижению воспаления, при низком ЛПВП — коррекция дислипидемии. Мониторинг проводится каждые 6-12 месяцев.
- Группа III (максимальный индивидуальный риск) включает в себя пациентов:
 - С тяжёлым поражением органов-мишеней (например, выраженной болезнью почек, атеросклеротическими бляшками) независимо от биомаркеров.
 - С сочетанием повышенного биомаркера (ЛСБ или вч-СРБ) и любого, даже минимального, инструментально подтверждённого поражения органа-мишени. Это ключевое нововведение алгоритма.

- С множественным (два и более) поражением органов. Тактика — максимально агрессивная: частый мониторинг (каждые 3-6 месяцев) и патогенетическое лечение, направленное на механизм риска (при высоком ЛСБ — коррекция кишечного барьера, при высоком вч-СРБ — противовоспалительные методы).

Шаг 5: Динамическое наблюдение и коррекция

Стратификация не является разовой и неизменной. Группа риска пересматривается при любом значимом изменении состояния пациента (ухудшении контроля диабета, появлении новых осложнений). Возможен как переход в более высокую группу риска при прогрессировании, так и, потенциально, переход в более низкую при эффективном лечении и улучшении показателей.

Таким образом, практическая значимость проведенного исследования заключается в обосновании поэтапного, персонализированного подхода к оценке кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1. Разработанный гибридный алгоритм стратификации обладает рядом принципиальных преимуществ, которые позволяют преодолеть ограничения традиционных подходов. В первую очередь, он обеспечивает эффективность и экономическую целесообразность диагностического процесса. Вместо универсального и ресурсоёмкого назначения дорогостоящих инструментальных методов (суточного мониторирования артериального давления и расширенной эхокардиографии) всем пациентам, обследование становится целенаправленным. Эти методы применяются селективно - только к тем пациентам, у которых предварительный лабораторный скрининг выявил повышенные уровни биомаркеров риска (ЛСБ, вч-СРБ, ЛПВП) или присутствуют очевидные клинические «красные флаги», такие как большая длительность заболевания или наличие артериальной гипертензии. Это позволяет оптимизировать нагрузку на систему здравоохранения и сконцентрировать усилия на группах наибольшего риска.

Ключевым преимуществом алгоритма является потенциал для сверхраннего выявления риска. Патогенетические биомаркеры, такие как ЛСБ и вч-СРБ, отражающие активность эндотоксинемии и системного воспаления, зачастую

повышаются на доклинической стадии, ещё до того, как структурные изменения сердца или сосудов могут быть верифицированы инструментально. Таким образом, алгоритм позволяет идентифицировать пациентов в «терапевтическом окне», когда профилактические вмешательства могут быть наиболее эффективны для предотвращения или замедления ремоделирования органов-мишеней.

Алгоритм привносит в клиническую практику патогенетическую обоснованность и может создать основу для персонализации терапии, трансформируя стратификацию из чисто фенотипической (констатация наличия осложнений) в биологически детерминированную. Определение ведущего механизма риска (например, доминирование эндотоксинемии при высоком ЛСБ или системного воспаления при высоком вЧ-СРБ) позволяет не просто интенсифицировать общий режим контроля, но и добавлять таргетные вмешательства. Это может включать стратегии по модуляции кишечного барьера, коррекции микробиоты или применению противовоспалительных подходов, что переводит лечение в плоскость персонализированной медицины.

Интеграция новых биомаркеров с проверенными временем клиническими критериями стратификации создаёт систему взаимного дополнения и перекрёстной проверки. Благодаря этому пациенты с классическими факторами риска (например, длительным стажем диабета) гарантированно проходят углублённое обследование, даже если их профиль новых биомаркеров не нарушен. Это обеспечивает высокую чувствительность алгоритма и предотвращает ложноотрицательные заключения.

Резюмируя, предложенный данный алгоритм представляет собой сбалансированный и научно обоснованный инструмент для практикующего врача. Его внедрение позволяет перейти от реактивной тактики лечения уже развившихся осложнений к проактивной, персонализированной системе раннего выявления, точной стратификации и таргетной профилактики, что в конечном итоге направлено на улучшение долгосрочного прогноза и качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Данные, положенные в основу данного подхода, формируют базис для разработки новых алгоритмов наблюдения и потенциальных точек приложения для патогенетической терапии, направленной на разрыв

патогенетической связи между эндотоксинемией, хроническим воспалением и прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений СД1. Для окончательного утверждения предложенной модели стратификации необходимы дальнейшие проспективные исследования на более крупных независимых когортах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа, несмотря на все достижения современной эндокринологии, продолжает оставаться заболеванием, опосредующим высокий риск ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Современные эпидемиологические тенденции свидетельствуют о значительном и прогрессирующем увеличении числа лиц, страдающих СД1. Согласно международным оценкам, в начале третьего десятилетия XXI века общемировая численность этой категории пациентов достигала 8,4 миллиона. Существующие прогностические модели, основанные на анализе демографических и клинических данных, указывают на устойчивую тенденцию к росту заболеваемости, в результате чего к 2040 году указанный показатель может увеличиться практически вдвое, приблизившись к отметке в 17,4 миллиона человек [164]. Более детальный анализ, проведенный с использованием сложных статистических моделей, демонстрирует, что общее количество людей с данным диагнозом уже составляет около 9,5 миллионов, при этом значительную долю – порядка 1,8 миллиона – составляют дети, подростки и молодые люди в возрасте до 19 лет.

Присоединение артериальной гипертензии создает особый, качественно более тяжелый фенотип болезни, патогенез которого выходит далеко за рамки простого суммирования двух нозологий. В глобальном масштабе наблюдается стойкий рост распространенности артериальной гипертензии, которая остается одной из ключевых медико-социальных проблем. Неконтролируемое течение этого заболевания, ведущее к развитию тяжелых осложнений, наносит существенный экономический ущерб – только в рамках одного календарного года прямые и косвенные потери, ассоциированные с гипертонической болезнью, могут эквивалентно составлять до одного процента валового внутреннего продукта страны, что в абсолютных цифрах выражается суммой, приближающейся к одному триллиону рублей [165]. Масштабные популяционные исследования свидетельствуют об устойчивом повышении сердечно-сосудистой смертности при СД1. Так, по данным Питтсбургского эпидемиологического исследования

осложнений диабета (2016), у молодых взрослых (менее 45 лет) с длительным стажем СД1 общая смертность была повышена примерно в 5 раз, а смертность от сердечно-сосудистых причин — в 20-30 раз [166]. Модель кумулятивного риска при СД1 предполагает, что ключевые факторы, определяющие неблагоприятные исходы, включают плохой гликемический контроль, курение и избыточную массу тела, которые совместно объясняют примерно 40% сердечно-сосудистых событий и 20% смертности среди пациентов с СД1. Примечательно, что при современном уровне интенсификации инсулинотерапии избытки смертности сохраняются как у молодых, так и у взрослых пациентов, указывая на наличие иных, не зависящих от гликемического контроля механизмов прогрессирования кардиоренальной патологии [167].

В поиске ключевых звеньев, связывающих хроническую гипергликемию, системное воспаление и прогрессирующее кардиальное ремоделирование, все большее внимание привлекает концепция метаболической эндотоксинемии. Нарушение барьерной функции кишечника и поступление в системный кровоток липополисахарида грамотрицательных бактерий рассматривается как мощный пусковой фактор хронического низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что тип ЛПС определяет характер метаболической и воспалительной реакции хозяина: ЛПС из *E.coli* с гексаацилированной структурой индуцирует дисгликемию и инсулинорезистентность, тогда как пентаацилированный ЛПС из *Rhodobacter sphaeroides* обладает защитными свойствами [168]. Это указывает на то, что при оценке вклада эндотоксинемии в патогенез диабетических осложнений необходимо учитывать не просто количественную нагрузку ЛПС, но и её качественный состав и типовую структуру, что в настоящее время является методологически невозможным. У пациентов с СД1 хроническая гипергликемия нарушает структурную и функциональную целостность кишечного барьера и приводит к дисбиозу кишечника, что потенциально может способствовать перемещению бактериального ЛПС из просвета кишечника в лимфатическую систему и системный кровоток.

Несмотря на детальную характеристику изменения АД и его роли в прогрессировании кардиоренальных осложнений при СД1, патогенетические механизмы, лежащие в основе развития и усугубления этих нарушений, в частности роль системного воспаления, обусловленного метаболической эндотоксинемией, остаются недостаточно изученными. В связи с этим, настоящее исследование было направлено на комплексную оценку состояния липополисахарид-связывающих систем у пациентов с СД1, анализ их взаимосвязи с наличием артериальной гипертензии и параметрами, определяющими сердечно-сосудистый риск.

В диссертационное исследование было включено 78 пациентов с СД1, разделенных на две группы в зависимости от наличия верифицированной АГ (45 пациентов без АГ, 33 пациента с АГ), и 23 здоровых испытуемых контрольной группы. Проведенный анализ выявил фундаментальные различия между группами. Пациенты с СД1 и АГ были значимо старше (медиана возраста 48,0 [36,0; 57,0] лет против 27,5 [20,0; 38,5] лет), имели более высокий индекс массы тела (25,5 [22,6; 34,1] кг/м² против 23,2 [20,3; 24,7] кг/м²) и отягощенный коморбидный фон с высокой частотой ишемической болезни сердца (42,4% против 0%), метаболической болезни печени (60,0% против 8,9%) и диабетической нефропатии (100% против 90%). Это указывает на то, что группа с АГ представляет собой когорту больных с более длительным стажем диабета, выраженными метаболическими нарушениями, а также сформировавшимися микро- и макрососудистыми осложнениями.

Результаты суточного мониторингирования артериального давления объективно подтвердили изменения гемодинамического профиля у пациентов с АГ. Не только среднесуточные показатели, но и минимальные значения АД были достоверно выше, что свидетельствовало о сохранении повышенного сосудистого тонуса даже в периоды покоя. Важным оказался и анализ циркадного ритма: если в группе без АГ преобладал паттерн «нон-диппер» (60,0%), то для пациентов с АГ был более характерен неблагоприятный паттерн «найт-пикер» (33,3%), ассоциированный с максимальным риском поражения органов-мишеней. Данные подчеркивают, что

присоединение АГ к СД1 приносит качественно новые, более злокачественные нарушения нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса. Полученные результаты согласуются с данными недавних исследований по профилям изменения АД у пациентов с СД1. Согласно данным, систематизированным Lithovius и соавт. (2023), нарушения суточного профиля АД у пациентов с СД1 характеризуются высокой распространенностью, разнообразием форм и значимым прогностическим влиянием на развитие осложнений [169]. Крупные популяционные и клинические исследования свидетельствуют о неудовлетворительном контроле гипертензии в данной популяции. Так, в масштабном финском исследовании FinnDiane (N=140) более 60% пациентов не достигали целевого уровня офисного АД <130/85 мм рт.ст., а при использовании более строгого критерия <130/80 мм рт.ст., эта доля возрастала до 70% [169]. Нарушения циркадного ритма АД, в частности ночная гипертензия и паттерн нон-диппер, крайне распространены при СД1. Финское исследование также показало, что около 50% пациентов имеют ночную гипертензию (АД $\geq$ 120/70 мм рт.ст.), а паттерн нон-диппер по систолическому АД обнаружен у 49% детей и подростков. Прогностическая роль этих нарушений подтверждается данными о том, что повышенное ночное систолическое АД предшествует развитию микроальбуминурии, а повышенное ночное диастолическое АД ассоциировано с прогрессированием ретинопатии и формированием устойчивой гипертензии в ходе 7-летнего наблюдения [171]. Паттерн нон-диппер тесно связан с диабетической автономной нейропатией [172] и поражением почек [173]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Кобалава Ж.Д. и соавт. (2020), которые также выявили, что наиболее распространенными профилями изменения систолического АД в течение суток у пациентов с СД1 являлись нон-диппер (63,9%) и найт-пикер (16,6%) [5].

Изучение состояния липополисахарид-связывающих систем позволило выявить ряд особенностей. У пациентов с СД1 уровень эндотоксина значимо не отличался от контроля ($p>0,05$), за исключением подгруппы без АГ, где он был выше ($p=0,038$). У всех пациентов с СД1 был резко, в несколько раз повышен

уровень липополисахарид-связывающего белка по сравнению с контролем (1,05 [0,33; 1,78] мкг/мл). Однако, наиболее высокие значения были зарегистрированы не в группе с АГ, а у пациентов без сопутствующей гипертензии (9,27 [6,09; 11,1] мкг/мл против 8,2 [6,45; 10,4] мкг/мл). Выявленные межгрупповые различия уровней ЛПС и ЛСБ, вероятно, связаны с большим стажем СД1 у пациентов 2 группы как отражение трансформации острой эндотоксиновой агрессии в дебюте аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы в хроническую низкоинтенсивную эндотоксинемию в процессе течения заболевания. Проведенные исследования М. Ю. Яковлева и соавт. (2011) показали, что в дебюте СД1 у детей уровень ЛПС крови был в 5-6 раз выше, чем в контрольной группе, при этом у пациентов со стажем СД1 более 2 лет концентрация ЛПС в крови достоверно снижалась [1]. Повышение уровня ЛСБ у всех пациентов с СД1 по сравнению с контролем (1,05 [0,33; 1,78] мкг/мл) отражает компенсаторный ответ системы врожденного иммунитета на хроническую эндотоксинемию. ЛСБ является острофазовым белком, синтезируемым преимущественно в печени; его концентрация увеличивается при поступлении липополисахарида в системный кровоток, обеспечивая презентацию эндотоксина к CD14-рецепторам макрофагов. Однако, в представленных данных обращает внимание, что наиболее высокие значения ЛСБ зарегистрированы не в группе с АГ, а у пациентов без нее (9,27 [6,09; 11,1] мкг/мл против 8,2 [6,45; 10,4] мкг/мл). Этот факт может быть объяснен несколькими взаимосвязанными механизмами: во-первых, по мере прогрессирования диабета острая эндотоксиновая агрессия трансформируется в хроническую низкоинтенсивную эндотоксинемию, что сопровождается относительным снижением уровня ЛПС, а следовательно — уменьшением стимуляции синтеза ЛСБ. У пациентов с сочетанной АГ, как правило, отмечается больший стаж СД1, что может объяснять более низкие значения ЛСБ в этой подгруппе. Во-вторых, у пациентов с длительным стажем СД1 нередко формируется метаболически ассоциированная болезнь печени, которая сопровождается нарушением синтетической функции гепатоцитов и снижением продукции острофазовых белков, включая ЛСБ [174]. Кроме того, хроническая

гипергликемия способствует неферментативному гликированию белков, что может изменять их структуру и функциональную активность [175]. У пациентов с АГ, которые в представленном исследовании были достоверно старше, эти процессы выражены в большей степени, что также вносит вклад в снижение уровня ЛСБ.

Наряду с этим было выявлено снижение уровня другого ключевого защитного белка – бактерицидного/повышающего проницаемость белка (BPI). Его концентрация в группах СД1 составляла около 57 пг/мл, что в 5-7 раз ниже, чем в контрольной группе (395,0 [145,0; 895,0] пг/мл). Глубокий дефицит BPI, независимый от наличия АГ у больных с СД1, указывает на фундаментальное нарушение гуморального звена нейтрализации эндотоксина.

Важнейшим маркером, четко дифференцирующим группы, стал уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). У пациентов с СД1 и АГ было зафиксировано значимое снижение уровня ЛПВП (1,2 [0,94; 1,37] ммоль/л против 1,62 [1,34; 1,73] ммоль/л в группе без АГ). Учитывая, что ЛПВП обладают не только антиатерогенными, но и выраженными противовоспалительными и эндотоксин-связывающими свойствами, их дефицит создает порочный круг: снижение способности нейтрализовать ЛПС усугубляет эндотоксинемию и воспаление, которые, в свою очередь, еще больше нарушают липидный обмен. Это подтверждается и выявленной умеренной отрицательной корреляцией между уровнем ЛПВП и концентрацией триглицеридов ($r_s = -0,357$, $p=0,002$). Более 90% ЛПС в крови связывается с липопротеинами плазмы, и, в отличие от ЛПВП, обладающих высокой аффинностью к липополисахариду и обеспечивающих его нейтрализацию с последующей элиминацией через гепатоциты, ЛПНП формируют с ЛПС комплексы, которые сохраняют или даже усиливают провоспалительную активность, стимулируя TLR-зависимые сигнальные пути в иммунокомпетентных клетках [176]. При связывании с липополисахаридом, ЛПНП, в отличие от ЛПВП, не обеспечивают его эффективной нейтрализации, а напротив, способствуют усилению провоспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, формируя дополнительное звено системного воспаления [177]. Сродство ЛПС к различным липопротеинам варьируется в зависимости от содержания в них фосфолипидов

[178]. Известно, что низкий уровень ЛПВП в плазме крови ассоциируется с заболеваниями, вызванными эндотоксином [179, 180], и тяжелым сепсисом в клинических исследованиях [181]. Интересно, что повышение концентрации ЛПВП у мышей, как было продемонстрировано в некоторых исследованиях, защищает от воздействия ЛПС, а трансгенные мыши с повышенным уровнем ЛПВП устойчивы к эндотоксину [182]. Некоторые исследователи предоставляют доказательства того, что ЛПВП является компонентом плазмы, ответственным за транспортировку ЛПС к клеткам эндотелия синусов печени, тем самым способствуя его выведению [183]. В последующем исследовании авторы обнаружили, что комплексы ЛПС-ЛПВП, поглощенные клетками эндотелия синусов печени, локализуются в лизосомах, что указывает на путь нейтрализации ЛПС путем деацилирования [184].

Логичным следствием активации системного воспаления стало повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), максимальные значения которого также были в группе с АГ (2,63 [1,07; 3,12] мг/л против 0,43 [0,3; 1,03] мг/л). Согласно данным исследования MESA, представленным в статье Yoneyama и соавт. (2016), снижение уровня ЛПВП в течение 10-летнего наблюдения было ассоциировано с неблагоприятными изменениями структуры и функции миокарда ЛЖ, в частности, снижением его циркулярного укорочения, а в работе Tang и соавт. (2024), где исследовалась геометрия миокарда у детей с ожирением и связь параметров миокардиального ремоделирования с показателями липидограммы, показано, что масса миокарда ЛЖ продемонстрировала статистически значимую отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем ЛПВП ($r = -2,45$, $p = 0,015$) [185, 186].

Инструментальные методы исследования (эхокардиография, УЗДС БЦА) объективизировали тяжесть органного повреждения при коморбидном течении СД1 с АГ. У пациентов с сочетанием двух нозологий было выявлено выраженное структурное ремоделирование сердца: увеличение размеров левого желудочка (КДР ЛЖ 4,5 [4,2; 5,0] см против 4,0 [3,85; 4,8] см), его ремоделирование (ИММЛЖ 90,0 [67,0; 100,0] г/м² против 65,8 [53,0; 88,0] г/м²) и дилатация левого предсердия.

При сохраненной систолической функции (ФВ около 60-61%) у этой же группы отмечалось значительное нарушение диастолического расслабления миокарда. Тканевые скорости $e'sept$ и $e'lat$ были достоверно снижены ($e'sept$: 7,0 [5,0; 8,1] см/с против 9,5 [5,9; 11,0] см/с), а распространенность диастолической дисфункции 1 типа достигала 53,3% против 18,0% в группе без АГ. Это демонстрирует, что гипертензия является ключевым фактором, переводящим метаболическое повреждение кардиомиоцитов при СД1 в клинически значимое нарушение функции сердца.

Проведенный многофакторный корреляционный анализ выявил сложную сеть взаимосвязей, имеющих важное патогенетическое значение. Уровень ЛПВП проявил себя как интегральный маркер оценки метаболического риска, продемонстрировав отрицательные корреляции с альбуминурией ($r_s = -0,379$, $p=0,002$), уровнями систолического и диастолического АД, и, что особенно важно, положительные корреляции со скоростью клубочковой фильтрации ($r_s = 0,329$, $p=0,005$) и тканевыми скоростями раннего диастолического расслабления миокарда ($e'lat$: $r_s = 0,382$, $p=0,018$). Данные результаты демонстрируют, что дефицит ЛПВП тесно ассоциирован не только с дислипидемией, но и с прогрессированием диабетической нефропатии и нарушением диастолической функции сердца. В свою очередь, уровень вч-СРБ у пациентов с АГ показал сильные положительные корреляции с параметрами гипертрофии левого желудочка (с массой миокарда ЛЖ: $r_s = 0,700$, $p=0,024$), подтверждая прямую связь между интенсивностью системного воспаления и степенью кардиального ремоделирования. Выявленный дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1 и его влияние на сердечно-сосудистую систему представлен на рис.7.

Особый интерес представил анализ влияния гипотензивной терапии на эндотоксинемию и состояние ЛПС-связывающих систем. В настоящее время известно, что эффекты ингибиторов РААС выходят далеко за пределы лишь прямого гипотензивного действия. Они обладают выраженными плеiotропными свойствами, среди которых центральное место занимает системное

противовоспалительное действие. Основной механизм противовоспалительного эффекта связан с блокадой сигнального пути ангиотензин II / AT1-рецептор, что приводит к подавлению синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, а также уменьшению активности НАДФН-оксидазы и окислительного стресса.

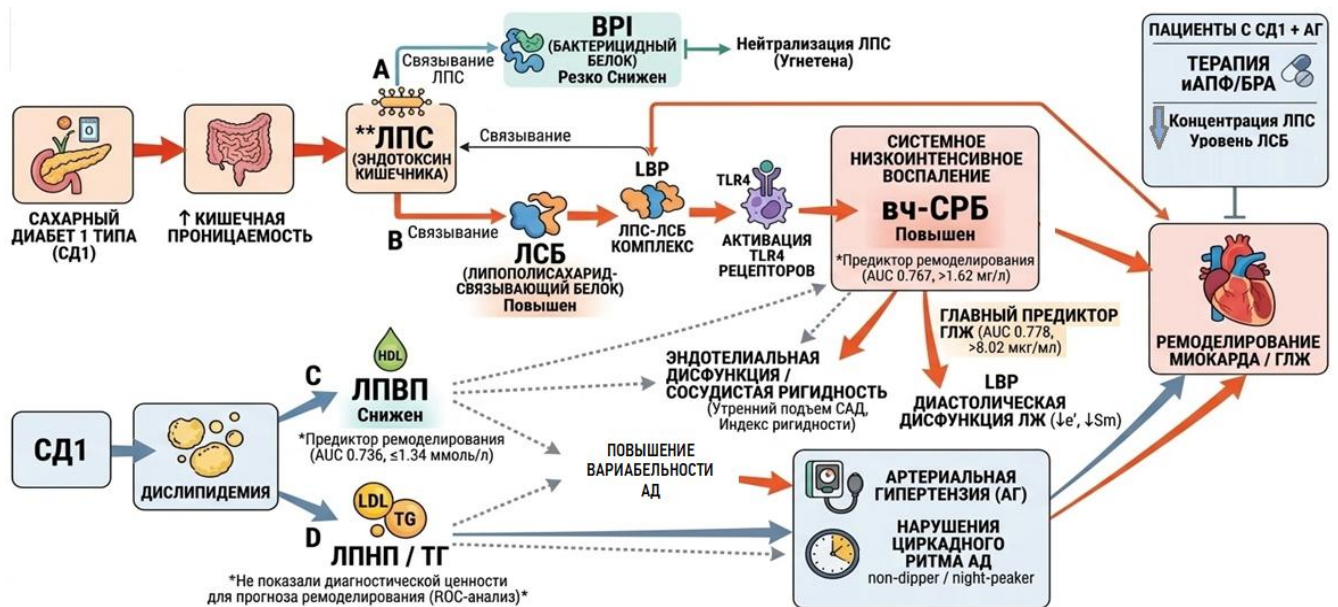


Рисунок 7 – Патогенетическая модель влияния дисбаланса эндотоксин-связывающих систем на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД1

Примечания: АД – артериальное давление, ЛПС – липополисахарид, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛСБ (LBP) – липополисахарид-связывающий белок, САД – систолическое артериальное давление, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, TLR4 – толл-подобные рецепторы 4 типа, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

Одновременно происходит активация альтернативных защитных осей РААС: иАПФ, ингибируя разрушение брадикинина, повышают уровень этого пептида, обладающего вазодилатирующими и противовоспалительными свойствами; оба класса препаратов способствуют увеличению концентрации ангиотензина-(1-7), который через рецептор Mas оказывает прямое противовоспалительное, антифибротическое и антиоксидантное действие [187, 188]. В настоящем исследовании было обнаружено, что прием ингибиторов АПФ/блокаторов

рецепторов ангиотензина II оказывает модулирующее действие на липополисахарид-связывающие системы. У пациентов, принимающих данную терапию, уровень ЛПС и ЛСБ были достоверно ниже, чем у пациентов с АГ, не получавших эти препараты ($p=0,029$ и $p=0,035$ соответственно). Этот факт, наряду с известными данными о способности иАПФ/БРА улучшать функцию эндотелия и снижать кишечную проницаемость, позволяет рассматривать модуляцию эндотоксинемии как один из возможных дополнительных механизмов их кардио- и нефропротективного действия при СД1. Учитывая повышение уровня ЛСБ у пациентов с СД1 без АГ, но с нарушением циркадной вариабельности АД, перспективным, на наш взгляд, явилось бы проведение рандомизированных клинических исследований возможности профилактического назначения ингибиторов РААС у данной категории больных.

Современная превентивная кардиология базируется на принципе стратификации сердечно-сосудистого риска, что позволяет дифференцировать интенсивность терапевтических и профилактических вмешательств. Однако, для уникальной когорты пациентов с СД1, особенно молодого и среднего возраста, существующие общепопуляционные шкалы оценки глобального сердечно-сосудистого риска (такие как SCORE2) неприменимы. Данные шкалы валидированы для лиц старше 40 лет, и, будучи ориентированными на оценку фатальных событий в 10-летней перспективе, зачастую недооценивают кумулятивный пожизненный риск у молодых пациентов с СД1, у которых абсолютный риск события в ближайшее десятилетие может быть невысок, но патологический процесс уже активно развивается. В связи с этим нами была предпринята попытка реклассификации сердечно-сосудистого риска в группе пациентов с СД1 с учетом полученных в работе данных. Полученные в настоящем исследовании результаты убедительно свидетельствуют, что сердечно-сосудистое ремоделирование при СД1 начинается задолго до манифестации клинических событий и часто протекает субклинически.

В этой связи ключевое значение приобретает диагностика не конечных точек (инфаркт, инсульт), а самых ранних, доклинических проявлений дисфункции

сердечно-сосудистой системы. В качестве одного из ключевых практических выводов диссертационного исследования разработан и научно обоснован усовершенствованный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Его суть заключается в последовательной интеграции новых патогенетических биомаркеров — липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) — в существующую диагностическую парадигму, основанную на оценке традиционных клиничко-анамнестических и инструментальных параметров.

Алгоритм реализует двухэтапный диагностический подход. На первом этапе всем пациентам проводится комплексный лабораторный скрининг, включающий определение уровней ЛСБ, вч-СРБ и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), наряду с оценкой стандартных критериев (длительность заболевания, контроль гликемии, наличие артериальной гипертензии и альбуминурии). На втором этапе, на основании комбинации полученных данных, формируются показания для углубленного инструментального обследования (суточного мониторинга артериального давления и расширенной эхокардиографии). Конечным результатом применения алгоритма является отнесение пациента к одной из трех клиничко-патогенетических градаций риска: относительно низкого, промежуточного/высокого или максимального индивидуального.

Принципиальным отличием предложенной схемы является не только раннее выявление пациентов с субклиническим поражением органов-мишеней, но и идентификация ведущего патогенетического компонента кардиоваскулярного риска — эндотоксин-индуцированного или воспалительного. Это создает объективные предпосылки для дифференциации последующего врачебного наблюдения и для выбора целевых превентивных вмешательств, потенциально направленных на модуляцию функции кишечного барьера и снижение активности системного воспаления.

Основные преимущества предлагаемой модели стратификации и ее научно-практическая значимость заключаются в следующем:

- Адресность к молодой когорте: алгоритм специально разработан для работы с пациентами молодого и среднего возраста с СД1, для которых классические шкалы неприменимы.
- Акцент на доклиническую стадию: стратификация проводится не по свершившимся событиям, а по признакам активного, но еще обратимого патологического процесса, что соответствует принципам превентивной медицины.
- Интеграция патогенетических механизмов: учет уровня ЛСБ позволяет выделить подгруппу пациентов, у которых сердечно-сосудистый риск потенцируется активным эндотоксин-опосредованным воспалением, что открывает путь для рассмотрения патогенетически обоснованной терапии.
- Клиническая управляемость: каждой категории риска соответствуют четкие диагностические критерии и подразумевается конкретная тактика ведения (от интенсивности наблюдения до агрессивности гипотензивной и липидснижающей терапии).
- Ресурсная эффективность: алгоритм предлагает не тотальное применение всех методов ко всем пациентам, а последовательный, поэтапный подход, что оптимизирует диагностический процесс.

Представленный алгоритм представляет собой конкретный инструмент для трансляции полученных исследовательских данных в клиническую практику, способствуя переходу к персонализированной, патогенетически обоснованной системе профилактики сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа, что в конечном итоге направлено на улучшение долгосрочного прогноза и качества жизни данной категории больных.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, особенно при коморбидном течении с артериальной гипертензией, формируется комплексный дисбаланс системы контроля над эндотоксинемией. Он характеризуется сочетанием повышенного уровня ЛСБ и вч-СРБ как маркеров хронической

иммунной активации с глубоким дефицитом защитных компонентов – бактерицидного белка BPI и липопротеинов высокой плотности. Этот дисбаланс не является простым следствием гипергликемии, а отражает более глубокие нарушения гомеостаза, тесно связанные с длительностью заболевания, развитием осложнений и присоединением АГ. Выявленные сильные корреляционные связи между уровнем ЛПВП, маркерами воспаления, параметрами функции почек и диастолической функции миокарда указывают на то, что оценка состояния липополисахарид-связывающих систем, в частности уровня ЛПВП, может служить важным интегральным показателем общего метаболически-воспалительного и кардиоренального риска у данной категории больных. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку стратегий коррекции выявленных нарушений (например, через воздействие на кишечный барьер или модуляцию синтеза защитных белков), что в перспективе может открыть новые пути для персонализированной профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СД1 выявлены существенные нарушения циркадного ритма АД: в группе с АГ преобладал патологический паттерн «найт-пикер» (33,3%), а в группе без АГ – «нон-диппер» (60%), что может отражать ранние субклинические изменения нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, еще не сопровождающиеся стойким повышением офисного АД.

2. У больных с СД1 концентрация в крови ЛПС достоверно не отличалась от величины данного показателя в группе здоровых лиц ($p > 0,05$), в то время как ЛСБ и вч-СРБ в группе больных с СД1 были достоверно повышены ($p < 0,001$). Установлено, что пациенты с СД1 и сопутствующей АГ характеризовались более низким уровнем ЛПС и ЛСБ и достоверно более высоким уровнем вч-СРБ по сравнению с пациентами СД1 без сопутствующей АГ ($p < 0,05$). При этом, у пациентов СД1 и АГ выявлено резкое снижение концентрации в крови ВРІ по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

3. ЛСБ продемонстрировал слабую положительную корреляционную взаимосвязь с максимальным зарегистрированным САД ($rs = 0,327$, $p = 0,023$). В группе пациентов с АГ уровень вч-СРБ положительно коррелировал с величиной утреннего подъема САД ($rs = 0,600$, $p = 0,047$) и с индексом ригидности артерий ($rs = 0,540$, $p = 0,001$). Уровень ЛПВП продемонстрировал отрицательную корреляционную взаимосвязь умеренной силы с вариабельностью САД ($rs = -0,653$, $p < 0,001$) и ДАД ($rs = -0,557$, $p = 0,001$). Выявлена положительная корреляция уровня триглицеридов с вариабельностью АД ($rs = 0,816$ для САД) и индексами отражения ($rs = 0,450$) и аугментации ($rs = 0,490$), $p < 0,001$.

4. Концентрация ЛПС положительно ассоциирована с показателями систолической ($Sm\ lat$: $rs = 0,447$, $p = 0,010$; $Sm\ sept$: $rs = 0,495$, $p = 0,004$) и ранней диастолической функции миокарда (e'_{lat} $p = 0,017$; e'_{sept} $p = 0,006$; e' сред. $p = 0,005$), при этом выявлена отрицательная корреляция с интегральным индексом диастолической дисфункции E/e' ($p = 0,017$). Концентрация ЛСБ положительно коррелировала с ИММЛЖ ($p = 0,006$). У пациентов с сопутствующей АГ высокий

ЛСБ ассоциировался с нарушением диастолической функции (отрицательная корреляция с $Sm\ lat$, $rs=-0,511$, $p=0,021$ и $e'sept$, $rs=-0,456$, $p=0,043$; положительная с E/e' , $rs=0,480$). Уровень вч-СРБ продемонстрировал сильную положительную корреляционную взаимосвязь с конечно-систолическим размером ЛЖ ($p<0,001$), толщиной МЖП ($p=0,004$), массой миокарда ЛЖ ($p=0,024$), индексом объема левого предсердия ($p=0,005$) и скоростью трансмитрального потока E ($p=0,005$). Установлена сильная отрицательная корреляция ЛПВП с массой миокарда ЛЖ ($rs=-0,615$) и толщиной МЖП ($rs=-0,659$), $p<0,001$.

5. У пациентов с СД1 и избыточным весом/ожирением уровень ЛПВП был достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ ($p<0,001$), а в подгруппе пациентов с СД1, сопутствующей АГ и ожирением отмечалось более низкое содержание ЛПВП ($p=0,01$).

6. Применение терапии иАПФ/БРА у пациентов с СД1 и АГ ассоциируется с более низкой концентрацией ЛПС ($p=0,029$) и ЛСБ ($p=0,035$) по сравнению с пациентами, не получавшими данную терапию.

7. В группе пациентов с СД1 в качестве наиболее значимых лабораторных маркеров для стратификации ССР определены ЛСБ, вч-СРБ и ЛПВП. Маркером риска гипертрофии миокарда является уровень $ЛСБ>8,02$ мкг/мл ($AUC=0,778$, $p=0,001$), при этом регрессионный анализ демонстрирует, что повышение ЛСБ на 1 мкг/мл ассоциировано с ростом индекса массы миокарда ЛЖ на $2,33$ г/м² ($p=0,001$). Дополнительным маркером структурного ремоделирования служат уровни вч-СРБ и ЛПВП: $1,62$ мг/л ($AUC=0,767$, $p=0,001$) с чувствительностью 80% и специфичностью 91,7% и $\leq 1,34$ ммоль/л ($AUC=0,736$, $p=0,001$) с чувствительностью 76,9% и специфичностью 77,3% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СД1 целесообразно проводить оценку состояния ЛПС-связывающих систем и системного воспаления для ранней стратификации ССР и риска развития и прогрессирования осложнений.

2. В комплексную оценку ССР у пациентов с СД1 и АГ рекомендуется включать ЭхоКГ с обязательной оценкой диастолической функции методом тканевой доплерографии, а также суточное мониторирование АД для выявления патологических паттернов изменения АД.

3. При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с СД1 и АГ следует учитывать потенциальные позитивные эффекты препаратов класса иАПФ/БРА, связанные с модуляцией эндотоксинемии.

4. Разработанный алгоритм стратификации ССР у пациентов с СД1 рекомендуется к апробации на этапе диспансерного наблюдения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в работе данные о дисфункции эндотоксин-связывающих систем и их взаимосвязи с кардиоренальным ремоделированием у пациентов с сахарным диабетом 1 типа формируют несколько перспективных направлений для дальнейших научных изысканий. В первую очередь, учитывая перекрёстный дизайн настоящего исследования, целесообразна организация долгосрочных проспективных когортных исследований. Это позволит установить причинно-следственные связи и определить прогностическую ценность динамики таких показателей, как липополисахарид-связывающий белок, бактерицидный белок BPI и уровень липопротеинов высокой плотности, в отношении темпов прогрессирования диабетической нефропатии и кардиомиопатии. Особый интерес представляет углублённое изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе выявленного модулирующего эффекта терапии иАПФ/БРА на параметры эндотоксинемии. Понимание того, как эти препараты влияют на проницаемость кишечного барьера, синтез белков острой фазы и клиренс липополисахарида, может открыть новые грани их органопротективных свойств. В связи с этим, логичным следующим шагом является разработка и оценка эффективности комплексных терапевтических стратегий, которые наряду с контролем гликемии и артериального давления будут целенаправленно воздействовать на коррекцию дисбаланса эндотоксин-связывающих систем, например, через влияние на микробиоту кишечника. Изучение состава микробиоты и степени бактериальной транслокации у пациентов с СД1 в зависимости от стажа заболевания, наличия осложнений и получаемой терапии представляется крайне актуальным для формирования персонализированных подходов к диагностике и лечению СД1, предотвращая развитие осложнений диабета и инвалидизацию молодого трудоспособного населения в будущем.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АФК	– активные формы кислорода
ББ	– бета-блокаторы
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВСС	– внезапная сердечная смерть
вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид 1
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДД	– диастолическая дисфункция
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФ	– диастолическая функция
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВ	– индекс времени
ИЛ-1	– интерлейкин-1
ИЛ-1 β	– интерлейкин-1-бета
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ	– индекс массы тела
ИОЛП	– индекс объема левого предсердия
ИФА	– иммуноферментный анализ
КДР ЛЖ	– конечно-диастолический размер левого желудочка
КИМ	– комплекс интима-медиа
КСР ЛЖ	– конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПС	– липополисахарид
ЛСБ	– липополисахарид-связывающий белок
МАЗБП	– метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МПО	– миелопероксидаза
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов
ОТС	– относительная толщина стенки
ОХС	– общий холестерин
ПАР	– популяционный атрибутируемый риск
ПЖ	– правый желудочек
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	– рибонуклеиновая кислота
САД	– систолическое артериальное давление
СД1	– сахарный диабет 1 типа
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СН	– сердечная недостаточность
СНС	– степень ночного снижения

СПВ	– скорость пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТР	– трикуспидальная регургитация
ТЗС ЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ТМБ	– тетраметилбензидиновый субстрат
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФНО- α	– фактор некроза опухоли-альфа
ФП	– фибрилляция предсердий
ФРСД	– федеральный регистр сахарного диабета
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЭА	– эндотоксиновая агрессия
ЭхоКГ	– эхокардиография
ASI	– индекс ригидности плечевых артерий (arterial stiffness index)
AUC	– площадь под кривой (area under curve)
BPI	– бактерицидный белок, увеличивающий проницаемость
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
HLA	– человеческий лейкоцитарный антиген
IDF	– Международная федерация диабета
NADPH	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
PAMP	– патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
SCORE2	– шкала оценки сердечно-сосудистого риска (the systematic coronary risk evaluation 2)

SCORE2- OP	– шкала оценки сердечно-сосудистого риска для лиц старше 70 лет (the systematic coronary risk evaluation 2 – older persons)
SMR	– стандартизированный коэффициент смертности
TLR4	– толл-подобные рецепторы 4 типа
ZO-1	– белок плотных контактов (белок Zonula occludens)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Окорочков, П. Л. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа / П. Л. Окорочков, И. А. Аниховская, И. Э. Волков, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 138–141.
2. Qin, X. The role of lipopolysaccharides in diabetic retinopathy / X. Qin, H. Zou // BMC Ophthalmology. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 86.
3. Gavin, P. G. The gut microbiota in type 1 diabetes: friend or foe? / P. G. Gavin, E. E. Hamilton-Williams // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2019. – Vol. 26, No. 4. – P. 207–212.
4. Al-Azzam, N. Hypertension prevalence and associated factors among patients with diabetes: a retrospective cross-sectional study from Jordan / N. Al-Azzam, S. Al-Azzam, L. Elsalem, R. Karasneh // Annals of Medicine and Surgery. – 2020. – Vol. 61. – P. 126–131.
5. Кобалава, Ж. Д. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Ставцева, Е. А. Троицкая, А. Ф. Сафарова, А. Е. Петросян // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3729.
6. Петрайкина, Е. Е. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг. / Е. Е. Петрайкина, Д. Н. Лаптев, И. Г. Воронцова, Н. А. Демидов, Ю. А. Ряполова // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 113–123.
7. Kheriji, N. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus and hypertension in North East Tunisia calling for efficient and effective actions / N. Kheriji, T. Dakhlaoui, W. Kamoun Rebai [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 12706.
8. Helleputte, S. Arterial stiffness in patients with type 1 diabetes and its comparison to cardiovascular risk evaluation tools / S. Helleputte, L. Van Bortel, F. Verbeke [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2022. – Vol. 21. – P. 97.

9. Jansson Sigfrids, F. Incidence rate patterns, cumulative incidence, and time trends for moderate and severe albuminuria in individuals diagnosed with type 1 diabetes aged 0–14 years: a population-based retrospective cohort study / F. Jansson Sigfrids, P. Groop, V. Harjutsalo // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2022. – Vol. 10, No. 7. – P. 489–498.
10. Burgos-Morón, E. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues / E. Burgos-Morón, Z. Abad-Jiménez, A. Marañón [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, No. 9. – P. 1385.
11. Alguwaihes, A. M. Gender differences in type 1 diabetes management and mental health burden: findings from a national survey in Saudi Arabia / A. M. Alguwaihes // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, No. 16. – P. 5777.
12. Ogle, G. D. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: results from the International Diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0 / G. D. Ogle, F. Wang, A. Haynes [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2025. – Vol. 225. – P. 112277.
13. Bell, K. J. The changing epidemiology of type 1 diabetes: a global perspective / K. J. Bell, S. J. Lain // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2025. – Vol. 27, Suppl. 6. – P. 3–14.
14. Федеральный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2022 год и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–129.
15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Europe – 2021 [Электронный ресурс] // International Diabetes Federation. – URL: <https://diabetesatlas.org/data-by-location/region/europe/> (дата обращения: 24.09.2025).
16. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова,

А. В. Железнякова, М. А. Исаков, Д. В. Сазонова, Н. Г. Мокрышева // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123.

17. Tomic, D. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults / D. Tomic, J. L. Harding, A. J. Jenkins, J. E. Shaw, D. J. Magliano // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2025. – Vol. 21, No. 2. – P. 92–104.

18. Kandemir, N. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: a 50-year, single-center experience / N. Kandemir, D. Vuralli, A. Ozon [et al.] // *Journal of Diabetes*. – 2024. – Vol. 16, No. 5. – P. e13562.

19. Pociot, F. Genetic risk factors for type 1 diabetes / F. Pociot, Å. Lernmark // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387, No. 10035. – P. 2331–2339.

20. Michalek, D. A. HLA-focused type 1 diabetes genetic risk prediction in populations of diverse ancestry / D. A. Michalek, C. Tern, C. C. Robertson, W.-M. Chen, S. Onengut-Gumuscu, S. S. Rich // *Diabetologia*. – 2025. – (в печати).

21. Quinn, L. M. Environmental determinants of type 1 diabetes: from association to proving causality / L. M. Quinn, F. S. Wong, P. Narendran // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 737964.

22. Bjerg, L. Duration of diabetes-related complications and mortality in type 1 diabetes: a national cohort study / L. Bjerg, S. Gudbjörnsdottir, S. Franzén [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. – 2021. – Vol. 50, No. 4. – P. 1250–1259.

23. Rawshani, A. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, No. 15. – P. 1407–1418.

24. Avdic, T. Non-coronary arterial outcomes in people with type 1 diabetes mellitus: a Swedish retrospective cohort study / T. Avdic, B. Eliasson, A. Rawshani [et al.] // *The Lancet Regional Health – Europe*. – 2024. – Vol. 39. – P. 100852.

25. Mesa, A. Cardiovascular disease in women with type 1 diabetes: a narrative review and insights from a population-based cohort analysis / A. Mesa, J. Franch-Nadal, E. Navas, D. Mauricio // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24, No. 1. – P. 217.

26. Chen, T. K. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review / T. K. Chen, D. H. Knicely, M. E. Grams // JAMA. – 2019. – Vol. 322, No. 13. – P. 1294–1304.
27. Lin, X. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 / X. Lin, Y. Xu, X. Pan [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – P. 14790.
28. Adamik, B. The importance of early detection of endotoxemia / B. Adamik, J. Smiechowicz, A. Kübler // Innate Immunity. – 2016. – Vol. 22, No. 7. – P. 503–509.
29. Ashraf, K. U. Structural basis of lipopolysaccharide maturation by the O-antigen ligase / K. U. Ashraf, R. Nygaard, O. N. Vickery [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 604. – P. 371–376.
30. Raina, S. Lipopolysaccharide: recent advances in its biosynthesis and controlling cell envelope homeostasis / S. Raina, G. Klein // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, No. 16. – P. 7705.
31. Ebbensgaard, A. The role of outer membrane proteins and lipopolysaccharides for the sensitivity of Escherichia coli to antimicrobial peptides / A. Ebbensgaard, H. Mordhorst, F. M. Aarestrup, E. B. Hansen // Frontiers in Microbiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 2153.
32. Klein, G. Regulated assembly of LPS, its structural alterations and cellular response to LPS defects / G. Klein, S. Raina // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, No. 2. – P. 356.
33. Whitfield, C. Lipopolysaccharide O-antigens—bacterial glycans made to measure / C. Whitfield, D. M. Williams, S. D. Kelly // Journal of Biological Chemistry. – 2020. – Vol. 295, No. 30. – P. 10593–10609.
34. Gorman, A. Lipopolysaccharide structure and the phenomenon of low endotoxin recovery / A. Gorman, A. P. Golovanov // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2022. – Vol. 180. – P. 289–307.
35. Baba, T. Construction of Escherichia coli K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection / T. Baba, T. Ara, M. Hasegawa [et al.] // Molecular Systems Biology. – 2006. – Vol. 2. – P. 2006.0008.

36. Furevi, A. Elucidation of the O-antigen structure of *Escherichia coli* O93 and characterization of its biosynthetic genes / A. Furevi, J. Stähle, C. Muheim [et al.] // *Glycobiology*. – 2023. – Vol. 33, No. 4. – P. 289–300.
37. Fux, A. C. Heterogeneity of lipopolysaccharide as source of variability in bioassays and LPS-binding proteins as remedy / A. C. Fux, C. Casonato Melo, S. Michelini [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 9. – P. 8395.
38. Saha, S. Lipid A heterogeneity and its role in the host interactions with pathogenic and commensal bacteria / S. Saha, E. Pupo, A. Zariri, P. van der Ley // *MicroLife*. – 2022. – Vol. 3. – P. uqac011.
39. Bojkovic, J. Characterization of an *Acinetobacter baumannii* lptD deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis / J. Bojkovic, D. L. Richie, D. A. Six [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2015. – Vol. 198, No. 4. – P. 731–741.
40. Klein, G. Molecular basis of lipopolysaccharide heterogeneity in *Escherichia coli*: envelope stress-responsive regulators control the incorporation of glycoforms with a third 3-deoxy- α -D-manno-oct-2-ulosonic acid and rhamnose / G. Klein, B. Lindner, H. Brade, S. Raina // *Journal of Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 286, No. 50. – P. 42787–42807.
41. Kawasaki, K. Lipid A 3'-O-deacylation by *Salmonella* outer membrane enzyme LpxR modulates the ability of lipid A to stimulate Toll-like receptor 4 / K. Kawasaki, M. Teramoto, R. Tatsui, S. Amamoto // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2012. – Vol. 428, No. 3. – P. 343–347.
42. Tume, R. The balance between proinflammatory, “bad”, and immunomodulatory, “good”, lipopolysaccharide for understanding gut-derived systemic inflammation / R. Tume, S. El Sherbiny, R. Bono [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1588129.
43. Magnuson, D. K. Human endothelial cell adhesiveness for neutrophils, induced by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in vitro, is inhibited by *Bacteroides*

fragilis lipopolysaccharide / D. K. Magnuson, A. Weintraub, T. H. Pohlman, R. V. Maier // *Journal of Immunology*. – 1989. – Vol. 143, No. 9. – P. 3025–3030.

44. Yoshimura, A. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* are antagonists for human toll-like receptor 4 / A. Yoshimura, T. Kaneko, Y. Kato, D. T. Golenbock, Y. Hara // *Infection and Immunity*. – 2002. – Vol. 70, No. 1. – P. 218–225.

45. Slocum, C. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation / C. Slocum, S. R. Coats, N. Hua [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2014. – Vol. 10, No. 7. – P. e1004215.

46. Klein, G. *Escherichia coli* K-12 suppressor-free mutants lacking early glycosyltransferases and late acyltransferases: minimal lipopolysaccharide structure and induction of envelope stress response / G. Klein, B. Lindner, W. Brabetz, H. Brade, S. Raina // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 284, No. 23. – P. 15369–15389.

47. Яковлев, М. Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология / М. Ю. Яковлев; Российская академия наук Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии Министерство здравоохранения Российской Федерации Российский национальный исследовательский Медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва: Наука, 2021. – 184 с. – ISBN 978-5-02-040858-6.

48. Kawahara, K. Variation, modification and engineering of lipid A in endotoxin of gram-negative bacteria / K. Kawahara // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, No. 5. – P. 2281.

49. Opal, S. M. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock / S. M. Opal, P. J. Scannon, J. L. Vincent [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 1999. – Vol. 180, No. 5. – P. 1584–1589.

50. Kinoshita, M. Immune mechanisms underlying susceptibility to endotoxin shock in aged hosts: implication in age-augmented generalized Shwartzman reaction /

M. Kinoshita, M. Nakashima, H. Nakashima, S. Seki // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, No. 13. – P. 3260.

51. Suffredini, A. F. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin / A. F. Suffredini, R. E. Fromm, M. M. Parker [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1989. – Vol. 321, No. 5. – P. 280–287.

52. Marshall, J. C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? / J. C. Marshall // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 41, Suppl. 7. – P. S470–S480.

53. Jian, E. The metabolic endotoxemia and gut microbiota: research trajectories and hot trends across the centuries (1999–2024) / E. Jian, M. Wang, Z. Zhang [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1634803.

54. Jiang, D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: a new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases / D. Jiang, Y. Yang, D. Li // Cell Proliferation. – 2017. – Vol. 50, No. 2. – P. e12332.

55. Bannerman, D. D. Direct effects of endotoxin on the endothelium: barrier function and injury / D. D. Bannerman, S. E. Goldblum // Laboratory Investigation. – 1999. – Vol. 79, No. 10. – P. 1181–1199.

56. Cani, P. D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, No. 7. – P. 1761–1772.

57. Noncommunicable diseases [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения: 31.03.2026).

58. Blanchard, C. Sleeve gastrectomy alters intestinal permeability in diet-induced obese mice / C. Blanchard, F. Moreau, J. Chevalier [et al.] // Obesity Surgery. – 2017. – Vol. 27, No. 10. – P. 2590–2598.

59. Liang, H. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle / H. Liang, S. E. Hussey, A. Sanchez-Avila, P. Tantiwong, N. Musi // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 5. – P. e63983.

60. Pussinen, P. J. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes / P. J. Pussinen, A. S. Havulinna, M. Lehto, J. Sundvall, V. Salomaa // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, No. 2. – P. 392–397.
61. Jin, R. Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / R. Jin, A. Willment, S. S. Patel [et al.] // *International Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 560620.
62. Netto Candido, T. L. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet / T. L. Netto Candido, J. Bressan, R. C. G. Alfenas // *Nutrición Hospitalaria*. – 2018. – Vol. 35, No. 6. – P. 1432–1440.
63. Devkota, S. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice / S. Devkota, Y. Wang, M. W. Musch [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 487, No. 7405. – P. 104–108.
64. Schroeder, B. O. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease / B. O. Schroeder, F. Bäckhed // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22, No. 10. – P. 1079–1089.
65. Belkaid, Y. Homeostatic immunity and the microbiota / Y. Belkaid, O. J. Harrison // *Immunity*. – 2017. – Vol. 46, No. 4. – P. 562–576.
66. Nicholson, J. K. Host-gut microbiota metabolic interactions / J. K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // *Science*. – 2012. – Vol. 336, No. 6086. – P. 1262–1267.
67. Turner, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease / J. R. Turner // *Nature Reviews Immunology*. – 2009. – Vol. 9, No. 11. – P. 799–809.
68. Lynch, S. V. The human intestinal microbiome in health and disease / S. V. Lynch, O. Pedersen // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, No. 24. – P. 2369–2379.
69. Wahlström, A. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism / A. Wahlström, S. I. Sayin, H. U. Marschall, F. Bäckhed // *Cell Metabolism*. – 2016. – Vol. 24, No. 1. – P. 41–50.

70. Fu, Y. Structural insight into TLR4/MD-2 activation by synthetic LPS mimetics with distinct binding modes / Y. Fu, H. Kim, D. S. Lee [et al.] // *Nature Communications*. – 2025. – Vol. 16. – P. 4164.
71. Saravanan, R. Structural basis for endotoxin neutralisation and anti-inflammatory activity of thrombin-derived C-terminal peptides / R. Saravanan, D. A. Holdbrook, J. Petrlova [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 2762.
72. O'Neill, L. A. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity / L. A. O'Neill, D. Golenbock, A. G. Bowie // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – Vol. 13, No. 6. – P. 453–460.
73. Ciesielska, A. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling / A. Ciesielska, M. Matyjek, K. Kwiatkowska // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2021. – Vol. 78, No. 4. – P. 1233–1261.
74. Poesen, R. Associations of soluble CD14 and endotoxin with mortality, cardiovascular disease, and progression of kidney disease among patients with CKD / R. Poesen, A. Ramezani, K. Claes [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. 1525–1533.
75. Бабаев, М. А. Адсорбционные возможности различных экстракорпоральных устройств по очистке крови от липополисахарида в условиях его нарастающей концентрации. (Стендовый эксперимент *in vitro* на фетальной бычьей сыворотке) / М. А. Бабаев, О. В. Дымова, Н. А. Матвеева, А. А. Еременко // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 5. – С. 40–47.
76. Luo, R. An examination of the LPS-TLR4 immune response through the analysis of molecular structures and protein-protein interactions / R. Luo, Y. Yao, Z. Chen, X. Sun // *Cell Communication and Signaling*. – 2025. – Vol. 23, No. 1. – P. 142.
77. Tsukamoto, H. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK ϵ -IRF3 axis activation / H. Tsukamoto, S. Takeuchi, K. Kubota [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293, No. 26. – P. 10186–10201.

78. Carnevale, R. Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: implication for myocardial infarction / R. Carnevale, S. Sciarretta, V. Valenti [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, No. 33. – P. 3156–3165.

79. Violi, F. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease / F. Violi, V. Cammisotto, S. Bartimoccia [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2023. – Vol. 20, No. 1. – P. 24–37.

80. Яцков, И. А. Дисбаланс эндотоксин-связывающих систем у пациентов с диабетом 1-го типа / И. А. Яцков, В. А. Белоглазов, Е. С. Агеева, И. Н. Репинская, Р. Х. Усеинова, Ю. С. Саенко // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2025. – Т. 10, № 3. – С. 91–98.

81. Пикуза, А. В. Антиэндотоксиновый иммунитет и активность нейтрофилов при гнойно-некротическом воспалении стоп на фоне диабета / А. В. Пикуза, А. М. Закиров, А. Х. Денер, Э. И. Абдирахманова, Д. М. Басаркина // *Амбулаторная хирургия*. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 98–106.

82. Anhê, F. F. Metabolic endotoxemia is dictated by the type of lipopolysaccharide / F. F. Anhê, N. G. Barra, J. F. Cavallari, B. D. Henriksbo, J. D. Schertzer // *Cell Reports*. – 2021. – Vol. 36, No. 11. – P. 109691.

83. Alimbekova, L. Arterial hypertension: a modern view of the problem (literature review) / L. Alimbekova, M. Dauletova, D. Rakhimberdiev // *Yassawi Journal of Health Sciences*. – 2025. – Vol. 1. – P. 17–26.

84. Virdis, A. Rationale for the use of fixed combination therapies with angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers in patients with essential hypertension and high cardiovascular risk: a consensus document from the Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC) / A. Virdis, G. Tocci, M. L. Muiesan [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2026. – Vol. 33. – P. 13–23.

85. Fuchs, F. D. High blood pressure and cardiovascular disease / F. D. Fuchs, P. K. Whelton // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75, No. 2. – P. 285–292.

86. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398, No. 10304. – P. 957–980.

87. Liu, A. B. Global prevalence and disability-adjusted life years of hypertensive heart disease: a trend analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 / A. B. Liu, Y. X. Lin, T. T. Meng [et al.] // *Journal of Global Health*. – 2024. – Vol. 14. – P. 04172.

88. Roth, G. A. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, No. 25. – P. 2982–3021.

89. Долгалёв, И. В. Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20–59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование / И. В. Долгалёв, А. Ю. Иванова, А. Ю. Шипхинева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22, № 8. – С. 3602.

90. Бойцов, С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 3007.

91. Баланова, Ю. А. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 482–491.

92. Stanaway, J. D. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / J. D. Stanaway, A. Afshin, E. Gakidou [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392, No. 10159. – P. 1923–1994.

93. Zhou, D. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study / D. Zhou, B. Xi, M. Zhao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 9418.
94. Tomlinson, S. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathogenesis, treatment, and health disparities / S. Tomlinson // *Hearts*. – 2025. – Vol. 6, No. 3. – P. 18.
95. Kassab, V. P. Evaluation of early diagnosis and progression to heart failure with preserved ejection fraction: a retrospective study in patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy / V. P. Kassab, L. G. O. Oldra, G. S. Milanesi [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 440. – P. 133672.
96. Umashankar, D. R. Assessment of the Sokolow Lyons criteria of left ventricular hypertrophy in comparison with echocardiography in hypertensive patients / D. R. Umashankar, T. R. T. Reddy // *South Eastern European Journal of Public Health*. – 2024. – P. 1264–1270.
97. Grassi, G. High blood pressure with elevated resting heart rate: a high risk “sympathetic” clinical phenotype / G. Grassi, R. Dell’Oro, M. Bombelli, C. Cuspidi, F. Quarti-Trevano // *Hypertension Research*. – 2023. – Vol. 46, No. 10. – P. 2318–2325.
98. Takahashi, M. K. N. Hypertension may associate with cerebral small vessel disease and infarcts through the pathway of intracranial atherosclerosis / M. K. N. Takahashi, R. S. Paradela, L. T. Grinberg [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2025. – Vol. 145. – P. 84–95.
99. Abdulrahman, H. Hypertension and Alzheimer’s disease pathology at autopsy: a systematic review / H. Abdulrahman, J. W. van Dalen, M. den Brok [et al.] // *Alzheimer’s & Dementia*. – 2022. – Vol. 18, No. 11. – P. 2308–2326.
100. Delrue, C. Beyond blood pressure: emerging pathways and precision approaches in hypertension-induced kidney damage / C. Delrue, M. M. Speeckaert // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, No. 15. – P. 7606.
101. Camargo, L. L. Reactive oxygen species in hypertension / L. L. Camargo, F. J. Rios, A. C. Montezano, R. M. Touyz // *Nature Reviews Cardiology*. – 2025. – Vol. 22, No. 1. – P. 20–37.

102. Pichler, R. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets / R. Pichler, M. Afkarian, B. P. Dieter, K. R. Tuttle // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2017. – Vol. 312, No. 4. – P. F716–F731.

103. Waheed, Y. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease / Y. Waheed, F. Yang, D. Sun // *Korean Journal of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 36, No. 6. – P. 1281–1293.

104. Anyaogu, C. N. Impact of blood pressure control on stroke and myocardial infarction risk in hypertensive patients with and without diabetes: a narrative review / C. N. Anyaogu, P. A. Momodu, O. E. Okobi [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, No. 7. – P. e88984.

105. Chauhan, K. The cardiovascular evaluation of candidates for living kidney donation / K. Chauhan, N. Garg, M. R. Wolff, D. A. Mandelbrot, R. Dhingra // *Transplantation Reviews*. – 2026. – Vol. 40, No. 2. – P. 100990.

106. Peng, X. The link between adherence to antihypertensive medications and mortality rates in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / X. Peng, L. Wan, B. Yu, J. Zhang // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2025. – Vol. 25, No. 1. – P. 145.

107. Chowdhury, R. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, No. 38. – P. 2940–2948.

108. Бойцов, С. А. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии / С. А. Бойцов, Ю. А. Карпов, Н. А. Логунова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 5202.

109. Cheon, D. Y. Cardiovascular risk across blood pressure categories defined by the 2024 ESC and 2023 ESH hypertension guidelines: insights from a Korean nationwide cohort study / D. Y. Cheon, K. D. Han, Y. J. Lee [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2025. – (в печати).

110. Satoh, M. Long-term risk of cardiovascular mortality according to age group and blood pressure categories of the latest guideline / M. Satoh, T. Ohkubo, K. Miura [et al.] // *Hypertension Research*. – 2025. – Vol. 48. – P. 1428–1433.
111. Verhaar, B. J. H. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review / B. J. H. Verhaar, A. Prodan, M. Nieuwdorp, M. Muller // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, No. 10. – P. 2982.
112. Louca, P. Gut microbiome diversity and composition is associated with hypertension in women / P. Louca, A. Nogal, P. M. Wells [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39, No. 9. – P. 1810–1816.
113. Butler, H. M. Salt-sensitive hypertension: role of endothelial and vascular dysfunction and sex / H. M. Butler, M. K. McCrorey, L. Palygina, R. Lacey, J. P. Van Beusecum // *Frontiers in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1565962.
114. Oyama, J. Gut microbiota and hypertension / J. Oyama, K. Node // *Hypertension Research*. – 2019. – Vol. 42. – P. 741–743.
115. Cui, X. Research progress on the correlation between hypertension and gut microbiota / X. Cui, T. Zhang, T. Xie [et al.] // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. – 2024. – Vol. 17. – P. 2371–2387.
116. Loffredo, L. Metabolic endotoxemia and arterial stiffness in diabetes / L. Loffredo, F. Violi // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 131, No. 6. – P. 555–557.
117. Cai, R. Tumor necrosis factor alpha deficiency improves endothelial function and cardiovascular injury in deoxycorticosterone acetate/salt-hypertensive mice / R. Cai, Y. Hao, Y. Y. Liu [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3921074.
118. Muniandy, K. Suppression of proinflammatory cytokines and mediators in LPS-induced RAW 264.7 macrophages by stem extract of *Alternanthera sessilis* via the inhibition of the NF- κ B pathway / K. Muniandy, S. Gothai, K. M. H. Badran [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3430684.
119. Merk, D. Dose-dependent effects of lipopolysaccharide on the endothelium—sepsis versus metabolic endotoxemia-induced cellular senescence / D.

Merk, F. F. Cox, P. Jakobs, S. Prömel, J. Altschmied, J. Haendeler // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13, No. 4. – P. 443.

120. Mendes, L. Melatonin and vascular function / L. Mendes, M. Queiroz, C. M. Sena // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13, No. 6. – P. 747.

121. Lin, W. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: the new progress / W. Lin, H. Chen, X. Chen, C. Guo // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 132.

122. Fountain, J. H. Physiology, renin angiotensin system [Электронный ресурс] / J. H. Fountain, J. Kaur, S. L. Lappin // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/> (дата обращения: 30.12.2025).

123. Severino, A. The microbiome-driven impact of western diet in the development of noncommunicable chronic disorders / A. Severino, E. Tohumcu, L. Tamai [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 72. – P. 101923.

124. Derrien, M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium / M. Derrien, E. E. Vaughan, C. M. Plugge, W. M. de Vos // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 2004. – Vol. 54, No. 5. – P. 1469–1476.

125. Мехтиев, С. Н. Роль повышенной проницаемости кишечника в развитии и прогрессировании заболеваний печени / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, О. М. Берко, А. М. Колодкин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2023. – № 12. – С. 130–139.

126. Wang, Y. Trends in intestinal aging: from underlying mechanisms to therapeutic strategies / Y. Wang, X. Zhang, M. Qing [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2025. – Vol. 15, No. 7. – P. 3372–3403.

127. Wiedermann, C. J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study / C. J. Wiedermann, S. Kiechl, S. Dunzendorfer [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34, No. 7. – P. 1975–1981.

128. Белоглазов, В. А. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия / В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, Е. Д. Кумельский, В. В. Половинкина // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 320–326.

129. Jiao, Y. Intraperitoneal versus intranasal administration of lipopolysaccharide in causing sepsis severity in a murine model: a preliminary comparison / Y. Jiao, C. S. W. Tong, L. Zhao [et al.] // Laboratory Animal Research. – 2024. – Vol. 40, No. 1. – P. 18.

130. Hobai, I. A. Lipopolysaccharide and cytokines inhibit rat cardiomyocyte contractility in vitro / I. A. Hobai, J. C. Morse, D. A. Siwik, W. S. Colucci // Journal of Surgical Research. – 2015. – Vol. 193, No. 2. – P. 888–901.

131. Hobai, I. A. Distinct myocardial mechanisms underlie cardiac dysfunction in endotoxemic male and female mice / I. A. Hobai, K. Aziz, E. S. Buys [et al.] // Shock. – 2016. – Vol. 46, No. 6. – P. 713–722.

132. Ebner, N. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure / N. Ebner, G. Földes, L. Schomburg [et al.] // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2015. – Vol. 87. – P. 48–53.

133. Lepper, P. M. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease—results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC) / P. M. Lepper, M. E. Kleber, T. B. Grammer [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219, No. 1. – P. 291–297.

134. Stevens, L. A. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance / L. A. Stevens, G. Viswanathan, D. E. Weiner // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2010. – Vol. 17, No. 4. – P. 293–301.

135. Mogensen, C. E. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes / C. E. Mogensen // Journal of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 254, No. 1. – P. 45–66.

136. Yun, J. S. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes / J. S. Yun, S. H. Ko // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 123. – P. 154838.

137. Sugandh, F. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine / F. Sugandh, M. Chandio, F. Raveena [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, No. 8. – P. e43697.

138. McBride, H. M. Mitochondria: more than just a powerhouse / H. M. McBride, M. Neuspiel, S. Wasiak // *Current Biology*. – 2006. – Vol. 16, No. 14. – P. R551–R560.

139. Piepoli, M. F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, No. 29. – P. 2315–2381.

140. Горбунов, В. М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике / В. М. Горбунов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 3456.

141. Fucile, I. Blood pressure and lipid profile in hypertensive patients post the first COVID-19 lockdown: “brief letter for publication” / I. Fucile, M. V. Manzi, C. Mancusi // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2021. – Vol. 28, No. 5. – P. 493–494.

142. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36, No. 10. – P. 1953–2041.

143. Gordin, D. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes (The FinnDiane Study) / D. Gordin, J. Wadén, C. Forsblom [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, No. 4. – P. 886–891.

144. Dost, A. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes / A. Dost, C. Klinkert, T. Kapellen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, No. 4. – P. 720–725.

145. Hermida, R. C. Hypertension: new perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk / R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. R. Fernández, A. Mojón, M. H. Smolensky // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 48, No. 5. – P. e12909.

146. Manea, V. The predictive risk factors associated with non-dipper profile in patients with type 2 diabetes and hypertension / V. Manea, D. C. Leucuța, C. Pop, M. I. Popescu // *Medicine and Pharmacy Reports*. – 2024. – Vol. 97, No. 3. – P. 270–279.

147. Perloff, D. Ambulatory blood pressure measurements, prognostic implications / D. Perloff, M. Sokolow // *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. – 1991. – Vol. 84, Spec. No. 3. – P. 21–27.

148. James, S. Blood pressure in adolescents and young adults with type 1 diabetes: data from the Australasian Diabetes Data Network registry / S. James, L. Perry, J. Lowe [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2023. – Vol. 60. – P. 797–803.

149. Ogle, G. D. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition / G. D. Ogle, S. James, D. Dabelea [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 183. – P. 109083.

150. Seeman, T. Correction to: masked hypertension in healthy children and adolescents: who should be screened? / T. Seeman, T. Šuláková, S. Stabouli // *Current Hypertension Reports*. – 2023. – Vol. 25, No. 11. – P. 421.

151. Chung, J. Prevalence of pediatric masked hypertension and risk of subclinical cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis / J. Chung, C. Robinson, L. Sheffield [et al.] // *Hypertension*. – 2023. – Vol. 80, No. 11. – P. 2280–2292.

152. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786.

153. Мацкеплишвили, С. Т. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024 / С. Т. Мацкеплишвили, М. А. Саидова, М. Ю. Мироненко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 6271.

154. Fedulovs, A. Association of endotoxemia with low-grade inflammation, metabolic syndrome and distinct response to lipopolysaccharide in type 1 diabetes / A. Fedulovs, L. Pahirko, K. Jekabsons [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, No. 12. – P. 3269.

155. Aravindhan, V. Chronic endotoxemia in subjects with type-1 diabetes is seen much before the onset of microvascular complications / V. Aravindhan, V. Mohan, N. Arunkumar, S. Sandhya, S. Babu // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. e0137618.

156. Beloglazov, V. Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus / V. Beloglazov, I. Yatskov, E. Ageeva, L. Dubuske // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2024. – Vol. 133, No. 6, Suppl. – P. S62.

157. Ryu, T. Class-specific effects of ARBs versus ACE inhibitors on survival and cardiovascular outcomes in MASLD / T. Ryu, Y. J. Seo, J. Lee, J. W. Han, H. Yang, K. Yang // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, No. 20. – P. 10061.

158. Wang, E. M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers impact on the gut microbiome: a systematic review / E. M. Wang, A. Shremo Msdi, V. N. Quach [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1685424.

159. Mastoor, Z. Renin–angiotensin system in liver metabolism: gender differences and role of incretins / Z. Mastoor, Y. Diz-Chaves, L. C. González-Matías, F. Mallo // Metabolites. – 2022. – Vol. 12, No. 5. – P. 411.

160. Julián, M. T. The double burden: type 1 diabetes and heart failure—a comprehensive review / M. T. Julián, A. Pérez-Montes de Oca, J. Julve, N. Alonso // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. 65.
161. Ritchie, R. H. Basic mechanisms of diabetic heart disease / R. H. Ritchie, E. D. Abel // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 126, No. 11. – P. 1501–1525.
162. Kuo, F. Y. The direct effect of lipopolysaccharide on an isolated heart is different from the effect on cardiac myocytes in vitro / F. Y. Kuo, S. P. Lee, J. T. Cheng, M. C. Wu // *Archives of Medical Science*. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 216–228.
163. Chen, R. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential / R. Chen, J. Zou, J. Chen, X. Zhong, R. Kang, D. Tang // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2025. – Vol. 10, No. 1. – P. 216.
164. Kim, E. J. Global burden of disease due to high body mass index and projections to 2040: a study based on the Global Burden of Disease Study 2019 / E. J. Kim, Y. Park, S. Park, M. Jakovljevic, M. Lee // *International Journal of Health Planning and Management*. – 2025. – Vol. 40, No. 5. – P. 1069–1082.
165. Баланова, Ю. А. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 164–174.
166. Swasey, K. K. Trends in cardiovascular risk factor management in type 1 diabetes by sex / K. K. Swasey, T. J. Orchard, T. Costacou // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2018. – Vol. 32, No. 4. – P. 411–417.
167. Gomes, J. M. G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review / J. M. G. Gomes, J. A. Costa, R. C. G. Alfenas // *Metabolism*. – 2017. – Vol. 68. – P. 133–144.
168. Li, H. Gut dysbiosis contributes to SCFAs reduction-associated adipose tissue macrophage polarization in gestational diabetes mellitus / H. Li, S. Liu, H. Chen [et al.] // *Life Sciences*. – 2024. – Vol. 350. – P. 122744.

169. Lithovius, R. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes / R. Lithovius, P. H. Groop // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2023. – Vol. 197. – P. 110564.

170. Lithovius, R. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes / R. Lithovius, D. Gordin, C. Forsblom [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – P. 1935–1945.

171. Mateo-Gavira, I. Nocturnal blood pressure is associated with the progression of microvascular complications and hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus / I. Mateo-Gavira, F. J. Vélchez-López, M. V. García-Palacios, F. Carral-San Laureano, S. Jiménez-Carmona, M. Aguilar-Diosdado // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2016. – Vol. 30, No. 7. – P. 1326–1332.

172. Spallone, V. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients / V. Spallone, M. Maiello, R. Morganti [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2007. – Vol. 21. – P. 381–386.

173. Lurbe, E. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients / E. Lurbe, J. Redon, J. M. Pascual, J. Tacons, V. Alvarez // *Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 19, No. 8. – P. 1421–1428.

174. Mertens, J. Hepatopathy associated with type 1 diabetes: distinguishing non-alcoholic fatty liver disease from glycogenic hepatopathy / J. Mertens, C. De Block, M. Spinhoven, A. Driessen, S. M. Francque, W. J. Kwanten // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 768576.

175. Khalid, M. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives / M. Khalid, G. Petroianu, A. Adem // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, No. 4. – P. 542.

176. Levels, J. H. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin / J. H. Levels, P. R. Abraham, A. van den Ende, S. J. van Deventer // *Infection and Immunity*. – 2001. – Vol. 69, No. 5. – P. 2821–2828.

177. Kitchens, R. L. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins / R.

L. Kitchens, P. A. Thompson, R. S. Munford, G. E. O'Keefe // *Journal of Lipid Research*. – 2003. – Vol. 44, No. 12. – P. 2339–2348.

178. Pajkrt, D. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia / D. Pajkrt, J. E. Doran, F. Koster [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 1996. – Vol. 184, No. 5. – P. 1601–1608.

179. Lassenius, M. I. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M. I. Lassenius, K. H. Pietiläinen, K. Kaartinen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, No. 8. – P. 1809–1815.

180. Levels, J. H. High-density lipoprotein proteome dynamics in human endotoxemia / J. H. Levels, P. Geurts, H. Karlsson [et al.] // *Proteome Science*. – 2011. – Vol. 9, No. 1. – P. 34.

181. Chien, J. Y. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis / J. Y. Chien, J. S. Jerng, C. J. Yu, P. C. Yang // *Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 33, No. 8. – P. 1688–1693.

182. Levine, D. M. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein / D. M. Levine, T. S. Parker, T. M. Donnelly, A. Walsh, A. L. Rubin // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1993. – Vol. 90, No. 24. – P. 12040–12044.

183. Yao, Z. Blood-borne lipopolysaccharide is rapidly eliminated by liver sinusoidal endothelial cells via high-density lipoprotein / Z. Yao, J. M. Mates, A. M. Cheplowitz [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 197, No. 6. – P. 2390–2399.

184. Cabral, F. Stabilin receptors clear LPS and control systemic inflammation / F. Cabral, M. Al-Rahem, J. Skaggs [et al.] // *iScience*. – 2021. – Vol. 24, No. 11. – P. 103337.

185. Tang, Y. Association between left ventricular remodeling and lipid profiles in obese children: an observational study / Y. Tang, G. B. Yang, J. Chen, Y. Chen, L. C. Hua // *Frontiers in Pediatrics*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1308887.

186. Toth, P. P. Pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers: addressing comorbidities by optimizing hypertension therapy / P. P. Toth // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 42–51.

187. Nehme, A. Efficiency and specificity of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases: how to achieve better end-organ protection? / A. Nehme, K. Zibara // *Hypertension Research*. – 2017. – Vol. 40. – P. 903–909.

188. Tom, B. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism / B. Tom, A. Dendorfer, R. de Vries, P. R. Saxena, A. H. Jan Danser // *British Journal of Pharmacology*. – 2002. – Vol. 137, No. 2. – P. 276–284.